

PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL / MIELOPATÍA ASOCIADA A HTLV (PET/MAH). REPORTE DE CASOS EN EL PACÍFICO COLOMBIANO

TROPICAL SPASTIC PAPARESIS / HTLV-ASSOCIATED MYELOPATHY (TSP/HAM). CASE REPORTS IN COLOMBIAN PACIFIC COAST

Alonso Arturo Ruiz Perea*, Luis Eduardo Ramírez Bejarano**.

RESUMEN

El barco-hospital San Raffael de la Fundación Italo-Colombiana del Monte Tabor cumple una labor social y humanitaria en los departamentos del Pacífico colombiano y cuenta con el apoyo científico y académico de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca. En dos misiones médicas (marzo-2011 y febrero-2012) en la población de Salahonda, municipio de Francisco Pizarro, departamento de Nariño, se encontraron tres pacientes con un cuadro clínico de paraparesia espástica manifestada como una mielopatía crónica progresiva, cuyos análisis demostraron anticuerpos positivos para los retrovirus HTLV-I y II por método de ELISA de tercera generación en el Laboratorio de Inmunología de la mencionada Facultad, confirmando el diagnóstico definitivo de Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatía Asociada a HTLV (PET/MAH). Se llama la atención a las entidades universitarias y de salud pública de los departamentos de la Región pacífica para retomar las investigaciones y avanzar en los estudios de estos casos tanto en el Pacífico como en la zona andina nacional.

Palabra clave: HTLV I y II. Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatía Asociada a HTLV (PET/MAH). Pacífico colombiano. Barco-Hospital San Raffaele.

ABSTRACT

Hospital-ship San Raffael of the Italian-Colombian Foundation of Monte Tabor develops a social and humanitarian function in the departments of Colombian pacific coast under the support of the Facultad de Ciencias de la Salud of University del Cauca. In two medical missions (March-2011 and February-2012) in Salahonda, a little town in the department of Nariño, three patients were evaluated because a spastic paraparesis manifested as a chronic and progressive myelopathy. The analysis was positive for HTLV-I and II retroviruses (third generation ELISA test) in the Laboratory of Immunology at the Faculty of Health Sciences of the University of Cauca, so the diagnosis of definitive Tropical Spastic Paraparesis/HTLV Associated Myelopathy (TSP/HAM) was made. A call is made to the universities and their schools of Medicine as well as to the Public Health authorities in the departments with coasts on the pacific ocean to look again into the investigations and advance in the studies of these cases not only in the Pacific littoral, but also in the Andes regions of Colombia.

Key words: HTLV I and II. Tropical Spastic Paraparesis/HTLV Associated Myelopathy (TSP/HAM). Colombian pacific coast. Hospital-ship San Raffaele.

* Universidad del Cauca, Profesor Titular, Facultad Ciencias de la Salud, Departamento Medicina Interna.

** Universidad del Cauca, Facultad Ciencias de la Salud, Departamento Medicina Interna.

Correspondencia: Alonso Ruiz Perea, Departamento Medicina Interna, Hospital Universitario San José – piso 3, Tel: 8234490 – 8234712. Correo electrónico: aruizperea@hotmail.com, aruizperea@unicauca.edu.co

INTRODUCCIÓN

La Fundación Ítalo-colombiana del Monte Tabor es una institución sin ánimo de lucro, con sede principal en Milán (Italia), que presta ayuda a poblaciones desprotegidas y de escasos recursos en 15 países del mundo, entre ellos Colombia. Su sede se encuentra en la ciudad de Cali desde 1999. La Fundación adquirió, reformó y equipó una embarcación para llevar salud a las poblaciones más apartadas de la región pacífica colombiana, el barco-hospital San Raffaele, y desde junio de 2009 ha sido la primera y única Institución Prestadora de Servicios (IPS) móvil en Colombia. Desde entonces se han cumplido más de veinte misiones médicas en el litoral de los departamentos de Chocó, Valle, Cauca y Nariño.



Figura 1. Barco San Raffaele antes de su abandono

La Universidad del Cauca, a través de la Facultad de Ciencias de la Salud, se vinculó a esta labor social aún antes del comienzo del trabajo del barco hospital, constituyéndose en el soporte académico y científico de la misión médica a través de un convenio en el que los estudiantes de último año de enfermería y de medicina (internos), así como un residente y un profesor de medicina participaban activamente en cada misión. El trabajo en el barco hospital se ejecuta con coordinador, generales, especialistas en medicina interna, anestesiología, cirugía general, pediatría, ginecología y obstetricia, enfermera jefe de la misión, personal de quirófano, odontólogo, bacterióloga, regente de farmacia, la directora ejecutiva de la fundación y el personal operativo del barco hospital.

En dos visitas en la población de Salahonda, en el municipio nariñense de Francisco Pizarro, se evaluaron en marzo de 2011 y en febrero de 2012, los pacientes con sospecha clínica de Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatía Asociada a HTLV (PET/MAH). Las muestras de sangre fueron tomadas por la bacterióloga de la misión; se mantuvieron refrigeradas en el barco y luego se transportaron para ser procesadas en el Laboratorio de Inmunología de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca en Popayán. En los tres casos los resultados fueron positivos a títulos elevados para HTLV-I y HTLV-II por método de ELISA de tercera generación.

CASO 1

FY, era un hombre de 60 años de edad, residente en la población de Salahonda, evaluado en marzo de 2011, pescador y trabajador portuario en Buenaventura. Su enfermedad se inició 9-10 años antes, con debilidad inicialmente en miembro inferior izquierdo, progresando a ambos miembros inferiores; luego progresó de manera simétrica con dificultad en la marcha hasta que lo obligó a usar bastón a los pocos meses del inicio de sus síntomas y 6 meses después tuvo que empezar a usar muletas para su desplazamiento. Con lo anterior apareció atrofia muscular de las extremidades inferiores y desde hace 6 años está postrado en silla de ruedas. Desde el inicio del cuadro presentó incontinencia urinaria. Niega compromiso de los miembros superiores, exposición a tóxicos, transfusiones, traumas, dolor dorso-lumbar, ni recuerda enfermedades de transmisión sexual, aunque existía franca promiscuidad sexual sin protección. No se le hicieron estudios para esta enfermedad, ni recibió tratamiento.

Al examen físico se encontró un hombre mestizo, alerta, postrado en silla de ruedas. Pulso de 78 x min, presión arterial: 110/68, frecuencia respiratoria de 12 x min, temperatura: 36° c. y un peso estimado: 45 Kg. Leve palidez mucocutánea. Pulsos periféricos simétricos. No existía deformidad en la columna dorsal ni lumbar, pero era evidente la atrofia muscular infratorácica. El paciente estaba alerta, memoria reciente y antigua conservadas. Atrofia por desuso marcada de los miembros inferiores, sin fasciculaciones. Reflejos patelar y aquilianos bilaterales +++, reflejos en miembros superiores ++ y respuesta plantar extensora bilateral (signo de Babinski positivo). Fuerza en miembros superiores de 5/5 con tono normal, en tanto que en los miembros inferiores era de 2/5 con marcada espasticidad. Tanto la sensibilidad superficial, dolorosa y profunda estaban conservadas. La serología para HTLV-I y II por Elisa de tercera generación fue reactiva: 1.833 (negativo menor de 0.250)

CASO 2

TM es era una mujer de 69 años, residente en la población de Salahonda, atendida en misión en febrero de 2012. La paciente refería que desde unos 7 años antes comenzó con debilidad progresiva más o menos simétrica en los miembros inferiores y que desde hace dos años presentaba incontinencia urinaria y fecal incapacitantes, así como postración definitiva en cama. La paciente no había tenido exposición a tóxicos, traumas locales previos ni otros antecedentes de interés y afirmaba que jamás se le había estudiado su enfermedad mediante ningún examen de ninguna naturaleza.

Al examen físico se encontró una paciente afrodescendiente muy delgada, con pulso: 94 x min, presión arterial 146/88, frecuencia respiratoria 14 x min, afebril, peso aproximado de 40 Kg. Al examen destacaban elementos clínicos de artrosis en interfalán-

gicas distales. Estado cardiopulmonar sin alteraciones notables. Al examen neurológico estaba alerta, orientada, lenguaje normal. En miembros superiores no se encontraron alteraciones. En miembros inferiores contractura en flexión de cadera sobre pelvis y de piernas sobre los muslos, con hiperreflexia patelar y aquiliana (+++), con respuesta plantar extensora bilateral (signo de Babinski positivo), espasticidad muy pronunciada y fuerza muscular de 3/5; la sensibilidad superficial y dolorosa, conservadas, pero la sensibilidad vibratoria notablemente disminuida. La serología para HTLV-I y II por Elisa de tercera generación fue reactiva: 1.833 (negativo menor de 0.250).

CASO 3

TQ, mujer de 62 años, era residente en la población de Salahonda, evaluada en la misión médica de febrero de 2012, pescadora y agricultora de la región. Su historia clínica se remonta 6 - 7 años atrás con la aparición insidiosa de debilidad en los miembros inferiores e inestabilidad para la marcha y sensación de “calambres” en los gastrocnemios, cuya progresión la llevó a usar muletas de madera para sostenerse y desplazarse. Desde el último año y medio venía con incontinencia urinaria completa. No refería síntomas en miembros superiores, pero notaba atrofia progresiva en piernas y muslos. En el interrogatorio no se encontraron antecedentes quirúrgicos, transfusionales, traumas locales, ni exposición a tóxicos. Tampoco se había estudiado su enfermedad actual mediante ningún examen paraclínico y no había recibido tratamiento.

Al momento de su evaluación se encontró una paciente afrodescendiente con TA de 150/92, pulso: 72 x min, frecuencia respiratoria de 16 x min, afebril, sin signos de falla cardíaca y con examen general anodino. En el examen neurológico destacaba marcada atrofia muscular y llamaba la atención la notable espasticidad en los miembros inferiores con hiperreflexia patelar (++++) y clonus inagotable aquiliano muy llamativo. Las sensibilidades superficial, dolorosa, vibratoria y profunda estaban normales. La serología para HTLV-I y II por Elisa de tercera generación fue reactiva: 0.927 (negativo menor de 0.250).

Los sueros de los tres enfermos fueron transportados con las normas de bioseguridad indicadas y fueron analizados en el Laboratorio de Inmunología de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca en la semana siguiente a la misión médica. Los hemogramas fueron normales en términos generales y el VDRL fue no-reactivo en los tres casos. La prueba de ELISA de tercera generación fue (+) en los tres casos para HTLV-I y HTLV-II, con lo que se confirmó el diagnóstico definitivo de Paraparesia Espástica Tropical / Mielopatía Asociada a HTLV (PET/MAH). Después del hallazgo de estos casos no hubo seguimiento por parte de la misión médica y se reportó oportunamente por escrito a la Secretaría de Salud de Nariño, desconociendo si esa entidad efectuó alguna intervención a los pacientes.

A continuación se presenta en la Tabla 1, el resumen de los hallazgos clínicos encontrados:

Tabla 1. Cuadro clínico de PET en los tres casos encontrados.

	Genero Edad	Tiempo Evolución	Compromiso Esfínteres	Paraparesia y Espasticidad	Reflejo Patelar y Aquiliano	Sensibilidad Dolorosa	Sensibilidad Vibratoria	Hemograma / VDRL	Elisa I y II
Paciente 1	Masc 60 años	9-10 años	Desde inicio	Marcada	+++	Conservada	Conservada	Normal / No reactivo	1.833
Paciente 2	Fem 60 años	7 años	Desde inicio	Marcada	+++	Conservada	Disminuida	Normal / No reactivo	1.833
Paciente 3	Masc 60 años	6-7 años	Desde inicio	Marcada	++++ (clonus)	Conservada	Conservada	Normal / No reactivo	0.927

El objetivo del presente artículo es reportar tres nuevos casos de Paraparesia Espástica Tropical / Mielopatía Asociada a HTLV (PET/MAH), una más de las llamadas “enfermedades huérfanas”, y hacer una revisión de la literatura sobre el tema para recordar a la comunidad médica y científica, así como a las autoridades de salud de los municipios de la gión pacífica colombiana que el problema de salud pública existe, que continúan apareciendo casos sin que se haya intervenido en términos de prevención; que dado que el mecanismo de transmisión de la enfermedad es similar al del VIH, se puede inferir que deben existir al menos diez o veinte portadores sanos por cada caso clínico que se diagnostica; y que se deben buscar activamente los casos de la PET/MAH que seguramente están escondidos entre los manglares, la selva y el olvido de las autoridades responsables de la salud.



Figura 2. Personal de la Facultad Ciencias de la Salud. Universidad del Cauca en el barco San Raffaele

1. EPIDEMIOLOGÍA DE PET/MAH

La población de Salahonda se encuentra en el municipio costero nariñense de Francisco Pizarro, cerca de Tumaco, cuyas coordenadas son 02°06.07 latitud norte y 78°43.18 longitud oeste, lugar muy cercano al área donde en 1985 se describieron algunos de los primeros casos de paraparesia espástica del Pacífico, que luego se denominó Paraparesia Espástica Tropical (PET), época en la que también se investigaron los casos en las islas de Martinica y Jamaica en el Caribe (2, 3, 29). En 1986 se describieron casos de una mielopatía espástica en el sur del Japón y se han descrito casos en todas las razas y en todo el mundo con excepción de la Antártida y del polo norte (1-10, 12, 14, 29).

En Colombia, la mayoría de los casos se han informado en municipios de la región pacífica de los departamentos del Chocó, Valle, Nariño y Cauca, así como en poblaciones y ciudades del interior y en los valles interandinos del río Cauca, incluyendo las ciudades de Cali, Popayán, Puerto Tejada (17), región nororiental indígena del Cauca (6-14), en la región amazónica, Manizales (23) y Pereira (22).

El estudio de Zamora (14) arrojó una seroprevalencia para HTLV-I del 2.9% por inmunofluorescencia y Western-Blot en indígenas paeces en el departamento del Cauca. Otro estudio de seroprevalencia efectuado por Zaninovic en la población de Puerto Tejada (norte del Cauca) (17) reveló una prevalencia del 3% por método de ELISA, mientras que datos más recientes afirman una seroprevalencia en Tumaco (Nariño) y sus alrededores de hasta 4.3% (10, 28).

Se aceptaba hasta hace unos años que más de 20'000.000 de individuos en el mundo podrían estar infectados con el HTLV-I (15, 19, 20, 26-29); sin embargo, estudios más recientes desestiman estos cálculos e insisten que las pruebas serológicas empleadas anteriormente podrían haber arrojado falsos positivos por tener una baja especificidad. Se calcula actualmente entre 10'000.000 y 20'000.000 de personas sero-positivas

en el mundo (37), de los cuales entre 1 a 8% desarrollarán PET/MAH en el curso de su vida, lo que arrojaría una cifra de entre 100.000 a 1'500.000 de enfermos en el mundo con esta mielopatía discapacitante, progresiva e incurable, en tanto que la mayoría permanecen como portadores sanos del virus, bajo la frontera clínica de la enfermedad. Aunque HTLV-I tiene una distribución mundial, se conocen ciertas áreas tropicales donde es endémico, probablemente por una transmisión del retrovirus desde los primates al ser humano en el África desde hace unos 5.000 a 21.000 años, toda vez que la contraparte simiana del HTLV-1 fue descubierta en 1983 en varias especies de monos en Asia y África (29).

Se considera difícil conocer la verdadera prevalencia, tanto del estado de portador del virus como de la enfermedad y su incidencia; se dificulta por las diferencias raciales dentro del mismo país y región y a que la mayoría de datos provienen de la descripción de casos aislados ambulatorios, de pacientes hospitalizados, y de la detección serológica en mujeres embarazadas y posibles donantes de sangre y derivados (29).

Se afirma que el HTLV-1 tiene una marcada estabilidad genética, hecho poco usual en los retrovirus, de tal manera que pequeñas variaciones en su secuencia podrían permitir su seguimiento a través de las migraciones humanas en el pasado reciente y en épocas muy lejanas. Así, se han identificado cuatro subtipos geográficos: Cosmopolita subtipo A comprende Japón, el área del Caribe, América Central y Suramérica; el centroafricano subtipo B, el africano/pigmeo subtipo D y el australiano-melanesio subtipo C (29). Las áreas de más alta endemidad son el sureste asiático (Japón), algunas islas caribeñas (Martinica, Jamaica, Trinidad), Suramérica (Colombia, Brasil, Venezuela, Ecuador), el África ecuatorial (Guinea, Zaire, Gabón), el oriente medio (Irán) y Oceanía (Nueva Guinea, Polinesia, Melanesia).

La seroprevalencia es variable entre el 0.1 a 1% en oriente medio y China, del 1 a 2% en África ecuatorial y la Polinesia, del

3-6% en el Caribe y Suramérica (incluida Colombia) y la más alta del mundo en el sur del Japón con 10% en promedio; sin embargo existen áreas geográficas específicas con prevalencias tan altas como del 40%, en mujeres de mayor edad en regiones como Miyazaki, Kagoshima, Okinawa y Kyushu en el Japón (16-18, 20-21, 26, 29).

En Europa, solamente Rumania se puede considerar como un área epidémica activa de la enfermedad en ese continente (29). En África, en la región subsahariana es la de mayor cantidad de casos, especialmente países como Nigeria, Gabón, Zaire y Camerún (29).

De los trece países suramericanos se han informado casos de PET/MAH (29, 40-41), Brasil es el país suramericano con el mayor número de casos reportados y la ciudad de Salvador, Bahía, con una gran mayoría de ancestros africanos, tiene la más alta prevalencia: 1.3% en donantes de sangre y 1.8% en promedio en la población general (29, 35).

El riesgo de padecer PET/MAH en individuos sero-positivos oscila entre 0.3 y el 8% (20). Se ha encontrado que, al menos en el Japón, los individuos con los antígenos de histocompatibilidad HLA-B*5401 y HLA-DRB1*0101 son más susceptibles a adquirir la infección por éstos retrovirus (20, 25, 27), en tanto que los portadores de HLA-A*02 parecen tener un factor protector frente al virus (30). Ciertos polimorfismos en los genes de las citocinas pro-inflamatorias factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la Interleucina (IL)-15 podrían conferir igualmente una mayor susceptibilidad a la infección viral (30).

2. DETECCIÓN DE CASOS SEGÚN LA CDC

El Center for Diseases Control (CDC) de Atlanta, ha establecido seis (6) indicaciones para búsqueda intencionada y tamizaje de los virus HTLV-I y II (20, 26), así:

- Individuos residentes en áreas endémicas.
- Compañeros sexuales de enfermos en áreas altamente endémicas.

- Individuos con antecedentes de transfusiones de sangre/derivados antes de 1988 en Estados Unidos.
- Individuos con historia de drogadicción endovenosa.
- Pareja (s) sexual (es) de drogadictos endovenosos.
- Individuos con promiscuidad sexual sin protección (condón).

3. LOS VIRUS HTLV-I Y HTLV-II

La década de 1980 se caracterizó por el descubrimiento de cuatro (4) virus de alto significado clínico, que cambiarían en todo el mundo durante los años siguientes el estudio de las enfermedades infecciosas: HTLV-I, el HTLV-II y los virus de inmunodeficiencia humana o VIH1 y VIH2 (20, 25).

El virus linfotropo humano de células T (denominado HTLV-I) es un virus neurotrópico de tipo β (Deltaretrovirus) de la familia Retroviridae (Oncornavirus), subfamilia Orthoretroviridae y es el agente etiológico tanto de la leucemia / linfoma de células T en el humano, así como de una mielopatía inflamatoria crónica y progresiva (20-21, 24, 27). Luego de su descubrimiento en 1981 el HTLV-I se asoció con la llamada paraparesia espástica tropical (PET) por encontrarse y describirse los primeros casos en Colombia y en Jamaica y Martinica en el año 1985. Un año después, en 1986, se encontró una clara asociación entre el virus HTLV-I con algunos casos de paraparesia espástica espinal en el sur del Japón; desde entonces la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó emplear el nombre de Paraparesia Espástica Tropical / Mielopatía Asociada a HTLV-I (PET/MAH) para esta enfermedad que definitivamente no era solo de presentación tropical. Desde entonces se vienen informando prácticamente en todo el mundo casos similares (1-6, 10-13, 29).

El HTLV-I no solo causa estas entidades neurológicas en humanos, sino que se ha relacionado con más de 50 síndromes diferentes, entre ellas polimiositis, der-

mato-polimiositis, uveítis, síndrome de Sjogren, dermatitis infecciosa, sinovitis crónicas recurrentes, artritis crónica, tiroiditis, alveolitis, bronquitis y neumonitis, así como neoplasias hematológicas (linfomas y leucemias), cutáneas y vesicales, disfunción del sistema nervioso autónomo y linfoma cutáneo y linfoma primario del sistema nervioso central (12, 15-16, 28, 31-36).

El HTLV-II comparte con el HTLV-I el 65% de sus secuencias de nucleótidos (21) y aunque de manera aislada no se ha relacionado etiológicamente con ninguna entidad clínica, se asocia con la PET/MAH en individuos coinfectados con HTLV-I, además con neumonía, bronquitis e infecciones urinarias y en algunos casos de síndrome de Sézary y micosis fungoides. El HTLV-II es relativamente más frecuente que HTLV-I, especialmente en casos de drogadicción endovenosa, pero en general comparten con el VIH las mismas vías de transmisión. En Brasil, por ejemplo se acepta que en áreas urbanas el 10% de pacientes con VIH tienen co-infección por HTLV-II (21).

Tanto HTLV-I como HTLV-II contienen una nucleocapside central redondeada de unos 100 nm, característica de los retrovirus de tipo C. Curiosamente, no se han podido detectar viriones en muestras de tejidos humanos, solamente en células mononucleares infectadas cultivadas in vitro. Tienen estructuras genéticas similares tanto en la parte enzimática (pol, pro, int) como estructural (gag, env) y una región llamada pX que codifica al menos cinco dominios cuyo significado patogénico en términos de activación de diversas expresiones no está aún claro. Estos retrovirus infectan preferencialmente células T, específicamente CD4 (HTLV-I) y CD8 (HTLV-II), pero no requiere de estos receptores para ingresar a los linfocitos, ya que también tienen tropismo por otras líneas celulares no linfoides (20, 21, 24-27).

4. TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN

Las principales vías de transmisión del HTLV-I y II son el contacto sexual y a

través de la leche materna. Sin embargo, también se puede transmitir a través de sangre y sus derivados contaminados y en el momento del parto.

En cuanto al contagio sexual es 4 veces mayor del hombre a la mujer (mayor población viral en el semen, en donde HTLV-I se replica más rápido), pero puede ser casi igual de mujer al hombre si éste tiene úlceras en el pene (herpes simple genital, sífilis, linfogranuloma venéreo). El mismo principio ocurre en la transmisión por relación anal entre hombres homosexuales.

Respecto de la transmisión vertical (de madre al niño) la posibilidad superior al 25%, fundamentalmente por la abundancia de células CD4 en el calostro materno; la posibilidad de transmisión es aún mayor en estas circunstancias: lactancia dura más de 6 meses, carga viral de la madre es alta, cuando concuerdan y comparten el mismo alelo HLA de tipo I entre la madre y el hijo, en la ruptura prematura de membranas y en partos prolongados, asociados a bajo nivel económico y social (20, 25, 27-30). La transmisión también puede ocurrir en el canal del parto incluso en niños que no se amamantaron de sus madres infectadas.

Menos frecuentemente se puede transmitir el HTLV-I a través de sangre y sus derivados, de trasplantes de órganos y por medio de jeringas contaminadas compartidas por drogadictos endovenosos (aunque con menos eficacia que el VIH), heridas contaminadas con sangre y secreciones de terceras personas y tatuajes efectuados sin la debida asepsia. Desde 1988 la Administración Federal de Alimentos y Drogas - Food and Drugs Administration - (FDA) en los Estados Unidos recomendó pruebas de tamizaje en los bancos de sangre del país para todos los donantes con el fin de detectar posibles portadores sanos de HTLV-I exigencia que pronto se extendió prácticamente a todos los bancos de sangre del mundo (20, 26).

El virus HTLV-I y II se disemina a los linfáticos regionales y luego a la sangre

para llegar a órganos reservorios como el timo, bazo, ganglios linfáticos, piel e hígado y a las áreas perivasculares en el sistema nervioso central. Se ha planteado que aquellos viriones que se localizan preferencialmente en el timo tienen más probabilidad de generar leucemia del adulto. Los viriones ingresan por endocitosis a la célula T y en el citoplasma su propio RNA de una sola cadena es copiado en un híbrido de RNA/DNA por acción enzimática de la transcriptasa-reversa de HTLV-I y II, para desencadenarse una serie de pasos con el fin de copiar el DNA monocatenario en dobles cadenas de DNA que se integran finalmente en el genoma de la célula huésped mediante las proteínas reguladoras Tax y Rex. La Tax codifica una proteína que activa la transcripción viral y transactiva una gran cantidad de genes humanos y contiene epítopes inmunodominantes para los antígenos de histocompatibilidad de clase I que restringen la respuesta celular citotóxica (30). Así, el virus sigue replicándose sin cesar en las células del huésped que continúa su secuencia natural de división celular (20, 21, 24-27). A los 30-60 días de la infección el huésped desarrolla anticuerpos que persisten por el resto de la vida. En esa etapa de "ventana inmunológica" (1-2 meses) en la cual aún no se detectan anticuerpos, se pueden detectar secuencias o "copias" de DNA viral en sangre periférica (carga viral) que se puede medir mediante reacción de cadena de polimerasa (PCR) en tiempo real. La detección de cualquier cantidad de copias de HTLV-1 es indicadora de actividad de la enfermedad y en análisis observacionales se correlaciona su nivel con el grado de discapacidad y compromiso neurológico (30). Los pacientes con mejor y mayor respuesta de anticuerpos suelen desarrollar el cuadro neurológico (PET/MAH), en tanto que los que desarrollan menor respuesta tienden a desarrollar la leucemia.

5. CUADRO CLÍNICO DE LA PET/MAH

Las descripciones clínicas iniciales fueron hechas en el año 1964 en Jamaica que hacían referencia a un "síndrome neuropático" oscuro, desconocido has-

ta entonces, el cual dividieron en su momento en dos grupos de acuerdo con los síntomas y hallazgos clínicos predominantes:

Un grupo de enfermos que desarrollaba dolor lumbar y en los miembros inferiores con dificultad para la marcha debido a una paraparesia de tipo espástico compatible con una mielopatía de nivel torácico; a éste grupo se le llamó "grupo espástico" (26).

Un segundo grupo de enfermos cursaba con un síndrome de parestesias y calambres en miembros inferiores que desarrollaba una paraparesia espástica, pero además marcha atáxica por compromiso de cordones posteriores, hiporeflexia aquiliana y pérdida de la sensibilidad distal al que se llamó "grupo atáxico" (26).

Por las descripciones del cuadro clínico, a este nuevo síndrome se le llamó inicialmente Paraplejía Espástica Tropical (PET), dados los elementos mielopáticos y la aparente limitación (hasta entonces) al área del Caribe y el trópico (3-6).

Los primeros síntomas aparecen entre los 30-50 años de edad, con un promedio de 40 años y afecta 2 a 3 veces más a las mujeres que a los hombres de todas las razas. En nuestra región se han descrito casos tanto en población afrodescendiente como en mestizos e indígenas de la etnia de los paeces (8, 10, 14).

La enfermedad suele comenzar con dolor lumbar y en los miembros inferiores en el 60-70% de los pacientes; calambres musculares y parestesias en los miembros inferiores, junto con disfunción vesical y eréctil que se desarrolla desde tempranas etapas. La marcha se hace progresivamente más laboriosa y más difícil, dada la espasticidad marcada de los miembros inferiores que predomina en los músculos extensores de los muslos y de las piernas y en los músculos flexores de los pies, dando como resultado una marcha espinal clásica en la cual al dar cada paso el paciente debe girar su pelvis para empujar la pierna hacia adelante,

lo que semeja la marcha en una piscina cuando se camina con el agua hasta la cintura. La espasticidad con paraparesia determina que en el enfermo al intentar caminar se observe la llamada "marcha en tijeras": en cada paso las rodillas se llevan en aducción y tratan de juntarse en la línea media, con abducción del pie.

Este cuadro evoluciona lentamente hasta que el paciente pierde la capacidad de caminar y debe recurrir al apoyo del bastón, luego a las muletas o los caminadores para desplazarse, finalmente termina en silla de ruedas hasta quedar recluido en cama.

En el examen físico se suele encontrar un paciente sin alteraciones en su esfera mental ni de los pares craneales. En el examen neurológico se documenta disminución simétrica de la fuerza muscular en los miembros inferiores (paraparesia), con espasticidad clásica (signo de "fuelle de navaja"), hiperreflexia de estiramiento muscular (+++) o incluso clonus (++++), inagotable patelar y respuesta plantar en extensión (Babinski y sucedáneos positivos). Los hallazgos semiológicos descritos son compatibles con el compromiso de la vía piramidal en el haz corticoespinal lateral en los segmentos dorsales bajos y dorsolumbares, aunque se acepta que hasta un 25% de los enfermos puede desarrollar algún déficit motor en los miembros superiores. El examen de la sensibilidad muestra disminución de la sensibilidad propioceptiva y vibratoria en los dedos de los pies.

Cerca de un 10% de los pacientes desarrollan síndrome cerebeloso subagudo de tipo vermiano constituyendo el síndrome espinocerebeloso. En los pacientes con enfermedad de varios años se encuentra atrofia muscular por desuso, anquilosis y contracturas de rodilla, talón y pies, y úlceras por presión en las salientes óseas (3, 13, 21-26). La muerte sobreviene por trastornos nutricionales y caquexia, pero más frecuentemente por infecciones intercurrentes de tipo urinario, dérmico o respiratorio que cursan indefectiblemente hacia sepsis y muerte.

No debe sorprender hallar compromiso simultáneo en varios sitios del neuroeje (38), así como en músculo, piel, ojos, tiroides, hígado, articulaciones y manifestaciones de tipo mieloproliferativas (leucemias), linfoproliferativas (linfomas) y otras neoplasias (12, 15, 19, 20-24).

6. DATOS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

El hemograma por lo general no muestra alteraciones importantes, solamente aquellas relacionadas con el déficit nutricional que habitualmente acompaña a estos enfermos. El estudio del LCR mediante punción lumbar muestra presión de apertura normal con líquido cristalino, cuyo análisis citoquímico revela pleocitosis por linfocitosis, glucorraquia normal y nivel de proteínas normales o levemente elevadas.

La neuroimagen mediante Tomografía Computada (TC) y Resonancia Magnética (RM) por definición son normales tanto a nivel espinal como cerebral, pero en los casos avanzados se observan signos radiológicos de atrofia medular en la secuencia T2, localizada en los segmentos torácicos bajos o toracolumbares (19, 22-23, 26).

La prueba más frecuentemente empleada es el método de ELISA para detectar anticuerpos y su confirmación se establece mediante Western-Blot o mediante PCR, para cuantificar la carga viral. Desde el punto de vista experimental se han desarrollado métodos de laboratorio para detectar carga de copias de mRNA HTLV-I-Tax que permite también detectar linfocitos-T CD8 Tax-específicos especialmente para monitorizar la respuesta al tratamiento con IF- γ (30). La posibilidad de desarrollar una vacuna a futuro se fundamentaría en la capacidad de inducir anticuerpos virales neutralizantes y se encuentra aún en vías de experimentación (19, 20-25, 27).

Criterios diagnósticos: En 1980 un grupo de expertos en Kagoshima (Japón), ante la gran cantidad de casos nuevos, propuso los primeros criterios

diagnósticos para la infección del sistema nervioso central por HTLV-I y II en individuos seropositivos (28):

- Inicio de la enfermedad después de los 15 años. Ausencia de antecedentes familiares de afección neurológica.
- Aparición en el curso del primer año de por lo menos dos de las siguientes manifestaciones: disfunción del esfínter vesical y/o eréctil, calambres en miembros inferiores o dolor lumbar, debilidad en miembros inferiores en los primeros seis meses de inicio del cuadro, disestesias en las piernas o plantas de los pies.
- Hiperreflexia patelar con o sin clonus (+++ ó ++++).
- Hiporreflexia aquiliana y/o disminución de sensibilidad propioceptiva de los pies.
- Marcha espástica.
- Tiempo mayor de un mes entre el inicio del cuadro y el máximo grado de déficit motor.
- **Ausencia de:** pupila de Argyll-Robertson, uso de sustancias neurotóxicas, palidez del nervio óptico, demencia, gangrena distal de extremidades y/o convulsiones, anestesia en los pies.

En 1988 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso unos criterios diagnósticos para infecciones por HTLV-1, los cuales fueron modificados por un grupo de estudio internacional en el año 2006 para definir el diagnóstico como “definitivo”, “probable” y “posible”, ante la evidencia creciente de técnicas de detección viral más sensibles. En consecuencia, se establece el diagnóstico como “definitivo” cuando las manifestaciones neurológicas de una paraparesia espástica progresiva no remiten y se encuentra serología positiva y/o detección de carga viral de ADN del HTLV-1, siempre y cuando se excluyan otras enfermedades (39).

Los tres pacientes descritos por la misión médica del barco-hospital San Raffael en

Salahonda (Nariño) cumplen a cabalidad con los últimos criterios clínicos neurológicos en un paciente seropositivo para HTLV-I/II, para catalogarlos como casos de PET/MAH “definitivo”.

Diagnóstico diferencial: El diagnóstico diferencial incluye entidades que comprometan vías largas espinales caracterizadas por espasticidad en los miembros inferiores y compromiso esfinteriano sin mayores hallazgos sensitivos.

Entre esos cuadros se encuentra la mielopatía vacuolar por VIH, la lesión neurotóxica de Konzo en el África por la ingestión de casabe (yuca amarga) cuyo tóxico es el cianuro, el latirismo (endémica en India y Bangladesh) causado por la ingestión de una especie de frijol de hierba o arveja -*Lathyrus sativus*- cuyo tóxico es el β -oxalyalanino L-alanina.

Así mismo enfermedades como la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica, paraplejas espásticas hereditarias, enfermedad de Lyme, sífilis terciaria, TBC vertebral (enfermedad de Pott), embolismo fibrocartilaginoso del núcleo pulposo, neuro-brucelosis, neuro-borreliosis, neurocisticercosis de localización medular o leptomenígea espinal, meningitis eosinofílica y la degeneración combinada subaguda por deficiencia de vitamina B12 hacen parte del gran abanico de patologías a considerar en el diagnóstico diferencial. Finalmente, se debe tener en cuenta también otras mielo-neuropatías de origen autoinmune, viral o tóxico (19, 25, 26, 32) y la mielitis transversa post-vacunal, infecciosa y de origen autoinmune (32).

7. HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Los hallazgos de autopsia demuestran mielitis inflamatoria crónica o meningomielitis a nivel torácico bajo o toracolumbar, con predominio de un infiltrado mononuclear y linfocitario a nivel perivascular y parenquimatoso; así mismo lesiones focales necróticas desmielinizantes y espongiiformes en la sustancia blanca y la sustancia gris, que progresan

a atrofia, degeneración axonal, gliosis, astrocitosis fibrilar y desmielinización especialmente en la sustancia blanca en los cordones laterales con grados variables de compromiso de los cordones anteriores y posteriores. Hay infiltración perivascular de linfocitos T, CD4 y CD8 en las leptomeninges y la médula espinal en los comienzos de la enfermedad, pero en etapas posteriores la infiltración es esencialmente de CD8 (19, 20, 24, 26, 30, 38).

Se puede apreciar aumento de la expresión de antígenos de histocompatibilidad de clase I y II en las células endoteliales meníngeas, medulares y cerebrales, en las microglías y en los macrófagos perivasculares, así como de citocinas proinflamatorias y neurotóxicas como IL-1 β , TNF- α y TNF- δ (30, 38).

8. TRATAMIENTO

El tratamiento de la Paraparesia Espástica Tropical Asociada a HTLV-I y II (PET/MAH) hasta el momento es poco esperanzador como suele acontecer con todas las llamadas “enfermedades huérfanas” y en el momento no se cuenta con un tratamiento específico aprobado por ninguna sociedad científica.

El enfoque terapéutico debe incluir un equipo multidisciplinario e interdisciplinario: médico, enfermería, terapia física y rehabilitación así como apoyo psiquiátrico. Si se quiere intervenir sobre la historia natural en los focos endémicos alrededor del mundo, se deben buscar los posibles contactos horizontales (sexuales) y verticales (madre-hijo) o los originados a través de transfusiones de sangre y sus derivados y o de tejidos en casos de trasplantes.

Los tratamientos empleados pretenden lograr la modulación de la respuesta inmune del huésped, mejorar de manera genérica e inespecífica el fenómeno inflamatorio, disminuir la espasticidad y finalmente se emplean agentes antirretrovirales.

Algunos tratamientos han demostrado una respuesta en términos de disminu-

ción del número de copias de carga viral, algunos demuestran mejoría en los conteos de CD4, otros sobre los niveles de Interleucinas (IL) y la mayoría arrojan respuestas nulas o apenas aceptables sobre el cuadro clínico, lo cual es apenas lógico cuando se ha desarrollado un proceso inflamatorio sobre el neuroeje durante tantos años. Por último, se debe mencionar que otros resultados no pasan de ser anécdotas aisladas y no llenan criterios de recomendación, debido a la falta de suficientes estudios clínicos controlados (20, 24-26, 28, 43-44).

Faltan aún estudios clínicos para demostrar algún efecto benéfico de intervención temprana en individuos con exposición al virus HTLV-I/II, de tal manera que permita modular la respuesta inmune en esta “enfermedad huérfana”; sin embargo actualmente ninguna de las intervenciones cumple los rigores científicos de alta evidencia ni experiencia para su recomendación en los pacientes con Paraparesia Espástica Tropical / Mielopatía Asociada a HTLV-I (PET/MAH).

Los tratamientos que han sido empleados en PET/MAH son Corticoesteroides, Danazol, Pentoxifilina, Gammaglobulina, ácido ascórbico, Interferones (IF) α y β , Antiretrovirales análogos de nucleótidos (zidovudina y la lamivudina), algunos antibióticos, ácido valproico, y Anticuerpos monoclonales. Entre los procedimientos se ha empleado la plasmaféresis (24, 30, 44-62).

CONCLUSIONES

Se presentaron tres casos de Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatía Asociada a HTLV-I y II (PET/MAH) en la población de Salahonda, municipio costero de Francisco Pizarro en el departamento de Nariño, que cumplen plenamente con los últimos criterios clínicos definitivos de la enfermedad, que fueron identificados y estudiados en misiones médicas a bordo del barco-hospital San Raffaele en convenio con la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca.

Se hace un llamado para que las unidades investigativas del área de la salud

de las universidades profundicen en el conocimiento de nuestros patrones de la enfermedad y búsqueda de contactos de los enfermos, así como a las autoridades de salud de los departamentos del pacífico colombiano (Choco, Valle, Cauca y Nariño) para enfocar la atención sobre la precaria y olvidada situación de salud de esos municipios. A partir de este reporte sería necesario formular un proyecto de investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud para buscar nuevos casos aún no reportados ni registrados y para establecer la seroprevalencia de estos virus en la Región pacífica colombiana.

AGRADECIMIENTOS

A Ana Lucia López S, Directora Ejecutiva Fundación Monte Tabor, a Oscar Dávalos, Jefe médico Barco-Hospital San Raffaele.

REFERENCIAS

1. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and Isolation of type-C Retroviruses Particles from Fresh and Cultured Lymphocytes of a Patient with Cutaneous T-cell Lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980; 77(12): 7415-19.
2. Gessain A, Barin F, Vernant JC et al. Antibodies to Human T-Lymphotropic Virus Type-I in Patients with Tropical Spastic Paraparesis. *Lancet*. 1985; 2(8452): 407-08.
3. Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated Myelopathy, a New Clinical Entity. *Lancet*. 1986; 1 (8488): 1031-32.
4. Vrieling H, Reesink HW. HTLV-I/II prevalence in Different Geographic Locations. *Transfus Med Rev*. 2004; 18(1): 46-57.
5. Zaninovic V. Reappraisal of HTLV-I Associated Diseases. In HTLV Truths and Questions. Zaninovic V (ed). Colciencias, Fundación MAR, Cali, 1996: p 301-13.
6. Arango C, Concha M, Zaninovic V, Corral R, Biojo R, Borrero I. Epidemiology of Tropical Spastic Paraparesis in Colombia and Associated HTLV-I Infection. *Ann Neurol*. 1988; 23 Suppl: S161-65.

7. Trujillo JM, Concha M, Muñoz A, Bergonzoli G, Mora C, Borrero I. Seroprevalence and Cofactors of HTLV-I Infection in Tumaco, Colombia. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1992; 8(5): 651-57.
8. Ramirez H, Levin A, Blattner WA et al. Aspectos epidemiológicos de la infección por virus HTLV-I en localidades del Valle del Cauca y costa del Pacífico. *Colombia Médica*. 1988; 19: 53-57.
9. Arango C, Concha M, Trujillo JM, Biojo R. Tropical Spastic Paraparesis Associated risk factors in Tumaco, Colombia. In *Human Retrovirology: HTLV*. Blattner WA, New York Reaven Press Ltd. 1990: p. 337-42.
10. Biojo R. Tumaco: Un foco endémico de Paraparesia Espástica Tropical. En *HTLV-I. Paraparesia Espástica y Linfoma. VIH/SIDA. Retrovirus Humanos*. Zaninovic V. Fundación MAR, Cali. 1989. p. 53-61.
11. Zaninovic V, Biojo R, Barreto P. Paraparesia Espástica del Pacífico. *Colombia Médica*. 1981; 12: 111-17.
12. Zamora TO, Szocs J, Zaninovic V. Paraparesia espástica tropical, artropatía inflamatoria crónica, lesión cerebral y carcinoma de vejiga en una paciente con HTLV-1. *Acta Neurol Colomb*. 2002; 18: 66-68.
13. Zamora TO, Lara B. Mielopatía HTLV-1. *Tribuna Médica*. Jun; 91 (6): 315-24.
14. Zamora TO, Zaninovic V, Kajiwara M, Komoda H, Hayami M, Tahima K. Antibody to HTLV-1 in Indigenous Inhabitants of the Andes and amazon regions in Colombia. *Jap J Cancer Science*. 1990; 81 (2): 715-19.
15. Roman GC. The Neuroepidemiology of Tropical Spastic Paraparesis. *Ann Neurol*. 1988; 23 (Suppl): S113-20.
16. Roman GC, Roman LN, Spencer PS, Schoenberg BS. Tropical Spastic Paraparesis: A Neuroepidemiological study in Colombia. *Ann Neurol*. 1985; 17: 361-65.
17. Zaninovic V, Moreno D, Payan C, Rodríguez A. A propósito de 5 casos de Paraparesia Espástica Tropical en Puerto Tejada (Cauca). *Colombia Médica*. 1997; 28(2): 67-70.
18. Araujo A. Tropical Spastic Paraparesis in Brazil. In *HTLV Truths and Questions*. Zaninovic V (ed). Cali; Colciencias, Fundación MAR. 1996. Pp 140-49.
19. Araujo A, Hall WW. Human T-Lymphotropic virus type- II and neurological disease. *Ann Neurol*. 2004; 56 (1): 10-19.
20. Carod-Artal FJ. Inmunopatogénesis y tratamiento de la mielopatía asociada al virus linfotrópico humano de células T (HTLV-I). *Rev Neurol*. 2009; 48 (3): 147-55.
21. Posada-Vergara MP, Montanheiro P, Fukumori LMI, et al. Clinical and Epidemiological aspects of HTLV-II infection in Sao Paulo, Brazil: Presence of Tropical Spastic Paraparesis/HTLV Associated Myelopathy (TSP/HAM). Simil Diagnosis in HIV-I Co-Infected Subjects. *Rev Inst Med Trop S. Paulo*; 48 (4): 207-10.
22. Rosero F, Aguirre C, Orjuela DL, Rosero M. Paraparesia espástica tropical en un paciente con HTLV-I. *Revista Médica de Risaralda*. 2010; 16 (2): 77-82.
23. Guevara GM. Paraparesia Espástica Tropical en ancianos. Reporte de un caso. *Rev Asoc Colomb Gerontol Geriatr*. 2005; 19 (3): 835-39.
24. Nakamura T, Nishiura Y, Eguchi K. Therapeutic Strategies in HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). *Cent Nerv Syst Agents in Med Chem*. 2009; 9: 137-49.
25. Shuh M, Beilke M. The Human T-Cell Leukemia Virus Type-1 (HTLV-1): New Insights into the Clinical Aspects and Molecular Pathogenesis of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATLL) and Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-Associated Myelopathy (TSP/HAM). *Microsc Res and Techn*; 68 (3-4): 176-96.
26. Grindstaff P, Gruener G. The Peripheral Nervous System Complications of HTLV-1 Myelopathy (HAM/TSP) Syndromes. *Seminars in Neurology*. 2005; 25 (3): 315-27.
27. Saito M. Immunogenetics and the Pathological Mechanisms of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). *In-terdiscip Perspect Infect Dis*. 2010; (Art ID 478461): 1-8.
28. Alarcon-Aviles T, Alarcon-Guzman T, Román GC. Neuroinfección por el HTLV-I. *Rev Ecuat Neurol*. 2002; 11 (3): 254-58.
29. Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infections. *Front in Microbiol*. 2012; 3: 1-23
30. Oh U, Jacobson S. Treatment of HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: Toward Rational Targeted Therapy. *Neurol Clin*. 2008; 26(3): 781-795.
31. Buggage RR. Ocular Manifestations of Human T-cell Lymphotropic virus Type-1 Infection *Curr Opin Ophthalmol*. 2003; 14 (6): 420-25.
32. Roman GC Tropical Myelopathies. *Handb Clin Neurol*. 2014; 121: 1521-48.
33. Lotan I, Khlebtovsky A, Inbar E, Strenov J, Diadelti R, Steiner I. Primary brain T-cell Lymphoma in an HTLV-1 serologically positive male. *J Neurol Sci*. 2012; 314 (1-2): 163-65
34. Bittencourt AL, de Oliveira MdeF. Cutaneous manifestations associated with HTLV-1 Infection. *Int J Dermatol*. 2010; 49 (10): 1099-110.
35. Rathsam-Pinheiro RH, Boa-Sorte N, Castro-Lima-Vargens C, Pinheiro CA, Castro-Lima H, Galvao-Castro B. Ocular lesions in HTLV-1 infected patients from Salvador, State of Bahia: the city with the Highest Prevalence of this Infection in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009; 42 (6): 633-37.
36. Alamy AH, Menezes FB, Leite AC, Nascimento OM, Araujo AQ. Dysautonomia in Human T-cell Lymphotropic virus Type-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Ann Neurol*. 2001; 50 (5): 681-85.
37. Gessain A, Mahieux R. Tropical Spastic Paraparesis and HTLV-1 Associated Myelopathy: Clinical, Epidemiological, Virological and Therapeutic Aspects. *Rev Neurol (Paris)*. 2012; 168 (3): 257-69.
38. Aye MM, Matsuoka E, Moritoyo T et al. Histopathological analysis of four autopsy cases of HTLV-I-Asso-

- ciated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: Inflammatory changes occur simultaneously in the entire Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2000; 100 (3): 245-52.
39. De Castro-Costa CM, Araujo AQ, Barreto MM, Takayanaki MM, Sohler MP, da Silva EL, et al. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006; 22 (10): 931-35.
 40. Camero-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Castro-Costa CM, Murphy EL, Sabino EC, Hisada M, Galvao-Castro B, Alcantara LC, et al. HTLV in the Americas: Challenges and Perspectives. *Rev Panam Salud Publica*. 2006; 19 (1): 44-53.
 41. Romanelli LC, Caramelli P, Martins ML, Goncalves DU, Proietti AB, Ribas JG, et al. Incidence of Human T-cell Lymphotropic virus Type-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis in a long-term prospective cohort study of initially asymptomatic individuals in Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013; 29 (9): 1199-202.
 42. Orland JR, Engstrom J, Fridlev J, Sacher RA, Smith JW, Nass C, et al. Prevalence and Clinical features of HTLV Neurologic disease in the HTLV Outcome Study. 2003; 61 (11): 1588-594.
 43. Waldman TA, Dubois S, Tagaya Y. Contrasting roles of IL-2 and IL-15 in the life and death of Lymphocytes: Implications for Immunotherapy. *Immunity*. 2001; 14 (2): 105-10
 44. Martin F, Taylor GP. Prospects for the management of Human T-cell Lymphotropic virus Type-1 associated myelopathy. *AIDS Rev*. 2011; 13 (3): 161-70.
 45. Croda MG, de Oliveira AC, Vergara MP, Bonasser F, Smid J, Duarte AJ, Casseb J. Corticosteroid therapy in TSP/HAM patients: the results from a 10 years open cohort. *J Neurol Sci*. 2008; 269 (1-2): 133-37.
 46. Harrington WJr, Sheremata WA, Sudgrass SR, Emerson S, Phillips S, Berger JR. Tropical Spastic Paraparesis / HTLV-1 Associated Myelopathy (TSP/HAM): Treatment with an anabolic steroid Danazol. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1991; 7 (12): 1031-34.
 47. Boostani R, Saber H, Etemadi M. Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP): A Placebo-Controlled Clinical Trial. *Iran J Basic Med Sci*. 2013; 16 (3): 213-16.
 48. Shirabe S, Nakamura T, Tsujino A, et al. Successful applications of Pentoxifylline in the Treatment of HTLV-I-Associated Myelopathy. *J Neurol Sci*. 1997; 151 (1): 97-101.
 49. Kuroda Y, Takashima H, Ikeda A, et al. Treatment of HTLV-I-Associated Myelopathy with high-dose Intravenous Gammaglobulin. *J Neurol*. 1991; 238 (6): 309-14.
 50. Gold R, Stangel M, Dalakas MC. Drug Insight: The use of intravenous Immunoglobulin in Neurology - Therapeutic considerations and Practical issues. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007; 3 (1): 36-44.
 51. Moens B, Decanine D, Menezes SM, Khouri R, Silva-Santos G, Lopez G, Alvarez C, et al. Ascorbic acid has superior ex-vivo antiproliferative, cell death-inducing and immunomodulatory effects over IFN- β in HTLV-1 Associated myelopathy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6 (7): e1729. doi: 10.1371/journal.pntd.0001729. Epub 2012 Jul 24.
 52. Matsuro H, Nakamura T, Tsujihata M, et al. Plasmapheresis in the Treatment of Human T-Lymphotropic virus Type-I Associated Myelopathy. *Lancet*. 1988; 2 (8620): 1109-13.
 53. Enose-Akahata Y, Matsura E, Tanaka Y, Oh U, Jacobson S. Minocycline modulates antigen-specific CTL activity through inactivation of mononuclear phagocytes in patients with HTLV-I Associated neurologic diseases. *Retrovirology*. 2012; 9: 16-18.
 54. Kira J. Therapeutic benefits of an oral vitamin B1 derivative for human T-Lymphotropic virus Type-1 associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). *BMC Med*. 2013; 11: 83-84.
 55. Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-I-Associated Myelopathy: a multicenter, randomized, double-blind controlled trial. *Neurology*. 1996; 46 (4): 1016-21.
 56. Kinpara S, Kiliyama M, Takamori A, Hasegawa A, Sasada A, Masuda T, Tanaka Y, et al. Interferon- α (IFN- α) suppresses HTLV-1 gene expression and cell cycling, while IFN- α combined with Zidovudine induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1 infected cells. *Retrovirology*. 2013; 10:52. doi: 10.1186/1742-4690-10-52.
 57. Costa DT, Sundberg M, Passos L, Muñiz AL, Santos S. Interferon Beta-1 improves urinary symptoms, reduces proviral load, and modifies the immune response in a patient with HAM/TSP. *Case Rep Neurol Med*. 2012; 2012: 958786. doi: 10.1155/2012/958786. Epub 2012 Aug 16.
 58. Alfonso PV, Mekaouche M, Moreaux F, Toulza F, Moriceau A, Wattel E, et al. Highly active antiretroviral treatment against STLV-1 Infection combining reverse transcriptase and HDAC inhibitors. *Blood*. 2010; 116 (19): 3802-08.
 59. Balestrieri E, Forte G, Matteucci C, Mastino A, Macchi B. Effect of lamivudine on transmission of human T-cell lymphotropic virus Type-I to adult peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46 (9): 3080-83.
 60. Olindo S, Belrose G, Gillet N, Rodriguez S, Boxus M, Verlaeten O, et al. Safety of long-term treatment of HAM/TSP patients with valproic acid. *Blood*. 2011; 118 (24): 6306-09.
 61. McInnes IB, Gracie JA. Interleukin-15: a new cytokine target for the treatment of inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2004; 4 (4): 392-97.
 62. Waldmann TA. Anti-Tac (daclizumab-Zenapax) in the treatment of leukemia, autoimmune diseases and in the prevention of allograft rejection: a 25-year personal odyssey. *J Clin Immunol*. 2007; 27 (1): 1-18.