

Manifestaciones clínicas asociadas con la infección por el virus Linfotrópico Humano Tipo 1 (HTLV-1)

ABRAHAM BLANK, M.D.
Universidad del Valle, Cali-Colombia

Desde el primer aislamiento del HTLV-1 por Poiesz y col. de un paciente con diagnóstico probable de linfoma cutáneo de células T en 1980, se han realizado estudios sero-epidemiológicos en diferentes regiones del mundo para determinar su prevalencia. Muchos de estos estudios se han llevado a cabo en poblaciones que presentan una alta prevalencia de algunas manifestaciones clínicas que se han asociado con esta infección: en poblaciones indígenas, ciudadinas, con factores de riesgo, como prueba de tamizaje en bancos de sangre y tejidos, centros de diálisis, etc.

Conociendo la mayoría de las rutas de transmisión de la infección (digo la mayoría porque no se ha descartado la infección por saliva, por ejemplo), se han podido establecer medidas preventivas contra su diseminación, las cuales en nuestro medio son deficientes porque no se ha tomado esta infección con la seriedad que requiere. Menciono unos ejemplos: el tamizaje en bancos de sangre debería ser mandatorio en todo el país y no confinado a ciertas regiones. Es cierto que la prevalencia varía de lugar a lugar, y que el costo-beneficio para los economistas justifica (en teoría) no hacerlo, pero personalmente pienso que una sola infección evitada, vale la pena. Si se confirma un caso de infección y se logra estudiar a su núcleo familiar cercano, la probabilidad de encontrar alguna otra persona infectada es alta, teniendo en cuenta que la transmisión sexual es posible y no tan bien definida, como muestran algunos estudios que indican que la infectividad por esta vía es mayor que lo informado por estudios en Japón. Además, la transmisión vertical de madre a hijo, principalmente en la lactancia prolongada, podría evitarse.

Es un hecho que la probabilidad de desarrollar enfermedad una vez infectado por el HTLV-1 no es alta. Sin embargo, no se puede predecir con exactitud quién, cuándo y cuál patología se desarrollará. En este punto, se encuentran diferencias y similitudes en diversas regiones geográficas del mundo. Vale la pena mencionar qué aspectos inmunogenéticos, ambientales, culturales, etc., tienen que ver con estas diferencias.

Manifestaciones asociadas:

- *Leucemia/linfoma de células T del Adulto (ATL)*: Es una malignidad de células T maduras, que se presenta con algunas características particulares (hipercalcemia,

compromiso cutáneo, mal pronóstico, etc.) y se han reconocido diferentes subtipos. Está claramente asociada con la infección viral y se ha demostrado que algunos genes virales integrados al genoma celular participan en el proceso de malignización. Deriva su nombre de las primeras series de pacientes encontrados en Japón, los cuales eran adultos. Se ha determinado que la latencia entre la infección y el proceso de malignización es muy larga, y el promedio de edad al diagnóstico en Japón es de 56 años. Sin embargo, tanto en el Caribe (Jamaica) como en Colombia, el promedio baja a 38 años. En Brasil, han informado casos en niños y en Colombia hemos visto un adolescente afectado. Por ser tan prolongada la latencia, se ha considerado que la infección debe ser perinatal, para tener el tiempo suficiente para desarrollarla. Sin embargo, en nuestra experiencia, uno de nuestros casos tenía elementos suficientes para suponer que su infección no ocurrió por transmisión vertical (madre, hermano mayor y hermano gemelo sero-negativos, incluso por PCR). No es claro por qué en el Caribe y Colombia se presentan estos casos en edad más temprana. Pueden intervenir factores ambientales (se propuso que la infección por *S. stercorarius* era uno de ellos), factores inmunogenéticos, entre otros. Se conoce que las personas con algunos haplotipos HLA específicos, no generan una apropiada respuesta inmune contra la infección viral (bajos respondedores) y esto permite que genes virales actúen sobre el genoma celular llevando a la célula a su inmortalización. En nuestro medio hemos diagnosticado 25 casos de ATL, pero carecemos de herramientas de diagnóstico más precisas para los casos denominados “smoldering type”, o solapados.

- *Desorden Neurológico Asociado con el HTLV-1 (HTLV-1 Associated Neurological Disorder) (HAND)*. Desde 1985, cuando Gessain y col. publicaron que un alto porcentaje de los pacientes (en Martinica) con un desorden neurológico crónico llamado Paraparesia Espástica Tropical (TSP) presentaban anticuerpos contra el HTLV-1, se empezaron a informar casos en otras regiones del mundo. En Jamaica y Colombia, con focos de pacientes con un cuadro clínico similar se informó un idéntico hallazgo. En Japón, se decidió denominar a una patología similar Mielopatía Asociada con el HTLV-1 (HAM). Luego, un comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud determinó que TSP y HAM eran la misma entidad clínica y la llamó TSP/HAM. Sin embargo, ninguno de los dos nombres era preciso: TSP, adoptó el nombre de un síndrome clínico caracterizado por presentar paraparesia espástica, entidad clínica que no en todos los casos se asocia con el HTLV-1 y, además, en regiones no tropicales del mundo se presenta la entidad; HAM, involucró al HTLV-1 en su nombre, pero la entidad no es exclusivamente una mielopatía, pues en estudios de autopsia, y con estudios de imagen de resonancia magnética se ha probado que en algunos casos hay compromiso encefálico. El nombre HAND no es una nomenclatura oficialmente reconocida, pero creo que es más apropiado. A diferencia de los casos de ATL, los pacientes que la desarrollan son altos respondedores a la infección viral (desde el punto de vista inmune). Se puede desarrollar luego de adquirir la infección por cualquier vía (sexual, transfusional, perinatal, etc.). Parece ser que la carga viral juega un papel importante, ya que se ha visto inicio de síntomas luego de tres meses de una infección post-transfusión.

Colombia ha informado cerca de 300 casos, siendo Japón, Brasil, islas del Caribe (Jamaica, Martinica, Trinidad), Chile, Perú, países con un número alto de casos. Hay asociación estadística entre la infección por HTLV-1 y HAND en muchos países donde se han llevado a cabo estudios epidemiológicos. En otros países, la causa del síndrome de paraparesia espástica debe tener otro elemento desencadenante. En Chile, 50% de los casos con paraparesia espástica y estudios convencionales de anticuerpos contra el HTLV-1 negativos, mostraron ser positivos por PCR identificando al menos uno de los genes del virus. Estudios recientes en el campo de la inmunología han permitido avanzar en el conocimiento de la real participación del virus per se en la patogénesis del síndrome. La respuesta del huésped parece ser la clave de la patogénesis. Solamente el avance en este campo permitió correlacionar el sentido de causalidad con los hallazgos epidemiológicos. Vale la pena recordar a Keneth Rothman, y conocer un punto de vista de un experto epidemiólogo cuando explica los conceptos de causa suficiente y causas componentes de las enfermedades. Define causa de una enfermedad específica como un evento, condición o característica antecedente que fue necesaria para la ocurrencia de la enfermedad, suponiendo que otras condiciones están fijas. En otras palabras, la causa de la enfermedad es un evento, condición o característica que precede a la enfermedad y sin la cual la enfermedad nunca hubiese ocurrido, o no hubiese ocurrido hasta después de mucho tiempo. Con esta definición, que sólo define un componente del mecanismo causal completo, pudiese ser que ningún evento, condición o característica específicos sean suficientes por sí mismos para producir la enfermedad. Para mucha gente, la raíz de un pensamiento causal temprano persiste y se pone de manifiesto en intentos de descubrir una sola causa como explicación de la ocurrencia de un fenómeno. Dijo Mill en 1862, “la experiencia y la reflexión deberían fácilmente persuadirnos de que la causa de cualquier efecto tiene que consistir en una constelación de componentes que actúan en concierto”. Una “causa suficiente”, que significa unos mecanismos causales completos, pudiera ser definida como un conjunto de condiciones “mínimas” y eventos que inevitablemente producirán la enfermedad. “Mínimas” implica que todas las condiciones o eventos son necesarios. En la etiología de las enfermedades, el logro de una “causa suficiente” es considerado equivalente al comienzo de los estadios iniciales del proceso de la enfermedad. Concluye Rothman que para efectos biológicos la mayoría y a veces todos los componentes de una “causa suficiente” son desconocidos. Llama el “complemento causal del factor” al grupo de condiciones necesarias y suficientes para que un factor produzca la enfermedad. La intensidad del efecto de un factor en una población depende de la relativa prevalencia de su “complemento causal”. Un factor tendrá un efecto más fuerte si su complemento causal es común. Al contrario, un factor con un complemento causal raro tendrá un efecto débil. Adicionalmente, dos causas componentes actuando en la misma causa suficiente pueden interactuar. Este breve argumento epidemiológico nos ayuda a entender los papeles de causas componentes en HAND. Pensemos en la infección por HTLV-1 como un factor y su complemento causal factores tales como la susceptibilidad genética, la carga viral, otras conocidas y otras desconocidas. Esto ayudaría a entender por qué algunas poblaciones tienen una prevalencia mayor de enfermedad que otras,

siendo ambas infectadas por el mismo virus, y podría desvirtuar la idea que propone que el HTLV-1 no es factor causal de esta entidad.

- *Uveítis asociada con el HTLV-1 (HU):* Es una entidad muy bien definida en el suroeste del Japón, tanto por estudios epidemiológicos, clínicos (oftalmológicos) y utilizando técnicas de biología molecular. Para hacer el diagnóstico de uveítis asociada con el HTLV-1, los pacientes no deben tener HAM, porque en Japón muchos pacientes con HAM también padecen uveítis. Por definición, se excluyen las uveítis con cualquier etiología demostrable, y se estudian las idiopáticas. Se encontraron anticuerpos séricos contra el HTLV-1 en ellos, que son mayoritariamente jóvenes, con uveítis intermedia con inflamación moderada del cuerpo vítreo acompañado de Iritis y vasculitis retiniana. En un gran porcentaje de los pacientes sometidos a un procedimiento especial, utilizando PCR en células obtenidas de la cámara anterior se encontró DNA proviral del HTLV-1. En nuestro medio, sólo una de 37 pacientes con uveítis de causa no definida (de acuerdo con los criterios de los oftalmólogos), presentó anticuerpos contra el HTLV-1. Era una paciente mestiza de 56 años, afectada con HAND, y su esposo y una hija también resultaron seropositivos. Este caso no cumple los criterios propuestos por los investigadores japoneses.
- *Dermatitis Infecciosa:* A comienzos de la década se encontró la presencia de anticuerpos contra el HTLV-1 en niños jamaquinos afectados por una dermatitis de características particulares: evidencia de infección bacteriana (Streptococo y/o Stafilococo) de localización periocular, perinasal, peribucal y, en ocasiones, alrededor de los oídos. Característicamente, los niños mejoraban con antibióticos, pero recaían luego de un tiempo. Al estudiar unas madres de estos niños, encontraron que ellas también eran seropositivas para el HTLV-1. Lo dramático de esta situación es que los niños, al crecer, presentaron HAND o ATL. Esto querría decir que posiblemente esta dermatitis infecciosa era un marcador temprano de infección y de desarrollo de patologías de larga latencia asociadas con el HTLV-1. Similares hallazgos fueron informados en Trinidad. En nuestra región, luego del primer caso, hemos elevado la serie a 7 pacientes, con idénticas características. Cinco de ellos son de raza negra, originarios de Tumaco (5) y Puerto Tejada (1). Las madres de estos seis son seropositivas. El caso restante corresponde a una niña que recibió una transfusión recién nacida en Buenaventura. Su madre es seronegativa.
- *Polimiositis:* La mayoría de casos con polimiositis en pacientes portadores del HTLV-1, como entidad aislada, han sido informados en el Caribe (Jamaica, Barbados, Trinidad, Martinica). En nuestro medio hemos encontrado 4 casos. No ha habido aislamiento viral de las muestras musculares estudiadas. Hay que tener en cuenta que en el HAND puede presentarse miositis.
- *Artropatía:* En Japón han descrito pacientes con oligoartropatía, generalmente de articulaciones pequeñas, en pacientes de edad avanzada y portadores del HTLV-1.

Desarrollaron un modelo animal con esta patología y han encontrado infiltrado linfocitario intra-articular, del cual han aislado el genoma proviral. En Martinica han observado Artritis Reumatoidea juvenil en una serie de 17 pacientes infectados con el HTLV-1. Aquí no hemos hecho ese diagnóstico.

- *Strongiloides*: En diversas regiones del mundo coinciden áreas endémicas para HTLV-1 y Strongiloides. Ejemplos son: Okinawa (Japón), Martinica, Perú, Colombia. En Cali hemos encontrado una serie de once pacientes con hiperinfección por *S. stercoralis*, siendo el único posible factor desencadenante la coinfección por HTLV-1. Se propone una pérdida de la inmunidad selectiva contra el parásito.

Hay una serie adicional de posibles asociaciones, que por motivo de espacio no mencionaré en este resumen.