

Asociación entre la infección por el virus linfocitotrópico tipo I (HTLV-I) y la paraparesia espástica del Pacífico.

Vladimir Zaninovic, M.D.¹, César Arango, M.D.², Robin Biojó, M. D.³, Hernán Ramírez, M.D.⁴ e Isabella Borrero, Biol, Mg. Sc.⁵.

RESUMEN

Se revisa la información sobre la paraparesia espástica del Pacífico (PEP) y la paraparesia espástica tropical (PET). Dada la alta positividad de anticuerpos contra el virus HTLV-I en pacientes con PEP de Colombia y con PET de Jamaica, Martinica y Japón se considera que el virus HTLV-I sería el agente causal de la enfermedad. Se revisan la epidemiología y la información reciente sobre el virus HTLV-I. Se informan los resultados de un estudio de casos y controles realizado en Tumaco (costa pacífica de Colombia), que indican una relación causal entre el virus HTLV-I y la PEP. Se hacen algunas consideraciones terapéuticas y se propone el nombre de mieloneuropatía asociada con retrovirus (MAR) a esta entidad clínica de distribución mundial.

Entre 1980 y 1986 se encontraron en el sur de la costa colombiana del Pacífico 77 casos de paraparesia espástica del Pacífico (PEP), cuyas características se publicaron recientemente^{1,2}. En Africa, Jamaica, Martinica, India, Islas Seychelles³ y Japón⁴ se informaron casos de una enfermedad similar a la que se llamó respectivamente, paraparesia espástica tropical (PET) y mielopatía asociada con el virus linfocitotrópico humano tipo I (siglas en inglés, HAM).

En un principio se consideró la posibilidad que los treponemas pudieran causar la enfermedad. Esta hipótesis se apoyó en el hallazgo de serología positiva (FTA-ABS y MHA-TP) en algunos casos de Colombia y Jamaica⁵. Sin embargo, al estudiar el líquido cefalorraquídeo (LCR) de 27 enfermos colombianos y 18 de Jamaica, tan sólo en 1 de los primeros se encontraron anticuerpos antitreponémicos medibles por la técnica FTA-ABS⁵. Este hecho hace improbable que alguno de este grupo de agentes sea la causa de la enfermedad neurológica.

En personas con PEP se encontró que 3 sueros y 16 de 22 LCR tenían anticuerpos IgG contra el virus humano linfocitotrópico tipo I (HTLV-I)⁵. Hallazgos similares se hicieron en pacientes con PET de Colombia y Jamaica⁵, Martinica⁶ y Japón⁴. Sin embargo, ninguno de estos datos demuestra que la infección por este virus esté más frecuentemente asociada con la enfermedad en la población general, pues la presencia del virus podría ser endémica y no tener relación con ella.

El HTLV-I también se ha asociado con leucemias agudas y linfomas de células T del adulto (ATLV) y se ha encontrado en el sur de Japón, Islas del Caribe, sur de los Estados Unidos, Centro y Suramérica, inclusive en Colombia⁷, Africa, Oriente Medio, India y Lejano Oriente⁸.

El virus se transmite por contacto sexual, transfusiones de sangre, uso de agujas contaminadas y por contacto perinatal⁹. Los miembros de la familia, inclusive el cónyuge y los hijos de un caso, tienen un mayor riesgo de estar infectados que la población general⁸.

El HTLV-I pertenece a la familia de los retrovirus. Estos tienen una enzima, la "reverse transcriptase" (RT) que en el citoplasma de la célula huésped transcribe el ARN viral en ADN complementario de una banda. A partir de ésta se sintetiza el ADN de banda doble, llamado "provirus". Parte de él se incorpora al cromosoma de la célula huésped. El ADN luego se transcribe a ARN-m, por medio de la polimerasa del ARN del huésped. El ARN-m se modifica en sus extremos y se transforma en ARN-m viral específico, que sale de la célula y

1. Profesor Asistente, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
3. Cirujano General, Hospital San Andrés, Tumaco (Nariño), Colombia.
4. Profesor Auxiliar y Jefe, Departamento de Patología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
5. Profesora Asistente, Departamento de Microbiología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

reanuda el ciclo. El virus tiene tropismo por los linfocitos T4, aunque puede infectar otras células¹⁰.

Los objetivos del presente trabajo fueron:

1. Demostrar por medio de un estudio de casos y controles que la frecuencia de infección por el virus HTLV-I en los pacientes con PEP es mayor que en la población general.
2. Evaluar el riesgo relativo de infección por HTLV-I en los contactos intradomiciliarios de un enfermo con PEP.
3. Evaluar la frecuencia de infección por HTLV-I en prostitutas de la misma región.
4. Evaluar la frecuencia de infección por HTLV-I en una población similar a la anterior, excepto por la ausencia de pacientes con PEP.

MATERIALES Y METODOS

Población.

1. **Casos.** Se seleccionaron al azar 18 de 54 pacientes con PEP que vivían en la ciudad de Tumaco (Nariño).
2. **Controles.** Por cada caso se seleccionó un control del vecindario que estuviera dentro del mismo grupo de edad (± 10 años) y que hubiera vivido por 5 años o más en la ciudad.
3. **Contactos intradomiciliarios.** Se tomaron muestras de los cónyuges, hijos y otros contactos no familiares que vivían con el enfermo y que hubieran estado presentes en la casa en el momento del estudio.
4. **Prostitutas.** Se estudiaron 16 mujeres que eran seguidas por el programa local de salud.
5. **Otros controles.** Se seleccionaron por azar algunas personas residentes en Cupica (Chocó), lugar de población negra, localizado al norte de la costa pacífica colombiana, donde no se han encontrado enfermos con PEP.

Serología.

Los sueros de cada una de las personas mencionadas se congelaron y se enviaron al laboratorio del Instituto Nacional de la Salud (NIH) en EE.UU., donde se buscó la presencia de anticuerpos IgG contra el virus HTLV-I por el método de ELISA⁵.

Sistema estadístico.

Para determinar el significado estadístico de las diferencias encontradas, se usó la prueba exacta de Fisher para muestras independientes.

RESULTADOS

La seropositividad para el HTLV-I se resume en el Cuadro 1.

COMENTARIOS

Este estudio muestra lo que se puede considerar como la primera evidencia epidemiológica que asocia estrechamente la paraparesia con la infección por el virus HTLV-I. Aunque

Cuadro 1
Seropositividad por el Virus HTLV-I en Personas de la Costa del Pacífico, Tumaco y Cupica, Colombia.

Población	Personas Nº	Seropositivas Nº %	Edad en años Rango (promedio)	Sexo M/F
Casos	18	17 (94.4)*	37-80 (54)	9/9
Controles vecinos	17	0	41-75 (54)	8/9
Cónyuges	4	1 (25.0)	38-85 (53)	0/4
Hijos	15	3 (20.0)	11-45 (20)	7/8
Otros contactos intradomiciliarios	8	3 (7.5)	4-65 (38)	4/4
Prostitutas	16	2 (12.5)	20-38 (27)	0/16
Procedentes de Cupica (Chocó)	55	0	12-85 (32)	29/26
Totales	133	25 (18.8)		57/76

* $P < 0.01$ comparado con controles vecinos.

quizás sea causal, no es posible aún descartar las relaciones de consecuencia o que ambas se asocien con un tercer factor, desconocido hasta el momento.

El hallazgo de dos parejas con la misma enfermedad sugiere una transmisión por contacto estrecho y/o una exposición a un mismo factor.

El hecho de haber encontrado un niño de 4 años con infección por HTLV-I (Cuadro 1), sugiere un período amplio de latencia entre infección y PEP, pues en Colombia, la enfermedad sólo se había visto en individuos mayores de 15 años.

El presente estudio no compara el riesgo relativo de infección por HTLV-I en contactos intradomiciliarios de casos con los de los controles. Los datos, sin embargo, parecen indicar un mayor riesgo en cónyuges, hijos y otras personas que conviven con los enfermos. Este hecho se describió previamente en Japón⁸.

La seronegatividad para HTLV-I en las 55 muestras de Cupica (donde viven alrededor de 800 personas), indica que la infección es relativamente rara en esa población del Pacífico norte, que tiene un contacto social mínimo con la del Pacífico sur. Sin embargo, la prevalencia de seropositividad por el HTLV-I en estas dos poblaciones no se puede estimar a partir de los datos del presente estudio.

El hallar pacientes con PEP identifica un grupo de contactos con riesgo de infección por HTLV-I y con alguna posibilidad de desarrollar neoplasias de células T y/o PEP en la edad adulta.

TRATAMIENTO

La isoniacida y la rifamicina además de tener una actividad antituberculosa marcada inhiben *in vitro* la RT¹⁰. La administración conjunta de estas drogas con la prednisona, podría teóricamente mejorar a los enfermos con PEP y evitar un mayor compromiso por el virus. Se evitaría además la reactivación de tuberculosis en individuos infectados y que no hayan recibido tratamiento previo¹².

Estos factores se deben tener en cuenta para el futuro diseño de esquemas terapéuticos en pacientes con PEP.

Por último se propone que esta entidad clínica se llame mieloneuropatía asociada con retrovirus (MAR). En inglés el nombre será retrovirus associated myeloneuropathy (RAM).

AGRADECIMIENTOS

Los autores manifiestan su gratitud a la Organización Panamericana de la Salud (OPS), al Hospital San Andrés de Tumaco, y a la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, por la ayuda y el estímulo para la realización de este trabajo.

SUMMARY

The information related with paraparesia espástica del Pacífico (PEP) and tropical spastic paraparesis (TSP), is reviewed. Due to the high positivity titers for the HTLV-I virus in patients with PEP from Colombia and patients with TSP from Jamaica, Martinique, and Japan it was considered that the HTLV-I virus could be the causal agent of the disease.

The epidemiology and some recent information of the HTLV-I virus were reviewed. The results of a study of cases and controls performed in Tumaco (Pacific coast of Colombia) indicate a causal relationship between PEP and HTLV-I virus. Some therapeutical considerations were given. The name mieloneuropatía asociada con retrovirus (MAR) is proposed for this clinical entity of worldwide distribution.

REFERENCIAS

1. Zaninovic, V., Biojó, R., y Barreto, P.: Paraparesia espástica del Pacífico. **Colombia Med**, 1981, **12**: 111-117.
2. Zaninovic, V., Biojó, R., Arango, C. y Barreto, P.: El virus HTLV-I como posible causa de la paraparesia espástica del Pacífico. **Colombia Med**, 1986, **17**: 2-8.
3. Román, G. C., Román, L. N., Spencer, P. S. y Schoenberg, B. S.: Tropical spastic paraparesia. A neuroepidemiological study in Colombia. **Ann Neurol**, 1985, **17**: 361.
4. Osame, M., Usuku, K., Izumo, S. et al.: HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. **Lancet**, 1986, **2**: 1031-1032.
5. Rodgers-Johnson, P., Morgan, O., Zaninovic, V., Gajdusek, D. C., Garrut, R.M., Larsen, S.A. y Graham, D.S.: Treponematoses and tropical spastic paraparesis. **Lancet**, 1986, **2**: 809.
6. Gessain, A., Vernant, J. C., et al.: HTLV-I antibodies in patients with tropical spastic paraparesis. **Lancet**, 1985, **2**: 407-410.
7. Duque, E., Correa, P., Blattner, W. A., Sexinger, C. y Gallo, R. C.: Neoplasias linfoides asociadas con anticuerpos contra el virus humano de linfomas leucemias de células T en Colombia. **Colombia Med**, 1985, **16**: 4-8.
8. Gallo, R. y Blattner, W. A.: Human T-cell leukemia-lymphoma viruses: ATL and AIDS. Pp. 104-138, in **Oncology 85**, De Vitta Jr., V.; Hellman, S., Rosenberg, S. (eds). W. B. Saunders (ed), 1985.
9. Gallo, R. C. y Wong-Staal, F.: A human T-lymphotropic retrovirus (HTLV-III) as the cause of the acquired immunodeficiency syndromes. **Ann Intern Med**, 1985, **103**: 679-689.
10. Hirsch, M. S. y Kaplan, J. C.: Prospects of therapy for infection with human T-lymphotropic virus type III. **Ann Intern Med**, 1985, **103**: 750-755.
11. Essex, M.: Human T-cell leukemia viruses. En Lannette, P.H., Balows, A., Hansler, W. J., Shandomy, H. J. (eds). **Manual of clinical microbiology**, 4th. ed., American Society for Microbiology, Washington, 1985.
12. Des Prez, R. M. y Goodwing, R. A.: Mycobacterium tuberculosis, in Mandell, N., Douglas, N., Bennett, N. (eds). **Principles and practice of infectious diseases**, 2nd, ed. John Wiley & Sons, 1985.