

Diagnóstico retardado de mielopatía por HTLV-1, ¿hay hallazgos tempranos?

Retarded diagnosis of myelopathy by HTLV-1, ¿are there early findings?

Natalia Muñoz Ortiz (1), Tomás Zamora (2)

RESUMEN

Se reporta un caso de mielopatía por HTLV-1 en paciente afrodescendiente en su sexta década de vida, procedente de Popayán, Cauca. Presentó sintomatología no típica desde años atrás, pero en los últimos meses aparecieron síntomas característicos y por ello se realizó diagnóstico de HTLV-1 por Elisa. La enfermedad progresó sin posibilidad de detención y solo se le pudo ofrecer manejo analgésico, terapia física y medidas de confort. Se discute la importancia de hacer un diagnóstico temprano para HTLV-1 y la necesidad de intervención antes de que la enfermedad sea incapacitante. Encontramos dos estudios, uno en Perú y otro en Brasil donde se descubren dos formas de identificar objetivamente cambios tempranos en pacientes seropositivos para este virus.

PALABRAS CLAVES: espasticidad, linfotrópico, mielopatía, paraparesia, retrovirus (DeCS).

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Natalia Muñoz Ortiz, Autor principal
Tomás Zamora, Coautor

SUMMARY

A case of HTLV-I myelopathy is reported in an Afro-descendant patient in his sixth decade of life, from Popayán Cauca Colombia. It has not been typical symptomatology since years, but in the last months characteristic symptoms appear and it is when diagnosis of HTVL-1 is made by Elisa (9.51 positive). The disease progresses without the possibility of arrest and can only be offered analgesic management, physical therapy and comfort measures. The importance of making an early diagnosis for HTLV-1 and the need for intervention before the disease is disabling is discussed. We found two studies, one in Peru and one in Brazil, where two ways of objectively identifying early changes in seropositive patients

KEY WORDS: Spasticity, lymphotropic, myelopathy, paraparesis, retrovirus (MeSH).

INTRODUCCIÓN

El HTLV-1 es un agente viral de tamaño mediano (100-120 nm), que pertenecen a la familia Retroviridae, género Deltaretrovirus y contiene dos moléculas de RNA de cadena simple, iguales, con polaridad positiva. Utilizan una estrategia de replicación semejante a la de los demás retrovirus, y pueden persistir en el huésped infectado (1). En 1980 se logró aislar el primer retrovirus humano (HTLV) por Poiesz y colaboradores, a partir de un linaje de células linfoblastoides, obtenido de un paciente con linfoma

cutáneo de células T en los EE.UU. (2). En 1985 Gessain y colaboradores, establecieron que el HTLV-I también se encontraba asociado a la paraparesia espástica tropical (PET) (3, 4). Los casos de mielopatía asociados con HTLV-I fueron diagnosticados en varios países, especialmente en Japón, así como en Colombia, predominantemente en la costa sur del pacífico en el departamento de Nariño (5).

Del retrovirus HTLV-1 se conoce que genera una mielopatía, se trata de una enfermedad crónica en la cual se lesiona el sistema motor de la médula espinal y se pro-

(1) Médica y cirujana, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

(2) Internista – neurólogo, docente Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

duce una degeneración ascendente bilateral y simétrica de la vía piramidal, esto se manifiesta semiológicamente por un síndrome piramidal, de curso lento y progresivo, cuyas manifestaciones precoces son sensación de pesantez en los miembros inferiores con una manifestación objetiva de hipoalgesia distal y una queja por parte del paciente en forma persistente de dolor a nivel lumbar. Informes no controlados sugieren que los pacientes HTLV-1 seropositivos desarrollan un trastorno neurológico de predominio en la marcha, que se denomina paraparesia espástica tropical (PET) asociada con múltiples manifestaciones sistémicas como: artropatía, uveítis, tiroiditis, tumores pulmonares, linfoma cutáneo, polimiositis, púrpura trombocitopénica, micosis y dermatosis, síndrome hipereosinofílico y meningitis linfocítica. Todo el espectro anterior se explica por el severo compromiso inmunológico, siendo por lo tanto, los linfocitos T, el blanco predilecto del retrovirus (5-8).

La enfermedad también está descrita en zonas andinas de varios países de Suramérica, esta descripción fue motivo de discrepancia para no seguir nominando a la paraparesia espástica como tropical. La organización Mundial de la Salud recomendó en 1988 que se puede utilizar la siguiente inclusión paraparesia espástica tropical/mielopatía asociada a HTLV-1 (PET/MAH). A partir de 1986 se empezó a informar PET/MAH en distintas regiones geográficas exceptuando las árticas y antárticas. En el mundo se estima que alrededor de 20 millones de personas están infectadas, pero sólo el 5 % desarrollan alguna enfermedad. Hay reporte de esta infección en casi todas edades, las razas y estratos socioeconómicos, aunque es más frecuente entre la quinta y séptima década de la vida, en los estratos más bajos y predomina en raza negra (9, 10).

De los exámenes diagnósticos, la prueba más usada se fundamenta en la detección de anticuerpos específicos por partículas aglutinadas o pruebas de inmunoabsorción enzimática (test de Elisa) y subsecuente confirmación por reacción en cadena de polimerasa (PCR), permite diferenciar tipo I - II. La prueba con PCR no depende de la producción de anticuerpos, detecta directamente el ADN proviral, por lo tanto, su aislamiento en LCR o en sangre aumenta la sensibilidad y la especificidad de la prueba. Aún más evidente es el hallazgo y aislamiento del HTLV-1 en pacientes con PET en sangre y LCR. Se han informado casos típicos asociados a HTLV-1 en pacientes con trastornos linfohematopoyéticos, histiocitoma fibroso maligno, micosis fungoide y púrpura trombocitopénica. También se asocian entidades como la leucemia con virus linfotrópico tipo I de células T. El aporte actual al diagnóstico por neuroimagen está dado por la resonancia magnética nuclear espinal IRMNE. Hay alteraciones de tipo focos hiperintensos en un 75 % de los casos que se observan en T2, además se pueden observar segmentos espinales con atrofia (11- 13).

Presentación del caso

Paciente de 53 años de edad, afroamericana. Origen Cajibío, procedente de Popayán Cauca, sin antecedentes patológicos, con antecedente gineco-obstétricos: 5 embarazos, con diferentes parejas, 2 abortos, 1 embarazo ectópico, dos vivos. Con cuadro clínico progresivo desde hace aproximadamente 2 años, pero se exacerbó hace dos meses que consiste en mialgias, dolor neuropático en 4 extremidades y vértigo. Pasado un mes, consultó a urgencias por dolor lumbar, que se manejó con analgesia endovenosa y se egresa con orden de TAC de columna total por la consulta externa. Dos semanas después volvió a consultar por cuadro de dolor occipital, cervical, dorsal y lumbar que fue aumentando progresivamente y limita movimientos de miembros inferiores. En esta ocasión neurología ordenó tomar HTLV en sangre y neurocirugía ordena RMN de columna. El reporte de esta imagen no menciona compresión medular en algún segmento. Una semana después ingreso nuevamente por exacerbación de dolor lumbar, parestesia en miembros inferiores, sensación de corrientazo, dificultad para la marcha y la micción, con disminución de la fuerza en los cuatro miembros y temblor en manos.

Hallazgos clínicos

Signos vitales normales. Peso: 54 kg, talla: 1,55 m. Fuerza miembros superiores: 4/5. Fuerza miembros inferiores: 3/5, miembros inferiores: 4/5, reflejos: +++++/++++, Babinsky positivo bilateral, hay dolor suboccipital, sin hiperestesia de globos oculares. Reflejo de Hoffman positivo en miembros superiores, temblor fino simétrico en manos. Hay hipertonía, clonus y leve espasticidad en miembros inferiores, trofismo muscular simétrico. Sensibilidad conservada.

Evaluación diagnóstica

Hemograma con eosinofilia - VSG- PCR – Creatinina, BUN, Uroanálisis: normales. Ecografía renal y vías urinarias: normal. TAC de columna cervical - dorsal: espondilosis y diartrosis de c3 hasta c7 con osteocitos marginales anteriores y posteriores. Discopatía degenerativa con presencia de gas en t5 – t6. Pequeña hernia discal central izquierda en t7 – t8 con leve compromiso del saco tecal. RMN de columna cervical: en equipo de 1,4 teslas de campo cerrado, fase simple. Discopatías en todos los niveles cervicales. La discopatía dominante es C4 – C5 y C5 – C6 donde se observa una notable disminución del interespacio, sin embargo, no alcanza a ser canal estrecho. La médula cervical presenta forma, tamaño, contorno y señal de intensidad normal sin signos de mielitis ni mielopatía compresiva. EMG más velocidad de conducción de 4 miembros: normal. Anticuerpos HTVLI – II 9,51 positivo.

DISCUSIÓN

Se reporta un caso de mielopatía por HTLV-1 en paciente afrodescendiente, en su sexta década de la vida, presentó sintomatología desde años atrás, pero en el último mes, cuando es florido su cuadro clínico, se logró diagnóstico.

La manifestación clínica de la PET/MAH es el déficit motor en miembros inferiores que se diagnosticó como paraparesia espástica crónica de curso lento y progresivo (14). Si se realiza una buena historia clínica se detecta que la paraparesia fue precedida de dolor lumbar, marcha espástica, y en los casos más severos, la clásica marcha en tijeras. Se observa también debilidad, disfunción eréctil o de la vejiga urinaria (15). En la fase final de la enfermedad hay una severa espasticidad que interfiere totalmente la marcha y el paciente se reduce en forma absoluta al lecho. Los reflejos de estiramiento muscular muestran una gran hiperreflexia en las cuatro extremidades, en forma más ostensible en los miembros inferiores donde se encuentra clonus. El signo de Babinski bilateral es un hallazgo que se encuentra en más del 75 % de los pacientes, el compromiso de esfínteres se comprueba por la existencia de vejiga neurogénica. El clonus aquiliano puede desaparecer con la evolución de la enfermedad, en los miembros superiores se puede encontrar el signo de Hoffman y en algunas ocasiones hay hiperreflexia del reflejo maseterino; el examen de la sensibilidad en forma general no muestra mayores alteraciones consistentes, excepto por cambios muy sutiles en las zonas distales. La parestesia en las extremidades inferiores puede mostrar cambios al examen con el diapasón. Una característica observada en casi todos los pacientes es la conservación de la esfera mental (estado mental y estado de conciencia) así como en la función de los pares craneales. No se observan atrofas de grupos musculares ni fasciculaciones (16, 17).

Atribuidos o asociados al efecto inmunopatogénico de HTLV-1, actualmente se describen cuadros de dermatitis infecciosa, crioglobulinemia, vasculitis y linfoma cutáneo de células T; también se ha informado de muchas anomalías semejantes a las anteriores por HTLV-II y muy comparables a las anomalías encontradas en pacientes con HIV (18, 19).

Dentro de la literatura llaman la atención dos estudios en los que encuentran hallazgos subclínicos, alteraciones tempranas en pacientes con HTLV-1, aún sin lesiones incapacitantes ni diagnóstico de PET/HAM que vale la pena mencionar:

En un estudio transversal que se realizó en el Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Federal de Pará, Brasil, tomaron 36 personas seropositivas para HTLV-1, divididas en dos grupos de 18 personas, dependiendo si habían sido diagnosticadas con PET/HAM o no; y un grupo de

17 como control (seronegativos). En todos se midió la distribución de la presión en diferentes áreas del pie con baropodometría, utilizando una plataforma de presión. En este se encontraron cambios en la presión plantar causados por modificaciones en la distribución del peso corporal en el pie en ambos grupos de pacientes con HTLV-1, siendo las cargas de presión más altas en el antepié en comparación con los individuos control. Y los pacientes con HAM / TSP mostraron además cargas de presión más bajas en el retropié. Lo anterior conlleva a un mayor riesgo de caída y discapacidad. El estudio concluye que “estos hallazgos sugieren que los pacientes con HTLV-1 pueden representar un paso de transición en la progresión de individuos sanos a pacientes con HAM / TSP y que la baropodometría puede ser un indicador funcional del estado neurológico de los pacientes infectados con HTLV-1” (20).

Zunt y colaboradores muestra en 255 mujeres trabajadoras sexuales registradas en Callao, Perú, (sin antecedentes de HTLV-1 ni espasticidad), en las que se realizan un examen neurológico estándar y una evaluación cuantitativa de la espasticidad, del tono muscular y pruebas serológicas para HTLV-1; y se encuentra que ninguna de las mujeres seronegativas al HTLV-1 o seropositivas (diagnosticadas en esta evaluación) presentó signos o síntomas de espasticidad a la evolución neurológica con el examen físico estándar. Sin embargo, los valores medios de evaluación cuantitativa de la espasticidad fueron significativamente mayores entre las mujeres seropositivas (27,1 Nm / r) que entre las mujeres seronegativas (21,6 Nm / r, $p = 0,01$), lo que indica un aumento subclínico en el tono de las extremidades inferiores. Por lo tanto, concluye que “aunque una evaluación neurológica estándar no pudo distinguir entre las mujeres con y sin la infección por HTLV-1, la evaluación cuantitativa de la espasticidad indicó un aumento significativo del tono de las extremidades inferiores en aquellos con infección” (21).

Se hace necesario entonces más estudios que aporten evidencia para establecer un protocolo de una revisión completa incluyendo, interrogatorio, examen físico, y pruebas prácticas con las que se puedan detectar de forma temprana hallazgos de alteración neurológica en pacientes seropositivos para HTLV y subsecuentemente se pudiera intervenir y evitar su progresión hasta la incapacidad y dependencia total de los afectados. Desafortunadamente no existe en la literatura esta metodología ideal de detección temprana y tampoco un tratamiento curativo ni preventivo hasta el momento. En la mayoría de los casos cuando la infección por HTLV es detectada es cuando hay un cuadro florido de signos y síntomas en una enfermedad muy avanzada, que nos sugiere a los clínicos realizar este diagnóstico diferencial; y en ese instante ya nos queda solo ofrecerles medidas de confort.

En nuestro caso el dolor crónico irritante y de difícil manejo de la paciente genera depresión. Para ella es desolador saber que no hay tratamiento curativo y que por el contrario la enfermedad seguirá su curso y generará mayor incapacidad. En el momento se encuentra en manejo por psiquiatría y terapia con psicología.

Conflictos de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Vigilancia de Salud, Programa Nacional de ITS Y SIDA. Guía de manejo clínico del paciente con HTLV [Internet]. Brasil - Brasilia DF: Ministerio de Salud. 2003. [Citado en 2004]. Disponible en: (<<https://es.scribd.com/document/327344550/Guia-de-Manejo-Clinico-Do-Paciente-Com-Htlv-Espan-14890>>)
2. Poiesz B, Ruscetti F, Gazdar A, Bunn P, Minna J, Gallo R. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980; 77(12): 7415-9.
3. Nakamura T. HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): the role of HTLV-I-infected Th1 cells in the pathogenesis, and therapeutic strategy. *Folia Neuropathol*. 2009;47(2):182-94.
4. Nakamura T, Nishiura Y, Eguchi K. Therapeutic strategies in HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2009;9(2):137-49.
5. Zamora T, Lara B. Mielopatía HTLV-I positivo. *Tribuna Médica*. 1995;91(6):315-324.
6. Sanmartín C, Román G. HTLV-I en la costa del pacífico de Colombia y Ecuador. *Tribuna Médica*. 1995;92(1):15-22.
7. Françoise A, Araújo A. Disability and determinants of gait performance in tropical spastic paraparesis/HTLV-I associated myelopathy (HAM/TSP). *Spinal Cord*. 2007;45(1):64-8. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101919>
8. Castro N, Oliveira P, Freitas D, Rodrigues W, Muniz A, Carvalho E. Erectile dysfunction and HTLV-I infection: a silent problem. *Int J Impot Res*. 2005;17(4):364-69. . <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901335>
9. Zaninovic V, Moreno D, Payan C, Rodriguez A. A propósito de 5 casos de paraparesia espástica tropical en Puerto Tejada (Cauca). *Colom Med*.1997;28(2):67-70.
10. Rosero F, Aguirre C, Orjuela D, Rosero M. Paraparesia Espástica Tropical en un paciente con HTLV-I. *Rev Med Risaralda*. 2010;16(2):77-82. <http://dx.doi.org/10.22517/25395203.821>
11. Gessain A. Human retrovirus HTLV-1: descriptive and molecular epidemiology, origin, evolution, diagnosis and associated diseases. *Bull Soc Pathol Exot*. 2011;104(3): 167-180. <http://dx.doi.org/10.1007/s13149-011-0174-4>
12. Moreno C, Balangero M, Barbás M, Cudolá A, Gallego S. Diagnóstico serológico de HTLV-1/2: combinación de técnicas de tamizaje para definir el estatus serológico en donantes de sangre. *Rev Argent Microbiol*. 2013;45(3):165-845.
13. Cervilla J, Cartier L, García L. Resonancia Magnética de médula espinal y cerebro en el correlato clínico de la paraparesia espástica progresiva que se asocia al virus humano linfotrópico tipo-I (HTLV-I). *Rev Méd Chile*. 2006;134(8):1010-18. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872006000800010>
14. Kuroda Y, Fungiyama F, Nagumo F. Analysis of factors of relevance to rapid clinical progression in HTLV-1 associated myelopathy. *J Neurol Sci*. 1991;105(1):61-66.
15. Vernant J, Maurs L, Gout O, Buisson G, Plumelle Y, Neisson-Vernant C, et al. HTLV-1 associated tropical spastic paraparesis in Martinique: a reappraisal. *Ann Neurol*. 1988;(Suppl):S133-5.
16. Roman G, Roman L. Tropical spastic paraparesis. A clinical study of 50 patients from Tumaco (Colombia) and review of the world wide features of the syndrome. *J Neurol Sci*.1988;87(1):121-38.
17. Windsor I, Bill P, Bhigjee A, Haribhai H, Kelbe C, Hoffman M. et al. HTLV-I associated myelopathy in natal. *S Afr Med*. 1988;74(7):370.
18. Zamora T, Szocs J, Zaninovic V. Paraparesia espástica tropical, artropatía inflamatoria crónica, lesión cerebral y carcinoma de vejiga en una paciente con HTLV-I. *Acta Neurol Colomb*. 2002;18(1):66-68.
19. Oropeza D, Zavala E, Vilca M. Dermatomiositis y Síndrome de Evans Asociado a Infección por HTLV-1. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2016;33(1):162-67. <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2016.331.2018>
20. Vasconcelos B, Souza G, Barroso T, Silveira L, Sousa R, Callegari B, et al. Barefoot Plantar Pressure Indicates Progressive Neurological Damage in Patients with Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151855. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0151855>
21. Zunt J, Alarcón J, Montano S, Longstreth T, Price R, Holmes K. Quantitative assessment of subclinical spasticity in human T-cell lymphotropic virus type I infection. *Neurology*. 1999;53(2):386-90.