

PARAPARESIA ESPASTICA ASOCIADA AL VIRUS HTLV-I: INCIDENCIA EN PANAMA Y REVISION BIBLIOGRAFICA

Dr. Luis C. Castillo *
Dr. Fernando García**
Dr. Ernesto Triana*
Dr. William C. Reeves***

El presente artículo tiene por objetivo llamar la atención sobre la presencia en nuestro medio de una afección caracterizada por dificultad progresiva de la marcha, debilidad y espasticidad de los miembros inferiores, alteraciones genito-urinarias y dolor sacro-lumbar, asociada al virus HTLV-I (Human T Cell Lymphotropic virus Type I).

El virus HTLV-I pertenece al grupo Retrovirus, subfamilia Oncoviridae, que en animales provoca la aparición de tumores cerebrales y polioencefalopatía espongiiforme (1). Otra subfamilia relevante de los Retrovirus es Lentiviridae a la que pertenece el HIV (antiguo HTLV-III), que produce en animales Encefalitis y en humanos el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), coincidiendo la presencia del virus en el tejido cerebral, con la Encefalo-mielo-neuropatías (2).

Inicialmente se asoció el HTLV-I con la existencia de leucemia aguda de células T del adulto en el sur del Japón, posteriormente con la presencia de este tipo de leucemias y linfomas no Hodgkin en las islas del Caribe, ciertas regio-

nes de Suramérica, el sur de Italia, Africa Tropical y el suroeste de los Estados Unidos (3), encontrándose que estas son áreas endémicas en HTLV-I. La prevalencia de HTLV-I alcanza 16 o/o de la población en ciertas áreas del Japón (4), 2 o/o en Martinica (5), 4 o/o en Tobago (6), 4-10 o/o en Jamaica (7), 7 o/o en Venezuela (8) 4-13 o/o en Africa Central (8). En Panamá un estudio del área metropolitana reveló una prevalencia de 5 o/o, en personas por debajo de los 40 años (9), sin embargo, el virus aquí no parece estar relacionado con una mayor incidencia de desórdenes linfo-mieloproliferativos (10).

En Martinica en el año de 1985, mientras se conducía un estudio retrospectivo sobre la presencia de anticuerpos contra el HTLV-I, Gessain y Cols. detectaron 2 pacientes seropositivos que tenían paraparesia espástica progresiva (PEP), lo que los llevó a la búsqueda sistemática de anticuerpos contra el HTLV-I en pacientes con PEP y a la publicación de los primeros 17 casos con dicha patología (5,11) demostrando anticuerpos contra el HTLV-I en 59 o/o de los mismos. Posteriormente dichos resultados fueron confirmados en otros países, y se demostró la presencia de estos anticuerpos en el LCR (12).

PEP es endémica en áreas tropicales por lo que se le denomina Paraparesia Espástica Tropical

* Médico Especialista en Neurología. Caja de Seguro Social, C.H.M.

** Médico Especialista en Neurología, Hospital Santo Tomás.

*** División de Epidemiología, Laboratorio Comemorativo Gorgas.

(13) y ha sido objeto de interés en varios artículos clínicos-patológicos y epidemiológicos (14). Los pacientes se quejan de dificultad progresiva para la marcha, frecuentemente asociada de dolor lumbar, constipación, urgencia e incontinencia urinaria y parestesias en los miembros inferiores. Al examen lo más llamativo es un síndrome piramidal severo que afecta casi simétricamente los miembros inferiores. Véase cuadro No. 1. Se ha demostrado una alta prevalencia de PEP asociada a HTLV-I en ciertos focos geográficos como Tumaco, en la costa del Pacífico Sur Colombiano: 98/100,000 (15), Martinica en más de 8/100,000 personas (16), Islas Seychelles más de 36/100,000 (17) y en Kagoshima, Japón en donde se han diagnosticado más de 270 casos (18).

En Panamá un registro de los pacientes neurológicos nuevos evaluados en el Hospital

Santo Tomás y el Complejo Hospitalario Metropolitano, que se efectuó durante los años 1985-1986, detectó 5 casos con PEP. En los 5 pacientes se comprobó la presencia de anticuerpos contra el HTLV-I en suero y en el LCR. El resto de los 71 pacientes estudiados, resultaron negativos, excepto 1 caso de Esclerosis Múltiple que resultó positivo en suero y negativo en LCR (19), Cuadro No. 2. Los 5 pacientes presentaban un cuadro piramidal bilateral más acentuado en los miembros inferiores con clonus, Babinski, espasticidad marcada y urgencia-incontinencia urinaria. Ningún paciente presentaba déficit sensitivo a pesar de que 2 se quejaban de parestesias, el único paciente masculino se quejaba de impotencia.

La PEP se inicia habitualmente en la 3a. o 4a. década. Es más frecuente en mujeres (excepto en Tumaco), en personas de la raza negra, en

CUADRO No. 1 HALLAZGOS CLINICOS EN LA PARAPARESIA ESPASTICA PROGRESIVA ASOCIADA A HTLV-I

Parestesias en las piernas incluyendo "pies quemantes"	*
Debilidad-pesadez-rigidez de las piernas con trastornos de la marcha	****
Dolor lumbar ó lumbociático	***
Urgencia, incontinencia urinaria, constipación	***
Alteración de la propiocepción y de la sensibilidad vibratoria	*
Atrofia muscular con hiporreflexia aquilea	*
Hiperreflexia generalizada con signo de Babinski y espasticidad	****

Modificado de Gustavo Roman (13).

CUADRO No.2
ANTICUERPOS ANTI HTLV-I EN EL SUERO DE 71 PACIENTES
NEUROLOGICOS CONSECUTIVOS EVALUADOS ENTRE 1985-86 (9)

ALS	0/7
Síndrome Guillain Barré	0/13
Paraparesia Espástica Progresiva	5/5
Esclerosis Múltiple	1/8
Enfermedad de Parkinson	0/14
Parálisis del nervio facial	0/14
Miastenia Gravis	0/4
Otros diagnósticos	0/6
TOTAL	6/71
PACIENTES ELEGIBLES	109

los estratos socio-económicos bajos que viven en condiciones de hacinamiento y de contacto interpersonal, íntimo, lo que parece corresponder por lo menos a la mayoría de los casos detectados en Tumaco (15,20, 21). En otras partes, estas características no son predominantes. En Panamá, 4 de los 5 pacientes eran mujeres, edad promedio de 33 años al inicio del padecimiento y no pertenecían a una pobreza extrema, y aunque predominaba el mestizaje, resultó más severa en negros. Se ha sugerido la posibilidad de

transmisión del virus HTLV-I por transfusión sanguínea (4), transmisión vertical de madre a hijos por vía transplacentaria (22) o por el pasaje de linfocitos infectados en la leche materna (23). Se le ha encontrado asociada con la presencia de parasitosis intestinal y treponematosis (16), tripanomatosis (8), Herpes Zoster (9), lepromatosis (25), antígenos de histocompatibilidad (24). Sin embargo la transmisión sexual de hombre a mujer parece ser la forma más importante (20) junto a la lactancia y la hemotransfusión. Ninguno de nuestros pacientes había recibido hemotransfusión. Los padres de un caso resultaron seropositivos, en los otros resultaron negativos al igual que los contactos sexuales y los hijos.

El examen clínico y las pruebas generales de laboratorio de los pacientes con PEP, no demuestran alteraciones sistémicas; aunque se ha sugerido una incidencia aumentada de gamma-

patías monoclonales idiopáticas, hepatitis crónicas (16) y existe una incidencia elevada de pruebas serológicas positivas por neurosífilis (26). El LCR muestra en el 15 o/o de los casos pleocitosis mononuclear y en un 40 o/o elevación de las proteínas (27). En pocas ocasiones se ha detectado la presencia de bandas oligoclonales en el LCR, principalmente con técnicas ultrasensitivas (28). En nuestros pacientes no encontramos ninguna alteración sistémica, ni del LCR, incluyendo la ausencia de bandas oligoclonales en el LCR. Los casos encontrados en Japón presentan algunas particularidades que vale la pena resaltar; mayor incidencia de reacción inflamatoria en el LCR, una respuesta apreciable a los esteroides (4) y preferencia por afectar los individuos con ciertos antígenos de histocompatibilidad (25), así un 70 o/o de los pacientes evaluados tenían uno de los siguientes: A1Bw54Cw1DR4DQw3, A24Bw54Cw1DR4Dq, A24B7Cw7DR1DQw1 o el A24B352CwDR2DQw1. 3 de nuestros pacientes recibieron tratamiento con esteroides sin encontrar respuesta alguna.

Las pruebas electrofisiológicas (Electromiografía, Velocidad de Conducción Nerviosa y Potenciales Evocados) demuestran la presencia de signos de denervación reinnervación, con unidades motoras gigantes y polifásicas; alteración de las raíces medulares y de los cordones

posteriores, con prolongación o desaparición de la onda F, reflejo H y de los potenciales evocados somatosensoriales (19,29,30) en un porcentaje de los pacientes. Sólo las 2 pacientes negras, que eran las de mayor edad demostraron estas alteraciones. Los potenciales evocados visuales pueden demostrar desmielinización asintomática de los nervios ópticos, como ha sido demostrado por primera vez en nuestro estudio (19) lo que asociado a las alteraciones observadas en la Resonancia Magnética Nuclear (31), confirman el carácter multifocal de esta enfermedad.

Los hallazgos clínicos y de laboratorio, demuestran que la PEP es una Encefalo-mielo-radículo-neuropatía, cuya manifestación más evidente es la paraparesia espástica lentamente progresiva (PEP), aunque se han reportado pacientes de evolución aguda (17). En los pacientes estudiados en Japón se demostró la presencia de cambios "pre-leucémicos" en sangre periférica, sin que ninguno haya desarrollado leucemia hasta el presente (14) y solamente en Trinidad, se ha reportado un paciente con PEP quien al cabo de 16 años de evolución, desarrolló un linfoma no-Hodgkin (6). Por lo que la afectación neurológica y hematológica no se asocian habitualmente en el mismo paciente.

Con respecto a la fisiopatogenia, no se conoce su mecanismo preciso: se ha considerado que puede haber una invasión directa al SNC por el virus (4), ya que se le ha aislado del LCR (32) y recientemente de la médula espinal (33). Por otra parte se ha considerado un mecanismo autoinmune (4), con vasculitis del SNC (34), que la acercaría a otras enfermedades desmielinisantes, cuyo paradigma lo constituyen el síndrome de Guillain Barré a nivel periférico y la Esclerosis Múltiple (EM) a nivel central. Se ha demostrado la presencia de anticuerpos contra el HTLV-1 en el síndrome de Guillain Barré (35). Korprowski y colaboradores aislaron un foco geográfico con alta prevalencia de EM en las islas Key West al sur de la Florida, asociado a la presencia en suero de anticuerpos contra el HTLV-1 (36). También se han reportado casos aislados de EM asociada al HTLV-1 en las Seychelles (37) y en Japón (38). Sin embargo, en áreas geográficas con alta prevalencia de EM no se ha encontrado tal asociación (14). Nuestra evaluación de 8 pacientes con EM, contradicen tal asociación

pues solo 1 paciente tenía anticuerpos positivos contra HTLV-1 con un título bajo y resultó negativo en el LCR.

RESUMEN

El Virus Linfotrópico humano de las células T, Tipo I (HTLV-1) es endémico en extensas áreas tropicales en el Japón, y sur de los Estados Unidos, en donde aparece como el principal agente etiológico de paraparesia espástica progresiva, no comprensiva. Se presentan los primeros casos detectados en Panamá, a través de un censo neuroepidemiológico. Se discuten los hallazgos del examen clínico, los estudios complementarios y la fisiopatología probable.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Johnson RT, Mc Arthur JC: Myelopathies and Retroviral Infections. *Ann Neurol* 1987; 21:113.
- 2.- Ho DD, Rota TR, Schooley RT, et al: Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1985; 313: 1493-1497.
- 3.- Wong-Staal F, Gallo RC: Human T-lymphotropic retroviruses *Nature* 317; 395-403, 1985.
- 4.- Osame M, Matsumoto M, Usuku K, et al: Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to HTLV-I and adults T-cell leukemia-like cells. *Ann Neurol* 1987; 21:117-122.
- 5.- Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al: Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985; 2: 407-410.
- 6.- Bartholomew C, Cleghorn F, Charles W et al: HTLV-I and tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1986; 2: 99-100.

- 7.- Clarke J, Saxinger C, Gibbs WN, et al: Seroepidemiologic studies of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I in Jamaica. *Int J. Cancer* 1985; 36:37-41.
- 8.- Merino F, Robert-Guroff M, Clark J, et al: Natural antibodies to human T-cell leukemia/lymphoma virus in healthy Venezuelan populations. *Int J. Cancer* 1984; 34: 501-506.
- 9.- Reeves WC, Saxinger C, Brenes NM, et al: HTLV-I Seroepidemiology and risk factors in metropolitan Panama. *Am J Epidemiol* 1988; 127:532-539.
- 10.- Reeves WC: comunicación personal
- 11.- Vernant JC, Gessain A, Gout O, et al: Paraparésis spastiques tropicales en Martinique: Haute prévalence d'anticorps HTLV-I. *Presse Med.* 1986; 15; 419-422.
- 12.- Rogers-Johnson P, Gadjusek DC, Morgan OS et al: HTLV-I and HTLV-III antibodies in tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985; 2: 1247-1248.
- 13.- Roman GC: Tropical myeloneuropathies: The hidden endemias. *Neurology (Minneapolis)* 1985; 35: 1158.
- 14.- Roman GC: Retrovirus-Associated Myelopathies. *Arch Neurol* 1987; 44:659.
- 15.- Román GC, Román LN, Spencer PS, et al: Tropical spastic paraparesis: A neuroepidemiological study in Colombia. *Ann Neurol* 1985; 17: 361-365.
- 16.- Vernant JC, Maurs L, Gessain A, et al: Endemic tropical spastic paraparesis associated with human T-lymphotropic virus type I: A Clinical and seroepidemiological study of 25 cases. *Ann Neurol* 1987; 21: 123-130.
- 17.- Roman GC, Spencer PS, Schoenberg BS, et al: Tropical spastic paraparesis in the Seychelles Islands: A Clinical and case-control neuroepidemiologic study. *Neurology (Minneapolis)* 1987;37:1323.
- 18.- Osame M, Igata A, Matsumoto M, et al: HTLV-I Associated myelopathy: A report of 85 cases. *Ann Neurol* 1987; 22 (abstrac) 116.
- 19.- Reeves WC, Cuevas M, Gracia F, Castillo L, Chavarria R, Triana E, et al: Human T-Cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) and neurologic disease in Panama 1985-86. Pendiente de publicación.
- 20.- Zaninovic V, Biojo R, Barreto P: Paraparesia espástica del Pacífico. *Colombia Med* 1981; 12:111-117.
- 21.- Zaninovic V, Biojó R, Arango C, et al: El virus HTLV-I como posible causa de la paraparesia espástica del Pacífico. *Colombia Med.* 1986; 17:2-8.
- 22.- Komuro A, Hayami M, Fujii H, et al: Vertical transmission of adult T-cell leukaemia virus (letter). *Lancet* 1983;1:240.
- 23.- Kinoshita K, Yamanouchi K, Ikeda S, et al: Oral infection of a common marmoset with human T-cell leukemia virus type-I (HTLV-I) by inoculating fresh human milk of HTLV-I carrier mothers. *Jpn J Cancer Rs (Gann)* 1985; 76:1147-1153.
- 24.- Dumas Michel, Comunicación personal.
- 25.- Usuku K, Sonoda S, Osame M et al: HLA Haplotype/linked High Immune Responsiveness Against HTLV-I in HTLV-I associated Myelopathy: Comparison with Adult T- Cell Leukemia/Lymphoma. *Ann Neurol* 1988; 23 (Supps) 143-150.

- 26.- Montgomery RD, Cruickshank EK, Robertson WB et al: Clinical and pathological observation on Jamaican neuropathy: A report on 206 cases. *Brain* 1964; 87: 425-462.
- 27.- Cruickshank EK, Montgomery RD, Spillane JD: Obscure neurologic disorders in Jamaica. *World Neurol* 1961; 2: 199-211.
- 28.- Rodgers-Johnson P, Garruto RM, Gadjusek DC, et al: Tropical Spastic Paraparesis: Evidence of the Etiological Role of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I in endemic foci in Jamaica and Colombia. *Ann Neurol Suppl* 1987; 22 (abstract) S116.
- 29.- Arimura K, Rosales R, Osame M: Clinical Electrophysiologic Studies of HTLV-I Associated Myelopathy. *Arch Neurol* 1987; 44: 609.
- 30.- Román GC, Schoenberg BS, Spencer PS, et al: Tropical Spastic Paraparesis (TSP) in the Seychelles Island of the Indian Ocean: Clinical, neurophysiologic and pathologic features. *Neurology* 1986; 36 (Suppl 1): 106.
- 31.- Sheremata WA, Quencer R, Gatti E, et al: Magnetic Resonance Imaging (MRI) of Tropical Spastic Paraplegia. *Neurology (Minneapolis)* 1987; 27 (Suppl): 322.
- 32.- Hirose S, Uemura Y, Fujishita M, et al: Isolation of (HTLV-I) from cerebrospinal fluid of a patient with myelopathy. *Lancet* 1986; 2: 397-398.
- 33.- Liberski PP, Rodgers-Johnson P, Char Guendra et al: HTLV -I Like Viral Particles in Spinal Cord Cell in Jamaican Tropical Spastic Paraparesis. *Ann Neurol* 1988; 23 (Suppl) S185-187.
- 34.- Vernant JC, Roman GC: The expanding spectrum of HTLV-I associated neurological syndromes. II Congreso Panamericano de Neuroepidemiología 1987.
- 35.- Vernant, JC, comunicación personal.
- 36.- Koprowski H, De Freitas EC, Harper ME, et al: Multiples sclerosis and human T-Cell lymphotropic virus. *Nature* 1986; 318: 154-160.
- 37.- Román GC, Schoenberg BS, Madden DI, et al: Human T-lymphotropic virus type I antíboies in the serum of patients with tropical spastic paraparesis in the Seychelles. *Arch Neurol* 1987; 44: 605-607.
- 38.- Saida T, Ohta M, Kawanishi T, et al: Japanese multiple sclerosis and human T-Cell lymphotropic retroviruses. *Ann Neurol* 1986; 20: 144.