

# El HTLV-I y sus enfermedades asociadas

Silvia Herrera

Juan Carlos Wolff

Gloria Sanclemente

## RESUMEN

**E**l virus T-linfotrópico humano tipo I (HTLV-I) fue el primer retrovirus humano identificado en la historia de la virología. La infección por HTLV-I es endémica en el sureste japonés, el Caribe, el sureste de los Estados Unidos, África y Suramérica. Estudios recientes han descrito diversas manifestaciones cutáneas relacionadas con este virus. De hecho, cada día se diagnostican más casos de HTLV-I en diversos países de Suramérica tales como Colombia, Perú, Chile y Brasil.

En este artículo se hace una revisión de la biología molecular, la epidemiología y el diagnóstico del HTLV-1, y las enfermedades asociadas con el mismo.

**Palabras clave:** HTLV-I, dermatitis infectiva, paraparesia espástica tropical, leucemia/linfoma de células T del adulto.

## INTRODUCCIÓN

En 1980 se aisló el virus T-linfotrópico h tipo I (HTLV-I) en los linfocitos de sangre periférica de un paciente afroamericano que presentaba una enfermedad linfoproliferativa que inicialmente se consideró como un linfoma cutáneo de células T, pero que posteriormente se designó como leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL).<sup>1</sup> Dos años después se aisló el HTLV-II de un paciente con leucemia de

células vellosas, encontrándose homología genómica de un 65% entre ambos virus.<sup>2</sup> Tanto el HTLV-I como el HTLV-II se convirtieron entonces en los primeros retrovirus humanos identificados en la historia de la virología.

La importancia del HTLV-I para el dermatólogo radica no sólo en que su estudio ha aportado algunos elementos claves en la biología del cáncer, en la biología celular, en la patogénesis microbiana, sino que se han logrado identificar múltiples manifestaciones dermatológicas relacionadas con este virus.

## EPIDEMIOLOGÍA

Existen focos endémicos del HTLV-I en el sur de Japón, África intertropical, el Caribe y ciertas zonas de Sur América.<sup>3</sup> En Europa y Estados Unidos el virus se detecta principalmente en la población inmigrante y en abusadores de drogas intravenosas. En áreas endémicas la seroprevalencia del HTLV-I es variable, y oscila entre 0.1% al 30%, con una predilección especial por las zonas costeras.<sup>4</sup> La principal forma de transmisión del virus es de madre a hijo por la lactancia materna, pero se han sugerido otras formas de transmisión tales como la transplacentaria, la sexual y por sangre contaminada.<sup>5</sup> Adicionalmente se ha encontrado que el virus se transmite a los humanos por contacto con primates no humanos, tales como el mono verde, el mono rhesus, el mono bonnet y algunos chimpancés.<sup>4</sup> Experimentalmente se han infectado otros animales como ratas, conejos y monos, y en ellos se ha descrito también un cuadro de leucemia-linfoide de células T del adulto.<sup>6</sup>

La amplificación del pro-virus HTLV-I por la técnica de PCR en momias indica que el virus ha existido en humanos desde hace muchos años. De forma interesante se detectó el provirus en momias en Chile que datan de hace más de mil quinientos años.<sup>7</sup>

El linfoma-leucemia de células T del adulto (ATLL) se presenta en el 1%-2% de los portadores del HTLV-I, repor-

*Silvia Herrera, Dermatóloga - Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.*

*Juan Carlos Wolff, Docente Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín.*

*Gloria Sanclemente, Docente Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín.*

*Correspondencia: Gloria Sanclemente Mesa. Calle 33 No. 42B-06. Oficina 1200. Centro Comercial San Diego, Torre Sur. Tels.: (4)-212 5921, (4)-263 7667, (4)-262 3992, (4)-262 0928, Medellín, Colombia.*

## El HTLV-I y sus enfermedades asociadas

tándose 100 casos nuevos al año<sup>8</sup> y hasta 400 casos nuevos anualmente en áreas endémicas como el Japón.<sup>9</sup> La enfermedad generalmente se desarrolla 20-30 años después de la primo-infección, y en individuos que adquirieron la infección durante la infancia. El largo período de latencia sugiere que es necesaria una acumulación de mutaciones genéticas desencadenadas por el HTLV-I para desarrollar el ATLL.<sup>6,10</sup> Por dicha razón, se ha sugerido que esta entidad en niños es rara. Es interesante que cuando la infección ocurre por vía hemática el período de latencia es más corto.<sup>9</sup>

La mortalidad asociada con ATLL es significativamente elevada en el oeste del Japón, en donde se presenta la mayor prevalencia. Cabe destacar que la mayoría de estos pacientes son negros, con ascendientes provenientes de África occidental, considerada una de las áreas endémicas para el HTLV-I.

### EL VIRUS

El HTLV-I pertenece a los delta-retrovirus. Su genoma consta de un RNA simple de 9 kb, con 2 secuencias ter-

minales largas repetidas (LTR's), a ambos flancos, en las terminaciones 3' y 5'. Estos LTR's, a su vez, están divididos en las regiones U3, R y U5, que en conjunto funcionan como elementos promotores y reguladores capaces de controlar la transcripción viral.<sup>11</sup> Al pertenecer al grupo de los retrovirus, el HTLV-I contiene tres genes estructurales denominados *gag*, *pol* y *env*, que codifican los antígenos de la cápside viral, la transcriptasa reversa y las proteínas de la envoltura, respectivamente.<sup>12</sup> Adicionalmente, el virus contiene una región designada como *px*, que interactúa con las dos proteínas reguladoras más importantes, *Tax* y *Rex*, y otras proteínas cuya función no ha sido aún determinada. La proteína *Tax* funciona como un regulador transcripcional de la expresión genética, tanto viral como del hospedero. De hecho, la proteína *Tax* induce la expresión de genes virales a través del LTR y de genes celulares por medio del NF-KB (Nuclear factor kB), CREB (response element binding protein), SRF (serum responsive factor) y AP-1 (Adaptin-1).<sup>13</sup> Por otra parte, la proteína *Rex* actúa como un factor regulador post-transcripcional.<sup>11</sup> (Figura 1).

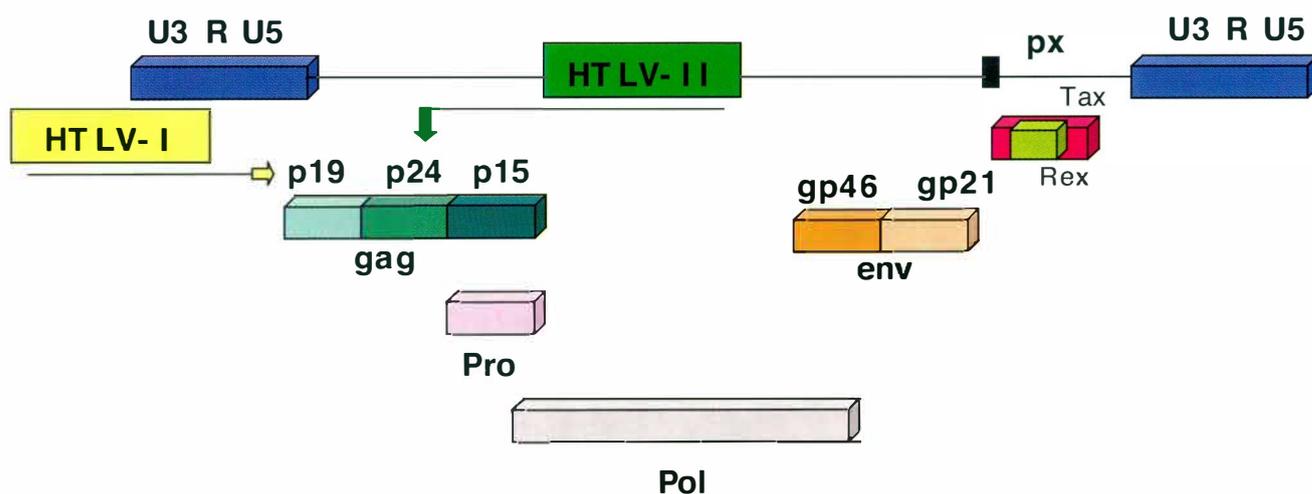


Figura 1. Estructura genómica del HTLV donde se resaltan las diferencias entre el HTLV-I y el HTLV-II.

## El HTLV-I y sus enfermedades asociadas

Para que exista una infección eficiente por el HTLV-I se requiere contacto directo entre célula y célula. Se ha determinado que este virus infecta los linfocitos T CD4+ y CD8+, los linfocitos B, los monocitos, las células dendríticas, las células epiteliales, endoteliales y neurales, y líneas celulares de sarcoma.<sup>12</sup> No obstante el HTLV-I ser capaz de penetrar e infectar diferentes células, sólo se observa infección productiva particularmente en la célula T CD4+. De hecho, se ha encontrado una mayor predilección por los CD4+ y CD8+ por el HTLV-I y el HTLV-II, respectivamente.<sup>14</sup>

Hasta el momento no se ha identificado un receptor para el virus, pero se ha sugerido que aquél pudiera estar localizado en el cromosoma 17 y que su entrada es facilitada por el ICAM-1, el ICAM-2 y el VCAM.<sup>4,15</sup>

El virus induce activación y proliferación de las células T. A su vez estas células activas y en proceso de división presentan una gran susceptibilidad a la infección por HTLV-I en comparación con las células quiescentes o en reposo relativo. Es así como al parecer la activación de las células T pudiera ser necesaria para producirse la infección luego de la entrada del virus a la célula.<sup>11</sup> Las células T son estimuladas a dividirse por contacto celular sin el requerimiento de células accesorias. Sin embargo, esta activación es mediada por CD2/LFA-3, LFA-1 y la interacción entre IL-2/IL-2R. El CD2 es importante para la activación celular, pero se ha descartado que sea el principal receptor viral ya que aun las células que carecen de este marcador son susceptibles a la infección por HTLV-I.<sup>12</sup>

El mecanismo oncogénico del HTLV-I aún se desconoce. Hasta el momento no se ha identificado ningún supresor tumoral u oncogen en su genoma. Adicionalmente, los lugares donde ocurre la integración de ADN son aleatorios y no se ha encontrado evidencia de activación, desregulación o pérdida de determinados genes celulares en este proceso. No obstante, se ha demostrado que la infección con HTLV-I de células T en cultivo induce su immortalización. Asimismo, la expresión de la proteína *Tax* por sí sola induce immortalización de las células T primarias, y estas células a largo plazo se vuelven independientes de la acción de IL-2 y comienzan a expresar altos niveles de IL-R- $\alpha$ , condición que caracteriza a las células de ATLL y a las células transformadas por el HTLV-I.<sup>12</sup> Por otra parte, la sobreexpresión de *Tax* en fibroblastos embrionarios primarios en ratones induce immortalización pero no tumorigénesis, pero ésta sí se produce al permitir la co-expresión de *ras* con *Tax*.

Mientras que el HTLV-I transforma células T primarias, tanto *in vivo* como *in vitro*, sólo en unos pocos casos se produce la leucemia luego de un largo período de latencia de aproximadamente 20-30 años. Lo anterior sugiere que este proceso oncogénico involucra múltiples factores que resultan en proliferación celular y la aparición de mutaciones genéticas. Al parecer, la proteína *Tax* es crucial en todo este proceso.

### RESPUESTA INMUNE CONTRA EL HTLV-I

Los primeros anticuerpos en aparecer luego de que ocurre la infección están dirigidos contra la proteína *gag* (particularmente la p24). Estos anticuerpos predominan en los primeros dos meses y luego aparecen los anti-*env*. Sólo un 50% de pacientes producen posteriormente anticuerpos contra la proteína *Tax*.<sup>5</sup>

Se conoce poco acerca de la respuesta inmune celular en las etapas tempranas de la infección; sin embargo, una vez ocurre la cronicidad la mayoría de individuos generan una fuerte reacción inmune celular. Aunque se producen gran cantidad de linfocitos T citotóxicos, apenas un 10% de ellos reconoce al menos un epítipo viral. Adicionalmente llama la atención que estos CD8+ permanecen activos crónicamente y la mayoría sólo reconoce la proteína *Tax*. Curiosamente, la respuesta citotóxica de las células T parece ser efectiva en portadores asintomáticos, mientras parece no surtir efecto en los pacientes con mielopatía asociada con el HTLV-I y/o paraparesia espástica tropical (HAM/TSP).<sup>13</sup>

Existe una variación individual en la eficiencia o la potencia de la respuesta T citotóxica contra el HTLV-I. Es así como se pudiera explicar el porqué ciertos individuos con una carga proviral alta desarrollan HAM/TSP, mientras que otros permanecen sanos. De hecho, individuos con el alelo HLA-A\*02 no sólo tienen un 50% de riesgo para desarrollar HAM/TSP, sino que frecuentemente tienen cargas provirales bajas. Por otra parte, en los individuos con el alelo HLA-DRB1\*0101 y ausencia del HLA-A\*02 parece incrementarse el riesgo para desarrollar HAM/TSP.<sup>16</sup>

A pesar de que aún se conoce poco de la respuesta inmune contra el HTLV-I, mediante modelos matemáticos se ha llegado a sugerir que existe un equilibrio dinámico entre la replicación viral y su eliminación por el sistema inmune del hospedero.<sup>17</sup>

### DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR HTLV-I

Se realiza por la demostración de anticuerpos contra el HTLV-I o la detección de ADN proviral. Hasta el momento

## El HTLV-I y sus enfermedades asociadas

se han presentado dificultades en su diagnóstico por los siguientes motivos:<sup>18,19</sup>

- El utilizar el lisado viral completo como antígeno único disminuye la sensibilidad y especificidad de la prueba. Las pruebas actuales combinan este lisado con péptidos sintéticos o recombinantes, logrando así una mayor sensibilidad.
- Por la baja producción de anticuerpos del hospedero, particularmente durante la infección asintomática.
- Por la reacción cruzada que suele presentarse con el HTLV-II, sobre todo cuando se utilizaban antígenos no-específicos.
- Por la influencia que tiene la edad en la seropositividad.
- Es más fácil detectar los pacientes con HAM/TSP que los portadores asintomáticos. De hecho, sólo 0.1%-3% de linfocitos periféricos de portadores asintomáticos se encuentran infectados persistentemente.
- Por la presencia concomitante de anticuerpos contra la hepatitis B o C, de la infección por HSV o VZV, el dengue, la infección transitoria por HTLV-I, la esclerosis múltiple o a la posibilidad de detectar nuevos retrovirus.

En la actualidad existen dos tipos de pruebas para el diagnóstico de anticuerpos: pruebas de tamizaje y pruebas confirmatorias.

Las pruebas de tamizaje incluyen la prueba de ELISA y la aglutinación de partículas. Para estas pruebas se han usado como antígenos tanto péptidos recombinantes como sintéticos. A pesar de que en el mercado existen múltiples pruebas de este tipo, las más utilizadas son las de Murex® y las de Ortho®. Murex® utiliza péptidos específicos recombinantes como el HTLV rgp21 y sintéticos como el gp46. Por otra parte, Ortho® utiliza proteínas del *env* y del *core*.

Las pruebas confirmatorias más importantes incluyen el Westernblot, L-IA y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Las pruebas de Westernblot se basan en la utilización de los péptidos rgp21:I/II, rgp46:I/II, p19 y p24. El

line immunoassay ( L-IA ) utiliza los péptidos rp19, rp24:I/II rgp21:I/II, gp46-I, gp46-II, y el p19-I. La PCR se basa en la detección de ADN proviral mediante el uso de cebadores específicos extraídos de la secuencia nucleótida del gen del HTLV-I y del HTLV-II.

Aunque no se tiene un consenso acerca del uso de pruebas diagnósticas para detectar el HTLV-I en portadores asintomáticos o en pacientes con alguna de las enfermedades relacionadas con el virus, sí se ha establecido un algoritmo para la detección de donantes de sangre infectados, que puede ser útil en el enfoque diagnóstico de nuestros pacientes con alta sospecha de infección por HTLV-I. (Figura 2).

Estudios relativamente recientes han encontrado la existencia de secuencias relacionadas con *Tax* en pacientes con micosis fungoides. Los autores sugieren que estos falsos negativos se deben a la falta de detección de los antígenos

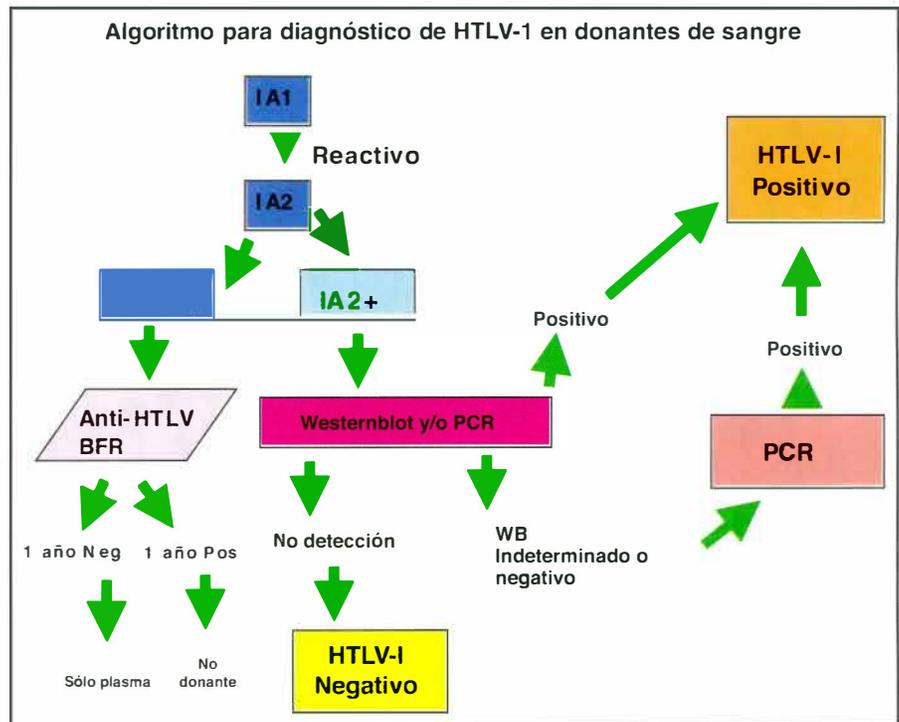


Figura 2. Algoritmo para donantes de sangre aplicable para el enfoque del paciente con sospecha de infección por HTLV-I (Modificado de: Seed CR et. al. *Transfusión* 2003; 43:226-234.<sup>20</sup>)

## El HTLV-I y sus enfermedades asociadas

*gag* y *env* en etapas posteriores a la primoinfección. Adicionalmente, con frecuencia las secuencias provirales de Tax que se detectan son defectuosas, lo que limita su reconocimiento por el sistema inmune.<sup>21</sup>

Un método que parece reducir ostensiblemente los falsos negativos en la micosis fungoides es el uso de células frescas y/o piel fresca o congelada sin fijadores, además de la no utilización de extractos de ADN.<sup>21</sup>

### ENFERMEDADES ASOCIADAS CON EL HTLV-I

#### LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DEL ADULTO (ATLL)

Su nombre se debe a la particularidad del desarrollo de un linfoma dentro de un estado leucémico. Las manifestaciones clínicas del ATLL son similares a las del linfoma no-Hodgkin: malestar general, fiebre, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, ictericia, mareo, pérdida de peso, hipercalcemia, lesiones osteolíticas, e infecciones oportunistas como la estrongiloidiasis, la neumonía por *Pneumocystis carini*, e infecciones virales y micóticas.<sup>9</sup> Cuando el virus infecta a personas con trastornos de la inmunidad humoral se agrava

el pronóstico de la enfermedad, puesto que se reduce la inmunidad celular.<sup>8</sup>

El compromiso de la piel es muy polimorfo y en ocasiones las lesiones son indistinguibles de las manifestaciones cutáneas de la micosis fungoides. Las lesiones cutáneas se suelen manifestar como placas alopecícas o eritematosas, pápulas, nódulos, tumores, lesiones purpúricas, lesiones similares a las del eritema multiforme, y/o eritrodermia.<sup>10</sup> En las figuras 3, 4 y 5 se observan las lesiones de una paciente de 32 años que consultó a la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia. A esta paciente se le comprobó el diagnóstico de infección por HTLV-I y ATLL.

Es característico el prurito en los estadios iniciales, que desaparece cuando la enfermedad avanza. Se ha sugerido que ello se debe al epidermotropismo de las células neoplásicas que liberan mediadores del prurito muy cerca de las terminaciones nerviosas dermo-epidérmicas.<sup>22</sup>

Existen otras lesiones menos frecuentes, como el prurigo, que se puede presentar como la primera manifestación de la enfermedad. Este signo es importante, ya que frecuentemente acompaña muchas malignidades internas, especialmente desórdenes linfoproliferativos tales como las leucemias y la enfermedad de Hodgkin.<sup>22</sup>



Figura 3. Paciente HTLV-I + con ATLL. Se destacan las lesiones cutáneas infiltradas en la boca y en la nariz.



Figura 4. La misma paciente anterior con pápula y placas infiltradas en las muñecas.



Figura 5. Pápulas eritematosas infiltradas en la misma paciente anterior.

## El HTLV-I y sus enfermedades asociadas

Histológicamente, la célula T transformada tiene un fenotipo característico en forma de flor que se da por las múltiples lobulaciones que presentan los núcleos. La ATLL es una enfermedad linfoproliferativa agresiva, cuyo curso clínico y compromiso hematológico se han clasificado en cinco grupos:<sup>6,10</sup>

- 1. Forma de portador asintomático.** La mayoría de los pacientes están en este estadio y son los más infectantes. Un individuo afectado tiene un riesgo aproximado de 1% de desarrollar tumores. Sin embargo, el riesgo acumulativo para desarrollar cualquier entidad asociada con el HTLV-I oscila entre un 5%-10%.<sup>4,17</sup>
- 2. Forma pre-leucémica.** Se caracteriza por la ausencia de síntomas. Este estadio originalmente se detectaba por la presencia de leucocitosis y/o linfocitos atípicos, pero con la aparición de las pruebas serológicas y la PCR se ha logrado detectar integración del provirus en los linfocitos T anormales, en un patrón monoclonal u oligoclonal. Se ha determinado que aproximadamente 50% de pacientes en estado pre-ATLL presentan regresión espontánea de la linfocitosis. En el resto de pacientes, este hallazgo persiste y algunos de ellos progresan al estado agudo de ATLL.<sup>17</sup>
- 3. Forma crónica/latente.** Se estima que aproximadamente un 30% de pacientes con evidencia clínica de infección por HTLV-I corresponde a este estadio. La variedad crónica se caracteriza por un número elevado de células leucémicas. En el estado latente se aprecian lesiones cutáneas y compromiso de médula ósea. Los pacientes en cualquiera de las dos categorías anteriormente mencionadas pueden progresar a ATLL en meses.<sup>17</sup>
- 4. Forma aguda.** Se caracteriza por leucocitosis, células leucémicas en el 57% de los pacientes, eosinofilia, neutrofilia, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y lesiones infiltradas tipo placa, nódulos o tumores en piel. Algunos pacientes también pueden presentar hipercalcemia, deshidrogenasa láctica elevada, e hiperbilirrubinemia. Este estadio también se caracteriza por la frecuente concurrencia de infecciones oportunistas, tales como retinitis por citomegalovirus, neumonías por *pneumocystis carinii*, neumonías micóticas, estrongiloidiasis, moluscos contagiosos y otras enfermedades bacterianas.<sup>6,11,17,23,24</sup>
- 5. Forma linfomatosa.** Es un subtipo maligno que clínicamente inicia como un linfoma ordinario con cambios leucémicos que ocurren después de un período corto

de crecimiento local de las lesiones cutáneas tumorales. Suele diagnosticarse por la ausencia de linfocitosis y la presencia de menos del 1% de linfocitos T anormales circulantes. Este estado cursa con un promedio de sobrevida de 10 meses.<sup>10</sup>

### LABORATORIO

La forma aguda de ATLL es la que más hallazgos presenta y se caracteriza por las células en flor, pero éstas no son específicas, puesto que se han encontrado en algunos casos de síndrome de Sezary y en algunos portadores sanos del HTLV-I.<sup>3</sup> La leucocitosis oscila entre 25.000 a 463.0000 células/mm<sup>3</sup>, hipercalcemia > de 6 mEq/l, y deshidrogenasa láctica > de 1000 unidades/l.

### HISTOPATOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CUTÁNEA

Es muy variable, hasta el punto que se ha descrito como polimorfa. Lo usual es encontrar una infiltración perivascular de células neoplásicas en la dermis superior, y un infiltrado denso mononuclear con epidermotropismo. La formación de micro-abscesos de Pautrier se presenta en el 50% de los casos, y en algunos de ellos se pueden observar granulomas multifocales dérmicos con células gigantes de cuerpo extraño.<sup>25</sup> (Figuras 6, 7).

La histopatología de otros órganos como los linfáticos es también heterogénea, aunque la mayoría de las veces corresponde a la clasificación inmunoblástica de células grandes. Existe, además, heterogeneidad en los marcadores de células T; sin embargo, la mayoría de células de ATLL posee marcadores para el antígeno CD4. Otro marcador característico de las células tumorales de ATLL son los niveles altos de expresión del receptor para IL-2 $\alpha$  y el antígeno *Tac*, que son atribuibles, al parecer, a la transactivación de la proteína *Tax*.<sup>26</sup>

### PRONÓSTICO

El peor pronóstico corresponde a la forma aguda de ATLL con un promedio de 6.2 meses de sobrevida y de 5% a los 5 años. El promedio de sobrevida de las formas linfomatosa y crónica es de 10 y 24 meses, respectivamente. La forma latente presenta una mejor sobrevida, calculándose en un 62%, a 5 años.<sup>4</sup> Cabe destacar que los niveles altos del receptor soluble de la IL-2 y los títulos elevados de anticuerpos contra el HTLV-1 son fuertes predictores del desarrollo de ATLL en portadores sanos.<sup>27</sup>

**El HTLV-I y sus enfermedades asociadas**

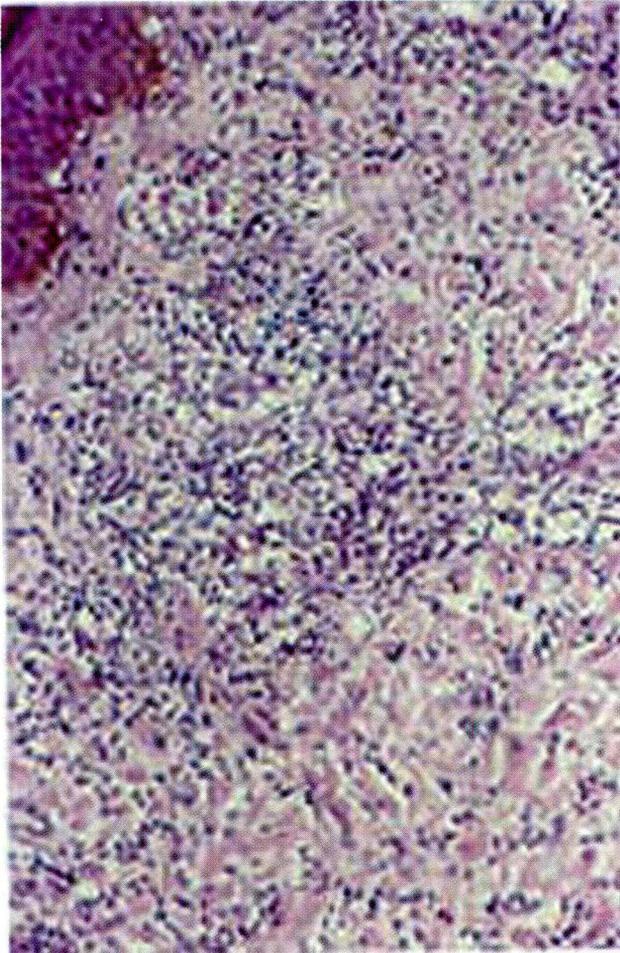


Figura 6. Histopatología de lesión papular en tronco de la misma paciente de las figuras 3, 4 y 5. Se destaca la presencia de epidermotropismo y el infiltrado linfocítico en el que se observa la anomalía morfológica de las células. 10X.

**TRATAMIENTO**

A pesar de la amplia experiencia en el Japón y en el Caribe, no existe hasta el momento un consenso terapéutico. Según algunos investigadores, las formas crónica y latente no requieren tratamiento por meses o años, mientras que las formas aguda y linfomatosa requieren los regímenes usuales de quimioterapia. No obstante, la enfermedad suele responder inicialmente pero posteriormente se vuelve refractaria al tratamiento. Lo anterior se ha explicado por una rápida aparición de resistencia a las drogas, o por en-

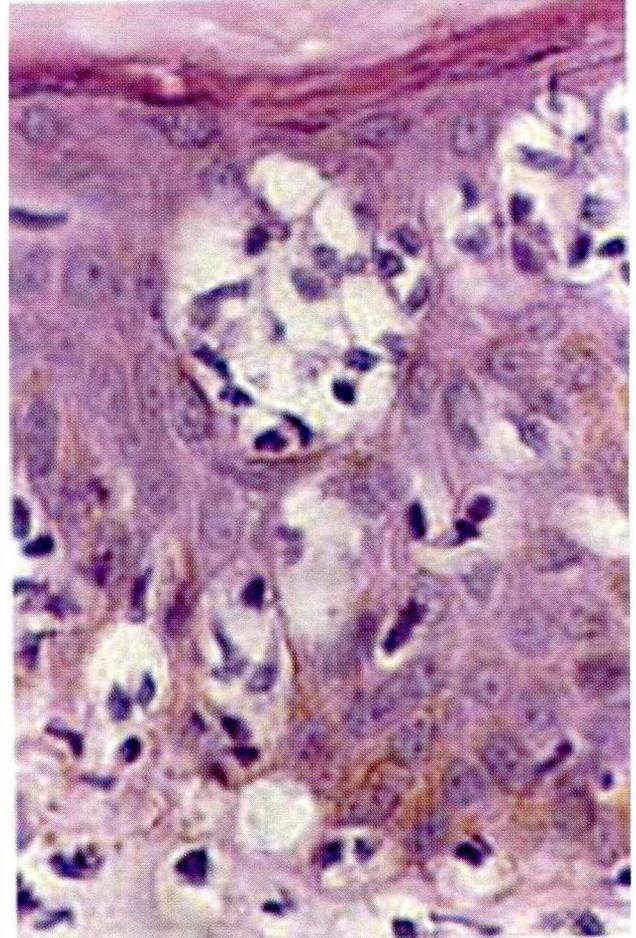


Figura 7. Histopatología que detalla un microabsceso de Pautrier. 40X.

fermedad residual en órganos que actúan como santuarios de la infección, como el sistema nervioso central.

Las terapias innovadoras incluyen inhibidores de la topoisomerasa I y II, anticuerpos monoclonales contra el CD25, la zidovudina, la lamivudina, anticuerpos monoclonales conjugados y no conjugados contra la cadena alfa de la IL-2, el IFN-alfa, el IFN-beta y el IFN- gamma. La conjugación de estas terapias ha aumentado la supervivencia en algunos pacientes.<sup>28</sup>

Por otra parte, las vacunas tanto para el HTLV-I como para el HTLV-II se encuentran aún en una fase experimental.

## El HTLV-I y sus enfermedades asociadas

### MIELOPATÍA ASOCIADA CON EL HTLV-I Y/O PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL (HAM/TSP)

A mediados de los años ochenta y con un año de diferencia, un grupo de investigadores franceses en Martinica y otro grupo japonés describieron la relación del HTLV-I con lo que cada uno denominó como paraparesia espástica tropical y mielopatía asociada a la infección por HTLV-I, respectivamente.<sup>29,30</sup>

En Colombia, específicamente en la zona de Tumaco, se han encontrado prevalencias de 100/100,000 habitantes.<sup>31</sup> No obstante, dicha entidad se ha reportado en otras zonas de Colombia, tales como Cali, Pasto, Popayán y el Urabá antioqueño.<sup>32</sup>

La edad promedio de aparición es a los 40 años y las mujeres se afectan entre dos y tres veces más frecuentemente que los hombres. Un estudio reciente demostró que mientras mayor sea la carga proviral en portadores asintomáticos, mayor es el riesgo de desarrollar HAM/TSP.<sup>33,34</sup>

A diferencia de la integración viral oligoclonal o monoclonal en ATLL, en HAM/TSP la integración es policlonal, lo que sugiere que el desarrollo de HAM/TSP no es consecuencia del desarrollo de una clona maligna de células. Existen casos reportados varios meses después de la infección por productos sanguíneos contaminados. Lo anterior contrasta con la evolución lenta del ATLL, luego de la primoinfección. La enfermedad se manifiesta por debilidad y/o parestesias en los miembros inferiores, lumbago, frecuencia urinaria e incontinencia. Al examen físico se encuentra debilidad muscular, hiperreflexia, clonus de los miembros inferiores y marcha espástica.

Desde el punto de vista dermatológico la enfermedad se manifiesta como xerosis e ictericia adquirida, encontrándose hasta en un 66% de los casos y se hace más grave en pacientes con neuropatía avanzada. En histopatología cutánea se observa hiperortoqueratosis con un infiltrado inflamatorio perivascular de monocitos y áreas de paraqueratosis con focos de epidermotropismo en algunos casos.<sup>35</sup>

El daño del SNC pudiera resultar por invasión directa de las células nerviosas o indirectamente por mecanismos neurotóxicos autoinmunes o mediados por citoquinas.<sup>36,37</sup> El líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis leve, anticuerpos positivos para el HTLV-I y un moderado incremento de las proteínas. Histopatológicamente se encuentra desmielinización difusa tanto en el cerebro como en la médula espinal cervical inferior y torácica superior.

La evolución de la enfermedad es variable, encontrándose pacientes con progresión en 6 meses a 2 años mientras que en otros pacientes la enfermedad sigue un curso activo continuo. Al final la enfermedad puede causar dificultad para caminar o postración en cama asociada a espasmos y contracturas dolorosas.

Actualmente no existe un tratamiento útil para la enfermedad. Se han utilizado esteroides sistémicos, zidovudina y vitamina C sin resultados satisfactorios. Últimamente se ha usado la lamivudina, con la cual se ha demostrado que disminuye la carga proviral de HTLV-I. Aunque sus efectos benéficos son temporales, se ha sugerido que su inicio temprano pudiera ser promisorio.<sup>38</sup>

### DERMATITIS INFECTIVA

Esta entidad se describió inicialmente en niños jamaquinos como un eczema exudativo y costroso que comprometía las alas nasales, las orejas y el cuero cabelludo con frecuentes recaídas a pesar del tratamiento. En 1990, luego de un reporte de una serie de casos en Jamaica, se intuyó la relación de esta enfermedad con el HTLV-I.<sup>39</sup> Posteriormente un estudio de casos y controles confirmó esta asociación y estableció los criterios clínicos para su diagnóstico.<sup>40,41</sup> (Tabla 1).

#### Criterios Mayores:

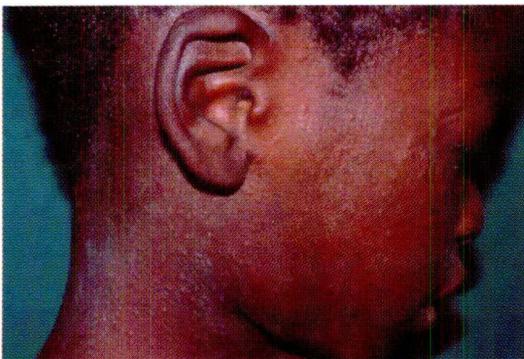
1. Eczema del cuero cabelludo, axila, ingles, oído externo, zona retroauricular, márgenes palpebrales, piel paranasal y/o cuello.
2. Descarga nasal crónica acuosa sin otros signos de rinitis y/o costras en alas nasales.
3. Dermatitis crónica recidivante con rápida respuesta al tratamiento antibiótico.
4. Inicio en la niñez temprana.
5. Seropositividad para el HTLV-1.

#### Criterios Menores:

- Cultivos de piel o alas nasales positivos para *Staph. aureus* y/o estreptococo beta hemolítico.
- Brote papular fino generalizado.
- Linfadenopatía generalizada con linfadenitis dermatopática.
- Anemia.
- Aumento de la Velocidad de Eritrosedimentación.
- Hiperinmunoglobulemia (IgD, IgE).
- Aumento en el conteo de CD4, CD8 y en la relación CD4/CD8.

## El HTLV-I y sus enfermedades asociadas

El diagnóstico se realiza con cuatro criterios mayores, siendo obligatorios el 1, el 2 y el 5. Para optar por el criterio 1 deben estar comprometidas por lo menos dos zonas.<sup>41</sup> (Figuras 8 y 9).



**Figuras 8 y 9.** Niño de ocho años con diagnóstico de dermatitis infectiva. Se observan lesiones eczematosas en el cuero cabelludo, el oído externo y la zona curricular. Alrededor de la nariz se observan lesiones costrosas (Cortesía Sección de Dermatología. Universidad del Valle, Cali, Colombia).

Esta enfermedad ha sido reportada también en el Japón, el Brasil, Trinidad y Colombia. De hecho los primeros reportes colombianos de la dermatitis infectiva fueron realizados en Cali en la Universidad del Valle por el Laboratorio Sasakawa, en conjunto con la Sección de Dermatología de la misma institución.<sup>42</sup>

Recientemente en el Perú se ha reportado no sólo una alta frecuencia de casos de TSP relacionados con el HTLV-1<sup>43</sup> sino que también se han detectado gran cantidad de pacientes con dermatitis infectiva.<sup>44</sup>

### OTRAS ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL HTLV-I

Se ha descrito la concurrencia de infección por HTLV-I con algunos desórdenes autoinmunes como el síndrome de Sjögren, la miastenia gravis, la uveítis, las artropatías crónicas, y con ciertas enfermedades linfoproliferativas como la leucemia promielocítica de las células T, la polimiositis, y las infecciones oportunistas.

### MEDIDAS DE PREVENCIÓN CONTRA LA INFECCIÓN POR HTLV-I

La principal medida preventiva es la reducción de la transmisión vertical evitando la lactancia materna. De no ser posible, se recomienda alimentar al bebé sólo durante los primeros seis meses, en cuyo caso el riesgo de infección sería del 5%, comparado con un 20% si la alimentación se prolonga por un año o más.

Otra de las medidas es el control hematológico de la sangre donada. No obstante, la detección de anticuerpos contra HTLV-I/HTLV-II es obligatoria sólo en el Japón, Estados Unidos, Canadá, Francia, Suiza y Brasil.<sup>9</sup>

### SUMMARY

Human T-Lymphotropic virus type I (HTLV-I) was the first identified human retrovirus in virology history. HTLV-I infection is endemic in Southwestern Japan, the Caribbean basin, the Southeastern United States, Africa, and South America. Recent studies have addressed several cutaneous manifestations related to HTLV-I infections. In fact, more cases of this viral infection are currently diagnosed in several South American countries such as Colombia, Peru, Chile, and Brazil.

In this article we review molecular, epidemiological, immunological and diagnostic issues about HTLV-I, and its relation with certain diseases.

**Key words:** HTLV-I, infective dermatitis, tropical spastic paraparesis, adult T-cell leukemia/lymphoma.

## El HTLV-I y sus enfermedades asociadas

### Bibliografía

1. Poesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc NATLL Acad Sci, USA.* 1980; 77:7415-7419.
2. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, et al. A new subtype of human T cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science* 1982; 218:571-573.
3. Taylor GP & the European Network (HERN). The epidemiology and clinical impact of HTLV-infections in Europe. *AIDS Rev* 1999; 1:195-204.
4. Bangham CRM. HTLV-I infections. *J Clin Pathol* 2000; 53:581-586.
5. Manns A, Wilks RJ, Murphy EL, et al. A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion. *Int J Cancer* 1992; 51:886-891.
6. Watanabe T. HTLV-1-associated diseases. *Int J Hematol.* 1997; 66:257-278.
7. Li HC, Fujiyoshi T, Lou H, Yashiki S, et al. The presence of ancient human T-cell lymphotropic virus type I provirus DNA in an Andean mummy. *Nat Med.* 1999; 12:1428-1432.
8. Kojima K, Sawada T, et al. Defective human T-lymphotropic virus type I provirus in T cell polymphocytic leukaemia. *Brit J Haematol* 1999; 105:376-381.
9. Suefuji H, Ohshima K, Hayabuchi N, Nakamura K, HTLV-VV-1 carriers with B-cell lymphoma of localized stage head and neck: prognosis, clinical and immunopathological features. *Brit J Haematol* 2003; 123: 606-612.
10. Pawson R, Mufti GJ, Pagliuca A. Management of adult T cell leukaemia/lymphoma. *Brit J Haematol* 1998, 100:453-458.
11. Johnson JM, Harrod R, Franchini A. Molecular biology and pathogenesis of the human T- cell leukaemia/lymphotropic virus type-1 (HTLV-I). *Int J Exp Pathol* 2001; 82:135-147.
12. Lyons SF & Liebowitz DN. The roles of human viruses in the pathogenesis of lymphoma. *Semin Oncol* 1998; 25:461-475.
13. Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type I and adult T.cell leukemia. *Oncogene* 2003; 22:5131-5140.
14. Ijichi S, Ramundo MB, Takahashi H, Hall WW. In vivo cellular tropism of human T-cell leukemia virus type-II (HTLV-II). *J Exp Med* 1992; 176:293-296.
15. Sommerfelt MA, Williams BP, Clapham PR, et al. Human T leukemia viruses use a receptor determined by human chromosome 17. *Science* 1988; 242:1557-1559.
16. Jefferey KJM, Usuku K, Matsumoto W, et al. HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I) proviral load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy. *Proc Nat Acad Scie USA.* 1999; 96:3848-3853.
17. Green PL & Chen SY. Human T-cell Leukemia virus types 1 and 2. In: David M. Knipe, PhD; Peter M. Howley, MD; Diane E. Griffin, MD et al. (eds) *Fields Virology*, Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2001 chapter 58 (version electronica Ovid)
18. Teixeira-Santos TJ, de Castro CM, Goubau P, et al. Western blot seroindeterminate individuals for human T-lymphotropic virus (HTLV-1/2) in Fortaleza (Brazil): A serological and molecular diagnostic and epidemiological approach. *Braz J Infect Dis* 2003; 7:202-209.
19. Thorstensson R, Albert J, Andersson S. Strategies for diagnosis of HTLV-I and -II.
20. *Transfusión.* 2002; 42:780-791.
21. Seed CR, Margaritis AR, Bolton WV, Kiely P, et al. Virology Subcommittee of the National Donor and Product Safety Committee, Australian Red Cross Blood Service. Improved efficiency of national HIV, HCV, and HTLV antibody testing algorithms based on sequential screening immunoassays. *Transfusion.* 2003; 43:226-234.
22. Pancake BA, Zucker-Franklin D. The difficulty of detecting HTLV-1 proviral sequences in patients with mycosis fungoides. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996; 13:314-319.
23. Mahé A, Meertens L, et al. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I-associated infective dermatitis in Africa: a report of five cases from Senegal. *Brit J Dermatol* 2004, 150: 958-965.
24. Oiso KN, Ueki N, Hosomi, Ishii M. Guttate morphea in human T cell lymphoma/lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) infection. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28:380-382.
25. Kojima K, Sawada T, et al. Deleted HTLV provirus in peripheral blood cells of a patient with T cell polymphocytic leukaemia. *Brit J Haematol* 1998; 100: 567-570.

***El HTLV-I y sus enfermedades asociadas***

26. Setoyama M, Mizoguchi S, Kanzaki T. Prurigo as a clinical prodrome to adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Brit J Dermatol* 1998; 138:137-140.
27. Waldmann TA. The promiscuous IL-2/IL-15 receptor: a target for immunotherapy of HTLV-I associated disorders. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology*. 1996;13 Suppl 1:S179-185.
28. Arisawa K, Katamine S, Kamihira S, et al. A nested case-control study of risk factors for adult T-cell leukemia/lymphoma among human T-cell lymphotropic virus type-I carriers in Japan. *Cancer Causes and Control* 2002;13:657-663.
29. Kawabata MH, Setoyama T, Fukushima T, Kanzaki. Spontaneous regression of cutaneous lesions in adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Brit J Dermatol* 2001; 144:434-435.
30. Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al. Antibodies to human T-Lymphotropic virus type I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985; 2:407-410.
31. Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I-associated myelopathy: a new clinical entity. *Lancet* 1986; 1:1031-1032.
32. Zaninovic V, Moreno D, Payán C, Rodríguez A. A propósito de 5 casos de paraparesia espástica tropical en Puerto Tejada (Cauca). *Colomb Med* 1997;28:67-70
33. Nagai M, Yamano Y, Brennan MB, Mora CA, Jacobson S. Increased HTLV-I proviral load and preferential expansion of HTLV-I Tax-specific CD8+ T cells in cerebrospinal fluid from patients with HAM/TSP. *Ann Neurol*. 2001; 6:807-812.
34. Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, et al. 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 Neurovirology*. 2001; 7:228-234.
35. Milagros SP, Sanches JA Jr, Milagros ACP, Valente NYS. Histopathological and immunohistochemical assessment of acquired ictiosis in patients with human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *Br J Dermatol* 2003; 149:776-781.
36. Jacobson S. Human T lymphotropic virus, type-I myelopathy: an immunopathologically mediated chronic progressive disease of the central nervous system. *Curr Opin Neurol*. 1995; 8:179-183.
37. Greten TF, Slansky JE, Kubota R, Soldan SS, et al. Direct visualization of antigen-specific T cells: HTLV-1 Tax11-19-specific CD8 (+) T cells are activated in peripheral blood and accumulate in cerebrospinal fluid from HAM/TSP patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95:7568-7573.
38. Taylor GP, Hall SE, Navarrete S, Michie CA, et al. Effect of lamivudine on human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) DNA copy number, T-cell phenotype, and anti-tax cytotoxic T-cell frequency in patients with HTLV-1-associated myelopathy. *J Virol*. 1999; 73:10289-10295.
39. LaGrenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet* 1990; 336:1345-1347.
40. LaGrenade L, Manns A, Fletcher V, et al. Clinical, pathologic and immunologic features of human T-cell lymphotropic virus type I-associated infective dermatitis in children. *Arch Dermatol* 1998; 134:439-444.
41. Manns A, Hisada M, La Grenade L. Human T-Lymphotropic virus type I infection. *Lancet* 1999; 353:1951-58.
42. Blank A, Herrera M, Lourido MA, Rueda R, Blank M. Infective dermatitis in Colombia. *Lancet* 1995; 346:710.
43. Gotuzzo E, Cabrera J, Deza L, Verdonck K, Bañadme A-M, Cairampoma R et al. Clinical Characteristics of Patients in Peru with Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1-Associated Tropical Spastic Paraparesis. *Clin Infectious Dis* 2004; 39:939-44.
44. Salomón, M; Maquera, L; Del Solar, M; Bravo, F. Dermatitis infectiva asociada a HTLV-1 en adultos. *Folia Dermatol Per* 2001; 12(1): 41-3.