

# Torque teno virus (TTV) y sus implicaciones en la medicina transfusional

## RESUMEN

El riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas de tipo viral por transfusión sanguínea ha disminuido pero no ha desaparecido. Los métodos de detección se enfocan en enfermedades como la hepatitis B, C y el VIH. Sin embargo, han surgido nuevos agentes patógenos que pueden ser transmitidos por transfusión sanguínea; entre ellos el virus TT (*Torque teno virus*) que se aisló de un paciente con hepatitis aguda postransfusional de etiología no determinada. La prevalencia de este virus presenta una amplia variabilidad (1 a 80 %), siendo más frecuente en pacientes que han recibido transfusiones de sangre. Su transmisión se asocia con enfermedades hepáticas crónicas.

## SUMMARY

The risk of transmission of infectious viral diseases by blood transfusion has diminished but it has not disappeared. Detection methods are focused in diseases, such as hepatitis B and C and HIV. However, there are new pathogen agents that can be transmitted by blood transfusion, such as the TT virus, that was isolated from a patient with post-transfusion acute hepatitis of unascertained etiology. The prevalence of this virus presents a wide variability (1-80 %). It is more frequent in patients who have had blood transfusions. Its transmission has been associated to chronic hepatic illnesses.

## Introducción

El riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas de tipo viral por transfusión sanguínea ha disminuido en los últimos años debido a la investigación extensa en el área de la medicina transfusional, al desarrollo de técnicas de detección más sensibles y a criterios más estrictos de selección de los donadores. No obstante, el riesgo no ha desaparecido. Los métodos de laboratorio se dirigen a enfermedades como la hepatitis B, C y el VIH principalmente, las cuales son importantes por su trascendencia. Sin embargo, se han descubierto nuevos agentes patógenos capaces de producir enfermedad y que pueden ser transmitidos por transfusión de productos sanguíneos, entre ellos: el virus del Nilo, que causó una epidemia en el año 2002; y la encefalitis espongiforme (enfermedad producida por priones) descubierta en diciembre de 1996, la cual se cree que puede transmitirse por sangre.

## El virus TT

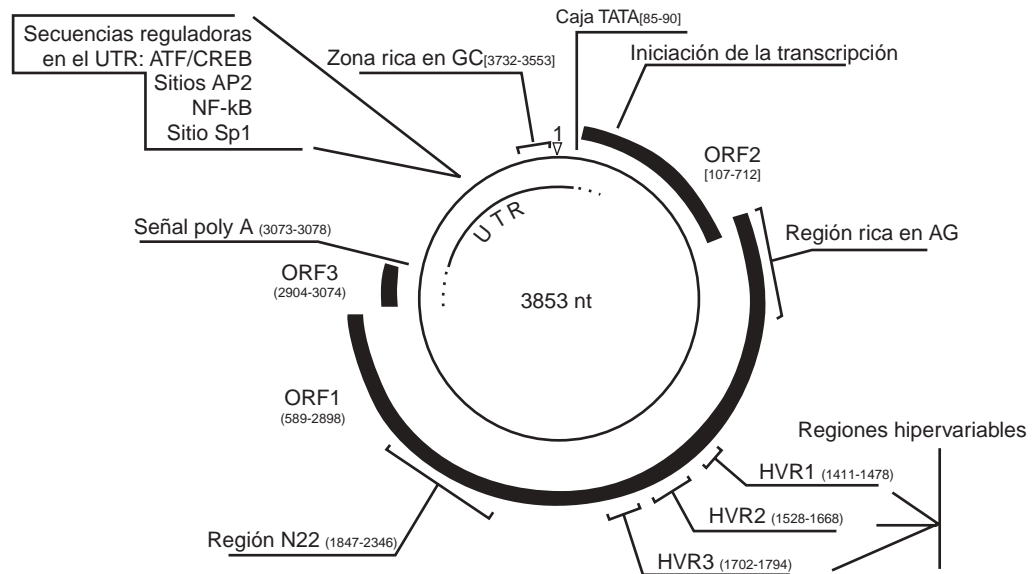
Otro agente que se ha relacionado con la transmisión por transfusión sanguínea es el virus TT (*Torque teno virus*) que se aisló de un paciente japonés con hepatitis aguda postransfusional de etiología no determinada en 1997. El TTV es un virus no capsulado, con un genoma de ADN circular sencillo de 3.6 a 3.9 kilobases (kb) con un diámetro de 30 a 32 nm, clasificado dentro de la familia de los *circoviridae*. En el año 2000 se encontró un pequeño virus con secuencias homólogas al virus TT que se denominó TT mini virus. (TTMV). El TTV y el TTMV se caracterizan por su amplia variabilidad. El TTV cuenta con 39 genotipos, siendo los más frecuentes el 1 y 2. La partícula viral cuenta con tres regiones codificantes denominadas ORF1 y una región muy conservada denominada UTR rica en guanina y citosina. La región ORF1 2 codifica una proteína no estructural involucrada en la replicación viral<sup>1,2</sup> (figura 1).

## Palabras clave:

- ✓ Torque teno virus
- ✓ TTV
- ✓ medicina transfusional

## Key words:

- ✓ Torque teno virus
- ✓ TTV
- ✓ transfusion medicine



**Figura 1.** Organización genética del TTV. Se aprecia la estructura circular del ADN de cadena sencilla (polaridad negativa). Las zonas oscuras representan las regiones codificantes denominadas ORF1 (*open reading frames*). Las zonas punteadas representan regiones altamente codificantes. La región N22 fue el primer segmento del virus identificado y ha sido usado ampliamente para determinar la frecuencia y los genotipos del virus alrededor del mundo. La región UTR (*untranslated region*) es la más conservada del virus. Los números indican los pares de bases. Imagen Adaptada de *Clin Microbiol Rev* 2001; 14 (1): 100.

## Prevalencia

La prevalencia del TTV y sus diferentes genotipos ha sido estudiada en diversas partes del mundo con una marcada variabilidad en los resultados. En Europa, la frecuencia es de 3.8 % en Francia, de 10.6 % en Italia y de 78 % en Polonia (la más alta reportada en el continente europeo). En Asia, las prevalencias también son variables: China 31 %, Corea 16.1 %, Taiwan 27 % y Japón 12 %, todos los resultados en donadores sanos. En América: Estados Unidos reporta una variabilidad en sus datos que va desde 1 % hasta 13 % en donadores remunerados (con 10 % en donadores altruistas). En Brasil se reporta una prevalencia en donadores sanos de 46 % y en México no existen reportes hasta el momento. La prevalencia reportada en pacientes que han recibido transfusión sanguínea o en usuarios de drogas intravenosas, es mucho más alta que la registrada en sujetos sin antecedentes de transfusión o en donadores sin antecedentes de riesgo. Se ha demostrado la presencia del virus en productos sanguíneos como pool de plasma, inmunoglobulinas y factor VIII.<sup>3-6</sup>

## Infección y transmisión

La infección por TTV se caracteriza por viremia persistente ( $1 \times 10^3$  a  $1 \times 10^8$  por mL) y la presencia de una gran cantidad de virus en tejidos y órganos, incluyendo hígado, médula ósea, nodos linfáticos, páncreas, glándula tiroidea, pulmón, bazo, riñón y músculos, así como en células mononucleares de sangre periférica, lo cual indica que la infección por TTV puede ser asociada con enfermedades hepáticas y extrahepáticas. El mecanismo de replicación viral no se encuentra bien definido, pero al parecer se lleva a cabo en el núcleo de las células, utilizando las proteínas expresadas en la fase S del ciclo celular. El TTV puede infectar al hospedero transitoria o persistentemente. Más a menudo es detectado en suero/plasma, y es eliminado en las heces por la bilis; el TTV ha sido detectado en saliva, en exudados faríngeos y en otros fluidos corporales, incluyendo semen, lágrimas y leche materna; el virus puede infectar varios tejidos, incluido el sistema nervioso central; además, se han encontrado varios genotipos del virus en un mismo paciente. Se han propuesto varios mecanismos de trans-

misión que incluyen: vía parenteral, vía transplacentaria, transmisión vertical y transmisión fecal-oral, siendo la primera la más favorecida por los investigadores.

## Métodos de laboratorio para la identificación del virus

Los cultivos virales no han demostrado ser lo suficientemente sensibles para el aislamiento del virus y las pruebas serológicas no han demostrado tener suficiente utilidad clínica; por ello, la detección del TTV se realiza mediante PCR (*Polymerase Chain Reaction*) semianidada o con PCR en tiempo real. Existen dos regiones del virus que pueden ser utilizadas: la N22 (región codificante) y la UTR (región sin traducción bien preservada), pudiendo detectar esencialmente todas las cepas conocidas de TTV con esta última.<sup>2,3</sup>


## Implicaciones clínicas de la infección por TTV

El papel del TTV en enfermedades hepáticas no ha sido determinado y aún permanece la controversia. Se ha reportado viremia persistente no sólo en pacientes con hepatitis criptogénica, sino también en sujetos control sin datos clínicos de enfermedad. En algunos estudios no se ha encontrado relación entre la adquisición de la infección y el desarrollo de hepatitis, postulando que el virus TT no es patógeno y sólo es parte de la "flora normal humana". Sin embargo, otros autores han sugerido que el TTV juega un rol importante en la patogénesis de falla hepática fulminante. Estudios en Japón sugieren que el genotipo 1 del TTV puede ser el más patógeno de todos. Se cree que una alta viremia tiene un efecto adverso en la evolución de enfermedad hepática crónica de acuerdo con una infección por VHC concurrente y puede ser asociada con el desarrollo de hepatocarcinoma. Algunos autores repor-

tan niveles elevados de ALT en presencia del TTV.<sup>2,3</sup>

El riesgo de transmisión del virus por transfusión sanguínea es alto; por ello, es necesario conocer cuál es la frecuencia del mismo en la población "sana" y cuáles pueden ser los riesgos de presentar viremia asintomática, situación que no ha sido estudiada hasta el momento. Si el virus es patógeno o no, se mantiene en controversia; lo importante es que los bancos de sangre estén informados y encaminen esfuerzos para detectarlo, identificarlo y establecer medidas de prevención para evitar su transmisión a los pacientes que necesitan una transfusión de sangre o cualquiera de sus componentes y que pudieran estar en riesgo, como son aquellos pacientes portadores de hepatitis B, C, o inmunodeficientes.

## Referencias

1. Busch M, Kleinman S, Nemo G. Current and emerging infections risks of blood transfusions. *JAMA* 2003; 289 (8): 959-962.
2. Desai SM, Muerhoff AS, Leary TP, Erker JC, Simons JN, Chalmers ML, et al. Prevalence of TT virus infection in US blood donors and populations at risk for acquiring parenterally transmitted viruses. *J Infect Dis* 1999; 180 (5): 1748-1750.
3. Bendinelli M, Pistello M, Maggi F, Fornai C, Freer G, Vatteroni M. Molecular properties, biology, and clinical implications of TT virus. A recently identified widespread infectious agent of humans. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14 (1): 98-113.
4. Grabarczyk P, Brojer E. Polymorphism of the TT virus and its frequency in Polish blood donors. *Vox Sang* 2002; 82 (4): 177-181.
5. Okamoto H, Nishizawa T, Takahashi M. Torque teno virus (TTV): Molecular virology and clinical implications. *Viral hepatitis 2004*; 35 (6): 241-254.
6. Pisani G, Cristiano K, Wirz M, Bisso G, Beneduce F, Morace G et al. Prevalence of TT virus in plasma pools and blood products. *Br J Haematol* 1999; 106 (2): 431-435.
7. Naumov N, Petrova E, Thomas M, Williams R. Presence of a newly described human DNA virus (TTV) in patients with liver disease. *Lancet* 1998; 352 (18): 195-199. 

Ma. Guadalupe  
Carrillo-Montes.  
Torque teno virus