

## Infección por virus linfotrópico de células T humanas: Síndrome de Sezary asociado a paraparesia espástica tropical a propósito de un caso.

### Human T-cell lymphotropic virus infection: Sezary syndrome associated with tropical spastic paraparesis: a case report.

Blanco, Guillermo; Tapias, Zamir; Carrera, Fernando

 **Guillermo Blanco**  
guillermomducv@gmail.com  
Hospital Vargas de Caracas, Venezuela

 **Zamir Tapias**  
Hospital Vargas de Caracas, Venezuela

 **Fernando Carrera**  
fernandojcv05@hotmail.com  
Hospital Vargas de Caracas, Venezuela

**Revista Digital de Postgrado**  
Universidad Central de Venezuela, Venezuela  
ISSN-e: 2244-761X  
Periodicidad: Cuatrimestral  
vol. 12, núm. 1, e355, 2023  
revistadpgmeducv@gmail.com

Recepción: 30 Noviembre 2022  
Aprobación: 09 Enero 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/101/1013831006/>

DOI: <https://doi.org/10.37910/RDP.2023.12.1.e355>

©Los autores, 2023



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

**Cómo citar::** Blanco G, Tapias Z, Carrera F. Infección por virus linfotrópico de células T humanas: Síndrome de Sezary asociado a paraparesia espástica tropical a propósito de un caso. Rev. Digit Postgrado.2023;12(1):e355.doi:10.37910/RDP.2023.12.1.e355

**Resumen:** El virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1, por sus siglas en inglés) es parte de la familia de los Retroviridae, perteneciente al género de los Delta retrovirus, está compuesto por una envoltura lipídica, obtenida de la célula huésped, en la superficie expresa proteínas transmembrana que le permite el anclaje e internalización por endocitosis al citoplasma celular. En su interior cuenta con una hebra de ARN de cadena simple en sentido positivo, además de las enzimas integrasa y transcriptasa inversa que forman la nucleocápside icosaédrica. El virus linfotrópico de células T humanas está ampliamente distribuido a nivel mundial. Existen múltiples vías de transmisión (Transmisión vertical, interacciones sexuales, transfusiones sanguíneas, uso de drogas ilícitas endovenosas y el contacto de fluidos cargados de viriones con las mucosas). El 90% de los pacientes expuestos no desarrollaran síntomas, pero existe un 10% de los pacientes que desarrollaran el cuadro clínico. El HTLV-1 se asocia a dos cuadros clínicos bien establecidos: la paraparesia espástica tropical y el linfoma cutáneo-T-leucemia de células T. Al ser inusual, presentándose en 1 de cada 100.000 habitantes, se discute el caso de una paciente femenina de 63 años de edad, con antecedentes de acalasia corregida quirúrgicamente, quien consulta con cuadro clínico de 2 meses de duración, caracterizado por debilidad progresiva simétrica en miembros inferiores que le impide la deambulacion, incontinencia urinaria, lesiones cutáneas extensas y la presencia de hiperleucocitosis con más de 20% de blastos en sangre periférica, se realiza inmunofenotipo expresando que el 85% de linfocito T neoplásicos, resultando en leucemia de células T o síndrome de Sezary, posteriormente se confirma el diagnóstico al realizar Elisa de cuarta generación positivo para HTLV-1.

**Palabras clave:** Virus linfotrópico de células T humanas, Paraparesia espástica tropical, Leucemia de células T-Linfoma cutáneo de células T.

**Abstract:** The human T-cell lymphotropic virus is part of the Retroviridae family, belonging to the Deltaretrovirus genus, this virus is composed of a lipid envelope, obtained from the host cell, on the surface it expresses transmembrane proteins that allow it to anchor and internalization by endocytosis into the cell cytoplasm. Inside it has a single-stranded RNA strand in

the positive direction, in addition to the enzymes integrase and reverse transcriptase that form the icosahedral nucleocapsid. Human T-cell T-cell lymphotropic virus is widely distributed worldwide. There are multiple routes of transmission (vertical transmission, sexual interactions, blood transfusions, use of intravenous illicit drugs and contact of virion-laden fluids with mucous membranes). 90% of exposed patients will not develop symptoms, but there is 10% of patients who will develop the clinical picture, HTLV-1 is associated with two well-established clinical pictures: tropical spastic paraplegia and cutaneous T-cell lymphoma. T-cell leukemia. As it is unusual, occurring in 1 out of every 100,000 inhabitants, the case of a 63-year-old female patient with a history of surgically corrected achalasia is discussed, who consults with a clinical picture of 2 months duration, characterized due to progressive symmetrical weakness in the lower limbs that prevent walking, urinary incontinence, extensive skin lesions and the presence of hyperleukocytosis with more than 20% of blasts in peripheral blood, an immunophenotype is performed, expressing that 85% of neoplastic T lymphocytes, resulting in (T-cell leukemia) Sesary syndrome, diagnosis is later confirmed by performing a fourth generation Elisa positive for HT LV-1.

**Keywords:** Human T-cell lymphotropic virus, Tropical spastic paraparesis, T-cell leukemia-Cutaneous T-cell lymphoma.

## INTRODUCCIÓN

El virus linfotrópico de células T humanas forma parte de la familia de los Retroviridae, perteneciente al género de los Deltaretrovirus, este agente infeccioso está compuesto por una envoltura lipídica, obtenida de la célula huésped, en la superficie de dicha envoltura expresa una serie de proteínas transmembrana capaces de permitir el anclaje e internalización por endocitosis al citoplasma celular. En su interior cuenta con una hebra de ARN de cadena simple en sentido positivo, además de las enzimas integrasa, la proteína Tax encargada de la activación y proliferación de linfocitos T CD4, al sobreexpresarse en el citoplasma de los linfocitos TCD4 induce a la proliferación no controlada del mismo, dando como resultado el inicio de las neoplasia malignas de células T características de esta enfermedad, además de la transcriptasa inversa formando la nucleocápside icosaédrica, el virión mide un aproximado de 100 nm, cuanta con una serie de genes (gag, pol, env) encargados se sintetizar proteínas reguladores de la transcripción, integración y propagación.<sup>(1)</sup>

Se conocen 4 serotipos del HTLV (HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3, HTLV-4) siendo conocidos como patógenos importantes para el ser humano los serotipos 1 y 2; el serotipo 1 como se comentará posteriormente, causante de la paraparesia espástica tropical-linfoma de células T cutáneas y el serotipo 2 causante de trastornos neurológicos como atrofia cerebelosa. Fue descubierto por primera vez, en el año 1980, por el médico investigador Robert Gallo, descubrimiento realizado mientras investigaba fenotípicos en células leucémicas linfoblásticas.<sup>(3)</sup>

El virus linfotrópico de células T humana está distribuido a nivel mundial, 5 de cada 1.000.000 habitantes manifestarán cuadros clínico-patológicos afines a la infección por este microorganismo. Las regiones con el mayor número de casos se encuentran en centro y sur América, Asia (Japón) y África; existen múltiples vías por las que el virus ingresa al huésped y desencadena la enfermedad (Transmisión vertical, interacciones sexuales, transfusiones sanguíneas, uso de drogas ilícitas endovenosas y los accidentes laborales), en los últimos

años se ha observado una alta prevalencia de infecciones por HTLV en pacientes receptores de trasplantes de órganos, principalmente de trasplante médula ósea y renal. <sup>(2)</sup>

El virus inicia su ciclo vital al ingresar en el interior de la célula huésped a través de la interacción de las proteínas expresada en la bicapa lipídica (gp51 y gp30) con el complejo proteico de adhesión ICAM-1, esto permite el ingreso del virión al citoplasma celular y la liberación de los componentes enzimáticos inmersos en su núcleo cápside, este mecanismo permite que la hebra de ARN simple sea transcrito a la hebra doble cadena de ADN por la transcriptasa reversa; la misma es integrada al material genético de la célula huésped por la integrasa y en condiciones como estados de estrés metabólico, el provirus inicia la activación de los genes reguladoras (gag, pol, env) con el fin de sintetizar las diferentes estructuras que conforman al virión, en otro plano, la activación del complejo Tax-HBZ aumenta la expresión de los genes que codifican para (IL-2, interferón gamma, ICAM-1 y el LFA-1), esto como se mencionó anteriormente ejerce ciertos efectos sobre la célula infectada, incluyendo la activación, proliferación, la inhibición de puntos de control del ciclo celular e inhibición de la reparación del ADN, además de redistribuir la posición de los microtúbulos hacia la membrana plasmática de la célula infectada, facilitando la interacción de la célula infectada con los viriones que se encuentra en su interior con la nueva célula huésped, en un proceso conocido como sinapsis virológica, transfiriendo partículas virales por este método a células no infectadas. <sup>(5-9)</sup>

Dentro de las manifestaciones clínicas asociadas a esta infección observamos, la mielopatía subaguda-paraparesia espástica tropical, entidad clínica caracterizada por un curso subagudo o crónico de debilidad en miembros inferiores que inicialmente se expresa de forma unilateral con rigidez asociada a hiperreflexia, alteraciones sensitivas (abatiestesia, hiperalgesia, disestesia), en lesiones medulares inflamatorias severas podemos observar anestesia con nivel sensitivo, otra de las alteraciones observadas son: incontinencia urinaria, nocturia, disfunción eréctil en los hombres, constipación, vejiga flácida e hiperactiva. Es la mielopatía crónica no traumática y no compresiva más frecuente en las regiones endémicas para esta enfermedad. La otra variante clínica ampliamente estudiada en las infecciones por HTLV-1 son la Micosis fungoide -Síndrome de Sezary, caracterizada por la infiltración epidérmica de linfocitos T neoplásicos cerebriformes, dichas lesiones cutáneas pueden manifestarse como placas eritematosas confluentes, eczematosas bien definidas, de bordes regulares, las cuales aparecen en zonas no expuestas al sol (distribución en traje de baño, otras alteraciones cutáneas observadas en estos tipos de pacientes son: poiquilodermatosis de civate, lesiones hipopigmentadas, hiperpigmentadas, placas pustulosas, placas liquenoides, lesiones bulosas, entre otros.

En la siguiente fase, en la fase tumoral, se evidencian confluencia de las placas formando lesiones tumorales, histopatológicamente está representada con microabscesos epidérmicos de células tumorales o abscesos de Pautiere, en la fase tumoral avanzada aparece el llamado Síndrome de Sezary caracterizado la siguiente triada: eritrodermia, linfadenopatías generalizadas y la presencia de células linfoides T clonales cerebriformes atípicas en sangre periférica (Fase leucémica) con marcadores inmunofenotipos distintivos de esta leucemia (CD3,CD5,CD25,CD4,CD38,CD45). <sup>(2-9)</sup>

El diagnóstico se realiza mediante la obtención de niveles de anticuerpos contra el HTLV-1 mediante las técnicas de ELISA de cuarta generación o Western Blot, técnicas moleculares como la PCR-RT, en el caso de la sospecha de mielopatía aguda-paraparesia espástica tropical, se debe realizar la obtención de los niveles de anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo, en conjunto con los hallazgos imagenológicos definidos por la atrofia del cordón medular observado en esta variante, en el caso de las neoplasias de células T asociadas a esta infección el estudio histopatológico de las lesiones cutáneas, ganglios linfáticos y el estudio inmunofenotípico de sangre periférica confirman el diagnóstico.

Desde el punto de vista terapéutico, hasta el momento no se cuenta con fármacos específicos que eviten la replicación viral, un grupo amplio de fármacos han sido estudiados para el tratamiento de la variada gama de síntomas expuestos en esta enfermedad, en el caso de las mielopatías: los glucocorticoides, el interferón-alfa y gamma, la ciclosporina A, en lesiones medulares severas: plasmaféresis y anticuerpos monoclonales contra

el receptor de interleucina 2 (daclizumab), otras terapias utilizadas en esta variedad clínica incluyen el uso de Vitamina C, té verde, pentoxifilina y heparina, sin resultados satisfactorios. En el caso de la leucemia-linfoma de célula T, el tratamiento dependerá de la manifestación clínica expresada en el momento, en el caso de las manifestaciones cutáneas el uso tópico de corticosteroides, fototerapia con luz ultravioleta y mecloretamina tópica, en la terapia sistémica, el uso de ácido transretinoico y la quimioterapia son efectivas (metrotexate inicialmente, en caso de hiperleucocitosis el uso de gemcitabina y doxorubicina liposomal, tiene buenos resultados).<sup>(6)</sup>

## CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 63 años, natural y procedente de la localidad, quien según acompañante refiere inicio de enfermedad actual, el día 6/7/20 cuando comienza a presentar, de manera progresiva, disminución de la fuerza muscular en miembros inferiores, inicialmente afectando al miembro inferior derecho, posteriormente el izquierdo, impidiendo la deambulacion, concomitante astenia, hiporexia, diaforesis nocturnas profusa y aparición de lesiones cutáneas, que inicia en el tronco, región dorsal y se extienden hacia las extremidades. Motivo por el cual es traída a este centro el día 13/10/20, donde posterior a su evaluación se decidió su ingreso.

Antecedentes Personales: Niega HTA, DM, Asma o Alergia a medicamentos, miotomía laparoscópica Heller secundario a acalasia, colecistectomía e hysterectomía sin complicaciones; niega transfusiones, niega viajes recientes. Antecedentes familiares madre: Fallecida a los 45 años por ictus isquémico, padre: Vivo, 83 años de edad con antecedentes de DM e HTA, hermanos: 5: 1 masculino fallecido secundario a LOE cerebral, 1 fallecido en accidente automovilístico, 1 fallecido secundario a patología tiroidea que no precisa Hijos: 2 vivos, APS. Hábitos psicobiológicos: niega OH, tabáquico, ilícitos y exposición a biomasa, Ocupación: Licenciada en enfermería jubilada, en el examen funcional: Paciente refiere diaforesis nocturna de 2 meses de evolución, refiere presentar múltiples lesiones cutáneas papulares, algunas confluentes en placas, presentes desde hace 3 meses. refiere presentar, adenopatías cervicales, con tamaños variables de 4 meses de evolución.

Examen físico: moderadas condiciones generales, afebril, eupneica, deshidratada, con los siguientes signos vitales; FC: 116 lpm FR: 23 rpm TA: 105/86 mmHg SatO<sub>2</sub>: 98% (0,21), Piel: Fototipo VI, con turgor y elasticidad conservados, llenado capilar mayor de 3 segundos, se evidencian lesiones maculopapulares, algunas confluentes en placas, no pruriginosas, de consistencias renitente, distribuidas en miembros superiores, inferiores, tronco y abdomen; Cuello: Se palpa adenopatía láterocervical izquierda, de 4 cm de diámetro, renitente, móvil, no dolorosa, no adherida a planos profundos. Cardiopulmonar: Tórax simétrico, normo expansible, sonoridad y vibraciones vocales conservadas, ruidos respiratorios presentes en ambos hemitórax sin agregados. Ápex no visible, palpable en 5° espacio intercostal izquierdo con línea media clavicular, ruidos cardiacos rítmicos, regulares, sincrónicos con el pulso periférico, sin presencia de R3 ni R4 sin soplos. Abdomen: Globoso a expensas de panículo adiposo, ruidos hidroaéreos presentes, blando, depresible, no doloroso a la palpación superficial ni profunda, hígado y bazo no palpables, Extremidades: Simétricas, móviles, eutróficas, sin varices ni edema, pulsos distales y proximales conservados en forma y amplitud.

Neurológico: Vigil, consciente, orientada en tiempo, espacio y persona, bradilálica, pares craneales indemnes, hipoestesia bilateral, apalestesia y abatiestesia, simétrica en ambos MMII, tono muscular normal en miembros superiores, espástico en miembros inferiores, con Babinski bilateral positivo, FM V/V MM SS II/V, MMII ROT: ++/++++ MMSM +++/++++ MMII, Glasgow: 15 pts.

Paraclínica de ingreso: Hb: 5 g% Hct: 13,6 % VCM: 91,7 fL HCM: 26,7 Pg CHCM: 36,5 g/dL WBC: 84900 NE: 28,9 % LI: 60,5 % MO: 12,1 % Plt: 75.000 28/10/19 Gli:111 Urea:54 Cr: 0,8 LDH: 648. Rx de tórax PA y LL sin alteraciones, serologías virales para: HIV, VDRL, VHB, VHC, uroanálisis: 100 Leuco X campo Nitritos: ++ , Estearasas: +; a parte al paciente se le realiza ultrasonido abdominal en el cual se evidencia hepatoesplenomegalia.

Permaneció hospitalizada 2 semanas, empeorando la clínica neurológica en miembros inferiores y con aumento súbito de la cuenta blanca, con 180.000 glóbulos blancos, anemia y trombocitopenia, motivo por el cual ameritó en múltiples oportunidades transfusión de hemocomponentes (concentrado globular y plaquetario), se realizó frotis de sangre periférica donde se evidencian más del 20% de blastos en sangre periférica, posteriormente se procede a realizar estudio inmunofenotípico de sangre periférica, reportando: CD15 positivo 10%, CD3 positivo 85%, CD25 positivo 85%, CD45 positivo 100%, CD38 positivo 85%, CD4 positivo 85%, CD5 positivo 85%; concluyen el análisis del inmunofenotipo como un Linfoma no Hodgkin de células T en fase leucémica tipo síndrome de Sezary. (Ver Fig. 1).

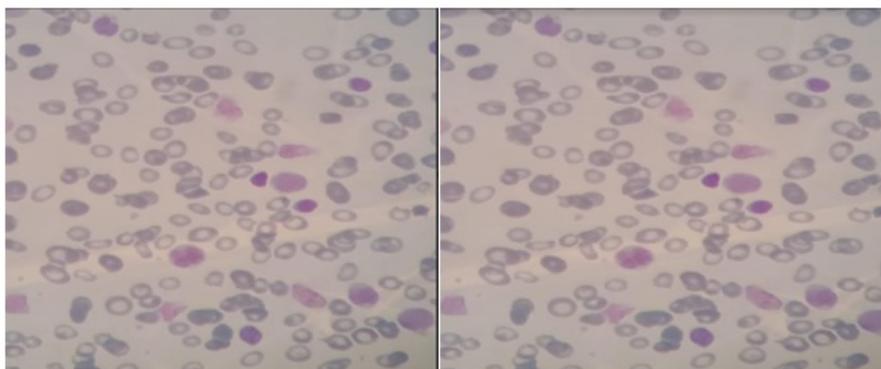


FIGURA 1.

Frotis de sangre Periférica, con evidencia de blastos con núcleos cerebriformes.

## DISCUSIÓN

A nivel mundial, se estima un total de 15 a 20 millones de personas infectadas por el HTLV-1, con tasas variables de seropositividad dependiendo de la zona geográfica. Los países tropicales, especialmente Sur América, califican como áreas endémicas de transmisión del HTLV-1. En el país, inicialmente se realizaron estudios de despistaje de virus en pacientes donantes de sangre como podemos observar en el estudio venezolano realizado en el Banco Municipal de Sangre de Caracas (León Graciela et al) donde estudiaron la proporción de sangre descartada en dicho centro por positividad para HTLV-1 y 2 e identificar los posibles factores de riesgo implicados, obtuvieron como resultado que el 0,2 % de las muestras estudiadas eran reactivas para el HTLV-1, en dicho estudio no encontraron diferencias significativas con el grupo control en cuanto a edad, sexo, tipo de donación, número de donaciones previas, antecedentes de transfusiones y comportamiento sexual, destacaron que el uso de drogas no endovenosas estaba altamente vinculado con la seropositividad de los grupos control.<sup>(7)</sup>

También, se realizó un estudio epidemiológico, estimando seroprevalencia del virus en pacientes leucémicos en el Hospital Universitario Antonio Patricio Alcalá (Jorsy Cedeño et al), donde estimaron la tasa de seroprevalencia en 80 pacientes hematológicos a través de la presencia de anticuerpos IgG e IgM mediante ELISA de 4ta generación e identificando factores de riesgo por medio de una encuesta básica, los resultados reportaron 3,75% de los pacientes estudiados resultaron positivos, con edades comprendidas entre 31-59 años, con vida sexual activa, receptores de múltiples transfusiones y la mayoría de estos pacientes presentaban como enfermedad neoplásica LLA, los resultados de estos estudios incentivaron a realizar de manera rutinaria el tamizaje de esta patología en los bancos de sangre debido a la variedad de manifestaciones clínicas y complicaciones asociadas a esta infección, ya que muchos de los donantes pueden permanecer asintomáticos durante todo su periodo de vida y ser transmisores.<sup>(6-7-8)</sup>

## REFERENCIAS

1. Nazuna, R, Kubato, S, Jacobson, Human T lymphotropic type 1 and cellular immune response in HTLV-1 myelopatic-tropical spastic paraparesis, *Journal of Neurovirology*, 2020. 26(5): 652–663.
2. Oliveira PD, Magalhaes M, Argolo JM. Double integration band of HTLV-1 in a young patient with infective dermatitis who developed an acute form of adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Virol* 2013; 56:163690.
3. León G, Quirós A, López J, Hung M, Díaz A, Goncalves J. 2003. Seropositividad al virus linfotrópico de células T humanas tipo I y II en donantes del Banco Municipal de Sucre de Caracas y factores de riesgo asociados. *Rev. Panam. Salud Pública*. 13(2-3):117-123.
4. Oliveira PD, Kachimarek AC, Bittencourt . Early Onset of HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) and Adult T-cell Leukemia/ Lymphoma (ATL): Systematic Search and Review *Journal of Tropical Pediatrics*, 2018. 64: 151–161.
5. Nascimento M, Primo J, Bittencourt A. Infective dermatitis has similar immunological features to human T lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clin Exp Immunol* 2009; 156:455–62.
6. Cedeño J, Maldonado A, Rodríguez Y, Tovar O, Malavé N. Seroprevalencia de anticuerpos contra los virus HTLV-I/II en pacientes leucémicos del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, Venezuela. *Saber*. 2011. 23(2):120-126.
7. Castro E, Echeverría G. HTLV-I/II seroprevalence among gay men and female sex workers from Margarita Island, Venezuela. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 31(4): 391-393.
8. Murphy, E.L. Infection with human T-lymphotropic virus types-1 and -2 (HTLV-1 and -2): Implications for blood transfusion safety. *Transfus. Clin. Biol*. 2016, 23: 13–19.
9. Kannian P, Green PL. Human T Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1): Molecular Biology and Oncogenesis. *Virology*. 2010. 2(9): 2037–2077.