

Caso Clínico:

Infección crónica por HTLV y sus dificultades diagnósticas.

Dra. Elisa Cabeza y Dra. Victoria Frantchez.
Cátedra de Enfermedades Infecciosas.
18/08/2017



Caso clínico.

Instituto Medicina Tropical Alexander Von Humboldt.

FP:

- 58 años. SF.
- Cerrón Candela, Lima.

MC:

- Consulta en policlínica, control.

AEA:

- Comienza hace 5 años con episodios de caídas frecuentes, diagnóstico de infección por HTLV-I.
- 4 años que deambula con apoyo.
- 2 años de paraparesia, al inicio distal que progresa rápidamente. Debilidad proximal, rigidez de dedos de pies. Dolor a nivel de articulación sacrocoxal derecha.
- 1 año de evolución de incontinencia urinaria de urgencia.
- No otra sintomatología



Caso clínico.

Instituto Medicina Tropical Alexander Von Humboldt.

EF:

- Vigíl, BOTE. No rigidez de nuca. PC sp. Motor: Paraparesia espástica, que vence gravedad. Babinski bilateral, no clonus. Hiperreflexia aquileano, rotuliano, tricipital y bicipital bilateral. Marcha a pequeños pasos. Sensibilidad: disestesias a nivel de ambos mmii. Coordinación sin alteraciones. Resto del ex físico ^{s/} alteraciones.

Paraclínica:

- TC cráneo, RM ME sin alteraciones. No se realiza estudio del LCR.
- ELISA: HTLV-I/II Reactivo. WB: Reactivo HTLV-I. VIH negativo.

Planteos diagnósticos iniciales (descartada compresión extrínseca):

- Paraparesia espástica tropical.
- Esclerosis múltiple, tumores ME, mielitis transversa, sífilis.



Introducción.

- 1er retrovirus descubierto.
- Subfamilia *Retroviridae*, género *Deltaretrovirus*.
- HTLV I y II.
- Virus ARN. ADN proviral que se integra en el genoma del hésped.
- Multiplicación y propagación a través de linfocitos CD4 y CD8.
- Propiedades oncogénicas: linfocitos T CD4 inmortalizados.
- Mecanismo autoinmune: mimetismo molecular.



Mecanismos de transmisión.

- Infección por HTLV I/II es mediada por células y NO por fuídos corporales acelulares.

TABLA 168-2 Transmisión de los virus linfotrópicos T humanos tipos I y II		
	<i>HTLV tipo I</i>	<i>HTLV tipo II</i>
Vía de transmisión		
Maternofilial		
Transplacentaria	Baja eficacia	Probable, pero no cuantificada
Lactancia materna	Eficaz	Probable, pero no cuantificada
Sexual		
Heterosexual	Eficaz	Eficaz
De varón a varón	Eficaz	Desconocida
Parenteral		
Transfusiones sanguíneas	Muy eficaz	Muy eficaz
Consumo de drogas por vía intravenosa	Eficaz	Eficaz
Cofactores de transmisión		
Elevada carga viral		
Maternofilial	Aumentada	Desconocida
Heterosexual	Aumentada	Aumentada
Enfermedades de transmisión sexual	Aumentada	Desconocida
Productos transfundidos celulares frente a plasma	Aumentada	Aumentada
Almacenamiento de la sangre en frío	Disminuida	Disminuida



Mecanismos de transmisión.

- **Transmisión vertical:**

- Aumenta con:
 - Carga proviral de la madre.
 - Duración de la lactancia.
 - Madre con paraparesia espástica tropical (PET) o al menos un episodio de Strongyloidiasis.
- Seroconversión de lactantes entre el 1^{er} y 3^{er} año de vida.
- Infección en edades tempranas aumenta el riesgo de LTA.

- **Transmisión sexual:**

- N° parejas sexuales, duración de la RS, otras ITS ulcerativas.
- Mayores de 60 años (viremias mayores).
- Mayor de hombre a mujer.

- **Transmisión por vía parenteral:**

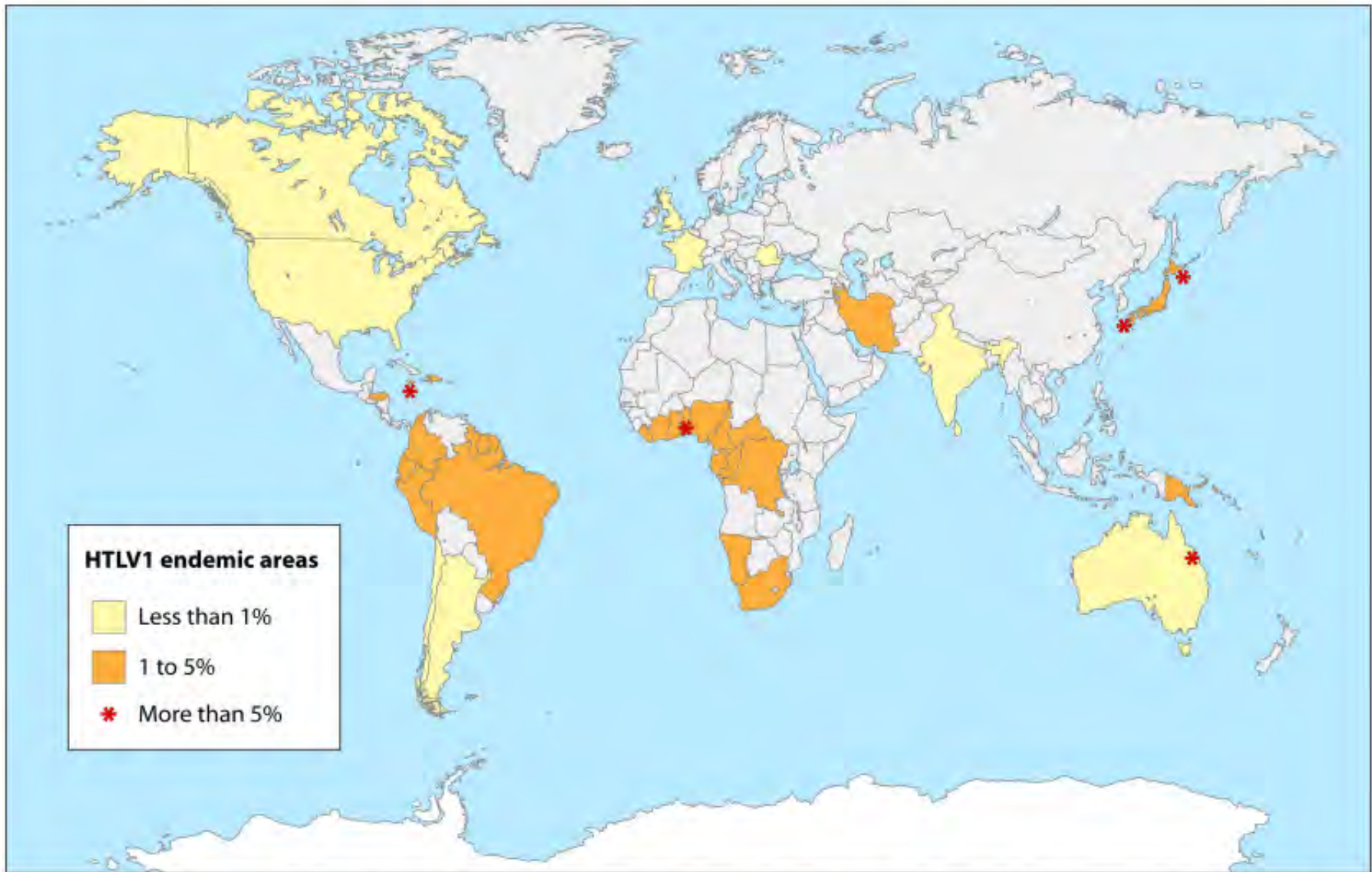
- Sangre completa (50-60%) mayor riesgo que otros hemoderivados.
- Tiempo refrigeración (mas de 1 semana).
- UDIV (> HTLV-II).



Epidemiología

- Entre 15 y 25 millones de personas infectadas en el mundo.
- El riesgo de desarrollar enfermedad asociada es del 3-5 %.
- Endémico en Japón, en África, Oceanía, el Caribe y parte de América del Sur.
- Área Endémica: 2-10% de la población adulta está infectada.
- En América del Sur: Brasil, Argentina, Colombia y Perú cumplen con esta definición.
- Prevalencia Perú: 1-2%.
- Uruguay: desconocida (0,15% último reporte, banco de sangre).
- Seropositividad: nivel SEC, menor escolarización, ITS (15%).





Casuística de interés

Mielopatía por HTLV1 / Paraparesia Espástica Tropical

A propósito de un caso clínico

HTLV1-related myelopathy/ Tropical Spastic paraparesia

Clinical case report

Dr. Pablo Catalá

Asistente de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Verónica Torres Esteche
Profesora Adjunta de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR.

Dra. Alejandra Cal
Residente de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR.

RESUMEN: Arch Med Interna 2007; XXIX (4): 106-109

Describimos el caso de un paciente joven con una paraparesia espástica, al cual se le diagnosticó mielopatía por virus HTLV1 confirmada por el hallazgo del virus en sangre y líquido cefalorraquídeo. Se indicó tratamiento corticoideo y antiretroviral con escasa respuesta terapéutica. Se realiza una revisión de esta enfermedad con especial énfasis en la importancia de este virus como responsable de varias enfermedades, y destacándose la existencia de pacientes portadores asintomáticos para los cuales aún no se ha definido una conducta terapéutica.

Palabras claves: paraparesia espástica, virus HTLV1, enfermedades de mé-

CASOS CLÍNICOS

Rev Med Uruguay 1998; 14: 69-72

Paraparesia asociada al HTLV-1. Una nueva enfermedad en Uruguay: a propósito de dos casos clínicos

Dr. Ronald Salamano¹, José Valiño², Eduardo Savio³,
Alejandro Scaramelli⁴, Marta Pietra⁵, José C. Russi⁶, Jorge Torres⁷

Resumen

Se presentan dos casos de paraparesia asociada al retrovirus HTLV-1, configurando el primero de ellos el cuadro clásico de una paraparesia espástica progresiva y el segundo una polirradiculoneuropatía de evolución crónica. Para el diagnóstico de ambos pacientes fue esencial la determinación de anticuerpos en sangre y líquido cefalorraquídeo. Se subraya en primer lugar la necesidad de incorporar al HTLV-1 como responsable de mielopatías y polirradiculoneuropatías de origen incierto y en segundo lugar su eventual respuesta positiva al tratamiento corticoideo, tal como sucede en los casos presentados.

Format: Abstract ▾

[J Acquir Immune Defic Syndr. 1992;5\(7\):743-4.](#)

HTLV-I and HTLV-II infection in Uruguay.

[Muchnik G, Bouzas MB, Zapiola I, Decaro J, García L, Gallo D, Hanson CV.](#)

PMID: 1613675

[Indexed for MEDLINE]



Catalá.P.et al. Mielopatía por HTLV1 / Paraparesia Espástica Tropical A propósito de un caso clínico. Arch Med Interna 2007; XXIX (4): 106-109.

Muchnik G. et al. HTLV-I and HTLV-II infection in Uruguay. J Acquir Immune Defic Syndr. 1992;5(7):743-4.

Salamano R.et al.Paraparesia asociada al HTLV-1. Una nueva enfermedad en Uruguay: a propósito de dos casos clínicos Rev Med Uruguay 1998; 14: 69-72.



Manifestaciones Clínicas

- Seroconversión aguda no se asocia con ningún síndrome clínico.
- Tiempo de seroconversión: 1-2 meses.
- Tiempo seroconversión a la enfermedad: 30 a 50 años.
- Riesgo desarrollar la enfermedad se asoció con: edad, vía de infección y status inmunitario.

**TABLA
168-3**

Enfermedades asociadas al virus linfotrópico T humano (HTLV)

<i>Enfermedad</i>	<i>HTLV tipo I</i>	<i>HTLV tipo II</i>
Niños		
Dermatitis infecciosa	++++	No
Linfadenopatía	++	++
Adultos		
Leucemia/linfoma T del adulto	++++	No
Mielopatía asociada a HTLV	++++	+++
Dermatitis infecciosa	+++	No
Polimiositis	++	Desconocido
Uveítis	+++	Desconocido
Artritis asociada a HTLV	++	++
Síndrome de Sjögren	++	Desconocido
Estrongiloidiasis	++	Desconocido
Neumonitis pulmonar infiltrativa	++	++
Cáncer cervical invasivo	+	Desconocido



Tabla 3. Población de pacientes del IMTAyH (1 abril 2006 – 31 marzo 2008): proporción de personas seropositivas para HTLV según el motivo de la prueba

Motivo de la prueba para HTLV	Número de personas estudiadas	Número (%) de personas seropositivas
Familiar cercano de una persona seropositiva	476	169 (36%)
Candidato a donar sangre con prueba de despistaje para HTLV-1 positiva en banco de sangre	72	44 (61%)
Sospecha de una enfermedad asociada a HTLV-1	549	134 (24%)
Paraparesia espástica tropical	112	60 (54%)
Acarosis	10	4 (40%)
Linfoma/leucemia	32	12 (38%)
Tuberculosis	11	4 (36%)
VIH	19	6 (32%)
Enfermedad oftalmológica	32	7 (22%)
Otras condiciones neurológicas	24	4 (17%)
Estrongiloidiasis	184	27 (15%)
Otras infecciones	10	1 (10%)
Dermatitis infecciosa	42	3 (7%)
Otras condiciones dermatológicas	62	4 (6%)
Otras enfermedades	11	2 (18%)



Paraparesia espástica tropical/ Mielopatía asociada al HTLV-I/II.

- Crónico, desmielinizante y progresiva (sin empujes y remisiones).
- Sexo femenino, promedio edad 45 años.
- Dificultad en la marcha, progresión paraparesia espastica, debilidad de MMII, dolor dorsal, incontinencia urinaria, impotencia sexual.
- EF: sensibilidad vibratoria alterada, hiperreflexia (MMSS casos graves), clonus. Sg de Babinski. Sacudidas exageradas de la mandíbula y ataxia. NO trastornos del ánimo.
- Diagnóstico clínico, ELISA HTLV-I/II sangre y LCR.
- Tratamiento sintomático.



Linfoma T del adulto (LTA).

·Hombres, 50 - 60 años. Diagnóstico diferencial es Linfoma no Hodgkin T.

	Latente (5%)	Crónico (19%)	Linfoma/ leucemia (19%)	Agudo (57%)
Lesiones cutáneas	+	+	+/-	+
Afectación pulmonar	+	+	-	
Visceromegalias	-	+	-	++
Linfoadenopatías	-	+	+	++
Lesiones osteolíticas	-	-	-	++
Curso	Menos agresivo	Supervivencia 24 m	Supervivencia 10 m	Supervivencia 6m
LDH	↑	↑		
Ca				↑



Otras manifestaciones clínicas.

- **Uveítis HTLV-I:**

- Curso indolente.
- 30-40% de las uveítis idiopáticas en áreas endémicas.
- 60% ADN proviral en humor vítreo.
- Opacidades vítreas, iritis, vasculitis en retina.
- Uni/bilateral.
- Mejora con corticoides.

- **Infección asintomática:**

- Donación de sangre.
- Control clínico cada 6 – 12 meses.
- Despistar elementos de LAT o PET.
- Consejería.
- Estudio a familiares y parejas.

Nakao K, et al. Systemic diseases in patients with HTLV-1-associated uveitis. Br J Ophthalmol 2017;0:1–4.

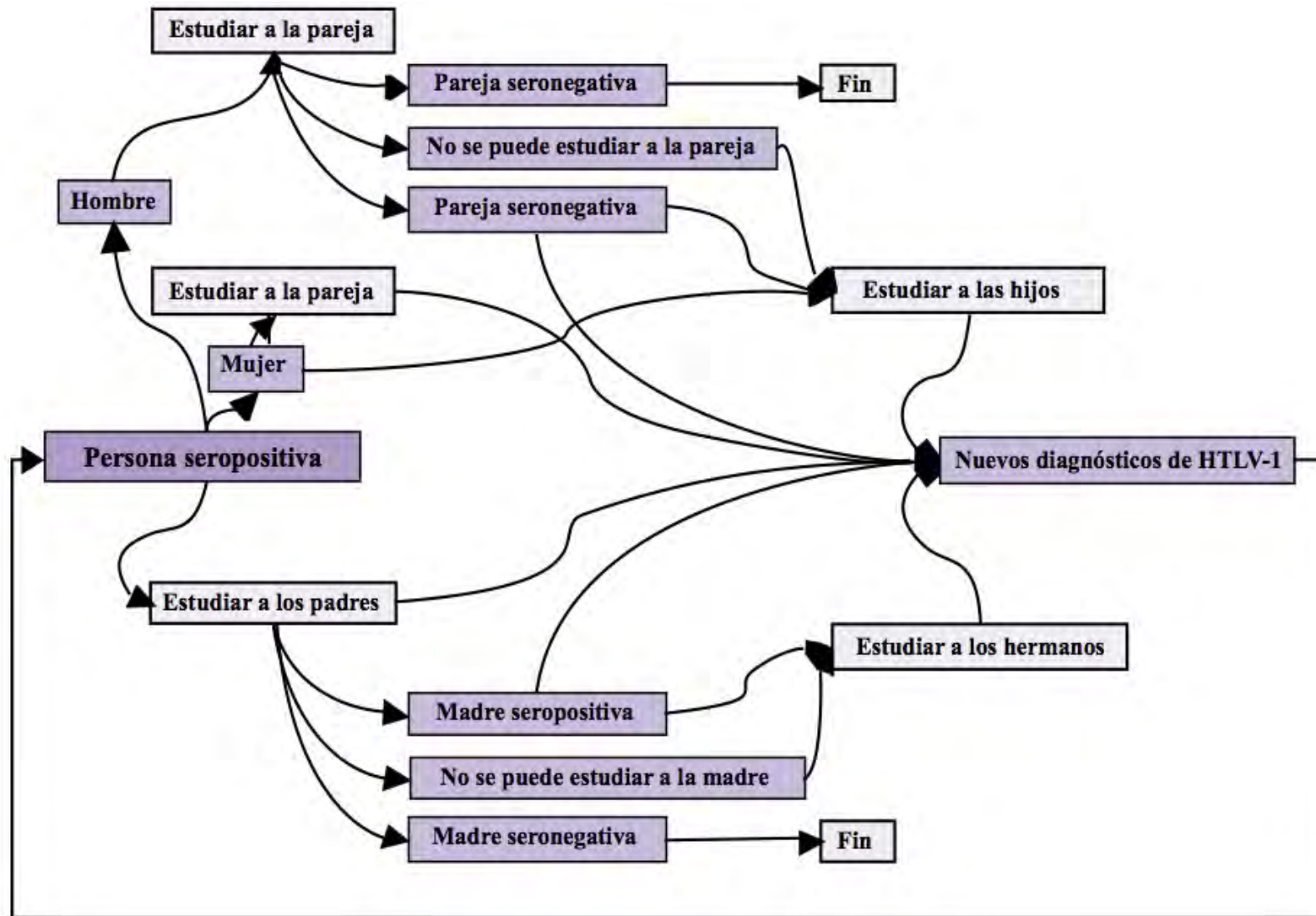
Takeda A, et al. Epidemiology of Uveitis, Caused by HTLV-1, Toxoplasmosis, and Tuberculosis; the Three

Leading Causes of Endemic Infectious Uveitis in Japan. Ocular Immunology & Inflammation, 2016; 00: 1–5

Utsch, D. Et al. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1-Associated Diseases. CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, 1; 577–589. 2010



Estudio de infección crónica asintomática. Áreas endémicas.



Diagnóstico Serológico.

- **Inmunoanálisis enzimático (ELISA):**
 - Cribado.
 - Elevadas sensibilidad y especificidad (áreas endémicas).
 - No diferencia HTLV-I de II por reacción cruzada de los Ac.
 - Contamos en Uruguay, técnica en Banco de Sangre.
- **Aglutinación de partículas:**
 - Cribado. Sólo HTLV-I.
- **Western Blot:**
 - Confirmatorio. Técnica de referencia.
 - Diferencia HTLV-I de II.
 - Indeterminado en áreas de baja prevalencia.
 - No contamos en Uruguay.
- **Inmunofluorescencia indirecta (IFI):**
 - Confirmatorio como alternativa. Disponible en Uruguay.
- **Cuando no se dispone de WB, combinación de técnicas de cribado.**



Diagnóstico por técnicas moleculares: PCR.

- Disponible en Uruguay, cuantitativa y cualitativa.
- **Limitaciones:**
 - Poblaciones de bajo riesgo (probabilidad pretest muy baja): falsos negativos.
 - Poblaciones de alto riesgo: falsos positivos.
 - Número de células infectadas bajo.
 - El HTLV-1 intracelular: carga viral indetectable.
 - Estimar la CV: la carga proviral.
 - Proporción de células mononucleares de sangre periférica que contiene el ADN proviral.
 - Nuevas técnicas estandarizadas (Roche) mayor rendimiento.



¿Que hacer frente a una serología reactiva para HTLV-I/II en Uruguay?

- Establecer probabilidad pre-test y factores de riesgo.
- Confirmar un resultado a través de combinación de técnicas de cribado o a través de PCR.
- Donantes: frecuentemente falsos positivos por ELISA con WB o IFI indeterminados.
- Indeterminados por WB (probabilidad pretest):
 - 0,02 % áreas no endémicas.
 - 10-50 % áreas endémicas.
- Combinación de 2 técnicas de screening (ELISA + IFI) aumenta el VPP, disminuyendo los falsos positivos.
- Aglutinación de partículas: No detecta HTLV-II.
- Consejería y Seguimiento.
- Ofrecer estudio para HTLV-I/II a familiares cercanos (padres, hermanos/as, hijos/as, pareja)

Gessain, A. et al. Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects. *Revue Neurologique*. 2012; 168; 257-269.

Campos K. et al. Comparative performances of serologic and molecular assays for detecting HTLV1 and HTLV 2 in patients infected with HIV-1. *Braz J Infect Dis*. 2017; 2 (3): 297-305.

Moreno C. et al . Diagnóstico serológico de HTLV-1/2: combinación de técnicas de tamizaje para definir el estatus serológico en donantes de sangre. *Rev Argent Microbiol*. 2013;45(3):165-168



Recomendaciones en infección crónica asintomática. Áreas endémicas.

Fase	Recomendaciones	Comentarios
Prevención de transmisión	No donar sangre	
	No dar lactancia	O dar de lactar por un período menor de 6 meses
	Usar preservativos	
	Ofrecer prueba de HTLV-1 a los familiares cercanos	Con énfasis en mujeres en edad reproductiva (oportunidad de prevención) HTLV-1 no es una indicación para una cesárea No se justifican medidas extraordinarias durante el parto ni durante una cirugía
Diagnóstico	Repetir un ELISA reactivo	Un ELISA repetidamente reactivo se considera positivo
	En personas con ELISA positivo: prueba de confirmación serológica o molecular	Para confirmar el diagnóstico y para distinguir HTLV-1 de HTLV-2
	En caso de resultado indeterminado: referir a centro especializado	
	Brindar consejería post-test clara y correcta	
Seguimiento	Diagnóstico y tratamiento temprano de complicaciones infecciosas	Seguimiento después del tratamiento para detectar y diagnosticar recaídas
	Manejo sintomático de las enfermedades inflamatorias	
	Referir a personas con sospecha de una neoplasia a un centro especializado	Signos de ATLL: lesiones cutáneas, linfadenopatía, hipercalcemia, hemograma anormal, entre otros



Bonus track ...



Caso clínico 2.

Instituto Medicina Tropical Alexander Von Humboldt.

- 30 años. SM.

AP:

- Infección por HTLV-I diagnosticada hace 12 años, al inicio de la paraparesia espástica tropical, actualmente en fase espástica, imposibilidad de deambular. Lactancia hasta los 4 años.

AF:

- Madre con paraparesia espástica tropical.
- 3 de 4 hermanos con infección por HTLV-I/II. 2 con paraparesia espástica tropical y 1 con infección crónica asintomática.

AEA:

- **11/2015:**

Lesiones generalizadas hipopigmentadas, tipo placas, indoloras, de 1 año de evolución, a nivel de MMII, MMSS, región interescapular y cuello. Placas eritematosas de aspecto en papel de cigarrillo en ambos glúteos y cara interna de muslos.



- Biopsia de piel: infiltración linfoide dérmica atípica epidermotropa. IHQ: CD3+, CD4+, CD25+, CD8-, CD7-.
- Frotis de sangre periférica: 8% de linfocitos atípicos lobulados (trebolados).
- Citometría de flujo de sangre periférica: presencia de células T con fenotipo aberrante compatibles con LTA.
- Con diagnóstico de Linfoma T del adulto, se solicitan serologías: HTLV-I/II: reactivo 137 UI/I, VIH, VHC, VHB y VDRL no reactivos.
- TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis sin alteraciones.
- PAMO: Infiltración por proceso linfoproliferativo T.



- Se evaluó en conjunto hematología/Infectología, se inició en 12/2015 PUVA terapia (10 sesiones), AZT, IFN alfa-2b.
- Mejoría de lesiones, posteriormente abandono de los controles. Reiniciándolos 05/2016, CV HTLV1: 179.000 copias/ml. Recidiva de las lesiones.
- Recibe 20 sesiones de PUVAterapia, IFN alfa 2b 3 millones UI trisemanal por 6 meses y reinició AZT.
- Excelente evolución posterior con resolución de lesiones, a pesar del tratamiento persistió con CV elevadas para HTLV1 por cual se agrega a la zidovudina, lamivudina. Posteriormente CV indetectables.
- Actualmente concurre a control para reiniciar sus controles en HCH bajo tratamiento con AZT/3TC, baclofeno.



Caso clínico 3.

Instituto Medicina Tropical Alexander Von Humboldt.

FP:

- 65 años, SF.
- Lima- Huaura
- Vendedora de papa Uamantayga

AP:

- Infección por HTLV1 diagnosticada hace 10 años en el contexto de disminución de fuerzas de MMII y caídas frecuentes. Uveítis crónica OI por HTLV-I, en tratamiento con vit D i/m mensual. En tratamiento con gabapentina y baclofeno.
- En seguimiento ambulatorio en policlínica de infectología por diarrea crónica. Deposiciones líquidas de 6 meses de evolución, en alguna oportunidad refiere rectorragia. 15- 20 deposiciones/día.



- Se solicita hemograma que evidencia hipereosinofilia de 1010 eosinófilos/mm³, Hb 10,4 g/dl. Micorcítica, hipocrómica.
- FCC sin lesiones evidenciables.
- Coprocultivo sin desarrollo de enteropatógenos.
- Coproparasitario: Se evidencian quistes de *Endolimax nana*, *Blastocystis hominis*. Búsqueda de *Strongyloides spp*: se evidencian larvas pertenecientes al género *Strongyloides stercoralis* en el estudio de Harada-Mori y en el método de Baermann.
- Se inicia tratamiento con tiabendazol a dosis de 25 mg/kg por 3 días.





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2017.

