

Trabajo de Fin de Grado

VIRUS LINFOTROPO DE CÉLULAS T HUMANAS Y PROGRAMAS DE TRASPLANTE

HUMAN T-CELL LYMPHOTROPIC VIRUS AND TRANSPLANTATION PROGRAMS



Autora: Paula Cebolla Gil

Director: Dr. Rafael Benito

Facultad de Medicina 2015-2016



Universidad
Zaragoza

Índice

1. Resumen	2
2. Introducción	
2.1. Taxonomía, estructura y genoma	3
2.2. Ciclo replicativo	6
2.3. Epidemiología	7
A) Distribución geográfica	7
B) Mecanismos de transmisión	8
2.4. Clínica	10
A) Leucemia/linfoma de células T del adulto	10
B) Mielopatía asociada a HTLV o Paraparesia espástica tropical	11
2.5. Diagnóstico	11
2.6. Tratamiento	12
2.7. HTLV y trasplantes	12
3. Material y métodos	13
3.1. Periodo de estudio y pacientes	13
3.2. Muestra	14
3.3. Técnicas serológicas	15
3.3.1. Técnicas de cribado	15
A) Abbott HTLV-I/HTLV-II EIA	15
B) HTLV I-II Abbott Murex	16
C) Architect rHTLV-I/II Reagent Kit	16
3.3.2. Técnicas de confirmación	17
INNO-LIA HTLV I/II Score®	17
4. Resultados	18
4.1. Concordancia Cribado-Confirmación	20
4.2. Descripción de los pacientes	21
5. Discusión	25
6. Conclusiones	32
7. Bibliografía	33

1. Resumen

Objetivo: Evaluar la necesidad de la implantación de un cribado sistemático del virus linfotrópico de células T humanas (HTLV) en el Programa Nacional de Trasplantes.

Introducción: El HTLV es un virus de la familia *Retroviridae* que se transmite por vía vertical, sexual, parenteral y a través de trasplante de órgano sólido. Produce leucemia/linfoma de células T adultas en un 5% de los infectados, y mielopatía asociada a HTLV o paraparesia espástica tropical en un 3-5%. Actualmente no existe un tratamiento eficaz.

Material y métodos: Entre el 14 de diciembre de 1998 y el 30 de abril de 2016, 1651 pacientes han participado en el programa de trasplantes del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, siendo el 94,42% españoles y el 5,58% inmigrantes. A lo largo del tiempo, se aplicaron 3 técnicas de cribado de HTLV a todos los posibles receptores y donantes y 2 de confirmación a los positivos en dicho cribado.

Resultados: De los 1651 pacientes, 10 resultaron positivos en las pruebas de cribado, siendo, luego, confirmados 5 de ellos para infección por HTLV-2.

Conclusión: Pese a la baja prevalencia del virus HTLV en España, dada la elevada transmisión de la enfermedad mediante trasplante, el número creciente de inmigrantes que participan en los programas de trasplante y el antecedente de infección HTLV-1 en pacientes trasplantados en Baracaldo, consideramos necesaria la sistematización del cribado de HTLV en el programa nacional de trasplantes.

Palabras clave: *HTLV, técnicas de cribado, programa de trasplantes.*

Abstract

Aim: Evaluate the real need of a systematic screening test for the Human T-cell lymphotropic virus (HTLV) in the context of the Nacional Transplant Program.

Introduction: The HTLV is a virus from the *Retroviridae* family, whose transmission can be vertical, sexual, parenteral or by solid organ donation. It can cause adult T-cells leukemia/lymphoma in 5% of those who are infected, and HTLV associated myelopathy in 3-5%. Nowadays, it does not exist an efficient treatment.

Material and methods: Between the 14th December 1998 and the 30th April 2016, 1651 patients have been included in the Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa transplant program, of which 94,42% were spanish and 5,58% were foreigners. Three screening tests were applied to all possible recipients and donors, and two confirmatory techniques to seropositives.

Results: From those 1651 patients, 10 had positive results in the screening tests, although only 5 of them were confirmed for HTLV-2 infection.

Conclusion: Despite of the low prevalence of HTLV in Spain, due to the high rate of transmission by solid organ transplantation, the increasing number of foreigners from endemic areas who take part in the transplantation programs and the history of HTLV-1 infection in transplanted patients in Baracaldo, we consider the systematic screening tests of HTLV in the National Transplant Program a real need.

Key words: *HTLV, screening tests, transplantation program.*

2. Introducción

El virus linfotrofo de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) fue el primer retrovirus humano descubierto. Fue descrito por Poiesz *et al.*, en 1979, quienes lo aislaron a partir de un varón americano con linfoma T cutáneo, similar a casos vistos en el Caribe [1,2]. Poco después, Yoshida *et al.* [3] y Watanabe *et al.* [4] aislaron un retrovirus en casos de leucemia T del adulto, enfermedad frecuente en el suroeste de Japón. Posteriormente, se llegó a la conclusión de que ambas cepas eran el mismo virus. Dos años más tarde Kalyanaraman *et al.* identificaron el virus linfotrofo de células T humano tipo 2 (HTLV-2) a partir de un paciente con tricoleucemia atípica [5]. En 2005, se demostró la existencia de HTLV-3 por Calattini *et al.* a partir de un pigmeo africano de 62 años asintomático [6] y HTLV-4 por Wolfe ND *et al.* en un cazador de 48 años, ambos residentes en el sur de Camerún [7].

2.1. Taxonomía, estructura y genoma

El virus linfotrofo de células T humanas (HTLV) pertenece al género *Deltaretrovirus*, de la familia *Retroviridae*, junto con el virus de la leucemia bovina (BLV) y el virus linfotrofo de células T del primate (PTLV) [8]. Como componentes del género *Deltaretrovirinae*, se caracterizan por la presencia de dos genes reguladores (*tax* y *rex*), que codifican para proteínas no estructurales importantes en la expresión del genoma. Como pertenecientes a la familia *Retroviridae*, son virus ARN, con un genoma diploide organizado en tres genes estructurales principales (*gag-pol-env*) y dos regiones de secuencias repetitivas terminales largas idénticas, orientadas de la misma manera, en los extremos 5' y 3' y poseen la enzima transcriptasa reversa. Los viriones son partículas esféricas, cuyo diámetro oscila entre 80 y 130 nm, que constan de una envoltura lipoproteica externa y una cápside interna [9] (Fig. 1)

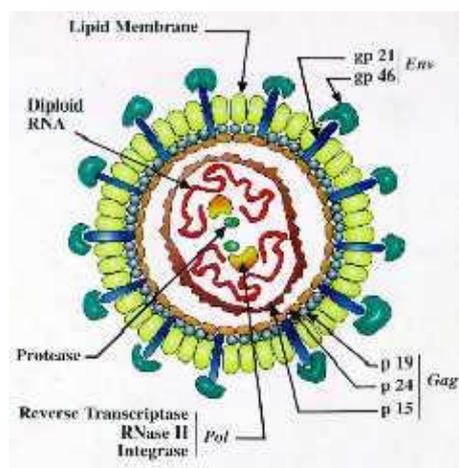


Fig. 1. Estructura del virión

Su genoma está formado por dos moléculas idénticas de ARN monocatenario que, de izquierda a derecha, contienen genes estructurales (regiones *gag*, *pol* y *env*), genes reguladores y genes accesorios (región *pX*), flanqueados por dos secuencias iguales, denominadas repeticiones terminales largas (LTR) en los extremos 5' y 3', que no codifican ninguna proteína, pero cuyas funciones son iniciar la transcripción del ARN, la integración del ADN viral en el ADN celular, su escisión y posterior reinserción en un nuevo lugar genómico [8,10] (Fig. 2). La homología global entre la secuencia de nucleótidos de las cepas HTLV-1 y HTLV-2 es del 65%, siendo más baja en las LTR (30%) y más alta en los genes reguladores 3' *tax* y *rex* (75%-86%) [5,11-13].

La región *gag* codifica las proteínas *p19*, *p24* y *p15* que constituyen la matriz, la cápside y la nucleocápside respectivamente. La región *pol* codifica las enzimas: transcriptasa inversa, que genera un ADN bicatenario a partir del ARN, proteasa, que escinde los polipéptidos *gag* y *gag/pol* en proteínas del virión maduro, e integrasa que integra el ADN viral en los cromosomas de la célula huésped. A su vez, la región *env* codifica las proteínas de la envoltura lipoproteica, tanto la proteína extracelular *gp46*, como la transmembrana *gp21* [8] (Fig. 1 y 2)

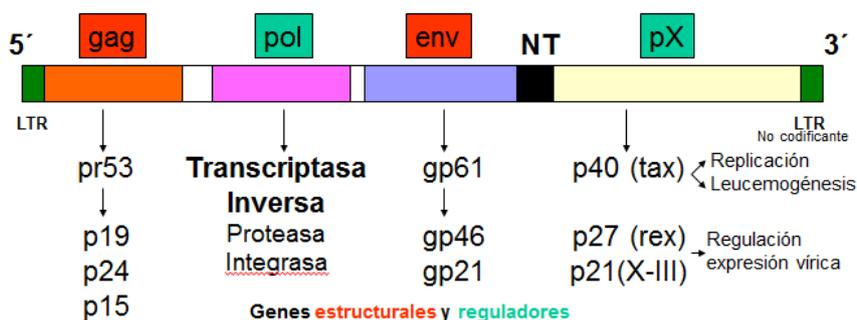


Fig. 2. Genoma de HTLV

La región *pX*, situada entre la región *env* y el extremo 3'LTR, codifica los genes reguladores (*tax* y *rex*) y accesorios (*p12*, *p13*, *p30* y *HBZ*). Estas proteínas no sólo controlan la transcripción génica, sino que también modulan la proliferación de las células infectadas.

La proteína Tax tiene un peso molecular de 40 KDa en HTLV-1 y de 37 KDa en HTLV-2. Se localiza fundamentalmente en el núcleo de las células infectadas, aunque se han encontrado pequeñas cantidades en el citoplasma [14]. Una de las funciones de la proteína Tax es la reorganización del citoesqueleto, que proporciona a las células infectadas una capacidad migratoria aumentada [10,15]. Esto contribuye a la transmisión viral a través del contacto célula-célula en mayor medida que la liberación de partículas virales.

Los contactos intercelulares se llevan a cabo a través de tres mecanismos. El primero, la "sinapsis virológica", consiste en definir un espacio especializado y

polarizado entre la célula infectada y la célula diana, a través del cual se transmite el virus. El segundo depende de la transferencia de una estructura celular adhesiva (formada por proteínas de la matriz cuya expresión ha sido aumentada por Tax) sobre la que se acumulan los viriones. Finalmente, el tercero utiliza extensiones de la membrana de células infectadas para crear puentes intercelulares que permitan la transmisión de las proteínas del HTLV-1 a las células diana [15].

Sin embargo, a pesar de esta transmisión intercelular, la expansión clonal a través de la división mitótica de las células infectadas es el principal mecanismo de propagación del HTLV-1 [10]. La escasa participación de la transcriptasa inversa en este proceso de propagación viral explica la estabilidad genética del virus [8]. Las escasas mutaciones encontradas entre diferentes cepas del HTLV-1 son, en su mayoría, sustituciones de nucleótidos, y son específicas de las regiones geográficas de las que proceden los pacientes infectados, en lugar de estar ligadas al patógeno *per se*. Ésta es la razón por la que la administración de inhibidores de la transcriptasa inversa no reduce la carga viral [8]. Dado que la persistencia del virus en el organismo depende de la expansión monoclonal de las células T infectadas, no resulta sorprendente encontrar en el ADN viral genes que codifican proteínas cuya función es aumentar la proliferación celular. El potencial oncogénico del HTLV-1 es consecuencia de estas rutas de proliferación celular [10].

La participación de la proteína Tax en los procesos como el ciclo proliferativo de HTLV-1 (tanto a través de la transcripción génica como a través de la reorganización microtubular del citoesqueleto en los contactos intercelulares, entre otros) y la regulación de la división celular de la célula infectada (en rutas apoptóticas o rutas proliferativas) se lleva a cabo a través de múltiples mecanismos [10]. El gen HBZ está firmemente asociado al desarrollo de leucemia de células T del adulto (LTA). Sin embargo, la proteína resultante de este gen juega un rol diferente en la proliferación de las células T, de manera que regula la transcripción de algunos genes del HTLV-1 disminuyendo su expresión, lo cual incluye a Tax [10].

El gen *rex* codifica dos proteínas tanto en HTLV-1 (p27, p21) como en HTLV-2 (p26, p24). La proteína Rex se localiza en el nucléolo de las células infectadas. Actúa fundamentalmente a nivel postranscripcional para regular indirectamente la expresión genética viral, a diferencia de la proteína Tax, que lo hace directamente [14]. Watanabe CT *et al.* trabajando con HTLV-2 ponen de manifiesto que la acumulación de proteína Rex en la célula favorece la producción de proteínas estructurales Gag y Env; pero también puede inhibir el gen *tax*, lo que ralentiza la transcripción viral [16]. El equilibrio entre la expresión y función de *tax* y *rex* determina la tasa de replicación viral en las células infectadas.

La proteína p12, codificada por genes accesorios de la región pX, se localiza en el retículo endoplásmico y en el polo cis del aparato de Golgi, eleva la concentración citoplasmática de calcio previa a la activación de los linfocitos T, lo que es esencial para establecer una infección persistente [17].

El HTLV-1 puede infectar diferentes tipos celulares (células T, células B, fibroblastos, células dendríticas) en cultivos celulares *in vitro*. Sin embargo *in vivo*, son únicamente los linfocitos T los que se ven afectados, siendo en su mayoría linfocitos CD4+, aunque minoritariamente también linfocitos CD8+, que pueden actuar como reservorios de la infección en el huésped [18]. Por el contrario, el HTLV-2 tiene como diana a los linfocitos T CD8+ [14].

2.2. Ciclo replicativo

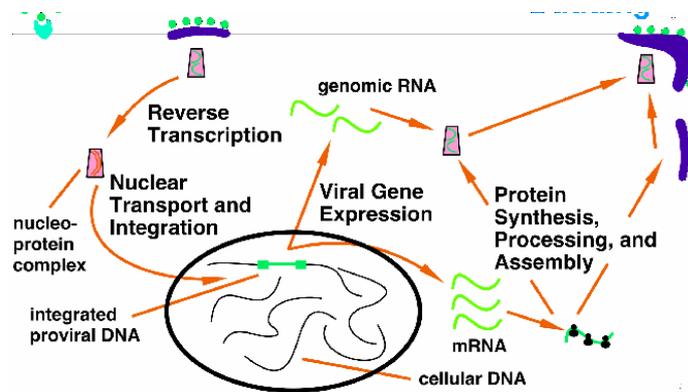


Fig. 3. Ciclo replicativo

La estrategia de replicación implica el ciclo replicativo típico de la familia *Retroviridae*. El receptor de membrana del HTLV-1 es el transportador de glucosa GLUT-1, una proteína ubicua, lo que respalda la gran variedad de células *in vitro* que pueden ser infectadas por el virus. Después de la pérdida de la envoltura y de la liberación del material genético viral, la transcriptasa inversa transcribe el ARN patógeno a ADN bicatenario (Fig.3.). Éste es insertado en el genoma de la célula huésped a través de un proceso mediado por la integrasa viral [14]. El HTLV no tiene un locus específico de inserción en el genoma de la célula huésped; sin embargo, la integración en genes del huésped que están relacionados con otros tipos de leucemias es más frecuente en pacientes que desarrollan LTA [19].

Elementos esenciales para la realización de este proceso son las secuencias LTR y los genes *tax* y *rex*. Las LTR virales constituyen sitios de unión covalente del provirus al ADN celular y proporcionan componentes reguladores relevantes de la transcripción. Los genes *tax* activan la transcripción del genoma viral, mientras que los genes *rex* modulan el procesamiento del ARN viral para expresar formas no ensambladas de ARNm. Posteriormente, el nuevo ARN genómico se ensambla en la membrana celular y se empaqueta para su liberación [14].

2.3. Epidemiología

A) Distribución geográfica

HTLV-1 y HTLV-2 tienen una prevalencia estimada de 5 a 10 millones de casos alrededor del mundo, si bien la mayoría de estos individuos residen principalmente en Japón y en el Caribe [20]. Un tercer y cuarto tipos de HTLV (HTLV-3 y HTLV-4) fueron descubiertos en la zona de África central en la última década. Ambos son similares a HTLV-1 tanto en su replicación y patogénesis como en la transmisión [10].

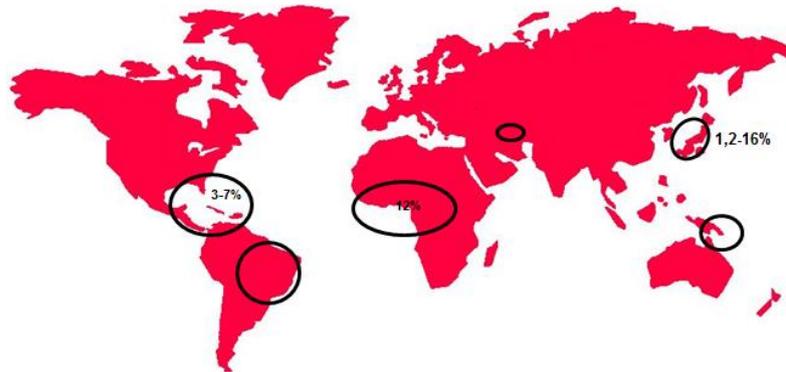


Fig. 3. Zonas endémicas del HTLV-1

HTLV-1 tiende a encontrarse en ambientes microepidémicos, rodeados por regiones con una baja prevalencia del virus, como por ejemplo el sudoeste de Japón, zonas de África Subsahariana, las islas del Caribe y en algunas zonas de América del Sur [20]. (Fig. 3). La prevalencia del HTLV-1 aumenta con la edad y es hasta un 30% más elevada en mujeres que en hombres. Además, otros factores de alta prevalencia son el bajo nivel socioeconómico, historia personal de transfusiones sanguíneas y población con baja movilidad geográfica [21]. El HTLV-2 se distribuye principalmente en el sudoeste de América del Norte, América Central y América del Sur, tribus de pigmeos de África central y en Asia central [20]. (Fig. 4).

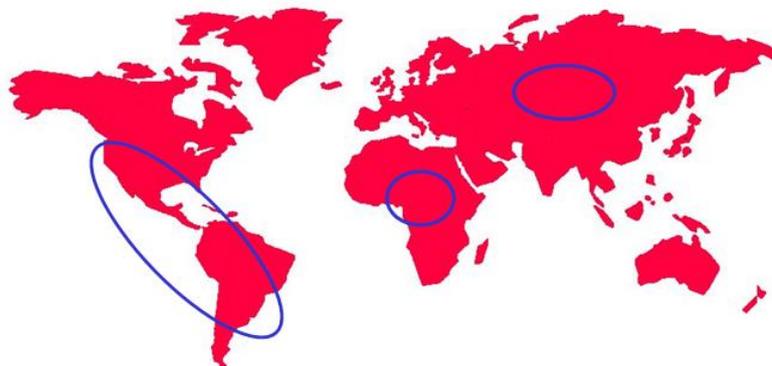


Fig. 4. Zonas endémicas de HTLV-2

En Estados Unidos HTLV-2 es más prevalente que HTLV-1 y se asocia a sexo femenino, etnia asiática, hispana o africana, drogadicción por vía parenteral entre 1960 y 1970, y residencia en el sudoeste del país [22].

B) Mecanismos de transmisión

Los mecanismos de transmisión son tres: vertical (de madre a hijo), sexual y parenteral.

Transmisión vertical

La transmisión de madre a hijo es la forma más frecuente de infección. El principal mecanismo de esta transmisión es la lactancia materna, pero no es el único. Rutas menores de contagio son la infección durante el parto, debido al contacto de sangre materna y sangre fetal, y la transmisión intrauterina, mediante el paso de linfocitos infectados a través de la placenta [8].

La duración de la lactancia materna y la carga viral de la madre en ese momento son factores determinantes de transmisión del HTLV-1. Estudios epidemiológicos han demostrado mayor prevalencia del virus en niños con lactancia materna exclusiva (20%) que en niños con lactancia artificial (3%) [18]. La lactancia prolongada, durante más de 6 meses, con carga viral elevada, presenta una prevalencia de infección del lactante del 20%; mientras que si la duración de la lactancia materna es inferior a 3 meses, la prevalencia de la infección disminuye hasta ser de un 5% [18].

El carácter infeccioso de la leche materna reside en las células infectadas que contiene, como linfocitos, macrófagos o células epiteliales mamarias, ya que no se han detectado viriones libres en la leche materna [18]. Teniendo en cuenta que la estimación de linfocitos que ingiere un lactante normal alcanza una media de 10^8 leucocitos diarios, y considerando una lactancia materna prolongada, los linfocitos infectados son considerados como la causa principal de infección a través de la leche [23].

Los mecanismos de paso del HTLV-1 a través del tracto gastrointestinal del lactante y el lugar anatómico de entrada del virus al organismo son inciertos. El intestino y las amígdalas palatinas parecen ser los órganos que mayor implicación podrían tener por su rico contenido en células diana (linfocitos y macrófagos) [18]. En el intestino, los linfocitos infectados no son capaces de destruir la integridad de la barrera epitelial y ni de infectar a los enterocitos. Sin embargo, pueden atravesar este epitelio gracias a la presencia de macrófagos o utilizando un pasaje paracelular (entre los enterocitos) hasta alcanzar la lámina propia, donde encontrarán células diana (linfocitos T del lactante) que infectar. A su vez, los viriones de HTLV-1 pueden atravesar los enterocitos a través de transcitosis e infectar las células dendríticas de la submucosa [24].

Otros determinantes en la transmisión vertical del HTLV-1 son factores genéticos del huésped y otros componentes de la leche. En estudios realizados en el año 2006, Plancoulaine *et al.* encontraron un gen autosómico dominante que predispone a la infección por HTLV-1 y que se encuentra en el cromosoma 6q27 [25]. Asimismo, la lactoferrina aumenta la replicación de HTLV-1 por activación de las regiones LTR, esto provoca una retroalimentación positiva ya que, a su vez, la proteína Tax aumenta la expresión de lactoferrina y así, su concentración en la leche materna [18].

Transmisión sexual

El contagio tiene lugar a través de células mononucleares infectadas en semen. Existen factores favorecedores de la transmisión, como son el número de parejas sexuales a lo largo de la vida, las enfermedades de transmisión sexual (tanto ulcerativas como no ulcerativas) y una carga proviral elevada en sangre [14].

El tipo de relación sexual influye en la prevalencia de los nuevos infectados. Entre los homosexuales, la transmisión del HTLV-1 es frecuente, aunque menor que la del VIH. En las relaciones heterosexuales, en 10 años de pareja estable, una mujer portadora provocará una seroconversión en el varón en un 0,4%; mientras que un varón portador provocará una seroconversión en la mujer en un 61% de las ocasiones [14].

Transmisión parenteral

La transmisión del HTLV a través de los componentes celulares de la sangre es muy eficaz [14]. Una transfusión de componentes celulares (sangre completa o concentrados de hematíes y plaquetas) presenta entre un 27% y un 77% de seroconversión HTLV-1 en los receptores, mientras que en el caso de hemoderivados acelulares (plasma o suero) no se han hallado casos de seroconversión. El riesgo de transmisión disminuye en relación inversa al tiempo que permanece la sangre completa o los concentrados de hematíes en el banco de sangre. Un almacenamiento superior a 14 días se traduce en un riesgo de transmisión del 0%, mientras que un almacenamiento inferior a éste, incrementa este riesgo hasta el 47%. La pérdida de viabilidad de los leucocitos a causa de la temperatura de refrigeración es la principal causa de este hecho [14,26]. Para prevenir donantes HTLV positivos, se introdujo el cribado sistemático de anticuerpos anti-HTLV en bancos de sangre [26].

El consumo de drogas por vía parenteral se ha asociado tanto a HTLV-1 como HTLV-2, sin embargo, la prevalencia del segundo en estos pacientes de riesgo es mayor [8].

Los trasplantes de órganos o tejidos infectados a sujetos sanos provocan la infección del receptor, tal y como documentaron González-Pérez MP *et al.* en un caso de infección de tres receptores de órganos de un mismo donante [27].

2.4. Clínica

Las manifestaciones clínicas en la infección por HTLV-1 son poco frecuentes, tan sólo el 5-8% de los infectados presentará enfermedad. La leucemia/linfoma de células T del adulto (LTA) se desarrolla en 5% [28] y la mielopatía asociada al virus linfotrópico humano (MAH) o paraparesia espástica tropical (TSP) en 3-5% [29] de los portadores a lo largo de su vida. Otras manifestaciones, aunque menos frecuentes, son los síndromes inflamatorios (miositis, polimiositis, neumonitis pulmonar infiltrativa), enfermedades autoinmunes (uveítis intermedia, artritis, síndrome de Sjögren) y las infecciones oportunistas (infección por *Strongyloides stercoralis* y dermatitis infecciosa en niños) [30, 31]. La infección por *Strongyloides stercoralis* puede ser un cofactor en el desarrollo de LTA [14]. El periodo de latencia habitual del virus es entre 10 y 40 años, pero puede verse acortado, así como aumentado el riesgo de infección y acelerado el proceso de evolución, en caso de inmunosupresión por VIH o trasplante. Una carga viral elevada aumenta el riesgo de síntomas.

Sin embargo, en la infección por HTLV-2 no está descrita una asociación clara entre la infección y enfermedades observadas en portadores, como la tricoleucemia atípica, la micosis fungoide y la leucemia linfocítica granular grande [14]. La MAH, aunque descrita en algunos portadores de HTLV-2, tiene una incidencia mucho menor a la descrita en HTLV-1. Un estudio para HTLV-2 determinó una mayor susceptibilidad a las infecciones, específicamente de infecciones cutáneas y de los tejidos blandos [32].

A) Leucemia/Linfoma de células T del Adulto

Esta enfermedad se desarrolla casi exclusivamente en pacientes infectados por HTLV-1 a través de la lactancia materna, aunque el periodo de latencia hasta que se manifiesta la enfermedad es de 4 o 5 décadas [28]. Las manifestaciones clínicas incluyen: linfadenopatías generalizadas, afectación visceral, hipercalcemia, lesiones cutáneas (pápulas, nódulos, placas eritrodérmicas y eritrodermia difusa), lesiones osteolíticas y presencia de células con características pleiotrópicas en sangre periférica [14]. La LTA ha sido clasificada en 4 tipos clínicos según las características clínicas y la morfología celular: latente (5%), crónico (19%), leucemia/linfoma (19%) y agudo (57%). La mortalidad suele deberse a un crecimiento explosivo de células tumorales, hipercalcemia, sepsis bacteriana e infecciones propias de los inmunodeprimidos (*Pneumocystis jirovecii* y meningitis criptocócica entre otras) [14].

La patogenia de la LTA consiste en una proliferación monoclonal y en una sobreexpresión de la cadena alfa del receptor de IL-2 (factor de crecimiento de células T humanas). La LTA puede presentarse como un linfoma no Hodgkin T (LTA tipo linfomatoso) con integración monoclonal del ADN proviral en las células tumorales y que resulta indistinguible de los linfomas T periféricos. El diagnóstico diferencial incluye otras neoplasias malignas T, como el linfoma no Hodgkin, la micosis fungoide y el síndrome de Sézary [14], sin embargo hay poca evidencia de que se relacione con neoplasias sólidas [8].

B) Mielopatía asociada al HTLV o Paraparesia espástica tropical

Ésta es una enfermedad crónica desmielinizante progresiva que afecta a la médula espinal y a la sustancia blanca del sistema nervioso central. Afecta principalmente a adultos, sobre todo a mujeres (2:1), debido a la transmisión sexual, aunque existen casos ocasionales en niños menores de 10 años [14]. El periodo de latencia varía desde los 6 meses hasta los 8 años post-infección, menor que en la LTA.

El inicio de la enfermedad tiene lugar alrededor de los 40 años. Los síntomas al comienzo son parestesias y rigidez de la marcha con progresión lenta hacia una espasticidad con debilidad e hiperreflexia de las extremidades inferiores con signo de Babinski positivo. El dolor de espalda, la vejiga neurogénica, la impotencia en los varones y la sensibilidad vibratoria alterada también son síntomas frecuentes. Su evolución es lenta y progresiva y cursa sin exacerbaciones y remisiones. La resonancia magnética puede ser normal o mostrar atrofia de la médula espinal y lesiones cerebrales inespecíficas [14]. Existe también presencia de anticuerpos anti-HTLV-1 en sangre y en líquido cefalorraquídeo.

La patogenia no está clara y existen dos modelos: de autoinmunidad y citotóxico. El primero consistiría en un proceso autoinmunitario por mimetismo molecular, en el que los linfocitos T autorreactivos infectados provocarían una destrucción del sistema nervioso central. En cambio, en el segundo, el HTLV-1 infectaría a las células gliales, lo cual desencadenaría una reacción citotóxica que finalizaría en la desmielinización [14].

2.5. Diagnóstico

El diagnóstico de infección por HTLV carece de un patrón oro [14]. La principal prueba es la detección de la presencia de anticuerpos. En primer lugar se realiza un cribado de las muestras utilizando el inmunoanálisis enzimático (EIA), que emplea como antígenos lisado de virus enteros o antígenos recombinantes de HTLV-1 y 2. Debido a la reactividad cruzada de los anticuerpos, el EIA no es suficientemente preciso para diferenciar si el virus causante de la infección es HTLV-1 o 2, por lo que hay que realizar técnicas de

confirmación. Además tiene un bajo valor predictivo positivo en poblaciones de baja prevalencia de infección como donantes de sangre [26].

Dicha confirmación se realiza mediante inmunoblot Western-blot (WB) o *line-immuno-assay* (LIA). El criterio de positividad varía según el fabricante y contempla perfiles seronegativos, indeterminados y seropositivos. Los perfiles indeterminados no representan infección, sin embargo en zonas endémicas de alta prevalencia si pueden indicar próxima seroconversión [26].

La utilización de técnicas de biología molecular como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que amplifica el ADN proviral y posteriormente lo detecta mediante un sistema de cebadores y sondas de detección de nucleótidos específicos [14], es útil para: la diferenciación entre infección por HTLV-1 o HTLV-2, la detección de infección por ambos virus simultáneamente, la determinación de varios subtipos de virus, el diagnóstico en pacientes con un resultado indeterminado en el WB y la investigación en la transmisión neonatal [26]. La muestra de elección para el estudio por PCR son los linfocitos de sangre completa.

2.6. Tratamiento

El tratamiento con análogos de nucleósidos de primera generación, como la zidovudina y la lamivudina, son activos *in vitro* contra la transcripción inversa del HTLV. Sin embargo, hay pocas pruebas clínicas de su eficacia *in vivo* [33]. Esto, añadido a la baja prevalencia de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, hace que no esté indicado el tratamiento de los portadores asintomáticos del HTLV. En el caso de pacientes que han desarrollado LTA, pautas terapéuticas que incluyen zidovudina e interferón alfa prolongan la supervivencia. Otros tratamientos, como el trasplante alogénico de médula ósea y el trasplante autólogo de células progenitoras, han logrado la remisión de la clínica. Los pacientes con MAH, debido a la elevada respuesta inmunitaria celular contra el HTLV-1, parecen *a priori* buenos candidatos para el tratamiento antirretroviral [14]. Sin embargo, en un ensayo clínico, que empleó zidovudina y lamivudina, no se produjo mejoría clínica ni hubo disminución de la carga proviral de HTLV-1 ni se hallaron cambios en marcadores inmunológicos [34].

2.7. HTLV y trasplantes

Se han descrito casos de infección por tres causas: trasplante de órgano infectado, paciente seropositivo para HTLV que es trasplantado y a través de transfusiones. Debido a la inmunosupresión requerida en los pacientes trasplantados, el HTLV puede provocar un desarrollo rápido de enfermedad en pacientes neo infectados, pero también aparición de enfermedad en pacientes pre-infectados.

3. Material y métodos

3.1. Periodo de estudio y pacientes

Durante el periodo de tiempo comprendido entre el 14 de Diciembre de 1998 y el 30 de Abril de 2016, en el Servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, se realizó estudio de la infección por HTLV a todo paciente posible donante o receptor de órganos. En total, el número de pacientes incluidos es 1651, de los cuales 484 (29,31%) son mujeres y 1167 (70,68%) son hombres (Gráfico 1). Dichos pacientes tienen edades comprendidas entre los 14 y los 85 años. La edad media de las mujeres es de $55,23 \pm 15,47$, y la de los hombres es de $54,88 \pm 12,90$.

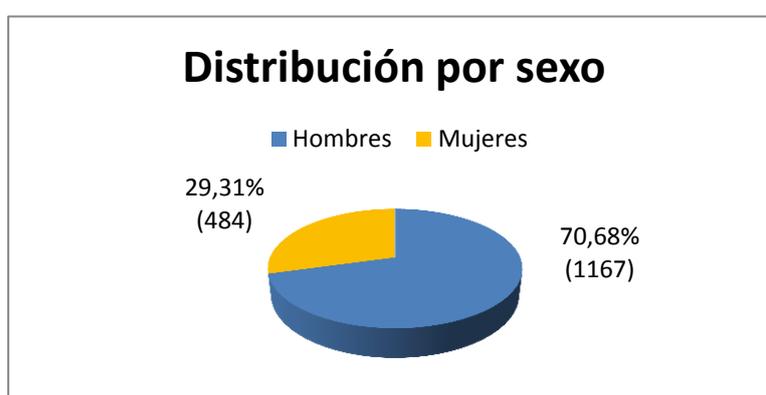


Gráfico 1. Distribución por sexo

Los pacientes pertenecen a 30 países: 1559 son españoles, lo que representa un 94,42%, y 92 son inmigrantes, 5,58%. La distribución por países de origen de los pacientes queda reflejada en la tabla 1 y la evolución de la presencia de inmigrantes a lo largo de todo el periodo de estudio puede verse en el gráfico 2.

España	1559	China	2
Rumania	25	Ghana	2
Ecuador	9	R. Dominicana	2
Marruecos	5	Angola	1
Senegal	5	Congo	1
Francia	4	Corea	1
Guinea Ecu.	4	Cuba	1
Brasil	3	Egipto	1
Colombia	3	Holanda	1
EEUU	3	Libia	1
Italia	3	Nicaragua	1
Polonia	3	Pakistán	1
Portugal	3	Perú	1
Argelia	2	Rusia	1
Bulgaria	2	Ucrania	1

Tabla 1. Distribución de los pacientes por países de origen

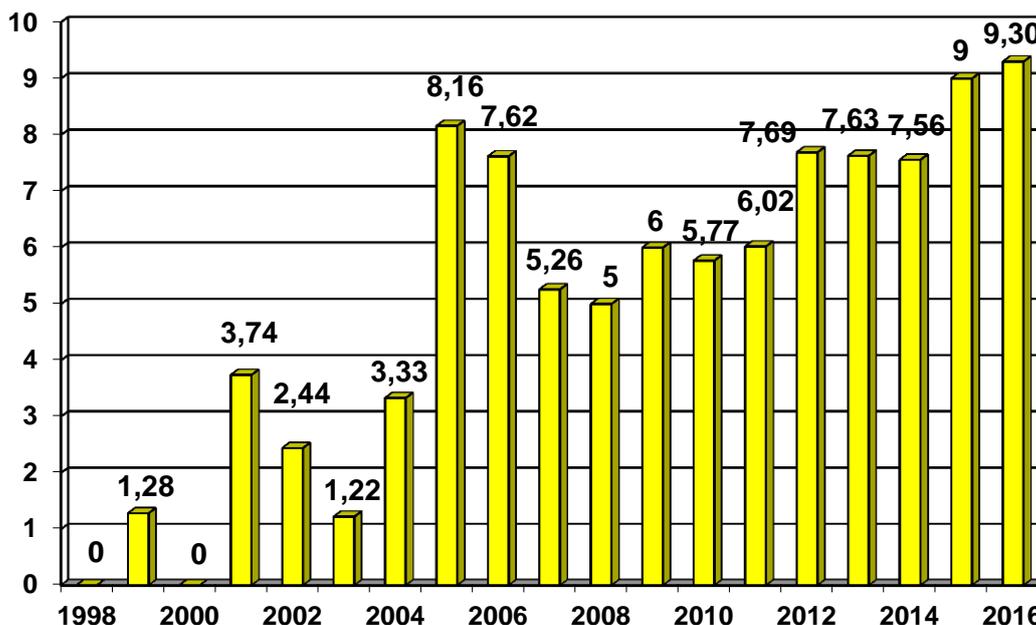


Gráfico 2. Evolución de la presencia de pacientes inmigrantes durante el periodo de estudio expresado en porcentajes. Año 2016 comprende hasta el 30 de abril.

De los 1651 pacientes, 549 son donantes potenciales y 1102 son receptores potenciales. De entre los donantes potenciales, fueron donantes reales 350, ya que 107 fueron descartados y 92 no fueron donantes por negativa familiar o judicial. De los receptores potenciales, 425 fueron receptores reales, 676 se encuentran en evaluación para la realización de trasplante y 1 caso fue rechazado.

Los receptores potenciales incluidos en el programa de trasplantes se clasifican según el órgano a trasplantar como indica la tabla 2.

Órgano a trasplantar	Receptores potenciales
Hígado	965
Riñón	116
Pulmón	10
Corazón	5
Médula ósea	2
Hueso	2
Riñón/Páncreas	1
Hígado/Riñón	1

Tabla 2. Programa de trasplantes. Distribución de receptores potenciales según órgano a trasplantar.

3.2. Muestra

La muestra sobre la que se determina la presencia de anticuerpos es el suero.

3.3. Técnicas serológicas

El cribado y diagnóstico de la infección por HTLV se realiza por la detección de anticuerpos (Acs) frente al HTLV-1 y HTLV-2. Para ello, en primer lugar se lleva a cabo una técnica enzimática de cribado. En caso de resultar negativa, se considera que el paciente no está infectado por HTLV. Si por el contrario es positiva se vuelve a realizar el estudio y, de repetirse el resultado, se lleva a cabo una técnica confirmatoria.

Como técnicas de cribado se utilizaron en diferentes momentos: enzimo-inmunoensayo (EIA) sobre bolas [Abbott HTLV-I/HTLV-II EIA, Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Abbott Park, IL, USA] (prueba A), desde el inicio hasta el 31 de agosto de 2000; EIA en placa de micrométodo, HTLV I+II [Abbott Murex, Murex Biotech, Datford DA, UK] (prueba B), desde el 1 de septiembre de 2000 hasta el 31 de marzo de 2009 e inmunoensayo quimioluminiscente con micropartículas sensibilizadas (CMIA) [rHTLV I/II Architect System, Abbott Diagnostic Division, Wiesbaden, Germany] (prueba C), desde el 1 de abril de 2009 hasta la actualidad. Ésta última es una prueba de cribado automatizada con el autoanalizador Architect i2000 (Abbott).

Como técnicas confirmatorias, el Wester-Blot fue realizado en el Hospital Carlos III de Madrid hasta el año 2011 y luego se utilizó LIA (INNO-LIA HTLV I/II Score^R (Fujirebio Europe N.V. Gent, Belgium)), que se realizó en el HCU Lozano Blesa de Zaragoza. Estas técnicas se realizaron *a posteriori*, no como pruebas de urgencia.

En todas las técnicas se siguieron las instrucciones del fabricante.

3.3.1. Técnicas de cribado

A) Abbott HTLV-I/HTLV-II EIA

Abbott HTLV-I/HTLV-II EIA es una técnica de enzimo-inmunoensayo en la que la muestra (suero o plasma) se incuba con bolas de poliestireno recubiertas de proteínas activadas de HTLV-1/2. El HTLV-1 es cultivado y propagado en la línea celular HUT 102.B2 de linfocitos humanos, mientras que el HTLV-2 lo hace en la línea de linfocitos B WILL-NRA.

Los anticuerpos presentes en la muestra se unen específicamente a los antígenos de superficie de las bolas. El material no unido se arrastrará con el lavado. En una posterior incubación, anticuerpos de cabra anti-inmunoglobulina G (IgG) humana conjugados con peroxidasa de rábano picante se unen a los anticuerpos de la muestra. Después de otro lavado, se adiciona la solución de sustrato (o-fenilendiamina, OPD) que contiene peróxido de hidrógeno. Los tubos de reacción que contengan anticuerpos anti-HTLV-1/2 tomarán una coloración anaranjada cuya intensidad será directamente proporcional a la

cantidad de los mismos en la muestra. Finalmente se añade la solución de parada y se lee la absorbancia de la reacción a 492 nm.

B) HTLV I+II Abbott Murex

HTLV I+II Abbott Murex es un enzimoimmunoanálisis cualitativo tipo “sandwich” que utiliza micropocillos recubiertos de proteínas recombinantes, derivadas de proteínas transmembrana y péptidos sintéticos de las proteínas de la membrana exterior de HTLV-1 y 2. Este ensayo permite la detección de anticuerpos específicos totales.

Las muestras y los controles se añaden en los pocillos y los anticuerpos frente al HTLV-1/2 presentes en ellas se unen a los antígenos. Se realiza un lavado para eliminar la muestra y el exceso de anticuerpos. Posteriormente se añade el conjugado que se une a los anticuerpos específicos y se realiza otro lavado para eliminar el conjugado no unido. Finalmente se añade el sustrato, una solución con 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) y peróxido de hidrógeno, que provocará un cambio de color hacia violeta y después naranja, al suspender la reacción con ácido sulfúrico. La cantidad de conjugado y, por lo tanto, el color en los pocillos, es directamente proporcional a la concentración de anticuerpos frente al HTLV presente en la muestra. La absorbancia se mide por espectrofotometría a una longitud de onda de 450 nm.

C) Architect rHTLV-I/II Reagent Kit

El ensayo Architect rHTLV-I/II es un inmunoanálisis de quimioluminiscencia de micropartículas (CMIA) de Abbott, Architect rHTLV-I/II Reagent Kit (Abbott GmbH & Co, KG. Wiesbaden, Germany). Se trata de un formato doble *sandwich* para la detección cualitativa de anticuerpos frente a HTLV-1/2 en suero y plasma humano. Esta técnica se caracteriza por utilizar un compuesto quimioluminiscente unido al conjugado, que al combinarse con el sustrato emitirá luz que será directamente proporcional a la cantidad de anticuerpos presentes en la muestra. Es un ensayo en dos pasos que se lleva a cabo de forma automática en el inmunoanalizador de Abbott Architect i2000 SR™. Este test tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99,5%.

El protocolo consiste en añadir a una copa de reacción la muestra (pretratada con el diluyente de ensayo) y las micropartículas paramagnéticas. Dichas micropartículas están recubiertas con los péptidos sintéticos gp46 HTLV-I/II y el antígeno recombinante gp21 HTLV-II. Los anticuerpos presentes en la muestra se unirán a los antígenos que cubren la superficie de las micropartículas. Tras un lavado, se añade el conjugado que se unirá a los anticuerpos anti HTLV-1/2 para, posteriormente a otro lavado, añadir solución preactivadora y activadora. Finalmente, la reacción de quimioluminiscencia resultante se mide como unidades relativas de luz (RLUs), estableciéndose una relación directa entre la

cantidad de anticuerpos anti-HTLV-1/2 en la muestra y las RLU detectadas por el sistema óptico del aparato ARCHITECT iSystem.

La región inmunodominante de gp21 es 100% idéntica entre los genomas de HTLV-1 y HTLV-2, siendo la homología entre ambas proteínas del 86%. Además, la homología entre los péptidos gp46 es del 65%. Por ello, los reactivos utilizados son capaces de detectar anticuerpos frente a ambos retrovirus simultáneamente, y el formato de doble antígeno aumenta la especificidad del ensayo.

3.3.2. Técnicas de confirmación

INNO-LIA HTLV I/II Score®

INNO-LIA HTLV I/II Score® (Fujirebio Europe N.V. Gent, Belgium) es un inmunoensayo en tira que utiliza antígenos derivados de HTLV-1 y HTLV-2. Estos antígenos, fijados a una membrana de nylon, son proteínas recombinantes o péptidos sintéticos altamente purificados que permiten, de forma muy específica, la detección de anticuerpos frente a HTLV y la discriminación entre HTLV-1 y HTLV-2. La tira consta de dos bandas de antígenos Gag (p19 I/II y p24 I/II) y dos Env (gp46 I/II, gp21 I/II). Los anticuerpos tipo específico frente a HTLV-1 se detectan mediante la presencia de dos bandas de antígenos (Gag p19-I, Env gp46-I), y frente a HTLV-2 mediante una banda de Env gp46-II. Además, hay una banda control color de fondo (estreptavidina) y 3 líneas de controles positivos: control positivo intensidad 3+ y control de muestra (anti-IgG humana), control positivo 1+ (IgG humana) y línea cut-off \pm (IgG humana). Esta técnica tiene una sensibilidad del 100%, una especificidad del 97,3-99,7% y una capacidad de diferenciación entre HTLV 1 y 2 del 98,8%.

Al poner en contacto la muestra con la tira, se producirá una reacción Ag-Ac específica. A continuación se añade el conjugado. La posterior incubación con un sustrato cromógeno produce un color marrón oscuro en la zona de reacción en proporción a la cantidad de anticuerpos presentes en la muestra. El desarrollo de color se suspende con ácido sulfúrico.

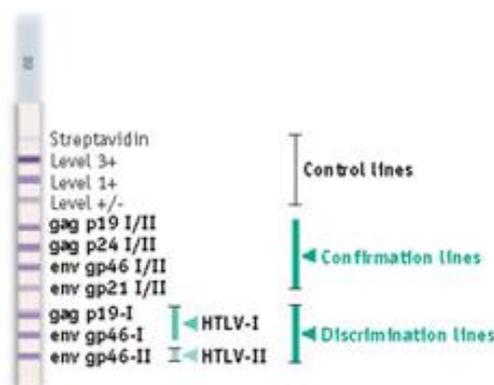


Fig. 5. INNO-LIA HTLV I/II Score® (Fujirebio Europe N.V. Gent, Belgium)

4. Resultados

Las técnicas de cribado del HTLV, aplicadas a las muestras de los 1651 pacientes que se analizaron durante el periodo de estudio, resultaron negativas en 1641 (99,40%), mientras que se obtuvo un resultado positivo en 10 (0,60%).

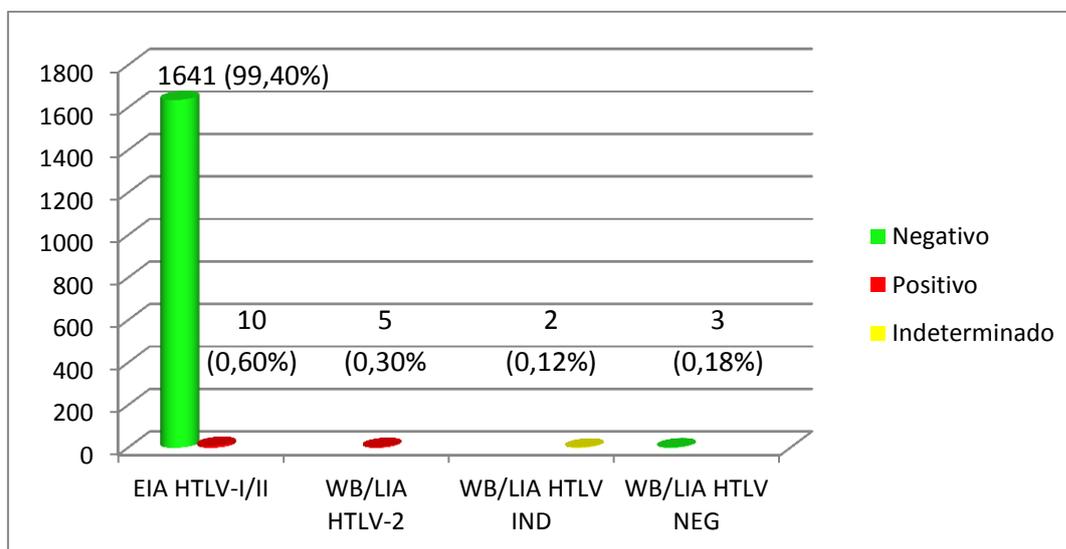


Gráfico 3. Resultados de las muestras analizadas

Las lecturas de las 10 muestras positivas oscilaron entre índices de 1,10 y 1,20 para Abbott HTLV-I/HTLV-II EIA, 1,20 y 13 para Abbott Murex HTLV I+II y 0,10 y 98,90 para Architect rHTLV-I/II CMIA (Tabla 3).

CASO	AÑO	Abbott EIA	Abbott Murex	Architect CMIA	Tipo de paciente
SLJJ	2000	1,20	ND	ND	Receptor hígado
SMJJ	2001	1,10	ND	ND	Receptor hígado/riñón
MVJA	2002	ND	13	ND	Evaluación hígado
IBL	2004	ND	12,30	ND	Receptor hígado
PFA	2005	ND	2,10	0,10	Receptor hígado
CNL	2006	ND	11	45	Evaluación hígado
CPJ	2007	ND	2,50	0,20	Evaluación hígado
FPI	2011	ND	ND	2,50	Posible donante
VBEA	2011	ND	ND	87,10	Evaluación hígado
GSJ	2015	ND	ND	98,90	Evaluación hígado

Tabla 3. Índice de lectura de las muestras positivas con las tres técnicas de cribado utilizadas. *ND= No Determinado.

Estas muestras corresponden a nueve hombres y una mujer, todos ellos españoles, con edades entre 39 y 85 años. Cuatro eran adictos o ex-adictos a drogas por vía parenteral y uno (CNL) estaba ingresado en el centro penitenciario de Daroca (Zaragoza). Las características de estos 10 pacientes se reflejan en la tabla 4.

CASO	ED	SX	PAIS	ADVP	LUES	VHB	VHC	VIH	CLÍNICA
SLJJ	49	V	Esp	-	-	-	POS	-	Cirrosis
SMJJ	61	V	Esp	-	-	-	-	-	Cirrosis alcohólica. Nefropatía crónica
MVJA	39	V	Esp	SI	POS	POS	POS	-	Hepatitis B fulminante
IBL	41	V	Esp	ATCD	-	-	POS	POS	Cirrosis descompensada
PFA	60	V	Esp	-	-	-	-	-	Cirrosis alcohólica y Hepatocarcinoma
CNL	46	V	Esp	ATCD	-	-	POS	POS	Cirrosis descompensada
CPJ	66	V	Esp	-	-	-	-	-	Cirrosis y Hepatocarcinoma
FPI	85	M	Esp	-	-	-	-	-	-
VBEA	49	V	Esp	SI	-	-	POS	-	Cirrosis descompensada
GSJ	46	V	Esp	-	-	-	POS	-	Cirrosis descompensada y Hepatocarcinoma

Tabla 4. Características de los pacientes con cribado HTLV positivo. ED: Edad; SX: Sexo; Esp: España; ATCD: Antecedentes; POS: Positivo; (-): Negativo.

Las muestras se analizaron para su confirmación mediante WB o INNO-LIA, tras lo que se detectaron cinco sueros positivos (0,30% sobre el total de muestras y 50% sobre las 10 con cribado positivo). Las cinco muestras eran de posibles receptores y resultaron HTLV-2 positivas. No se detectó ningún caso HTLV-1 positivo. Dos muestras mostraron un resultado indeterminado (0,12% del total y 20% sobre el total con cribado positivo) y tres resultaron ser falsos positivos (0,18% del total y 30% del total con cribado positivo) (Gráfico 4 y Tabla 5).



CASO	AÑO	A	B	C	Paciente	WB(1)/INNO-LIA(2)	INT
SLJJ	2000	1,20	ND	ND	Receptor H	(1) rgp21 +/-	IND (*)
SMJJ	2001	1,10	ND	ND	Receptor H-R	(1) NEG	FP
MVJA	2002	ND	13,03	ND	Evaluación H	(1) rgp46-II, p36, p24, rgp21	HTLV-2
IBL	2004	ND	12,30	ND	Receptor H	(1) rgp46-II, rgp21, p19	HTLV-2
PFA	2005	ND	2,10	0,10	Receptor H	(1) NEG	FP
CNL	2006	ND	11	45	Evaluación H	(1) rgp46-II, p24, rgp21	HTLV-2
CPJ	2007	ND	2,50	0,20	Evaluación H	(1) p24	IND
FPI	2011	ND	ND	2,50	Posib. donante	(2) NEG	FP
VBEA	2011	ND	ND	87,1	Evaluación H	(1) rgp46-II, GD21 (2) gp46-I/II, gp21-I/II	HTLV-2
GSJ	2015	ND	ND	98,9	Evaluación H	(2) p19-I/II, p24-I/II, gp46-I/II, gp21-I/II, gp46-II	HTLV-2

Tabla 5. Resultado e interpretación de las técnicas de confirmación. A: Abbott EIA; B: Abbott Murex; C: Architect CMIA; INT: interpretación; ND: No determinado; H: Hígado; R: Riñón; Posib: Posible; FP: Falso positivo; IND: Indeterminado; (*): PCR negativa.

4.1. Concordancia Cribado-Confirmación

Los resultados positivos por la prueba de cribado A o Abbott HTLV-I/II EIA no fueron respaldados por las técnicas de confirmación. El caso SLJJ se interpretó en el WB como indeterminado, y en SMJJ se obtuvo un resultado negativo del WB, por lo que el resultado del cribado se clasificó como falso positivo. En el caso SLJJ se realizó la PCR cuyo resultado fue negativo.

Aquellos resultados de cribado obtenidos únicamente por la técnica B o Abbott Murex HTLV-I/II y en cuya lectura poseían un índice alto (12,30 y 13), se confirmaron como positivos mediante WB y se consideró a ambos pacientes (MVJA e IBL respectivamente) como infectados por el HTLV-2. De igual modo ocurrió en aquellos pacientes (VBEA y GSJ) cuyos resultados mediante, exclusivamente, la técnica de cribado C o Architect rHTLV-I/II CMIA fueron índices elevados (87,10 y 98,90 respectivamente). En el caso de VBEA, la infección por HTLV-2 fue confirmada tanto mediante WB como INNO-LIA; mientras que en GSJ la confirmación tan sólo se realizó mediante INNO-LIA. Sin embargo, el caso FPI, cuyo resultado en la prueba C fue un índice bajo, se interpretó como falso positivo al obtener un resultado negativo mediante la confirmación por INNO-LIA.

En tres casos, después de la realización de un test de cribado, quedó volumen suficiente de la muestra para repetir dicho cribado mediante otras técnicas. Así, las muestras de los casos PFA, CNL y CPJ fueron analizadas por las pruebas

B y C. En el caso CNL, ambas pruebas de cribado fueron positivas a índices altos (B: 11 y C: 45) y, posteriormente, la confirmación por WB también tuvo un resultado positivo. Dicho caso se interpretó como un verdadero positivo y se le diagnosticó de infección por HTLV-2. En los casos PFA y CPJ, la prueba B resultó positiva a índices bajos (2,10 y 2,50 respectivamente), mientras que la prueba C resultó negativa en ambos pacientes (0,10 y 0,20 respectivamente). Mediante el WB se llegó a un resultado negativo para el caso PFA que se interpretó como falso positivo, y a un resultado indeterminado en el caso CPJ.

4.2. Descripción de los pacientes

El paciente **SLJJ** es un varón, español, de 49 años, con infección crónica por virus hepatitis C. En 2000, fue evaluado para trasplante hepático por presentar cirrosis por VHC y el 2 de febrero del mismo año fue trasplantado. En la analítica pretrasplante se obtuvo un resultado para HTLV positivo bajo (índice 1,20) con la prueba A de cribado, con WB indeterminado y PCR negativa. Respecto a su situación clínica, desde el trasplante hasta el año 2009 ha sufrido diversas complicaciones que han requerido ingreso. Actualmente se encuentra estable. En ningún momento presentó sintomatología que pudiera haber sido atribuida a HTLV.

En paciente **SMJJ** era un varón, español, de 61 años con hábito enólico. El 28 de octubre de 2001 fue doblemente trasplantado (hígado y riñón) por cirrosis alcohólica y nefropatía crónica. En la prueba A de cribado de HTLV mostró un resultado positivo (índice 1,10) que el WB no confirmó, siendo clasificado como falso positivo. En 2006 se le diagnosticó, mediante colonoscopia, una neoplasia maligna de recto con metástasis hepáticas detectadas por tomografía axial computerizada (TAC). En ningún momento presentó sintomatología que pudiera haber sido atribuida a HTLV. El paciente falleció debido a la neoplasia rectal.

El paciente HTLV-2 positivo **MVJA** es un varón, español, de 39 años, con abuso de alcohol, heterosexual, sin antecedentes de estancia en prisión, ADVP al igual que su pareja, con serología de lúes y hepatitis C positiva y de VIH negativa. Ingresó en 2002 por hepatitis B fulminante con cifras de alanina aminotransferasa (ALT) de 5228 U. Fue evaluado para trasplante hepático, detectándose serología de HTLV positiva, con índice de 13,03 en la prueba B, confirmada más tarde como HTLV-2. A los 8 días de su ingreso falleció en coma hepático, sin haber sido trasplantado. No presentaba sintomatología que pudiera haber sido atribuida a HTLV-2.

El paciente HTLV-2 positivo **IBL** es un varón español, de 41 años, heterosexual, separado, sin antecedentes de estancia en prisión, ADVP, con infección por VIH en estadio B3 (carga viral 971 copias/ml y CD4 149/mm³) en tratamiento con zidovudina+lamivudina y lopinavir (más tarde modificado por

hepatotoxicidad a zidovudina+lamiduvina y efavirenz), infección crónica por VHC y serología de lúes y VHB negativas (con antecedentes de coinfección por VHB/VHD curada). Presentaba cirrosis hepática descompensada, por lo que fue evaluado para trasplante hepático. El 20 de mayo de 2004 se detectó positividad para HTLV, con índice de 12,30 con la prueba B, que fue confirmada por WB como HTLV-2. No mostró sintomatología que pudiera haber sido atribuida a HTLV-2. Ingresó en lista de espera y el 22 de julio de 2004 fue sometido a un trasplante hepático, siendo retrasplantado el 7 de agosto de 2004 por trombosis de la arteria hepática. En el último control, realizado en 2007, se encontraba en situación clínica estable. Tampoco presentaba sintomatología que pudiera haber sido atribuida a HTLV-2. Hasta donde hemos averiguado se trata del primer trasplantado en España con infección previa por HTLV-2.

El paciente **PFA** era un varón español de 60 años. El 27 de marzo de 2005 recibió un trasplante hepático por cirrosis alcohólica y hepatocarcinoma. El cribado de HTLV por el método B fue positivo con un índice de 2,10 que no fue confirmado por WB, por lo que fue clasificado como falso positivo. El análisis de la muestra con el método C, años después, confirmó también la falsa positividad. Falleció durante el trasplante por hipertensión pulmonar grave con insuficiencia cardíaca. En ningún momento presentó sintomatología que pudiera haber sido atribuida a HTLV.

El paciente **CNL** es un varón, español, de 46 años, heterosexual, ex-ADVP en tratamiento con metadona, internado en el centro penitenciario de Daroca, con infección crónica por VHC genotipo 3a con cirrosis hepática de afectación inflamatoria grado leve e infección por VIH categoría A2 con carga viral indetectable y CD4 de 312/mm³. En 2004 presentaba cirrosis descompensada por lo que fue sometido a evaluación pretrasplante, en la que se detectó serología positiva para HTLV, con el método B, con un índice de 11. Simultáneamente presentó dolor y parestesias en extremidades inferiores y superiores, atribuidas a polineuropatía sensitivomotora distal simétrica (no confirmada en los estudios electroneurológicos). La serología se confirmó por WB como HTLV-2. No fue considerado como candidato a trasplante por su situación clínica, decisión no influenciada por su infección por HTLV-2. Se recomendó tratamiento de la infección VIH con lopinavir, lamivudina y tenofovir y de la hepatitis C con interferón pegilado y rivabirina que fue suspendido por intolerancia y toxicidad. En 2007 fue visto por última vez en consulta encontrándose estable. Su sintomatología neurológica no fue atribuida a HTLV-2.

El paciente **CPJ** es un varón, español, de 66 años que fue diagnosticado en 2007 de cirrosis hepática y hepatocarcinoma. Recibió tratamiento quirúrgico y el 22 de septiembre de 2008 fue incluido en lista de espera de trasplante hepático, siendo finalmente trasplantado el 22 de enero de 2009, requiriendo

más tarde una prótesis biliar. En el estudio serológico pretrasplante se detectaron anticuerpos anti-HTLV por el método B (índice de 2,50), con un patrón de WB indeterminado (p24+). En el primer control serológico postrasplante, en noviembre de 2009, la prueba B resultó negativa, la prueba C resultó positiva (índice de 1,60) y el WB mostró un resultado negativo, por lo que se clasificó al paciente como falso positivo. Se le realizaron dos controles más, en 2012 y 2013. En el primero de ellos, tanto la prueba C como LIA demostraron negatividad para el HTLV. En el control del 2013 sólo se realizó la prueba C, que también resultó negativa (tabla 6).

CASO	FECHA	B-Ind	C-Ind	WB/LIA	Diagnóstico HTLV
CPJ	06/11/2007	POS 2,5	NEG 0,2	WB p24+	IND
	04/11/2008	NEG 0,5	POS 1,6	WB NEG	FP
	14/05/2012	ND	NEG 0,1	LIA NEG	NEG
	08/07/2013	ND	NEG 0,1	ND	NEG

Tabla 6. Evolución serológica del caso CPJ. B-Ind: Prueba de cribado B y su índice; C-Ind: prueba de cribado C y su índice; POS: Positivo; NEG: Negativo; IND: Indeterminado; FP: Falso positivo; ND: No determinado.

El paciente **FPI** era una mujer, española de 85 años, con serologías negativas para lúes, VHB, VHC y VIH, que falleció debido a una hemorragia cerebral. Entra en el programa de trasplantes como posible donante de órganos. Sin embargo, al realizar el cribado serológico para el virus HTLV mediante la prueba C, se obtuvo un resultado positivo con un índice de 2,51, por lo que la paciente fue descartada como donante. Posteriormente, la confirmación mediante LIA mostró un resultado negativo y el caso fue clasificado como falso positivo.

El paciente **VBEA** es un varón de 49 años, español, heterosexual, con hábito enólico y serología positiva para infección crónica por VHC. En marzo de 2011, presenta una cirrosis descompensada con encefalopatía hepática asociada, por lo que entra en el programa de trasplantes para evaluación pretrasplante. El resultado del cribado por la prueba C es positivo para HTLV (índice de 87,1) por lo que se realizan pruebas de confirmación. El resultado del WB se clasificó como indeterminado (rgp46-II +, GD 21+), mientras que mediante LIA se obtuvo un resultado positivo para HTLV-2 (gp46I/II 1+, gp21/II 2+). El paciente recibió un trasplante de hígado el 5 de enero de 2012. En todos los controles posteriores, tanto la prueba de cribado C como LIA han obtenido resultados positivos, obteniéndose en la primera de ellas siempre índices elevados (71,70-89,60). Sin embargo, en la PCR realizada el 27 de enero de 2012 se obtuvo un resultado negativo. A pesar de ello, se clasificó el caso como infección por HTLV-2. El paciente tuvo una buena evolución y siguió realizando controles hasta enero del 2014. En ningún momento presentó sintomatología que pudiera

haber sido atribuida a HTLV. La evolución serológica del paciente puede observarse en la tabla 7.

CASO	FECHA	C-Ind	WB/LIA	Diagnóstico HTLV
VBEA	11/03/2011	POS 87,1	WB rgp46-II +, GD21 + LIA gp46I/II 1+, gp21I/II 2+	IND/POS
	05/01/2012	POS 87	LIA gp46I/II 2+, gp21I/II 2+ gp46II 2+	POS HTLV-2
	09/01/2012	POS 76,9	ND	POS HTLV-2
	27/01/2012	POS 76,1	LIA gp46I/II 1+, gp21I/II 2+ gp46II 2+, PCR -	POS HTLV-2
	07/05/2013	POS 71,7	LIA gp46I/II 1+, gp21I/II 2+ gp46II 2+	POS HTLV-2
	15/01/2014	POS 89,6	LIA gp46I/II 1+, gp21I/II 2+ gp46II 2+	POS HTLV-2

Tabla 7. Evolución serológica del caso VBEA. C-Ind: prueba de cribado C y su índice; POS: Positivo; IND: Indeterminado; ND: No determinado.

El paciente **GSJ** es un varón de 46 años, español, heterosexual, con hábito enólico y serología positiva para una infección crónica por VHC. En octubre de 2015 presenta una cirrosis descompensada con diagnóstico de hepatocarcinoma recidivante, por lo que entra en el programa de trasplantes para evaluación. Se le realizó la prueba de cribado C, cuyo resultado fue positivo con un índice elevado de 98,9. La técnica confirmatoria LIA fue positiva y obtuvo el siguiente resultado: p19(I/II) 1+, p24(I/II) 2+, gp46(I/II) 2+, gp21(I/II) 2+, gp46(II) 2+. El paciente fue diagnosticado de infección HTLV-2 y permanece en evaluación, a la espera de un trasplante hepático. En ningún momento ha presentado sintomatología que pueda haber sido relacionada con HTLV.

5. Discusión

Desde 1991 en España, existe un registro nacional de la infección por HTLV cuyo grupo de trabajo (Grupo Español para Estudio del HTLV) realiza estudios seroepidemiológicos de forma periódica [35]. Ya en 1996, Pagliuca A *et al.* defendieron el cribado sistemático de donantes y receptores potenciales para el HTLV en Inglaterra, debido a la transmisión del virus mediante trasplante de órgano sólido y su asociación con el rápido desarrollo de enfermedades relacionadas directamente con el HTLV-1 [36]. En algunos casos descritos, la infección de receptores de órganos se había relacionado con la transfusión de sangre infectada durante la cirugía de trasplante [37].

Mientras en algunos países como España e Italia, el cribado sistemático del HTLV en el programa de trasplantes no está implantado homogéneamente, en otros como Francia, la realización de dicho cribado es sistemática y obligatoria, y su positividad implica la contraindicación absoluta del trasplante de dicho órgano [38]. En diciembre de 1998, con la implantación del programa de trasplante hepático en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, se incluyó, desde el principio, el cribado sistemático de infección por HTLV en todos los posibles donantes y receptores [39].

Poco tiempo después, en el año 1999, se describió en el Hospital de Cruces de Baracaldo (Vizcaya), el primer caso documentado en un país occidental de infección por HTLV-1 vehiculizada por los órganos trasplantados procedentes de un portador asintomático, ya que se descartó la infección a causa de las bolsas de sangre trasfundidas. A éste, le siguieron dos casos más, todos receptores de órganos del mismo donante. [40-42]. El donante fue un joven español de 25 años cuya madre era venezolana. Cumplía todos los requisitos médicos y legales para la donación tras fallecer por traumatismo craneoencefálico, siendo la serología negativa para VIH-1/2, VHB y VHC. Se trató de un donante multiorgánico que donó el hígado, ambos riñones, el corazón y ambas córneas. Tras diagnosticarse el primer caso (en el receptor hepático), se realizaron pruebas inmunológicas (EIA y WB) que determinaron la positividad para HTLV-1 en la sangre almacenada del donante y en la de su madre, que ha permanecido siempre asintomática. De estos hechos se deduce una posible transmisión vertical del virus al donante desde su madre. [42].

El primer caso fue un receptor mujer de 42 años que precisaba un trasplante hepático por cirrosis hepática y hepatocarcinoma. Tras el trasplante, dicha paciente fue inmunodeprimida con tacrolimus [40-42]. A los 18 meses, presentó sintomatología compatible con MAH que evolucionó rápidamente. La resonancia cerebral puso de manifiesto una afectación del cordón medular y lesiones lagunares supratentoriales subcorticales en ambos lóbulos frontales y en parietal y occipital derechos [42]. La infección por HTLV fue confirmada por

WB y PCR en suero y por WB en líquido cefalorraquídeo (LCR). La paciente era seronegativa antes del trasplante, al igual que los donantes de las bolsas de sangre que recibió [40]. El segundo caso fue un varón de 58 años, trasplantado renal por enfermedad renal crónica (ERC) progresiva. A los 2 años del trasplante desarrolló inestabilidad de la marcha, parestesias y disminución de la sensibilidad vibratoria en ambas extremidades inferiores, temblores en las manos, reflejos osteotendinosos vivos y reflejo cutáneo-plantar en extensión (Babinski positivo), por lo que fue diagnosticado de MAH. Los resultados del test serológico ELISA y de la PCR revelaron positividad para HTLV-1 tanto en sangre como en LCR. El tercer caso fue una mujer de 51 años, monorrena con ERC por pielonefritis crónica que tras el trasplante recibió, al igual que el caso 2, tratamiento inmunosupresor con ciclosporina, micofenolato de mofetilo y prednisona. Los primeros síntomas tuvieron lugar 6 meses después, sin embargo el diagnóstico fue tardío ya que dichos síntomas se atribuyeron a la toxicidad propia del tratamiento inmunosupresor. Las técnicas ELISA y WB, así como la PCR en sangre, resultaron positivas para HTLV-1. Los tres receptores infectados y el donante estaban infectados por el subtipo A Cosmopolita [43]. Atendiendo a la evolución de estos pacientes, los dos primeros son dependientes para las actividades básicas de la vida diaria, mientras que la tercera paciente evoluciona hacia la invalidez [42].

La tasa de seroconversión del receptor de un órgano infectado, y el acortamiento del periodo de latencia (uno a dos años) con evolución rápida hacia MAH puede guardar relación con varias circunstancias, entre ellas la carga viral, la inmunosupresión, el haplotipo HLA, el subtipo de virus, la presencia de mutaciones en el gen *tax* y la vía de transmisión.

La elevada carga proviral del donante favorece la infección de un gran número de linfocitos, y con ello aumenta el riesgo de seroconversión.

El subtipo de virus hallado en los pacientes del Hospital de Cruces de Baracaldo [40-42] fue el subtipo A Cosmopolita, que se asocia a mayor riesgo de desarrollo de MAH/TSP [44].

La inmunosupresión (por fármacos como tacrolimus, micofenolato de mofetilo o ciclosporina A en el paciente trasplantado, o por VIH en el paciente coinfectado), podría intervenir en el aumento del riesgo de infección, el acortamiento de la latencia asintomática y, por tanto, acelerar el desarrollo de la clínica. Cook *et al.* describen que la seroconversión no es retrasada mediante el uso de inmunosupresores, siendo posible detectar anticuerpos anti-HTLV entre los días 16 y 39 postrasplante [45], a diferencia del artículo de Glowacka *et al.* en el que se describe una seroconversión tardía en los receptores infectados [46]. Por otra parte, según Nakamura *et al.*, la inmunosupresión podría reducir el desarrollo de MAH al disminuir la reactividad de las células T citotóxicas frente a las células T infectadas, que infiltran la

médula espinal y desmielinizan a las células nerviosas [47]. A pesar de la conclusión a la que llegaron Nakamura *et al.* [47], la utilización de inmunosupresores como ciclosporina/tacrolimus, micofenolato de mofetilo y prednisona, en diferentes combinaciones, no fue suficiente para evitar el rápido desarrollo de MAH en los casos del Hospital de Cruces de Baracaldo [42] ni en otros dos casos, no vinculados entre sí, de MAH tras trasplante renal que tuvieron lugar en 2011 en Perú [48] y en diciembre de 2012 en Alemania [49].

Existen diversos trabajos que describen infecciones sintomáticas por HTLV-1 relacionados con trasplante de órganos o de médula ósea. Algunos pacientes con infección previa por HTLV-1 presentaron LTA tras la inmunosupresión con ciclosporina postrasplante [50]; mientras que, en 2012, Shirai *et al.*, concluyeron que el riesgo de desarrollar LTA tras la inmunosupresión postrasplante en un paciente HTLV-1 positivo con infección previa, se reduce considerablemente utilizando los siguientes fármacos inmunosupresores en combinación: inhibidor de la calcineurina, micofenolato de mofetilo, esteroides y basiliximab [51]. Los pacientes descritos en los casos de Baracaldo [40-42]. Perú [48] y Alemania [49] desarrollaron MAH/TSP tras la infección mediante órganos infectados. Otros casos infectados por la misma vía, desarrollaron LTA, tal y como describen Yoshizumi *et al.* en 2012 en un caso de trasplante de hígado de donante vivo [52] y Kawamata *et al.* en 2014 en un caso de LTA tipo linfoma con afectación del sistema nervioso central [53].

Los mecanismos más importantes de transmisión de HTLV-1 son la vía sexual y la vertical, pero el aumento de la inmigración en nuestro país y la tendencia ascendente del número de inmigrantes implicados en los programas de trasplantes como donantes, obliga a plantearse la necesidad del cribado de la infección para prevenir su transmisión a los receptores de órganos [42, 54].

Con la intención de investigar la prevalencia del HTLV-1 en el programa nacional español de trasplantes, el Grupo Español de Estudio del HTLV (GEEH) examinó a todos los receptores y donantes potenciales entre enero del 2002 y diciembre de 2003. Además, se extendió el estudio del HTLV a la población inmigrante. Como resultados se analizaron un total de 1791 muestras del programa nacional de trasplantes, de las cuales ninguna fue seropositiva para el HTLV-1, y tan sólo una muestra de un posible receptor estaba infectada por HTLV-2. De entre las 1079 muestras de la población inmigrante, se diagnosticó infección por HTLV-1 en 5 de ellas (prevalencia de 0,5%), cuyos pacientes procedían de áreas endémicas con prevalencia elevada de HTLV-1 (Colombia, Ecuador, Senegal y Guinea Ecuatorial). Todos los pacientes infectados eran portadores asintomáticos, excepto uno de ellos que presentaba coinfección por VIH y tenía síntomas definitorios de SIDA. Entre la población inmigrante no se encontró ningún caso HTLV-2 positivo [35].

Sin embargo, pese a los resultados de baja prevalencia de HTLV-1 en nuestro país en dicho estudio, debido al aumento cada vez más importante de inmigrantes procedentes de zonas endémicas, la facilidad de transmisión del virus mediante órgano sólido y la gravedad de la morbilidad de la infección, unidos a la breve duración del estudio previo, llevaron al Servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa a contribuir a evaluar la necesidad de implantar el cribado sistemático de HTLV en los programas de trasplante de nuestro país. Se presentan, por tanto, los datos de nuestro estudio prospectivo referente al cribado de HTLV en todos los posibles donantes y receptores de órganos de nuestro hospital desde el 14 de Diciembre de 1998 hasta el 30 de Abril de 2016.

Diez (0,60%) de las 1651 muestras analizadas fueron positivas en el cribado, y cinco (0,30%) fueron confirmadas por WB o LIA como positivas para HTLV-2. La ausencia de pacientes infectados por HTLV-1 en el programa de trasplantes concuerda con la baja prevalencia de infección por este virus descrita en España [55]. Este porcentaje de verdaderos positivos asciende a 0,50%, si consideramos únicamente el grupo de posibles receptores, entre los que estaban nuestros cinco pacientes seropositivos. Todos los pacientes seropositivos fueron posibles receptores y adictos a drogas por vía parenteral (ADVP).

Estas cifras de prevalencia han aumentado desde el año 2005, momento en el que se publicó el primer caso de infección por HTLV-2 detectado en 2001 en Zaragoza en un posible receptor de hígado. Dicho caso fue publicado dentro del estudio realizado por el GEEH [35], que incluyó 1298 donantes potenciales y 493 receptores potenciales, y que supuso una prevalencia global de infección por HTLV del 0,06% y del 0,20% en cada grupo respectivamente. Nuestra cifra de prevalencia también es más elevada que la descrita en otro estudio español en el que se analizaron los 194 sueros de donantes y trasplantados hepáticos y receptores de médula ósea entre 2004 y 2006, encontrando cinco (2,6%) positivos por la técnica B de cribado (HTLV I/II Abbott Murex), sin que se confirmara ninguno mediante WB [56]. También Nowicki *et al.* describen una prevalencia de HTLV-2 en donantes de órganos en Estados Unidos de 0,35%, encontrando un porcentaje mucho menor para HTLV-1 (0,07%) [57].

Ninguno de nuestros cinco pacientes HTLV-2 positivo ha presentado clínica atribuida a HTLV. El caso MVJA no llegó a ser trasplantado, falleciendo en la lista de espera en coma hepático por hepatitis B fulminante. El caso IBL recibió un trasplante hepático por cirrosis hepática descompensada por VHC, siendo retrasplantado por trombosis de la arteria hepática. El caso CNL fue diagnosticado de cirrosis hepática de grado leve por VHC e infección VIH con categoría A2 y no fue candidato a trasplante por la mejoría de su situación clínica, decisión no influenciada por su infección por HTLV-2. El caso VBEA fue receptor de un hígado por una cirrosis descompensada con encefalopatía

hepática asociada y los controles han cursado con normalidad sin sintomatología característica de HTLV. Por último, el caso GSJ es un posible receptor hepático por cirrosis descompensada y hepatocarcinoma recidivante que permanece a la espera del trasplante.

El paciente IBL es, hasta donde hemos podido averiguar, el primer paciente español descrito infectado por HTLV-2 que recibe un trasplante hepático. Su evolución fue buena, sin clínica atribuible a HTLV, pese a la inmunosupresión o tal vez como consecuencia de ella, probablemente relacionado con la escasa patogenicidad de HTLV-2 en comparación con HTLV-1. No obstante, hay que tener en cuenta que, si bien en algunos casos no se desarrolla clínica, en otros puede hacerlo tardíamente [58].

Nuestros cinco pacientes HTLV-2 positivo eran varones españoles y eran o habían sido ADVP, lo que podría justificar la coinfección por VHC en todos ellos, desencadenando la hepatopatía crónica que les condujo a una descompensación cirrótica y a la necesidad de un trasplante. Además también se dan casos de coinfección por VHB como en el caso MVJA y por VIH como en los casos IBL y CNL. En Europa Occidental es raro encontrar un caso de infección HTLV-2 no vinculado al consumo de drogas por vía intravenosa. Actualmente no existe contraindicación para trasplantar a portadores de HTLV-2; sin embargo, la inmunosupresión propia del VIH o la terapia inmunosupresora para evitar el rechazo del órgano podrían desencadenar síntomas neurológicos en esta población, por lo que deberían ser seguidos estrechamente buscando cualquier evidencia clínica relacionada con HTLV [35]. En el caso del paciente CNL, coinfectado por VIH, el dolor y las parestesias que presentó en extremidades superiores e inferiores fueron atribuidos a una polineuropatía sensitivomotora distal simétrica no relacionada con la infección HTLV.

En nuestros resultados, cinco pacientes relacionados con programas de trasplante, cuatro posibles receptores y un posible donante, tuvieron un resultado indeterminado o falso positivo en la serología de HTLV. Esto sugiere una falta de especificidad de las pruebas de cribado o que la hepatopatía podría ser una fuente de falsas positividades o de resultados indeterminados [59]. Ninguno de estos pacientes presentaba factores de riesgo ni otras infecciones de transmisión parenteral.

El 50% de las muestras del programa de trasplante con cribado positivo con las pruebas A, B o C no se confirmaron. Dichas pruebas se caracterizan por una alta sensibilidad, quizás en detrimento de la especificidad. Nowicki et al. realizaron un trabajo con 1408 posibles donantes de órganos donde el 64% resultaron falsos positivos al no confirmarse mediante WB, clasificándose el 29% como falsos positivos y el 35% como indeterminados [57]. Se señalaron también en dicho estudio como causas de cribado HTLV falsamente positivo

situaciones como infecciones bacterianas, la vacunación de la gripe, enfermedades autoinmunes y la multiparidad [57].

En el caso de nuestros pacientes posibles receptores con resultado indeterminado o falso positivo, la importancia del error de cribado es menor puesto que una positividad para HTLV no contraindica la recepción de un órgano. Los receptores diagnosticados como indeterminados fueron SLJJ y CPJ; el primero de ellos se encuentra estable y el segundo negativizó los resultados positivos después de varios años de seguimiento. Los receptores diagnosticados como falsos positivos fueron SMJJ y PFA; el primero recibió un doble trasplante hepático y renal y el segundo falleció durante el trasplante por hipertensión pulmonar grave con insuficiencia cardiaca. Sin embargo, la importancia del error de cribado aumenta cuando se da en el caso de un posible donante, como es el paciente FPI, ya que al indicar la prueba de cribado C un resultado positivo, fue descartada como donante. Estos datos indican que las pruebas de cribado deben ser procesadas por duplicado, y plantean la necesidad de diseñar pruebas rápidas de confirmación para situaciones de urgencia como las donaciones.

Es de destacar la evolución serológica del paciente CPJ, descrita en la tabla 6, cuyos resultados de cribado e interpretación del WB en varias muestras secuenciales han sido variables, siendo interpretado inicialmente como indeterminado y finalmente como falso positivo. El paciente siempre mostró bajos índices de cribado, lo que sugiere que las lecturas bajas podrían considerarse como falsos positivos y remarca la importancia del seguimiento de las técnicas de confirmación (WB o LIA) con resultado indeterminado.

Berini *et al.* observan variaciones en la sensibilidad y especificidad al comparar técnicas comerciales de cribado de diversos fabricantes [60]. Algunos autores [57] indican que las pruebas de cribado con antígenos precedentes de lisado viral, como la técnica A, son muy sensibles pero insuficientemente específicas, especialmente al aplicarlas en poblaciones de baja prevalencia de la infección [61]. Siguiendo en esta línea, expertos americanos [57, 61] plantean la revisión de la política de cribado de HTLV en donantes de órganos en EEUU.

El número y tendencia al alza de inmigrantes en nuestro programa de trasplantes está reflejado en el gráfico 2, si bien no todos ellos proceden de zonas endémicas para HTLV. La tendencia ascendente de los inmigrantes en el programa de trasplante hace cada vez más probable su participación como donantes, por lo que el cribado de HTLV resulta de gran importancia para evitar la transmisión de dicho virus.

Las infecciones por HTLV-1/2 no parecen ser un problema grave, hasta el momento, en los programas de trasplante en España, pero los datos expuestos justificarían que el cribado de donantes y receptores de órganos deba ser recomendado en España para la población de riesgo, es decir, ADVP y

pacientes procedentes de áreas endémicas de HTLV, especialmente si tenemos en cuenta el número creciente de inmigrantes relacionados con los programas de trasplante. En todo caso, es necesario realizar una anamnesis completa del donante, que incluya preguntar por el origen de los padres y por el resto de factores de riesgo relacionados con la infección por HTLV. Es evidente que cuantos más parámetros se introduzcan en el cribado, mayor será la probabilidad de pérdida de órganos. Sin embargo, teniendo en cuenta el antecedente de transmisión y mala evolución de Baracaldo [40-42], es necesario valorar el aspecto ético del problema y el coste de todo tipo que supone un paciente infectado por HTLV, con o sin clínica.

Si bien un resultado positivo en un donante excluye al órgano para ser trasplantado, se podría valorar la utilización de órganos de donantes con cribado positivo en pacientes con infección previa por HTLV o en situaciones de urgencia cuando no se disponga de una mejor alternativa y siempre con consentimiento informado [62].

6. Conclusiones

1. La prevalencia en España de la infección por HTLV es baja, lo que no justificaría un cribado sistemático a la población. Sin embargo, es recomendable realizar dicho cribado en los programas de trasplante, debido al aumento de la población inmigrante y a las graves consecuencias de la transmisión a inmunodeprimidos, y a personas con factores de riesgo: inmigrantes de zonas endémicas, pacientes que viajan a zonas endémicas, contacto sexual con personas procedentes de zonas endémicas, estancia en prisión y usuarios de droga por vía parenteral.
2. Dentro del programa de trasplantes del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, el paciente tipo con infección por HTLV-2 es un varón español, de 44,2 años de media, usuario de drogas por vía parenteral y con infección simultánea por VHC y, en ocasiones también por VHB y VIH.
3. Es necesario el diseño de pruebas de confirmación rápidas para evitar la pérdida innecesaria de órganos por un resultado falso positivo en las técnicas de cribado.
4. Ninguna técnica serológica de confirmación es perfecta, pudiendo ofrecer resultados discrepantes o no concluyentes. El seguimiento de los pacientes con un perfil indeterminado es necesario, especialmente en aquellos que presentan riesgo de infección, índices elevados en el cribado, infección por VIH y en aquellos que encajen en la descripción del paciente tipo HTLV-2.
5. No existe ninguna contraindicación para que un paciente con infección previa por HTLV reciba un trasplante. En caso de donante portador de HTLV, sus órganos podrían considerarse aptos para el trasplante en: portadores previos de HTLV, situaciones de urgencia cero y en personas de edad avanzada.
6. Resulta imprescindible el seguimiento clínico de portadores HTLV trasplantados y de receptores infectados debido a la mayor probabilidad de desarrollo de manifestaciones clínicas atribuibles a HTLV en un menor tiempo de latencia, comparado con portadores asintomáticos no inmunodeprimidos.

7. Bibliografía

1. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980; 77: 7415-19.
2. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Reitz MS, Kalyanaraman VS, Gallo RC. Isolation of a new type C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sézary T-cell leukaemia. *Nature*. 1981; 294: 268-71.
3. Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982; 79: 2031-35.
4. Watanabe T, Seiki M, Yoshida M. HTLV type I (U. S. isolate) and ATL (Japanese isolate) are the same species of human retrovirus. *Virology*. 1984; 133: 238-41
5. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo RC. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science*. 1982; 218: 571-3.
6. Calattini S, Chevalier SA, Duprez R, Bassot S, Froment A, Mahieux R, Gessain A. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. *Retrovirology*. 2005; 2: 30-33.
7. Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, Garcia AD, Shanmugam V, Tamoufe U, Torimiro JN, Prosser AT, Lebreton M, Mpoudi-Ngole E, McCutchan FE, Birx DL, Folks TM, Burke DS, Switzer WM. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102: 7994-9.
8. Human T-cell lymphotropic virus type 1. IARC Monographs-100B Pag 315-340
9. Gómez-Lucía ME. Los retrovirus humanos. Generalidades y clasificación. En *Retrovirus Linfotropos Humanos: Aspectos epidemiológicos y clínicos de la infección por HTLV-I/II*. Edit: Calderón E, Matutes E, Soriano V. Editorial ENE ediciones. Madrid. 1998; 1, 7-24.
10. Martin JL, Maldonado JO, Mueller JD, Zhang W, Mansky LM. Molecular Studies of HTLV-1 Replication: An Update. *Viruses* 2016; 8: 31-53.
11. Shimotohno K, Takahashi Y, Shimizu N, Gojobori T, Golde DW, Chen IS, Miwa M, Sugimura T. Complete nucleotide sequence of an infectious clone of human T-cell leukemia virus type II: an open reading frame for the protease gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985; 82: 3101-5
12. Haseltine WA, Sodroski J, Patarca R, Briggs D, Perkins D, Wong-Staal F. Structure of 3' terminal region of type II human T lymphotropic virus: evidence for new coding region. *Science*. 1984; 225: 419-21
13. Shimotohno K, Wachsman W, Takahashi Y, Golde DW, Miwa M, Sugimura T, Chen IS. Nucleotide sequence of the 3' region of an infectious human T-cell leukemia virus type II genome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984. 81: 6657-61
14. Murphy EL, Biswas HH. Virus linfotrópicos T humanos tipo I y II en *Enfermedades Infecciosas: Principios y Práctica*. Séptima edición. Vol 2. Edits Mandell GL, Bennet JE, Douglas. Editorial Elsevier. Barcelona. 2012; 168: 2311-2331. ISBN 978-84-8086-884-6.
15. Rizkallah, G, Mahieux, R, Dutartre, H. Transmission intercelulaires de HTLV-1. Des mécanismes loin d'être complètement élucidés. *Med Sci (Paris)* 2015; 31: 629-637.
16. Watanabe CT, Rosenblatt JD, Bakker A, Morgan JP, Luo J, Chun S, Black AC. Negative regulation of gene expression from the HTLV type II long terminal repeat by Rex: functional and structural dissociation from positive posttranscriptional regulation. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1996; 12: 535-46.
17. Ding W, Albrecht B, Kelley RE, Muthusamy N, Kim SJ, Altschuld RA, Lairmore MD. Human T-cell lymphotropic virus type 1 p12(I) expression increases cytoplasmic calcium to enhance the activation of nuclear factor of activated T cells. *J Virol*. 2002; 76: 10374-82.
18. Percher F, Jeannin P, Martin-Latil S, Gessain A, Afonso PV, Vidy-Roche A, Ceccaldi PE. Mother-to-Child Transmission of HTLV-1 Epidemiological Aspects, Mechanisms and Determinants of Mother-to-Child Transmission. *Viruses* 2016; 8: 40-49.

19. Cook LB, Melamed A, Niederer H, Valganon M, Laydon D, Foroni L, Taylor GP, Matsuoka M, Bangham CR: The role of HTLV-1 clonality, proviral structure, and genomic integration site in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2014; 123: 3925-3931.
20. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front. Microbiol.* 2012; 3: 1-23.
21. Fox JM, Mutalima N, Molyneux E, Carpenter LM, Taylor GP, Bland M, Nweton R, Martin F. Seroprevalence of HTLV-1 and HTLV-2 amongst mothers and children in Malawi within the context of a systematic review and meta-analysis of HTLV seroprevalence in Africa. *Tropical Medicine and International Health.* 2016
22. Chang YB, Kaidarova Z, Hindes D, Bravo M, Kiely N, Kamel H, Dubay D, Hoose B, Murphy EL. Seroprevalence and demographic determinants of human T-lymphotropic virus type 1 and 2 infections amongst first-time blood donors-United States, 2000-2009. *J Infect Dis* 2014; 209: 523-531.
23. Jarvinen KM, Geller L, Bencharitiwong R, Sampson HA. Presence of functional, autoreactive human milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin, Exp. Allergy* 2012; 42: 238-247.
24. Martin-Latil S, Gnadig FN, Mallet A, Desdouits M, Guivel-Benhassine F, Jeannin P, Prevost MC, Schwartz O, Gessain A, Ozden S, Ceccaldi PE. Transcytosis of HTLV-1 across a tight human epithelial barrier and infection of subepithelial dendritic cells. 2012; 120: 572-580.
25. Plancoulaine S, Gessain A, Tortevoye P, Boland-Auge A, Vasilescu A, Matsuda F, Abel L. A major susceptibility locus for HTLV-1 infection in childhood maps to chromosome 6q27. *Hum. Mol. Genet.* 2006; 15: 3306-3312.
26. Marano G, Vaglio S, Pupelle S, Facco G, Ctalano L, Piccinini V, Liembruno GM, Grazzini G. Human T-lymphotropic virus and transfusion safety: does one size fit all? *Transfusion.* 2016; 56: 249-260
27. Gonzalez-Perez MP, Munoz-Juarez L, Cardenas FC. Human T-cell leukemia virus type I infection in various recipients of transplants from the same donor. *Transplantation.* 2003; 75: 1006-1011.
28. Ishitsuka K, Tamura K: Human T-cell leukaemia virus type I and adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Lancet Oncol* 2014, 15: e517-e526.
29. McKendall RR: Neurologic disease due to HTLV-1 infection. *Handb Clin Neurol* 2014, 123: 507-530.
30. Verdonck K, Gonzalez E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E: Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 266-281.
31. Quaesma JAS, Yoshikawa GT, Koyama RVL, Dias GAS, Fujihara S, Fuzii HT. HTLV-1, Immune Response and Autoimmunity. *Viruses.* 2016; 8: 5-15.
32. Modahl LE, Young KC, Varney KF, Khayam-Bashi H, Murphy EL. Are HTLV-II-seropositive injection drug users at increased risk of bacterial pneumonia, abscess and lymphadenopathy? *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997; 16: 169-175.
33. Matsushita S, Mitsuya H, Reitz MS, Broder S. Pharmacological inhibition of in vitro infectivity of human T lymphotropic virus type I. *J Clin Invest.* 1987; 80: 394-400.
34. Taylor GP, Goon P, Furukawa Y, Green H, Barfield A, Mosley A, Nose H, Babiker A, Rudge P, Usuku K, Osame M, Bangham CR, Weber JN. Zidovudine plus lamivudine in Human T-Lymphotropic Virus type-I-associated myelopathy: a randomised trial. *Retrovirology.* 2006; 3: 63.
35. Toro C, Benito R, Aguilera A, Bassani S, Rodríguez C, Calderón E, Caballero E, Alvarez P, García J, Rodríguez-Iglesias M, Guelar A, del Romero J, Soriano V. HTLV Spanish Study Group. Infection with human T lymphotropic virus type I in organ transplant donors and recipients in Spain. *Journal Of Medical Virology.* 2005; 76: 268-70.
36. Pagliuca A, Pawson R, Mufti GJ. HTLV-1 screening in Britain. *BMJ* 1995; 311: 1313-4.
37. Gout O, Baulac M, Gessain A, Semah F, Saal F, Périès J, Cabrol C, Foucault-Fretz C, Laplane D, Sigaux F, Guy de Thé. Rapid Development of Myelopathy after HTLV-I Infection Acquired by Transfusion during Cardiac Transplantation. *N Engl J Med* 1990; 322: 383-388.
38. Segondy M. Infections virales chez les patients transplantés. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2008; 2008(403): 31-40.

39. Benito R, Gil J. Microbiología en el trasplante hepático. En: García Gil FA, Sánchez Miret JI, eds. *Trasplante hepático*. Zaragoza: Gobierno de Aragón; 1999: 333-340. ISBN: 84-7753-785-2
40. Zarranz JJ, Rouco I, Gomez-Esteban JC, Corral J. Human T lymphotropic virus type I (HTLV-1) associated myelopathy acquired through a liver transplant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71: 818.
41. Toro C, Rodes B, Poveda E, Soriano V. Rapid development of subacute myelopathy in three organ transplant recipients after transmission of human T-cell lymphotropic virus type I from a single donor. *Transplantation*. 2003; 75: 102-104.
42. Villafuella A, Arruza A, Martín J, Azurmendi I, Zabala JA, Pertusa C. Infección por HTLV post-trasplante renal. *Arch. Esp. Urol*. 2005; 58; 1.064-1.068.
43. Zarranz Imirizaldu JJ, Gomez Esteban JC, Rouco Axpe I, Perez Concha T, Velasco Juanes F, Allue Susaeta I, Corral Carranceja JM. Post-transplantation HTLV-1 myelopathy in three recipients from a single donor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1080-1084.
44. Fukurawa 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: 1343-1349.
45. Cook LBM, Melamed A, Demontis MA, Laydon DJ, Fox JM, Tosswill JHC, de Freitas D, Price AD, Medcalf JF, Martin F, Neuberger JM, Bangham CRM and Taylor GP. Rapid dissemination of human T-lymphotropic virus type 1 during primary infection in transplant recipients. *Retrovirology*. 2016; 13: 3.
46. Glowacka I, Korn K, Potthoff SA, Lehmann U, Kreipe HH, Ivens K, Barg-Hock H, Schulz TF, Heim A. Delayed seroconversion and rapid onset of lymphoproliferative disease after transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 from a multiorgan donor clinical infectious diseases. 2013; 57: 1417–24.
47. Nakamura N, Tamaru S, Ohshima K, Tanaka M, Arakaki Y, Miyauchi T. Prognosis of HTLV-I-Positive Renal Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*. 2005; 37: 1779–1782.
48. Gonzales L, Alave JL, Paredes M, Molina C, López G, Álvarez C, Tipismana M, Gotuzzo E. HTLV-1 associated myelopathy of rapid onset and progression following living-donor kidney transplant: Clinical description and initial response to empirical treatment. *Retrovirology*. 2011; 8: A56.
49. Gövert F, Krumbholz A, Witt K, Hopfner F, Feldkamp T, Korn K, Knöll A, Jansen O, Deuschl G, Fickenscher H. HTLV-1 associated myelopathy after renal transplantation. *Journal of Clinical Virology*. 2015; 72: 102–105.
50. Jenks PJ, Barret WY, Raftery MJ, Kelsey SM, van der Walt JD, Kon SP, Breuer J. Development of human T-cell lymphotropic virus type I-associated adult T-cell leukemia/lymphoma during immunosuppressive treatment following renal transplantation. *Clin Infect Dis*. 1995; 21: 992-993.
51. Shirai H, Suzuki M, Tomita Y, Iwadoh K, Kai K, Sannomiya A, Koyama I., Nakajima I, Fuchinoue S. Renal transplantation in patients with human T-cell lymphotropic virus type 1. *Transplantation Proceedings*. 2012; 44: 83-86.
52. Yoshizumia T, Shirabeb K, Ikegamib T, Kayashimab H, Yamashitac N, Moritab K, Masudab T, Hashimotob N, Taketomib A, Soejimab Y, Maehara Y. Impact of human T cell leukemia virus type 1 in living donor liver transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2012; 12: 1479–1485.
53. Kawamata T, Ohno N, Sato K, Kobayashi M, Jo N, Yuji K, Tanosaki R, Yamano Y, Tojo A, Uchimaruk K. A case of post-transplant adult T-cell leukemia/ lymphoma presenting myelopathy similar to but distinct from human T-cell leukemia virus type I (HTLV- I)-associated myelopathy. *SpringerPlus*. 2014; 3: 581.
54. Osman HK. Human T-cell lymphotropic virus type 1: is it time to screen organ donors and recipients? *Transplantation*. 2003; 75: 1-2.
55. Treviño A, Soriano V. Current situation of human immunodeficiency virus type 2 and human T lymphotropic virus in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28: 442-445.
56. Martín-Dávila P, Fortún J, Lopez-Vélez R, Álvarez ME FM, Celma ML, Sánchez-Sousa A, Nieto J, Norman F, Fernández-Muñoz R CC, Moreno S. Screening of HTLV-I/II, Chagas and Histoplasma infections in transplant donors and recipients. 47th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAC). Chicago Illinois; 2007.

57. Nowicki MJ, Matsuoka L, Brucal D, Chinchilla C, Mone T, Selby R, Mendez R. High seroprevalence of anti-HTLV-I/II antibodies among solid organ donors necessitates confirmatory testing. *Transplantation*. 2006; 82: 1210-1213.
58. Marvin MR, Brock GN, Kwarteng K, Nagubandi R, Ravindra KV, Eng M, Buell JF. Increasing utilisation of human T-cell lymphotropic virus (+) donors in liver transplantation: is it safe? *Transplantation*. 2009; 87: 1180-1190.
59. Borrás M, Benito R, Treviño A, Gil J, Pardos M, Rubio MC. Caracterización de los casos con Western-Blot indeterminado para HTLV. XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Barcelona, España; 2010: 121.
60. Berini CA, Pascuccio SM, Bautista CT, Gendler SA, Eirin ME, Rodríguez C, Pando MA, Biglione MM. Comparison of four commercial screening assays for the diagnosis of human T-cell lymphotropic virus types 1 and 2. *J Virol Methods*. 2008; 147: 322-327.
61. Kaul DR, Taranto S, Alexander C, Covington S, Marvin M, Nowicki M, Orłowski J, Pancoska C, Pruett TL, Ison MG. Donor screening for human T-cell lymphotropic virus 1/2: changing paradigms for changing testing capacity. *Am J Transplan*. 2010; 10: 207-213.
62. Nakamura N, Arakaki Y, Sunagawa H, Shiohira Y, Uehara H, Miyasato T, Koyama Y, Ogawa Y, Kowatari T. Influence of immunosuppression in HTLV-1-positive renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings*. 1998; 30: 1324–1326.