

Caso Clínico

## **Mielopatía asociada a virus linfotrópico humano de células T tipo 1 en el Paraguay. Reporte de caso**

### **Myelopathy associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 in Paraguay. A case report**

Dora Montiel-Jarolin<sup>1</sup> 

Elvis Javier Ibáñez Franco<sup>1</sup> 

Maida Morel Pirelli<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Centro Médico Nacional-Hospital Nacional, Departamento de Medicina Interna. Itauguá, Paraguay.

<sup>2</sup>Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Centro Médico Nacional-Hospital Nacional, Departamento de Neurología. Itauguá, Paraguay.

**Editor responsable:** Dr. Ángel Ricardo Rolón Ruíz Díaz 

## **RESUMEN**

La mielopatía asociada con infección por HTLV-1 o paraparesia espástica tropical es una enfermedad crónica degenerativa del sistema nervioso central que afecta principalmente la médula espinal, una enfermedad rara en nuestro medio.

El caso se trata sobre una mujer de 65 años, que acude con un cuadro de 2 años de evolución con disminución de la fuerza muscular de miembros inferiores progresiva hasta impedir la marcha, se acompaña de incontinencia urinaria y fecal, y hormigueo en miembros inferiores.

**Autor de Correspondencia:** Dr. Elvis Javier Ibáñez Franco. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Centro Médico Nacional-Hospital Nacional, Departamento de Medicina Interna. Itauguá, Paraguay.

Correo electrónico: [ibanezfrancoelvisjavier@gmail.com](mailto:ibanezfrancoelvisjavier@gmail.com)

**Artículo recibido:** 23 de febrero de 2022. **Artículo aprobado:** 14 de junio de 2022

 Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de [Licencia de Atribución Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se acredite el origen y la fuente originales.

**Como citar este artículo:** Ibáñez Franco EJ, Montiel-Jarolin D, Morel Pirelli M. Mielopatía asociada a virus linfotrópico humano de células T tipo 1 en el Paraguay. Reporte de caso. Rev. Nac. (Itauguá). 2022;14(1):075.083.

Examen físico neurológico: disminución de fuerza muscular en miembros inferiores (2/5), reflejos osteotendinosos exaltados en miembros inferiores, Babinsky bilateral, hipostesia en cara lateral de piernas y dorso y planta de los pies, clonus patelar, y sin nivel sensitivo. En estudios paraclínicos: líquido cefalorraquídeo con citoquímico (proteínas ligeramente aumentada) y citológico normal, ausencia de bandas oligoclonales, serología HIV negativo, perfil autoinmune negativo. Electromiografía normal, tomografía de cráneo, tórax y abdomen normal. Resonancia magnética cerebral y medular normal al principio, los cuales fueron repetidos al cabo de 8 meses y se observan lesiones inflamatorias en cerebro y médula espinal. PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en sangre para HTLV-1 positiva.

La paciente fue tratada con pulsos de metilprednisolona, seguido de prednisona oral y azatioprina por 3 meses sin respuesta favorable y con efectos secundarios a los corticoides por lo que se suspende. Se inició inmunoglobulina IV 400mg kg/p/mensual por 3 meses, sin respuesta. Se inicia rituximab 500mg cada 15 días hace 1 mes y evaluar la respuesta en los controles sucesivos.

**Conclusión:** La mielopatía asociada a virus linfotrópico humano de células T tipo 1(HTLV-1) o paraparesia espástica tropical (MAH/PET), debe ser considerado en el diagnóstico diferencial en un paciente con mielopatía en el Paraguay.

**Palabras clave:** mielopatía, paraparesia, HTLV-1.

## ABSTRACT

Myelopathy associated with HTLV-1 infection or tropical spastic paraparesis is a chronic degenerative disease of the central nervous system that mainly affects the spinal cord, it is a rare disease in our setting.

This case involves a 65-year-old woman, who presented with a 2-year history of progressive decrease in muscle strength of the lower limbs until it prevented her from walking, accompanied by urinary and fecal incontinence, and tingling in the lower limbs. Neurological physical examination: decreased muscle strength in the lower limbs (2/5), increased osteotendinous reflexes in the lower limbs, bilateral Babinsky, hypoesthesia in the lateral aspect of the legs and the back and soles of the feet, patellar clonus, and no sensory level. Ancillary studies: normal cytochemical and cytological cerebrospinal. Fluid (slightly increased protein), absence of oligoclonal bands, negative HIV serology, negative autoimmune profile. Normal electromyography, normal tomography of the skull, thorax, and abdomen. Magnetic resonance imaging of the brain and spinal cord was normal at the beginning, when repeated after 8 months, inflammatory lesions in the brain

and spinal cord were observed. PCR (polymerase chain reaction) in blood for HTLV-1 were positive.

The patient was treated with methylprednisolone pulses, followed by oral prednisone and azathioprine for 3 months without a favorable response and with corticosteroid side effects, so this treatment was discontinued. IV immunoglobulin 400mg kg/p/monthly for 3 months was started, with no response. Rituximab 500mg every 15 days was started 1 month ago, with the response to be evaluated in successive follow-up visits.

**Conclusion:** myelopathy associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) or tropical spastic paraparesis (MAH/PET), should be considered in the differential diagnosis in a patient with myelopathy in Paraguay.

**Keywords:** myelopathy, paraparesis, HTLV-1.

## INTRODUCCIÓN

La mielopatía asociada a virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1) o paraparesia espástica tropical es una enfermedad crónica degenerativa del sistema nervioso central (SNC) que afecta principalmente la médula espinal<sup>(1)</sup>.

El virus HTLV-1 es un retrovirus humano e infecta a aproximadamente 10 a 20 millones de personas en todo el mundo<sup>(2)</sup>. Predomina en el sexo femenino 3:1<sup>(3)</sup>. La mayoría de las personas infectadas son portadoras asintomáticas del virus, solo el 4 % desarrolla mielopatía/paraparesia espástica tropical asociada a HTLV-1 (MAT/PET), es una enfermedad neurológica crónica y progresiva que progresa lentamente sin remisión, y se caracteriza por infiltrados inflamatorios perivasculares, lesiones inflamatorias crónicas del SNC que afectan sobre todo a la médula espinal. Se detecta una alta carga proviral de HTLV-1, niveles elevados de anticuerpos contra los antígenos de HTLV-1 y proteínas aumentadas en el líquido cefalorraquídeo (LCR)<sup>(2)</sup>.

El SNC, produce respuestas inmunitarias a diversas infecciones virales del SNC, se ha demostrado que la patogenia de MAH/PET implica una respuesta inflamatoria en el SNC, con infiltrados inflamatorios perivasculares en el cerebro y la médula espinal<sup>(2,4)</sup>.

El virus es endémico en el sur de Japón, América central y del sur (Brasil, Colombia, Perú), Caribe y algunas regiones de África<sup>(5,6)</sup>. En Paraguay son pocos los casos de infección por este virus; en un estudio realizado en el banco de sangre del Hospital Nacional (Itaiguá, Paraguay) se detectó una prevalencia de 0,37 % (61 casos positivos de 16.100 donantes)<sup>(7)</sup>; en otro centro de referencia fue del 0,10 % (21 casos positivos de 21.428)<sup>(8)</sup>.

En nuestro país la MAH/PET es casi inexistente, hasta la fecha se ha reportado un solo caso en el año 2015, aunque los detalles de su recuperación neurológica no fueron abordados en el reporte<sup>(9)</sup>. Es así que este es el segundo caso reportado en nuestro país de MAH/PET.

El HTLV-1 es el agente etiológico de dos enfermedades graves principalmente: una linfoproliferación maligna de células T CD4 (+), de muy mal pronóstico, denominada leucemia/linfoma de células T adultas (ATLL), y una neuromielopatía crónica denominada paraparesia espástica tropical/mielopatía asociada al HTLV-1 (TSP/HAM)<sup>(10)</sup>. En pacientes con mielopatía es necesario considerar al virus HTLV-1 como agente etiológico en nuestro país.

El objetivo de este estudio es presentar una paciente con mielopatía asociada al HTLV-1 tratada en el Hospital Nacional en febrero 2022.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 65 años, procedente de Asunción, portadora de síndrome depresivo hace 9 años, bajo tratamiento psiquiátrico con zolpidem, carbamazepina y quetiapina. Consulta por cuadro de 2 años de evolución que inicia con disminución de la fuerza muscular de miembros inferiores progresiva hasta impedir la marcha, se acompaña de incontinencia urinaria y fecal, hormigueo en miembros inferiores con dolor tipo quemante a ese nivel. Niega fiebre, pérdida de peso y otros síntomas. Examen físico: mujer adulta, sexo femenino, delgada, lucida, colaboradora, adopta en el lecho el decúbito dorsal activo indiferente, a nivel neurológico se constata disminución de fuerza muscular en miembros inferiores (2/5), reflejos osteotendinosos exaltados en miembros inferiores, esbozo de Babinski bilateral, hipostesia en cara lateral de piernas, y planta de los pies, clonus patelar, y sin nivel sensitivo. Resto del examen físico sin datos de valor. Se realizaron pruebas de laboratorio y de imágenes.

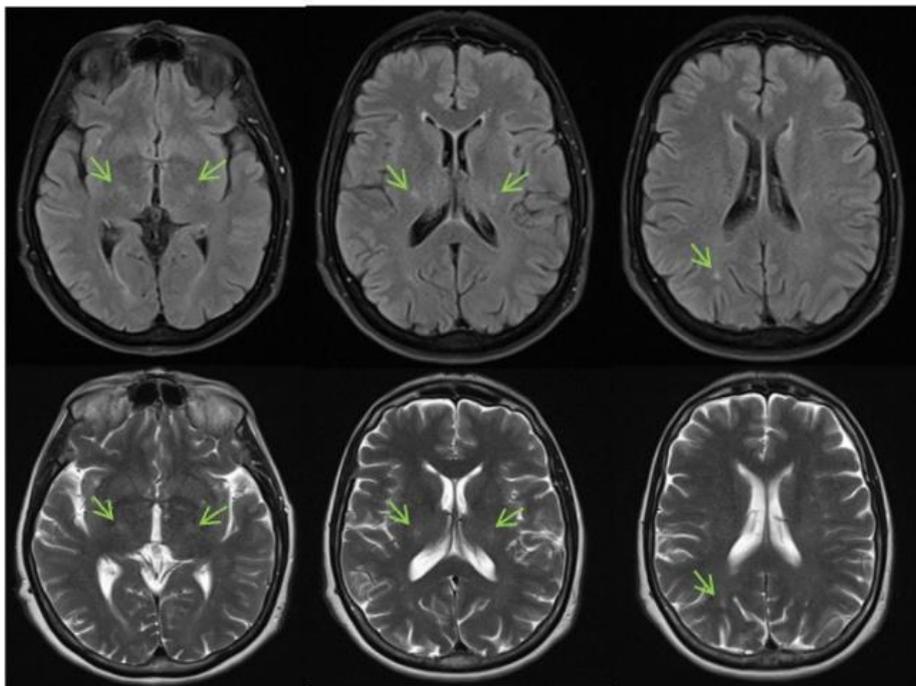
**Pruebas laboratoriales:** Hemoglobina: 12,4 g/dl, Hematocrito: 37 %, glóbulos blancos: 5.610/mm<sup>3</sup>, glóbulos rojos: 4.270.000/mm<sup>3</sup>, neutrófilos: 57 %, linfocitos: 57 %, eosinófilos: 2 %. VCM: 87. Plaquetas 159.000, glucemia: 85 mg/dl, urea: 39 mg/dl, Creatinina 0,6 mg/dl, ácido úrico 2,5 mg/dl, GOT: 23 U/L, GPT: 12 U/L. Colesterol: 172 mg/dl, triglicéridos: 158 mg/dl. HDL: 30 mg/dl, LDL: 103 mg/dl, calcio: 9 mg/dl, fosforo 3,7 mg/dl, magnesio 2,1 mg/dl, sodio: 139 mg/dl, potasio: 4,4 meq/L, cloro: 105 mmol, TSH: 1, 24 UI/ml (VN: 0,37-4,7UI/ml), T3: 47 ng/dl (VN: 45-132 ng/ml) , T4 libre: 0, 88 ng/dl (VN: 0,7-1,8 ng/dl), Vitamina B12: superior a 1000 pcg/ml (VN: 280-1.500 pcg/ml), ácido fólico: 11 ng/ml VN: 2,7-17 ng/ml), Vitamina D: 31 ng/ml (VN: 30-40 ng/ml), PCR: 2 mg/ml, FR: 42 UI/ml, ANA; anti DNA; ANCA C y P: negativos, C3: 109 mg/dl (88-165 mg/dl), C4: 35 mg/dl (14-44 mg/dl), serología HIV negativo, VDRL negativo, anticuerpo anti acuaporina 4 negativo.

PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en sangre para HLTV-1 positiva.

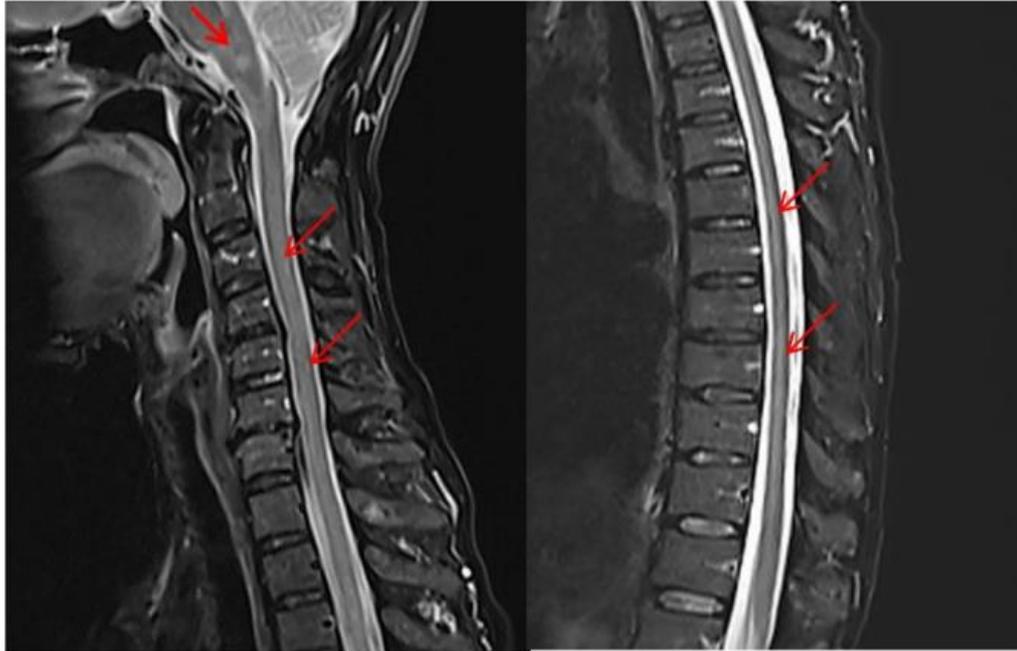
Líquido cefalorraquídeo (LCR); citoquímico: aspecto límpido, color, transparente, proteína: 91 mg/dl (12-60 mg/dl), glucosa: 50 mg / dl (40-70). Electroforesis de las proteínas del LCR no se detectan bandas oligoclonales. PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en LCR para HLTV-1 no se realizó.

### Estudios de imágenes:

- **TAC de tórax:** sin hallazgos patológicos.
- **TAC de abdomen:** vejiga de aspecto neurogénico.
- **TAC de cráneo:** no se observa lesiones.
- **RMN cerebral sin contraste (octubre 2019):** sin hallazgos patológicos.
- **Electroencefalograma (octubre 2019):** signos de irritación cortical. Focos de ondas lentas parietal posterior derecho.
- **Angioresonancia (octubre 2019):** no muestra alteraciones de interés patológico.
- **RMN cerebral sin contraste (junio 2020):** discretas hiperseñales peri ventriculares a nivel supratentorial visualizadas en T2 y Flair
- **RMN cerebral y cervical con contraste (julio 2020):** se observa lesiones inflamatorias a nivel cerebral inespecíficas y lesión inflamatoria cervical. (Figura 1 y 2).



**Figura 1:** RMN nuclear en T2 y Flair. Se observan lesiones hiperseñales inespecíficas periventriculares (flechas).



**Figura 2. RMN medular en T2.** Se observan lesiones hiperseñales a lo largo de la médula espinal que corresponde a lesión extensa centromedular de aspecto parcheado que se extiende desde la unión bulboprotuberancial hasta D2 aproximadamente (flechas).

Se plantea el diagnóstico de mielopatía por HTLV-1, se inició tratamiento con prednisona 1mg/kg/p/día por 4 semanas y luego descenso gradual, asociado a azatioprina, sin mejoría del cuadro y con efectos colaterales por los corticoides, por lo cual se suspende y se inicia inmunoglobulina IV 400mg/kg/p/ mensual, que recibió por 3 meses sin respuesta por lo que se suspende y se inicia rituximab 500mg cada 15 días hace 1 mes y se espera evaluar la respuesta en los controles sucesivos.

## DISCUSIÓN

En nuestra paciente se descartaron la mayoría de las patologías que puedan explicar el cuadro clínico. La esclerosis múltiple primaria progresiva, puede ser confundida con la mielopatía espástica tropical, esta entidad fue descartada en nuestra paciente, ya que no se detectó bandas oligoclonales en LCR y el anticuerpo anti acuaporina 4 fue negativo.

Otras afectaciones neurológicas con presentación clínica similar son la mielopatía vacuolar por VIH, la cual fue descartada, la serología para VIH fue negativa. Las afecciones neurológicas de origen carencial también fueron descartadas (ácido fólico y vitamina B12 con valores normales). La electromiografía fue normal, descartando lesión nerviosa periférica. Se realizó PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en sangre para HTLV-1 la cual fue positiva por lo que se planteó el

diagnostico de mielopatía asociada al HTVL-1 por el cuadro clínico a pesar de no disponerse de la PCR en LCR.

La paciente niega haber viajado a zonas endémicas y de haber recibido trasfusión de hemoderivados, este último es considerado un medio de transmisión, junto con la transmisión vertical y la sexual<sup>(10)</sup>. Si bien en nuestro país se ha reportado un solo caso de mielopatía asociada al HTLV-I, la seroprevalencia en nuestro banco de sangre fue de 0,37 %<sup>(7)</sup> y en otro banco de sangre de referencia fue de 0,10 %<sup>(8)</sup>.

Los criterios diagnósticos de MAH/PET incluyen: paraparesia espástica progresiva sin remisión, signos o síntomas sensitivos leves y sin nivel sensitivo, puede existir signos o síntomas urinarios o de esfínter anal, y presencia de anticuerpos anti-HTLV-1 en suero y/o LCR o PCR positiva para HTLV-1 en suero o LCR<sup>(1)</sup>. Nuestra paciente reúne los criterios diagnósticos para esta enfermedad. En la actualidad no existe un tratamiento específico para la MAH/PET, sin embargo, se han estudiado múltiples tratamientos, ninguno de ellos son completamente exitosos<sup>(10,11)</sup>. Se han probado el interferón alfa y beta, los inmunomodulares, inmunoglobulinas endovenosas, antirretrovirales como la lamivudina, tenofovir y zidovudina, y el ácido valproico, y han demostrado ser poco efectivos en el tratamiento<sup>(12)</sup>. El tratamiento oral con esteroide demostrado mejoría en la función motora, sobre todo en fases tempranas<sup>(1)</sup>.

En la actualidad se encuentra en curso un ensayo clínico fase IIB para analizar la efectividad de la prednisona oral en la progresión de la enfermedad, y el anticuerpo monoclonal mogamulizumab ha mostrado tener buenos resultados disminuyendo la carga viral y mejorando la función motora<sup>(1)</sup>. El raltegravir se ha utilizado en casos seleccionados de pacientes y ha mostrado reducir la carga viral en algunos pacientes, sin embargo, los síntomas neurológicos se mantuvieron estables<sup>(13)</sup>.

Nuestra paciente fue tratada con pulsos de metilprednisona, seguido de prednisona oral y azatioprina por 3 meses sin respuesta favorable y con efectos secundarios a los corticoides por lo que se suspende. Se inició inmunoglobulina IV 400mg kg/p/mensual por 3 meses sin respuesta. Seguidamente se inició rituximab 500mmg/ cada 15 días hace 1 mes, con evaluación de la respuesta en los controles sucesivos.

Entre las limitaciones del caso reportado se puede señalar que no se pudo realizar la PCR para el virus HTLV-1 en el LCR (no se realiza en nuestro país). Como fortaleza se puede mencionar que es el segundo caso de mielopatía asociado al virus HTLV-1 reportado en el Paraguay.

## CONCLUSIÓN

La MAH/PET es una enfermedad casi inexistente en nuestro país, sin embargo, queda demostrado que, a pesar de no ser endémico en nuestro medio, se puede observar este tipo de afecciones del sistema nervioso. Este es el segundo caso reportado de la enfermedad. Es por eso que debemos tener presente a esta patología ante la presencia de afecciones neurológicas que incluyan los síntomas antes mencionados.

### Declaración de contribución de autores:

Todos los autores han contribuido en la elaboración del caso clínico, en la revisión bibliográfica y la aprobación para su publicación.

## REFERENCIAS

1. Acuña M, Llanos T, Jm M, Acuña JM, Llanos VT, Montaña JM. Mielopatía asociada con infección por HTLV-1: paraparesia espástica tropical Myelopathy associated with HTLV-1 infection: tropical spastic paraparesia. *Acta Neurol Colomb* [Internet]. 2021;37(1):40–6. doi: 10.22379/24224022323.
2. Enose-Akahata Y, Jacobson S. Immunovirological markers in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Retrovirology*. [Internet] 2019. [cited 2022 Feb 22];16(1):1–14. doi: 10.1186/s12977-019-0499-5.
3. Matsuura E, Nozuma S, Tashiro Y, Kubota R, Izumo S, Takashima H. HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): A comparative study to identify factors that influence disease progression. *J Neurol Sci* [Internet]. 2016 [cited 2022 Feb 22];371:112–6. doi: 10.1016/j.jns.2016.10.030.
4. Quintas S, Moreno T, Lobo Antunes N, Levy Gomes A. Paraparesia espástica tropical/mielopatía asociada al HTLV-I en la infancia. Caso clínico y revisión bibliográfica. *Rev neurol (Ed impr)*. 2004;39(12):1133–6.
5. Takatani M, Crispim ME, Fraiji N, Stefani MMA, Kiesslich D. Clinical and laboratory features of HTLV-I asymptomatic carriers and patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis from the Brazilian Amazon. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2017;59:1-9. doi: 10.1590/S1678-9946201759005.
6. Schwalb A, Pérez-Muto V, Cachay R, Tipismana M, Álvarez C, Mejía F, *et al*. Early-onset HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Pathog* 2020;9:(6):450 [Internet]. 2020 [cited 2022 Feb 22]. doi: 10.3390/pathogens9060450.

7. Real Delor R, Moral A, Pérez L. Prevalencia de virus lifotrópico humano en dondantes de sangre del Hospital Nacional. Paraguay. Rev Médica la Paz [Internet]. 2016 [cited 2022 Feb 22]; 22(1):5-12. Disponible en: [http://scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-89582016000100002](http://scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582016000100002).
8. Rodríguez-Leiva RR, Rios-González CM. Seroprevalencia de marcadores para infecciones transmisibles por transfusión en donantes de un hospital de referencia nacional de Paraguay, 2016. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2020;18(1): 61-68. [cited 2022 Feb 22]. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v18n1/1812-9528-iics-18-01-61.pdf>
9. Ortiz BDM, Riveros R, Medina R, Morel M. Infective Dermatitis in an adult patient with HTLV-1. Am J Dermatopathol [Internet]. 2015 [cited 2022 Feb 22];37(12):944. doi: 10.1097/dad.0000000000000312.
10. Gessain A, Mahieux R. Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects. Rev Neurol (Paris) [Internet]. 2012 [cited 2022 Feb 22];168(3):257–69. doi: 10.1016/j.neurol.2011.12.006.
11. Nakamura T, Nishiura Y, Eguchi K. Therapeutic strategies in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). Cent Nerv Syst Agents Med Chem. 2012;9(2):137–49 . doi: 10.2174/187152409788452090.
12. Javier F, Artal C. Immunopathogenesis and treatment of the myelopathy associated to the HTLV-I virus. 2009;48:147-155 [cited 2022 Feb 21]. doi: 10.33588/rn.4803.2008650.
13. Enose-Akahata Y, Billieux BJ, Azodi S, Dwyer J, Vellucci A, Ngouth N, *et al*. Clinical trial of raltegravir, an integrase inhibitor, in HAM/TSP. Ann Clin Transl Neurol [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 22];8(10):1970–85. doi: 10.1002/acn3.51437.