

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS AL VIRUS HTLV-1 EN PANAMA *

Dr. Fernando Gracia¹, Dr. Luis Castillo¹, Lic. Suzanee Loo de Lao¹,
Dr. Carlos A. Archibold¹, Lic. Mario Larreátegui¹, Dr. William C. Reeves²,
Dr. Paul Levine³.

De la División de Epidemiología del Laboratorio Conmemorativo Gorgas, en Panamá¹, de la División de Virus, en el Centro de Enfermedades Infecciosas, en Atlanta, Ga², de la Sección de Epidemiología Viral, en el Instituto Nacional del Cáncer, en Bethesda, Md³.

Estudios en seroprevalencia del virus Linfotrópico humano de Células T—(HTLV—1) efectuados entre 1984-86 en la República de Panamá demostraron una seroprevalencia nacional de 1 a 2%. En la actualidad se realizan estudios clínicos epidemiológicos de enfermedades neurológicas asociados al HTLV—1 desde 1985. Se ha incluido 256 casos clínicos evaluados en los servicios de neurología del Hospital Santo Tomás y del Complejo Hospitalario Metropolitano del Seguro Social de 38 diferentes enfermedades neurológicas de etiología desconocida que se han ligado de alguna forma al virus de HTLV—1. Doce casos de paraparesia espástica progresiva fueron identificados y asocia-

dos a virus HTLV—1 como causa etiológica. La relación de hombres a mujeres se mantuvo 1 a 1 con edad promedio de inicio de la enfermedad 44 años y sin predilección racial. La asociación de este virus con la esclerosis múltiple plantea dudas importantes. Se reconoce en Panamá una seroprevalencia al virus de HTLV—1 similar a la reportada en países vecinos y la identificación de la paraparesia espástica tropical asociada a esta.

El virus linfotrópico humano de células T tipo I (HTLV—1) conocido como un retrovirus oncomavirus RNA Tipo C fue aislado por primera vez en 1978 en el Japón, asociado a la leucemia células T—adulto (ATL)¹;

* Presentado para publicación en mayo de 1990.

y en 1985 en Martinica, asociado a la paraparesia espástica tropical (TSP)². Simultáneamente se informa en 1986, en el Japón cuadro clínico y serológico similar a la TSP y lo llaman mielopatía crónica asociada a HTLV-I (HAM)³.

Varios estudios indican que tanto el ALT y el HTLV-I son endémicos en el área del Caribe^{4,5}.

Se han determinado en Martinica, Jamaica, y Trinidad en el Continente Americano. Lo que indica la asociación de esta patología en otras áreas de América.

La asociación del virus HTLV-I relacionado a paraparesia espástica ha sido igualmente establecido en los países mencionados y en Japón. Panamá está unido a Centro, Sur América y el Caribe, tanto físico como culturalmente, se ha reportado una prevalencia del anticuerpo del HTLV-I en la República de Panamá de 1 a 2% que es similar a los países de la región^{6,7}. Iniciamos un estudio basado en población, descriptivo y seroepidemiológico, para definir la frecuencia de las enfermedades neurológicas asociadas al virus de HTLV-I en Panamá.

Materiales y métodos

Este estudio incluye a todos los pacientes con enfermedades

neurológicas específicas que han sido posiblemente asociados a retrovirus (Tabla 1) y que acudieron a las consultas externas de neurología del Hospital Santo Tomás y Complejo Hospitalario Metropolitano entre 1985 y 1989. Se aplicaron formularios de datos y se recolectó suero en cada uno de ellos. Los resultados serológicos eran desconocidos al momento de hacerse el diagnóstico y no fueron utilizados como criterio diagnóstico. Se intentó localizar a los familiares que vivían con los pacientes que resultaron positivos por HTLV-I, se hicieron visitas domiciliarias, se obtuvo datos demográficos y familiares, se pidió permiso para extracción de sangre venosa 10cc de todos los residentes mayores de 1 año.

TABLA No. 1

PACIENTES CON ENFERMEDADES NEUROLOGICAS ELEGIBLES DIAGNOSTICADAS, IDENTIFICADAS Y REGISTRADAS EN PANAMA, 1985-89

Diagnóstico
Enfermedad de Parkinson
Neurologías Faciales
Síndrome Guillain-Barré
Esclerosis Múltiple
Paraparesia Espástica
Miastenia Gravis
Encefalitis, Mielitis, Encefalomiелitis
Degeneración cerebral
Enfermedad extrapiramidal de no Parkinson
Enfermedad espinocerebral
Enfermedad Desmielinizante
Distrofia muscular y otras mielopatías

Igualmente se obtuvieron muestras de compañeros sexuales fuera del hogar.

El suero fue analizado por los métodos de inmunofluorescencia indirecta, ELISA y radioinmunoensayo con fase sólida (RIA). Los casos positivos fueron confirmados con la técnica de Western Blot. Se obtuvieron muestras de líquido cefalorraquídeo de los casos seropositivos de paraparesia espástica y se examinaron por los tres métodos descritos. Todos los seropositivos fueron probados también contra anticuerpos al HIV.

Los casos de paraparesia espástica seropositivos por HTLV-I fueron sometidos a pruebas neurofisiológicas que incluyeron potenciales evocados visuales, y somatos sensoriales, velocidad de conducción y electromiograma, utilizando el aparato de electrofisiología Nikon Kohden Neropack II Model MEB-51 y realizados amablemente por el Dr. Ezequiel Jethmal. Se realizaron tomografías axial computarizada cerebral y panmielografía.

Resultados

256 casos fueron diagnosticados en los servicios de neurología del Hospital Santo Tomás y del Complejo Hospitalario Metropolitano entre 1985-89, de los cuales 28 (10.9%) resultaron

positivos por el anticuerpo del HTLV-1 (Tabla No. 2). Los casos de paraparesia espástica fueron confirmados positivos por el método de Western Blot y seleccionados para mayores exámenes. En los 7 pacientes en los que había LCR disponible tuvieron positividad de anticuerpo HTLV-I. Todos los casos fueron evaluados con hemograma completo, química sanguínea, prueba por sífiles y HIV, los cuales fueron normales.

Estudios radiológicos de tomografía axial computarizada y panmielografía fueron efectuados a los 12 casos seropositivos, reportados como normales.

Las pruebas neurofisiológicas mostraron respuestas evocada visual prolongada en P100 en 6 casos, igualmente respuesta evocada somatosensorial-cortical pro-

TABLA No. 2
HTLV-I/ENFERMEDADES
NEUROLOGICAS PANAMA

	SUEROS POSITIVOS	
Paraparesia Espástica Progresiva	12/24	50.0%
Esclerosis Múltiple	6/38	15.8%
Ataxia Cerebelosa	2/11	18.2%
Esclerosis Lateral Amiotrófica	2/18	11.1%
Miastemia Gravis	2/18	11.1%
Guillain - Barré	2/24	8.3%
Enfermedad de Parkinson	2/46	4.3%
Parálisis de Bell	1/23	4.3%

longada en 5 casos. Estudios de conducción nerviosa fueron anormales en prolongación de la respuesta al reflejo H y onda F en 6 casos. En dos casos únicamente se demostró potenciales motores gigantes y polifásicos en el electromiograma. De los 38 casos de esclerosis múltiple 6 fueron positivos por HTLV-I, pero únicamente 1 fue positivo al examinar el LCR.

Comentarios

Este estudio de Enfermedades neurológicas asociado a infección por el virus del HTLV-I refuerza la hipótesis previa de su relación con las paraparesias espásticas y genera interrogantes acerca de su vínculo con la esclerosis múltiple. De 24 casos de paraparesia espástica diagnosticados en Panamá entre 1985 y 1989 doce (50%) fueron seropositivos al HTLV-I. Contrasta con los 36 casos de esclerosis múltiple donde solo 6 casos (15.8%) fueron seropositivos.

La primera publicación utilizando expedientes clínicos se hizo en Martinica y encontró 10 de 17 (59%) pacientes con paraparesia espástica asociados al virus del HTLV-I. Este estudio se extendió a 32 pacientes entre 1973 y 1985 y se incluyeron con los diagnosticados entre 1984 y 1986; 139 pacientes con otras enfermedades neurológicas

fueron incluidos entre 1984 y 1986; además de 48, otros miembros de la familia y 296 controles. Setenta y ocho por ciento (78%) de los pacientes con paraparesia espástica fueron seropositivos por el método ELISA y confirmado con Western Blot. Once de ellos eran positivos al HTLV-I en el líquido cefalorraquídeo; 13% de las otras enfermedades neurológicas fueron seropositivas. 2% de la población normal de Martinica fue HTLV-I positivo². Resultados de seroprevalencia similares han sido informados en estudios pilotos en Kingston Jamaica y Tumaco-Colombia⁵. Roman y colaboradores han informado de pacientes con paraparesia espástica seropositivos en la Isla de Mahe y Seychelles⁹. Mielopatía asociado al HTLV (HAM) ha sido informada igualmente en Japón³. La cual es idéntica a la encontrada en el área del Caribe tanto clínico como virológicamente.

Nuestro estudio en Panamá recogió información clínica detallada donde se define la paraparesia espástica asociada al HTLV-I. Es importante señalar que también se incluyeron otras enfermedades neurológicas que en algún momento se han relacionado a este virus. La presentación clínica más típica son pacientes con enfermedad crónica

progresiva caracterizada por paraparesia espástica similar a los estudios previamente reportados^{10, 11}. Todos fueron adultos entre 33 a 56 años de edad, promedio de 44 años, con 5 hombres y 7 mujeres. La raza no resultó un factor asociado al desarrollo de esta enfermedad.

Estudios clínicos y neurofisiológicos en conjunto con estudios neuropatológicos en otras áreas (12, 13, 14) sugieren que la paraparesia espástica asociada al virus de HTLV-I es una enfermedad primaria multifocal desmielinizante que afecta primariamente la médula espinal pero que también compromete nervio óptico y raíces espinales.

Es interesante notar que ninguno de los casos de paraparesia espástica tenían linfocitos anormales ni en la sangre periférica ni en el líquido cefalorraquídeo. Esto es similar a lo reportado por el grupo de Tumaco-Colombia¹¹, pero contrasta con la paraparesia espástica asociado a HTLV-I en Japón (3).

Varios mecanismos de transmisión del virus de HTLV-I han sido sugeridos pero nuestro estudio no logra esclarecer este problema. Ninguno de los pacientes seropositivos había recibido transfusiones sanguíneas ni otros tratamientos parenterales no usuales. Obtuvimos sangre de los compañeros sexuales regu-

lares los cuales fueron seronegativos. Se examinaron los sueros de los hijos y otros familiares que habitaban en la misma residencia los cuales fueron igualmente negativos.

Estudio para establecer patrones de transmisión familiar en la paraparesia espástica han sido llevado a cabo en varios países de área Caribeña sin obtener resultados conclusivos (9, 15, 16). En contraste a estudios efectuados en el Japón donde la transmisión del HTLV-I de hombre a mujer y de madre a hijo a través de la leche materna, han sido bien demostrados (17, 18). Nuestro estudio no intenta documentar todos los casos neurológicos pero si relaciona definitivamente la paraparesia espástica progresiva crónica al virus de HTLV-I¹⁹ y probablemente con otras enfermedades neurológicas. Doce casos de paraparesia espástica resultaron positivos todos ellos provenientes de la Ciudad de Panamá sin encontrarse vías definidas de transmisión. En el mismo tiempo unicamente 3 casos seropositivos al HTLV-I asociados a ATL han sido documentados²⁰. Posiblemente en Panamá la manifestación del virus HTLV-I aparentemente está mas asociada a lesiones neurológicas que a malignidad hematológica. Estudios prospectivos, genéticos, inmunológicos y de huésped, deberán de ser llevados

a cabo para esclarecer estas dudas epidemiológicas y clínicas sobre todo luego de los últimos hallazgos aun no publicados de la alta prevalencia del virus de HTLV-I en la población Guaymí, en Bocas del Toro.

Concluimos que en Panamá la seroprevalencia nacional del virus de HTLV-I es de 1 al 2% similar a los países vecinos del área del caribe, las características patológicas del virus se distinguen en ser mas neurotrópica que causante de malignidad hematológica. Es posible que existan cepas diferentes en la población guaymí o de otros retrovirus íntimamente asociados al HTLV-I como el HTLV-II lo cual aunque está presente en una población específica como los guaymí no produce enfermedad clínica.

Summary

Studies of the prevalence of the human T-cell lymphotropic virus (HTLV-1) in 1984 to 1986 in the Republic of Panama revealed a national seroprevalence

of 1 to 2%. Since 1985 clinical epidemiological studies of neurological diseases associated to HTLV-1 are being done. Two hundred and fifty six clinical cases of thirty eight different neurological diseases of unknown etiology studied in the Neurology Services of the Santo Tomas Hospital and the Social Security Metropolitan Hospital Complex have been associated in some way to the HTLV-1. Twelve cases of progressive spastic paraparesis were identified and related to HTLV-1 as an etiologic agent. The ratio of men to women was maintained at 1:1 with the average age at onset at 44 years and without racial preference. There are important doubts about the association of this virus to multiple sclerosis. The seroprevalence of the HTLV-1 virus in Panama is found to be similar to that reported in neighboring countries and the association of tropical spastic paraparesis to HTLV-1 infection is identified.

BIBLIOGRAFIA

1. Blattner WA: Retroviruses, en *Viral Infections of Human*. Epidemiology and Control, ed por Evans AS, 3ed, New York, Plenum Medical Press, 1989, pp 545-591
2. Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calendar A, de-The G: Antibodies to human T-lymphotropic virus type 1 in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 2 (8452): 407-409, 1985

3. Osame M, Matsumoto M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Tara M, Igata A: Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to human T-lymphotropic virus type I and adult T-cell leukemia-like cells. *Ann Neurol* 21 (2): 117-122, 1987
4. Gibbs WN, Lofters WS, Campbell M, Hanchard B, LaGrenade L, Cranston B, Hendricks J, Jaffe ES, Saxinger C, Robert-Guroff M, Gallo RC, Clark J, Blattner WA: Non-Hodgkins lymphoma in Jamaica and its relation to adult T-cell leukemia-lymphoma. *Ann Int Med* 106 (3): 361-368, 1987
5. Gessain A, Jouvanelle A, Escartmant P, Calendar A, Schaffar-Deshayes L, de-The G: HTLV antibodies in patients with non-Hodgkin lymphomas in Martinique. *Lancet* 1 (8387): 1183, 1984
6. Bartholomew C, Cleghorn F, Charles W, Ratan P, Roberts L, Maharaj K, Jankey N, Daisley H, Hanchard B, Blattner W: HTLV-I and tropical spastic paraparesis. *Lancet* 2 (8498): 99-100, 1986
7. Reeves WC: Seroprevalence of HTLV-I in the Republic of Panama. *Am J Tro Med & Hyg* (IN PRESS).
8. Rodgers-Johnson P, Gajdusek DC, Morgan O StC, Zaninovic V, Sarin PS, Graham DS: HTLV-I and HTLV-III antibodies and tropical spastic paraparesis. *Lancet* 2 (8466): 1247-1248, 1985
9. Roman GC, Schoenberg BS, Madden DL, Sever JL, Hugon J, Ludolph A, Spencer PS: Human T-lymphotropic virus type I antibodies in the serum of patients with tropical spastic paraparesis in the Seychelles. *Arch Neurol* 44 (6): 605-607, 1987
10. Roman GC, Roman LN, Spencer PS, Shoenberg BS: Tropical spastic paraparesis: a neuroepidemiological study in Colombia. *Ann Neurol* 17 (4): 361-365, 1985
11. Roman GC: Retrovirus-associated myelopathies. *Arch Neurol* 44 (6): 569-663, 1987
12. Arimura K, Rosales R, Osame M, Igata A: Clinical electrophysiologic studies of HTLV-I associated myelopathy. *Arch Neurol* 44 (6): 609-612, 1987
13. Ludolph AC, Hugon J, Roman GC, Spencer PS, Schoenberg BS: A clinical neurophysiologic study of tropical spastic paraparesis. *Muscle Nerve* 11 (4): 392-397, 1988
14. Akizuki S, Nakazato O, Higuchi Y, Tanabe K, Setoguchi M, Yoshida S, Myazaki Y, Yamamoto S, Sudou S, Sannomita K, Okajima A: Necropsy findings in HTLV-I associated myelopathy. *Lancet* 1 (8525): 156-157, 1987
15. Vernant JC, Maurs L, Gessain A, Barin F, Gout O, Delaporte JM, Sanhadji K, Buisson G, de The G: Endemic tropical spastic paraparesis associated with human T-lymphotropic virus type I: a clinical and seroepidemiology study of 25 cases. *Ann Neurol* 21 (2): 123-130, 1987
16. Koprowski H, De Freitas EC, Harper ME, Sandberg-Whollheim M, Sheremata WA, Robert-Guroff M, Saxinger CS, Feinberg MB, Wong-Staal F, Gallo RC: Multiple sclerosis and human T-cell lymphotropic retroviruses. *Nature* 318 (6041): 154-160, 1985
17. Robert-Guroff M, Kalyanaraman US, Blattner WA, Popovic M, Samgadharan MG, Maeda M, Blayney D, Bunn PA, Shobata A, Nakao Y, Ito Y, Aoki T, Gallo RC: Evidence for human T-cell lymphoma-leukemia virus infection of family members of T-cell lymphoma-leukemia virus-positive T-cell leukemia-lymphoma patients. *J Exp Med* 1983; 157-248-258