

HTLV-I : Enfermedades Asociadas y Seroprevalencia en la Provincia de San Juan

Daniel A. Arias*, Susana Pignatta*, Virginia Canónico*, Lorena Herrera*, Adriana Gutierrez**, Rosa Contreras***, Norma Dávila***, Miriam Stivel*

* Servicio de Hematología, ** Servicio de Patología, *** Servicio de Clínica Médica

Hospital Dr. Guillermo Rawson. Avda. Córdoba y Avda. Rawson – SAN JUAN
Tel./Fax: 0264 – 4227099/3108

e-mail: danarias@arnet.com.ar

Fecha de recepción: 15/7/03

Fecha de aceptación: 7/11/03



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGIA, Vol. 8 N° 1: 15-23
Enero-Abril, 2004

RESUMEN

Presentamos nuestra experiencia en 5 casos clínicos: 3 ATLL (todos fallecidos) y 2 HAM/TSP. Incluimos el 1º caso de ATLL sometido a TAMO alogénico en el país. Comunicamos la incidencia de HTLV-I en donantes de sangre de nuestro Banco y el estudio de los contactos, así como destacamos aquellos casos “serológicamente indeterminados”.

Palabras clave: Leucemia/Linfoma T del Adulto (ATLL); Mielopatía asociada a HTLV-I (HAM/TSP) trasplante alogénico; donantes de sangre; HGIP.

INTRODUCCIÓN

El papel de ciertos virus en el desarrollo de neoplasias hematológicas se intuyó desde principios de siglo a través de investigaciones basadas en modelos animales. Desde 1910, con Peyton Rous, se sabía que algunas leucemias en animales (pollos) podían ser causadas por un virus. Estudios posteriores identificaron varios de éstos virus oncogénicos en animales, determinando que la mayoría pertenecía a una sola familia: “retroviridae”. Sin embargo no había evidencia concluyente de la existencia de un retrovirus humano asociado a enfermedad cancerosa, hasta que recién en 1980 un grupo de investigadores encabezados por Gallo en EE.UU. informaron el aislamiento de un retrovirus tipo C en un enfermo con una neoplasia a linfocitos T al que llamaron: HTLV (Human T Leukemia/Lymphoma Virus). En 1982 el mismo Centro aisló otro virus relacionado al anterior pero antigénicamente distinto, con una homología de secuencia nucleotídica del 60% al que llamaron HTLV-II para diferenciarlo del primero. Poco después ais-

laron el HTLV-III al que se identificó como agente etiológico del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida que se denominó: HIV (Human Inmunodeficient Virus).

Los virus con potencial oncogénico en el hombre se agrupan, en líneas generales, en 2 categorías: a) los retrovirus (virus RNA), y b) los virus del grupo Herpes (virus DNA), perteneciendo el virus que nos ocupa al 1º grupo.

Actualmente se asume que el HTLV-I deriva filogenéticamente de un virus que portaban los primates: el PTLV-I (por primate) que habría aparecido y difundido en Africa hace 27.300 +/- 8.200 años (1,2).

Se calcula que en la actualidad existen entre 15 a 25 millones de personas infectadas en todo el mundo (3).

Los retrovirus se han asociado con una variedad de enfermedades, incluyendo trastornos inmunológicos, neurológicos, y varias formas de cáncer. En los humanos el HTLV-I, retrovirus de la familia de los oncovirus (oncoviridae), es el agente etiológico de al menos 2 patologías bien definidas: la ATLL (adult T leukemia/lymphoma) descrita a los inicios de 1980, y el HAM/TSP (HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis) en 1985-86. El HTLV-I es el único retrovirus reconocido hasta ahora como agente etiológico de cáncer en humanos (4). Es un virus especial desde el punto de vista de su mecanismo oncogénico ya que no posee oncogén ni se integra en un sitio clave del genoma como otros de su especie, sino que se cree que actúa a través de un mecanismo a distancia (“trans-acting”) mediante su secuencia Tax

o px dando lugar a la activación y disregulación de una serie de genes celulares (5). Desarrolla su actividad biológica patogénica sólo en los linfocitos T. Se ha descrito que puede provocar, además, uveítis, artropatía y dermatitis infecciosa pero al no estar integrado de una manera clonal en estas patologías se postula que participa de alguna manera en una disregulación inmune. Las 3 principales vías de transmisión del HTLV-I son: horizontal de madre a niño (leche materna), sexual de varón a mujer, y por transfusiones de productos celulares. El virus tiene una alta estabilidad genética y su amplificación o replicación se hace vía expansión clonal de las células infectadas más que por el mecanismo de la transcripción reversa, lo que lo hace muy particular (3).

El HTLV-I es esencialmente un virus lento, persistente, y de baja virulencia. Menos del 1% de los individuos infectados desarrollan HAM/TSP y 3-5% harán una ATLL; la gran mayoría permanece en el estado de "portadores asintomáticos" (6).

Está aceptado actualmente que las patologías asociadas al HTLV-I podrían resultar de la expresión de una secuencia en el genoma viral, llamada px, que codifica un activador transcripcional (proteína transactivadora) denominado Tax, una oncoproteína pleotrópica de 40 kDa, que induciría la expresión de algunos genes celulares y la disregulación de otros. Ello iniciaría un proceso de activación y proliferación linfocitaria T con eventos sucesivos que conducirían a: un proceso inflamatorio crónico en el caso del HAM/TSP, o a una transformación maligna en el caso de la ATLL (3,7). Tax modula la expresión y función de numerosos genes de las células que infecta, siendo una de las llaves de la replicación viral. Tax ejecutaria: a) activación y represión de diferentes grupos de genes celulares a través de la unión a factores transcripcionales y coactivadores; b) disregulación del ciclo celular por intermedio de la unión a inhibidores de la CDK4/6; y c) inhibición de algunas proteínas supresoras tumorales (8). Se ha observado que Tax estimula el crecimiento celular: induce la progresión del ciclo celular desde la fase G0/G1 a la S y G2/M in vitro y lo hace a través de la expresión de moléculas reguladoras del mismo (ciclinas D2, E, E2F1, CDK2, CDK4, CDK6) y reducción de inhibidores de las CDK (cyclin dependent kinases). Ello conlleva una mayor cinética de crecimiento celular con alteraciones en la distribución del ciclo (9). Además se ha demostrado que Tax activa la expresión de un gen celular llamado antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) lo cual trae aparejado una disminución de la capacidad de reparación del DNA celular, lo que podría jugar un importante rol en el curso de la transformación maligna (10). También se demostró que Tax inhibe a la p-53 a través de su mutación, entre otros

mecanismos. Su inactivación funcional, aunque no es crítica para la iniciación de la formación tumoral, contribuye a la progresión de la ATLL a los estadios finales (11,12).

La gran mayoría de los individuos infectados con el HTLV-I montan una fuerte y persistente respuesta inmune a través de la actividad de los linfocitos T citotóxicos (LTC). El principal antígeno inmunodominante que reconocen los LTC (específicos contra el HTLV-I) es la proteína Tax del virus, siendo los linfocitos CD4+ la principal subpoblación que lo expresa. La permanente expresión de la Tax en dichas células puede conducir a la activación crónica de la respuesta inmune citotóxica y se piensa que puede contribuir a la patogénesis de las enfermedades asociadas al HTLV-I (13).

Leucemia/Linfoma T del Adulto (ATLL)

La ATLL es endémica en algunas regiones del mundo: sudoeste de Japón, Caribe, África central. Es una neoplasia de la edad adulta de curso rápidamente progresivo caracterizada por lesiones en piel, linfadenopatías que no comprometen el mediastino, hepato-esplenomegalia, hipercalcemia agresiva y actividad osteoclástica aumentada debida a la síntesis de péptidos hormona paratiroidea similar. Aunque las anomalías radiológicas no son comunes hay que tener en cuenta que pueden aparecer imágenes osteolíticas en sacabocados remediando Mieloma Múltiple o metástasis, o reabsorciones óseas sub-periosteicas como en el hiperparatiroidismo (14). Es una enfermedad maligna de linfocitos T maduros CD4+. Menos del 5% de los individuos infectados por el virus desarrollan ATLL.

Desde el punto de vista clínico se pueden considerar 2 tipos: a) forma leucémica (75%) con sus 3 modalidades: aguda (65% de los casos), crónicas y latentes (10%) y b) linfoma sin expresión leucémica (25%). Los tipos leucemia aguda y linfoma tienen claramente un peor pronóstico y la quimioterapia no suele ser efectiva. La incidencia intrafamiliar es frecuente. El inmunofenotipo leucémico es: CD4+, CD25+, CD2+, CD3+ y CD8-. La infección es causada por la transmisión de linfocitos infectados viables: de la madre al niño por amamantamiento (puede ser prevenida por alimentación "artificial"), por transfusiones de hemoderivados que contengan el componente celular, y por vía sexual (hombre a mujer) (15).

En un estudio reciente llevado a cabo en Japón (16) las ATLL superaban en incidencia a los Linfomas Foliculares.

Un aspecto interesante es la coinfección con el citomegalovirus (CMV). En un estudio japonés (17) se correlacionó el curso clínico de 57 pacientes con

ATLL que tenían el subtipo agudo o linfoma con la antigenemia del CMV, y se vió que al parecer la infección con CMV en los pacientes ATLL tiene un significado o una implicancia bimodal: en aquellos casos en que la infección ocurría al final del período clínico o cuando la enfermedad estaba más avanzada, la evolución era muy mala; en cambio cuando ocurría en etapas tempranas, parecía suprimir la actividad de la ATLL y contribuir a la mayor sobrevivencia de éstos pacientes. Aunque no resultó ser significativo desde el punto de vista estadístico, se vió que aquellos pacientes con antigenemia para el CMV tendían a sobrevivir más tiempo..

Se ha comunicado algún caso de remisiones espontáneas de ATLL (18).

HAM/TSP (HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis).

Esta otra patología causada por el HTLV-I se produce luego de un largo período de incubación de muchos años. Básicamente se caracteriza por una paraparesia crónica progresiva con disturbios esfinterianos, prácticamente sin síntomas (o escasos) de pérdida sensorial, sin signos de compresión de la médula espinal y con anticuerpos para el HTLV-I. La patogénesis no se conoce completamente y comprende un fenómeno de activación del sistema inmune contra antígenos virales, donde intervienen múltiples variables que conducen a un proceso inflamatorio sostenido con desmielinización sobre todo en la médula espinal torácica (6). Sus principales características neurológicas son: espasticidad de los miembros inferiores, debilidad muscular de los mismos, alteraciones en la micción, ligeras alteraciones sensoriales con niveles torácicos pobremente definidos(19).El proceso histopatológico es esencialmente inflamatorio, con una alta concentración de linfocitos T y monocitos en la médula espinal del área antedicha (20). No se ha descripto malignidad en dichas células, por lo que el/los mecanismos por el cual el HTLV-I conduce a ésta patología son bien diferentes a los involucrados en la ATLL (21,22).Está demostrado que la activación inmune celular en ésta enfermedad está comandada por la sobre-regulación de la IL-2 y su receptor IL-2R, a través de la expresión del Tax, con la consecuente proliferación policlonal T (23).

La respuesta citotóxica a través de los linfocitos T es crucial para el desarrollo de la enfermedad. Se ha visto que un porcentaje significativo de linfocitos CD8+ específicamente reactivos para la proteína Tax del virus, están circulando en la sangre de estos pacientes y que aproximadamente 2 a 2.5 veces más de dichas células se encuentran en el líquido cefaloraquídeo (LCR) (6). Además de sus propieda-

des líticas son fuente de mediadores solubles proinflamatorios que juegan un papel preponderante en la patogénesis. Entre ellos el TNF-alfa y la IL-6 que se han implicado en procesos demielinizantes inflamatorios y en gliosis (24). También el factor de crecimiento beta (TGF-beta), factor soluble responsable de la regeneración de tejidos dañados en la médula espinal y que parece atraer antígenos del HTLV-I al LCR desempeña una función crítica en la localización de la activación viral (25).

La respuesta celular intensa y continua parece jugar un papel preponderante en la patogenia de la enfermedad (26).

MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos aquí los casos clínicos de 5 pacientes HTLV-I reactivos que desarrollaron ATL o HAM/TSP, en nuestra provincia en un período de poco más de 2 años (1999-2001)..

Además comunicamos la seroprevalencia del HTLV-I/II en donantes de sangre de nuestro Banco, el más complejo de nuestro medio y Centro de Referencia para Retrovirus y Serología en general.

La metodología de tamizaje, tanto para enfermos sospechosos de infección por HTLV-I/II como de donantes de sangre o hemoderivados, fue doble: macroELISA de Laboratorios ABBOTT (ABBOTT HTLV-I/II EIA), y Aglutinación de partículas de gelatina del Laboratorio FUJIREBIO INC. (SERODIA.HTLV-I). Las muestras reactivas fueron reconfirmadas en una segunda muestra de sangre de todos los pacientes y donantes. El método confirmatorio para todos fue: Western Blot (WB) del Laboratorio GENELABS DIAGNOSTIC (HTLV BLOT 2.4). Los primeros 4 casos fueron también reconfirmados por Inmunofluorescencia Indirecta en el Hospital Muñiz de Buenos Aires.

RESULTADOS

Caso 1: paciente M.W.V., masculino, Historia Clínica: 255.973, edad: 38 años, ocupación: mecánico. Ingresó al Hospital en Mayo de 1999 por dolor abdominal y diarrea. Aproximadamente 45 días antes había iniciado su enfermedad actual con odinofagia, sudoración nocturna profusa, y fiebre alta. Diez días después aparece dolor abdominal intenso, continuo, difuso, sin vómitos, pero con episodios de diarrea mucosa, sin sangre, diurna y nocturna acompañada de tenesmo. Además aparecen lesiones pápulo-escamosas pruriginosas en manos y pene (prepucio). Desarrolla pérdida de peso paulatino que llega a 15 kg, durante ese lapso. No tenía antecedentes transfusionales ni quirúrgicos, ni tampoco patológi-

cos de importancia. Los antecedentes epidemiológicos y conductas de riesgo para retrovirus eran negativas.

En el examen físico se encontró: candidiasis bucofaringea; lesiones pápulo-escamosas de color violáceo o rojo-vinoso en piel de ambas manos (Figura 1), abdomen (flancos), piernas, pene (prepucio) y escroto; adenomegalias múltiples inguinales, axilares, cervicales, bilaterales móviles indoloras de 2 a 3 cm y hepatomegalia indolora de 3 traveses.

El laboratorio mostró: hemograma normal con eritro de 15 la 1ª hora, funciones renal y hepática normales, calcemia en límites normales, LDH normal, ligero descenso de la IgA (70 mg/dl para un mínimo de 90). El resto del laboratorio no mostraba valores anormales. Las serologías para hepatitis B y C, HIV (incluidos p24 y Western Blot), fueron negativas. Se realizó screening para el HTLV por EIA y aglutinación de partículas que resultaron reactivos por ambas metodologías. Se confirmó por IFI (Dra. Bouzas en el Hospital Muñiz) y más tarde por Western Blot por nosotros encontrando el patrón típico del HTLV-I.

Se realizaron biopsias de lesiones de piel de manos, pierna y prepucio que mostraron acantopapilomatosis irregular y, en la dermis papilar y reticular, acúmulos perivasculares de linfocitos con núcleos grandes e irregulares con algunas células gigantes multinucleadas y otras grandes similares a las halladas en los ganglios, y numerosos vasos telangiectásicos. La biopsia de los ganglios axilares y cervicales mostró: un borramiento completo de la arquitectura normal por una proliferación difusa constituida por células linfoides de tamaño mediano con núcleos lobulados e irregulares, células grandes de núcleo vesiculoso y nucléolo evidente, y escasas células de núcleos multilobulados de tipo stembergoides. Además se observaron numerosas mitosis y focos de necrosis, y una rica vascularización venular. La inmunomarcación mostró: CD45+; marcación para CD20 en menos del 10% de la población (correspondiendo a linfocitos pequeños); con marcación positiva de las células medianas y grandes para CD3, CD5, y CD43; el CD23 fue negativo y hubo marcación nuclear para el MIB-1 en el 80% de las células. El diagnóstico fue de: Linfoma No Hodgkin T de características pleomórficas con alto índice de proliferación, aspecto histológico compatible con el observado en compromiso ganglionar por HTLV-I (ATLL). La biopsia ósea resultó negativa.

El paciente evolucionó muy mal a pesar de la enérgica terapia instituida que incluyó antiretrovirales. Hubo un rapidísimo deterioro general con una llamativa caquexia y consunción. Falleció a los 30 días del ingreso con funciones renal y hepática prácticamen-

te normales, hemogramas normales, sin infecciones severas evidentes (excepto la candidiasis orofaríngea y esofágica). A pesar de la alimentación parenteral el paciente falleció siderado, consumido por un proceso hipercatabólico. En los días finales entró en oligoanuria y desorientación témporo-espacial. La necropsia realizada mostró: poliadenomegalias superficiales y viscerales que involucraban todos los grupos ganglionares y que histológicamente correspondían con las mismas características descritas en las biopsias. Todos los órganos se encontraban infiltrados por células linfomatosas: tracto gastrointestinal, pulmones, corazón, SNC, riñones, piel, excepto médula ósea donde el compromiso era mínimo. Comparando los tejidos necróticos con los de las biopsias in vivo las lesiones eran idénticas. La única infección oportunista que se detectó fue por *Candida albicans* en fauces, faringe, y esófago. No había otros microorganismos asociados. Se encontró una necrosis cortical de ambos riñones que determinó una insuficiencia renal aguda terminal.

La serología HTLV-I realizada a la esposa y 5 hermanos resultó reactiva sólo en un hermano sano de 46 años. Tanto el paciente como su hermano nunca habían sido internados ni habían recibido transfusiones de sangre. Tampoco habían viajado al Norte de nuestro país, ni fuera de él. El hermano permanece asintomático y bajo seguimiento clínico.

Caso 2: paciente M.A.D. sexo femenino, 21 años, Historia Clínica 233.363, estudiante, soltera. Ingresó en Octubre del 99 por temblor en miembros superiores acompañados de astenia y disminución de la fuer-



Figura 1

za muscular de los miembros inferiores desde 2 meses anteriores. Los síntomas se fueron acentuando hasta 15 días antes de la internación cuando el temblor se generaliza y aumenta la pérdida de fuerza muscular de los miembros inferiores que impedía la bipedestación y la marcha, y aparecen trastornos en la micción. Se encontró: temblor fino generalizado de reposo que se intensificaba con los movimientos voluntarios, paraparesia e hiperreflexia de miembros inferiores, Babinsky bilateral y clonus (+), trastornos en la marcha tipo bazarros, disminución generalizada de fuerza muscular, sin trastornos sensoriales marcados y definidos, atrofia muscular predominando en los miembros inferiores con espasticidad moderada y dificultad miccional. Otros hallazgos y síntomas fueron: amenorrea secundaria, cacosmia y acúfenos, mareos, candidiasis buco-faríngea, hiperqueratosis palmo-plantar, escaso vello pubiano sin vello axilar y en miembros inferiores. Como antecedentes destacables figuraban: úlcera corneal desde hacía 3 años sin uveítis, transfusión de plasma en el 82 (a los 3 años) por un síndrome de mala absorción, infarto cerebral por trombosis del seno venoso en 1990 con picos hipertensivos de etiopatogenia no definida, transfusiones de sangre y plasma en esa internación, nefrectomizada en 1995 por atresia renal unilateral (transfundida), y epilepsia parcial secuelar. No tenía conductas de riesgo para HIV. No había viajado al norte del país. El Laboratorio sólo mostró una hipergamaglobulinemia policlonal de 2.94 gr/dl con moderada hipoalbuminemia de 2,45 gr/dl, calcemia normal, y ligera anemia carencial. La electromiografía (EMG) no mostró un patrón de Esclerosis Lateral Amiotrófica. Las TAC Y RMN del SNC no mostraron alteraciones definidas. El estudio del árbol urinario fue normal. El LCR no mostró anormalidades orientadoras. El estudio de anticuerpos anti-HTLV-I tanto en sangre como en LCR dió francamente reactivo por EIA, lo cual fue confirmado por WB en ambos fluidos corporales. Se diagnosticó: HAM/TSP. La serología para los virus B y C de la Hepatitis y para el HIV resultaron No Reactivos. La paciente solicitó el alta voluntaria pocos días después y desde ese momento perdimos contacto.

Caso 3: E. C. de M., 46 años, sexo femenino, casada, ama de casa, Historia Clínica 226.814. En enero-febrero de 2.000 aparecen adenomegalias en cuello, bilaterales, que prontamente se hacen muy grandes. Se acompañaban de pérdida de peso marcado, fiebre vespertina de más de 39°C, y episodios de sudoración profusa. Se detectaron hígato-esplenomegalia y adenomegalias abdominales y pélvianas con mediatino indemne. La biopsia de médula ósea mostró infiltración linfoide moderada. El Laboratorio no fue

significativo, no mostrando hipercalcemia. La evaluación inmunofenotípica del material ganglionar por citometría de flujo mostró una población clonal predominantemente de células T maduras con preeminencia de subpoblación T de tipo citotóxico-supresor (CD8+) con relación CD4/CD8 de 0.2, y una expresión del antígeno de activación CD38 en el 51% de esa población. La histología fue catalogada como Linfoma No Hodgkin difuso a células grandes. Por biología molecular (PCR) se detectó una población clonal de células T con un rearrreglo de las cadenas Beta del gen del receptor de células T. La serología para HTLV-I fue positiva por EIA, confirmada en 2 oportunidades por Western Blot (Figura 2). No tenía conductas de riesgo para HIV, nunca había sido transfundida, no había salido de San Juan, destacándose que había sido amamantada por una vecina durante su primer año de vida por enfermedad de la madre. Sus 5 hermanos fueron No Reactivos para anticuerpos HTLV-I (todos fueron amamantados por la madre). Se estudió serológicamente a su esposo y 5 hijos varones resultando 3 de ellos de 22, 24, y 25 años (totalmente asintomáticos) reactivos para HTLV-I por EIA confirmado por WB, destacándose la negatividad del esposo. Ella amamantó a todos sus hijos. No se detectaron anticuerpos para los virus B y C de la Hepatitis ni el HIV. En Marzo/00 se inició esquema CHOP con una muy buena respuesta objetiva y notable disminución de las tumoraciones ganglionares que prácticamente desaparecieron. A los 25 días, antes de iniciar el 2º ciclo, experimenta un rápido y llamativo aumento de las adenomegalias del cuello y axilas. Completado el mismo nuevamente se

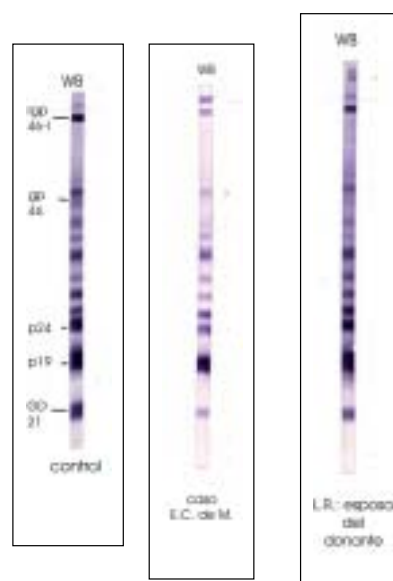


Figura 2

objetivó una gran quimiosensibilidad. En comunicación con Buenos Aires (Unidad de Trasplante – CEMIC) se decide cambio a esquema Hiper C-VAD alternando con ciclos de MTX y ARA-C a altas dosis y búsqueda de eventual donante para TAMO. Luego de 3 ciclos con buena tolerancia y sin complicaciones donde se observó persistencia de adenomegalias de + de 2 cm, se decide, en Agosto, Trasplante Alogénico de Médula Ósea de hermano histoidéntico. En Setiembre /00 se comprueba evolución leucémica con recuento leucocitario de 73.000 ul y 78% de linfocitos cere-briformes, y progresión de la enfermedad ganglionar. Es trasplantada en esas condiciones el 5/10/00 en la Unidad de Trasplante del CEMIC, recibiendo como Régimen de Acondicionamiento: TBI/CFM. La paciente se recuperó totalmente, no quedando evidencias de enfermedad ganglionar por TAC ni en MO por biopsia. Desarrolló una vida postrasplante normal con complicaciones menores, asociadas a GVHD crónica controlable. A los 9 meses postrasplante una búsqueda de HTLV-I por biología molecular (PCR) resultó Negativa. Luego de casi 15 meses pos-TAMO, en el día +452 (31/12/00) fallece en forma inesperada luego de una corta complicación pulmonar de etiopatogenia no definida, sin evidencias de enfermedad por HTLV-I. El caso de esta paciente es el primero de ATLL tratado con trasplante alogénico de médula ósea en nuestro país.

Caso 4: paciente M.S.A., sexo femenino, 48 años, Historia Clínica: 164149, casada. Ingresa en Enero de 2001 por intensificación de un cuadro que había iniciado 5 años antes: alteraciones en la marcha, incontinencia urinaria, debilidad en ambos miembros inferiores, y dolor en región lumbar. Se comprobó: marcha disbásica, hipotrofia muscular, hipotonía e hiporreflexia en ambos M.I. a predominio derecho, paraparesia moderada espástica al ingreso, sin alteraciones de la sensibilidad, Babinsky y clonus negativos, Romberg +, ataxia, y micción por rebase. Antecedentes: varias transfusiones de sangre en internaciones anteriores. Por EMG y Potenciales Evocados se descartó Enfermedad de la Motoneurona. La TAC del SNC no mostró alteraciones descartándose fenómeno compresivo medular. No se encontraron anticuerpos anti-HIV ni anti-HCV o HBsAg. El Laboratorio fue inespecífico y no orientativo. Se realizó determinación de anticuerpos anti-HTLV-I en sangre y LCR resultando reactivos en ámbos fluidos, corroborándose por WB también en en ámbos líquidos con perfiles típicos de reactividad. Se diagnosticó entonces: HAM/TSP. Estudiados el esposo y 5 hermanos resultaron todos No Reactivos para HTLV-I. Luego de 17 días la paciente solicita el alta y deja de consultar.

Caso 5: paciente H.E.R., sexo masculino, 40 años casado, Historia Clínica 259701, ingresa en Agosto/99 por un cuadro de 1 mes de evolución con: disuria, polaquiuria, fiebre, tenesmo vesical, cefalea intensa, vómitos alimentarios, pirosis y epigastralgia. Se trataba con ATB por infección urinaria (piuria con urocultivos +) que no mejoraban el cuadro. Se constató por ecografía y TAC: litiasis múltiples en ambos riñones con dilatación de la vía urinaria, con afectación predominante del riñón derecho. Desarrolla fallo renal agudo por uropatía obstructiva. El hemograma mostró claras evidencias de infección, pero no había citopenias. Se observaron hiperuricemia de 10.7 mg/dl, hipercalcemia de 16.2 mg/dl, calciuria de 282 mg/24 hs y valores muy aumentados de LDH y fosfatasa alcalina. Se realizó litotricia percutánea de riñón derecho con nefrostomía y colocación de catéter de drenaje lo que redundó en una recuperación progresiva de la función renal. Se descartó hiperparatiroidismo primario al encontrar una paratohormona de 9 pg/ml para un valor normal de 10 a 65 pg/ml, con una ecografía de cuello normal. Se inició terapia con allopurinol y bifosfonatos. Un centellograma óseo fue normal. Durante la evolución se intensifica la cefalea y los vómitos, aparece fotofobia intensa sin signos de meningismo, dolores de intensidad progresiva en M.I., pérdida de peso rápidamente progresiva, hipotrofia muscular de M.I., y aparición de adenomegalias duras e indoloras en cuello, axilas e ingles, bilaterales, de 2 cm de diámetro promedio. La hipercalcemia no podía ser controlada pese a las medidas instituidas. Una TAC de cerebro, tórax y abdomen fueron normales no encontrándose adenomegalias ni masas tumorales sospechosas. La biopsia ganglionar mostró un Linfoma Difuso con presencia de linfocitos medianos y pequeños con núcleos irregulares, con células de mayor tamaño con núcleos cerebriformes y nucléolos prominentes y gran cantidad de figuras mitóticas, con extensa proliferación venular. Morfológicamente se sugirió estirpe T lo que fue corroborado por inmunohistoquímica. Los anticuerpos anti-HIV fueron negativos igual que el HBsAg y los anti-HCV. Se realizó screening para HTLV encontrándose Reactividad por EIA y aglutinación de partículas, y WB con patrón típico de HTLV-I. La médula ósea estaba libre de infiltración. Se diagnosticó: ATLL más Hipercalcemia Maligna asociada a HTLV-I. No tenía antecedentes de transfusiones de sangre ni conductas de riesgo para retrovirus. El estudio serológico HTLV-I del grupo familiar mostró seropositividad en la madre y la esposa (ambas libres de enfermedad) confirmadas por WB, y 4 hijos seronegativos. Su madre lo amamantó durante su primer año. Se inició terapia con AZT + IFN pero el paciente evolucionó desfavorablemente

con intensificación incontrolable de cuadro de concunción, hipercalcemia, dolores intensos generalizados, afebril, y disnea progresiva de 24 hs de evolución, falleciendo a los 2 meses de la internación.

Banco de Sangre

El WB es un test capaz de identificar anticuerpos dirigidos contra antígenos virales proteicos del "core" (Gag) o de la "envoltura" (Env). Un perfil típico de infección por el HTLV comprende: reactividad a Gag (p19 y/o p24) y Env (GD21) con reactividad para: a) rgp46-I para el HTLV-I o b) rgp46-II para el HTLV-II.

Aquellos individuos que tienen las bandas reactivas para HTLV I/II pero a proteínas secundarias, no relevantes, (No reactividad a p19, p24, GD21, gp46, rgp46-I, rgp46-II) o solamente son reactivos a una de ellas (generalmente la p19) con negatividad para las demás, se califican como: "serológicamente indeterminados" o perfil HTLV-I Gag indeterminado (HGIP) (27). Un patrón típico es: reactividad para p19, p26, p28, p30, sin reactividad contra p24, gp21, y gp46 (ver figura 3). La significancia de éste "estado serológico indeterminado" no está bien definida. En la gran mayoría de estos individuos no se consigue detectar ninguna secuencia genómica del HTLV-I por PCR en los linfocitos de sangre periférica. En algunos trabajos se sugiere la presencia de una forma prototípica de HTLV-I con un nivel extremadamente bajo de carga viral. En otros (27) con seguimiento prolongado de estos casos, no se demuestra ningún caso de seroconversión a un bandeo típico o de patología asociada, afirmando que el HGIP no refleja verdadera infección con el HTLV-I y que los donantes de sangre sanos con perfil HGIP deben ser informados como No Infectados. Un trabajo llevado a cabo en Africa Central (Camerún), donde el patrón HGPI es frecuente (28), sugiere la existencia de reactividad cruzada entre proteínas Gag del HTLV-I y antígenos de la malaria (anticuerpos contra el *Plasmodium falciparum*) capaz de inducir WB falsos positivos.

Desde Enero de 1999 a Octubre de 2000 se estudiaron en la Sección Serología del Banco de Sangre de nuestro Servicio: 6.521 donantes de sangre y hemoderivados. Se encontraron 13 muestras Reactivas por ELISA (0.20%) (todos hombres de edades entre 23 a 52 años con una media de 34 años) de las cuales solamente 5 fueron reactivas por AP confirmadas posteriormente por WB con un perfil típico de infección por HTLV-I, determinando una seroprevalencia ligeramente superior al 0.076 %. De las 8 muestras restantes: 2 de ellas mostraron en el WB un perfil para HTLV-II; 1 no mostró bandas identificables; y 5 mostraron bandas HGIP típicas (serológicamente indeterminados). Las 13 muestras resultaron

No Reactivas para HIV, virus B y C de la Hepatitis, Chagas, Sifilis, y Brucelosis. Se citó a una entrevista a los 5 donantes HTLV-I Reactivos concurrendo 3 de ellos que en un nuevo estudio serológico mostraron resultados idénticos a los iniciales. Los 3 estaban totalmente asintomáticos y compartían algunas características: eran de San Juan, no habían viajado al Norte del País a zonas endémicas de HTLV y no tenían conductas de riesgo para retrovirus, siendo de raza caucásica o mestiza, y sin antecedentes familiares. Sus edades eran de: 26, 44, y 52 años. Todos habían sido transfundidos: el 1º a los 3 años de edad, el 2º cuando tenía 1 año, y el 3º 24 años antes. Las esposas de 2 de ellos resultaron seroreactivas para HTLV-I, confirmadas por WB. Los hijos de ambos matrimonios, 3 en un caso y 2 en el otro, resultaron No

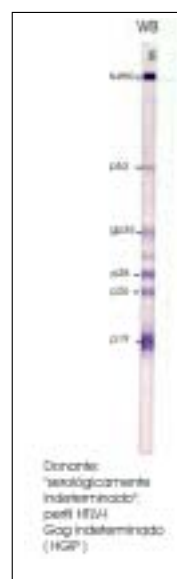


Figura 3



Figura 4

Reactivos. La madre de uno de los donantes sero-activos, a quien amamantó durante los primeros meses de vida, resultó HTLV-I positiva, confirmada por WB. De las 2 esposas seroreactivas de ambos donantes HTLV-I positivos, una de ellas era sana. La otra, (LR) de 45 años (WB, Figura 2) presentaba desde 6 años antes y sin otros antecedentes, lesiones en piel de tipo eczematosas en cara (Figura 4) con posterior extensión a muslos. Las lesiones eran pruriginosas con períodos de exacerbación, secuela cicatrizal y escasa respuesta a terapéuticas dermatológicas. Los exámenes clínico y de laboratorio eran normales. La primera biopsia de piel en mayo de 2002 mostró dermatofibroma (fibrohistiocitoma dérmico benigno). Una nueva biopsia en octubre de 2002 reveló epidermis levemente hiperplásica con neovasos en dermis superficial; escaso infiltrado linfocitario perivascular superficial con escasos plasmocitos y eosinófilos y áreas de necrosis epidérmica y dérmica superficial sin acantolisis. La marcación linfocitaria por inmunohistoquímica demostró estirpe T con CD3+, CD43+, CD5-, CD30-, y CD 68+ en histiocitos. Las lesiones no alcanzaron a configurar el cuadro de un linfoma cutáneo. Es controlada y seguida por nosotros periódicamente.

Agradecimientos: Buenos Aires: Dra. María Belén Bouzas; Dr. Mario Eposto; Dra. Anahí Vijnovich; Unidad Trasplante de Médula Ósea del CEMIC. San Juan: Dr. Juan Lorenzo Mas; Arquitecto Daniel Suarez.

SUMMARY

We present here our experience of 5 cases of HTLV Type-I related diseases: 3 ATLL (all death) and 2 HAM/TSP. We include the first case in Argentina of an allogeneic bone marrow transplant in ATLL. We also communicate the serological incidence of HTLV Reactive donors in our Blood Bank and some aspects related their contacts, and that cases of "serological indeterminate profile" (HGIP).

Key words: HTLV-I; ATLL; HAM/TSP; HGIP; BMT; Blood Bank.

BIBLIOGRAFÍA

- Van Dooren S, Salemi M, Vandamme AM. Dating the origin of the African human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I) subtypes. *Mol Biol Evol* 2001 Apr; 18(4):661-71
- Gessain A, Mahieux R. Un virus appelé HTLV-I. Aspects épidémiologiques. *Presse Med* 2000 Dec; 29(40):2233-9
- Gessain A, Mahieux R. Epidémiologie, origine et diversité génétique du retrovirus HTLV-1 et des rétrovirus simians apparentés à STLV-1. *Bull Soc Pathol Exot* 2000 Jul; 93(3):163-71
- Johnson JM, Harrod R, Franchini G. Molecular biology and pathogenesis of the T-cell leukaemia/lymphotropic virus Type-1 (HTLV-1). *Int J Exp Pathol* 2001 Jun; 82(3):135-47
- IARC monographs on the evaluation of carcinogenesis risks to humans. Human immunodeficiency viruses and human T-cell lymphotropic viruses. Vol 67. WHO, IARC Press
- Casseb J, Penalva de Olivera AC. The pathogenesis of tropical spastic paraparesis/human T-cell leukemia type-1 associated myelopathy. *Braz J Med Biol Res* 2000 Dec; 33(12):1395-1401
- Matutes E, Catovsky D. Adult T cell leukemia/lymphoma. In: *Leukemia* 2^o edition 1992 pp: 45-90
- Yoshida M. Multiple viral strategies of HTLV-1 for dysregulation of cell growth control. *Annu Rev Immunol* 2001; 19:475-96
- Iwanaga R, Othani K, Hayashi T, Nakamura M. Molecular mechanism of cell cycle progression induced by the oncogen product Tax of human T-cell leukemia virus type I. *Oncogen* 2001 Apr; 20(17):2055-67
- Lemoine FJ, Kao SY, Marriot SJ. Suppression of DNA repair by HTLV type 1 Tax correlates with Tax transactivation of proliferating cell nuclear antigen gene expression. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000 Nov; 16(16):1623-7
- Pise-Masison CA, Mahieux R, Radonovich M, Jiang H, Brady JN. Human T-lymphotropic virus type I Tax protein utilizes distinct pathways for p53 inhibition that are cell type-dependent. *J Biol Chem* 2001 Jan; 276(1):200-5
- Portis T, Grossman WJ, Harding JC, Hess JL, Ratner L. Analysis of p53 inactivation in a human T-cell leukemia virus type 1 Tax transgenic mouse model. *J Virol* 2001 Mar; 75(5):2185-93
- Hanon E, Asquith RE, Taylor GP, Tanaka Y y colab. High frequency of viral protein expression in human T cell lymphotropic virus type 1-infected peripheral blood mononuclear cells. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000 Nov;16(16):1711-15
- Aoki J, Sato N, Oya N, Inoue T, Endo K. Adult T-cell leukemia. *Semin Musculoskelet Radiol* 2001 Jun; 5(2):95-8
- Van De Perre P, Cartoux M. *Clin Microbiol Infec* 1995 Sep; 1(1):6-12
- Multicenter Study. The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. *Pathol Int* 2000 Sep; 50(9):696-702
- Fujiwara H, Matsumoto T, Eizuru Y, Matsushita K, y colab. Cytomegalovirus infection is not necessarily a poor prognostic factor in adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Med Virol* 2000 Oct; 62(2):140-3
- Takezako Y, Kanda Y, Arai, C, Takezako N, y colab. Spontaneous remission in acute type adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2000 Sep; 39(1-2):217-22
- Osame M, Usuku J, Izumo S, Ijichi N, y colab. HTLV-I associated myelopathy: a new clinical entity. *Lancet* 1985; 1:1031-32
- Nakamura T. Immunopathogenesis of HTLV I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Ann Med* 2000 Dec; 32(9):600-7
- Gessain A, Gout O. Chronic myelopathy with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Annals of Int Med* 1992; 117:103-123
- Iwasaki Y. Pathology of chronic myelopathy associated with HTLV-I infection (TSP/HAM). *Journal of Neur Sci* 1990; 96:103-123
- Tendler GL, Greenberg SJ, Blattner WA, Manns A, y colab. Transactivation of interleukin 2 and its receptor induces immune activation in human T-cell lymphotropic virus type

- I associated myelopathy: pathogenic implications and a rationale for immunotherapy. **Proc of the Nation Acad of Scien USA** 1990; 87:5218-5222
24. Nagai M, Ijichi S, Hall WW, Osame M. Differential effect of TGF-beta 1 of the in vitro activation of HTLV-I and the proliferative response of CD8+ T lymphocytes in patients with HTLV-I associated myelopathy (TSP/HAM). **Clin Immunol and Immunopathol** 1995; 77:324-331
 25. Usuku K, Sonoda S, Osame M, Yashiki S y colab. HLA haplotype -linked high immune responsiveness against HTLV-I in HTLV-I associated myelopathy: comparission with adult T-cell leukemia/lymphoma. **Ann of Neurol** 1988; 23:143-150
 26. Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, y colab. HTLV-I proviral load correlates with progression of motor disability in HAM/TSP: analysis of 239 HAM/TSP patients including 64 patients followed up for 10 years. **J Neurovirol** 2001 Jun; 7(3):228-34
 27. Chiyoda S, Kinoshita K, Egawa S, Inoue J y colab. Decline in the positive rate of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) antibodies among blood donors in Nagasaki. **Inter Med** 2001 Jan; 40(1):14-7
 28. Mahieux R, Horal P, Mauclere P, Guillote M y colab. Human T-cell lymphotropic virus type I Gag indeterminate western blot patterns in Central Africa: relationship to Plasmodium falciparum infection. **J Clin Microbiol** 2000 Nov; 38(11):4049-57