

Distribución geográfica y tipo de infección del virus linfotrópico T humano en pacientes peruanos 2019-2021

Geographic distribution and type of human T-lymphotropic virus (HTLV) infection in Peruvian patients 2019-2021

Eduardo Miranda-Ulloa¹, Soledad Romero-Ruiz¹, Raul Montalvo-Otivo², Dilan Suárez-Agüero¹, Hans Ramón Quiroz-Ruiz³, Fanny Valverde-Ticlia¹ y Ronal Briceño-Espinoza¹

¹Laboratorio de Referencia Nacional Virus de Transmisión Sexual, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

²Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional del Centro del Perú, Huancayo, Perú.

³Laboratorio de Referencia Regional de Salud Pública, Dirección Regional de Salud Cajamarca, Cajamarca, Perú.

Fuente de financiamiento: El estudio se realizó en el marco de las actividades regulares del Instituto Nacional de Salud (vigilancia en Salud Pública del HTLV).

Recibido: 23 de noviembre de 2022 / Aceptado: 5 de abril de 2023

Resumen

En el presente estudio describimos y caracterizamos la distribución geográfica de los casos positivos confirmados a HTLV-1 y 2 de pacientes peruanos con diagnóstico presuntivo entre 2019 y 2021. De un total de 555 muestras positivas confirmadas, 546 (98,4%) fueron HTLV-1 y 9 (1,6%) HTLV-2. Además, 22 de 24 departamentos del Perú presentaron casos de HTLV-1, siendo los principales motivos de solicitud de confirmación diagnóstica: aspirante a donar sangre con prueba de tamizaje reactivo, sospecha de leucemia/linfoma y paraparesia espástica tropical. Los resultados reflejan que la identificación de los puntos críticos constituye una brecha persistente respecto al diagnóstico, siendo cruciales para reducir el número de nuevos casos en Perú.

Palabras clave: Virus 1 linfotrópico T humano; leucemia-linfoma de células T del adulto; Paraparesia espástica tropical; diagnóstico; Perú.

Abstract

In the present study we describe and characterize the geographic distribution of HTLV-1 and 2 positive cases from Peruvian patients with presumptive diagnosis 2019 - 2021. Of a total of 555 confirmed positive samples, 546 (98.4%) were HTLV-1 and 9 (1.6%) HTLV-2. In addition, 22 of 24 departments of Peru presented cases of HTLV-1. The main reasons for requesting a confirmatory diagnosis being: aspiring to donate blood with a reactive screening test, suspicion of leukemia/lymphoma and tropical spastic paraparesis. The results reflect that the identification of critical points constitutes a persistent gap regarding the diagnosis, being crucial to reduce the number of new cases in Peru.

Keywords: Human T-lymphotropic virus 1; leukemia-lymphoma adult T-cell; tropical spastic paraparesis; diagnosis; Peru.

Introducción

El virus linfotrópico T humano (HTLV) fue el primer retrovirus oncogénico identificado. La infección causada por el HTLV-1/2 es permanente y solo 10% de los casos desarrollan manifestaciones clínicas¹. Las enfermedades asociadas al HTLV-1 son la leucemia/linfoma de células T adultas (ATLL), paraparesia espástica tropical

(PET), polimiositis, uveítis, alveolitis, tiroiditis, artropatía, estronjilodiasis, dermatitis infecciosa, tuberculosis, sarna, lepra, bronquiectasias y paracoccidiomicosis, mientras que el HTLV-2 se asocia a neoplasias de células T y enfermedad neurodegenerativa^{1,2}.

El HTLV-1/2 tiene una distribución mundial y se estima que hay 10 millones de personas infectadas por HTLV-1, siendo Brasil, Colombia y Perú endémicos en América del Sur³. En Perú los estudios

Correspondencia a:

Eduardo Miranda Ulloa
emiranda@ins.gob.pe

de prevalencia son parciales ya que involucran sólo algunas regiones e incluyen grupos poblacionales específicos. Sólo hay dos estudios que estiman que entre 2,3 y 4,8% de la población general de Perú está infectada con HTLV-1/2^{1,4}, existiendo mayor proporción en las regiones andinas y un estado de endemidad en la cuenca amazónica¹; no obstante, la OMS ha indicado que en Perú no hay datos fiables de prevalencia de HTLV-1³.

Las infecciones por HTLV-1/2 y las patologías asociadas son muy poco atendidas, constituyendo una seria preocupación para la salud pública^{1,3}. Además, no existen estudios que analicen la distribución a nivel nacional de los pacientes infectados con HTLV-1/2. Es por ello que el presente estudio tuvo por objetivo describir y caracterizar la distribución geográfica de los casos confirmados positivos a HTLV-1/2 en pacientes peruanos con diagnóstico presuntivo entre 2019 y 2021, así como explorar el motivo de solicitud de la prueba confirmatoria.

Material y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal, del 1 de enero 2019 al 31 de diciembre de 2021 en el Laboratorio de Referencia Nacional de Virus de Transmisión Sexual del Instituto Nacional de Salud (INS) de Perú, el cual es responsable de confirmar los casos de HTLV-1/2. La población del estudio estuvo constituida por muestras de suero de 1069 pacientes peruanos que fueron atendidos en los establecimientos de salud del Ministerio de Salud (MINSA) de los diferentes departamentos del Perú por tener resultados reactivos en bancos de sangre o por presentar sospecha clínica o con alguna otra condición presuntiva a HTLV-1/2. Es importante destacar que de todas las muestras enviadas al INS, sólo los del grupo procedente de los bancos de sangre tuvieron registrado un resultado previo de tamizaje serológico reactivo, las demás muestras procedente de los grupos con sospecha clínica o con alguna otra condición, no tuvieron ningún resultado previo de alguna prueba de laboratorio para HTLV-1/2, esto debido a que en el MINSA de Perú, dicho diagnóstico sólo está disponible para donantes de sangre.

En el INS todas las muestras fueron procesadas por las pruebas de inmunofluorescencia indirecta (IFI) HTLV-1⁵ (primera prueba confirmatoria de referencia) y ensayo inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) HTLV-1/2⁶. Además, si ambas pruebas tuvieron resultados discordantes, se aplicó como prueba resolutiva inmunoblot HTLV-1/2 (segunda prueba confirmatoria de referencia: sensibilidad: 100%, especificidad: 99,7%; capacidad de diferenciación: 98,8%)⁷.

La recolección de datos se realizó a partir de las fichas de solicitud de diagnóstico, protocolos de procesamiento de muestras y del sistema de información de laboratorio NetLab 1. La información se analizó en una base de datos en Excel. La condición o enfermedad asociada al HTLV-1/2 se describió como frecuencias y porcentajes. Los análisis descriptivos y gráficos se realizaron mediante las librerías Tidyverse y ggplot2 de los softwares R 4.2.1 y Rstudio.

Se usaron datos secundarios de resultados de diagnóstico, sin tener acceso a la identidad de pacientes. Las muestras correspondieron a pacientes que forman parte de la vigilancia de HTLV.

Resultados

Entre los principales hallazgos se obtuvo que, del total de muestras incluidas en el estudio 51,1% (546/1069) se confirmaron HTLV-1, 0,8% (9/1069) HTLV-2 y 48,1% (514/1069) fueron negativos a HTLV-1/2. En la Figura 1-a se destaca la proporción de las muestras estudiadas con sus resultados respectivos por cada región.

Es importante destacar que, de acuerdo a la procedencia de origen de los pacientes, el Callao y veintidós de los veinticuatro departamentos del Perú presentaron casos positivos a HTLV-1; Lima presentó el mayor número de casos (36,5%: 199/546), además Apurímac, La Libertad, Cusco, Ayacucho, San Martín y Junín presentaron un número significativos de casos (Figura 1-b). Del mismo modo, se resaltan los casos positivos a HTLV-1 por procedencia de establecimiento de salud y por año: 2019 = 213 casos; 2020 = 118 casos; 2021 = 215 casos, evidenciándose una caída del diagnóstico el 2020 debido a la pandemia por COVID-19 (Figura 1-c).

Otro hallazgo relevante fue que en los pacientes confirmados con infección por HTLV-1, los tres motivos principales de solicitud de diagnóstico confirmatorio fueron: aspirante a donar sangre con prueba de tamizaje reactivo (212/546), sospecha de leucemia/linfoma (186/546) que evidenció un número elevado de casos provenientes en su mayoría del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Figura 1-c) y Paraparesia Espástica Tropical (22/546) (Tabla 1).

En los casos positivos a HTLV-1, el sexo femenino 58,4% (319/546) prevaleció sobre el masculino 41,6% (227/546); asimismo, el mayor número de casos en las mujeres estuvo comprendido entre los 21 y 60 años, mientras que los varones entre los 21 y 50 años. Del mismo modo, se evidenció que la sospecha de leucemia/linfoma se centró entre los 41 y 80 años de edad.

Los casos positivos a HTLV-2 procedieron en su mayoría de la selva peruana (6/9): Loreto (5) y Ucayali (1), mientras que los otros casos fueron de La Libertad (1), Tacna (1) y Puno (1). Los motivos de solicitud de diagnóstico se muestran en la tabla 1.

Discusión

Del total de muestras estudiadas se obtuvo un 51,9% de resultados positivos y un 48,1% de resultados negativos a HTLV-1/2. Debe destacarse que, entre los negativos, el grupo de aspirantes a donantes de sangre tuvo una proporción importante de falsos positivos, esto podría deberse a que la gran mayoría de estos resultados fueron reactivos débiles a su prueba de tamizaje.

El HTLV-1 fue el tipo predominante en Perú, confirmándose en 98,4% de los casos positivos, mientras que HTLV-2 fue en 1,6%. A nivel de los departamentos, los resultados demostraron una alta heterogeneidad geoespacial, pero con un patrón de distribución predominante de los casos de HTLV-1 en los Andes centrales y en la capital Lima. Esta alta predominancia de casos procedentes de los Andes centrales puede estar relacionado con la antigüedad de esta enfermedad. Un estudio que analizó 103 momias andinas de 1500 años identificó la presencia del ADN proviral del HTLV-1 en 3 de ellos⁸, sugiriendo que el virus existía en los habitantes de estas áreas geográficas desde la época preincaica.

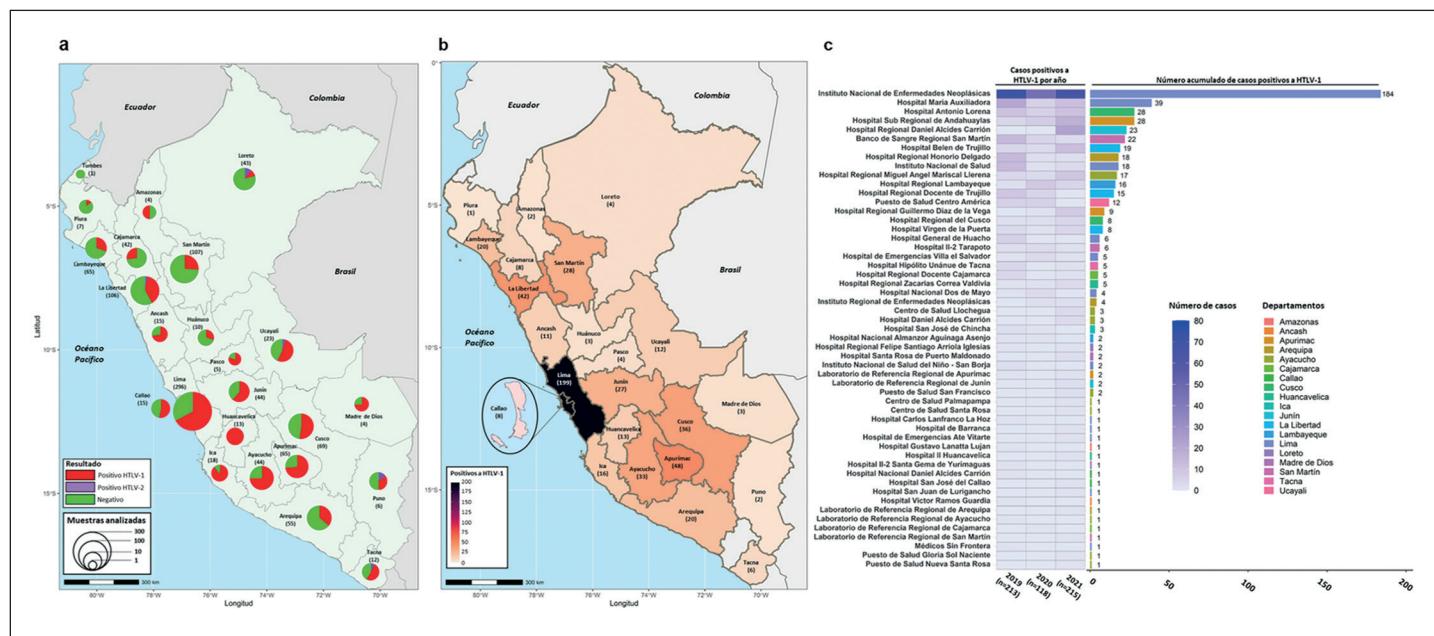


Figura 1. Distribución geográfica de los pacientes estudiados 2019-2021. (a) Proporción de muestras estudiadas por cada región con resultados positivos a HTLV-1, positivos a HTLV-2 y negativos a HTLV-1/2 (N = 1069). (b) Positivos a HTLV-1 por procedencia de departamento de origen del paciente (N = 546). (c) Positivos a HTLV-1 por procedencia del establecimiento de salud donde el paciente recibió atención y envió muestra para diagnóstico al INS (N = 546).

Tabla 1. Número de personas estudiadas (N = 1.069) y proporción de pacientes positivos a HTLV-1 (N = 546), a HTLV-2 (N = 9) y negativos a HTLV-1/2 (N=514) según el motivo de solicitud de la prueba confirmatoria: 2019-2021

Motivo de solicitud de la prueba para HTLV	n de personas estudiadas	Positivos a HTLV-1	Positivos a HTLV-2	Negativas a HTLV-1/2
Aspirante a donar sangre con prueba de tamizaje reactivo a HTLV-1/2 en banco de sangre	319	212 (66,5%)*	2 (0,6%)**	105 (32,9%)***
Familiar cercano de una persona seropositiva a HTLV-1	12	10 (83,3%)		2 (16,7%)
Con sospecha clínica de una enfermedad asociada a HTLV-1/2				
Linfoma/leucemia	199	186 (93,5%)		13 (6,5%)
Paraparesia espástica tropical	42	22 (52,4%)	2 (4,8%)	18 (42,8%)
Dermatitis infectiva	12	6 (50%)		6 (50%)
Estrongiloidiasis	3	2 (66,7%)		1 (33,3%)
Paciente con VIH	14	1 (7,1%)	1 (7,1%)	12 (85,7%)
Paciente con VHC	1	1 (100%)		0 (0,0%)
Uveitis	1	1 (100%)		0 (0,0%)
Diabetes mellitus	1	1 (100%)		0 (0,0%)
Enfermedad renal	2	2 (100%)		0 (0,0%)
Con síntomas comunes inespecíficos	48	16 (33,3%)		32 (66,7%)
Condición gestante	2	1 (50%)		1 (50%)
No indica	413	85 (20,6%)	4 (1,0%)	324 (78,4%)
Total	1.069	546 (100%)	9 (100%)	514 (100%)

*Verdaderos positivos a HTLV-1. **Verdaderos positivos a HTLV-2. ***Falsos positivos a HTLV-1/2.

La identificación de estos puntos críticos de HTLV en estos departamentos es una de las brechas significativas que persiste y que son cruciales para reducir los nuevos casos. Estos departamentos con mayor proporción de casos también son los que tienen mayor escasez económica, pudiendo existir alguna relación entre HTLV y pobreza, similar a lo encontrado con otros retrovirus como el VIH⁹.

Así mismo, la alta proporción de casos identificados en Lima obedece a la presencia de algunos factores como la migración poblacional hacia la capital peruana que fue exponencial en la década de los ochenta y noventa debido al terrorismo que se centró principalmente en los Andes peruanos; este desplazamiento transportó consigo el virus principalmente en las personas asintomáticas.

En este estudio, la población más afectada fue el sexo femenino que el masculino (3:2), lo que podría deberse a la mayor posibilidad de transmisión de hombre a mujer en los contactos sexuales, esta proporción según algunos estudios es generalmente de 2:1 a 3:1^{10,11}.

Los pacientes infectados por HTLV-1 con frecuencia padecen de otras patologías agregadas en este estudio, las dos comorbilidades reportadas con mayor frecuencia fueron la ATLL y PET². Estas dos enfermedades son solo la punta del iceberg debido a que existen múltiples patologías parainfecciosas o infecciosas relacionadas a esta enfermedad convirtiéndolo en una caja de pandora de infecciones oportunistas cuya gravedad depende de la respuesta inmunitaria¹².

La capacidad oncogénica del HTLV-1 comparado con otros oncovirus lo ha catalogado como uno de los más potentes de los carcinógenos humanos y esto se debe probablemente a la inmortalización de las células T por el gen Tax-1 de HTLV-1¹³. Se conocen 07 subtipos de HTLV-1, las personas portadoras del subtipo A tienen dos veces más riesgo de desarrollar PET¹⁴ y cuando hay sustituciones de nucleótidos específicas en los genes reguladores virales Tax la probabilidad se incrementa aún más¹⁵. Estos hallazgos coinciden con las afecciones encontradas en los pacientes de este estudio debido a que en los pobladores de los Andes peruanos el HTLV-1 es el que domina en su totalidad¹⁶ y en general también fue el más frecuente a nivel nacional.

No se puede dejar de destacar que, según los resultados obtenidos, en el INEN prácticamente se está detectando 62 casos de ATLL asociados a HTLV-1 por año, el cual es un número 10 veces mayor de lo que encontraron 15 años atrás otros investigadores en el Perú².

Si bien el presente estudio consideró la distribución geográfica de los casos en relación con las muestras obtenidas a nivel nacional y recepcionadas para la confirmación del HTLV, se deberían considerar futuros estudios de análisis geoespacial HTLV con enfoques multinivel que utilicen otras variables como carga proviral, estado clínico, tratamiento recibido, y otros determinantes de la salud. El estudio logró su objetivo, que fue describir la distribución de los casos de HTLV-1 y HTLV-2 en relación con la confirmación laboratorial en todos los departamentos de Perú.

for human T-Cell lymphotropic virus (HTLV) in pregnant women in the Peruvian Amazon and systematic review with meta-analysis of HTLV infection in Peru. *Pathogens* 2021; 10: 260. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030260>.

- 2.- Gotuzzo-Herencia E, González-Lagos E, Verdonck-Bosteels K, Mayer-Arispe E, Ita-Nagy F, Clark-Leza D. Veinte años de investigación sobre HTLV-1 y sus complicaciones médicas en el Perú: Perspectivas generales. *Acta Méd Peruana* 2010; 27: 196-203. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172010000300008.
- 3.- World Health Organization. Human T-lymphotropic virus type 1: technical report. Ginebra, Suiza, 2020. Marzo 2021. [Fecha de acceso: 17 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/9789240020221>.
- 4.- Romaní, F. Revisión sistemática de estudios epidemiológicos sobre la infección por el virus linfotrópico de células T humanas I/II en el Perú. *Revista Peruana de Epidemiología* 2010; 14: 177-85. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=203119676003>.
- 5.- Romero-Ruiz S, Miranda-Ulloa E, Briceño-Espinoza R. Rendimiento diagnóstico de la prueba de inmunofluorescencia indirecta para la detección de anticuerpos contra HTLV-1. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2017; 34: 459-65. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.343.2635>.
- 6.- DiaSorin. Murex. ELISA HTLV-I+II. (REF 8E22-02/04). Saluggia, Italia: DiaSorin S.p.A. [Fecha de acceso: 17 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.diasorin.com/sites/default/files/allegati_prodotti/m0870004230-a_murex_htlv_i_ii.pdf.
- 7.- INNO-LIA™ HTLV I/II Score. Fujirebio Technologiepark. Belgium. [Fecha de acceso: 17 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.fujirebio.com/en/products-solutions/innola-hiv-iii-score>
- 8.- Li HC, Fujiyoshi T, Lou H, Yashiki S, Sonoda S, Cartier L, et al. The presence of ancient human T-cell lymphotropic virus type I provirus DNA in an Andean mummy. *Nat Med* 1999; 5: 1428-32. <https://doi.org/10.1038/71006>.
- 9.- Steinert JI, Cluver L, Melendez-Torres GJ, Herrero Romero R. Relationships between poverty and AIDS Illness in South Africa: an investigation of urban and rural households in KwaZulu-Natal. *Glob Public Health* 2017; 12: 1183-99. <https://doi.org/10.1080/17441692.2016.1187191>.
- 10.- Rafatpanah H, Hedayati-Moghaddam MR, Fathimoghadam F, Bidkhorri HR, Shamsian SK, Ahmadi S, et al. High prevalence of HTLV-I infection in Mashhad, Northeast Iran: a population-based seroepidemiology survey. *J Clin Virol* 2011; 52: 172-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.07.004>.
- 11.- Karimi G, Zadsar M, Pourfathollah AA. Seroprevalence and geographical distribution of human T-lymphotropic virus type 1 among volunteer blood donors in endemic areas of Iran. *Virol J* 2017; 14: 14. <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0693-9>.
- 12.- Montalvo R, Ramírez MC, Damián M, Bruno A, Vilchez S, Quisuro M. Presentación inusual de infección por HTLV-1: una caja de pandora de infecciones oportunistas. *Revista Argentina de Dermatología* 2018; 99(2). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2018000200006&lng=es
- 13.- Tagaya Y, Gallo RC. The exceptional oncogenicity of HTLV-1. *Front Microbiol* 2017; 8: 1425. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01425>.
- 14.- Furukawa Y, Yamashita M, Usuku K, Izumo S, Nakagawa M, Osame M. Phylogenetic subgroups of human T cell lymphotropic virus (HTLV) type I in the tax gene and their association with different risks for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis* 2000; 182: 1343-9. <https://doi.org/10.1086/315897>.
- 15.- Saito M. Association between HTLV-1 genotypes and risk of HAM/TSP. *Front Microbiol* 2019; 10: 1101. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01101>.
- 16.- Ita F, Mayer EF, Verdonck K, Gonzalez E, Clark D, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus type 1 infection is frequent in rural communities of the southern Andes of Peru. *Int J Infect Dis* 2014; 19: 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.10.005>.

Referencias bibliográficas

- 1.- Ramos-Rincón JM, Ortiz-Martínez S, Vásquez-Chasnámate ME, de-Miguel-Balsa E, Gamboa-Paredes ON, Talledo-Albujar MJ, et al. Screening