

Página principal

## Volumen 10, número 3, 2001

Presentación

### Infección Neurológica por HTLV-I

Dr. Tomás Alarcón-Avilés (\*), Dr. Tomás Alarcón-Guzmán (\*\*),

Dr. Gustavo C. Román (\*\*\*)

Equipo directivo y comité científico

Servicio de Medicina Interna San Gabriel, Hospital General Luis Vernaza, Guayaquil (\*), Servicio de Neurología, Hospital Regional del IESS Dr. Teodoro Maldonado Carbo. Guayaquil (\*\*), Universidad de Texas. San Antonio, Texas, USA (\*\*\*)

Información para los autores

-----  
Correspondencia: Dr. Tomas Alarcón-Guzmán,

### INDICE

PO Box: 09-01-7308 Guayaquil-Ecuador.

Revistas Anteriores

**Resumen:** La infección Neurológica por el retrovirus humano HTLV-I se encuentra reconocida universalmente. La Mielopatía asociada a este virus, descrita en Japón (HAM) y la descrita en países tropicales (TSP) son síndromes idénticos. Se hace una revisión de su distribución mundial, en donde se encuentra incluido el Ecuador. Se revisa los mecanismos de transmisión, consideraciones clínicas, etiológicas e inmunológicas y aunque no existe en la actualidad un tratamiento efectivo se esboza la terapia antirretroviral, inmunosupresora e inmunomoduladora.

Envío de artículos

**Abstract:** Neurologic infection by the human retrovirus HTLV-I is worldwide recognized. Viral associated myelopathy was described in Japan (HAM) and in tropical countries (TSP) as identical syndromes. We will review the distribution around the world, including Ecuador. Transmission mechanism, clinical, etiologic and immunologic considerations will also be reviewed; although there is no effective treatment for this condition, we will comment on the antiretroviral, immunosuppressive and immunomodulatory therapy.

Enlaces a revistas médicas

Congreso virtual de neurología

En 1980, El primer retrovirus humano fue aislado por Poiesz y colaboradores en un paciente con un Linfoma cutáneo de células T. Se lo denominó HTLV-I (human T-lymphotropic virus Type I) agente causal de la leucemia de células T del adulto (ATLL), entidad clínica con alta prevalencia en las islas del sur de Japón y en el Caribe [1]. Casi por la misma época en Martinica, Jamaica, Tumaco en Colombia y en las islas Seychelles se describieron pacientes con una mielopatía crónica denominada Paraparesia Espástica Tropical (TSP), similar a la descrita en la isla de Kyushu al sur del Japón y que presentaban anticuerpos contra el HTLV-I en el suero y el líquido cefalorraquídeo. El aislamiento de este virus en pacientes con mielopatías crónicas confirmó la doble calidad neurotrópica y linfotrópica de los Retrovirus Humanos [2,3,4,15]. El primer caso documentado de esta mielopatía en Ecuador se describió en pacientes mayores y de raza negra provenientes casi en su totalidad del cantón San Lorenzo y zonas aledañas en la provincia de Esmeraldas al norte del país con proximidad a Tumaco en Colombia [5-6]. Inicialmente no estuvo claro que los síndromes mielopáticos asociados al HTLV-I, descritos por Osame [3] en Japón como HAM (HTLV-I-associated Myelopathy) y Paraparesia Espástica Tropical (TSP) descritos en zonas tropicales [7], pudieran corresponder a una misma entidad, pero en 1988 Roman y Osame [8] concluyeron que HAM y TSP son síndromes idénticos. Otros retrovirus aislados posteriormente son: el HTLV-II en un paciente con leucemia de células peludas (hairy cell leukemia) y el HTLV-III conocido como HIV agente del síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

### MECANISMOS DE TRANSMISION

El HTLV-I tiene predilección por áreas tropicales, adyacentes a zonas costeras. Estudios epidemiológicos en Jamaica informan una prevalencia del 6.1% entre manipuladores de alimentos, en Nigeria en un 7.3% entre donadores de sangre, en Sud América tomando como ejemplo Tumaco en Colombia y sus zonas aledañas en un 4.3% de la población en general y en Brooklyn (USA) en un 4.4% en base a un estudio, entre otros [9,10].

Este virus se transmite en células CD4 presentes en varios fluidos corporales como sangre, secreciones vaginales y seminales, saliva y calostro de leche materna. En mujeres embarazadas se han encontrado prevalencias del 3.5% en Jamaica, 2.2% en Haití, 1.2 al 3.7% en Zaire, en Japón 5.3% y en Sud América, el Cuzco, Perú un 2.3% y la capital Lima un 12%.

La seroprevalencia en trabajadoras sexuales encuentra positividad del 2.8% en Nigeria, del 5.7% en Japón, del 0.3% en Singapur y en Sud América, Santiago de Chile 0.8%, Sao Paulo, Brasil 2.8%, Callao, Perú 21.8% y en Paraguay un 2.2% [11-14].

Además de la transmisión por leche materna y transfusiones de sangre completa, la transmisión sexual del HTLV-I es otro mecanismo importante así como las agujas de los drogadictos. Otros factores de riesgo son el chancro sifilítico, el Herpes 2 ulcerativo y otras enfermedades de transmisión sexual como la gonorrea y lesiones por Chlamydia tracomatis. En estos casos la coinfección con HIV es frecuente.

### CONSIDERACIONES CLINICAS

El HTLV-I se asocia con Linfoma cutáneo de células T y con síndromes mielopáticos como la Paraparesia espástica tropical

(TSP) descrita en el Caribe, Colombia y las islas Seychelles (15) y el síndrome HTLV-I asociado a Mielopatía (HAM) descrita en el Japón [3]. Los criterios diagnósticos propuestos por un grupo de expertos [8] en Kagoshima (Japón) en 1980 se encuentran resumidos en la Tabla 1.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de infección neurológica por HTLV-I**

- Ausencia de antecedentes familiares de afección neurológica e inicio de la enfermedad después de los 15 años de edad.
- Presencia, en el primer año de la enfermedad, de por lo menos dos de las siguientes manifestaciones: alteración de esfínter vesical y/o impotencia (en hombres), calambres en miembros inferiores o dolor lumbar, debilidad de miembros inferiores en los primeros seis meses de inicio del cuadro y disestesias en piernas o plantas de los pies.
- Hiperrreflexia patelar con o sin clonus.
- Hiporreflexia aquilea y/o disminución de la propiocepción de los pies.
- Marcha espástica.
- Tiempo mayor de un mes entre el inicio del cuadro y el máximo grado de déficit motor.
- Ausencia de los siguientes signos: pupilas de Argyll-Robertson, uso de drogas neurotóxicas (excepto cloroquina), palidez del nervio óptico, demencia, gangrena distal de extremidades y/o convulsiones (para descartar ergotismo) y presencia de nivel sensitivo y/o anestesia de extremidades. (16)

El déficit motor en miembros superiores está presente en el 25 % de pacientes y en los miembros inferiores en más del 70% y siempre es de carácter progresivo, llegando a ser invalidante. Los pacientes caminan con ayuda de muletas, inicialmente, luego pasan a silla de ruedas y finalmente se confinan a la cama. La espasticidad predomina en miembros inferiores desde su inicio, en estadios recientes dificulta la marcha ("marcha en tijeras"), es progresiva e incapacitante.

Osame ha descrito la siguiente escala (**Osame's Motor Disability Scale**) que va de 0 cuando el paciente puede caminar y correr, 1 marcha normal pero con caminar lento, 2 dificultad para la marcha, 3 marcha anormal, incapacidad para correr, 4 necesita ayuda para subir escaleras, 5 necesita soporte para caminar ayudado por una mano, 6 necesita ayudarse con sus dos manos para caminar, 7 necesita soporte para caminar una distancia de 10 metros, 8 lo mismo de la anterior con un límite de 5 metros, 9 imposibilidad para la marcha pero capaz de arrastrarse con manos o pies, 10 arrastrarse con las manos, 11 incapaz de marcha en rastras pero puede moverse en la cama, 12 incapacidad para virarse pero puede, mover los pies, 13 completamente confinado a la cama.

El déficit sensorial se manifiesta por parestesias, que desde el inicio predominan en miembros inferiores, puede encontrarse hipoestesia de predominio distal y raramente nivel sensitivo toracolumbar. Al examen físico la propiocepción en dedos de los pies y la sensación vibratoria se encuentran disminuidos en forma constante. La disfunción cerebelosa se encuentra en el 9% de los pacientes. En algunos casos predomina el síndrome cerebeloso de tipo vermiano constituyendo un síndrome espinocerebeloso [17].

Existen otras complicaciones médicas asociadas en pacientes con HAM/TSP incluyendo anomalías en radiografías de tórax, Síndrome de Sjogren, cataratas, artropatías, uveítis, polimiositis y complicaciones dermatológicas [18].

La mayoría de los pacientes tienen atrofia de la médula espinal en la IRM; con frecuencia se ven lesiones de la sustancia blanca que no se refuerzan con la inyección de Gadolinium, pero que aumentan con el paso del tiempo [19,20].

#### CONSIDERACIONES ETIOLÓGICAS E INMUNOLÓGICAS.

Si se considera que la infección por HTLV-I se adquiere en las primeras semanas de vida con el calostro y la leche materna y la mielopatía aparece típicamente después de los 40 años de edad, se deduce que el periodo de incubación es de varias décadas. Por el contrario, cuando la primoinfección ocurre por transfusión sanguínea, presumiblemente con una carga proviral mucho más alta, el tiempo de incubación se reduce a unas pocas semanas o meses [21-23].

Los mecanismos inmunológicos que permiten que se desarrolle la mielitis no han sido resueltos todavía. Se ha demostrado la infección de células gliales así como la respuesta inmune de linfocitos T CD8+ contra el HTLV-1 en células infectadas que conducen a la liberación de bioproductos citotóxicos [24-26].

Los pacientes con Mielopatía asociada a HTLV-1 desarrollan IgG de respuesta contra neuronas no infectadas con el virus pero no contra células ganglionares de las raíces dorsales; esta respuesta puede ser bloqueada con proteínas del HTLV-1 de células infectadas [27-29].

El sistema inmune de estos pacientes reacciona con una proliferación de células T, en particular en un subgrupo de Linfocitos CD4 (CD45RO-memory cells) con transactivación de los genes celulares de las interleucinas IL2 e IL2R. Sin embargo esto también ocurre en un 5% de pacientes asintomáticos infectados por HTLV-1 [25,30-32].

En la neuropatología de la médula espinal de estos pacientes se demuestra una atrofia de las columnas dorsales y laterales con degeneración axonal y desmielinización. Existe inflamación leptomeníngea e infiltración perivascular de Linfocitos T,

CD4+·CD8+. Varios genes del HTLV-1 han sido detectados en la médula espinal, el cerebro, astrocitos y en linfocitos de la médula espinal [34,35].

## TRATAMIENTO

No existe en la actualidad un tratamiento efectivo de la mielitis por HTLV-I. Se ha descrito el uso de agentes inmunomoduladores como los corticoesteroides e Inmunosupresores, como la Azathioprina, la Gamaglobulina (IVIG) y el Alpha-Interferón. En algunos casos puede mejorar las condiciones neurológicas de los pacientes [36-38]. La linfocitoferesis (LCP) cuyo fin es remover linfocitos y células T en sangre periférica y la plasmaferesis han sido utilizados con mínimo beneficio [39,40]. La Terapia antiretroviral con Zidovudine (AZT) ha demostrado que reduce el DNA proviral del HTLV-1 in vitro así como la predisposición para infectar células mononucleares de sangre periférica. Este medicamento ha sido utilizado en altas dosis ( 2gr/día); puede producir anemia y neutropenia [41]. La lamivudine (3TC) es otro agente antiretroviral que ha sido utilizado con mínimos resultados. Parece existir resistencia del HTLV-I al 3TC.

El tratamiento recomendado en la fase activa de la enfermedad o cuando hay pleocitosis es de el uso de Metylprednisolona 1gr/diario por cinco días seguido de Prednisona oral 1 mg/kg/día por un mes y reducción progresiva entre 4-6 meses [43-45]. Los efectos adversos de la administración oral de prednisolona, tales como la hiperglicemia, la osteoporosis y las fracturas óseas, limitan la indicación de su uso en pacientes con HAM/ TSP, especialmente en las mujeres post-menopáusicas. El uso de Interferón alfa ha sido recomendado por varios autores Japoneses [45-47]. La inyección intramuscular es modestamente efectiva y aunque su mecanismo no es claro, parece suprimir la proliferación del HTLV-1 en asociación con reacciones inmunológicas [46,47]. Hay estudios del uso de pentoxifilina, eritromicina, fosfomicina, danazol y Vitamina C, 2 g al día, cinco días a la semana [48-50].

El tratamiento sigue siendo sintomático con medicamentos contra la espasticidad, fisioterapia, manejo adecuado de la vejiga neurogénica y cuidado de la piel para prevenir úlceras de decúbito, como en cualquier otro paciente con lesión crónica de la medula espinal.


## REFERENCIAS

1. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gadzar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC: *Detection and isolation of type C retrovirus particle from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci USA. 1.980.77:7415.*
2. Gessain A, Barin E, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, de Thé G.: *Antibodies to human T lymphotropic virus type 1 in patient with Tropical Spastic Paraparesis. Lancet 1.985;ii: 407.*
3. Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Aminati H.: *HTLV1 associated mielopathy, a new clinical entity. Lancet 1.986 i:1031.*
4. Zaninovic V, Biojó R, Barreto PL: *Paraparesia Espástica del Pacífico. Colombia Med. 1.981;12: 11-117.*
5. Alarcón T, Hidalgo C, Aguirre R, et al. *Paraparesia Espástica Tropical en el Ecuador. Medicina de Hoy. 1.990; 9:48-53*
6. León F, Alarcón T: *HAM/TSP in Ecuador. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. (1.995) 89,342. Correspondence.*
7. Gracia F, Reeves WC, Levine P et al: *Human T cell lymphotropic Type I and neurologic disease in Panama, 1985 and 1986. Arch. Neurol. 1990; 47: 634-639.*
8. Roman GC, Osame M: *Identity of HTLV-I associated Tropical Spastic paraparesis and HTLV-I associated myelopathy. Lancet 1998; 1: 651*
9. Kayembe Kgouban P, Desmyter J, et al: *A cluster of HTLV1 associated tropical spastic paraparesis in Equater(Zaire) ethnic and familial distribution. J. Neurol, Neurosurg, Psychiat. 1.990; 53: 4-10.*
10. Dosik H, Denic S, Patel N. Et, al. *Adult T cell leukemia / lymphoma in Brooklyn, JAMA. 1.988; 259: 2255-57.*
11. Cartier L, Mora C, Araya F, et al; *HTLV1 positive spactic paraparesis in a temperate zona. Lancet 1989; 1: 556-57.*
12. Castro-Costa CM, Salgueiro MR, Carton H, et al: *Tropical spactic paraparesis in Northeastern, Brazil. Arq. Neurosq. 1.989; 47: 143-48.*
13. Spina-Franca A, Salemm PNB, Limongi JPC, et al. *Mielopatías: aspectos diagnósticos. Arq. Neurosiquiatria. 1.980; 38: 360-66.*
14. Rodgers-Johnson P, Gajdusek DC, Morgan OSC; *HTLV1- HTLV2 antibodies and tropical spactic paraparesis . Lancet. 1.985; 2: 1247-1248.*
15. Román GC, Schomberg B, Madden DL, et al. *HTLV1 antibodies in serum of patients with tropical spactic paraparesis in the Seychelles .. Arch. Neurol.. 1.987; 44: 605-608.*
16. Roman GC, Román LN, Spencer PS, Schomberg BS. *Tropical Spactic paraparesis : a neuroepidemiological study in Colombia. Ann. Neurol. 1.985; 17 : 361- 365.*
17. Castillo LC, Gracia F, Roman GC, et al; *Spinocerebellar síndrome in patines infected with Human T-Lymphotropic Virus Types I and II (HTLV-I/HTLV-II) : Report of 3 cases from Panama. Acta Neurol. Scand. 2000; 101: 405-412*
18. Calero G, Ollague J, Madero M, y cols.. *Patología cutanea relacionada a la infección por virus HTLV.1. Primeros hallazgos en el Ecuador. Dermatología, Vol 7. Numero 1, Pag: 4-14. 1,998*

19. Kira T, et al. : *J. Neurol Sci*, 1,991; 106, 41-49.
20. Sheremata WA, Quencer R, Gatti E, et al : *Magnetic Resonance Imaging (MRI) of Tropical Spastic paraparesis* . *Neurology* 1,987; 37 (suppl). 322. (abstract).
21. Abouafia DM, Feigal E, Vranzan K; et al.. *Human T cell leukemia virus (HTLV1-HTLV2) serodiagnostic testing: disparate results among a cohort of intravenous drugs users*. *AIDS.Res.Hum. Retroviruses*. 1,993;9:1043-50,
22. Aoki T, Miyahoshi H, Koide H, et al. *Seroepidemiology of Human T Lymphotropic retroviruses type I (HTLV-1) in residents in Nagata Prefecture, Japan..Comparative studies by indirect immunofluorescence microscopy and enzyme linked immunoabsorbent assay*. *Int.l. Cancer*. 1.985;35:301-06.
23. Gessain A, Claudie C, Gout O, et al. *Intrathecal synthesis of antibodies to Human T lymphotropic virus type I and the presence of IgG oligoclonal bands in the CSF of patients with endemic tropical spastic paraparesis* . *Joul. Inf. Dis*. 1.988;157: 1226-34.
24. Gessain A, Louie A, Gallo RC; *Human T cell leukemia – lymphoma virus type I (HTLV1) expression in fresh peripheral blood with TSP/HTLV1 associated myelopathy*.*J.Virol*. 1.991; 65:1628-33.
25. Richardson JH, Edwards AJ, Cruickshank P. *In vivo cellular tropism of human T cell leukemia virus Type I*. *J.Virol* 1.990: 64:5682-87.
26. Kira T, Itoyama Y, Koyanagi G. Et al: *Presence of HTLV1 proviral DNA in central nervous system of patient with HTLV1 associated myelopathy*. *Ann Neurol*. 1.992; 31: 39-45
27. Saito M, Furukawa A, Osamen M, Yoshida M. *Frequent mutation in px region of HTLV1 is observed in HAM/TSP patient, but is not specifically associated with de CNS lesions* . *J. Neurovirol*, 1,995; 1: 286-94.
28. Sugimoto M, Nakashiwa T, Wanatabe S, et al . *T lymphocytes alveolitis in HTLV1 associated myelopathy* . *Lancet*. 1,987; ii 1220.
29. Ozden G, Coscoy L, Gonzalez Dunia D : *HTLV1 Tropism and HAM/TSP Pathogenesis* . In: *HTLV. Truths and Questions*. (ed) Zaninovic V, Pag.39-56. Fundación Mar . Sep. 1,996.
30. Daugond F, Buckle G, Hafler D, Hollsberg P; *Inmunology of HTLV1 infection*. In *HTLV Truths and Questions* (ed) Zaninovic V. Pag. 78-88. Fundación Mar. Sept. 1.996.
31. Poesz BJ, Ruscetti F, Gazdar, et al. *Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T cell lymphoma*. *Proc.Natal. Acad.Sci. USA*. 1,980; 77:7415-19.
32. Jacobson S, Reuben Js, Palker T.: *Induction of CDA human T lymphotropic virus type I specific cytotoxic T lymphocytes from patients with HAM/TSP*. *J.Inmunol*. 1,991: 1,991. 1465: 1115-62.
33. Elovaara I, Koenig S, Brewak R, et al: *High Human T cell lymphotropic virus type I (HTLV1) specific precursor cytotoxic T lymphocyte frequencies in patients with HTLV1 associated neurological disease*. *J.Exp. Med*. 1.993; 177: 1567- 73.
34. Parker CE, Daoenke S, Nightingale S. *Activated HTLV1 specific cytotoxic T lymphocytes are found in healthy seropositives as well as in patients with TSP*. *Virology* 1.992, 188:628.
35. Castro-Costa CM, Dom R, Carton H, Gouban P, et als.; *A pathological analysis of two first Brazilians autopsies cases of HAM/TSP*. *J.Acquir. Defc.Syndr. Human Retrovirol*. 1.995; 10: 229.
36. Nakawaga M, Arimura K, Osamen M: *Treatment of HAM/TSP in HTLV*, *Truths and Questions* .(ed) Zaninovic V. Fundación Mar.1.996 Pag.232-246.
37. Arango AC, et al: *Intravenous methylprednisolone in HTLV1 associated HAM/TSP*. *Arq. Neurosurg*. 1.993; 51:325-28.
38. Takatsuki K, Uchiyama T, Sawaga K, Yodoi J.; *Adult T cell leukemia in Japan* .In *Topics in Hematology*.Amsterdan .*Excerpta Med*.1.977,p.73.
39. Matsuo H, Nakamura T, Tsuyihata M. Et al. *Plasmaferesis in treatment of Human T lymphotropic virus type I associated myelopathy*. *Lancet* 1.988; ii. 1109-13.
40. Nakawaga M, Nakahara K, Maruyama Y, et al : *Therapeutic trial in 200 patients with HTLV1 associated myelopathy/ TSP*. *J.Neurovir*. ( in press).
41. Sheremata WA, Benedict D, Squillacote DC, Sazant A, De Freitas E.; *High doses Zidovudine induction in HTLV1 associated myelopathy: safety and possible efficacy*. *Neurology*. 1.993; 13: 2125-29.
42. Zunt JR. *HTLV1 in Tropical Neurology* 3. AS.007. *Annual Meeting. AAN.*. Philadelphia. May 11-15. 2001.
43. Duncan J Rudge P., *Methylprednisolone therapy in tropical spastic paraparesis* . *J. Neurol, Neurosurg, Psychiatric*. 1.990; 53: 173-74.
44. Ijichi Sairaku N, Osamen M, et al, *In vitro modulation of lymphocytes proliferation by prednisone and interferon-alpha in patient with HTLV1 associated myelopathy (HAM)*. *J. Neuroimmunol*. 1.989; 23: 175-78.
45. Gout O, Gessain A, Bolgrt F.: *Chronic myelopaties associated with Human T lymphotropic virus type I. A clinical, serologic and immunologic study of ten patient in France*. *Arch. Neurol*. 1,989; 46: 255-60.
46. Sihibiya K, Nakamura T, et al: *Interferon alpha treatment in HTLV1 associated myelopathy*. *Studies of clinical and immunological aspects*. *J. Neurol. Sci*. 1.991; 106: 186-92.

47. Izumo S, Uzuki K, Osame M. Effect of alpha- interferon treatment on HTLV-I associated myelopathy. *Neurology*. 1998; 38: (Supl 1) 242
48. Dezube BJ, Pardee AB, Chapman B. et al. The NIAID/AIDS Clinical trial group. Pentoxiphyline decreases tumor necrosis factor expression and serum triglicerides in people with AIDS. 1993; 6: 787-94
49. Monikawa K, Oseko F, et al : Immunomodulatory effect of Fosfomycine on human B lynphotrophic function. *Antimicrob. Agents. Chem.* 1993, 37:270-75.
50. Harrington WJ Jr, Sheremata WA, Berger JR, et al: HAM/TSP treatment with an anabolic steroid Danazol. *AIDS. Res. Hum. Retroviruses*. 1991; 7: 1031-34.
51. Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, Kubota H, Osame M; HTLV1 associated myelopathy: Analisis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J. Neuroimmunol.* 1995; 1; 50-61.s

Esta página está hospedada en [www.medicosecuador.com](http://www.medicosecuador.com)



**www.medicosecuador.com**

- Directorio de Médicos
- Directorio de Empresas
- Consulta en Línea a Médicos
- Artículos para Pacientes
- Artículos para Médicos
- Congresos Médicos

Desea más información? [Búsquela en medicosecuador.com](http://www.medicosecuador.com)

Buscar