

## Virus HTLV-1, a propòsit d'un cas clínic

Autor: Marta Coderch Arís, especialista i tutora en Medicina Familiar i Comunitària. EAP Sardenya.

### Resum:

El retrovirus limfotrópic de cèl·lules T Humanes (HTLV), conegut des dels anys 80, endèmic a varies parts del món i amb una prevalença que va en augment en alguns països desenvolupats, pot ser responsable de diferents malalties com la Leucèmia de Cèl·lules T de l'adult i diversos trastorns neurològics de desmielinització que inclouen la Paraparèsia Espàstica Tropical (PET), així com de quadres de polimiositis, artritis i dermatitis infecciosa entre d'altres.

Des de l'Atenció Primària, com a primera porta d'entrada de moltes persones nascudes o que han viatjat a altres països, convé mantenir actualitzat el coneixement sobre malalties emergents, sobre com es transmeten i quines mesures preventives calen en cada cas.

**Paraules clau:** HTLV 1, malalties emergents, atenció primària

### Cas Clínic

Fa uns 3 anys, la família va acompanyar al José Antonio a la consulta de la seva nova metgessa de família, donat que recentment s'havien traslladat de domicili, referint un quadre de confusió i desorientació amb tendència a la somnolència de 24 hores d'evolució, coincidint amb el dia que es complia un mes des de l'alta del darrer ingrès.

El JA estava assegut a una cadira de rodes elèctrica, amb tendència a la somnolència alternada amb moments de major connexió amb el medi però amb una parla de difícil comprensió, hemodinàmicament estable, afebril i eupneic. Presentant com a única focalitat neurològica motora una paraparèsia, que segons la família ja era coneguda.

Els Antecedents Patològics principals aportats són:

Sense al·lèrgies medicamentoses conegudes, no fumador, enolisme important de 160-200 gr/dia fins fa uns 6 anys.

Psoriasis, en tractament tòpic.

Fibril·lació Auricular.

Trasplantament ortotòpic hepàtic per Cirrosi Hepàtica associada al Virus Hepatitis C (VHC) i enolisme fa 6a, de donant portador de VHC. Amb varies complicacions que han precisat varies reintervencions, la darrera fa un mes. Infecció del tracte urinari nosocomial en darrer ingrès per Pseudomona Multiresistent. Portador de sonda urinària permanent.

Polimiàlgia i poliartràlgia des de fa 7 anys, amb pèrdua de força progressiva sobretot a les eeii, orientat des de neurologia com a possible Síndrome de Sjögren.

Mielitis Transversa per HTLV1 diagnosticada fa 4 anys per criteris clínics, Electromiograma (EMG) i serologies positives en sang i LCR per HTLV1 i HTLV2. Va fer tractament amb corticoides sense millora clínica. Posteriorment va realitzar tractament amb peg-IFN i després amb Lamivudina i Zidovudina que van haver de ser retirats per toxicitat hematològica i finalment i fins l'actualitat fa tractament de rescat amb Raltegravir i Valproat. La seva vida des de fa uns anys es veu molt afectada per la gran impotència funcional progressiva.

Donada la inestabilitat clínica, la comorbilitat i la polimediació del pacient, va ser traslladat a urgències hospitalàries, des d'on va ingressar a la UCI-hepàtica precisant IOT per fallida respiratòria (secundària a broncoaspiració) i agitació. El EEG i RMN cerebral realitzades van ser compatibles amb encefalopatia difusa de probable origen tòxic, pel que

finalment, es va decidir la retirada del tractament antiviral amb millora progressiva del quadre encefalopàtic fins a la resolució completa i retorn a l'estat basal.

## Virus HTLV-1

Des del 1911, quan Rous descobreix la transmissibilitat del sarcoma del pollastre a partir d'un "agent filtrant" (un virus), s'han identificat altres virus que produeixen tumors sòlids i leucèmia en animals. La majoria d'aquests virus oncogènics van ser classificats en una sola família, els Retroviridae. Tot i així, el primer descobriment d'un retrovirus humà no va ser fins al 1980, quan Poiesz et al. van reportar l'aïllament d'un retrovirus tipus C en un pacient que patia una malignització de cèl·lules T considerada una variant agressiva de la micosi fungoide i de la síndrome de Sezary. Actualment aquest virus és conegut com el Virus Limfotrópic de Cèl·lules T Humanes (HTLV-1).

A l'any 1982 va ser aïllat un segon tipus de HTLV, a partir d'un pacient amb Tricoleucèmia. Els estudis in vitro i la caracterització biològica i molecular d'aquests agents van evidenciar que s'estava davant dos agents relacionats però diferents, que van ser denominats HTLV-1 i HTLV-2. Posteriorment es va definir el tropisme d'aquests pels limfòcits T, Cd4+ i CD8+ respectivament.

## Epidemiologia

El HTLV-1 pot trobar-se en tots els continents, però l'estudi de la seva distribució defineix regions més endèmiques, com l'Àfrica Equatorial, el Carib, el Sud Oest de Japó, Nueva Guinea, Sibèria, algunes parts de l'Amèrica Central i diverses regions d'Amèrica del Sud, on s'estima que la prevalença a la població és entre 1,7 i 25% segons els grups de població estudiats.

Malgrat això, està àmpliament distribuït arreu del món, i en els darrers 10 anys la taxa de pacients seropositius detectats a Occident presenta un creixement progressiu. Per exemple a Espanya, segons les dades del Registre Nacional de Casos d'Infecció per VIH-2 i HTLV del Servei de Malalties Infeccioses de l'Hospital Carlos III creat al 1989, tenia un registre acumulat al 2010 de 175 casos nous de HTLV 1 i 725 de HTLV 2. La majoria espanyols i molts amb l'antecedent d'ús de drogues per via parenteral (UDVP), fet que probablement justifiqui la freqüent co-infecció d'aquests casos amb el VIH-1 i VHC.

Es dissemina per tres vies principals: vertical, sexual i per contacte sanguini. La vertical és el mecanisme més freqüent de transmissió en països on és endèmic ja sigui per via peri-natal o a través de la lactància materna. La transmissió sexual no és la més fàcil, però quan succeeix, és més freqüent de l'home a la dona. I en països occidentals industrialitzats, la més freqüent és la sanguínia, sobretot entre població ADVP.

## Malalties associades a l'HTLV-1

En la majoria de casos, el HTLV1 produeix una infecció retroviral crònica asimptomàtica, fet que perpetua la infecció en poblacions endèmiques. S'estima que una minoria (inferior al 20 %) desenvoluparà algunes de les seves complicacions més greus després d'un període d'incubació que oscil·la entre els 10 i 40 anys.

- **Leucèmia/Linfoma de cèl·lules T de l'adult (ATL):** Les manifestacions clíniques més freqüents són les lesions òssies, la hepatoesplenomegàlia, la hipercalcèmia i les adenopaties i ocasionalment s'objectiven infiltrats de cèl·lules leucèmiques a la pell. Els pacients que la pateixen sovint presenten immunosupressió i pateixen infeccions oportunistes. L'esperança de vida en aquests casos és d'un any, tot i que hi ha casos que poden cursar d'una forma crònica similar al Linfoma no Hodgkin.
- **Paraparèsia Espàstica Tropical (PET):** El terme PET va ser proposat al 1969 per descriure un quadre neurològic d'etiologia aleshores desconeguda, observat inicialment en àrees tropicals i caracteritzat per paraparèsia crònica progressiva. Al 1985 es va reconèixer l'associació entre aquesta entitat clínica i la infecció per HTLV-1, proposant-se una nova denominació, Mielopatia associada a HTLV-1/Paraparèsia espàstica tropical. És més freqüent en dones, al voltant dels 45 anys. Una de les hipòtesis etiopatogènica més acceptada està basada en mecanismes inflamatoris a la porció mitja posterior de la medul·la espinal, que donen lloc a la aparició gradual i progressiva del quadre de paraparèsia simètrica amb signes de compromís piramidal. És freqüent la presència d'espasticitat, així com l'alteració del sistema genitourinari.

- **Altres malalties associades a la infecció per HTLV-1:**

- **Malalties amb probables mecanismes autoimmunitaris:** Síndrome de Sjögren, uveïtis, artritis, Malaltia de Behçet i tiroïditis.

- **Infecció per Strongyloides Stercoralis:** patògen oportunista en pacients immunocompromesos per tumors malignes, malnutrició greu, síndrome de immunodeficiència adquirida (SIDA), teràpia amb corticoides o altres immunosupressors.

- **Sarna Noruega:** infecció dermatològica greu causada per la disseminació de *Sarcoptes Scabiei* també descrita en condicions d'immunosupressió.

- **Dermatitis Crònica Infecciosa:** Associada al HTLV-1 al 1990. Poc freqüent en adults, i es caracteritza per lesions eczematoses a cuir pilós, cara, engonals i eess causades per *Staphylococcus Aureus* o *Streptococcs B-hemolífics*.

- **Coinfecció amb el Virus de Immunodeficiència Humana (HIV):** més freqüent en determinats grups poblacionals, donat que ambdós retrovirus comparteixen vies de transmissió i factors de risc. Aquest fet pot estar associat a una disminució de la supervivència, respecte a la mono infecció per VIH.

## Diagnòstic

- Història clínica i exploració física general i neurològica. Cal tenir present algunes manifestacions precoces de la malaltia com adenopaties, hepatoesplenomegàlia, lesions cutànies, síndrome de l'ull sec, alteracions de la força muscular, dels reflexes, de la sensibilitat i dels esfínters.
- Anàlisi de sang: Es recomana realitzar un hemograma (leucocitosi, limfocitosi, eosinofília o atípies limfocitàries), LDH, calci.
- Diagnòstic serològic: Quan es té la sospita d'infecció per HTLV es realitza un assaig immunoenzimàtic (ELISA). Els resultats positius es confirmaran amb la detecció d'anticossos específics contra el virus que estan presents als fluids orgànics (sang, LCR), mitjançant la tècnica de Western blot. L'àcid nucleic viral i els limfòcits es detecten amb una combinació de reacció en cadena de la polimerasa (PCR) i Southern blot.
- Radiografia simple de tòrax per descartar masses mediastíniques.
- Electromiograma
- RMN
- Paràsits en femta. Hi ha estudis que estableixen la infecció per strongyloides sp com a factor de risc per desenvolupament de complicacions hematològiques.

## Tractament i pronòstic

No existeix un tractament específic per la infecció del virus HTLV-1.

Donat que el risc de desenvolupar malalties associades és molt baix, fins ara no existeix una indicació de tractament en els casos asimptomàtics. Aquells que presentin símptomes, el tractament serà segons la clínica que presentin i la opció terapèutica més indicada en cada situació (grau de compromís vital, temps d'evolució, presència d'altres infeccions, etc). En tots els casos el pacient haurà de ser aconsellat sobre les mesures preventives.

La leucèmia de cèl.lules T adultes és una malaltia que pot ser mortal. El seu tractament és el mateix independentment de la presència o absència d'infecció per HTLV-1.

Malgrat el tractament principal actual consisteix en el control de les infeccions oportunistes, està en fase d'estudi l'eficàcia de diversos tractaments, però encara no hi ha consens sobre quin és el millor. S'ha informat que l'ús prolongat d'esteroids sistèmics ofereix un benefici marginal. També ha estat utilitzada, amb èxit relatiu, la combinació d'antivirals com l'interferó alfa, la lamivudina i la zidovudina. Algun estudi ha demostrat eficàcia amb anticossos monoclonals.

Per altra banda, la Paraparesia Espàstica Tropical, que pot estar associada a una limitació funcional important, encara té opcions terapèutiques més limitades, i el seu tractament principal és simptomàtic. Alguns dels tractaments estudiats que inclouen corticosteroides, ciclofosfamida, plasmafèresi i l'interferó, han demostrat una millora temporal dels signes i símptomes però no en la progressió de la malaltia. El tractament immunomodulador és el que ofereix una millor expectativa, sobretot en el maneig de la condició inflamatòria crònica. L'àcid valproïc ha demostrat una disminució de la càrrega proviral, però sense a cap benefici clínic associat.

Així doncs, donada la manca d'un tractament òptim per aquesta malaltia neurològica degenerativa, el tractament simptomàtic és de gran importància, amb fisioteràpia, rehabilitació, fàrmacs contra la espasticitat i maneig de

problemes urinaris i de restrenyiment així com una adequada prevenció d'infeccions urinàries i úlceres per decúbit.

## Prevenció

Actualment no es disposa d'una vacuna preventiva de la infecció per HTLV-1, així que les principals eines de prevenció són algunes mesures aparentment simples d'implementar com:

- Recomanar als donants:
  - Abstenir-se de donar sang, òrgans, llet o esperma.
  - Abstenir-se de l'ús compartit d'agulles, xeringues o altres objectes perforants o tallants.
  - Adoptar mesures preventives amb les seves parelles sexuals, com l'ús de preservatiu.
  - Evitar la lactància materna o limitar-la en el temps (com a màxim 6 mesos) i garantir la nutrició del lactant a través de la lactància artificial. En determinats entorns, on les limitacions socioeconòmiques moltes vegades impedeixen una lactància artificial de forma segura, aquesta recomanació haurà de ser curosament individualitzada.
  - Per parelles discordants amb desig gestacional, encara no estan consolidades les recomanacions.
- Cribatge serològic d'altres virus que comparteixen la via de transmissió, com el Virus de la Hepatitis B, VHC i el VIH.
- També es recomana la detecció del HTLV en les parelles sexuals d'individus portadors.
- Així com en els fills de les mares portadores i en les mares o donants de llet dels nens amb infecció documentada.
- Cribatge en els bancs de sang, com a mínim en els donants provinents de regions endèmiques.

## Conclusions

Tot i que no es tracta d'una infecció endèmica en el nostre àmbit, la infecció per HTLV-1 pot arribar a ser mortal i la seva incidència en països com el nostre va en augment. Per això, cal que els professionals de l'Atenció Primària, com a porta d'entrada principal al sistema sanitari per una majoria significativa de la població immigrant, tinguem una adequada alerta diagnòstica per les malalties emergents i un coneixement òptim de les principals complicacions, tractaments i mesures preventives de les mateixes.

## Bibliografia

Rous P. A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. *J Exp med* 1911; 13: 397-411)

Stoeckle M. Introduction-Type C oncoviruses including Human T-Cell Leukemia Virus Types I and II. In: Mandell G, Douglas G, Bennett J, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases* 3rd. ed. New York: Churchill Livingstone, 1990.

Poiesz BJ, Ruscett FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 7415-7419.

Guía de manejo clínico del HTLV / Ministerio de Salud, Secretaría de Vigilancia de Salud, Programa Nacional de ITS y Sida.. Ministerio de Salud. Secretaría de Vigilancia de Salud, Brasil. 2003. Serie Normas y Manuales Técnicos nº 3 – CN-ITS y Sida ISBN 85-334

Situación actual de la infección por el VIH-2 y el HTLV-1/2 en España: luces y sombras. Carlos Toro, Vicente Soriano y Grupo Español de Estudio del VIH-2 y HTLV-1/2. *Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III. Madrid. España. Med Clin (Barc).* 2005;124(16):616-7

Kaplan JE, Osame M, Kubota H, Igata A, Nishitani H, Maeda Y, et al. The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990;

3(11): 1096-01.

Barmak K, Harhaj E, Grant C, Alefantis T, Wigdahl B. Human T cell leukemia virus type I-induced disease: pathways to cancer and neurodegeneration. *Virology* 2003; 308 (1): 1-12.

Mani KS, Mani AJ, Montgomery RD. A spastic paraplegic syndrome in South India. *J Neurol Sci* 1969; 9(1): 179-99//59. World Health Organization. Scientific Group on HTLV-I Infections and Associated Diseases: Report. Manila, Philippines, The Office; 1989, pp 17-18.

Mizokami T, Okamura K, Ikenoue H, Sato K, Kuroda T, Maeda Y, et al. A high prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 carriers in patients with antithyroid antibodies. *Thyroid* 1994; 4(4): 415-19.

Kitajima I, Maruyama I, Maruyama Y, Ijichi S, Eiraku N, Minamura Y, et al. Polyarthritits in human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy [letter]. *Arthritis Rheum* 1989; 32(10): 1342-44

Kanazawa H, Ijichi S, Eiraku N, Igakura T, Higuchi I, Nakagawa M, et al. Behçets disease and Sjögren syndrome in a patient with HTLV-1-associated myelopathy [letter]. *J Neurol Sci* 1993; 119(1): 121-22// 5. Nakamura H, Eguchi K, Nakamura T, Mizokami A, Shirabe S, Kawakami A, et al. High prevalence of Sjögren's syndrome in patients with HTLV-I associated myelopathy. *Ann Rheum Dis* 1997; 56 (3): 167-72.

Maayan S, Wormser GP, Widerhorn J, Sy ER, Kim YH, Ernst JA. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection in a patient with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1987; 83(5): 945-48.

Brites C, Weyll M, Pedroso C, Badaro R. Severe and Norwegian scabies are strongly associated with retroviral (HIV-1/HTLV-1) infection in Bahia, Brazil [letter]. *AIDS* 2002; 16(9): 1292-93.

Sweet RD. A pattern of eczema in Jamaica. *Br J Dermatol* 1966; 78 (2): 93-100.

Gotuzzo E, Escamilla J, Phillips IA, Sanchez J, Wignall FS, Antogni J. The impact of human T-lymphotropic virus type I/II infection on the prognosis of sexually acquired cases of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1992; 152(7): 1429-32.

Katamine S. Milk-Borne Transmission of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) and Its Intervention in Nagasaki. *Acta Med Nagasaki* 1999; 44: 1-6.

Gotuzzo E, Arango C, de Queiros-Campos A, Isturiz R. Human T-cell lymphotropic virus-1 in Latin America. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14(1): 211-39.

### **Citació**

*Autor: Coderch, Marta*

*Títol article: Virus HTLV-1, a propòsit d'un cas clínic*

*Revista: APSalut. Volum 4. Número 3. Article 70*

**Data:** 20 de maig de 2016