

# DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA NEUROPATIA ENDEMICA CRONICA ASOCIADA CON VIRUS HUMANO LINFOTROFICO DE CELULAS T, TIPO I (HTLV-1)

JAIME G. GOMEZ, M.D.\*  
Académico de Número

El propósito del presente artículo es hacer una breve revisión del estado actual de la Neuropatía endémica crónica asociada con el Virus Humano Linfotrópico de Celulas T-tipo I, conocido por la sigla inglesa HTLV-I y presentar el primer caso tratado con éxito, logrando posiblemente la curación de la enfermedad.

La Neuropatía endémica asociada con el Virus Humano Linfotrópico de Celulas T-tipo I, (NEC-HTLV-I) es una enfermedad lentamente progresiva caracterizada por debilidad de las extremidades inferiores, trastornos de los esfínteres, alteraciones subjetivas de la sensibilidad, asociadas con la presencia de anticuerpos contra el HTLV-I en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo.

La enfermedad fue descrita por primera vez hace casi cien años en Jamaica por Strachnan (1897), Crushank publicó en 1956 el cuadro patológico en el cual se encuentra degeneración de las vías piramidales, desmielinización, proliferación capilar con acúmulos de linfocitos alrededor de los vasos sanguíneos. Maní y col informaron una enfermedad similar en el Sur de la India (1969). En 1981 Zaninovich encontró una zona endémica en la costa del Pacífico de Colombia y gracias a su interés consiguió apoyo de la Organización Mundial de la Salud y del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos para adelantar los estudios sobre esta endemia.

En 1985 Gessain y col hallaron por primera vez en Martinica anticuerpos contra el HTLV-I en una alta proporción de pacientes con la enfermedad que denominaron Paraparesia Espástica Tropical.

El Virus Humano Linfotrópico de Celulas T o HTLV-I, pertenece a la familia de los Retrovirus, caracterizados por poseer una enzima denominada Transcriptasa Invertida ("Reverse Transcriptase"). Fue descubierto por Gallo del Instituto Nacional del Cancer de los Estados Unidos en 1977, en adultos con Leucemia-Linfoma, una enfermedad endémica en el Japón, el Caribe y el sur de los Estados Unidos. Esta caracterizada por proliferación de

los linfocitos T, hipercalcemia, trastornos cutáneos y tiene una evolución fatal en el curso de unos seis meses.

Otro retrovirus, el agente causal del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, fue descubierto simultáneamente en 1984 por Gallo en los Estados Unidos quien lo designó como Virus Humano Linfotrópico de Celulas T tipo III o HTLV-III y por Montagnier en Francia con el nombre de Virus Linfotrópico del SIDA (LAV). Finalmente el Comité Internacional de Nomenclatura lo designó como Virus de Inmunodeficiencia Humana o HIV.

En 1986 Osame y col en el Japón, informaron una Mielopatía crónica progresiva asociada con anticuerpos contra el virus HTLV-I similar a la Paraparesia Espástica Tropical pero localizada geográficamente en una zona no tropical. Poco después se encontraron los mismos cambios patológicos e Hirose y col aislaron el virus del líquido cefalorraquídeo.

A medida que se fueron publicando casos en diferentes regiones del mundo: Africa, las Islas Seychelles, Trinidad, Perú y en otra zona no tropical, en Chile, se pensó que las dos entidades eran idénticas, lo cual se confirmó con el hallazgo en 1988 del virus HTLV-I en el líquido cefalorraquídeo de pacientes de Colombia y de Jamaica.

Estudios realizados en el Africa por Gessain y col, en enfermos con Parálisis Epidémica, demostraron ausencia de anticuerpos contra el virus HTLV-I pero altos niveles de cianuros posiblemente relacionados con la ingestión de casabe extraído de la "yuca brava" no desintoxicada.

Con estos fundamentos se ha pensado designar a las Paresias espásticas tropicales y no tropicales como Neuropatías Endémicas Crónicas asociadas con HTLV-I (NEC-HTLV-I) en contraposición con las Neuropatías Epidémicas.

No se conoce la patogénesis de la NEC-HTLV-I aun cuando Jacobson y col opinan que pueden existir tres mecanismos: 1. acción directa del virus sobre el sistema nervioso. 2. Reacción inmunocitóxica contra las células invadidas por el virus y 3. un trastorno inmunológico auto-inmune.

\* Director Emérito, Instituto Neurológico de Colombia. Actualmente, Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de Miami, Florida, Estados Unidos.

Los informes iniciales sobre presencia de anticuerpos contra el HTLV-I en casos de Esclerosis múltiple no fueron confirmados en el Canadá por Rice y col. (1986), sin embargo Iconogramas por Resonancia Magnética del cerebro muestran placas de desmielinización periventricular tanto en la Esclerosis Múltiple como en la NEC-HTLV-I.

Se sabe que la transmisión de la NEC-HTLV-I lo mismo que el SIDA se hace a través de contacto sexual, de las transfusiones sanguíneas, a través de la lactancia y del uso de agujas contaminadas en los drogadictos.

El criterio diagnóstico establece diez puntos entre los cuales se deben considerar la edad de aparición después de los quince años, la evolución lentamente progresiva, sin recaídas, debilidad de los miembros inferiores con trastornos subjetivos de la sensibilidad, parestesias, calambres, dolor lumbar, alteraciones de los esfínteres: incontinencia, retención, constipación e impotencia en los hombres. Se requiere que no exista una enfermedad heredo familiar del sistema nervioso. En el examen se encuentra espasticidad con signos piramidales, respuestas plantares en extensión. No deben existir cambios pupilares, convulsiones ni demencia y muy especialmente el estudio de la sangre o del líquido cefalorraquídeo debe demostrar la presencia de anticuerpos contra el HTLV-I.

La confirmación del diagnóstico clínico se hace por medio de pruebas Inmunoenzimáticas (ELISA) específicas para el HTLV-I, teniendo en cuenta que no hay reacciones cruzadas con el HIV, se deben realizar estos dos exámenes. Los casos positivos se confirman por electroforesis (Western blot) en cuyo patrón la proteína p 24 tiene un peso molecular similar pero los otros componentes difieren. Puede intentarse el aislamiento del virus en la sangre o en el líquido, pero no es un requisito absoluto para el diagnóstico.

En relación con el tratamiento, Matshussita y col (1987) encontraron que algunos derivados de la dideoximidina inhibían in vitro los cultivos de virus HTLV-I. Posteriormente Yarchoan y col. (1988) sugirieron la posibilidad de tratar los casos de NEC-HTLV-I con Zidovudine, la droga utilizada para el tratamiento del SIDA.

El primer caso tratado por nosotros es el de una mujer negra de 57 años, de habla hispana, procedente de la Isla de Santa Cruz. La paciente informó que desde unos seis años antes empezó a desarrollar en forma lentamente progresiva dificultad para caminar, sensaciones de quemadura en las extremidades inferiores, calambres, dolor en la región lumbar, dificultad para evacuar la vejiga y constipación. En 1977 le practicaron nefrectomía para tratamiento de hidronefrosis secundaria a litiasis. En agosto de 1986, la serología fue positiva y recibió tratamiento con un gramo diario de Terramicina durante un mes, pues la enferma es alérgica a la Penicilina.

Los datos positivos del examen mostraron una paraparesia espástica con marcada dificultad para caminar con la

ayuda de un bastón. Arrastraba los pies y solamente podía caminar unos 10 metros en veinte segundos. Había marcada espasticidad, hiperreflexia y respuestas plantares en extensión. El índice de ambulación fue de 4 en la escala de 0 a 9. La escala extensa de incapacidad con un rango entre 0 y 10, fue calificada con 6.

Los exámenes de laboratorio de rutina fueron normales, el VDRL negativo.

La Elisa para HTLV-I tuvo un índice colorimétrico de 2.0 (control normal hasta 0.556). La prueba fue confirmada en el Instituto Nacional de Salud con una nueva Elisa reactiva en dilución de 1/80 y un espectrofotograma (Western blot) positivo. La mielografía con iopamidol fue normal.

La enferma recibió 200 mgrs de Zidovudine tres veces al día durante seis semanas. No se presentaron complicaciones ni signos de intolerancia. Al cabo de este lapso se encontró una mejoría extraordinaria, la paciente puede caminar sin bastón, bailar, saltar, agacharse en cuclillas y levantarse sin dificultad. La espasticidad desapareció lo mismo que las sensaciones de quemadura y los calambres. La paciente puede evacuar la vejiga normalmente y la constipación ha disminuido. Los reflejos patelares se encontraron en 3+ y los aquilianos en 1+. Las respuestas plantares fueron neutras. El índice de ambulación bajó a 2 y la escala extensa de incapacidad a 4.5.

Es obvio que se requiere un seguimiento prolongado para establecer la persistencia de la mejoría y tratar un número mayor de enfermos, sin embargo la mejoría de esta paciente fue tan espectacular que considero de gran importancia informar el caso para ofrecer alguna esperanza a los enfermos inválidos de la costa del Pacífico de Colombia y de otras regiones del mundo.

## SUMMARY

### **Diagnosis and treatment of chronic endemic neuropathy associated with Human Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I)**

An abridged review of the current status of Chronic Endemic Neuropathy associated with Human Lymphotropic Virus Type I (CEN-HTLV-I) is presented. Tropical and non tropical Spastic Paraparesis are associated with HTLV-I antibodies and the virus has been isolated from the blood and spinal fluid of patients, and probably they are a similar process.

The case of a 57 years old black female from St Croix, USVI, with a six years history of progressive spastic paraparesis, sphincter disturbances and subjective sensory complaints is described. Antibodies to HTLV-I were detected by the Elisa and confirmed by Western blot.

The patient was treated with Zidovudine 200 mgrs three times a day for six weeks. At the end of this period she was able to walk without assistance, dance, jump and squat. Spasticity, sensory and sphincter disturbances disappeared.

Confirmation of the excellent results achieved in this case should be made with a long term follow up... Analysis of a large number of cases will be necessary to judge the reliability of the therapy, however this case shows promise for the cure of this invalidating disease.

### Bibliografía

1. AKISUKI S., NAKAZATO O., HIGUCHI V., *et al.* "Necropsy findings in HTLV-I associated myelopathy" *Lancet* 1987; i:156-7
2. BARTHOLOMEW C., CLEGHORN F., CHARLE W., *et al.* "HTLV-I and Tropical spastic paraparesis" *Lancet* 1986; ii:99-100
3. BHAGAVATI S., EHRLICH G., KULA RW., *et al.* "Detection of Human T-cell Lymphoma/Leukemia virus type I DNA and antigen in Spinal fluid and blood of patients with chronic progressive myelopathy". *N Eng J Med* 1988; 318: 1141-1147
4. -CARTIER L., VERDUGO R., VERGARA C.: "Sporadic Spastic Paraparesis of the adult and retrograde degeneration of the pyramidal system in Chile" (Spa). *Neurología Col* 1983; 7:103-112
5. CRUISKSHANK EK. "A neuropathic syndrome of uncertain origin". *West Indian Med J* 1956; 5:147-58
6. GAJDUSEK DC: "Retrovirus encephalomyelitides" *Ann Neurol* 1988; S23: S207
7. GESSAIN A., GAZZOLO L., YOYO M., *et al.* "Sickle cell anemia patients from Martinique have an increased prevalence of HTLV-I antibodies". *Lancet* 1984; 1:115-6
8. GESSAIN A., BARIN F., VERNANT JC., *et al.* "Antibodies to HTLV-I in patients with Tropical Spastic Paraparesis". *Lancet* 1985; II: 407-09
9. GESSAIN A., FRANCIS B., SONAN T., *et al.* "HTLV-I and tropical spastic paraparesis in Africa". *Lancet* 1986; ii:698
10. HIROSE S., VEMURA J., FUJISHITA M. *et al.* "Isolation of HTLV-I from Cerebrospinal fluid of a patient with myelopathy". *Lancet* 1986; ii: 397-8
11. JACOBSON S., RAINE CS., MINGLIOLI ES., *et al.* "Isolation of HTLV-I-like retrovirus from patients with tropical spastic paraparesis". *Nature* 1988; 331: 540-43
12. JOHNSON RT., McARTHUR JC. "Myelopathies and Retroviral infections". *Ann Neurol* 1987; 21: 113-
13. MANI KS., MANI AJ., MONTGOMERY RD. "A spastic paraplegia syndrome in South India". *J Neurol Sci* 1969; 9: 179-199
14. LEVINE PH., BLATTNER WA.: "The epidemiology of Diseases Associated with HTLV-I and HTLV-II". *Inf Dis Clin NA* 1987; 1:501-510
15. MATSUSHITA S., MITSUYA H., REITZ MS., *et al* "Pharmacological inhibition of in vitro infectivity of Human T Lymphotropic Virus Type I". *J Clin Invest* 1987; 80: 394-400
16. MONTGOMERY RD., CRUISKSHANK EK., ROBERTSON WB., *et al.* "Clinical and pathological observation in Jamaica". *Neuropathy Brain* 1964; 87: 425-62
17. MORGAN OS., RODGERS-JOHNSON PE., GIBBS WN., *et al.* "Abnormal peripheral lymphocytes in tropical spastic paraparesis". *Lancet* 1987; ii: 403-4
18. OSAME M., USUKU K., IZUMU S., *et al.* "HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity". *Lancet* 1986; I: 1031-2
19. OSAME M., MATSUTOMO M., USUKU K., *et al.* "Chronic Progressive Myelopathy associated with elevated antibodies to human T Lymphotropic Virus Type I and adult T-cell leukemialike Cells". *Ann Neurol* 1987; 21:117-122
20. RICE GP., ARMSTRONG HA., BULMAN DE., "Absence of antibody to HTLV-I and III in sera of Canadian patients with multiple sclerosis and chronic myelopathy". *Ann Neurol* 1986; 20: 533-4
21. RODGERS-JOHNSON P., GAJDUSEK DC., MORGAN OSC., *et al.* "HTLV-I and HTLV-III antibodies and Tropical Spastic Paraparesis". *Lancet* 1985; 2: 1247-8
22. RODGERS-JOHNSON PE., MORGAN O ST C., ZANINOVIC V., *et al.* "Treponematoses and Tropical Spastic Paraparesis". *Lancet* 1986; i:809
23. RODGERS PEB: "The clinical features and etiology of the neuropathic syndrome in Jamaica". *West Ind Med J* 1965; 14:36-47
24. ROMAN GC., SPENCER PS., SHOENBERG BS., *et al.* "Tropical paraparesis HTLV-I antibodies in patients from Seychelles". *New Eng J Med* 1987; 316:51
25. ROWLAND LP.: "Recommendations for future research: Neurological disorders associated with HTLV-I. Clinical Research". *Ann Neurol* 1988; S23: S215-6
26. 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
27. YARCHOAN R., THOMAS RV., GRAFMAN J., *et al.* Long term administration of 3 Azido 2'3' Dioxythymidime to patients with AIDS related Neurological Disease. *Ann Neurol* 1988; S23:82-87.
22. ZANINOVIC V., BIOJOR R., BARRETO P.: "Paraparesia Espástica del Pacífico". *Colombia Med* 1981; 12: 111-117
29. ZANINOVIC V.: "Spastic paraparesis, a possible sexually trasmitted myeloneuropathy". *Lancet* 1986; ii: 697.

Agradecimiento: El Dr. Carlos Mora confirmó el diagnóstico en el Laboratorio de Retrovirus del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos. El Dr. Cariston Hodgson colaboró con el tratamiento del paciente.