



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY



## **Infección por el Virus Linfotrópico de Células T humanas (HTLV)**

*Revisión bibliográfica sobre métodos diagnósticos utilizados, principales patologías y opciones terapéuticas disponibles a nivel mundial y en Uruguay.*

**Investigadores:** Br. Lucía Alonso

<sup>1</sup>, Br. Gezica Freitas <sup>1</sup>, Br. Agustina Merladett <sup>1</sup>, Br. Florencia Padilla <sup>1</sup>, Br. Ana Paula Severo<sup>1</sup>, Br. Agustín Silva<sup>1</sup>.

**Orientadores:** Prof. Adj. Dr. Martín Fló <sup>2</sup>, Prof. Asis. Dra. Florencia Rammauro <sup>2</sup>.

**Filiaciones:** <sup>1</sup> Ciclo de Metodología Científica II 2024 - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

**Instituciones:** <sup>2</sup> Departamento de Inmunobiología - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

## **ÍNDICE**

|                                                                    |           |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Resumen.....</b>                                                | <b>2</b>  |
| <b>Palabras claves.....</b>                                        | <b>2</b>  |
| <b>Abstract.....</b>                                               | <b>2</b>  |
| <b>Marco teórico</b>                                               |           |
| Virus Linfotrópico de células T humanas. Generalidades.....        | 3         |
| Prevalencia y epidemiología.....                                   | 4         |
| Métodos de tamizaje y algoritmo diagnóstico .....                  | 7         |
| Métodos diagnósticos utilizados en Uruguay.....                    | 8         |
| Principales patologías asociadas al HTLV-I.                        |           |
| Leucemia/linfoma de células T en adultos .....                     | 10        |
| Mielopatía asociada al HTLV o paraparesia espástica tropical ..... | 11        |
| Enfermedades poco frecuentes asociadas al HTLV.....                | 13        |
| Reporte de casos en Uruguay.....                                   | 13        |
| Tratamientos actuales disponibles y novedades terapéuticas.....    | 14        |
| Terapia antirretroviral.....                                       | 14        |
| Novedades en Terapia molecular y genética.....                     | 17        |
| Vacunas.....                                                       | 18        |
| Generalidades en cuanto a medidas de prevención primaria.....      | 18        |
| <b>Objetivos</b>                                                   |           |
| Objetivo general.....                                              | 20        |
| Objetivos específicos.....                                         | 20        |
| <b>Metodología.....</b>                                            | <b>21</b> |
| <b>Discusión.....</b>                                              | <b>21</b> |
| <b>Conclusiones y desafíos.....</b>                                | <b>23</b> |
| Conclusión final.....                                              | 26        |
| <b>Bibliografía.....</b>                                           | <b>27</b> |
| <b>Agradecimiento .....</b>                                        | <b>30</b> |
| <b>Graphical abstracts.....</b>                                    | <b>30</b> |

**Resumen.** El virus linfotrópico de células T humanas (HTLV) es un retrovirus perteneciente a la familia retroviridae. En nuestro país, se realiza de manera protocolizada, desde el año 2000, el tamizaje para HTLV-I/II en donantes de sangre. El presente trabajo consta de una revisión narrativa de la bibliografía disponible con el fin de dar a conocer las principales patologías que se han visto asociadas a la infección y sus eventuales tratamientos, aportar información en cuanto a las formas de transmisión de este virus y sus principales medidas de prevención. Concomitantemente, se ha propuesto analizar las técnicas de tamizaje y diagnósticas existentes para este virus en nuestro país. Metodología: se revisaron bases de datos bibliográficas (e.g. PUBMED, uptodate, timbó, cochrane, etc). Se realizaron visitas al Departamento de Infectología del Hospital de Clínicas y al Laboratorio Clínico con los cuales se realizó un intercambio y un asesoramiento con especialistas. Resultado: algoritmo de diagnóstico utilizado actualmente en Uruguay. Conclusión y desafíos: el HTLV es un problema de salud poco frecuente y desatendido en el país. Actualmente el desconocimiento del mismo y la no existencia de tratamientos específicos plantean grandes desafíos.

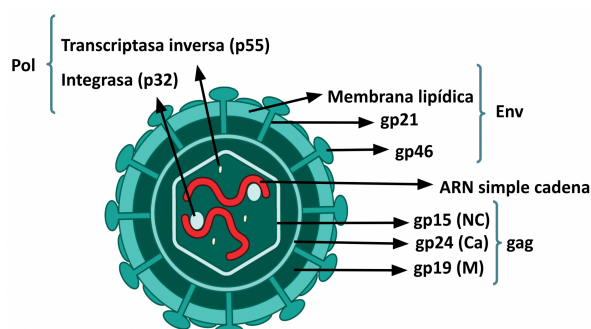
**Palabras claves:** HTLV, diagnóstico, tratamiento, ATLL, HAM/TSP.

**Abstract.** Human T-cell lymphotropic virus (HTLV) is a retrovirus belonging to the retroviridae family. In our country, screening for HTLV-I/II in blood donors has been protocolised since 2000. This study consists of a narrative review of the available literature in order to provide information on the main pathologies that have been associated with the infection and their possible treatments, as well as information on the forms of transmission of this virus and its main preventive measures. At the same time, it has been proposed to analyse the existing screening and diagnostic techniques for this virus in our country. Methodology: bibliographic databases were reviewed (e.g. PUBMED, uptodate, timbo, cochrane, etc). Visits were made to the Department of Infectious Diseases of the Hospital de Clínicas and to the Clinical Laboratory, with which an exchange and consultation with specialists took place. Result: diagnostic algorithm currently used in Uruguay. Conclusion and challenges: HTLV is a rare and neglected health problem in the country. Currently, the lack of knowledge about it and the lack of specific treatments pose major challenges.

### Marco teórico. Virus Linfotrópico de células T humanas. Generalidades.

El virus linfotrópico de células T humanas (HTLV) es un retrovirus perteneciente a la familia *retroviridae* con un marcado tropismo hacia los linfocitos T CD4<sup>+</sup> (1). Hasta el momento se identificaron cuatro subtipos de HTLV (HTLV-I-IV). Sin embargo, el HTLV-I es el principal causante de enfermedades en el ser humano, siendo el agente etiológico de dos enfermedades con una alta morbimortalidad: la leucemia/linfoma de células T en adultos (ATLL) y la mielopatía asociada al HTLV o paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), así como también se ha asociado al desarrollo de otras patologías (e.g. uveítis, artropatía, miositis, dermatitis). Sin embargo, las presentaciones clínicas varían, siendo en el 90-95% de los casos, asintomáticos (2). La transmisión viral ocurre por 3 vías: parenteral, sexual y vertical, siendo esta última la forma que más se ha asociado a la transmisión del virus, principalmente a través de la leche materna (3). Una vez que el virus ingresa al hospedero se integra al genoma y causa una infección crónica. (2).

EL genoma de HTLV-I consiste en dos cadenas de ARN simple hebra y polaridad positiva conteniendo los genes encargados de codificar las distintas proteínas virales, de las cuales se destacan: el gen gag que codifica las proteínas de la matriz, la cápside y la nucleocápside, el gen pro encargado de codificar la proteasa viral, el gen pol que codifica la transcriptasa inversa y la integrasa y el gen Env que codifica la proteína de superficie gp46 y la proteína transmembrana gp21 (figura 1) (2).



**Fig. 1. Esquema estructural del Virus Linfotrópico de células T humanas.** Imagen generada con recursos disponibles en "<https://bioart.niaid.nih.gov>".

DNC: nucleocápside. Ca: Cápside. M: Membrana lipídica.

Además, existe una región llamada pX que codifica seis proteínas accesorias: Tax, Rex, p12I, p13II/p8, p30II y la proteína basic zipper factor (HBZ) (3). Dentro de todas estas proteínas reguladoras, se destacan las proteínas TAX y HBZ, siendo esenciales para la patogénesis. Las mismas inducen un crecimiento celular permanente y suprimen la respuesta inmune del hospedero. (4).

El HTLV-I infecta principalmente células T CD4+, pero también puede afectar células T CD8+, linfocitos B, células dendríticas, monocitos y células endoteliales. La infección inicia con la unión de la glicoproteína viral gp46 a receptores celulares como el transportador de glucosa GLUT1, proteoglicanos de heparán sulfato (HSPG) y la neuropilina-1 (NRP-1). Tras la fusión, el ARN viral ingresa al citoplasma, se transcribe en ADN y se integra en el genoma del hospedero. Luego, el ARN mensajero viral se traduce en proteínas que, junto con el ARN viral, forman partículas que salen de la célula por gemación y se activan tras su maduración por la proteasa viral (2).

En la fase aguda, el HTLV-I se transmite principalmente por contacto célula-célula, ya que los viriones libres son poco comunes en el plasma. En la fase crónica, que puede durar años, el virus persiste mediante la expansión clonal de las células infectadas. Además, el HTLV-I se caracteriza por evadir la respuesta inmune a través de mecanismos regulados por proteínas accesorias, siendo alguno de ellos la transcitosis viral, liberación basal de viriones, expansión clonal y transmisión directa entre células.(2).

**Prevalencia y epidemiología.** La seroprevalencia difiere según el área geográfica, la población estudiada y los comportamientos de riesgo de cada población. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y su último reporte técnico, hay entre 5 y 10 millones de personas infectadas por HTLV en el mundo, sin embargo, esta cifra probablemente se encuentre subestimada debido a la falta de datos confiables por la escasa vigilancia e investigación sobre el virus (5). La mayoría de los estudios de prevalencia de HTLV se han realizado en donantes de sangre o grupos seleccionados, como mujeres embarazadas o usuarios de drogas intravenosas (UDI), lo que no es necesariamente representativo de la población general y por tanto dificulta obtener una visión global del alcance real de la infección.

A nivel global se distinguen zonas con una alta prevalencia de la infección cercanas a zonas donde prácticamente no se registran casos (3). Se ha visto que esto está asociado al nivel socioeconómico y educativo de la población, así como también las vías de transmisión (6). En la población infectada el riesgo de padecer una enfermedad relacionada a la infección por HTLV-I es entre 3 y 5%

(7) mientras que aproximadamente el 90% de los portadores se mantiene asintomáticos durante toda su vida (8).

**Fig. 2 . Zonas endémicas y no endémicas de HTLV a nivel mundial.**

En la imagen se observan en color naranja los países con HTLV- I endémico que se definen por una prevalencia entre 1 a 5% (en algunas zonas esta prevalencia es mayor). Los países con baja prevalencia menor a 1 % (no endémicos) se observan en color gris.

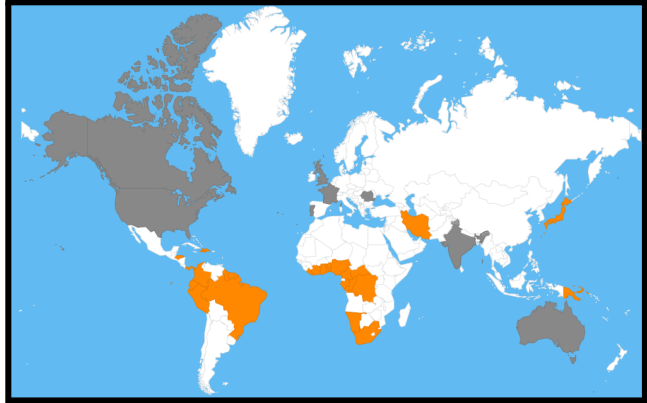
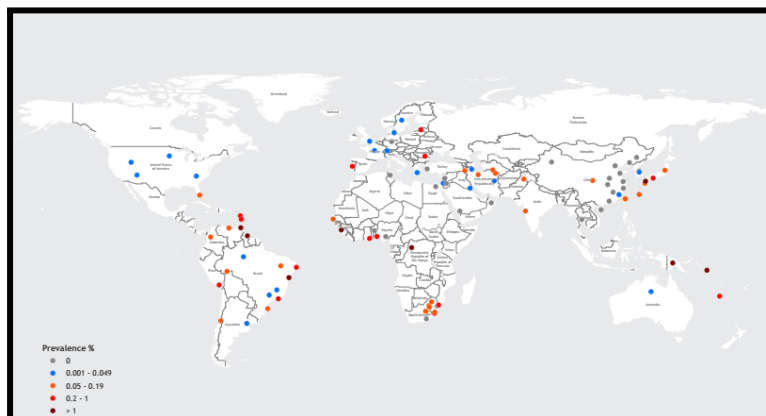


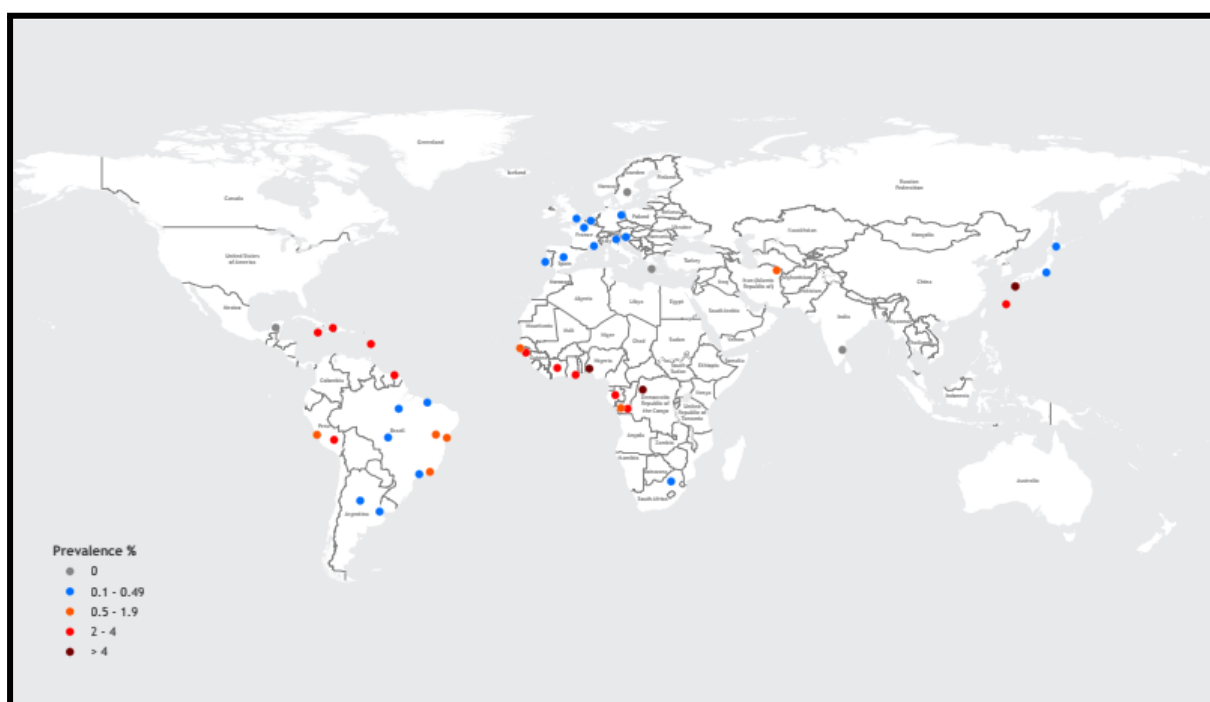
Imagen adaptada de (3)

Se han estudiado poblaciones específicas en el suroeste de Japón con una prevalencia del HTLV-I del 10%, en el Caribe con 6% y en varios países subsaharianos con un 5%. Por otro lado se encuentran tasas de prevalencia menores, aunque altamente variables, en países de Sudamérica como Argentina, Perú, y Colombia de hasta un 2% (3). También existen zonas no endémicas, como Europa y Estados Unidos, en las cuales las tasas de prevalencia son muy bajas, menores al 1% (9). En Sudamérica la prevalencia varía según el país. En Colombia la prevalencia varía entre 0.20% a 7,52%, según la región (10). En Venezuela se estima una seroprevalencia de 6,8% (6), y en Perú entre 2,3 y 4,8% de la población está afectada (11). En Ecuador la prevalencia varía según la región entre 0,04 y 6%, la prevalencia en Guayana francesa es de 0,59%, en Chile es de 1% en donantes de sangre. En Argentina la prevalencia es 0,18% en donantes de sangre, en Paraguay es entre 0,1 y 0.37% (12) y en Brasil varía según la región entre 0,3 y 4,8% (figura 3) (13).



**Fig. 3. Distribución de HTLV-I en donantes de sangre.** Imagen que muestra la prevalencia de HTLV-I en donantes de sangre a nivel mundial (5)

En cuanto a la población de mujeres embarazadas, según la OMS (figura 4) en la región del pacífico occidental en Japón la prevalencia fue del 0,16 % y varió según la región, con mayor positividad en la isla sudoeste de Kyushu 0,6 %, y 0,35 % en Otaru. En Europa oscila entre el 0% y el 0,04% en Bélgica, Alemania, Grecia, Italia, Portugal, Eslovenia, España, Suecia y el Reino Unido, con una mayor prevalencia reportada en París, Francia de 0,1 %. Países africanos como Camerún, República Democrática del Congo, Guinea Ecuatorial y Gabón la prevalencia es entre 2-4,6 %. En América la prevalencia en mujeres embarazadas, osciló entre 0,1% a 2,4 % en Argentina, Brasil, Perú y Martinica. La positividad en mujeres embarazadas fue mayor en Jamaica, Haití y Guayana Francesa, oscilando entre el 2 % y el 5,7 % (5).



**Fig. 4. Distribución de la seroprevalencia de HTLV-I en mujeres embarazadas.** Se observa la prevalencia de mujeres embarazadas con HTLV-I a nivel mundial (5).

La falta de pruebas sistemáticas en muchas poblaciones como África, China y el sur de Asia, hace que no se pueda tener un conocimiento exacto en cuanto a la estimación de prevalencia global de este virus. Además, teniendo en cuenta que la principal vía de transmisión del HTLV-I es por vía vertical, esto lleva a que en muchas zonas exista cierto agrupamiento de casos en grupos familiares discretos (2).

En 2016 se realizó un estudio metodológico por estudiantes de medicina de la Universidad de la República (UdelaR), acerca de la incidencia del HTLV-I en Uruguay en el periodo 2012-2014 a partir de muestras de donantes de sangre, el cual reveló que la incidencia fue de 0,13 % en dicho periodo. En este mismo estudio se analizó la incidencia al norte y al sur del Río Negro, donde se observó que en la región sur la incidencia fue de un 0,09 % y al norte fue de 0,20 %. Este estudio fue realizado a partir de informes del banco nacional de sangre, los cuales informan cantidad de donaciones por año. Una de sus limitantes es que existen personas que no donan sangre por diferentes circunstancias y a su vez personas que donan más de una vez por año, por lo que estos datos no son representativos de la población general (14).

Por último, cabe destacar que las tasas de seroprevalencia para el HTLV-I dependen del sexo y la edad, siendo más frecuente en mujeres y aumentando linealmente con la edad (3).

**Métodos de tamizaje y algoritmo diagnóstico.** El diagnóstico de la infección por HTLV requiere de pruebas secuenciales. La recomendación actual es de un plan dual en donde primero se realiza un inmunoensayo enzimático (ELISA), inmunofluorescencia indirecta o aglutinación de partículas de gelatina y luego, en el caso que estas resulten reactivas, se realiza una segunda prueba más específica que permita confirmar la infección y distinguir si es por HTLV-I o HTLV-II. La técnica de referencia utilizada tradicionalmente para esto es el western blot (WB), el cual se basa en la detección de anticuerpos específicos contra HTLV-I y HTLV-II en suero/plasma. Estas pruebas pueden arrojar un resultado negativo, positivo o indeterminado, siendo la presencia de resultados indeterminados una limitante de las mismas (15). Otro de los métodos utilizados para la confirmación de la infección es el inmunoensayo en línea. Es muy similar al WB en cuanto a su metodología, pero contiene apenas péptidos sintéticos y proteínas recombinantes específicas que son comunes a ambos subtipos del virus (16) .

En cuanto al diagnóstico molecular, los ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se basan en la detección de ADN proviral. Los mismos además de ser confirmatorios, se han utilizado y contribuyen al diagnóstico en distintas situaciones: cuando el resultado por western blot o ELISA son indeterminados,

para discriminación entre infecciones o coinfecciones por HTLV-I y HTLV-II, en el diagnóstico precoz en las formas de transmisión vertical, y para el seguimiento de los pacientes mediante la cuantificación de la carga proviral (16).

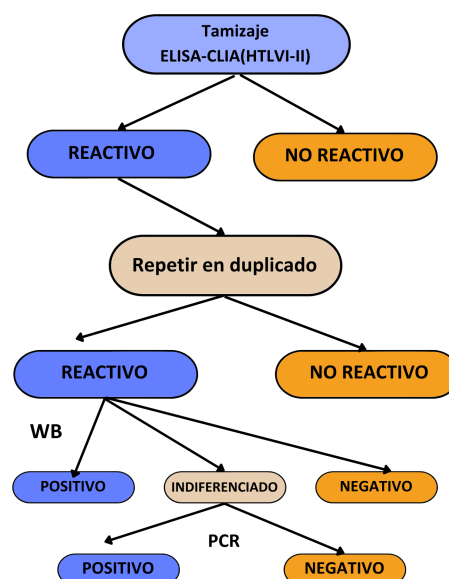
Sin embargo, estos métodos moleculares están sujetos a determinados factores que pueden interferir en la resolución de la técnica y llevar a errores diagnósticos. A pesar de ser poco frecuente, pueden haber falsos positivos por contaminación por producto de PCR o resultados falsos negativos por la presencia de inhibidores de amplificación en la muestra, partículas virales defectuosas, presencia de mutaciones puntuales en regiones virales promotoras y en genes que codifican proteínas estructurales reguladoras, entre otros. A pesar de esto, la PCR tiene ciertas ventajas sobre los métodos serológicos debido a su menor costo y accesibilidad (16).

**Métodos diagnósticos utilizados en Uruguay.** En cuanto al algoritmo diagnóstico llevado a cabo en Uruguay (figura 5), el tamizaje se basa en ensayos que utilizan la técnica de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA). El mismo consta de dos pasos. En primer lugar, la muestra de suero/plasma y el diluyente del ensayo se combinan y se incuban con micropartículas recubiertas de péptidos sintéticos de HTLV-I/HTLV-II y de antígeno HTLV-II recombinante. Los anticuerpos anti-HTLV-I/HTLV-II presentes en la muestra se unirán a las micropartículas formando un inmunocomplejo. Posteriormente, se lava la mezcla eliminando todo el material que no se encuentre unido y se agrega un conjugado marcado con acridino quimioluminiscente que se va unir al inmunocomplejo. Luego de una incubación, se realiza otro ciclo de lavado y posteriormente se añaden las soluciones preactivadora y activadora, que finaliza con la reacción de oxidación del acridino provocando la reacción quimioluminiscente y la generación de luz.

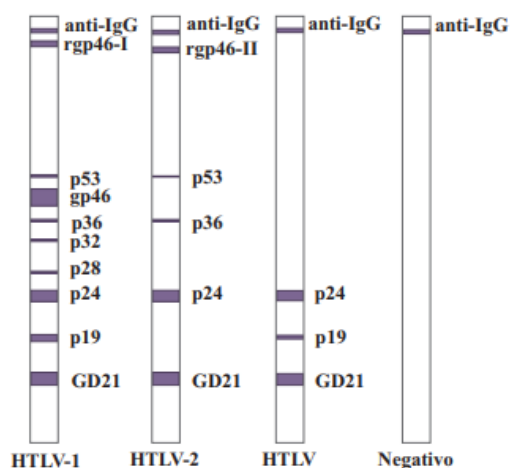
La reacción resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación directamente proporcional entre la cantidad de anticuerpos anti-HTLV-I/HTLV-II en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico. La presencia o la ausencia de anticuerpos anti-HTLV-I/HTLV-II en la muestra se determina comparando las URL quimioluminiscentes de la reacción con las URL del punto de corte determinadas a partir de una calibración activa (17).

**Fig. 5. Algoritmo diagnóstico.** Imagen creada en Canva.

El método utilizado como cribado en donantes de sangre en el Hospital de Clínicas, corresponde a un test elaborado por el laboratorio Abbott; el mismo se denomina "alinity i Rhtlv-I/II". Detecta cualitativamente la presencia de anticuerpos en suero y plasma humano, siendo este un método basado en CMIA (17). Esta prueba se utiliza fundamentalmente con fines de prevenir la transmisión, detectando donantes de sangre seropositivos y en algunos casos muy particulares por solicitud del servicio de hematología (principalmente en receptores de hemoderivados, células, tejidos y órganos).



El WB (método confirmatorio) es un test serológico que permite reconocer la presencia de anticuerpos contra distintos antígenos virales. Los mismos son separados por medio de electroforesis según su carga eléctrica y su peso molecular adheridos a bandas de nitrocelulosa. Los antígenos virales utilizados son las proteínas recombinantes de la envoltura viral del HTLV-I (rgp 41-I) y del HTLV-II (rgp 46-II), así como también la glicoproteína transmembrana gp21 (común a ambos virus), la proteína de la cápside viral p24, proteína de la matriz viral p19 y otras proteínas virales como p53, p36, p32 (véase figura 6). Un inmunoensayo realiza la identificación de los anticuerpos, revelando las bandas correspondientes a los diferentes antígenos virales (16).



**Fig. 6. Técnica Western Blot y criterios de interpretación.** Se observan las bandas de antígenos encontradas y su resultado. Positivo para HTLV I las bandas encontradas son p19 y/o p24 +GD21 +rgp 46-I. Positivo para HTLV-II p19 o p24 +GD21 + rgp 46-II. Positivo para HTLV p19 y 24 + GD21. Negativo no hay reactividad (16).

En cuanto a la utilización de PCR en Uruguay, actualmente se está trabajando en poner a punto un ensayo que permita detectar y tipificar a partir de una muestra de sangre periférica al HTLV-I y HTLV-II, así como se está intentando avanzar en cuanto a la cuantificación de carga proviral a partir de este método.

En una visita realizada al laboratorio clínico del Hospital de Clínicas, la información recibida en cuanto al resultado arrojado por este ensayo, fue que en caso de que las URL fueran  $> 1$  se considera reactivo. En este caso, lo que está pautado es la repetición del ensayo por duplicado. Si nuevamente, un resultado o ambos fueran positivos, la muestra se considera positiva y deberá ser enviada para su confirmación oficial mediante WB al Ministerio de Salud Pública.

En cuanto a la prevalencia de resultados positivos por la CMIA se estima que únicamente se confirman de 1-2 muestras por año mediante inmunoblot. Estos datos fueron brindados por el personal de inmunología que se encuentra trabajando en el laboratorio, afirmando también que muchas veces, al ser pruebas tan sensibles, suele ser común que se detectan falsos positivos. Finalmente, si el resultado final resulta positivo por inmunoblot, se notifica al paciente sobre el mismo.

**Principales patologías asociadas al HTLV-I. Leucemia/linfoma de células T en adultos (ATLL).** La ATLL es una enfermedad agresiva de células T maduras activadas causada por el HTLV-I, caracterizada por un mal pronóstico debido a la quimiorresistencia tumoral y la inmunosupresión severa de los pacientes. Se estima que entre el 4 a 5% de los infectados corren riesgo de desarrollarla (18). Existen distintas variantes clínicas, las personas que adquieren esta enfermedad en forma aguda tienen un pronóstico de vida de ocho meses aproximadamente, en cambio los pacientes con ATLL crónica y latente tienen un mejor pronóstico, pero la supervivencia a largo plazo también es muy baja, siendo de 2 y 5 años respectivamente (18).

La ATLL suele presentarse clínicamente como una afectación generalizada de los ganglios linfáticos, la sangre y/o piel, hepatoesplenomegalia, inmunosupresión, hipercalcemia y lesiones cutáneas. La frecuencia de estos difiere entre los grupos de pacientes. Un recuento alto de glóbulos blancos en sangre periférica es

común. La afectación de la médula ósea se observa entre el 5% al 35% de las veces (19).

La afectación del hígado y el bazo está presente en aproximadamente el 16% al 20% respectivamente. Del 40% al 50% tendrá hipercalcemia con o sin lesiones osteolíticas y un tercio adicional la desarrollará en algún momento de la enfermedad. Cerca del 25% tendrá lesiones cutáneas al diagnóstico, similares a las que se observan en la micosis fungoide. El pronóstico varía según los tipos de lesiones cutáneas, siendo mejor para aquellos con parches o placas y peor para pacientes con lesiones eritrodérmicas o purpúricas (19).

**Mielopatía asociada al HTLV o paraparesia espástica tropical (HAM/TSP).** La misma afecta a menos del 2% de los portadores del virus, siendo más frecuente en las mujeres y con un inicio que varía de entre 4 meses a 30 años después de la infección. El virus reside en las células T de la sangre y el líquido cefalorraquídeo (LCR), el mismo tiene la capacidad de infiltrarse en las áreas perivasculares y el parénquima de la médula espinal. Durante varios años luego de la aparición de los primeros síntomas neurológicos, la inflamación de la sustancia gris y la sustancia blanca progresa provocando la degeneración preferencial de los cordones laterales y posteriores (19).

Estos pacientes desarrollan distintas manifestaciones neurológicas. La enfermedad no cursa con signos o síntomas patognomónicos, por lo que la sospecha clínica debe ser elevada. De esta manera, se podría aproximar y orientar a la búsqueda serológica o molecular del virus en plasma y LCR. Esta patología se caracteriza por la aparición insidiosa de debilidad y espasticidad lentamente progresiva de miembros inferiores, junto con hiperreflexia, clonus del tobillo, respuestas plantares extensoras y dolor lumbar. Otras manifestaciones son el aumento de la frecuencia urinaria, incontinencia y cambios sensoriales menores como parestesias y pérdida del sentido de la vibración. La función cognitiva y la motilidad de los miembros superiores no se ven afectadas (19).

Se pueden clasificar a las personas según la progresión de sus síntomas (Tabla I) en progresores rápidos, lentos, muy lentos o sin progresión, en base a distintos criterios.

| CRITERIO                       | Progresión rápida                                                                                                                                                                                                                                                                        | Progresión lenta                                                                                                                                                               | Progresión muy lenta o sin progresión                                                                                    |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Evaluación de historial</b> | Pérdida de la capacidad de correr en los últimos 3 meses.<br>Incapacidad de subir escaleras sin apoyo en los últimos 3 meses.<br>Uso de ayuda para caminar dentro de los primeros 3 meses de síntomas.<br>Progresión a dependencia de silla de ruedas o estar postrado en cama en 2 años | No cumple con ninguno de los criterios de progresión rápida, pero presenta algunos de los criterios de progresión lenta en el examen clínico durante el período de evaluación. | El paciente no presenta ningún criterio de progresión rápida o lenta, con discapacidad motora que avanza muy lentamente. |

**Criterios de progresión según historia clínica del paciente (Tabla I) (20).**

Si se evalúan a los pacientes teniendo en cuenta una caminata cronometrada de 10 metros y otra de 6 minutos, se observan los resultados representados en la tabla II (Tabla II)(20).

|                                           |                                                                    |                                                                    |                                                                        |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Caminata cronometrada de 10 metros</b> | Aumento del tiempo en caminar 10 metros en $\geq 30\%$ en 3 meses. | Aumento del tiempo en caminar 10 metros en $\geq 10\%$ en 3 meses. | No se observa ningún cambio significativo en la caminata cronometrada. |
| <b>Caminata de 6 minutos</b>              | Disminución de la distancia recorrida en $\geq 30\%$ en 3 meses.   | Disminución de la distancia recorrida en $\geq 10\%$ en 3 meses.   | No se observa disminución significativa de la distancia                |

**Pruebas cronometradas (Tabla II) (20).**

A pesar de esta clasificación, la progresión de la enfermedad es impredecible, pudiendo ser desde una forma muy rápida llevando a la postración en cama del paciente hasta una forma muy lenta.

En base a esta clasificación, es que se proponen ciertas bases del tratamiento con corticoides, teniendo en cuenta que no existe una evidencia tan fidedigna como tal y actualmente los ensayos clínicos para pacientes con HAM/TSP son poco frecuentes. Sin embargo, a todo paciente con esta enfermedad se le debe ofrecer una terapia modificadora de la enfermedad independientemente de la duración y la gravedad de la misma.

### **Enfermedades poco frecuentes asociadas al HTLV:**

**Uveítis.** La misma es más frecuente en pacientes jóvenes (menores de 50 años) y en mujeres, pero la incidencia exacta entre los portadores sigue siendo

incierto. Esta afección se presenta con alteración visual bilateral a modo de miodesopsias y visión borrosa. Los signos oculares incluyen: iritis, opacidades vítreas, vasculitis retiniana, hemorragias y exudados retinianos.(19).

**Dermatitis.** Se caracteriza por una erupción exudativa eccematosa que afecta el cuero cabelludo, la región retroauricular, la cara, axilas e ingle. Puede estar asociada a afectación nasal con secreción acuosa y formación de costras. Aunque la afección está causada principalmente por la infección por HTLV-I, es frecuente la infección secundaria por *Staphylococcus aureus* o estreptococos betahemolíticos (19).

### **Reporte de casos en Uruguay:**

A partir de la información recopilada y enfatizando en uno de los principales objetivos de este trabajo, se realizó una búsqueda exhaustiva de casos clínicos de enfermedades asociadas al HTLV reportados en Uruguay. A nivel clínico el primer caso de mielopatía asociado a HTLV-I en Uruguay fue descrito en 1994, seguido de dos casos reportados en 1998 (21). Más recientemente se publicó un nuevo caso de HAM/TSP en una paciente de 34 años, con resultado positivo para la presencia de anticuerpos anti-HTLV-I/II en suero y LCR. (22).

Con respecto a las manifestaciones hematológicas, se encuentra un único reporte de ATLL asociada a HTLV-I del año 2016 en una paciente inmigrante de Perú. En cuanto a las manifestaciones de la paciente, la misma se encontraba en estudio hacía 2 años por una historia de diarrea crónica asociada a una parasitosis intestinal múltiple, infección por *Candida*, linfocitosis, gran repercusión general y lesiones cutáneas maculopapulares generalizadas. Luego de realizado un inmunofenotipo por citometría de flujo y una biopsia de médula ósea compatible con un proceso linfoproliferativo, el siguiente paso fue la realización de serología para HTLV-I, la cual resultó positiva. La paciente fue diagnosticada con ATLL y falleció antes de comenzar con el tratamiento oncoespecífico (23).

De este trabajo, se destaca la importancia de la sospecha clínica de la infección por HTLV-I y la ATLL en pacientes que provienen de áreas endémicas y que asocian una inmunodepresión severa asociada a múltiples infecciones

oportunistas sin otra causa evidente de inmunodepresión, compromiso digestivo, cutáneo y la presencia de una linfocitosis. El diagnóstico tardío pone en evidencia la falta de sospecha por parte del personal de salud ante una enfermedad tan poco frecuente y conocida en Uruguay, acarreado implicancias pronósticas y resultados terapéuticos insatisfactorios (23).

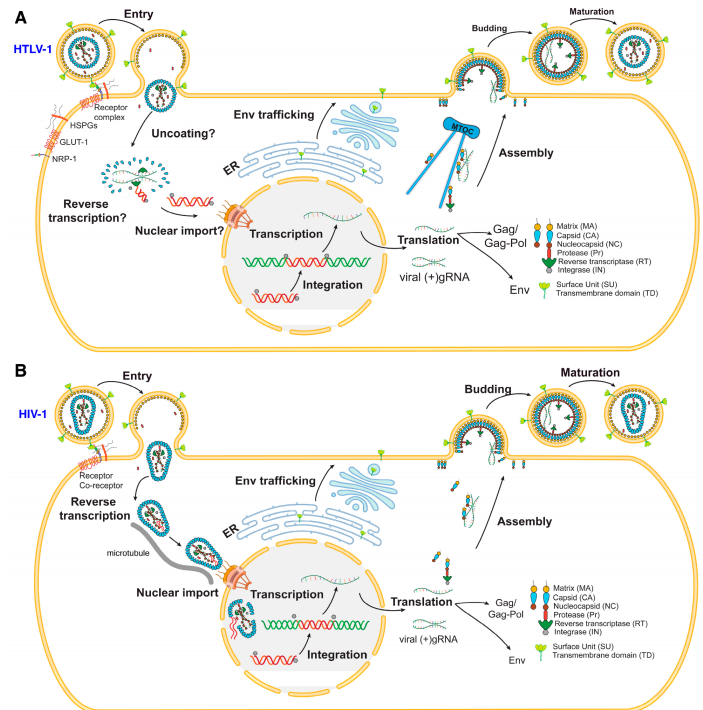
**Tratamientos actuales disponibles y novedades terapéuticas.** Existen varios países que actualmente se encuentran en una situación crítica con respecto a la infección por HTLV-I, con una elevada prevalencia del virus (24). Hasta la fecha no se ha logrado desarrollar vacunas ni terapias antirretrovirales (TARV) específicas contra el HTLV-I (25). En la actualidad se tiene registro de pocos ensayos clínicos de fármacos antirretrovirales o vacunas profilácticas (24).

**Terapia antirretroviral.** Aunque las infecciones por VIH-I y HTLV-I producen patologías distintas, ambos virus comparten similitudes genéticas las cuales han llevado a la hipótesis de que los TARV existentes diseñados para el VIH-I podrían también ser adecuados para la prevención y el tratamiento de la infección por HTLV-I. Debido a esta homología parecería oportuno mencionar brevemente al ciclo viral del VIH-I y realizar cierta analogía con respecto al ciclo viral del HTLV-I, con el objetivo final de intentar dilucidar de alguna manera posibles blancos terapéuticos para el HTLV-I (26).

El ciclo viral del VIH se inicia con la adhesión y entrada de la partícula a la célula; la proteína Env, que inicialmente se produce como un precursor conocido como gp160, luego sufre una escisión dando como resultado dos fragmentos: gp120, que está involucrado en la unión al receptor CD4 + y gp41, que es responsable de la fusión a la célula. Se ha visto que la unión del HTLV-I a la célula huésped está facilitada mediante la unión de la subunidad de superficie (SU) gp46 a un receptor complejo de la superficie celular, que está conformado por GLUT-1, HSPG y NRP-1, lo que culmina con la fusión de la membrana.(26). Luego de la fusión con la membrana celular, la cápside viral (CA), que contiene dos copias de ARN genómico, ingresa al citoplasma, lo que marca el inicio del ciclo de replicación del HTLV-1, que consiste en la transcripción inversa del genoma del ARN viral. Los detalles de los procesos posteriores a la entrada, que incluyen la pérdida de la envoltura, la transcripción inversa y la importación

nuclear, no se comprenden del todo. Por otro lado, si se conoce más acerca de estos mecanismos en el caso del VIH-I los cuales se mencionan a continuación (26).

**Fig. 7.** Ciclos virales de replicación del HTLV-1 y VIH. (A) Ciclo viral del HTLV-I. (B) Ciclo viral del VIH-I (26).



Después del ingreso al linfocito CD4 +, el VIH libera y usa la transcriptasa inversa para retrotranscribir ARN en ADN del VIH. La conversión de ARN a ADN le permite al virus ingresar al núcleo del linfocito e integrar el suyo a este. Es aquí en donde tienen blanco terapéutico los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIN). Una vez en el núcleo del linfocito CD4 +, el VIH libera a la integrasa y utiliza la misma con el fin de integrar su ADN vírico al ADN del huésped linfocitario, en esta etapa es que se pueden aplicar los inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa. (INSTI) (26).

Una vez el VIH se integra al ADN del linfocito CD4 +, comienza a emplear la maquinaria celular de ese linfocito a su favor con el fin de crear cadenas largas de proteínas del VIH. Estas cadenas constituyen elementos importantes al momento de producir más copias del mismo, el ARN del VIH y las nuevas proteínas víricas producidas por el linfocito CD4 + salen a la superficie de la célula y se ensamblan formando un "VIH inmaduro" (no infeccioso), luego de esto el VIH recién formado se impulsa al exterior de la célula CD4 +. El nuevo VIH libera proteasa, la cual descompone las largas cadenas de proteínas en el virus inmaduro, creando así el virus maduro e infeccioso. Si se logra comprender estos mismos procesos, pero en el HTLV-I quizás se puede intentar desarrollar estrategias con nuevos fármacos con el fin de inhibir ya sea la integración del ARN viral al núcleo o directamente la retrotranscripción de manera específica para el HTLV-I como lo hacemos para el VIH-I hoy en día (26). De hecho, las tres enzimas involucradas en ciclo: Proteasa (PR), retrotranscriptasa (RT) e

integrasa (IN), presentan grandes similitudes estructurales con las enzimas del VIH, siendo los sitios activos de estas enzimas arquitectónicamente muy similares (27).

En un estudio de Kalemera et al., se evaluaron fármacos antirretrovirales aprobados para VIH contra HTLV-I en cultivos celulares. Se observó que el inhibidor de integrasa dolutegravir (DTG) y el análogo nucleósido tenofovir alafenamida (TAF) mostraron actividad potente contra HTLV-I, destacando su potencial para prevenir la transmisión de este virus.(28).

Los INSTI aprobados bloquean la transmisión tanto del VIH-I como del HTLV-I en cultivos celulares. Un estudio estructural mostró que estos fármacos se unen de manera similar a ambos virus, sugiriendo un posible efecto terapéutico cruzado contra el HTLV-I.(28).

La profilaxis pre-exposición se basa en el uso diario de fármacos antirretrovirales para prevenir la infección por VIH en personas seronegativas, principalmente en aquellas que tienen mayor exposición a este virus. Los fármacos que se utilizan más comúnmente en el caso del VIH son dos: el tenofovir y la emtricitabina (TDF/FTC). (29). Debido a las similitudes fenotípicas del VIH-I con el HTLV-I, la PrEP podría jugar un papel muy importante. A pesar de la falta de ensayos de PrEP para el HTLV-I, actualmente se recetan de manera off level para prevenir la transmisión del HTLV-I en donantes de órganos, durante la exposición ocupacional así como para prevenir la transmisión de manera vertical (25).

**Tratamiento de las principales patologías asociadas al HTLV-I. Leucemia/linfoma de células T del adulto.** Los subtipos quiescente y crónico de la ATLL son considerados indolentes, por lo tanto, en la mayoría de los casos se opta por una observación y seguimiento del paciente. Por el contrario, los subtipos linfomatoso y agudo requieren de acciones terapéuticas inmediatas (19). Si bien no existen esquemas de tratamiento estándares actualmente aprobados, las guías internacionales sugieren fuertemente la inclusión de estos en ensayos clínicos. Dependiendo de cada caso, las opciones que se encuentran disponibles incluyen: el tratamiento antirretroviral con zidovudina, el interferón- $\alpha$ 13, así como esquemas de quimioterapia combinada. En algunos casos particulares se puede considerar el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (30).

Para atender la inmunosupresión dada por la ATLL y evitar infecciones oportunistas (e.g. *pneumocystis jiroveci*, *candida spp*, citomegalovirus, virus del herpes simplex y *strongyloides*). La recomendación actual es profilaxis mediante trimetoprim-sulfametoxazol, aciclovir, fluconazol e ivermectina (16).

**Mielopatía asociada al HTLV.** En una revisión sistemática y recomendaciones consensuadas del año 2019 sobre el manejo de la HAM/TSP, se ha visto que en progresores rápidos/lentos, el tratamiento con corticoides a bajas dosis o pulsos de corticoides podrían llegar a mejorar la sintomatología del paciente. En cambio, en progresores muy lentos se recomienda únicamente un tratamiento sintomático sin uso de corticoides. En la tabla III se especifican los esquemas utilizados (20).

| Tipos de progresión        | Manejo con corticoides                                                                                                                                            | Dosis recomendada                                                                                                                                                         |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rápida                     | Se recomienda tratamiento de inducción con metilprednisolona en pulsos.                                                                                           | 1 g i/v día de metilprednisolona x 3-5 días.<br>Alternativo: prednisolona v/o 0.5 mg/kg día x 14 días.<br>Terapia de mantenimiento a dosis bajas (5 a 10 mg/dl) x 4 años. |
| Lenta                      | Se recomienda metilprednisolona en pulsos para inducir el tratamiento modificador de la enfermedad o como tratamiento autónomo en pacientes con progresión lenta. | 1 g i/v día de metilprednisolona x 3-5 días.<br>terapia de mantenimiento a largo plazo: prednisolona a dosis baja-5 mg día                                                |
| Muy lenta o sin progresión | No se recomienda el uso de corticoides, a menos que haya evidencia clara de actividad de la enfermedad.                                                           | No se especifica una dosis en estos casos, ya que no se justifica el uso de corticoides. Se sugiere monitoreo cercano y manejo sintomático.                               |

**Tabla III- Tratamiento en progresores rápidos, lentos o muy lentos (20).**

**Novedades en Terapia molecular y genética.** La manipulación de la dinámica del gen HBZ y su interacción con elementos celulares presenta un camino prometedor para interrumpir el avance de ATLL, contrarrestando los efectos nocivos propagados por TAX, y viceversa. Por lo tanto, los estudios sobre las funciones de estos genes podrían aportar novedades sobre los mecanismos subyacentes de la patogénesis de diversas enfermedades relacionadas con el HTLV-I. Esto podría perjudicar significativamente la proliferación y viabilidad de las células infectadas, amortiguando así los efectos inmunomoduladores y en última instancia, reduciendo la carga de enfermedades asociadas (4).

**Vacunas. Generalidades.** La búsqueda de una vacuna eficaz contra el HTLV continúa siendo un desafío. La glicoproteína de la envoltura del HTLV-I, está conformada por dos subunidades (gp46 y gp21), las cuales tienen funciones relevantes relacionadas con la formación de sincitios celulares y la transmisión célula-célula. Es debido a esto que las mismas podrían ser inmunógenos

candidatos adecuados para el desarrollo de vacunas preventivas contra el HTLV-I (31). Recientemente se han realizado estudios con distintos enfoques, incluyendo vacunas de vector viral, vacunas de ADN, vacunas de proteínas y péptidos, vacunas basadas en células dendríticas, vacunas de ARNm y varias otras plataformas. Los mismos han utilizado distintas proteínas del HTLV como lo son: TAX, glicoproteína (GP), polimerasa (Pol), factor bZIP HTLV-1 (HBZ), gen Gag y Rex. Una vacuna que genere anticuerpos neutralizantes estables (ANE) y logre inducir una adecuada inmunidad celular, se considera una vacuna ideal (31).

Un estudio en Nueva Zelanda, realizado en el año 2024 desarrolló ARNm de envoltura de codón HTLV-I (Env) que se insertó en una nanopartícula lipídica (LNP). Esta vacuna se administró en conejos, los que luego fueron inoculados con células productoras de HTLV-I irradiadas. En respuesta a la infección por HTLV-I, la mitad de los conejos generaron una protección moderada y la otra mitad tenía una protección total. Luego de 15 semanas, los mismos conejos fueron inoculados nuevamente, aquí se pudo observar que la carga proviral disminuyó en los conejos vacunados tras la segunda inoculación. Se logró concluir que la vacuna Env mRNA-LNP logró la estimulación del anticuerpo neutralizante anti-Env, asociado así a la reducción de la carga proviral (31).

**Generalidades en cuanto a medidas de prevención primaria.** Frente a la ausencia de tratamientos profilácticos y vacunas efectivas, las medidas de prevención de la infección por el HTLV-I deben estar centradas en controlar sus formas de transmisión. La transmisión vertical, principalmente durante la lactancia, se conoce como la principal vía de contagio. En este sentido, algunos estudios en animales han demostrado que la leche materna puede transmitir el virus de forma directa (32). Se estima que el riesgo es de aproximadamente un 16 al 30% y que el mismo aumenta con la carga proviral y con el tiempo de lactancia (33).

Teniendo en cuenta estos datos, suspender la lactancia materna y fomentar el uso de biberones con fórmulas para lactantes en hijos de madres infectadas podría ayudar a reducir la transmisión del virus. En estudios previos, se ha demostrado que los niños amamantados a pecho tienen cuatro veces más riesgo de infección que los alimentados con biberones exclusivamente (34).

Aunque aún no se encuentre totalmente claro si la transmisión de madre a hijo puede ocurrir intraútero o durante el parto, la posible transmisión a través de microtransfusiones placentarias y exposición de la mucosa a las células infectadas podría considerarse un factor de riesgo vinculado al parto vaginal (2). Un estudio retrospectivo no aleatorizado realizado en 261 mujeres embarazadas en Brasil, obtuvo como resultado una tasa de transmisión madre-hijo del 20% cuando el parto fue vaginal, frente a un 9% cuando fue por cesárea. Esta última podría considerarse como un efecto protector, disminuyendo de esta manera la transmisión(34)

Otra de las vías de transmisión del HTLV es la sexual, siendo más efectiva de hombre a mujer, con una tasa de aproximadamente 5:1 (35). Por ejemplo en Japón presenta una tasa de transmisión del 60,8% si el portador es hombre vs 0,4% si la portadora es la mujer (36). La principal medida para evitar este tipo de transmisión es la orientación y educación sobre la importancia del uso del preservativo a la población general, no solo para evitar la transmisión de este virus sino también la de otras enfermedades de transmisión sexual (ITS)(37) (16).

Otra posible vía de infección es a través de la transfusión de sangre o componentes sanguíneos conteniendo células infectadas. Esta forma de transmisión es menos común hoy en día, ya que como una medida muy destacable de salud pública, las personas que tienen alguna enfermedad que se transmita por vía sanguínea son excluidos como donantes, a través de la realización de pruebas de cribado. En nuestro país, al igual que en muchos países, se realizan pruebas de tamizaje obligatorias desde el año 2000 a modo de eliminar como donantes de sangre a personas que sean positivos para el HTLV (14)(2). En los casos de la donación de órganos sólidos, en un estudio realizado en España, país líder en trasplantes a nivel mundial, se reportaron tres casos de receptores seronegativos que desarrollaron HAM/TSP a los 18 meses post trasplante (1), mientras que en zonas endémicas como Japón, un estudio retrospectivo realizado en 99 de 180 pacientes receptores de órganos indicó que un 87% tenía seroconversión post-trasplante y un 40% terminó desarrollando HAM/TSP en un tiempo medio de 3,8 años (2) .

En cuanto a los usuarios de drogas intravenosas (UDI), no existe una clara distinción entre la predominancia de un subtipo sobre otro en los que adquieren la infección por esta vía. Algunos estudios muestran que el HTLV-II parece ser

más prevalente que el HTLV-I en UDI en América del Norte y Europa, mientras que el HTLV-I prevalece en UDI nativos de Brasil (3). Evitar el uso compartido de materiales cortantes y perforantes y la monitorización de los accidentes en los ámbitos de salud por el uso de los mismos son una de las principales medidas a implementar a la población susceptible a este mecanismo de transmisión.

**Objetivos. Objetivo general.** Realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre las técnicas diagnósticas utilizadas, principales patologías asociadas a la infección y opciones de tratamiento disponibles, así como aportar a la comprensión sobre la problemática del HTLV en el Uruguay.

### **Objetivos específicos**

- Abordar sobre el uso de técnicas confirmatorias existentes y su aplicación en pacientes seropositivos para HTLV I-II en Uruguay.
- Revisar bibliográficamente cuales son las principales patologías asociadas al HTLV.
- Investigar sobre tratamientos actualmente utilizados y posibles novedades terapéuticas.
- Identificar dificultades y nuevas oportunidades para el abordaje de la infección en Uruguay.

**Metodología.** Para cumplir con el objetivo general de este trabajo se realizó una revisión narrativa sobre epidemiología del virus, los métodos de tamizaje y confirmatorios disponibles en nuestro país, las patologías más prevalentes relacionadas al virus a nivel mundial así como las opciones terapéuticas para las mismas y las principales medidas de prevención de la transmisión. Para la búsqueda bibliográfica se revisaron bases de datos bibliográficas (e.g. PUBMED, uptodate, timbó, cochrane, etc). En la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras claves: HTLV, diagnóstico, tratamiento, ATLL, HAM/TSP. Además se realizaron visitas al Departamento de Infectología del Hospital de Clínicas y al Laboratorio Clínico para un intercambio y asesoramiento con especialistas en el tema.

**Resultados. Manejo de los pacientes seropositivos para HTLV-I mediante pruebas tamizaje en Uruguay.**

En Uruguay, el screening realizado a todos los donantes de sangre es la forma más frecuente de detectar posibles casos con seropositividad para el HTLV-I. En un porcentaje menor de pacientes portadores de las enfermedades más prevalentes, existe otra forma de llegar al diagnóstico, partiendo de la sospecha clínica por parte del personal de salud.

Una vez obtenidos los resultados positivos por las pruebas de tamizaje y confirmados por WB, el siguiente paso es realizado por el banco de sangre, quienes son los encargados de comunicarle a la persona su resultado reactivo y brindar consejería por parte de médicos hemoterapeutas, los cuales cuentan con protocolos especializados para esto. Del total de seropositivos convocados, hay personas que concurren de manera inmediata y muestran interés en dicho resultado, otros que directamente no concurren y un porcentaje con el que no se logra establecer una comunicación. Al porcentaje de personas que si concurren, se les realiza la consejería otorgándoles a los mismos la información impresa de cómo proseguir, aconsejando la búsqueda de un médico tratante que puede ser tanto un médico infectólogo como un internista.

**Discusión.** En una visita realizada al Departamento de Infectología del Hospital de Clínicas, la Dra. Zaida Arteta grado 4 del departamento y la Dra. Elisa Cabeza grado 2 relataron que no cuentan con experiencia en el manejo de pacientes con diagnósticos positivos por test confirmatorio y que por lo general los mismos son derivados únicamente con el primer screening.

Un punto clave que debemos tener en cuenta es que en el país se cuenta con Western Blot desde hace muy pocos años, por lo tanto la confirmación por este método es muy reciente. Lo que venía sucediendo hasta ahora no era la situación ideal, ya que muchos de los pacientes recibidos por el personal médico luego de una serología positiva, se trataban en realidad de falsos positivos. Por el contrario, los pacientes que realmente tuvieron un resultado positivo en los años previos a la existencia del western blot en Uruguay, lo hicieron mediante algún otro método (generalmente PCR) en el extranjero, el cual debió ser cubierto económicamente por los mismos.

En cuanto al asesoramiento de estos pacientes, las doctoras refieren que es algo muy difícil e incómodo de realizar debido a la gran incertidumbre existente acerca de varios aspectos sobre la infección. Lo que se hace desde el rol como

infectólogos es explicarle a la persona que es el virus, los principales mecanismos de transmisión, explicarle lo que implica el seguimiento y reforzar la idea de que las posibilidades de que los mismos tengan una patología asociada al virus es mínima. Además, también se recomienda a las parejas sexuales de estos pacientes que se hagan la serología para conocer su estado inmunológico.

Actualmente no contamos aún con métodos que nos permitan aproximarnos a la carga viral que posee el paciente, siendo esta, una forma de controlar y saber cual es la actividad de este virus y de esta manera tomar ciertas medidas como tratar y prevenir el desarrollo de complicaciones. Estas acciones, que se llevan a cabo en varios países, desafortunadamente en Uruguay aún es un punto débil. Los obstáculos que surgen de todo este conjunto factores, dificultan el abordaje integral en estos pacientes. En base a la experiencia médica, las mismas relatan que es totalmente distinto comunicar a un paciente que tiene una enfermedad para la cual hay un tratamiento y seguimiento específico, que informarle sobre una infección de la cual aún no se cuenta ni siquiera con las herramientas necesarias para lograr una correcta detección y de esta manera una eventual intervención necesaria, así como tampoco se puede predecir cómo va a evolucionar el mismo.

Contrastando un poco con lo que es la realidad del país, la doctora Cabeza, comentó sobre su experiencia en Perú, una zona altamente endémica, relatando que sin dudas existe una circulación viral mucho mayor que en Uruguay, y que incluso, se investiga la eventual predisposición genética en la población. Afirma que, dentro del mismo país, hay determinadas etnias que tienen mayor incidencia, no de la infección por HTLV en sí misma, sino de enfermedades relacionadas al virus, sobre todo de las más prevalentes. Refiere haber tenido experiencia tanto con pacientes portadores de estas enfermedades así como con pacientes con la infección por HTLV asintomática pero con una alta tasa de replicación viral, y que debido el riesgo de evolucionar a una complicación los mismos se seguían con carga viral y eran tratados en base a la misma. Relata que a pesar de que hoy en día no se cuenta con ensayos clínicos ni estudios 100% avalados, en la cotidianidad se realizan diferentes medidas que han demostrado efectividad. A modo de ejemplo, la doctora estuvo presente en una policlínica especializada en pacientes portadores de HTLV en un hospital de Perú,

22

en la cual se hace un seguimiento estricto de los casos todas las semanas. En aquellos pacientes que presenten una alta carga viral, se les realiza tratamiento con ciertos antirretrovirales logrando un descenso notable de la misma a pesar de no haber tanta experiencia clínica documentada.

**Conclusiones y desafíos.** Recorriendo cada uno de los puntos analizados en esta revisión, se identificaron varias debilidades tanto a nivel global y especialmente en el país en cuanto al manejo de este virus.

Comenzando por el diagnóstico de la infección por el HTLV, a pesar de la existencia de un algoritmo y su utilización por parte de la mayoría de los países que realizan el testeo, el acceso, sobre todo a los métodos confirmatorios en Uruguay, es algo que por varios años ha sido un gran desafío. La implementación del WB como técnica confirmatoria en los últimos años ha facilitado la identificación de individuos diagnosticados para la infección los cuales requieren un asesoramiento y seguimiento específico. Además, es de destacar el trabajo que se está realizando actualmente para el desarrollo de ensayos de PCR que puedan sumarse como método de identificación y tipificación de la infección y que permitirán conocer la carga proviral del paciente. De esta manera, se lograría una identificación precoz de los individuos infectados y un seguimiento más estricto, siendo esta una forma de prevenir la transmisión, sobre todo por vía sexual o vertical, así como iniciar un tratamiento precoz evitando el desarrollo de complicaciones.

En Uruguay, el testeo de HTLV se realiza solo a los donantes de sangre, donde la incidencia del virus es muy baja. Un desafío local sería ampliar el testeo a otros grupos, como personas con serología positiva para VIH, sífilis, hepatitis B o C, detectados fuera del contexto de la donación. Incluir el test de HTLV en las pruebas de otras ITS ayudaría a identificar más casos debido a la alta coexistencia entre estas infecciones.

Otra medida prometedora, que ha mostrado ser eficaz en países como Brasil, es realizar el testeo de HTLV en mujeres embarazadas y en donantes de leche de los bancos del país. Esta estrategia podría ayudar a identificar casos de HTLV y prevenir la transmisión vertical del virus.

Desde un enfoque en la prevención primaria, las campañas de educación a la población sobre las ITS, son instancias a implementar con mayor frecuencia por parte de los sistemas de salud dado el gran desconocimiento de la población sobre las mismas y sus medidas de prevención. Implementar dentro de estas campañas información sobre el HTLV, su existencia, formas de transmisión y métodos de prevención es una estrategia que no implica mayores costos.

El desconocimiento de esta infección por el personal de salud es un punto a fortalecer. Estrategias de capacitación para el profesional médico, las cuales preparen a los mismos para identificar y tener alta sospecha sobre aquellos pacientes que se presentan con sintomatología compatible con las principales patologías, ayudaría a evitar el diagnóstico tardío y demoras en el manejo de estos pacientes. Además, otra herramienta de gran ayuda y que en el país no se lleva a cabo, es el uso de guías por parte de los médicos para el manejo del HTLV, al igual que se realiza para pacientes que viven con VIH.

Otra dificultad relevante en cuanto a esta infección, es la escasez de fármacos específicos para el virus, y más allá del manejo utilizado para cada una de las principales patologías, tampoco existe un tratamiento dirigido y estandarizado para cada una de ellas, variando según cada paciente, sus síntomas y etapas de la enfermedad. Es así que, desde un punto de vista innovador de la enfermedad, un gran reto para los investigadores es comenzar a dirigir sus investigaciones y ensayos clínicos en nuevos fármacos exclusivos para el HTLV que demuestren eficacia y que puedan ser utilizados de manera segura. La demostración de la eficacia clínica del uso del TARV en algunos pacientes que viven con el HTLV se explica por la clara asociación de los blancos compartidos entre el VIH y el HTLV y su similar replicación viral; este punto es muy interesante, ya que sirve de impulso para la creación de estrategias posibles para el desarrollo de nuevas terapias para el HTLV, utilizando como modelo logístico al VIH, su ciclo de replicación viral y sus blancos farmacológicos.

Actualmente no existe una vacuna efectiva contra el HTLV-I. El complejo ciclo de replicación del virus y su integración al genoma así como las respuestas débiles del sistema inmune plantea distintas dificultades. La transmisión célula-célula complica el desarrollo de la vacuna, ya que facilita la evasión inmunológica. Una protección adecuada requiere de la inducción de anticuerpos neutralizantes y

respuestas celulares. Otro desafío es la necesidad de más herramientas de investigación estructural, particularmente para comprender la estructura Env del HTLV-I, especialmente la subunidad gp46 en comparación con la gp21. Comprender la configuración de esta subunidad puede contribuir significativamente a la creación de una vacuna eficaz. Si bien varias vacunas contra el HTLV-I han dado resultados esperanzadores en experimentos preclínicos, se necesitan aún más ensayos clínicos para evaluar la viabilidad de estas vacunas en los seres humanos y así lograr impactar en la salud de millones de personas en el mundo que conviven con esta infección (31).

Desde el punto de vista de los médicos infectólogos con los cuales se logró un intercambio acerca del abordaje de las enfermedades infecciosas que más se observan en el ámbito de la salud en el país, que al momento actual son muchas, se concluye que al día de hoy existen otros problemas con mayor relevancia y más frecuentes en nuestro medio. A modo de ejemplo la gran emergencia de la tuberculosis en Uruguay y la cantidad de nuevos casos detectados por día es algo que genera una gran preocupación. Según datos de la Comisión Honoraria de la Lucha Antituberculosa del año 2023, la incidencia fue de 35,9 casos cada 100 mil habitantes (38). Actualmente en el país nos encontramos en una meseta, de la cual no se logra bajar la mortalidad ni incidencia de nuevos casos de esta enfermedad. Por otro lado, con el VIH surge algo similar, según datos del Departamento de Vigilancia en salud, se recibió un promedio de 947 nuevos casos por año entre el periodo de 2013-2019 (39). Si se toman en cuenta únicamente estos registros y se contempla qué patologías infecciosas se deberían priorizar y en que se debería invertir económicamente hoy en día en el país, el HTLV no sería una prioridad; cabe destacar que gran parte de esto se debe a la no existencia de datos documentados a nivel de la población global, dado que los mismos se encuentran limitados a los donantes de sangre.

Es destacable que el HTLV ha sido reconocido por la OPS y la OMS como un problema de salud pública. La realidad actual en el país, es que se encuentra desatendido, y como ya fue dicho anteriormente, esto se debe a la baja prevalencia del virus Uruguay. Sin embargo, una de las incógnitas que surge en cuanto a este punto es: ¿no se estaría dejando de detectar casos por la baja

sospecha debido a esta baja prevalencia?, siendo así, se genera un círculo vicioso “al no ser frecuente, no se sospecha y por lo tanto no se diagnostica ni se trata” lo que termina sesgando los datos que se conocen.

Si consideramos la alta tasa de inmigración, en particular de personas provenientes de zonas endémicas para HTLV en Latinoamérica, futuramente podría haber un aumento de la incidencia del virus. Siendo, una gran pregunta que surge a partir de este trabajo ¿Qué es lo que va suceder en el futuro con la situación epidemiológica del virus en el país si se toma en cuenta el aumento de los inmigrantes? ¿Se debería tener en cuenta a esta población para la realización de tamizaje al momento de su ingreso al país y de esta manera captar precozmente aquellos que estuviesen infectados?.

Como conclusión final, se entiende que lo primordial en el territorio nacional actualmente es abordar el poco conocimiento acerca del virus y la alta sospecha de que un paciente pueda ser portador del mismo si presenta determinada sintomatología compatible con las principales patologías mencionadas. Contar con los tests necesarios para la confirmación de la infección, así como tests que permitan cuantificar la carga viral es fundamental para poder mejorar el algoritmo diagnóstico y seguir adelante con el abordaje correcto de estos pacientes, mejorando la calidad de atención de los mismos. A nivel global, la investigación de nuevas terapias dirigidas y su eficacia, se trata de un gran desafío sobre el cual aún se continuará trabajando para así lograr un mejor manejo de la progresión viral y de sus principales patologías asociadas.

## **Bibliografía**

1. de Mendoza C, Ramos JM, Caballero E, Soriano V. Current epidemiological status of HIV-2 and HTLV-1 infection in Spain. *Med Clin (Barc)*. 26 de marzo de 2021;156(6):290-6.
2. Freedman A, Robertson P. Human T-lymphotropic virus type I: Virology, pathogenesis, and epidemiology. UpToDate. 2020;
3. Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene*. 5 de septiembre de 2005;24(39):6058-68.
4. Riaño Ibañez V, Villamil D, Marquez Benitez Y. Basic zipper protein (HBZ): biomarcador diagnóstico y de seguimiento de leucemia/linfoma T del adulto. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter*. 2023;39.

5. World Health Organization. Human T-Lymphotropic Virus Type 1: Technical Report [Internet]. 1st ed. Geneva: WHO; 2021. 1 p. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240020221>
6. Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares B, Proietti FA. Human T cell lymphotropic viruses (HTLV-I/II) in South America: should it be a public health concern? *J Biomed Sci.* diciembre de 2002;9(6 Pt 2):587-95.
7. Cabeza E, Frantchez V. Caso Clínico: Infección crónica por HTLV y sus dificultades diagnósticas. En *Cátedra de Enfermedades Infecciosas*; 2017. Disponible en: <https://www.infectologia.edu.uy/casos-clinicos/ago-2017/infeccion-cronica-po-r-htlv-y-sus-dificultades-diagnosticas>
8. Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JGR, Araújo MG, Pinheiro SR, Guedes AC, et al. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1-Associated Diseases. *Clin Microbiol Rev.* julio de 2010;23(3):577-89.
9. Chang YB, Kaidarova Z, Hindes D, Bravo M, Kiely N, Kamel H, et al. Seroprevalence and Demographic Determinants of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 and 2 Infections Among First-Time Blood Donors—United States, 2000–2009. *J Infect Dis.* 15 de febrero de 2014;209(4):523-31.
10. Corcho Mejia Diana Carolina LAM, Jaime Hernan Aurrego R, Marin MRA, Rodriguez CMS, Alonso JMB, Fonnegra WAR, et al. Lineamiento de atención clínica integral de la infección por Virus Linfotrópico de células T humanas (HTLV 1/2) y sus enfermedades asociadas, Colombia. *Minist Salud Protección Soc.* 2022;
11. Miranda-Ulloa E, Romero-Ruiz S, Montalvo-Otovo R, Suárez-Agüero D, Quiroz-Ruiz HR, Valverde-Ticlia F, et al. Distribución geográfica y tipo de infección del virus linfotrópico T humano en pacientes peruanos 2019-2021. *Rev Chil Infectol.* abril de 2023;40(2):193-6.
12. Montiel-Jarolin D, Ibáñez Franco EJ, Morel Pirelli M. Myelopathy associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 in Paraguay. A case report. *Rev Nac Itauguá.* 30 de junio de 2022;14(1):75-83.
13. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Prevalência da infecção por HTLV-1/2 no Brasil [Internet]. 2020. Disponible en: [https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2022/boletim\\_epidemiologico-svs-48-htlv.pdf](https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2022/boletim_epidemiologico-svs-48-htlv.pdf)
14. Acosta C, Balduino B, Priore C, Rodríguez F, Salazar E. Infección por HTLV en Uruguay: Identificación de problemas. Estimación de la prevalencia en donantes de sangre, análisis de screening y manejo clínico en Uruguay en el período 2012-2014. 2016 [citado 29 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/handle/20.500.12008/32697>
15. Guiraud V, Crémoux F, Leroy I, Cohier J, Hernandez P, Mansaly S, et al. Comparison of two new HTLV-I/II screening methods, Abbott Alinity i rHTLV-I/II and Diasorin LIAISON® XL murex rechTLV-I/II, to Abbott architect rHTLV-I/II assay. *J Clin Virol.* julio de 2023;164:105446.
16. Ministério da Saúde. Guia de Manejo Clínico da Infecção pelo HTLV. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2022. 104 p.
17. Abbott Laboratories. rHTLV-I/II Reagent Kit [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.abbottdiagnostics.com>
18. Matsuoka M, Tobinai K. Treatment and prognosis of adult T cell leukemia-lymphoma. *UpToDate Walth MA UpToDate.* 2013;1-17.
19. Freedman AR, Robertson P. Human T-lymphotropic virus type I: Disease

- associations, diagnosis, and treatment. UpToDate. 2024;
20. Araujo A, Bangham CRM, Casseb J, Gotuzzo E, Jacobson S, Martin F, et al. Management of HAM/TSP: Systematic Review and Consensus-based Recommendations 2019. *Neurol Clin Pract*. febrero de 2021;11(1):49-56.
  21. Salaman R, Valiño J, Savio E. Paraparesia asociada al HTLV-1. Una nueva enfermedad en Uruguay: a propósito de dos casos clínicos. *Rev Medica Urug* [Internet]. 1998; Disponible en: <https://revista.rmu.org.uy/public/journals/2001-1974/articles/1998v1/art8.pdf>
  22. Paraparesia espástica por HTLV-I: 20 años después. A propósito de un caso. *Rev Urug Med Interna* [Internet]. 11 de noviembre de 2018 [citado 15 de noviembre de 2024];3(2). Disponible en: [http://www.medicinainterna.org.uy/wp-content/uploads/2018/10/5-RumiN%C2%B03\\_2018\\_HTLV-I.pdf](http://www.medicinainterna.org.uy/wp-content/uploads/2018/10/5-RumiN%C2%B03_2018_HTLV-I.pdf)
  23. Boada M, Grille S, Brugnini A, Trias N, Canesa C, Díaz L, et al. Un caso de leucemia/linfoma T del adulto en Uruguay. *Med B Aires*. 2017;77(3):235-8.
  24. Rosário Vallinoto AC. A promising advance in blocking HTLV-1 transmission: Addressing a global public health problem. *Mol Ther*. julio de 2024;32(7):2050-1.
  25. Goedele N Maertens, Damian F J Purcell. Why not eliminate HTLV-1 while eliminating HIV-1? *The Lancet*. 25 de mayo de 2024;403:2288-9.
  26. Herrmann D, Meng S, Yang H, Mansky LM, Saad JS. The Assembly of HTLV-1—How Does It Differ from HIV-1? *Viruses*. 27 de septiembre de 2024;16(10):1528.
  27. O'Donnell JS, Jaberolansar N, Chappell KJ. Human T-lymphotropic virus type 1 and antiretroviral therapy: practical considerations for pre-exposure and post-exposure prophylaxis, transmission prevention, and mitigation of severe disease. *Lancet Microbe*. abril de 2024;5(4):e400-8.
  28. Kalemera MD, Maher AK, Dominguez-Villar M, Maertens GN. Cell Culture Evaluation Hints Widely Available HIV Drugs Are Primed for Success if Repurposed for HTLV-1 Prevention. *Pharmaceuticals*. 5 de junio de 2024;17(6):730.
  29. Frantchez V, Cabrera S. Profilaxis pre-exposición sexual al VIH (PrEP) [Internet]. 2da edición; 2023. Disponible en: <https://www.infectologia.edu.uy/divulgacion-medica/novedades-y-avances/gui-a-de-profilaxis-pre-exposicion-al-vih>
  30. Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, Tortevoe P, Otroock Z, Taylor G, et al. Meta-Analysis on the Use of Zidovudine and Interferon-Alfa in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Showing Improved Survival in the Leukemic Subtypes. *J Clin Oncol*. 20 de septiembre de 2010;28(27):4177-83.
  31. Letafati A, Bahari M, Salahi Ardekani O, Nayerain Jazi N, Nikzad A, Norouzi F, et al. HTLV-1 vaccination Landscape: Current developments and challenges. *Vaccine X*. agosto de 2024;19:100525.
  32. Yamanouchi K, Kinoshita K, Moriuchi R, Katamine S, Amagasaki T, Ikeda S, et al. Oral transmission of human T-cell leukemia virus type-I into a common marmoset (*Callithrix jacchus*) as an experimental model for milk-borne transmission. *Jpn J Cancer Res Gann*. junio de 1985;76(6):481-7.
  33. Hirata M, Hayashi J, Noguchi A, Nakashima K, Kajiyama W, Kashiwagi S, et al. The Effects of Breastfeeding and Presence of Antibody to p40tax Protein of Human T Cell Lymphotropic Virus Type-I on Mother to Child Transmission. *Int J Epidemiol*. 1992;21(5):989-94.
  34. Prates G, Paiva A, Haziot ME, Fonseca LAM, Smid J, Marcusso RMDN, et al.

- Could Cesarean Delivery Help Prevent Mother-to-Child Transmission of Human T-Lymphotropic Virus Type 1? J Infect Dis. 20 de diciembre de 2023;228(12):1766-75.
35. Bryan ES, Tadi P. Human T-Cell Lymphotropic Virus. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
36. De las Casas C, Gotuzzo E, Deza L, Cabrera J, Castañeda C, Watts D. Epidemiological aspects in patients with tropical spastic paraparesis associated to HTLV-1 infection in Lima, Peru. Rev Medica Hered. 1996;7(2):68-74.
37. Stuver SO, Taehibana N, Okayama A, Shioiri S, Tsunetoshi Y, Tsuda K, et al. Heterosexual Transmission of Human T Cell Leukemia/Lymphoma Virus Type I among Married Couples in Southwestern Japan: An Initial Report from the Miyazaki Cohort Study. J Infect Dis. 1 de enero de 1993;167(1):57-65.
38. Contrera M, Amaya G. Situación de la Tuberculosis 2023 [Internet]. Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes; 2024. Disponible en: <https://chlaep.org.uy/>
39. Ministerio de Salud Pública del Uruguay. Situación epidemiológica del VIH/SIDA en Uruguay [Internet]. División Epidemiología. Departamento de Vigilancia en Salud; 2020. Disponible en: [https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/MSP\\_DIA\\_NACIONAL\\_DEL\\_VIH\\_SIDA.pdf](https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/MSP_DIA_NACIONAL_DEL_VIH_SIDA.pdf)

## **Agradecimientos.**

Se agradece a la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, al Departamento de Métodos Cuantitativos, por la oportunidad de realizar este trabajo. También al Departamento de Enfermedades Infecciosas y al Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela por el espacio para entrevistas.

Por último un especial agradecimiento a nuestras familias y amigos, quienes han sabido entender nuestra ausencia y nos han brindado apoyo incondicional e incentivo a lo largo de estos años. Dedicamos este trabajo a todos los que luchan por sus sueños, los que se levantan todos los días con esperanza y a todas las personas que no pudieron acceder a la educación pública y de calidad, este trabajo es para ellos.

## Graphical abstracts

### Infección por el Virus Linfotrópico de Células T humanas (HTLV):

Revisión bibliográfica sobre métodos diagnósticos utilizados, principales patologías y opciones terapéuticas disponibles a nivel mundial y en Uruguay.

#### Metodología

5 Bases de datos  
y repositorios



40 Resultados  
incluidos



#### Resultados

Algoritmo  
diagnóstico  
en Uruguay



#### Discusión

Problema de salud  
desatendido en el país



Falta de tratamientos  
específicos  
para enfermedades  
asociadas



**Conclusión:** el HTLV es un virus del cual se tiene poco conocimiento de su manejo en el Uruguay. No hay tratamientos específicos para las principales patologías asociadas como la Leucemia/linfoma de células T del adulto y Mielopatía asociada al HTLV o paraparesia espástica tropical.

Br. Lucía Alonso, Br. Gezica Freitas ,  
Br. Agustina Merladett ,  
Br. Florencia Padilla , Br. Ana Paula  
Severo, Br. Agustín Silva. Año 2024

