

ORIGINAL

Hallazgo del virus linfotrópico T humano 1 (HTLV-1) subtipo Cosmopolita subgrupo Transcontinental (Aa) y del HTLV-2 subtipo b en donantes de sangre de Corrientes



Marcelo A. Borda^{a,b,*}, Graciela R. Svibel^a, Mirna M. Biglione^c y Carolina A. Berini^c

^a Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Corrientes, Argentina

^b Instituto de Cardiología de Corrientes Juana F. Cabral, Corrientes, Argentina

^c CONICET, Universidad de Buenos Aires, Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y Sida (INBIRS), Buenos Aires, Argentina

Recibido el 14 de noviembre de 2017; received in revised form 16 de octubre de 2018; aceptado el 26 de octubre de 2018
Disponible en Internet el 29 de marzo de 2019

PALABRAS CLAVE

Epidemiología;
HTLV-1/2;
Donantes de sangre;
Corrientes;
Argentina

Resumen Se realizó un estudio epidemiológico molecular en una población de 9.422 donantes de sangre de la provincia de Corrientes (noreste de Argentina), con el fin de determinar la prevalencia del virus linfotrópico T del humano tipos 1 y 2 (human T-cell lymphotropic virus: HTLV-1/2), de identificar filogenéticamente a los subtipos/subgrupos de HTLV-1 y 2 encontrados y de realizar el análisis de mutaciones. Sobre la base de los resultados obtenidos, se demostró que tanto el HTLV-1 como el HTLV-2 se encuentran circulando en una población de bajo riesgo de Corrientes, si bien con una prevalencia similar a las de áreas no endémicas. Los estudios filogenéticos identificaron al subtipo Cosmopolita subgrupo Transcontinental (Aa) del HTLV-1 y al subtipo b del HTLV-2. Los donantes infectados no manifestaron antecedentes de riesgo tales como transfusiones, uso de drogas inyectables ni parejas sexuales de riesgo o seropositivas para HTLV-1/2. Estos resultados indican que estos virus fueron transmitidos de madre a hijo, posiblemente de generación en generación, y que estas cepas fueron introducidas en la población caucásica de esta región a partir de ascendientes originarios de áreas endémicas del país o por contacto producido tiempo atrás con individuos infectados de otros países. Nuestros resultados demuestran por primera vez la presencia de HTLV-1 y HTLV-2 en la provincia de Corrientes. Y si bien se puede considerar a esta provincia como área no endémica, se destaca la necesidad de incluir a estos retrovirus en un programa nacional de salud pública, con el fin de contar con profesionales capacitados para realizar su diagnóstico y brindar la información necesaria en relación con la atención primaria y el seguimiento de los pacientes.

© 2018 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mborda@exa.unne.edu.ar (M.A. Borda).

KEYWORDS

Epidemiology;
HTLV-1/2;
Blood donors;
Corrientes;
Argentina

Detection of Human T lymphotropic virus 1 (HTLV-1) Cosmopolitan subtype Transcontinental subgroup (Aa) and HTLV-2 subtype b in blood donors of Corrientes

Abstract A molecular epidemiological study was conducted in a population of 9422 blood donors in the province of Corrientes, Northeastern Argentina, to determine the prevalence of Human T-cell lymphotropic virus types 1 and 2 (HTLV-1/2), the phylogenetic identification of HTLV-1 and 2 subtypes/subgroups and perform a mutation analysis. Based on the results obtained, it was shown that both HTLV-1 and HTLV-2 are circulating in a low-risk population of Corrientes, although with a similar prevalence to that of non-endemic areas. Phylogenetic studies identified the HTLV-1 Cosmopolitan subtype Transcontinental subgroup (Aa), and the HTLV-2 subtype b. Infected donors reported neither a history of risk factors such as transfusions, intravenous drug use, nor risky or HTLV-1/2 seropositive sexual partners. These results suggest that these viruses were transmitted from mother to child, possibly from generation to generation, and that these strains were introduced into the Caucasian population of this region from ancestors originating from endemic areas of the country either from or through contact with individuals from other countries years ago. Our results demonstrate for the first time the presence of HTLV-1 and HTLV-2 in the province of Corrientes. Moreover, although the province can be considered a non-endemic area, the need to include these retroviruses in a national Public Health program is highlighted, in order to have qualified professionals duly trained to make their diagnosis and provide the necessary information in relation to primary care and patient follow-up.

© 2018 Asociación Argentina de Microbiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El virus linfotrópico T humano 1 (human T-cell lymphotropic virus: HTLV-1), primer oncorretrovirus humano, descubierto en 1980, es el agente etiológico de la leucemia/linfoma de células T del adulto y de la mielopatía asociada al HTLV-1/paraparesia espástica tropical. También está relacionado con otras enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, como la artropatía inflamatoria crónica, el síndrome de Sjögrens, la polimiositis, la uveítis, la alveolitis y la dermatitis infecciosa¹¹. Este retrovirus es endémico en distintas partes del mundo y también en el noroeste argentino (Jujuy y Salta), donde ambas enfermedades, la leucemia/linfoma de células T del adulto y la mielopatía asociada al HTLV-1/paraparesia espástica tropical, son endémicas^{4,12,19,22}.

El HTLV-2, virus linfotrópico T humano 2 (human T-cell lymphotropic virus-2: HTLV-2), oncorretrovirus humano aislado en 1982, infecta preferentemente a los linfocitos T CD8⁺ (a diferencia del HTLV-1 y del virus de la inmunodeficiencia humana 1, o HIV-1, que presentan tropismo por los linfocitos T CD4⁺), y hasta el presente, no se lo ha asociado con ninguna enfermedad específica¹⁴.

El HTLV-2 es naturalmente endémico en algunas poblaciones de aborígenes del Nuevo Mundo, incluyendo los tobos y wichis de Argentina, y en tribus de África central^{3,14}. Ambos retrovirus se encuentran en poblaciones de alto riesgo y de bajo riesgo, con distintas cifras de prevalencia, que varían en relación con el grupo, el año de estudio y la región geográfica^{10,14}. En donantes de sangre de áreas no endémicas, las cifras de prevalencia varían de 0,01 a 0,07%^{10,17}. El HTLV-1 y el HTLV-2, de manera similar al HIV-1,

se transmiten por vía sexual, parenteral y de madre a hijo (principalmente por la lactancia)²⁷. El objetivo de este trabajo es aportar mayores conocimientos sobre el HTLV-1/2 en Argentina, evaluando por primera vez la situación de la infección en la provincia de Corrientes (nordeste de Argentina).

Materiales y métodos

Se estudiaron muestras de donantes de sangre consecutivos, aceptados entre enero de 2007 y diciembre de 2010 por el Servicio de Hemoterapia del Instituto de Cardiología de Corrientes Juana F. Cabral (ciudad de Corrientes). Además, se recolectaron los datos sociodemográficos y los antecedentes de transfusión y donaciones de sangre. Las muestras de los individuos incluidos en el estudio fueron identificadas e ingresadas según la Ley Nacional de Sida de nuestro país. Se mantuvo la confidencialidad de toda la información, según lo indican las pautas de la legislación nacional e internacional vigente. Se siguieron estrictamente las pautas éticas internacionales relacionadas con los estudios epidemiológicos y clínicos (*Pautas internacionales para la evaluación ética de los estudios epidemiológicos*, CIOMS, Ginebra, 1991).

Diagnóstico de la infección por HTLV-1/2

Las muestras de los donantes fueron procesadas por duplicado con diferentes equipos comerciales de ELISA: Vironostika HTLV-1/2 (BioMérieux, Holanda), Detect-HTLV, Adaltis (Montreal, Canadá); bioelisa HTLV, Biokit (Barcelona,

España) o HTLV-I/HTLV-II ELISA 4.0, MP Diagnostics (Santa Ana, California, EE. UU.), según el momento del estudio. A su vez, todas las muestras repetidamente reactivas fueron analizadas por aglutinación de partículas de gelatina (Serodia-HTLV-I, Fujirebio, Japón). Los análisis y la interpretación de los resultados se realizaron siguiendo de manera estricta las instrucciones de los fabricantes. Las muestras que se mantuvieron como reactivas a lo largo de reiteradas pruebas de tamizaje fueron analizadas en el Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y Sida (INBIRS) por la técnica de Western blot (WB) (HTLV Blot 2.4, Genelabs Diagnostics, Singapur Science Park, Singapur).

Análisis filogenético

Las muestras de sangre entera de los casos seropositivos para HTLV-1/2 por WB fueron descongeladas y a partir de aquellas se realizó la extracción de ADN con un equipo comercial (ADN PuriPrep-S kit, Highway, Inbio, Tandil, Argentina). Para la amplificación del ADN proviral se realizó una *nested* PCR para la región LTR del HTLV-1 con los cebadores externos 8200LA/3VEXT y los internos 8200LA/3VINT²⁰. Para el LTR del HTLV-2 se utilizaron los cebadores externos BSQF6/BSDR3 e internos BSQF2/BSDR4²⁴. El tamaño de los productos finales de amplificación fue de 528 pb y 665 pb para el HTLV-1 y el 2, respectivamente.

Luego de la purificación, se realizó la secuenciación automática utilizando el *kit* BigDye[®] Terminator v. 3.1 Cycle Sequencing Kits (Applied BioSystems, Foster City, CA, EE.UU.), en un equipo ABi Prism 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems), abarcando doble marco de lectura. Los cromatogramas se editaron utilizando el programa Sequencher 4.8 (Gene Codes Co, Ann Arbor, MI, EE.UU.). Las secuencias fueron examinadas con el programa BioEdit (Ibis Therapeutics, Carlsbad, CA, EE.UU.) alineadas con el algoritmo ClustalW (University College Dublin, Dublin, Irlanda) y corregidas manualmente^{13,26}. Los cálculos de distancia media y la reconstrucción filogenética por medio de *neighbour joining* se realizaron utilizando el programa MEGA (Molecular Evolutionary Genetics Analysis) versión 4 para Windows (Center for Evolutionary Medicine and Informatics, Tempe, AZ, EE.UU.)²⁵.

Para el análisis del HTLV-1, las secuencias fueron alineadas junto a 133 muestras de referencia de dicho virus obtenidas de la base de datos de GeneBank, elegidas preferentemente porque pertenecían a nuestro país, a países limítrofes con altas tasas de migración a la Argentina o porque habían sido reportadas en otros países de América del Sur. La secuencia de referencia Mel 5, de origen melanésico y subtipo c, fue utilizada como grupo externo. Una vez alineadas y editadas las secuencias, la base de datos consistió en secuencias de 490 pb correspondientes a la región 3'LTR. La matriz se analizó por máxima verosimilitud.

Para el análisis del HTLV-2, las secuencias estudiadas fueron alineadas junto a 78 secuencias de referencia de dicho virus obtenidas de la base de datos de GeneBank, escogidas por provenir de países limítrofes con una alta tasa de migración a la Argentina, además de secuencias representativas del resto del mundo. Como grupo externo se empleó una

secuencia de referencia de HTLV-2 (PP1664). Una vez alineadas, las secuencias consistieron en 596 pb correspondientes a la región 3'LTR.

Análisis de mutaciones

Se realizó un alineamiento de las secuencias 3'LTR de los aislamientos analizados filogenéticamente con el programa Bioedit, incluyendo la secuencia prototipo ATK-1 para HTLV-1 y NRA para HTLV-2, las cuales se utilizaron para fijar las posiciones nucleotídicas y determinar la presencia de mutaciones correspondientes a cada tipo viral.

Análisis estadísticos

Para los estudios epidemiológicos, la prevalencia fue estimada como la proporción de casos positivos confirmados en toda la población evaluada. Los IC 95% fueron calculados asumiendo una distribución binomial. La prevalencia y sus cambios en el tiempo fueron analizados con la prueba de Chi², estratificados por lugar de residencia, edad y sexo. Los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el programa SPSS, versión 11.5.0, 2002 (Chicago, IL, EE. UU).

Para comparar proporciones, se utilizaron tanto las pruebas de Chi² como exacta de Fisher. En los estudios filogenéticos, el porcentaje de similitud fue obtenido mediante la comparación de la secuencia prototipo y las muestras analizadas, para cada uno de los subtipos (prueba de Kruskal-Wallis). La media estimada fue con un IC 95%.

Resultados

Se estudiaron un total de 9.422 muestras de donantes de sangre de la ciudad de Corrientes entre enero de 2007 y diciembre de 2010. El rango de edad de los donantes fue de 18 a 65 años, con una edad promedio de 36,7 años. Tres muestras resultaron reactivas para HTLV-1/2 por ELISA y aglutinación de partículas; cuando se procedió a la confirmación por WB, una muestra fue positiva para HTLV-1 y 2 para HTLV-2. La prevalencia final de HTLV-1/2 fue de 0,032%, con 0,011% para HTLV-1 y 0,021% para HTLV-2.

El donante HTLV-1 positivo era un hombre de 43 años, nacido en el departamento de San Cosme (Corrientes) y residente en la ciudad capital de la provincia de Corrientes. En cuanto a los 2 donantes HTLV-2 positivos, uno de ellos era un hombre de 22 años nacido y domiciliado en la ciudad capital de Corrientes; el otro era un hombre de 25 años, nacido y domiciliado en la ciudad correntina de Bella Vista, ubicada a 143 km al sur de la capital. Ninguno de los individuos positivos reportó antecedentes de riesgo como transfusiones, uso de drogas ilegales o parejas sexuales de riesgo o seropositivas para HTLV-1/2. Tampoco presentaron coinfecciones con otros agentes de tamizaje obligatorio en Argentina, como HIV, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, *Treponema pallidum*, *Trypanosoma cruzi* y *Brucella* sp.

En cuanto al análisis filogenético, el aislamiento HTLV-1 (BDCOR1) se agrupó con el subtipo Cosmopolita (valor de *bootstrap*: 60%) y el subgrupo Transcontinental (valor de *bootstrap*: 36%) (fig. 1). La secuencia se agrupó con

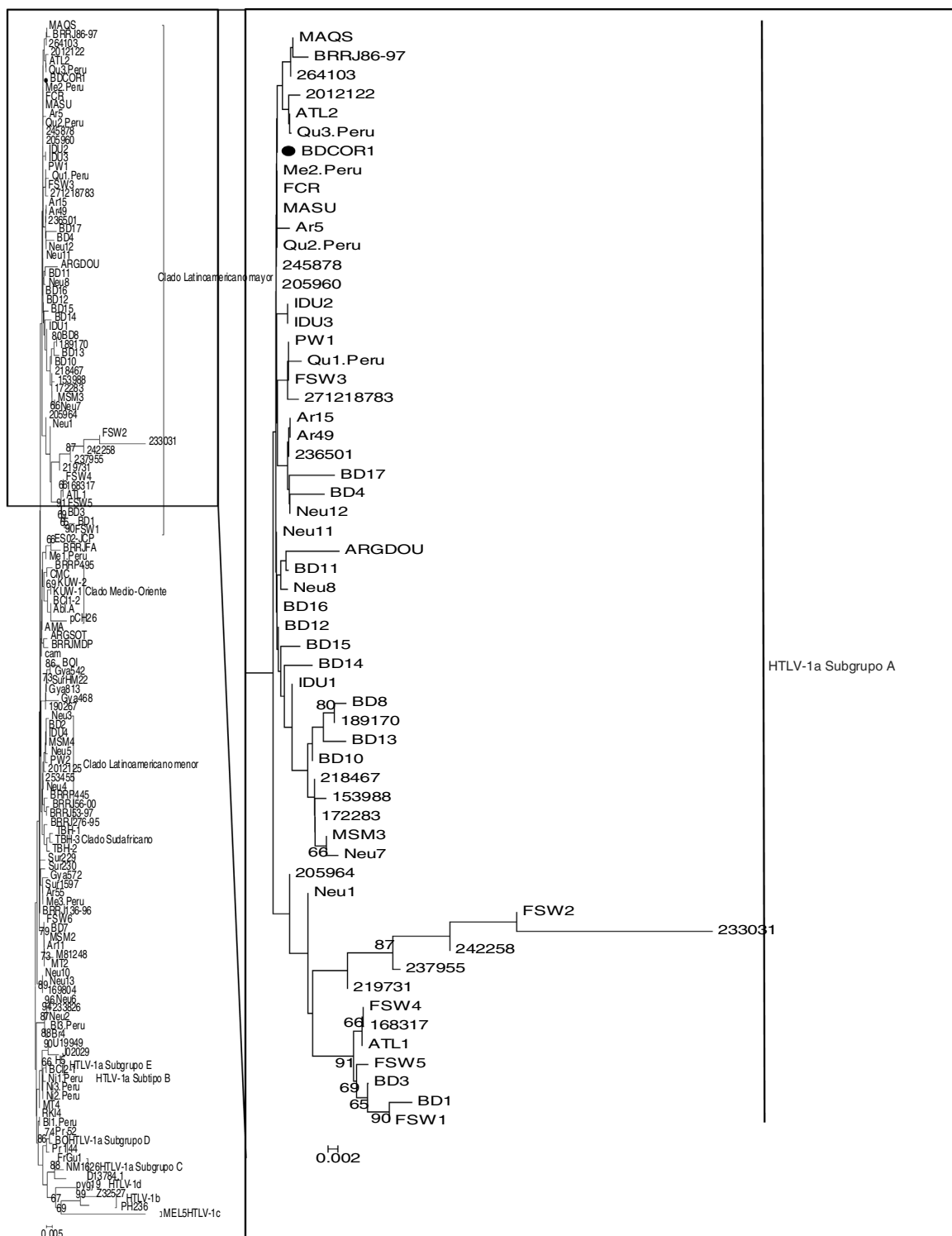


Figura 1 Árbol de *maximum likelihood* de 133 secuencias de un fragmento de 490 pb del LTR del HTLV-1. La secuencia correspondiente a la muestra analizada se muestra con ●. La secuencia MEL5 se utilizó como *outgroup*. Los números en las ramas indican el valor de soporte de cada nodo. El origen geográfico de las secuencias de referencia incluidas en el análisis de arriba hacia abajo son los siguientes: MAQS (Brasil), BRRJ86-97 (Brasil), 264103 (Argentina), 2012122 (Argentina), ATL2 (Argentina), Qu3.Peru (Perú), BDCOR1 (Argentina), Me2.Peru (Peru), FCR (Brasil), MASU (Brasil), Ar5 (Argentina), Qu2.Peru (Peru), 245878 (Argentina), 205960 (Argentina), IDU2 (Indonesia), IDU3 (Indonesia), PW1 (Argentina), Qu1.Peru (Peru), FSW3 (Argentina), 271218783 (Argentina), Ar15 (Argentina), Ar49 (Argentina), 236501 (Argentina), BD17 (Argentina), BD4 (Argentina), Neu12 (Argentina), Neu11 (Argentina), ARGDOU (Argentina), BD11 (Argentina), Neu8 (Argentina), BD16 (Argentina), BD12 (Argentina), BD15 (Argentina), BD14 (Argentina), IDU1 (Argentina), BD8 (Argentina), 189170 (Argentina), BD13 (Argentina), BD10 (Argentina), 218467 (Argentina), 153988 (Argentina), 172283 (Argentina), MSM3 (Argentina), Neu7 (Argentina), 205964 (Argentina), Neu1 (Argentina), FSW2 (Argentina), 233031 (Argentina).

Tabla 1 Comparación de mutaciones puntuales en la región promotora viral 3'LTR del HTLV-1

Posición	8367	8403	8406	8407	8408	8411	8429	8479	8480	8515	8562	8572
ATK-1	A	A	-	G	A	G	G	A	A	T	C	G
BDCOR1	C	G	G	A	G	A	A	G	G	C	G	A

Se comparó la secuencia nucleotídica de un donante de sangre de Corrientes (BDCOR1) con la secuencia de referencia ATK-1.

referencias pertenecientes al grupo latinoamericano mayor, junto con secuencias de donantes de sangre de otras provincias de Argentina, como Buenos Aires (233826 y 264103), Misiones (2012122), Santiago del Estero (245878) y Tucumán (205960), además de donantes amerindios provenientes del noroeste argentino (Ar5), Brasil (MASU, FCR, MAQS, BRRJ86-97) y Perú (Me2.Peru, Qu2.Peru, Qu3.Peru).

Los 2 aislamientos HTLV-2 (BDCOR2 y BDCOR3) se clasificaron dentro del subtipo b junto con secuencias de nuestro país, de Colombia, de EE.UU. y de individuos africanos (fig. 2). BDCOR2 resultó cercanamente relacionada con cepas provenientes de originarios de Argentina (pilagás, FOR6), Gran Chaco (Argentina-Paraguay) (CH610), EE.UU. (SEM1051, PUERBAG), además de donantes de sangre de Buenos Aires (BDAR2) y usuarios de drogas de Argentina (IDUAR3) y de EE.UU. (NRA, OkInd14, PENN7A). Por otro lado, BDCOR3 se agrupó con secuencias de comunidades originarias de EE.UU. (SEM1050, WYU2), además de cepas reportadas previamente en nuestro país provenientes de individuos infectados con HIV-1 (HIVAR3, HIVAR4, HIVAR5), de un donante de sangre de Formosa (BDAR1) y de uno de la Ciudad de Buenos Aires (BDAR5), de usuarios de drogas residentes en Buenos Aires (IDUAR1, IDUAR2, IDUAR4, IDUAR5, IDUAR6, IDUAR7, IDUAR8, IDUAR11, IDUAR12, IDUAR13) y de una mujer embarazada residente en Buenos Aires (PWAR).

El análisis de la región promotora viral (3'LTR) identificó 12 mutaciones en el aislamiento HTLV-1 BDCOR1, al ser comparada con la secuencia prototipo ATK-1, con una identidad nucleotídica del 94,3%. En la tabla 1 se detallan las mutaciones observadas. Además, se realizó una comparación con mutaciones detectadas en secuencias de otras poblaciones de nuestro país, como donantes de sangre, comunidades

originarias, trabajadoras sexuales, hombres que tienen sexo con hombres, mujeres embarazadas y pacientes con enfermedades asociadas a la infección por HTLV-1, las cuales se han descrito previamente^{1,2,5,6,21}. Las frecuencias de las mutaciones observadas en las 71 muestras analizadas se detallan en la tabla 2.

La presencia de mutaciones puntuales en el 3'-LTR de HTLV-2 se determinó por comparación con la secuencia prototipo NRA. El análisis de las secuencias HTLV-2b mostraron una alta similitud tanto entre sí como con la secuencia de referencia NRA, con un valor de 98,8% para BDCOR2 (IC 95%: 97,87-99,74) y de 99,2% para BDCOR3 (IC 95%: 98,05-99,72). Al realizar la comparación, se detectaron 8 mutaciones, de las cuales 4 presentaban cambios nucleotídicos idénticos: A8188G, T8315C, C8468A y C8496A (tabla 3). Cinco de las mutaciones observadas fueron descritas previamente en secuencias pertenecientes a individuos de diferentes poblaciones de nuestro país (donantes de sangre, embarazadas, comunidades originarias y pacientes con HIV-1)^{1,2,5,6}. Las frecuencias de las mutaciones observadas en las 23 muestras analizadas se detallan en la tabla 4.

Discusión

En Argentina, como ocurre en el resto de Sudamérica, existe una restricción étnico-geográfica para la infección, que circunscribe al HTLV-1 a la familia aymará (kollas) de las tierras altas precordilleranas de Jujuy y Salta y al HTLV-2 a la familia mataco-guaycurú de las zonas bajas de Formosa y Chaco⁹. En donantes de sangre, la prevalencia de HTLV-1/2 varía desde un 0,03% en áreas no endémicas, como la región central y sur del país, hasta cifras de 0,71% en Salta y 0,96% en Jujuy,

(Argentina), 242258 (Argentina), 237955 (Argentina), 219731 (Argentina), FSW4 (Argentina), 168317 (Argentina), ATL1 (Argentina), FSW5 (Argentina), BD3 (Argentina), BD1 (Argentina), FSW1 (Argentina), ES02-JCP (Brasil), BRRJFA (Brasil), Me1.Peru (Perú), BRRP495 (Brasil), CMC (Taiwán), KUW-2 (Kuwait), KUW-1 (Kuwait), BC11-2 (Columbia Británica), Abl.A (Sudáfrica), CH26 (Chile), AMA (Brasil), ARG50T (Argentina), BRRJMDP (Brasil), cam (Guayana Francesa), BOL (Francia), Gya542 (Guyana), SurHM22 (Surinam), Gya813 (Guyana), Gya468 (Guyana), 190267 (Argentina), Neu3 (Argentina), BD2 (Argentina), IDU4 (Argentina), MSM4 (Argentina), Neu5 (Argentina), PW2 (Argentina), 2012125 (Argentina), 253455 (Argentina), Neu4 (Argentina), BRRP445 (Brasil), BRRJ56-00 (Brasil), BRRJ53-97 (Brasil), BRRJ276-95 (Brasil), TBH-1 (Sudáfrica), TBH-3 (Sudáfrica), TBH-2 (Sudáfrica), Sur229 (Surinam), Sur230 (Surinam), Gya572 (Guyana), Sur1597 (Surinam), Ar55 (Argentina), Me3.Peru (Perú), BRRJ136-96 (Brasil), FSW6 (Argentina), BD7 (Argentina), MSM2 (Argentina), Ar11 (Argentina), M81248 (USA), MT2 (Japón), Neu10 (Argentina), Neu13 (Argentina), 169804 (Argentina), Neu6 (Argentina), 233826 (Argentina), Neu2 (Argentina), Bl3.Peru (Perú), Br4 (Brasil), U19949 (Japón), ATK-1 (Japón), H5 (Japón), BC12-1 (Canadá), Ni1-3.Peru (Perú), MT4 (Francia), RKI4.Peru (Perú), Bl1.Peru (Perú), Pr52 (Marruecos), BO (Argelia), Pr144 (Marruecos), FrGu1 (Guayana Francesa), NM1626.lac (Guayana Francesa), D13784 (Caribe), pyg19 (África central), ITIS (República Democrática del Congo), PH236 (Gabón), MEL5 (Islas Salomón).

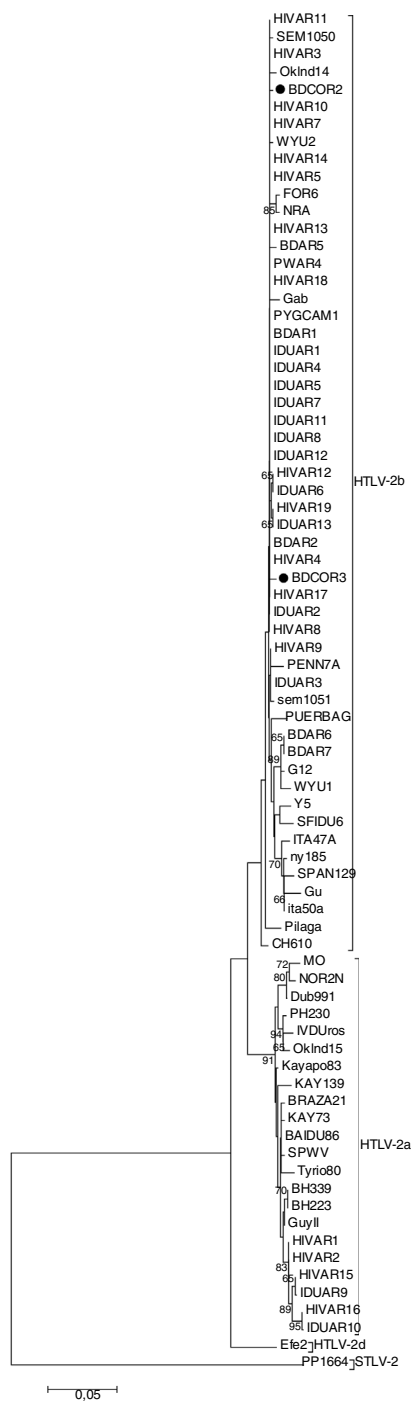


Figura 2 Árbol de maximum likelihood de 78 secuencias de un fragmento de 617pb del LTR del HTLV-2. Las secuencias correspondientes a las muestras analizadas se muestran con ●. La secuencia PP1664 se utilizó como outgroup. Los números en las ramas indican el valor de soporte de cada nodo. El origen geográfico de las secuencias de referencia incluidas en el análisis de arriba hacia abajo son los siguientes: HIVAR11 (Argentina), SEM1050 (EEUU), HIVAR3 (Argentina), OkInd14 (EEUU), BDCOR2 (Argentina), HIVAR10 (Argentina), HIVAR7 (Argentina), WYU2 (Colombia), HIVAR14 (Argentina), HIVAR5 (Argentina), FOR6 (Argentina), NRA (EEUU), HIVAR13 (Argentina), BDAR5 (Argentina), PWAR4 (Argentina), HIVAR18 (Argentina), Gab (Gabón), PYGCAM1

en el noroeste⁵. Con respecto a Corrientes, la prevalencia final confirmada por WB fue de 0,032%, con cifras de prevalencia para ambas infecciones similares a las observadas en áreas no endémicas, incluyendo las descritas para esta población en la provincia de Misiones y Entre Ríos^{16,18}.

En originarios mbya-guaraníes de Misiones también se reportaron prevalencias muy bajas de HTLV-1/2⁷. Estos datos sustentarían que el área mesopotámica de nuestro país no es una región naturalmente endémica de estos retrovirus.

En cuanto a las características filogenéticas y moleculares de las cepas HTLV-1 y 2, el análisis de la región 3'LTR demostró que la cepa HTLV-1 detectada pertenece al subtipo Cosmopolita, subgrupo A Transcontinental. La secuencia se clasificó dentro del grupo mayoritario latinoamericano, junto a algunas cepas de amerindios del noroeste del país.

Existen reportes previos que describen la circulación de este subgrupo, tanto en comunidades originarias como en donantes de sangre de áreas endémicas del noroeste, así como también en donantes de sangre, mujeres embarazadas e individuos de poblaciones de riesgo de áreas no endémicas de Argentina^{1,2,5}. Por otro lado, las secuencias analizadas se agruparon con referencias de Brasil y Perú, donde también se ha descrito a este subgrupo, al igual que en el resto del mundo. Por tal razón, existe la posibilidad de que haya existido transmisión (ya sea al sujeto donante directamente, ya sea a individuos con él relacionados —pareja sexual, madre, etc.—) a partir de individuos infectados provenientes de esos países.

En esta investigación no se contaba con datos sociodemográficos de los familiares de los donantes. Y si bien con los datos obtenidos del presente estudio, la provincia de Corrientes puede ser considerada como un área no endémica para HTLV-2, es preciso considerar que existe una afluencia permanente de individuos provenientes de las 2 provincias vecinas de Chaco y Formosa, donde el subtipo HTLV-2b ha sido descrito como endémico^{3,8}.

(Camerún), BDAR1 (Argentina), IDUAR1 (Argentina), IDUAR4 (Argentina), IDUAR5 (Argentina), IDUAR7 (Argentina), IDUAR11 (Argentina), IDUAR8 (Argentina), IDUAR12 (Argentina), HIVAR12 (Argentina), IDUAR6 (Argentina), HIVAR19 (Argentina), IDUAR13 (Argentina), BDAR2 (Argentina), HIVAR4 (Argentina), BDCOR3 (Argentina), HIVAR17 (Argentina), IDUAR2 (Argentina), HIVAR8 (Argentina), HIVAR9 (Argentina), PENN7A (EE.UU.), IDUAR3 (Argentina), SEM1051 (EE.UU.), PUERBAG (EE.UU.), BDAR6 (Argentina), BDAR7 (Argentina), G12 (XXXX), WYU1 (Colombia), Y5 (Venezuela), SFIDU6 (EE.UU.), ITA47A (Italia), ny185 (EE.UU.), SPAN129 (España), Gu (Europa), Ita50A (Italia), Pilaga (Argentina), CH610 (Paraguay/Argentina), MO (EE.UU.), NOR2N (Europa), Dub991 (Irlanda), PH230 (Camerún), IVDUros (Argentina), OkInd15 (EE.UU.), Kayapo83 (Brasil), Kay139 (Brasil), BRAZA21 (Brasil), Kay73 (Brasil), SPWV (Brasil), Tyrio80 (Brasil), BH339 (Brasil), BH223 (Brasil), Guyl (Guayana Francesa), HIVAR1 (Argentina), HIVAR2 (Argentina), HIVAR15 (Argentina), IDUAR9 (Argentina), HIVAR16 (Argentina), IDUAR10 (Argentina), Efe2 (Congo), PP1664 (simiana).

Tabla 2 Frecuencia de mutaciones en 71 secuencias de distintas poblaciones de Argentina

Frecuencia de mutación% (n)	Cambio nucleotídico respecto de la secuencia prototipo ATK-1 Residentes de Buenos Aires (n = 73)
100 (71)	G8407A, A8408G, G8411A, G8429A, A8479G, A8480G
97,2 (69)	A8367C
94,4 (67)	G8572A
91,5 (65)	G8515A
90,1 (64)	C8562G
46,5 (33)	A8403G
14,1 (10)	delT8605, C8608T, C8610T
12,7 (9)	T8326C, T8612C
11,3 (8)	C8614T
9,8 (7)	C8606T, T8607C, A8615C
8,5 (6)	A8460G, T8609C
7,0 (5)	G8309A, G8391A, C8624T
5,6 (4)	C8539T, C8562A
4,2 (3)	G8327A, A8338G, A8402G, G8430A, A8456G, G8514A, C8611T, A8615T
2,8 (2)	G8381A, G8435A, A8534G, A8587G, T8607A, C8610A, T8613C, G8619T, G8619A
1,4 (1)	G8322A, C8325T, C8333G, G8351A, C8364G, A8390G, T8401C, A8418G, G8424A, A8434G, G8446A, T8447C, A8455G, A8458G, A8461T, T8525C, T8542C, G8547A, G8552A, C8569T, G8595C, C8608G, C8616A, G8617A, G8617T, C8618T, G8619C, C8620T, G8623C

Además, el creciente flujo turístico de los últimos años entre el noreste argentino y Brasil (especialmente el sur de ese país), como también en relación con otras regiones del mundo, incluyendo EE.UU. y Europa —donde el subtipo HTLV-2b está presente, mayoritariamente, en usuarios de drogas inyectables e individuos HIV positivos—, podría estar contribuyendo a la introducción de HTLV-2b en esta provincia^{15,23}.

Tabla 4 Frecuencia de mutaciones en 23 secuencias de distintas poblaciones de Argentina

Frecuencia de mutación%(n)	Cambio nucleotídico respecto de la secuencia prototipo NRA
100 (23)	G8496A
95,7 (22)	A8188G, T8315C
91,3 (21)	C8468A
17,4 (4)	C7942T
4,3 (1)	A7978C, G7985A, C7994T, C8001G, A8020T, G8056A, G8117A, A8139T, A8145G, T8156G, C8157G, T8158C, T8158G, G8185A, T8250C, G8251A, G8289A, C8336T, T8349C, C8404G, T8440C, G8465A, G8530A

Sobre la base de los datos epidemiológicos y filogenéticos expuestos, podríamos proponer que, en los 3 casos, los virus se han transmitido de madre a hijo, hipótesis que, para ser comprobada, exigiría contar con muestras de las madres, con el fin de demostrar su infección y analizar las secuencias genéticas virales. Además, el hecho de que ninguno de los donantes HTLV-1/2 positivos haya presentado coinfección con HIV, con el virus de la hepatitis B ni con el de la hepatitis C sería una prueba de su falta de antecedentes de drogadicción intravenosa. Sin embargo, no podemos descartar la posibilidad de algún comportamiento de riesgo (uso de drogas inyectables o relaciones sexuales con individuos seropositivos), ya sea de los mismos donantes o de sus parejas sexuales.

Si bien en este estudio se demuestra una prevalencia baja de infección por HTLV-1/2 en donantes de sangre de la provincia de Corrientes, ambos virus se encuentran circulando en individuos sin un antecedente de riesgo parenteral, por lo cual se transforman en relevantes todas aquellas medidas de vigilancia tendientes a disminuir la transmisión sexual y vertical en la población.

Nuestros datos sustentan la importancia de considerar la inclusión del HTLV en un programa de salud de alcance nacional, que permita difundir conocimientos sobre la situación epidemiológica de estos retrovirus y destacar el papel clave

Tabla 3 Comparación de mutaciones puntuales en la región promotora viral 3'-LTR del HTLV-2b

Posición	7942	8001	8145	8188	8289	8315	8468	8496
NRA	C	C	A	A	G	T	C	G
BDCOR2	T	G	-	G	A	C	A	A
BDCOR3	-	-	G	G	-	C	A	A

Se compararon las secuencias nucleotídicas de 2 donantes de sangre de Corrientes (BDCOR2 y BDCOR3) con la secuencia de referencia NRA.

de los profesionales de la salud en el diagnóstico. Asimismo, de esa manera se podrán brindar de manera eficiente conocimientos sobre prevención y asistencia médica del individuo infectado por HTLV-1/2.

Financiación

Entidad financiadora: Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina. PI N° 12F018.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Instituto de Cardiología de Corrientes Juana F. Cabral, a la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad Nacional del Nordeste y al INBIRS por el apoyo brindado para la publicación de este trabajo.

Bibliografía

- Berini CA, Delfino C, Torres O, García G, Espejo R, Pianciola L, Juárez M, Arribere G, Nadal M, Eirin ME, Biglione MM. HTLV-1 cosmopolitan and HTLV-2 subtype b among pregnant women of non-endemic areas of Argentina. *Sex Transm Infect.* 2013;89:333–5.
- Berini CA, Pando MA, Bautista CT, Eirin ME, Martínez-Peralta L, Weissenbacher M, Avila MM, Biglione MM. HTLV-1/2 among high-risk groups in Argentina: Molecular diagnosis and prevalence of different sexual transmitted infections. *J Med Virol.* 2007;79:1914–20.
- Biglione M, Gessain A, Quiruelas S, Fay O, Taborda MA, Fernandez E, Lupo S, Panzita A, de The G. Endemic HTLV-II infection among Tobas and Matacos Amerindians from north Argentina. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1993;6:631–3.
- Biglione M, Pizarro M, Crespo O, Severich I, Martínez Peralta L, Libonatti O, Avila M, Astarloa L. High prevalence of HTLV-I infection in Argentinian blood donors: A new HTLV-I-endemic area? *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1999;20:101–2.
- Biglione MM, Astarloa L, Salomón HE. Referent HTLV-I/II Argentina Group High prevalence of HTLV-I and HTLV-II among blood donors in Argentina: A South American health concern. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2005;21:1–4.
- Eirin ME, Berini CA, Jones LR, Dilernia DA, Puca AA, Biglione MM. Stable human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) subtype a/subgroup a endemicity in Amerindians from Northwest Argentina: A health problem to be resolved. *J Med Virol.* 2010;82:21.
- Eirin ME. Epidemiología molecular del virus linfotrópico T-humano tipo 1 (HTLV-1) en Argentina: Análisis étnico-geográfico y variabilidad viral [Tesis doctoral]. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. 2011.
- Ferrer JF, del Pino N, Esteban E, Sherman MP, Dube S, Dube DK, Basombrio MA, Pimentel E, Segovia A, Quirulas S, Poiesz BJ. High rate of infection with the human T-cell leukemia retrovirus type II in four Indian populations of Argentina. *Virology.* 1993;197:576–84.
- Fujiyoshi T, Li HC, Lou H, Yashiki S, Karino S, Zaninovic V, Onegglo SG, Camacho M, Andrade R, Hurtado LV, Gomez LH, Damiani E, Cartier L, Dipierri JE, Hayami M, Sonoda S, Tajima K. Characteristic distribution of HTLV type I and HTLV type II carriers among native ethnic groups in South America. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1999;15:9–1235.
- Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol.* 2012;3:1–23.
- Gonçalves D, Proietti F. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:577–89.
- Gonzalez LA, Villa AM, Kohler G, Garcea O, Kremenchutzky M, Caceres F, Sanz OP, Sica RE. Further studies on HTLV-I associated myelopathy in Argentina. *Medicina (B Aires).* 1998;58:411–4.
- Hall TA. BioEdit: A user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. *Nucleic Acids Symposium Series.* 1999;41:95–8.
- Hall WW, Ishak R, Zhu SW, Novoa P, Eiraku N, Takahashi H, Ferreira Mda C, Azevedo V, Ishak MO, Ferreira Oda C, Monken C, Kurata T, Human T. lymphotropic virus type II (HTLV-II): Epidemiology, molecular properties, and clinical features of infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996;13:204–14.
- Heneine W. The phylogeny and molecular epidemiology of human T-cell lymphotropic virus type II. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996;13:236–41.
- Iriarte E, Jones M, Cabrini S, Furi D, Dávila A, Biglione M. Prevalencia de HTLV-I/II en un banco de sangre de Entre Ríos. *Rev Arg Transf.* 2001;27:29–30.
- Laperche S, Worms B, Pillonel J. European Network of Transfusion Medicine Societies; Steering Committee Blood safety strategies for human T-cell lymphotropic virus in Europe. *Vox Sang.* 2009;96:104–10.
- Malan R, Berini CA, Eirin ME, Delfino CM, Pedrozo W, Krupp R, Plichta AG, Biglione MM. Seroprevalencia de HTLV-1/2 en donantes de sangre de la provincia de Misiones. *Medicina (B Aires).* 2009;1:71–4.
- Marin O, Hasui K, Remondegui C, Sato E, Aye MM, Takenouchi N, Izumo S, Tajima K. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Jujuy, north-west Argentina. *Pathol Int.* 2002;52:348–57.
- Meertens L, Rigoulet J, Maucière P, van Beveren M, Chen GM, Diop O, Dubreuil G, Georges-Goubot MC, Berthier JL, Lewis J, Gessain A. Molecular and phylogenetic analyses of 16 novel simian T cell leukemia virus type 1 from Africa: Close relationship of STLV-1 from *Allenopithecus nigroviridis* to HTLV-1 subtype B strains. *Virology.* 2001;287:275–85.
- Pando MA, Bautista CT, Maulen S, Duranti R, Marone R, Rey J, Vignoles M, Eirin ME, Biglione MM, Griemberg G, Montano SM, Carr JK, Sanchez JL, Avila MM. Epidemiology of human immunodeficiency virus, viral hepatitis (B and C), treponema pallidum, and human T-cell lymphotropic I/II virus among men who have sex with men in Buenos Aires, Argentina. *Sex Transm Dis.* 2006;33:307–13.
- Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene.* 2005;24:6058–68.
- Salemi M, Cattaneo E, Casoli C, Bertazzoni U. Identification of Ila and IIb molecular subtypes of human T-cell lymphotropic virus type II among Italian injecting drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995;8:516–20.
- Switzer WM, Pieniazek D, Swanson P, Samdal HH, Soriano V, Khabbaz RF, Kaplan JE, Lal RB, Heneine W. Phylogenetic relationship and geographic distribution of multiple human T-cell lymphotropic virus type II subtypes. *J Virol.* 1995;69:621–32.

25. Tamura K, Dudley J, Nei M, Kumar S. MEGA4: Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA) software version 4.0. *Mol Biol Evol.* 2007;24:1596–9.
26. Thompson JD, Higgins DG, Gibson TJ. CLUSTAL: Improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res.* 1994;22:4673–80.
27. Weber T, Hunsmann G, Stevens W, Fleming AF. Human retroviruses. *Baillieres Clin Haematol.* 1992;5:273–314.