

CASO CLÍNICO

Paraparesia espástica por HTLV-I: 20 años después. A propósito de un caso

Spastic paraparesis by HTLV-I: 20 years later. About a case

Paraparesia espástica pelo HTLV-I: 20 anos depois. Sobre um caso

Nicolás Sommaruga

Postgrado del Instituto de Neurología.
Hospital de Clínicas

Edgar Lima

Infectólogo. Ex Prof. Adjunto de
la Cátedra de Enfermedades
Infecciosas. Especialista en Medicina
Transfusional. Ex Asistente Cátedra
Medicina Transfusional.

Ronald Salamano

Neurólogo.

Resumen: Se describe un caso de paraparesia espástica asociada al retrovirus HTLV-I, en una paciente de 34 años, cuyo diagnóstico se realizó 17 años después del inicio de su enfermedad. El mismo se obtuvo mediante la determinación de anticuerpos en sangre y líquido cefalorraquídeo. En la literatura nacional existen solo dos casos publicados previamente. El objetivo de la presentación del caso es recordar las principales características epidemiológicas, clínicas y paraclínicas de dicha patología, así como restablecer la importancia de considerar al HTLV-Ia la hora de búsqueda etiológica de una mielopatía crónica, y mantener los controles en sangre de donantes y hemoderivados para eliminar una de las principales vías de contagio.

Palabras clave: paraparesia espástica, HTLV-1, patogenia, epidemiología, estudios confirmatorios, control donantes

Abstract: A case of spastic paraparesis associated with HTLV-I retrovirus was described in a 34-year-old patient whose diagnosis was made 17 years after the onset of his disease. It was obtained by determining antibodies in blood and cerebrospinal fluid. In the national literature there are only two previously published cases. The objective of the presentation of the case is to recall the main epidemiological, clinical and paraclinical characteristics of said pathology, as well as to re-establish the importance of considering the HTLV-Ia the etiological search time of a chronic myelopathy, and to maintain the blood controls of donors and blood products to eliminate one of the main routes of infection.

Keywords: spastic paraparesis, HTLV-1, pathogenesis, epidemiology, confirmatory studies, donor control

Resumo: Um caso de paraparesia espástica associado a retrovírus HTLV-I foi descrito em um paciente de 34 anos cujo diagnóstico foi feito 17 anos após o início da doença. Foi obtido pela determinação de anticorpos no sangue e no líquido cefalorraquídeo. Na literatura nacional existem apenas dois casos publicados anteriormente. O objetivo da apresentação do caso é relembrar as principais características epidemiológicas, clínicas e paraclínicas da referida patologia, bem como restabelecer a importância de considerar o HTLV-Ia o tempo de busca etiológica de uma mielopatia crônica e manter o controle sanguíneo dos doadores. e hemoderivados para eliminar uma das principais vias de infecção.

Palavras-chave: paraparesia espástica, HTLV-1, patogênese, epidemiologia, estudos confirmatórios, controle de doadores

Recibido: 12/04/2018 - **Aceptado:** 01/08/2018

Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas - "Dr. Manuel Quintela" Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: **E-mail:** sommarugacine@hotmail.com

Introducción

En el año 1979 fue descubierto el primer retrovirus oncogénico humano, el Virus Tipo I de Celulas T vinculado a Leucemia/Linfoma (HTLV-I), posteriormente se describieron tres subtipos más (HTLV II, III y IV). El mismo pertenece a la familia Retroviridae, la subfamilia Orthoretroviridae y el género Deltaretrovirus.

Únicamente el serotipo I es capaz de determinar patología en el humano, particularmente la Paraparesia Espástica Tropical o Mielopatía asociada al HTLV I (MAH/PET), y la Leucemia/Linfoma a células T del adulto. Se asocian al HTLV-I otros cuadros de menor gravedad, con conexiones patogénicas menos claras, así como infra-diagnóstico: alveolitis crónica, uveítis, artritis inflamatoria, polimiositis, y dermatitis infecciosa. ^(1,2)

El HTLV-I está presente en todo el mundo, con acúmulos epidemiológicos de alta endemicidad, que incluyen principalmente el sur de Japón, la región del Caribe y algunas áreas de Sudamérica (principalmente Brasil, Chile y Argentina). ⁽³⁾

En 1984 se diagnosticó la primera mielopatía vinculada a HTLV-I, y en el año 1994 fue descrito el primer caso dentro de nuestro país, seguido por dos casos publicados en 1998. ⁽⁴⁾

Resulta de importancia conocer la biología del virus para poder entender los métodos de prevención de su transmisión, y los eventuales riesgos en pacientes portadores. La transmisión se produce básicamente por 3 vías ⁽⁵⁾:

- 1) vía materna, principalmente vinculada al amamantamiento.
- 2) vía sexual, ocurriendo esencialmente la transmisión del hombre a la mujer.
- 3) vía sanguínea (productos sanguíneos contaminados; transfusiones, usuarios de drogas intravenosas, etc).

Se destaca que la vía sanguínea presenta un menor período de incubación y mayor vinculación al cuadro mielopático ⁽⁶⁾.

Se estima que población mundial infectada es de 10-20 millones de personas, considerando todas las vías mencionadas. A pesar de esto, existe consenso acerca de que no se cuenta con un número fiel de la prevalencia de la MAH/PET, debido a que los cuadros no son considerados de reporte obligatorio por la OMS. Japón identifica aproximadamente 800 casos anuales. ⁽⁶⁾

En la literatura científica recogemos el trabajo de Muchinik y cols. ⁽⁷⁾ con respecto a la detección del retrovirus en 500 muestras de pacientes uruguayos publicados en el año 92 (allí se estimaba una prevalencia de 0.75 % en donadores de sangre). En el año 1998 se reportaron los dos primeros casos clínicos ⁽⁴⁾.

En los últimos años se registra el estudio realizado por Balduini y cols, ⁽⁸⁾ realizado en el período 2012-2014 acerca de la prevalencia de individuos donantes seropositivos, siendo la misma del 0,13% (distribuido en forma similar entre el sector público y privado, constatándose que dicha prevalencia era el doble al norte del Río Negro que al sur del mismo), lo que extrapolado a la población general se traduce en aproximadamente unos 4.500 casos.

Indica además dicho estudio, que no se realizan métodos confirmatorios ni existe un protocolo estandarizado para el seguimiento de las personas seropositivas.

La importancia del HTLV-I es debida a que el mismo es considerado el factor etiológico de los cuadros severos previamente mencionados. Se considera que el riesgo a lo largo de la vida de sufrir los mismos para los portadores del virus es de alrededor del 0,25-3%, presentándose generalmente entre la 4^a y 5^a década de vida, más comúnmente en mujeres que hombres. El retrovirus pues demora décadas, si lo hace, en expresar elementos clínicos. Sin embargo mantiene una capacidad de transmisión silenciosa durante dicho período ⁽⁶⁾.

Tal como se mencionó anteriormente, desde el año 2000 en Uruguay, obligatoriamente se realiza un test de tamizaje en sangre (con el test ABBOTT PRISM®, previamente se utilizó el test Murex). Ambos estudios son pruebas de ELISA y cuentan con una alta sensibilidad estimada ($\geq 99.9\%$ y $\geq 99,5\%$ respectivamente) ⁽⁸⁾. Estos test se utilizan también para el diagnóstico de las expresiones clínicas del retrovirus. No se realiza confirmatorio de Western-Blot.

Los casos identificados como portadores del virus, positivos para las pruebas serológicas, son algunos de ellos co-portadores de otras infecciones de similares vías de trasmisión, (HIV, VHB, etc). ⁽³⁾

En lo que respecta a la MAH/PET vinculada a HTLV-I, la misma se presenta como un cuadro mielopático, crónico, insidioso, predominantemente motor y con signos sensitivos menores. En más del 90% de las series de casos la presentación clínica incluye espasticidad e hiperreflexia de miembros inferiores, alteraciones esfinterianas, paraparesia, y en alrededor del 50% de los casos agrega hipoestesia distal en MMII con dolor en la zona dorsolumbar, configurando un síndrome medular completo de variable entidad. Generalmente no presenta remisiones y no involucra pares craneales.⁽⁹⁾ El diagnóstico serológico está dado por niveles elevados de Ac contra HTLV-I, presentes en LCR y sangre.

Considerando estos elementos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha dictado criterios diagnósticos para la Mielopatía por HTLV-I, pudiendo clasificarse la misma como Definida o Probable.⁽⁵⁾

Definida: mielopatía asimétrica con compromiso predominante de tractos piramidales de lenta y progresiva instalación y presencia de anticuerpos anti HTLV-I 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.

Dichos criterios fueron presentados para revisión y actualización en 2006 por un grupo multinacional, pero no se han modificado hasta el momento actual.^(5,10)

Caso clínico

Paciente de 34 años, sexo femenino, diestra. Múltiples parejas sexuales en su vida. Niega antecedentes familiares de enfermedad neurológica. Niega transfusiones en forma previa al inicio de su enfermedad. Vejiga neurógena hiperrefléctica con sonda vesical a permanencia. Múltiples ingresos por infecciones urinarias a microorganismos multirresistentes.

Remitida a internación sanatorial por una nueva infección urinaria, siendo el segundo ingreso en 6 meses por la misma razón. Consta en la historia clínica y es referido por la paciente, un diagnóstico de Paraparesia Espástica realizado 17 años atrás, sin causa etiológica a pesar de los estudios realizados en su momento. No está documentado que fuese relevado el HTLV -I en el screening etiológico.

Se destaca dentro de la internación la presencia de anemia que requirió transfusión. La paciente había estado bajo tratamiento previo con hierro por anemia ferropénica, Posteriormente se normalizaron los parámetros.

Al examen se encontraba vigil, atenta, con buena orientación témporo-espacial. Memoria y resto de las funciones de alta integración sin alteraciones. Pares craneales normales, sin signos de compromiso meníngeo. En MMSS se advierte discreta pérdida de fuerzas distal, con espasticidad e hiperreflexia. Cutáneo abdominales abolidos. En MMII paraparesia en flexión y aducción, con postura en equino-varo de sus pies, espasticidad severa, hiperreflexia con clonus y Babinski bilateral. Discreta hipoestesia, hipoalgesia e hipopalestesia distal. Sonda vesical a permanencia. Incontinencia fecal. Resto del examen general sin elementos a destacar.

Se solicita paraclínica para valoración y puesta a punto del estado de su patología neurológica, así como una nueva búsqueda etiológica, destacándose de la misma insuficiencia renal (ya conocida), anemia normocítica-normocrómica. Ionograma y crisis normal.

Ac Anti HIV 1-2: Negativos. Prueba treponémica para Sífilis (RPR): Positiva, 1 Unidad.
Vit B12: 449 pg/ml; Ac. Fólico: 4,7 ng/ml. Cupremia normal.
Mielograma: MO de rica celularidad con alteraciones madurativas en el sector eritroide.

Potenciales evocados somatosensitivos de MMII: Significativa disfunción de las fibras somatosensitivas a nivel de la médula espinal en sectores cervical y lumbar.

Tomografía axial computarizada tórax-abdomen-pelvis: Dilataciónpielocalicial moderada bilateral. Uréteres dilatados en todo su trayecto. Resto sin alteraciones.

Citoquímico líquido cefalorraquídeo (LCR): Límpido, incoloro. Glucosa 46 mg/dl; Proteínas 0,48 g/l; Pandy +; Leucocitos 8 (90% mononucleares); Eritrocitos 2. VDRL negativo. TPHA: negativo
Ac-Anti HTLV I-II en LCR: Reactivo. Concentración: 59,8S/CO
AC-Anti HTLV I-II en suero: Reactivo. Concentración: 201 S/CO

Resonancia Nuclear Magnética (RNM) Cráneo: pequeñas y escasas hiperintensidades encefálicas inespecíficas. RNM columna cervical: Discretos abombamientos discales desde C3-C4 hasta C6-C7 que deforman discretamente el saco. Se destaca la normalidad anatómica medular.

Discusión y Conclusiones

El caso presentado cumple con los criterios para MAH/PET definida, desconociéndose la vía de transmisión. Se plantea probablemente que tenga una vía sexual o materna de transmisión, dada la ausencia del antecedente de transfusiones previo al inicio del cuadro. No se cuenta con datos de otros familiares para poder ser estudiados y así generar un planteo diagnóstico firme y la red de prevención necesaria. Como ya fue mencionado, ésta situación no es rara, debido en parte a los largos plazos contagio-expresión clínica que se consideran, así como la baja prevalencia en nuestro país en particular, y su expresividad clínica infrecuente.

Es conocido por nosotros que esporádicamente aparecen otros casos clínicos que no han sido publicados. Acerca del resultado en el estudio para sífilis en sangre, se interpreta el mismo como recuerdo inmunológico de infección previa tratada o eliminada espontáneamente. Igualmente se vuelve a destacar la usual co-infección de otras infecciones de transmisión sexual en los portadores de Virus HTLV-I.

Revisando el estudio del Dr. Rinni ⁽¹⁾ en colaboración con uno de los autores del presente reporte, sobre el Valor Predictivo Positivo (VPP) de las diversas Enfermedades Transmisibles, encontramos elementos a destacar acerca de los estudios de tamizaje y por lo tanto de la prevalencia calculada a partir de ellos.

En primer lugar, desglosando los números particulares y casos de los diferentes servicios de Hemoterapia, se encuentra la particularidad en uno de dichos servicios, que los casos de portadores de HTLV I-II corresponden en realidad al total de positivos para otras serologías, resultado de una sumatoria logarítmica errada, probablemente a causa del programa computacional. Esto engrosa los casos positivos finales, alejando del número real y lleva a reconsiderar el resultado final general.

Sumado a este hallazgo ya mencionado, se determinó en el estudio nacional mencionado, un VPP para el tamizaje del HTLV I-II, de entre 5,6% a 8,3%, debido a la existencia de pruebas negativas al repetir el tamizaje, y una minoría de positivos luego de ser estudiadas dichas muestras con el confirmatorio por Western Blot.

Ambas consideraciones se agregan y apuntan a una mucho menor prevalencia que la determinada en estudios que emplean únicamente pruebas de tamizaje, así como la necesidad de implementar a futuro un confirmatorio en forma de Western Blot.

En suma, las mielopatías de curso crónico en adultos, especialmente aquellas que se presentan como una paraparesia espástica tienen un amplio abanico etiológico.

A pesar de que la epidemiología en nuestro país no muestra que la circulación del HTLV-I sea frecuente, no amerita descartar a este retrovirus dentro de las posibles causas de este tipo de cuadro.

Parece pues imprescindible seguir manteniendo el screening del virus en los donadores de sangre, así como endiferentes hemoderivados y sumar al arsenal diagnóstico un método confirmatorio.

El seguimiento de los portadores del virus con exámenes periódicos también podría ser una medida atinada

Bibliografía

- 1- Gallo RC. The discovery of the first human retrovirus: HTLV-1 and HTLV-2. *Retrovirology*. 2005;2:17.
- 2- Goff SP. Retroviridae. In: Knipe DM, Howley P, editors. *Fields Virology*. 6ta ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2013. Cap. 47: 1424-501.
- 3- Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-I infection. *Front Microbiol*. 2012; 3:388.
- 4- Salamano R, Valiño J, Savio E, Scaramelli A, Pietra M, Russi JC, et al. Paraparesia asociada al HTLV-1. Una nueva enfermedad en Uruguay: a propósito de dos casos clínicos. *Rev Méd Urug*. 1998; 14: 69-72.
- 5- Gessain A, Mahieux R. Tropical spastic paraparesis and HTLV-I associated myelopathy: Clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects. *Rev Neurol (Paris)*. 2012 Mar;168(3):257-69.
- 6- Casseb J. Is Human T Cell Lymphotropic Type 1 (HTLV-1)-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) Syndrome a Neglected Disease? *PLoS Negl Trop Dis*. 2009 3(11): e487.
- 7- Muchnik G, Bouzas MB, Zapiola I, Decaro J, García L, Gallo D, et al. HTLV-I infection in Uruguay. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1992;5(7):743-4.
- 8- Balduini B, Priori C, Acosta C, Salazar E, Rodríguez F, Bianchi S, et al. Infección por virus linfotrópico de células Thumanas (HTLV) en Uruguay: identificación de problemas. *An Facultad Med (Univ Repúb Urug)*. 2017;4(Supl 1):41-51.
- 9- Ribas J, Melo G. Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy, *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002; 35: 377-84.
- 10- Scientific Group on HTLV-I. Infections and Associated Diseases, Kagoshima, Japan 10-15 December 1988: report. Manila: WHO; 1989.
- 11- Rinni V., Lima E. Valor Predictivo de las técnicas de tamizaje de enfermedades transmisibles, utilizadas en el Departamento de Hemoterapia del Hospital de Clínicas. Años 2001-2002. Monografía final postgrado Medicina Transfusional. Escuela de Graduados. Universidad de la República Oriental del Uruguay. UdelaR. Montevideo; 2002.