

Reporte de Caso

Mielopatía asociada a HTLV-1/ Paraparesia espástica tropical

Dra. Lidia Munafó¹, Dra. Gabriela Quesada²

¹Médico Residente de Nefrología. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. Costa Rica

²Médico Residente de Geriátrica y Gerontología. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. Costa Rica

Autor Corresponsal

Dra. Gabriela Quesada
Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia
gabqelo@gmail.com

Resumen

La paraparesia espástica tropical/ mielopatía relacionada con HTLV-1 es una causa poco común de mielopatía crónica provocada por el retrovirus HTLV-1 (virus linfotrópico de linfocitos T humanos).

Se presenta el reporte de caso de una paciente femenina de 45 años con síndrome de neurona motora superior asociado a dificultad para la micción de 2 años de evolución. En quien se logró documentar lesión hiperintensa medular inflamatoria dorsal (T3-T4) en la resonancia magnética de columna y asociación con anticuerpos anti HTLV-1.

Palabras clave

Mielopatía; paraparesia; HTLV-1;

Abstract

Tropical spastic paraparesis / HTLV-1-related myelopathy is a rare cause of chronic myelopathy caused by HTLV-1 retrovirus (human T-lymphocyte lymphotropic virus).

We present the case report of a 45-year-old female patient with upper motor neuron syndrome associated with 2-year history of bladder tenesmus. In whom it was possible to document hyperintense dorsal inflammatory medullary injury (T3-T4) on MRI of spine in association with anti HTLV-1 antibodies.

Key words

Myelopathy; paraparesis; HTLV-1;

Introducción

La paraparesia espástica tropical/ mielopatía relacionada con el retrovirus HTLV-1 se caracteriza por debilidad

espástica progresiva en miembros inferiores, dolor lumbar y síntomas urinarios.

No hay posibilidad de cura, el único tratamiento que enlentece parcialmente y mejora la sintomatología son los esteroides.

Se reporta el caso de una paciente femenina con un cuadro típico esta patología.⁽¹⁾

Caso clínico

Paciente femenina de 45 años, sin antecedentes de importancia quien consultó por 2 años de evolución de dificultad para la marcha y debilidad de miembros inferiores asociando además en los últimos 6 meses tenesmo vesical. La exploración neurológica demostró marcha espástica, se evidencia fuerza muscular disminuida (3/5) de ambos miembros inferiores con predominio de extensores, signo de Babinsky positivo bilateralmente e hiperreflexia bilateral simétrica. No se encontró nivel sensitivo. Por lo que se ingresó al servicio de neurología como una mielopatía crónica en estudio. Los laboratorios generales se encontraban dentro de los rangos normales y las serologías por virus de hepatitis C, virus de hepatitis B, virus Ebstein Barr fueron negativas, el VDRL no reactivo y el ELISA por VIH negativo. Niveles séricos de vitamina B12 y ácido fólico también estaban dentro del valor esperado. El análisis de LCR solamente reveló un leve aumento en las proteínas en 48 mg/dl y los cultivos y tinciones fueron negativos.

En la RMN de columna se observó a nivel de T3-T4 hiperintensidad medular central en secuencia T2 (ver figura 1).

Como parte del diagnóstico diferencial de mielopatía espástica se realizó la medición de anticuerpos anti-HTLV I/II los cuales resultaron ser positivos,

confirmándose el diagnóstico de mielopatía asociada a HTLV-I.

Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 5mg al día y tizanidina a dosis de 4mg BID. Cuatro meses posteriores a su egreso la paciente persiste sin mejoría clínica a pesar de la adecuada adherencia al tratamiento.

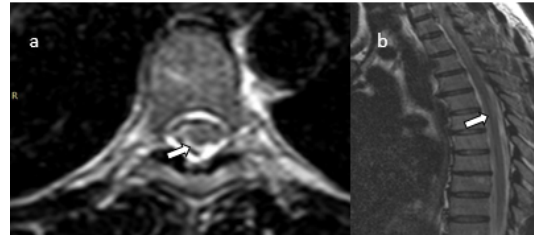


Figura 1.

a. Corte axial de secuencia de resonancia magnética T2 donde se observa lesión puntual, hiperintensa, sin edema. **b.** Corte sagital en secuencia de resonancia magnética T2 que muestra una lesión puntual a nivel del segmento T3-T4 hiperintensa, sin generar efecto de masa o edema.

Discusión y análisis del caso

El HTLV-1 pertenece al género Deltaretrovirus de la subfamilia Orthoretrovirinae, es el primer retrovirus humano descubierto que infecta los linfocitos T.⁽¹⁾

La gran mayoría de los individuos infectados permanece un portador asintomático, sin embargo, aproximadamente el 2-5% desarrolla leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto (ATLL) y el 0.25-3.8% desarrolla una inflamación crónica del SNC llamada HTLV-1 paraparesia espástica tropical/mielopatía relacionada con HTLV-1.⁽¹⁾

Los primeros casos fueron descritos en Jamaica en el siglo XIX, se atribuyó la causa a una deficiencia nutricional o a una infección por treponemas, hasta que los franceses descubrieron el HTLV-1 en

los años 80. Gessain y cols establecieron en 1985 que este virus se encontraba asociado a la Paraparesia Espástica Tropical. ^(1,2,3)

Se estima que aproximadamente 20 millones de personas en el mundo están infectadas con este virus. ⁽⁴⁾

Las regiones con alta prevalencia son Japón, Suramérica, Caribe, Australia y parte de África. Es más común en mujeres y usualmente se diagnostica después de los 50 años cuando empiezan a aparecer los síntomas neurológicos. ⁽²⁾

Se transmite principalmente por contacto sexual y lactancia materna. Para persistir dentro del hospedador, HTLV-1 persigue dos estrategias: (i) expansión clonal, en otras palabras, promoción activa de proliferación mitótica de las células infectadas, pasando así provirus a células hijas, y (ii) propagación infecciosa a células no infectadas a través de un contacto de célula a célula conocido como la sinapsis virológica, ambos impulsados por la expresión de proteínas virales. ⁽⁵⁾

El HTLV-1 puede infectar cualquier célula nucleada in vitro, pero in vivo infecta al 95% los linfocitos T CD4 y en segundo lugar a los linfocitos T CD8. ⁽¹⁾

La carga proviral es el porcentaje de células mononucleares en sangre periférica con copias de ADN de HTLV-1, después de la fase aguda la carga proviral se estabiliza en un punto que es característico de cada individuo y es el factor predictor más importante de desarrollo de HAM/TSP. La carga viral depende entonces de la respuesta inmunológica del huésped ante la infección viral. ⁽²⁾

El HLA clase I de un individuo determina la eficacia de la respuesta de los

linfocitos CD8 ante el virus de la cual a su vez depende la carga proviral. ⁽⁶⁾

La infección por este retrovirus a través de la proteína Tax aumenta la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1) que facilita el paso de linfocitos infectados a través de la barrera hemato-encefalica. ⁽⁶⁾

La infiltración en la medula espinal de linfocitos infectados persistentemente activados por la proteína Tax del virus HTLV-1, induce daño en los tejidos por la secreción de IFN γ el cual a su vez según una de las hipótesis, genera un feedback positivo porque hace que los astrocitos secreten quimioquinas que reclutan en la zona aún más linfocitos activados. ⁽²⁾

La paraparesia espástica tropical/mielopatía relacionada a HTLV-1 se define como mielopatía crónica de causa infecciosa no traumática, no compresiva, que causa discapacidad lentamente progresiva, sin remisión. Se caracteriza por un inicio subagudo de debilidad y rigidez en miembros inferiores, inicialmente unilateral luego bilateral, con hiperreflexia, clonus y signo de Babinski. Es común la lumbalgia y paraparesia distal. Luego los síntomas progresan a una marcha espástica. Usualmente no se logra identificar un nivel sensitivo. Son síntomas comunes el estreñimiento, urgencia urinaria, nicturia, incontinencia urinaria y disfunción eréctil en hombres. Un 15% de los pacientes presenta vejiga flácida, con riesgo de retención urinaria y nefropatía obstructiva. ^(1,7)

En general, la carga de discapacidad tiende a ser alta con la mayoría de las personas sintomáticas que requieren asistencia con la deambulación. Usualmente desde el inicio de los síntomas al uso de silla de ruedas hay una mediana de 21 años. ^(1,2,8)

A nivel histopatológico se caracteriza por la infiltración mononuclear de linfocitos infectados en el espacio perivascular de la medula espinal. Luego de años de inflamación crónica se pueden apreciar cambios macroscópicos en RMN, hay pérdida de mielina y de axones en las columnas laterales y posteriores de la medula espinal principalmente torácica. ⁽¹⁾

El diagnóstico es claro en el contexto de un individuo seropositivo que se presenta con una paraparesia espástica progresiva crónica con una carga proviral elevada de HTLV, sin embargo, a menudo se retrasa debido al lento desarrollo de la constelación completa de síntomas y/o baja sospecha clínica. ⁽⁸⁾

Para el diagnóstico es fundamental realizar estudios de imágenes para descartar causas más comunes de mielopatías, entre las que se incluyen: esclerosis múltiple progresiva primaria, esclerosis lateral primaria, paraplejías espásticas hereditarias, degeneración combinada subaguda secundaria a mielopatía por deficiencia de vitamina B12 asociada con deficiencia de cobre, mielopatía vacuolar por VIH, sífilis y enfermedad de Lyme. ⁽⁹⁾

Diferenciarlo de la esclerosis múltiple progresiva primaria es ocasionalmente un desafío diagnóstico, ya que los dos son clínicamente indistinguibles y la mera presencia de serología positiva HTLV-I no siempre conduce a una enfermedad neurológica. La pleocitosis de LCR, cuando está presente, generalmente cae dentro de un rango similar y las bandas oligoclonales están presentes en ambos. Un estudio reciente sugiere que una alta proporción de carga proviral en LCR/ carga proviral en sangre periférica puede ayudar a distinguir estas dos patologías. En general, las cargas provirales de HTLV-I medidas en el LCR de individuos con paraparesia espástica tropical son típicamente mayores que el

doble de su carga en la sangre periférica, mientras que la proporción de cargas provirales del LCR a la sangre periférica en el LCR es típicamente menor en portadores asintomáticos. ^(2,8)

No existen signos patognomónicos, dependiendo del estadio de la inflamación puede observarse en la resonancia magnética lesiones tipo edema o atrofia en la medula espinal de longitud extensa de más 3 vertebras o inclusive las imágenes pueden estar totalmente normales. ⁽⁹⁾ Para el diagnóstico es necesario tener un resultado positivo de anticuerpos anti HTLV-1 por ELISA confirmado por western blot y/o PCR positiva por HTLV-1 en sangre o LCR. ⁽²⁾

El manejo consiste en el tratamiento de los síntomas. Por el momento el estándar de referencia del tratamiento son los esteroides que puede enlentecer el curso de la enfermedad sobre todo si se logra detectar los pacientes en la fase de inflamación antes de que empiece la atrofia irreversible la cual usualmente corresponde a menos de 3 años de inicio de síntomas. Se inicia con una dosis de carga de metilprednisolona de 1 g por día por 5 días seguido por prednisona vía oral 1 mg por kg de peso por 2 meses para luego disminuir gradualmente la dosis hasta llegar a la menor dosis de mantenimiento posible que pueda controlar los síntomas. ⁽¹⁾

Un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en Japón comparó un grupo de pacientes al cual se indicó prednisolona en dosis de 4.8 mg/d con un grupo de pacientes sin tratamiento por un tiempo de 3.4 años, se confirmó la efectividad del uso de esteroides de forma continua. Se logró demostrar que el 52% de los pacientes tratados con esteroides mejoraron el Osame Motor Disability Score (OMDS) en un corto plazo de menos de 3 años y a largo plazo los

síntomas mejoraron en un 68% de los pacientes o no presentaron cambios. ⁽¹⁰⁾

Los inhibidores de transcriptasa reversa solo han sido útiles en vitro, en vivo no se obtienen resultados. ⁽⁶⁾

Hay estudios con ácido valproico, ciclosporina, metotrexate, azatioprina, pero sin resultados satisfactorios. ⁽¹⁾

Conclusiones

La paraparesia espástica tropical/mielopatía relacionada con HTLV-1 es una entidad poco buscada. Por su prevalencia en la región del Caribe y América Latina debe considerarse un posible diagnóstico diferencial en pacientes con mielopatía crónica en quienes se hayan descartado causas más comunes.

Bibliografía

1. Satoshi Nozuma and Steven Jacobson. Neuroimmunology of Human T-Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Frontiers in Microbiology*. April 2019 | Volume 10 | Article 885
2. Charles R. M. Bangham, Abelardo Araujo, Yoshihisa Yamano and Graham P. Taylor. HTLV 1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nature reviews | disease primers 2015* Macmillan Publishers
3. Luis Cartier R. Paraparesia espástica progresiva asociada a HTLV-I en Chile: Estudio y seguimiento de 121 pacientes por diez años. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría* 2009; 47 (1): 50-66
4. Unsong Oh, Steven Jacobson. Treatment of HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: Toward Rational Targeted Therapy. *Neurologic Clinics*. 26 (2008) 781–797
5. Sonja Tattermusch y Charles R.M. Bangham. HTLV-1 infection: what determines the risk of inflammatory disease?. *Trends in Microbiology*, 2012; 20 (10) 494-500
6. Liliana Raulino Goncalvesa, Leopoldo Nelson Fernandes Barbosab, Paula Machado Ribeiro Magalhaesa, Pedro Augusto Sampaio Rocha-Filhoa. Characterization of cognitive performance and evaluation of quality of life among patients with HTLV-1. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 160 (2017) 142–146
7. Yoshimi Enose-Akahata and Steven Jacobson. Immunovirological markers in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Retrovirology* (2019)
8. Ana Paula Silva Champsa, Valéria Maria de Azeredo Passosc, Guilherme Carvalhoa, Sandhi Maria Barretod, Carla Meirellesa, Paulo Caramelli.. Cognitive impairment in HTLV-1-associated myelopathy, proviral load and inflammatory markers. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019; 84: 121-126
9. Tracey A. Cho, Shamik Bhattacharyya. Approach to myelopathy. *American Academy of Neurology*. April 2018
10. Ariella L G Coler-Reilly, Tomoo Sato, Toshio Matsuzaki, Masanori Nakagawa, Masaaki Niino, Masahiro Nagai. Effectiveness of Daily Prednisolone to Slow Progression of Human T-Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Neurotherapeutics*. 2017 Oct;14(4):1084-1094