

Mielopatía asociada con infección por HTLV-1: paraparesia espástica tropical

Myelopathy associated with HTLV-1 infection: tropical spastic paraparesia

Jahir Miranda Acuña (1), Vanessa Tovar Llanos (2), Juan Manuel Montaña (3)

RESUMEN

La mielopatía asociada con infección por HTLV-1 o paraparesia espástica tropical (MAH/PET) es una enfermedad crónica degenerativa del sistema nervioso central que afecta principalmente a la médula espinal. Está asociada a la infección por el virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) que pertenece a la familia Retroviridae. América Latina, Asia y África Subsahariana son zonas endémicas de infección por HTLV-1 y MAH/PET, entre el 2% y el 17%, la mayoría asintomáticos. Colombia tiene una alta prevalencia y en especial en su costa pacífica. En las mujeres la infección por HTLV-1 es más prevalente que en los hombres sin que sea clara la causa; se transmite por transfusiones sanguíneas (principalmente de sangre completa), lactancia materna o relaciones sexuales, que es la forma de transmisión más común en pacientes con MAH/PET. La MAH/PET se presenta principalmente en adultos, su periodo de incubación hasta el desarrollo de síntomas varía de dos años hasta décadas. Las principales manifestaciones clínicas de esta enfermedad son la paraparesia y espasticidad lentamente progresiva que afecta la marcha, asociada con síntomas de esfínteres, como vejiga neurogénica o estreñimiento. Para su diagnóstico se requiere resonancia magnética (RM) de cerebro y médula espinal y la prueba de Elisa, las más usadas, con confirmación mediante western blot (WB). En la actualidad no existe un tratamiento específico para la MAH/PET. En el futuro, el uso de biomarcadores ayudará a la detección temprana de la enfermedad e incluso como posible diana terapéutica.

PALABRAS CLAVE: paraparesia espástica tropical; HTLV-1; retrovirus (DeCS)

SUMMARY

Myelopathy associated with HTLV-1 infection or tropical spastic paraparesis (MAH / PET) is a chronic degenerative disease of the Central Nervous System that mainly affects the spinal cord. It is associated with infection by human lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) that belongs to the Retroviridae family. Latin America, Asia and Sub-Saharan Africa are endemic areas of infection by HTLV-1 and MAH / PET between 2% and 17%, most asymptomatic. Colombia has a high prevalence and especially on its Pacific coast. In women, HTLV-1 infection is more prevalent than in men without the cause being clear, it is transmitted by blood transfusions (mainly whole blood), breastfeeding and / or sexual intercourse, which is the most common form of transmission in patients with MAH / PET. MAH / PET occurs mainly in adults, its incubation period until the development of symptoms varies from 2 years to decades. The main clinical manifestations of this disease are slowly progressive paraparesis and spasticity affecting gait, associated with sphincter symptoms, such as neurogenic bladder or constipation. For its diagnosis, magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, spinal cord and the most used ELISA test are required with confirmation by western blot (WB). Currently there is no specific treatment for HAM / PET. In the future, the use of biomarkers will help early detection of the disease and even as a possible therapeutic target.

KEYWORDS: paraparesis, tropical spastic; HTLV-1; retrovirus (MeSH) .

(1) Clínica de Enfermedades Desmielinizantes, Instituto Neurológico del Pacífico (Neurofic), Cali, Colombia.

(2) Residente de Medicina Interna, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

(3) Residente de Neurología Clínica, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia.

INTRODUCCIÓN

La mielopatía asociada con infección por HTLV-1 o paraparesia espástica tropical (MAH/PET) es una enfermedad crónica degenerativa del sistema nervioso central (SNC) que afecta principalmente la médula espinal (1,2). Está relacionada con la infección por el virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) (3), el cual se integra al ADN de las células e induce una respuesta inflamatoria a nivel del SNC que conlleva la destrucción tisular y, finalmente, el desarrollo de la enfermedad. (3,4). Además de la MAH/PET, la infección por HTLV-1 se encuentra asociada con el desarrollo de la leucemia/linfoma de células T del adulto (LTA), que tiene un comportamiento agresivo desde el punto de vista oncológico (5,6). En esta revisión se discuten los aspectos clínicos, fisiopatológicos y epidemiológicos de la MAH/PET, así como sus perspectivas terapéuticas.

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos epidemiológicos en MAH/PET son escasos, debido a su baja prevalencia en países desarrollados, y también a que la primoinfección por HTLV-1 suele ser asintomática; sin embargo, se ha documentado que aproximadamente entre 5 y 10 millones de personas en el mundo están infectadas por HTLV-1 (1). En los países de Norteamérica y Europa, la prevalencia es baja, siendo menos de 1 por cada 10 000 habitantes, a diferencia de los países de África Subsahariana, Latinoamérica y Asia, los cuales se han caracterizado por ser zonas endémicas de infección por HTLV-1 y de MAH/PET. En las regiones de alta prevalencia, se estima que entre 2 y 17% de los individuos donantes de sangre son HTLV-1 positivos, en su gran mayoría asintomáticos. En Latinoamérica, la seropositividad de HTLV-1 en la población está estimada entre el 2-3% y un poco más de 3000 personas tienen una MAH/PET, lo que configura un grave problema de salud pública en la región (7,8).

La prevalencia varía ampliamente de una región a otra: en Argentina se ha descrito una prevalencia de 0,03 a 0,1% (9), mientras que en las Guayanas Francesas se estima en hasta 5,2% (7). Colombia tiene una alta prevalencia. En el 2016 Bermúdez-Forero y colaboradores reportaron una seroprevalencia en donantes de sangre entre el 2001 y el 2014 de 0,3%, pero en el subanálisis por regiones la prevalencia en la costa del Pacífico fue de 6,28% (10).

La prevalencia de la enfermedad es más alta en mujeres que en hombres, con una proporción de 3:1 a 4:1, el motivo de esta diferencia no está del todo claro (8,11). La infección por HTLV-1 se transmite por transfusiones sanguíneas (principalmente de sangre completa), lactancia materna o relaciones sexuales (12). Esta última es la forma de transmisión más común en pacientes con MAH/PET

(13). Suele ser frecuente en adultos y rara en niños, con un pico de incidencia entre la quinta y la sexta década la vida (1,2,14), y en términos de razas, aunque es endémica en regiones con alta proporción de individuos de raza negra y en asiáticos (7), no se ha asociado ninguna raza en particular con el riesgo de padecer MAH/PET (15).

ETIOLOGÍA

El desarrollo de la enfermedad se observa en aproximadamente un 0,3-4% de los pacientes con infección por HTLV-1 (2), y el riesgo se encuentra asociado con diversos factores, entre ellos, factores virales y genéticos (1). El virus HTLV-1 pertenece a la familia Retroviridae. Este retrovirus aunque puede ingresar a las células directamente por viriones libres, su mecanismo principal de infección es mediante linfocitos infectados, principalmente células T CD4, células T CD8 o monocitos. La infección célula-célula se produce mediante transportadores como GLUT-1 y quimiocinas como la CCL22-CCR4(4,16), con afinidad principalmente por células T CD4 CCR4+, motivo por el cual se ha estudiado como posible diana terapéutica (1). Una vez contraída la infección, el virus se incorpora al ADN celular y permanece en el cuerpo sin poder ser eliminado (3,4). El HTLV-1 codifica la proteína tax, la cual es un factor de transcripción que está involucrado en la expresión viral e induce la producción de moléculas como IL-2, IL-6, CXCL10 y la expresión de HLA de clase I, lo cual incrementa la actividad inflamatoria en la enfermedad (1,3,17).

Aunque la infección por HTLV-1 suele ser asintomática en la mayoría de las personas, la progresión a MAH/PET se encuentra asociado con la carga proviral (2), que se determina como el número de copias de ADN HTLV-1 en las células monocíticas en sangre periférica (CMSP) y representa en porcentaje el total de células infectadas. Los pacientes que desarrollan MAH/PET o LTA tienen una alta carga proviral (entre el 1-30%) durante varios años, y es raro que tengan una carga proviral < 1%. Aunque se ha descrito que hasta un 50% de los portadores asintomáticos tiene una carga proviral >1%, (16), estos datos indican que probablemente la carga viral alta en sí misma, no induce el desarrollo de síntomas, pero es un factor de riesgo importante.

Por otro lado, se han descritos varios genotipos virales de HTLV-1, entre ellos el subtipo transcontinental y el japonés, siendo el transcontinental más frecuentemente descrito en pacientes con MAH/PET, aunque en general los diferentes genotipos tienen una escasa variabilidad genética, lo que sugiere la posibilidad de que la respuesta inmune del huésped desempeña un papel importante en los desenlaces clínicos (3). Algunos estudios han encontrado polimorfismos en antígenos de leucocitos humanos (HLA), principalmente de clase A. Se ha documentado que el HLA-A*02 y HLA-

Cw*08 se asocia con niveles más bajos de carga proviral y con una disminución del riesgo de desarrollar MAH/PET (1,2,16). Sin embargo, otros tipos de alelos de HLA, como el HLA-B*5401, el HLA-B*07 y el HLA DRB1*0101 están asociados con un mayor riesgo de MAH/PET en pacientes con infección por HTLV-1(3).

Otras alteraciones genéticas no asociadas con HLA han sido los polimorfismos de nucleótido único de la IL6 (IL6-634C), TNF alfa (TNF 963A) y de la IL28B, las cuales se han asociado con un incremento en el riesgo de MAH/PET, en comparación con portadores asintomáticos (16).

NEUROINMUNOLOGÍA

Los mecanismos mediante los cuales el HTLV-1 induce la respuesta inflamatoria en el SNC no están claramente dilucidados (1,3). En pacientes con infección por HTLV-1 existe una respuesta específica de CD8+ en contra de las proteínas virales, principalmente la proteína tax; se ha observado que en pacientes con HLA-A*02 y HLA-Cw*08 esta respuesta inmune mantiene unos niveles bajos de carga proviral y disminuye el riesgo de progresión a la enfermedad, pero en pacientes con MAH/PET, la respuesta CD8+ específica no es capaz de controlar la carga proviral y la actividad inflamatoria termina produciendo el daño tisular del SNC (1,3),

Por otra parte, las células CD4+ infectadas por HTLV-1 aumentan la secreción de citoquinas, como el interferón gamma (IFN γ), el cual se ha asociado con el riesgo de desarrollar la enfermedad (2). El incremento en los niveles de IFN γ en pacientes con MAH/PET, en comparación con portadores asintomáticos, ha vinculado su importancia en esta patología (18). Otras moléculas como las quimiocinas CCL22, CXCR3 y la CXCL10 también están elevadas en pacientes con MAH/PET (16,19). En estudios previos, se ha teorizado que esta respuesta inmune se encuentra vinculada directamente con la infección por HTLV-1 a las células CD4+. Así, las células CD4+ aumentan la secreción de IFN γ , que a su vez estimula a los astrocitos a incrementar la producción de quimiocina CXCL10, lo cual estimula el reclutamiento de otras células CD4+ infectadas en el SNC (20). Además, se ha encontrado que la proteína viral tax induce la producción de CCL22, la cual se une a los receptores CCR4 de los linfocitos T CD4+ y aumenta la supervivencia de estas células regulatorias, manteniendo la actividad inflamatoria en la enfermedad (19).

El daño tisular en el SNC en pacientes con MAH/PET parece ser mediado por un mecanismo de “efecto espectador” (bystander damage), esta hipótesis sugiere la posibilidad de que el incremento de células inmunes tipo CD4+ y CD8+ HTLV-1+ a nivel del SNC induce una respuesta inflamatoria mediada por citoquinas como IL6 y TNF alfa entre otras, lo que genera un ambiente tóxico y finalmente

muerte de células gliales y neuronales (21). En la actualidad no existe evidencia suficiente que sugiera que el HTLV-1 infecte y dañe directamente a las células neuronales(2,22).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con lo anteriormente mencionado, la MAH/PET es una patología que se presenta principalmente en adultos (2), y su periodo de incubación hasta el desarrollo de los síntomas varía de dos años hasta décadas (23). La enfermedad se presenta principalmente con paraparesia y espasticidad lentamente progresiva, asociada con síntomas de esfínteres, como vejiga neurogénica o estreñimiento. Es frecuente la alteración en la marcha, con inestabilidad, debilidad en miembros inferiores de distribución simétrica, dolor en región lumbar y disfunción sexual; estos síntomas suelen ser lentos e insidiosos, pero en ocasiones ocurren de forma subaguda. Síntomas vesicales como frecuencia, urgencia, incontinencia o retención urinaria son muy comunes y pueden preceder al desarrollo de la paraparesia. Se ha descrito la presencia de parestesias e hipoestesia en aproximadamente el 50% de los pacientes, afectando desde la región lumbar hasta miembros inferiores (1), incluso se ha documentado la presencia de neuropatía periférica en pacientes con infección por HTLV-1 (24). En el diagnóstico diferencial de pacientes con MAH/PET, se deben excluir otras condiciones neurológicas con evolución clínica similar (1).

La esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) puede ser fácilmente confundida con una MAH/PET, en este caso, la resonancia magnética (RM) del cerebro, médula espinal y la cuantificación de la carga viral del HTLV-1 en el LCR son bastante útiles (25). Otras condiciones neurológicas con presentación clínica similar son la mielopatía vacuolar por VIH, la paraparesia espástica familiar, la esclerosis lateral primaria y la paraparesia espástica tropical HTLV-I negativa (26, 27); en la tabla 1 se enumeran sus principales similitudes y diferencias.

DIAGNÓSTICO

En 1989, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó unos criterios diagnósticos que se han usado durante muchos años (28), sin embargo, en el 2006 De Castro-Costa y colaboradores realizaron una revisión de estos criterios con la finalidad de darle una mayor precisión, y definieron unos criterios diagnósticos clasificados en definitivos, probables y posibles (29) (tabla 2).

Dada la lenta evolución de la enfermedad, las pruebas complementarias tienen una gran importancia en su diagnóstico. El ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (Elisa) es la prueba de detección de anticuerpos más usada,

Tabla 1. HAM/TPS asociada a HTLV: Diagnósticos diferenciales. Fuente: Autores

| | MAH / PET | PET (-) | VIIH | PEF | ELP | EM |
|--|-----------|---------|------|-----|------------|-----|
| Compromiso bulbar (disartria/disfagia) | + | - | - | - | +++ | + |
| Debilidad en miembros superiores | + | + | - | - | +++ | + |
| Espasticidad > debilidad | ++ | ++ | - | +++ | ++ | ++ |
| Simetría | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + |
| Alteración de esfínteres | +++ | ++ | +++ | - | (+ tardío) | ++ |
| Impotencia sexual | +++ | + | - | - | - | +++ |
| Curso progresivo de la enfermedad | | | | | | |
| -En meses | + | + | + | - | - | + |
| -En años | ++ | ++ | - | + | ++ | ++ |
| -En décadas | +++ | +++ | - | +++ | ++ | ++ |

MAH/PET: Mielopatía asociada con infección por HTLV-1 o paraparesia espástica tropical; PET: Paraparesia espástica tropical; VIIH: Virus de la inmunodeficiencia humana; PEF: Paraparesia espástica familiar; ELP: Esclerosis lateral primaria; EM: Esclerosis Múltiple

Tabla 2: Criterios de aproximación diagnóstica para MAH/PET. Modificado (29).

| Definitivo | Probable | Posible |
|---|--|---|
| Paraparesia espástica progresiva sin remisión con alteración de la marcha percibida por el paciente. | Presentación monosintomática: espástica o hiperreflexia en miembros inferiores ó respuesta cutáneo-plantar extensora, con o sin signos/síntomas sensitivos leves y sin nivel sensitivo ó vejiga neurogénica confirmada por test urodinámico. | Presentación clínica con todos o algunos síntomas descritos en la categoría de “definitivo” o “probable”. |
| Puede existir signos o síntomas sensitivos leves y sin nivel sensitivo Puede existir signos o síntomas urinarios o de esfínter anal. | Presencia de anticuerpos anti-HTLV-1 en suero y/o LCR, confirmado mediante western blot y/o PCR positiva para HTLV-1 en suero y/o LCR. | Presencia de anticuerpos anti-HTLV-1 en suero y/o LCR confirmado mediante western blot y/o PCR positiva para HTLV-1 en suero y/o LCR. |
| Presencia de anticuerpos anti-HTLV-1 en suero y/o LCR, confirmado mediante western blot y/o PCR positiva para HTLV-1 en suero y/o LCR. | Exclusión de otras causas de MAH/PET | No exclusión de otras causas similares a MAH/PET |
| Exclusión de otras causas de MAH/PET | | |

utiliza antígenos preparados de virus completo o tecnología recombinante y se debe confirmar mediante western blot (WB), que detecta anticuerpos contra antígenos virales y diferencia entre los tipos de HTLV (3,30). Otras técnicas diagnósticas como la aglutinación de partículas y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para ADN viral pueden usarse de manera alternativa (17). En el LCR se puede observar una celularidad normal o pleocitosis leve, con predominio linfocitario y en algunos casos linfocitos T atípicos con núcleo multilobulado (“células flor”) en sangre periférica (1,2).

El aumento de proteínas en LCR, especialmente IgG, y la presencia de bandas oligoclonales por anticuerpos

anti-HTLV-1, es un hallazgo relativamente frecuente en los pacientes con MAH/PET (4). Por otra parte, es posible hacer cultivo del virus a partir de linfocitos y ADN proviral detectado en el LCR, aunque no es esencial para el diagnóstico (31). La RM es uno de los métodos más útiles en el estudio de pacientes con MAH/PET, dado que permite el diagnóstico diferencial de otras entidades con afección medular. En las fases tempranas se puede observar aumento de la intensidad de la señal en la secuencia T2 en la RM medular, principalmente a nivel torácico, y en ocasiones realce periférico con la administración de gadolinio, pero con la progresión y duración de la enfermedad predomina la atrofia espinal (1). En la RM cerebral los hallazgos son

anodinos, en cerca del 50-80% de los pacientes se observan focos hiperintensos inespecíficos a nivel periventricular y subcortical (32).

TRATAMIENTO

En la actualidad no existen tratamientos específicos para la MAH/PET, no obstante, se han estudiado múltiples tratamientos, aunque los resultados no son completamente exitosos (1,2,33). El interferón Alfa y Beta han sido probado en pacientes con MAH/PET dado su mecanismo de acción contra la replicación del virus y la inmunomodulación (33). El interferón alfa a una dosis de tres millones de unidades diarias durante un mes demostró ser efectivo en pacientes con MAH/PET, en un ensayo clínico controlado en el que se observó mejoría en la función motora y de esfínteres; en algunos casos este beneficio persiste incluso después de suspender el tratamiento (34). El mecanismo mediante el cual el interferón alfa logra controlar los síntomas de la enfermedad no se ha entendido completamente, pero diversos estudios han observado que disminuye la carga proviral en los pacientes, así como hace que disminuyan las células T CD8+ de memoria, interferón gamma y los niveles de CXCR3, moléculas estrechamente relacionadas con la patogénesis de la enfermedad (33).

Por otro lado, el tratamiento con interferón Beta se ha asociado con la disminución de la carga de RNA mensajero asociado con la proteína tax y también la proporción de células CD8+ específicas contra HTLV-1, sin ser efectivo clínicamente para el control de la enfermedad (1,33,35). El tratamiento con corticosteroides ha sido la terapia más usada en pacientes con MAH/PET, siendo útil en algunos casos (2). El tratamiento oral con esteroide ha demostrado mejoría en la función motora, sobre todo en las fases tempranas de la enfermedad; no obstante, esta eficacia disminuye con su duración (1). En la actualidad se encuentra en curso un ensayo clínico fase IIb (UMIN000024086) para analizar la efectividad de prednisolona oral en la progresión de la enfermedad, dado que hasta ahora no existen ensayos clínicos controlados a este respecto (2).

Se han empleado otros tratamientos, como el uso de danazol, ácido valproico, pentosan polisulfato, ciclosporina A, vitamina C, pentoxifilina o prosultiamina (derivado de la tiamina), en algunos casos con mejoría de la función motora y disminución de la progresión de la enfermedad, aunque hace falta mucha más evidencia que permita su recomendación en el tratamiento de MAH/PET (1,36,37). El tratamiento con antirretrovirales, como lo es la combinación de zidovudina y lamivudina, demostró *in vitro* que es capaz de interferir con la función de la transcriptasa inversa de HTLV-1, sin embargo, en estudios clínicos no se ha observado reducción de la carga proviral ni mejoría clínica

en los pacientes con MAH/PET(36). De modo similar, el tenofovir en monoterapia no demostró disminución de la carga proviral ni mejoría clínica en pacientes con MAH/PET (2).

El anticuerpo monoclonal mogamulizumab, un anti-CCR4, ha sido estudiado previamente en LTA con buenos resultados tanto en control de la enfermedad como en reducción de células infectadas por HTLV-1 (38). En MAH/PET, el mogamulizumab ha demostrado eficacia en la disminución de células CCR4+ infectadas por HTLV-1 (2), en un estudio reciente se observó que el tratamiento con este anticuerpo en pacientes con MAH/PET disminuye la carga proviral de HTLV-1 y de CXCL10 en LCR, asociado con mejoría en la función motora y en la escala de espasticidad (39). Por otro lado, el tratamiento sintomático en pacientes con MAH/PET es fundamental para el manejo de la enfermedad y se centra en mejorar la espasticidad, el dolor y los síntomas vesicales o rectales.

Así, el baclofeno, la tizanidina y la toxina botulínica suelen ser efectivos en el tratamiento antiespástico, pero se debe tener precaución con su uso puesto que pueden incrementar la debilidad y empeorar la marcha, sobre todo con dosis altas de toxina botulínica en miembros inferiores (1). La oxibutinina, la imipramina, la doxazosina y el betanecol pueden ser útiles en el manejo de los pacientes con vejiga neurogénica y retención urinaria; en casos refractarios el uso de toxina botulínica intradetrusor o la cateterización intermitente llegan a ser necesarios. De igual manera, la dieta rica en fibra, la hidratación y el uso de bisacodilo o lactulosa suelen mejorar los síntomas de estreñimiento y tenesmo rectal (40).

El manejo del dolor es crucial en pacientes con MAH/PET, ya que afecta a más del 90%, siendo uno de los factores que más influyen en la calidad de vida. El dolor crónico en MAH/PET suele ser tanto neuropático como musculoesquelético, dependiendo de la severidad y el curso de la enfermedad. En el manejo del dolor neuropático es útil el tratamiento con neuromoduladores tales como pregabalina, gabapentina o antidepresivos tricíclicos; el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y las terapias físicas tienen resultados favorables en el manejo del dolor musculoesquelético, el cual se presenta a causa de cambios tróficos, mala postura o movilidad reducida (1,2).

CONCLUSIONES Y FUTURAS PERSPECTIVAS

En el futuro, el uso de biomarcadores ayudará a la detección temprana de la enfermedad y permitirá una adecuada y precisa evaluación de la actividad y su progresión. En tal sentido, las quimiocinas CXCL10 y CXCR3, involucradas en la fisiopatología de la enfermedad, empiezan a ser estudiadas con resultados prometedores (16,22). Asimismo, la

detección de células CD80+ se ha convertido en otro de los posibles biomarcadores en enfermedades asociadas a HTLV-1 e incluso posible diana terapéutica (41); recientemente el anticuerpo monoclonal anti-CD80+ galiximab demostró disminución de la proporción de células T y B CD80+ infectadas por HTLV-1 (42), pero su efectividad en pacientes con MAH/PET aún es desconocida. El conocimiento de la MAH/PET es aún escaso y se requiere conocer más sobre sus mecanismos fisiopatológicos, de tal

manera que sea posible desarrollar tratamientos y biomarcadores efectivos para prevenir o modificar el curso de la enfermedad, logrando así disminuir el riesgo de progresión y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Conflicto de interés

No se informó ningún conflicto de intereses potencial relevante para este artículo.

REFERENCIAS

- Bangham C, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15012. doi: 10.1038/nrdp.2015.12.
- Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Sato T, Yamano Y. An update on human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) focusing on clinical and laboratory biomarkers. *Pharmacol Ther*. 2020;107669. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107669.
- Kubota R. Pathogenesis of human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clin Expe Neuroimmunol*. 2017;8(1):117-28. doi: 10.1111/cen3.12395.
- Freedman A, Robertson P. Human T-lymphotropic virus type I: Virology, pathogenesis, and epidemiology. En: Bloom A (editor), *UpToDate*; 2020.
- Matutes E. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. *J Clin Pathol*. 2003;60(12): 1373-7. doi: 10.1136/jcp.2007.052456.
- Durer C, Babiker HM. Adult T cell leukemia. [Actualizado 2020 Jun 30]. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
- Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol*. 2012;3:388. doi:10.3389/fmicb.2012.00388.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Geographical distribution of areas with a high prevalence of HTLV-1 infection. Estocolmo: ECDC; 2015.
- Borda M, Svibel G, Biglione M, Berini C. Hallazgo del virus linfotrópico T humano 1 (HTLV-1) subtipo Cosmopolita subgrupo Transcontinental (Aa) y del -2 subtipo b en donantes de sangre de Corrientes. *Rev Argent Microbiol*. 2019;51(4):307-15. doi: 10.1016/j.ram.2018.10.004.
- Bermúdez Forero MI, Berrío Pérez M, Herrera Hernández AM, Rodríguez-Rodríguez MJ, García-Blanco S, Orjuela-Falla G, Beltrán M. Prevalencia de la infección con el virus linfotrópico de células T humanas de tipo 1 y 2 en donantes de sangre en Colombia, 2001-2014: implicaciones sobre la seguridad de la transfusión. *Biomédica* 2016;36(Supl 2):194200 doi:10.7705/biomedica.v36i0.2943.
- Martin F, Fedina A, Youshya S, Taylor GP. A 15-year prospective longitudinal study of disease progression in patients with HTLV-1 associated myelopathy in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(12):1336-40. doi: 10.1136/jnnp.2009.191239.
- Gessain A, Mahieux R. Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: clinical, epidemiological, virological, and therapeutic aspects. *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168(3):257-69. doi: 10.1016/j.neurol.2011.12.006.
- Krämer A, Maloney EM, Morgan OS, Rodgers-Johnson P, Manns A, Murphy EL, et al. Risk factors and cofactors for human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica. *Am J Epidemiol*. 1995;142(11):1212-20. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117580.
- Kendall EA, González E, Espinoza I, Tipismana M, Verdonck K, Clark D, et al. Early neurologic abnormalities associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in a cohort of Peruvian children. *J Pediatr*. 2009;155(5):700-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.05.027.
- Chang Y, Kaidarova Z, Hindes D, Bravo M, Kiely N, Kamel H, et al. Seroprevalence and demographic determinants of human T-lymphotropic virus type 1 and 2 infections among first-time blood donors—United States, 2000-2009. *J Infect Dis*. 2014;209(4):523-31. doi: 10.1093/infdis/jit497.
- Nozuma S, Jacobson S. Neuroimmunology of human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Front Microbiol*. 2019;10:885. doi: 10.3389/fmicb.2019.00885.
- Saito M. Neuroimmunological aspects of human T cell leukemia virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol*. 2014;20(2):164-74. doi: 10.1007/s13365-013-0192-8.
- Goon PK, Hanon E, Igakura T, Tanaka Y, Weber JN, Taylor GP, Bangham CR. High frequencies of Th1-type CD4(+) T cells specific to HTLV-1 Env and Tax proteins in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Blood*. 2002;99(9):3335-41. doi: 10.1182/blood.v99.9.3335.
- Toulza F, Nosaka K, Tanaka Y, Schioppa T, Balkwill F, Taylor GP, et al. Human T-lymphotropic virus type 1-induced CC chemokine ligand 22 maintains a high frequency of functional FoxP3+ regulatory T cells. *J Immunol*. 2010;185(1):183-9. doi: 10.4049/jimmunol.0903846.
- Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, et al. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain*. 2013;136(Pt 9):2876-87. doi: 10.1093/brain/awt183.
- Ijichi S, Izumo S, Eiraku N, Machigashira K, Kubota R, Nagai M, et al. An autoaggressive process against bystander tissues in HTLV-I-infected individuals: a possible pathomechanism of HAM/TSP. *Med Hypotheses*. 1993;41(6):542-7. doi: 10.1016/0306-9877(93)90111-3.
- Moritoyo T, Reinhart TA, Moritoyo H, Sato E, Izumo S,

- Osame M, Haase AT. Human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy and tax gene expression in CD4+ T lymphocytes. *Ann Neurol*. 1996;40(1):84-90. doi: 10.1002/ana.410400114.
23. Maloney EM, Cleghorn FR, Morgan OS, Rodgers-Johnson P, Cranston B, Jack N, et al. Incidence of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica and Trinidad. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;17(2):167-70. doi: 10.1097/00042560-199802010-00011.
 24. Saecidi M, Sasannejad P, Foroughipour M, Shahami S, Shoebi A. Prevalence of peripheral neuropathy in patients with HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Acta Neurol Belg*. 2011;111(1):41-4.
 25. Liesz A, Hähnel S, Korn K, et al. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a differential diagnosis in multiple sclerosis. *Nervenarzt*. 2012;83(8):1028-34. doi: 10.1007/s00115-012-3565-y.
 26. Cartón H. Mielopatías virales y no virales. En: Zaninovic V, De Castro Costa CM, editores. *La PET/HAM - La paraparesia espástica tropical o mielopatía asociada con el HTLV-I*. Cali: Fundación MAR-Colciencias; 1998. p. 1-11.
 27. Castro-Costa CM, Carton H, Santos TJ. HTLV-I negative tropical spastic paraparesis: a scientific challenge. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(2-A):289-94. doi: 10.1590/s0004-282x2001000200031.
 28. WHO virus diseases: human T-lymphotropic virus type I, HTLV-I. *WHO Weekly Epidemiol Rec*. 1989;49:382.
 29. De Castro-Costa CM, Araújo AQ, Barreto MM, Takayanagui OM, Sohler MP, da Silva EL, et al. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22(10):931-5. doi: 10.1089/aid.2006.22.931.
 30. Yao K, Hisada M, Maloney E, Yamano Y, Hanchard B, Wilks R, Ríos M, Jacobson S. Human T lymphotropic virus types I and II western blot sero indeterminate status and its association with exposure to prototype HTLV-I. *J Infect Dis*. 2006;193(3):427-37. doi: 10.1086/499273.
 31. Takenouchi N, Yamano Y, Usuku K, Osame M, Izumo S. Usefulness of proviral load measurement for monitoring of disease activity in individual patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol*. 2003;9(1):29-35. doi: 10.1080/13550280390173418.
 32. Cooper SA, van der Loeff MS, Taylor GP. The neurology of HTLV-1 infection. *Pract Neurol*. 2009;9(1):16-26. doi: 10.1136/jnnp.2008.167155.
 33. 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.
 34. Izumo S, Goto I, Itoyama Y, Okajima T, Watanabe S, Kuroda Y, et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology*. 1996;46(4):1016-21. doi: 10.1212/wnl.46.4.1016.
 35. Oh U, Yamano Y, Mora CA, Ohayon J, Bagnato F, Butman JA, Dambrosia J, Leist TP, McFarland H, Jacobson S. Interferon-beta 1a therapy in human T-lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *Ann Neurol*. 2005;57(4):526-34. doi: 10.1002/ana.20429.
 36. Araujo A, Bangham C, Casseb J, Gotuzzo E, Jacobson S, Martin F. International Retrovirology Association guidelines for the management of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis; 2018. Disponible en: <https://htlv.net/HAMpdf>.
 37. Lezin A, Gillet N, Olindo S, Signaté A, Grandvaux N, Verlaeten O, et al. Histone deacetylase mediated transcriptional activation reduces proviral loads in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients. *Blood*. 2007;110(10):3722-8. doi: 10.1182/blood-2007-04-085076.
 38. Ureshino H, Kamachi K, Kimura S. Mogamulizumab for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(6):326-31. doi: 10.1016/j.clml.2019.03.004.
 39. Sato T, Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Araya N, Inoue E, Furuta R, et al. Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-associated myelopathy. *N Engl J Med*. 2018;378(6):529-38. doi: 10.1056/NEJMoa1704827.
 40. Dorsher PT, McIntosh PM. Neurogenic bladder. *Adv Urol*. 2012;2012:816274. doi: 10.1155/2012/816274.
 41. Menezes SM, Decanine D, Brassat D, Khouri R, Schnitman SV, Kruschewsky R, et al. CD80+ and CD86+ B cells as biomarkers and possible therapeutic targets in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2014;11:18. doi: 10.1186/1742-2094-11-18.
 42. Czuczman MS, Thall A, Witzig TE, Vose JM, Younes A, Emmanouilides C, et al. Phase I/II study of galiximab, an anti-CD80 antibody, for relapsed or refractory follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4390-8. doi: 10.1200/JCO.2005.09.018.