Paraparesia espástica tropical y atrofia cerebelosa

Tropical spastic paraparesis and cerebellar atrophy

Luis Cartier R.¹

Background: Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) causes Tropical Spastic Paraparesis (PET) in 3% of infected patients; in whom have been described exceptionally associated a central vestibular syndrome and cerebellar atrophy. Those alterations of CNS are predominating in women. **Purpose:** To present a new case of the exceptional form of spastic paraparesis and cerebellar atrophy. To suggest a pathogenic interpretation of female predominance in this pathology. **Patient:** A 20-year-old woman of small size, infected with HTLV-I during lactation. Approximately at 15 years of age he started a progressive ataxo-spastic syndrome, later cognitive damage and cerebellar atrophy were added. Upon admission, high viral load and high levels of Tax protein, leukemoid lymphocytes and Sicca syndrome were observed. **Conclusion:** PET is an axonopathy of the central motor pathway, originated by a chronic disturbance of axoplasmic transport, attributable to the action of elevated levels of Tax protein in the CNS. In addition axons of the oval center (cognitive impairment) or the cerebellar vermis (central vestibular syndrome) are occasionally damaged. Although PET mainly affects 3: 1 women, this prevalence increases in accordance with the increase of neurological damage. The apparent greater vulnerability of the CNS in women would be due to the higher concentration of Tax in the CNS of them, originated in the adverse relationship between body weight and absolute amount of Tax, which was evident in our patient, who gave the key to this hypothesis.

Key words: HTLV-I, Spastic paraparesis, Cerebellar atrophy, Tax protein.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2019; 57 (1): 64-69

Introducción

El virus linfotrópico humano T tipo 1 (HTLV-I) es altamente prevalente en el mundo y particularmente en América del Sur¹⁻³. Es un retrovirus que se adquiere por relaciones sexuales, transfusiones de sangre o lactancia. Es bien tolerado por el 96 a 97% de los infectados, debido al buen control biológico que estos pacientes ejercen sobre él; estos sujetos no enferman y permanecen como porta-

dores asintomáticos de HTLV-I. Sólo el 3 o 4% de los infectados no logra controlar la proliferación viral y pueden expresar alguna patología, como el linfoma T, o la paraparesia espástica tropical (PET) entre otras⁴.

El linfoma T es una proliferación monoclonal de linfocitos T de carácter neoplásico originada por el retrovirus. La paraparesia espástica tropical es una axonopatía motora central consecuencia de la acción indirecta del HTLV-I, que sólo infecta

Recibido: 08/01/2019

Aceptado: 02/02/2019

Los autores no presentan ningún tipo de conflicto de interés.

¹ Departamento de Ciencias Neurológicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

linfocitos. Estos linfocitos infectados en beneficio de la actividad proliferativa del virus secretan entre otras, la proteína Tax, cuya permanente elevación parece alterar el transporte axoplásmico en los largos axones de la médula espinal, desarrollando la paraparesia espástica^{5,6}. Daño que es más frecuente en mujeres 3:1 respecto de hombres. Habitualmente el linfoma T y la PET son enfermedades independientes, pero hasta en el 10% de los pacientes cursan ambas patologías simultáneamente⁷. El compromiso de la vía motora central (paraparesia) es el efecto más significativo del HTLV-I sobre el SNC, aunque adicionalmente en un 30% de los pacientes aparece algún compromiso cognitivo subcortical, que eventualmente puede llegar a la demencia^{8,9}. También y por excepción se ha observado trastornos del sistema vestibular central¹⁰.

Se comunica el excepcional caso de una paciente que desarrolló un síndrome ataxo-espástico progresivo, deterioro cognitivo y atrofia cerebelosa, vinculado a la infección neonatal por HTLV-I, transmitido por la madre, portadora asintomática.

Paciente y Método

Mujer de 20 años, nacida por cesárea, infectada con HTLV-I durante la lactancia, por madre portadora asintomática del retrovirus. Desarrolló una talla baja y escoliosis dorsal que no le impidieron lograr un buen nivel escolar, cursando hasta cuarto medio sin repitencia. Después de los quince años comenzó a percibir una progresiva debilidad en las piernas, agregándose luego enlentecimiento e inestabilidad de la marcha, con caídas frecuentes en el último año, recientemente polaquiuria y urgencia miccional. En el examen de ingreso se observó una paciente vigil, orientada, levemente disártrica, sin compromiso de pares craneales, salvo leve nistagmos horizontal, bipedestación conservada y una marcha ataxo-espástica muy dificultosa, que requería del permanente sostén de la paciente. Se pudo definir una paraparesia espástica (debilidad de predominio proximal, hiperreflexia generalizada y clonus de pies), sin Babinski. La sensibilidad superficial y profunda estaban conservadas y el signo

de Romberg era negativo. En el examen cerebeloso se apreció definido desequilibrio del eje corporal y muy leve disimetría de las extremidades. Los exámenes definieron: anemia normocítica con 11 g de hemoglobina, VHS 30. Presencia de 3% de linfocitos atípicos (leucemoides) de origen policlonal. El estudio endocrinológico fue normal (TSH 2,59, T4L 0,82, estradiol 24,5 FSH 6,3 LH 9,2 prolactina 3,84 IGF1 184, cortisol plasmático basal 10,8, cortisol post ACTH 22,3), Vit. D 39 mcg; Vit. B12, 431 mcg. LCR transparente; linfocitos 8; albúmina 0,34 g/L; glucosa 0,46 g/L; tinta china (-) Gram (-) cultivo (-); VDRL no reactivo, VIH no reactivo, HTLV I positivo con 85.513 de provirus, FoxP3 7,16 y 9500 de Tax. La resonancia magnética (RM) de cerebro no mostró lesiones del parénquima, sólo se observó atrofia cerebelosa, particularmente del vermis (Figura 1) Las RM de la médula cervical, dorsal y lumbar no mostraron lesiones (Figura 2). El estudio electromiográfico fue normal. Test de Schirmer en OD 3 mm, en OI 7 mm. Después de cinco años de enfermedad el estudio neuropsicológico estableció significativa dificultad atencional y marcada disminución de la velocidad de proce-

Figura 1. Atrofia del vermis cerebeloso, sin otras alteraciones del parénquima cerebral.

Figura 2. Médula espinal sin cambios estructurales.

samiento, se definieron alteraciones en funciones ejecutivas, en memoria de trabajo y planificación, y una disminución de la eficiencia cognitiva global (CI de 65 puntos según WAIS-IV). El Eco Abdominal evidenció moderada extasia piélica en ambos riñones. Radiografías del carpo bilateral, mostró osificación completa.

Se definió una enfermedad asociada a HTLV-I, expresada por la paraparesia espástica, deterioro cognitivo, atrofia cerebelosa, presencia de linfocitos leucemoides y síndrome sicca. Vinculada a una gran carga viral y elevados niveles de Tax. Se trató con betametazona inyectables 4 mg diarios durante diez días. Se logró la recuperación de la marcha, que aunque se mantuvo inestable llegó a ser independiente con bastón.

Discusión

Se ha descrito una paciente portadora de una infección neonatal por HTLV-I, que inició a los

quince años el desarrollo de una paraparesia espástica, alteración del equilibrio, compromiso cognitivo y en la RM atrofia cerebelosa. Esta excepcional expresión clínica en una infección por HTLV-I había sido descrita por Iwazaki y colaboradores en 1989, quienes comunicaron el caso de una paciente que desarrolló paraparesia espástica y alteración del equilibrio, interpretada entonces como degeneración espinocerebelosa¹¹. Taki y colaboradores, en el año 2011, presentaron una paciente infectada con HTLV-I que inició la paraparesia espástica a los 57 años y tiempo después agregó inestabilidad de la marcha, nistagmos y atrofia del cerebelo en la RM¹⁰. En la comunicación de Taki y colaboradores se menciona el caso de Waragai, publicado en japonés en 1995, quien describió una enferma con paraparesia espástica, nistagmos y atrofia cerebelosa. Sato y colaboradores contribuyeron con un caso en 1994¹². También Castillo y colaboradores comunicaron alteraciones semejantes en tres mujeres infectadas con HTLV¹³. Siendo un cuadro excepcional con muy pocos casos descritos, incluido el nuestro, se intentó crear una entidad separada, diferente de la paraparesia espástica tropical¹⁴.

Sin embargo, el perfil clínico de nuestra paciente, así como el caso de Taki¹⁰, sugieren que el compromiso vestibular es sólo la ampliación de una axonopatía que siendo primariamente motora puede progresar hacia otras áreas vulnerables del SNC, debido al mantenimiento de elevados niveles de Tax dentro del SNC¹⁵. Lo selectivo de los nuevos daños (centro oval o vermis cerebeloso) harían presumir un idéntico mecanismo patogénico del observado en la PET, condición que parece confirmarse con la buena respuesta al tratamiento corticoidal, que como sabemos disminuye la espasticidad, aumenta la expresión de FoxP3, limita la actividad viral generando una disminución en la expresión de Tax¹⁶ y atenúa el síndrome vermiano en estos casos especiales, como también observó Kira¹⁴.

El aumento de la carga viral sería predictiva de un posible daño neurológico en los infectados con HTLV-I¹⁷, seguramente debido a la mayor excreción de Tax que originaría el creciente número de

linfocitos infectados. Esta proteína viral de acuerdo a estudios experimentales sería un importante factor en el origen del daño neurológico^{5,6,18}, habiendo sido evidente que los pacientes que desarrollan paraparesia espástica mantienen altos niveles de Tax en comparación a los portadores asintomáticos¹⁹. La génesis permanente de Tax debida a la infección, actúa crónicamente sobre el SNC produciendo una alteración del transporte axoplásmico, que afecta progresivamente y sin remisiones los axones motores para concluir en la degeneración de la vía motora central. Una presunta hipótesis inflamatoria, surgida por la significativa presencia de linfocitos perivasculares (manguitos linfocitarios) en todo el SNC, que no muestran relación directa con la sistematizada axonopatía de la paraparesia espástica y la ausencia de focos inflamatorios⁶ impide que este cuadro degenerativo sea considerado inflamatorio. Además, se ha hecho evidente que la presencia de linfocitos perivasculares en todo el neuroeje sería debida a la facilidad que adquieren los linfocitos infectados para traspasar la barrera hematoencefálica²⁰, creando una aparente imagen inflamatoria, discordante de la realidad clínico-patológica. Por otra parte los pocos casos que evolucionan con atrofia de cerebelo se desarrollan de manera inaparentemente progresiva, con mínimos

síntomas de los hemisferios cerebelosos, sin otra identificación que el síndrome vestibular central asociado a la atrofia del cerebelo, condición que se podría comparar con la atrofia de la médula espinal que desarrolla la PET.

No se ha demostrado que las infecciones por HTLV-I tengan mayor prevalencia entre las mujeres. Sin embargo, los casos que tienen compromiso del vermis cerebeloso, muestran un definido predominio femenino, creando la apariencia que las mujeres tendrían mayor vulnerabilidad del SNC para este virus, hecho aceptado, pero no explicado en la paraparesia espástica tropical. Creemos que esta mayor vulnerabilidad del SNC en las mujeres sólo podría explicarse por una negativa relación entre peso corporal y niveles absolutos de Tax que haría que las mujeres logaran una mayor concentración relativa de Tax dentro del SNC. No pareciendo que existan otros factores que pudieran favorecer el daño neurológico en el sexo femenino.

Finalmente, debemos comentar la ausencia de Babinski en un síndrome piramidal con hipertonía espástica, hiperreflexia y clonus de los pies, que también fue observado en otros de los casos¹⁰. Es posible que el compromiso cerebeloso intervenga para alterar un reflejo plurisináptico como el Babinski.

Resumen

Antecedentes: El virus linfotrópico T tipo I (HTLV-I) origina la paraparesia espástica tropical (PET) en el 3% de los infectados, afectando predominante mujeres. Excepcionalmente la PET puede asociar un síndrome vestibular central y atrofia cerebelosa. **Propósito:** Presentar un nuevo y excepcional caso de paraparesia espástica y atrofia cerebelosa. Sugerir una interpretación patogénica del predominio femenino en esta patología. **Paciente:** Mujer de 20 años de talla baja y menuda, infectada con HTLV-I durante la lactancia. Aproximadamente a los 15 años inició un síndrome ataxo-espástico progresivo, con grave alteración de la marcha, posteriormente agregó daño cognitivo y atrofia cerebelosa en la RM. Se constató a su ingreso una elevada carga viral y altos niveles de proteína Tax. Fue tratada con 4 mg betametasona diarios durante 10 días, que mejoraron la marcha. **Conclusión:** La PET es una axonopatía de la vía motora central, originada por la crónica perturbación del transporte axoplásmico, atribuible a la presencia de elevados niveles de la proteína Tax del virus. Circunstancialmente este aumento de Tax logra dañar axones del centro oval (deterioro cognitivo) o del vermis cerebeloso (síndrome vestibular central). La PET afecta mayoritariamente a mujeres 3:1, prevalencia que hace aparecer a las

mujeres con una mayor vulnerabilidad en su SNC. Sin embargo, esta aparente minusvalía, sería debida a un aumento en la concentración de Tax en el SNC de ellas, causado por la adversa relación entre peso corporal y cantidad absoluta de Tax, que fue evidente en nuestra paciente, quien dio la clave para esta hipótesis.

Palabras clave: HTLV-I, paraparesia espástica, atrofia cerebelosa, proteína Tax.

Referencias bibliográficas

- Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-I infection. *Frontiers Microbiology* 2012; 3: 1-23.
- Miura T, Yamashita M, Zaninovic V, Cartier L, Takehisa J, Igorashi T, et al. Molecular phylogeny of human T-cell leukemia virus type I and II of Amerindians in Colombia and Chile. *J Mol Evol* 1997; 44: S 76-82.
- Hlela C, Shepperd S, Khumalo N, Taylor G. The prevalence of human T-cell lymphotropic virus type-1 in the population is unknown. *AIDS Rev* 2009; 11: 205-14.
- World Health Organization. Report of the scientific group on HTLV-I and associated disease, Kagoshima, Japan, December 1988; virus disease. Human T-lymphotropic virus type I, HTLV-I. *WHO Wkly. Epidemiol Rec* 1989; 49: 382-3.
- Valenzuela MA, Puente J. Neuropatogenia de la Paraparesia Espástica Tropical en: "Biología, Clínica y Patología de las infecciones por HTLV-I" editores Cartier L, Ramírez E, Valenzuela MA. Capítulo 4; pag.79-114, editorial IKU Santiago 2017.
- Cartier L, Vergara C, Valenzuela MA. Inmunohistoquímica de los cambios degenerativos del sistema nervioso central en paraparesias espásticas asociadas al virus linfotrópico humano T tipo I (HTLV-I). *Rev Med Chile* 2007; 135: 1139-46.
- Cartier L, Castillo JL, Cabrera ME, Araya F, Matutes E, Ford AM, et al. HTLV-I Positive progressive spastic paraparesis (TSP) Associated with a lymphoid disorder in Three Chilean patients. *Leuk Lymphoma* 1995; 17 (5-6): 459-64.
- Ogata A, Nagashima K, Tashiro K, Miyakawa A, Mikuni C. MRI pathological correlate of brain lesions in a necropsy case of HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 1993; 56: 194-6.
- Cartier L, Gormaz A, Kleinstein K. New form of subcortical dementia: encephalopathy due to infection with human lymphotropic T virus (HTLV-I). *Rev Med Chile* 1997; 125: 209-13.
- Taki M, Nin F, Hasegawa T, Sakaguchi H, Suzuki T, Hisa Y, et al. A case report of HTLV-I associated myelopathy presenting with cerebellar ataxia and nystagmus. *Auris Nasus Larynx* 2011; 38: 411-4.
- Iwasaki Y, Kinoshita M, Ikeda K, Takamiya K. Human T lymphotropic virus type-I- associated myelopathy presenting as spinocerebellar syndrome. *Ann Neurol* 1989; 25: 419-20.
- Sato Y, Honda Y, Ohshima Y, Honda E, Oizumi K, Takeuchi N. Acute myelopathy and cerebellar signs associated with uveitis with positive serum and cerebrospinal fluid antibodies to HTLV-I. *Kurume Medical Journal* 1994; 41: 193-7.
- Castillo LC, Gracia F, Roman GC, Levine P, Reeves WC, Kaplan J. Spinocerebellar syndrome in patients infected with human T-lymphotropic virus types I and II: report of 3 cases from Panama. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 405-12.
- Kira J, Goto I, Otsuka M, Ichiya Y. Chronic progressive spinocerebellar syndrome associated with antibodies to human T-lymphotropic virus type I: clinico-virological and magnetic resonance imaging studies. *J. Neurological Sciences* 1993; 115: 111-6.
- Cartier L, Ramírez E. Presence of HTLV-I Tax protein in cerebrospinal fluid from HAM/TSP patients. *Arch Virol* 2005; 150: 743-54.
- Alberti C, Cartier L, Valenzuela MA, Puente J, Tanaka Y, Ramírez E. Molecular and clinical effects of

- betamethasone in HTLV-I Associated Myelopathy/ Tropical Spastic Paraparesis treated patients. *Journal of Medical Virology* 2011; 83: 1641-9.
17. Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, Kodama D, Takanouchi N, Moritoyo T, et al. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* 1998; 4: 586-93.
 18. Maldonado H, Ramírez E, Utreras E, Pando ME, Kettlun AM, Chiong M, et al. Inhibition of cyclin-dependent kinase 5 but not of glycogen synthase kinase 3- β prevents neurite retraction and Tau hyperphosphorylation caused by secreted products of human T-cell leukemia virus type I-infected lymphocytes. *J Neurosci Res* 2011; 89: 1489-98.
 19. Medina F, Quitremil S, Alberti C, Godoy F, Pando ME, Bustamante A, et al. Tax secretion from peripheral blood mononuclear cells and Tax detection in plasma of patients with human T-lymphotropic virus-type 1 associated myelopathy/ tropical Spastic paraparesis and asymptomatic carriers. *J Med Virol* 2016; 88: 521-31.
 20. Afonso PV, Ozden S, Cumont MC, Seilhean D, Cartier L, Rezaie P, et al. Alteration of Blood-Brain Barrier Integrity by Retroviral Infection. *Plos Pathogen* 2008; 4: e1000205.

Correspondencia:

Luis Cartier Rovirosa
 Departamento de Ciencias Neurológicas,
 Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
 Email: Luiscartier@gmail.cl