

Paraparesia asociada al HTLV-1. Una nueva enfermedad en Uruguay: a propósito de dos casos clínicos

Dr. Ronald Salamano¹, José Valiño², Eduardo Savio³,
Alejandro Scaramelli⁴, Marta Pietra⁵, José C. Russi⁶, Jorge Torres⁷

Resumen

Se presentan dos casos de paraparesia asociada al retrovirus HTLV-1, configurando el primero de ellos el cuadro clásico de una paraparesia espástica progresiva y el segundo una polirradiculoneuropatía de evolución crónica. Para el diagnóstico de ambos pacientes fue esencial la determinación de anticuerpos en sangre y líquido cefalorraquídeo. Se subraya en primer lugar la necesidad de incorporar al HTLV-1 como responsable de mielopatías y polirradiculoneuropatías de origen incierto y en segundo lugar su eventual respuesta positiva al tratamiento corticoideo, tal como sucede en los casos presentados.

Palabras clave: HTLV-1

Paraparesia espástica progresiva

Polirradiculoneuropatía

Introducción

El diagnóstico nosológico y etiológico de las paraparesias espásticas en el adulto fue y seguirá siendo engorroso, admitiendo causas de sanción quirúrgica y una amplia gama de causas de naturaleza médica. Aún así, queda un porcentaje no despreciable de casos sin diagnóstico.

A la larga lista de patologías involucradas, se agrega desde una década atrás el compromiso del sistema nervioso central (SNC), generalmente mielopático, por el retrovirus HTLV-1.

Descrita inicialmente la enfermedad en la zona del Caribe⁽¹⁾ y sur del Japón⁽²⁾, también ha sido comunicada en países vecinos como Brasil⁽³⁾, Chile⁽⁴⁾ y Argentina⁽⁵⁾

con o sin relación a la coinfección VIH. En este contexto, no resulta extraño que comiencen a aparecer en nuestro país casos de paraparesias por HTLV-1.

La seroprevalencia en bancos de sangre y poblaciones de riesgo en Uruguay ha sido estudiada por Savio y colaboradores⁽⁶⁾ en 200 donantes del Banco de Sangre del Hospital Italiano (0% de prevalencia) y Muchinik y colaboradores⁽⁷⁾ en un grupo de personas con alta exposición a enfermedades de transmisión sanguínea (hemodializados crónicos, politransfundidos, adictos a drogas intravenosas, y pacientes portadores de VIH). En este último grupo se detectaron tres pacientes en un total de 833 personas estudiadas que presentaron reactividad al HTLV-1 por técnicas de aglutinación de partículas de gelatina y ELISA. Dos de estos pacientes eran del sexo masculino, donantes de sangre, uno de ellos con VDRL reactivo y el otro HBS antígeno (antígeno de superficie de hepatitis B) positivo, la restante fue una mujer drogadicta intravenosa, VIH negativa, que luego seroconvirtió, estableciéndose una coinfección VIH-1/HTLV-1.

Recientemente se constató en el Laboratorio de Patología Clínica del Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay (CASMU) dos casos positivos en 1.320 donantes de sangre estudiados (0,15%). Estos datos no han sido publicados hasta el momento.

1. Ex-Profesor Adjunto de Neurología. Facultad de Medicina.

2. Asistente Cátedra Medicina "C". Facultad de Medicina.

3. Ex-Profesor Adjunto de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina.

4. Profesor Adjunto Instituto de Neurología. Facultad de Medicina.

5. Ex-Profesor Adjunto Instituto de Neurología. Facultad de Medicina.

6. Ex-Profesor Agregado Cátedra Bacteriología y Virología. Facultad de Medicina.

7. Profesor Cátedra Medicina "C". Facultad de Medicina.

Correspondencia: Dr. Ronald Salamano. José E. Rodó 1714 Apto. 402. CP 11200. Montevideo, Uruguay.

Presentado 28/10/1997

Aceptado 21/11/1997

Ninguno de estos pacientes presentaba manifestaciones neurológicas (mielopatías, polirradiculoneuropatías, polimiositis, síndrome esclerosis múltiple símil) ni extra-neurológicas (leucemia T del adulto, poliartritis, síndrome de Sjögren, bronconeumopatía, etcétera) vinculadas al virus. De todas formas la posibilidad que un infectado desarrolle la paraparesia espástica en el transcurso de la vida es baja, no descartándose que este evento sobrevenga en pacientes con una cierta disposición genética⁽⁸⁾.

La transmisión viral se produce por vía materna (fundamentalmente lactancia), vía sanguínea (transfusiones, etcétera), y accesoriamente por vía sexual (de hombre a mujer pero no en sentido inverso). El período de latencia entre el momento de la infección y el desarrollo de los primeros síntomas suele ser de varios años.

Se admite como patogenia del proceso la existencia de un mecanismo autoinmune con destrucción de la mielina mediada por las células T o una infección de la glía con desencadenamiento de una respuesta inmune citotóxica contra las células infectadas, terminando en la desmielinización de los tractos piramidales a nivel medular, con predominio en el sector torácico⁽⁹⁾. La extensión lesional compromete en oportunidades el encéfalo, detectándose en la resonancia magnética (RM) lesiones de hiperseñal en sustancia blanca y periventriculares⁽¹⁰⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha efectuado recomendaciones⁽¹¹⁾ que permiten diagnosticar un caso de mielopatía por HTLV-1 como definida o probable.

- *Definida*: mielopatía asimétrica con compromiso predominante de tractos piramidales de lenta y progresiva instalación y presencia de anticuerpos anti HTLV-1 en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR).
- *Probable*: presentación clínica característica con anticuerpos positivos en sangre pero negativos en LCR o clínica no característica con reactividad para anticuerpos en sangre y LCR.

En el presente trabajo se comunican dos casos de compromiso del sistema nervioso por HTLV-1: mielopatía por HTLV-1 el primero y polirradiculoneuropatía por HTLV-1 el segundo, que se agregan al primer caso descrito en el año 1994 por el Dr. Juan Favat (comunicación personal en el Simposio de Retrovirus y Sistema Nervioso, Montevideo, Octubre 1994).

Casuística

Caso clínico 1

Paciente de 55 años, sexo femenino, diestra, sin antecedentes familiares de interés. Transfundida 20 años atrás luego de histerectomía. Sífilis primaria hace 18 años tratada con penicilina benzatínica, presenta dificultad progresiva en la marcha desde 1991, sin alteraciones esfín-

terianas. En los dos últimos años agrega inestabilidad en la estática y marcha, especialmente en la oscuridad.

Al examen se constata reflejo masetérico vivo, discreta espasticidad e hiperreflexia en miembros superiores, reflejos cutáneo-abdominales conservados. Paraparesia leve a moderada (eleva contra gravedad, no vence resistencia) en miembros inferiores con espasticidad e hiperreflexia (signos de Rossolimo y Mendel-Bechterew presentes) y signo de Babinski bilateral. Hipopalestesia a nivel distal de miembros inferiores. No se objetiva nivel sensitivo. Marcha pareto-espástica "en tijera", RM encefálica y de médula normales. Los potenciales evocados en sus tres modalidades también fueron normales. Hemograma, velocidad de eritrosedimentación (VES), dosificación de B12 y ácido fólico normales. VDRL negativo, FTA-ABS positivo, VIH negativo, estudio de HTLV-1 en sangre positivo en títulos elevados (1/8.192 en agosto de 1993 y 1/1.024 en mayo de 1996). LCR: límpido, incoloro, Pandy negativo, proteínas 0,24 g/l, glucorraquia 0,51 g/l con glicemia normal, 2 mononucleares, VDRL negativo. Estudio inmunoproteico del LCR: hiperactividad inmune intratecal no especular del suero y con fenómeno de admisión proteica. Índices de desmielinización secundaria del SNC, se detecta reacción inmunoalérgica por inmunocomplejos característicos de encefalomiелitis o miелitis de naturaleza inflamatoria o ambos. La presencia de IgM macromérica traduce primoinfección particular intrarraquídea, se asocia lesión axonal difusa intermedia a severa. Índice de TPHA en LCR: 80 (normal es igual o menor a 100). HTLV-1 en LCR 1/64.

Se instauró tratamiento con corticoides, que mejoró parcialmente el cuadro clínico.

Caso clínico 2

Paciente de 34 años, sexo masculino, diestro, alcoholista, fumador, homosexual, registra enfermedad de transmisión sexual años atrás que no logra identificar. Consulta por cuadro de ocho meses de evolución caracterizado por alteraciones de la marcha, sobre todo en la oscuridad, parestesias y dolor tipo calambre en miembros inferiores. Pocos meses después agrega paresia progresiva teniendo que apelar a bastones para poder deambular. Disminución de masas musculares a nivel distal en miembros inferiores. Episodios de retención parcial de orina. Impotencia *coeundi*. En los últimos dos meses agrega parestesias en miembros superiores y torpeza motora distal.

En el examen se constata paresia distal de miembros superiores, hipotonía, signo de Froment bilateral, signo de Toulouse positivo. Reflejos osteotendinosos abolidos, coordinación normal. Hipoestesia, hipoalgnesia e hipopalestesia distal. Reflejos cutáneo-abdominales abolidos.

En miembros inferiores existe paresia distal, hipoto-

nía, arreflexia, cutáneoplantar en flexión con hipoestesia, hipoalgesia e hipopalestesia de distribución polineuropática. Atrofia de celda ánterocexterna de pierna y cuádriceps. Signo de Lassegue negativo, estática y marcha dificultosa con apoyo bilateral.

Hemograma: discreta anemia macrocítica. Rutinas normales (glicemia, azoemia, creatininemia, ionograma, VES y examen de orina completo), VDRL positivo 2 U, FTA-ABS positivo, VIH negativo. Estudio eléctrico de cuatro miembros compatible con una polirradiculoneuropatía sensitivo-motora de predominio axonal. Primer estudio del LCR turbio, sin coágulos, sobrenadante límpido con pequeño sedimento hemático. Se observaron 30 hematíes por mm³, glucorraquia 0,95 g/l, proteinorraquia de 0,18 g/l, Pandy negativo, VDRL negativo. Anticuerpos para HTLV-1 en sangre positivos en títulos de 1/4.096. Se practica segundo estudio del LCR: líquido cristal de roca con determinación de anticuerpos para HTLV-1 positivos en títulos de 1/32.

Se indica tratamiento con prednisona 60 mg diarios, mejorando en forma ostensible el cuadro motor, logrando deambular con apoyo de un bastón

Comentarios

El primer caso expuesto orienta en forma definitiva al diagnóstico de paraparesia espástica progresiva por HTLV-1. Llena todos los requisitos para ello ⁽¹¹⁾ excluyéndose otras etiologías por la paraclínica (patología tumoral y malformativa, esclerosis múltiple, degeneración combinada subaguda, neurosífilis, mielopatía vacuolar del VIH, enfermedad heredodegenerativa, etcétera).

El segundo caso configura una polirradiculoneuropatía de neto predominio motor y axonal con discutibles elementos medulares y mínimos elementos encefalopáticos difusos, pudiendo admitir otras etiologías diferentes o concomitantes al HTLV-1 (alcoholismo sobre todo). Sin embargo, la existencia de títulos altos en sangre y LCR hacen admisible el diagnóstico de polirradiculoneuropatía por HTLV-1 (forma reconocida pero no predominante de agravio al sistema nervioso por parte del HTLV-1).

La vía de contagio en el primer caso puede estar vinculada al episodio transfusional o ser por vía sexual. En el segundo de los casos cabe admitir la vía sexual como fuente de contagio, dada la no existencia de transfusiones previas, no constatación de uso de drogas intravenosas y no provenir el paciente de área endémica.

Conclusiones

Los autores llaman la atención con respecto a la aparición de manifestaciones neurológicas vinculadas al HTLV-1 en nuestro país. Considerado hasta hoy como una patología exótica y ajena a nuestra situación sanitaria, el com-

promiso neurológico por HTLV-1 debe conceptualizarse como una enfermedad lentamente emergente en la región asociada o no a la infección por VIH.

Debe incorporarse al diagnóstico diferencial de las mielopatías y polirradiculoneuropatías crónicas de etiología incierta. Su diagnóstico es de extrema facilidad mediante técnicas de determinación de anticuerpos aplicadas a la sangre y LCR.

Nota: Las técnicas de determinación de anticuerpos para HTLV-1 fueron realizadas en el Laboratorio Central del CASMU.

Summary

A report is advanced of two cases of paraparesis associated with retrovirus HTLV-1, the first one involving the classical picture of progressive spastic paraparesis and the second one a polyradiculoneuropathy of a chronic course. For the diagnosis of both patients the determination of antibodies in blood and CSF, was essential. In the first place stress is laid on the need to incorporate HTLV-1 as responsible for myelopathies and polyradiculoneuropathies of uncertain origin and secondly, its eventual positive response to corticoid treatment as in the cases reported upon.

Résumé

On présente deux cas de paraparésie associée au rétrovirus HTLV-1, le premier étant le cas classique d'une paraparésie spastique progressive, et le deuxième une polyradiculonévropathie à évolution lente. Pour leur diagnostic, il fut essentiel de déterminer les anticorps en sang et LCR. On remarque en premier lieu, le besoin d'incorporer le HTLV-1 en tant que responsable de myélopathies et de polyradiculonévropathies à origine incertain, et deuxièmement, l'éventuelle réponse positive au traitement corticoïde, tel qu'il résulte dans les cas ici présentés.

Bibliografía

1. Gessain A, Barinf F, Vernant JC, Gouy O, Maurs L, Calender A, et al. Antibodies to human T lymphotropic virus type I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985; 2: 407-10.
2. Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, et al. HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986; 1: 1031-2.
3. Araujo AQ-C, Afonso CR, Schor D, Leite AC, Andrada-Serpa MJ. Clinical and demographic features of HTLV-1, associated myelopathy / tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Rio de Janeiro, Brasil. *Acta Neurol Scand* 1993; 88: 59-62.
4. Cartier L, Araya F, Castillo JL, Verdugo L, Mora C, Gajdusek C, et al. Retrovirus HTLV-1 en Chile. Estudio

- de 140 pacientes neurológicos. *Rev Méd Chile* 1990; 118: 422-8.
5. **Zala C, López L, Carrá A, Reisin R, Da Bouza J, Benetucci J, et al.** Manifestaciones neurológicas en la coinfección HIV-HTLV-1. Congreso Panamericano de Neurología, 8. Montevideo, 1991 (Presentación de poster).
 6. **Savio E, Cardozo A, Kawono F, Yanicelli D, D'Alessandro F.** Ausencia de infección por HTLV-1 en una muestra de donantes del Banco de Sangre de Montevideo. Congreso Panamericano de Infectología, 6. Viña del Mar, 1993 (Abstract).
 7. **Muchnik G, Bouzas M, Zapiola I, De Caro J, García L, Gallo D, et al.** HTLV-1 infection in Uruguay. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 743.
 8. **Usuku D, Sonoda S, Osame M, Yashiki S, Takahashi K, Matsumoto M, et al.** HLA haplotype-linked high immune responsiveness against HTLV-1 in associated myelopathy. Comparison with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Ann Neurol* 1989; 23(suppl): S143-50.
 9. **Akizuki S, Nakazato Y, Higuchi K, Yanabe K, Setoguchi M, Yoshida S, et al.** Necropsy findings in HTLV-1 associated myelopathy. *Lancet* 1987; 1: 156-7.
 10. **Bacheschi L.** Neuroimagen en neuroinfectología Curso sobre infecciones del Sistema Nervioso Central, 2. Montevideo: Roche, 1997: 3-20.
 11. **Osame M.** HAM / TSP: Global review and WHO diagnostic guidelines. In: Chopra JS et al. *Advances in Neurology*. Elsevier Publishers, 1991.