

# Manifestaciones neurológicas en infección por HTLV-I

Alarcón Guzmán Tomás,<sup>1</sup> Hidalgo S.C.,<sup>2</sup> Aguirre Navarrete R,<sup>1</sup>  
Díaz Calderón E.,<sup>1</sup> Santibáñez V.R.,<sup>1</sup> Navas P.C.<sup>1</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** El HAM/TSP es una mieloneuropatía crónica, endémica en varios países del orbe relacionada con el retrovirus HTLV-I, para la cual existen criterios clínicos y diagnósticos establecidos. **Métodos:** Se revisa su etiología e inmunología y con base en 45 casos diagnosticados y seguidos en nuestro Servicio desde 1992 a la fecha, se valoran los criterios de inclusión, la escala de valoración (Osame's motor disability scale) y los exámenes en sangre, LCR, radiológicos (especialmente RM) y neurofisiológicos que coadyuvan al diagnóstico, lo que en nuestra serie es similar a lo encontrado por otros autores. **Resultados:** Se enumera las posibilidades de tratamiento y se enfatiza la necesidad de estudios neuroepidemiológicos que determinen una mejor prevención y control de la enfermedad. **Conclusiones:** Comprobada la existencia del HAM/TSP y su relación con el HTLV-1, amerita realizar estudios epidemiológicos, sobre todo en áreas endémicas y poblacionales donde ocasionalmente hay que emplear un diagnóstico diferencial que puede tornarse difícil, ya que mielopatías de otras etiologías (particularmente la esclerosis múltiple en su forma primaria progresiva) pueden confundirse con el HAM/TSP.

**Palabras clave:** HAM/TSP, retrovirus HTLV-1, escala de Osame, estudios neuroepidemiológicos.

Rev Mex Neuroci 2007; 8(3): 234-240

**Neurological manifestations in HTLV-I infection**

## ABSTRACT

**Introduction:** The HAM/TSP is a chronic endemic mielopathy in several countries related to the retrovirus HTLV-I which have a clinical criteria and established diagnosis. **Method:** We reviewed the etiology and immunology and based in 45 cases diagnosticated and followed in our neurological service since 1992 to the actual date, we did an evaluation (Osame's motor disability scale) and the blood test, LCR, radiologic studies (specially MRI) and neurophysiological exams that helps the diagnostic, which mean that in our series is similar to the findings for others authors. **Results:** We number the possibilities of treatment and we focused in the necessity of neuroepidemiology studies that will determinate a better prevention and control of this diseases. **Conclusions:** Verified the existence of the HAM/TSP and its relation with the HTLV-1, it is necessary to make epidemiology studies, mainly in endemic and population areas where occasionally is necessary to use a differential diagnosis that can become difficult, since myelopathies of other etiologies (particularly multiple sclerosis in its progressive primary form) can be confused with the HAM/TSP.

**Key words:** HAM/TSP, retrovirus HTLV-1, Osame's scale, neuroepidemiology studies.

Rev Mex Neuroci 2007; 8(3): 234-240

## INTRODUCCIÓN

Las mieloneuropatías tropicales como la paraparesia espástica tropical (PET) y la neuropatía atáxica tropical (NAT) constituyen cuadros endémicos de evolución crónica que hasta hace poco tiempo tuvieron una etiología no aclarada a pesar de haber sido descritos en diferentes regiones tropicales.<sup>1-4</sup> Gessain, et al.,<sup>5</sup> en 1985 demostró que la PET

estaba asociada a la reactividad en el suero con el virus HTLV-1 (virus linfotrópico humano tipo 1), lo que fue confirmado en estudios en Jamaica,<sup>6</sup> Colombia,<sup>7</sup> Panamá,<sup>8</sup> Seychelles,<sup>9</sup> Chile,<sup>10</sup> Indias Occidentales<sup>11</sup> y Ecuador,<sup>12</sup> entre otros países.

Una entidad similar fue simultáneamente descrita en el Japón, endémica en algunas áreas y fue denominada HAM (HTLV-I associated myelopathy).<sup>13</sup> El virus fue aislado en pacientes con HAM/TSP.<sup>14,15</sup> En la reunión del grupo científico WHO en 1988 los términos HAM/TSP fueron acuñados como la misma entidad y los criterios diagnósticos (clínicos y de laboratorio) fueron definidos.<sup>16-18</sup>

Hay numerosos reportes de países tropicales de casos de PET (TSP) concordantes con los criterios clínicos, pero con seronegatividad al HTLV-1.<sup>19,20</sup>

En el Ecuador, país situado en la mitad del mun-

1. Servicio de Neurología del Hospital Dr. Teodoro Maldonado C. IESS. Guayaquil-Ecuador.
2. Servicio de Inmunopatología. Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo. IESS. Guayaquil- Ecuador.

Correspondencia:  
Dr. Tomás Alarcón G.  
Correo electrónico: tomas1@telconet.net

do, a 1°-10° Y 79°00 con dos regiones climáticas bien definidas (costa de clima tropical con temperatura promedio de 28 °C y sierra de clima frío en la región Interandina con temperatura promedio de 18 °C); la mayor parte de nuestra serie proviene de la provincia costera de Esmeraldas, junto al mar, cercana a islas costaneras adyacentes a brazos de mar siendo su mayor proporción poblacional de raza negra y estratos socio-económicos bajos.<sup>21</sup>

## CONSIDERACIONES ETIOLÓGICAS E INMUNOLÓGICAS

La infección por HTLV-1 se adquiere en la primera semana de vida en el calostro y la leche materna y la mielopatía aparece típicamente después de los 40 años de edad, se deduce que el periodo de incubación es de varias décadas. Por el contrario, cuando la primoinfección ocurre por transfusión sanguínea, presumiblemente con una carga proviral más alta, el tiempo de incubación se reduce a unas pocas semanas o meses.<sup>22-24</sup>

Los mecanismos inmunológicos que permiten que se desarrolle la mielitis no han sido resueltos todavía. Se ha demostrado la infección de células gliales, así como la respuesta inmune de linfocitos T CD8+ contra el HTLV-1 en células infectadas que conducen a la liberación de productos citotóxicos.<sup>25-27</sup>

Los pacientes con HAM/TSP desarrollan IgG de respuesta contra neuronas no infectadas con el virus, pero no contra células ganglionares de las raíces dorsales, esta respuesta puede ser bloqueada con proteínas del HTLV-1 de células infectadas.<sup>28-30</sup>

El sistema inmune de estos pacientes reacciona con una proliferación de células T, en particular en un subgrupo de linfocitos CD4 (CD45RO-memory cells) con transactivación de los genes celulares de

las ínter leucinas IL2 e IL2R. Sin embargo, esto también ocurre en 5% de pacientes asintomáticos infectados por HTLV-1.<sup>26,31,32</sup>

En la neuropatología de la médula espinal de estos pacientes se demuestra una atrofia de las columnas dorsales y laterales con degeneración axonal y desmielinización. Existe inflamación leptomeníngea e infiltración perivascular de linfocitos T, CD4+ CD8+. Varios genes del HTLV-1 han sido detectados en la médula espinal, el cerebro, astrocitos y en linfocitos de la médula espinal.<sup>33,34</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos clínicos del HAM/TSP en los casos estudiados por nosotros son similares y comparables a los descritos en pacientes de países tropicales y Japón. La entidad se presenta como una paraparesia espástica progresiva crónica de inicio insidioso en adultos entre la cuarta y quinta décadas de la vida.

Los síntomas iniciales incluyen debilidad y espasticidad progresivas por lo general en miembros



**Figura 1.** Paciente con PET y marcada atrofia de músculos de mano y antebrazo, simulando (junto con la espasticidad y la hiperreflexia) un cuadro de esclerosis lateral amiotrófica.

**Tabla 1**  
**Criterios diagnósticos de infección neurológica por HTLV-1**

- Ausencia de antecedentes familiares de afección neurológica e inicio de la enfermedad después de los 15 años de edad.
- Presencia, en el primer año de enfermedad de por lo menos dos de las siguientes manifestaciones: alteración del esfínter vesical y/o impotencia (en hombres), calambres en miembros inferiores o dolor lumbar, debilidad de miembros inferiores en los primeros seis meses de inicio del cuadro y disestesias en piernas o planta de los pies.
- Hiperreflexia patelar con o sin clonus.
- Hiporreflexia aquilea y/o disminución de la propiocepción de los pies.
- Marcha espástica.
- Tiempo mayor de un mes entre el inicio del cuadro y el máximo grado de déficit motor.
- Ausencia de los siguientes signos: pupilas de Argyll-Robertson, uso de drogas neurotóxicas (excepto cloroquina), palidez del nervio óptico, demencia, gangrena distal de las extremidades y/o convulsiones (para descartar ergotismo) y presencia de nivel sensitivo y/o anestesia de enfermedades.<sup>9</sup>

etros inferiores (75%) aunque está presente en miembros superiores en 25%, de manera simétrica, asociadas con parestesias, dolor lumbar, trastornos de la marcha, conocida como marcha en tijeras y disfunción cerebelosa en 10% de nuestros pacientes; en algunos casos predomina el síndrome cerebeloso de tipo vermiano constituyendo un síndrome espinocerebeloso.

Los hallazgos sensitivos son mínimos, encontrando frecuentemente parestesias, hipoestesia distal y raramente nivel sensitivo toraco-lumbar, disminución de la sensibilidad vibratoria de predominio distal de manera constante. Hay incontinencia urinaria y síntomas intestinales.

La hiperreflexia osteotendinosa es muy marcada encontrando clonus en la mayoría de los pacientes.

Existen otras complicaciones médicas asociadas en pacientes con HAM/TSP incluyendo anormalidades en radiografías de tórax, síndrome de Sjogren, cataratas, artropatías, uveítis, polimiositis, complicaciones dermatológicas y atrofia de músculos de mano y antebrazo simulando (junto con la espasticidad y la hiperreflexia) un cuadro de esclerosis lateral amiotrófica (Figura 1).

## PACIENTES Y MÉTODOS

Desde la descripción inicial de la enfermedad en nuestro país en 1992,<sup>12,21,35,36</sup> hemos valorado y seguido 45 casos de acuerdo con los criterios clínicos de inclusión/exclusión establecido por Román y colbs. (Tabla 1).

Veinte y cinco pacientes (56%) fueron hombres y 20 (44%) mujeres, la edad promedio fue 61 años (rango de 45 a 85 años). Treinta y seis pacientes eran de raza negra y nueve mestizos, la mayor parte de la provincia de Esmeraldas (cantón San Lorenzo, La Tola y Borbón) y otros de las provincias de Manabí, Guayas e Imbabura.

Hubo un grupo control de 26 individuos de los cuales 19 fueron sujetos sanos residentes en el cantón San Lorenzo y zonas aledañas y siete fueron

**Tabla 2**  
**Síntomas en HAM/TSP**

| Síntoma            | No    | %  |
|--------------------|-------|----|
| Debilidad Ms.Is    | 44/45 | 98 |
| Debilidad Ms.Ss.   | 29/45 | 64 |
| Espasticidad       | 43/45 | 95 |
| Sínt.Vesicales     | 30/45 | 67 |
| Parestesias(ms.is) | 34/45 | 75 |
| Dolor lumbar       | 32/45 | 71 |

Alarcón T. y cols. 2006.

pacientes con otro tipo de patologías neurológicas (esclerosis múltiple, infarto cerebral, radiculopatía, cisticercosis) que fueron valorados en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Guayaquil.

La valoración clínica de los casos se realizó con base en la escala de Osame (Osame's Motor Disability Scale) que va de 0 cuando el paciente puede caminar y correr; 1: marcha normal, pero con caminar lento; 2: dificultad para la marcha, 3: marcha anormal, incapacidad para correr; 4: necesita ayuda para subir escaleras; 5: necesita soporte para caminar ayudado por una mano; 6: necesita ayudarse con sus dos manos para caminar; 7: necesita soporte para caminar una distancia de 10 metros; 8: lo mismo de lo anterior con un límite de 5 metros; 9: imposibilidad para la marcha, pero capaz de arrastrarse con manos o pies; 10: arrastrarse con las manos; 11: incapaz de marcha en rastras, pero puede moverse en cama; 12: incapacidad para virarse, pero puede mover los pies; 13: completamente confinado a la cama.<sup>18</sup>

En todos los pacientes se realizaron exámenes generales de sangre, incluyendo VDRL y FTA-ABS, por otra parte, se investigó la presencia de anticuerpos IgG contra HTLV-1 mediante Elisa (Vironostika HTLV-1 microelisa system de Organón,

**Tabla 3**  
**Déficit sensorial en HAM/TSP**

| Déficit sensorial  | (No.)   | %  |
|--------------------|---------|----|
| Hipoestesia        |         |    |
| en Ms Is.          | (32/45) | 71 |
| Nivel Toracolumbar | (12/45) | 27 |
| Propiocepción Pies | (8/45)  | 18 |
| Apalestesia        | (9/45)  | 20 |
| Parestesias        | (15/45) | 33 |

Alarcón T. y cols. 2006.

**Tabla 4**  
**Signos en HAM/TSP**

| Signos                | No.   | %   |
|-----------------------|-------|-----|
| Debilidad muscular    | 45/45 | 100 |
| Espasticidad          | 43/45 | 95  |
| Hiperreflexia (Ms Ss) | 36/45 | 80  |
| Hiperreflexia (Ms Is) | 35/45 | 78  |
| Babinsky              | 39/45 | 87  |
| Ausencia de reflejos  |       |     |
| abdominales           | 40/45 | 89  |
| Disfunción cerebelosa | 5/45  | 10  |
| Neuropatía craneal    | 5/45  | 10  |

Alarcón T. y cols. 2006.

Teknika). Los casos positivos fueron investigados nuevamente para corroborar dicha positividad. Se realizó determinación de anticuerpos anti HTLV-1 mediante Western Blot (Western Blot strips, Dupont Co, Wilmington, DE). En 26 pacientes de nuestra casuística y en cinco pacientes del grupo control se investigó la presencia de anticuerpos anti HTLV-1 en LCR. Se determinó en la mayoría de los casos niveles séricos de inmunoglobulinas.

De los casos estudiados a 16 se le practicó resonancia magnética de columna y 10 de cerebro, cuatro fueron sometidos a mielografía, 12 a estudios neurofisiológicos (velocidad de conducción nerviosa y electromiografía) y 12 tuvieron TC de cráneo.

## RESULTADOS

Los hallazgos clínicos de los 45 casos estudiados se resumen en las tablas 2-4, donde las manifestaciones motoras, sensitivas y alteraciones de los reflejos marcan las características de la enfermedad. El examen neurológico reveló paraparesia espástica en todos los casos y signos de compromiso bilateral piramidal con alteración de esfínter vesical. Ocho pacientes tenían debilidad asociada en miembros superiores, tres pacientes presentaron marcada atrofia en músculos de la mano y antebrazo (Figura 1), lo cual sumado a su cuadro de cuadriparese espástica con hiperreflexia y signo de Babinski bilateral y ausencia de fenómenos sensitivos simulaba un cuadro de ELA, en esta paciente el estudio de RM cervical y los estudios neurofisiológicos descartaron lesión compresiva o de la neurona motora.

La determinación de anticuerpos anti HTLV-1 fue positiva mediante técnica de Elisa en 38 de los 45 pacientes con HAM/TSP y en dos de los 26 controles. Mediante técnica de Western Blot 17 pacientes de los 38 con Elisa positivo también fueron positivos (en 18 de ellos no se realizó esta prueba) y fue

negativa en todos los controles examinados (incluyendo los 2 controles con Elisa positivo). Por lo tanto, en 90% de los pacientes con la patología tuvieron títulos de anticuerpos en sangre de anticuerpos anti HTLV-1. Los dos controles con Elisa positivo y Western Blot negativo los consideramos como falsos positivos.

No se encontró reacción cruzada entre anticuerpos anti HTLV-1 y anticuerpos anti VIH, ya que la determinación de estos últimos resultó negativo en todos los casos. Tres pacientes con HAM/TSP tuvieron reacción para Lues positivo en sangre, pero dos negativos en LCR. La cuantificación de inmunoglobulinas reveló aumento de la IgG en 35 de los casos estudiados (valor promedio de 2,172 mg/dL con rango normal de 710 a 1,520 mg/dL) los niveles de IgM fueron normales.

Los estudios de mielografía y TC de cráneo fueron normales en todos los pacientes y de los sometidos a estudios neurofisiológicos en 12 se encontró disminución de la velocidad de conducción nerviosa y datos de desmielinización segmentaria.<sup>37,38</sup>

Entre los pacientes a quienes se practicó RM de cerebro y caquis, la primera en seis pacientes presentó hiperintensidades periventriculares en T2 y Flair y en 10 RM de columna se observó adelgazamiento de la médula espinal dorsal, principalmente<sup>37,39,40</sup> (Figuras 2 y 3).

## COMENTARIOS

En nuestra serie de 45 pacientes, casi todos provenientes de la provincia de Esmeraldas (limítrofe con el suroeste de Colombia) 90% de los pacientes presentaron en sangre anticuerpos anti HTLV-1 mediante técnica de ELISA y algunos por Western Blot, lo que está de acuerdo con otras series.<sup>37,41,42</sup>

El HTLV-1 es un virus linfotrópico y neurotrófico, capaz de causar leucemia de células T en el adulto y HAM/TSP. Se ha postulado que el HLA del huésped



**Figura 2.** RM que demuestra médula cervical escasamente disminuida de tamaño.



**Figura 3.** RM del mismo paciente que demuestra médula dorsal disminuida de tamaño.

es uno de los factores que determina si un sujeto infectado con HTLV-1 desarrolla Leucemia de células T o HAM/TSP.<sup>43</sup> Una vez que ingresa al sistema nervioso, el daño causado por el virus es más evidente a nivel de la médula espinal observándose una mielitis crónica, con cambios inflamatorios en leptomeninges y desmielinización en cordones posteriores y de fascículos piramidales.<sup>44</sup> En casos avanzados se puede observar una mielopatía vacuolar similar a la adquirida en pacientes con infección por VIH.<sup>45</sup> Usualmente coexiste daño del sistema nervioso periférico, manifestado por desmielinización segmentaria en nervios periféricos.<sup>46</sup> No se encuentra bien dilucidado el mecanismo de daño medular. Sin embargo, se piensa que se debe a formación de complejos inmunes; en algunos casos hay evidencia de daño estructural del parénquima cerebral,<sup>39,47</sup> lo cual sugiere que el daño neuronal inducido por HTLV-1 no está sólo confinado a la médula espinal.

El HAM/TSP predomina en pacientes mayores y su cuadro clínico es de larga evolución, lo cual sugiere un prolongado periodo de incubación si asumimos que alguno de estos casos pudieron estar relacionados con infección en el periodo perinatal, así mismo por ser nuestros pacientes de estrato socio-económico pobre donde en su dieta se consume tubérculos (papa colorada-cassava) hace pensar su relación con intoxicación crónica, lo que ya ha sido descrito.<sup>35,48</sup>

Las manifestaciones de compromiso piramidal dominan el cuadro clínico de los pacientes con HAM/TSP, sin embargo, en un número importante de pacientes puede coexistir signos y síntomas que sugieren compromiso del sistema nervioso periférico donde estudio previos han demostrado aumento en las latencias distales y disminución de la velocidad de conducción nerviosa en aproximadamente el 30% de estos pacientes.<sup>38</sup>

Con excepción de la determinación de anticuerpos anti HLV-1 los exámenes de laboratorio suelen ser inespecíficos en pacientes con HAM/TSP, aunque un porcentaje importante de pacientes presenta elevación de niveles IgG e IgA en sangre (similar a lo observado en nuestra enfermos) y hasta 40 a 60% de los casos pueden tener VDRL positivo sin que esto signifique que el daño medular sea causado por el *Treponema pallidum*. Estudios recientes sugieren que en pacientes con HAM/TSP 44% de éstos tienen anticuerpos antiborrelia, agente etiológico de la enfermedad de Lyme;<sup>49</sup> la elevada prevalencia de estos anticuerpos aun no está completamente comprobada.

Los hallazgos radiológicos encontrados en RM en nuestros pacientes están de acuerdo con lo reportado por otros autores como ser 68% de atrofia espinal, 52-69% de lesiones en sustancia blanca ce-

rebral, que no se acentúan con la infusión de gadolinium, pero que aumentan con el paso del tiempo no obstante el tratamiento con esteroides.<sup>30,40,50</sup>

No existe un tratamiento efectivo del HAM/TSP, ya que la mayoría de los pacientes terminan en un periodo de años severamente incapacitados. En nuestros casos en su etapa inicial (fase activa) hemos usado agentes inmunomoduladores como los esteroides (metilprednisolona 1 g IV diarios) por siete días, seguido de prednisona oral 1 mg/kg/día por un mes y reducción progresiva entre cuatro y seis meses con mejoría transitoria del cuadro (aunque los efectos adversos como la hiperglicemia, la osteoporosis y las fracturas óseas limitan la indicación en HAM/TSP, especialmente en mujeres posmenopáusicas). Se reporta el uso de inmunosupresores como la azatioprina, la gammaglobulina (IVIG) y el alfa-interferón. Al momento, hay grupos de pacientes sometidos a ensayos terapéuticos con la droga zidovudine (AZT) en dosis elevadas (2 g% al día) observándose mejoría transitoria en más de la mitad de ellos.<sup>51</sup> Asimismo, hay estudios con el uso de pentoxifilina,<sup>52</sup> lamivudine (3TC), Vit C, fosfomicina, eritromicina, mizoribine, entre otros, con mejoría entre 30 y 50%.<sup>53,54</sup>

Nosotros hemos empleado en cinco casos el uso de interferón alfa con discreta mejoría, lo que será objeto de comunicación posterior.

Actualmente se realiza un tratamiento a largo plazo a base de terapia antirretroviral: zidovudine (AZT) 200 mg TID, lamivudina (3TC) 150 mg BID, y Vic C 2 g diarios, cinco días a la semana. Se ha recomendado, además, el uso de interferón beta.<sup>55</sup>

La linfocitoferesis (LCP), cuyo fin es remover linfocitos y células T en sangre periférica y la plasmaferesis, ha sido utilizada con mínimo beneficio.<sup>56,57</sup>

La terapia antirretroviral con zidovudine (AZT) ha demostrado que reduce el ADN proviral del HTLV-1 *in vitro*, así como la predisposición para infectar células mononucleares de sangre periférica; su uso es en dosis altas y puede producir anemia y neutropenia.

El tratamiento sigue siendo sintomático con medicamentos contra la espasticidad, fisioterapia, manejo adecuado de la vejiga neurogénica y cuidados de la piel para prevenir úlceras de decúbito, como en cualquier otro paciente con lesión crónica de la médula espinal.<sup>58-60</sup>

En conclusión, comprobada la existencia del HAM/TSP y su relación con el HTLV-1, lo que amerita realizar estudios epidemiológicos, sobre todo en áreas endémicas y poblacionales donde ocasionalmente hay que emplear un diagnóstico diferencial que puede tornarse difícil, ya que mielopatías de

otras etiologías (particularmente la esclerosis múltiple en su forma primaria progresiva) pueden confundirse con el HAM/TSP.<sup>61</sup>

Asimismo, falta aclarar en nuestro país algunos aspectos especialmente relacionados con su prevalencia e incidencia. Nosotros, en el año 1991, presentamos la primera serie diagnosticada clínica y por exámenes bioquímicos e inmunológicos, la que paulatinamente ha aumentado.<sup>12,36</sup>

## REFERENCIAS

1. Poiez BJ, Ruscetti FW, et al. *Detection and isolation of type C Retrovirus particle from fresh and cultured lymphocytes of a patients with cutaneus T cell lymphoma*. Proc Nat Acad Sci USA 1980; 77: 7415.
2. Osame M, Usuki K, Izumu S, Aminati H. *HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity*. Lancet 1986; 1: 1031.
3. Cartier L, Mora C, Araya F, et al. *HTLV-1 positive spastic paraparesis in a temperate zone*. Lancet 1989; 1: 556-7.
4. Zaninovic W, Biojo R, Barreto PL. *Paraparesia espástica del Pacífico*. Colombia Med 1981; 12: 111-17.
5. Gessain A, Louis A, Gallo RC. *Human T cell Leukemia-lymphoma virus type I (HTLV-1) expression in fresh peripheral blood with TSP/HTLV-1 associated myelopathy*. J Virol 1991; 64: 1628-33.
6. Montgomery RD, Cruickshank EK, Robertson WB. *Clinical and pathological observations on Jamaican neuropathy: a report on 206 cases*. Brain 1964; 87: 425.
7. Dueñas-Barajas E, Bernal JE, Vaughn DR, et al. *Human Retroviruses in Amerindians in Colombia. Prevalence oh human T lymphotropic virus type II among the tunebo Indians*. Am J Trop Med Hyg 49: 657-63.
8. Lairmore MD, Jacobson S, Gracia F, De BK. *Isolation of Human T cells linphotropic virus type 2 from Guaymi Indians in Panamá*. Proc Nac Acad Sci USA 1990; 87: 8840-4.
9. Roman GC, Schomberg BS, Maddeen EL, et al. *Human T lymphotropic virus type I antibodies in serum of patients with tropical spastic paraparesis in the Seychelles*. Arch Neurol 1987; 44: 605-8.
10. Cartier L, Gormaz A, Araya F, Castillo JI. *Cognitive functions in progressive spastic paraparesis associated to HTLV-1: a preliminary study*. Rev Chil de Neuropsiquiat 1992; 30: 241-6.
11. Singh BS, Lalkaka JA, Ladiuala Uma. *Tropical spastic paraaparesis in India*. In: HTLV, Truths and questions. Zaninovic W (ed.). U. del Valle. Cali.
12. Alarcón T, Hidalgo C, Aguirre R, et al.: *Paraparesia espástica Tropical en el Ecuador*. Medicina de Hoy 1990; 9: 48-53.
13. Roman GC, Osame M. *Identity of HTLV-1 associated Tropical spastic Para paresis and HTLV-1 associated myelopathy*. Lancet. 1998. 1:651.
14. Saito M, Furukawa A, Osame M, Yoshida M.: *Frequent mutation in px region of HTLV-1 is observed in HAM/TSP patient, but is not specifically associated with CNS lesions*. J Neurovirology 1995; 1: 286-94.
15. Jacobson S, Reuben JS, Parker T. *Induction of CDA Human T lymphotropic virus type I specific cytotoxic, with patients HAM/TSP*. J Inmunol 1991; 1465: 1115-62.
16. Ijichi SN, Osamen M, et al. *In vitro modulation of lymphocytes proliferation of prednisone in patient of HTLV-1 associated with HAM*. O Neuroinm unology. 1989; 23: 175-8.
17. Roman GC, Spencer PS, Schomberg BS. *Tropical myeloneuropathies: the hidden endemias*. Neurology 1985; 35: 1158-70
18. Osame M. *Review of WHO Kagoshima Meeting and diagnostic guidelines from HAM/TSP* In: Blattner WA (ed.). Human retrovirology RP1990, p. 191-7.
19. Johnson RT, McArthur GC. *Myelopathies and retroviral infections*. Ann Neurol 1988; 21: 113-16.
20. Roman GC. *Tropical spastis paraaparesis and HTLV-1 myelitis*. In: Vinken PJ (eds.). *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 12. Amsterdam: Elsevier; 1989.
21. Alarcón T, Hidalgo C, Aguirre R, et al. *Paraparesia espástica tropical en el Ecuador*. Rev Ecuatoriana de Neurología: 1(2): 54-60.
22. Aboulafia DM, Feigal E, Vranzan K. *Human T cell leukemia virus (HTLV-1 HTLV-2) serodiagnostic testing: disparate results among a cohort of intravenous users*. AIDS Res Hum Retrovirosis 1993; 9: 1043-50.
23. Aoki T, Miyahosi H, Koide H, et al. *Seroepidemiology of HTLV-1 in residents in Nugata Prefecture*. Japan, Int. J. Cancer 1985; 35: 301-6.
24. Gessain A, Claudie C, Gout O, et al. *Intrathecal synthesis of antibodies to HTLV-1 in the presence of IgG of oligoglomal bands in the CSF patients with endemis tropical spastic paraparesis*. J Inf Dis 1988; 157: 1226-34.
25. Gessain A, Louie A, Gallo RC. *Human T cell leukemia-lymphoma virus type I (HTLV-1) expression in fresh peripheral blood with TSP/HTLV-1 associated myelopathy*. J Virol 1991; 65: 1628-33.
26. Richardson JH, Edwards AJ, Cruickshank P. *In vivo cellular tropism of human T cell leukemia virus type I*. J Virol 1990; 64: 5682-7.
27. Kira T, Itoyama Y, Koyanogy G, et al. *Presence of HTLV-1 proviral DNA in central nervous system in patients with HTLV-1 associated myelopathy*. Ann Neurol 1992; 31: 39-45.
28. Grimaldi, et al. *HTLV-I associated myelopathy:oligoclonal G bands contain anti HTLV-I p24 antibody*. Ann Neurol 1988; 24: 727-31.
29. Sugimoto M, Nakashiba T, Wanatabe S, et al. *T lymphocytes alveolitis in HTLV-1 associated myelopathy*. Lancet 1987; I: 1220.
30. Ozden G, Coscoy L, Gozalez Dunia D. *HTLV-1 tropism and HAM/TSP pathogenesis*. In: HTLV-1. Tryhs and questions. Zaninovic (ed.). Fundacion: 1996, p. 39-56.
31. Dougond F, Buckle G, Hafler D, Hollsberg P. *Immunology of HTLV-1 infection*. In: HTLV-1 Thrus and Questions. Zaninovic V (ed.). Fundación: 1986, 78-88.
32. Jacobson S, Parker T. *Induction of CDA Human T lymphotropic virus type I specific cytotoxic T lymphocitos from patients with HAM/TSP*. J Inmunol 1991.
33. Parker CE, Doenke S. *Activated HTLV-1 especific cytotoxic T lymphocites are found and healthy seropositives as well as in patients with TSP*. Virology 1992; 128: 628.
34. Castro-Costa CM, Dom R, Cartom H, Goubaun P, et al. *A pathologycal analysis of two first s Brazilians autopsies cases oh HAM/TSP*. J Adquir Defc Synd Human Retrovirol 1995; 10: 229.
35. Leon F, Alarcón T. *HAM/TSP in Ecuador*. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1995; 89: 342. Correspondence.
36. Alarcón T, Aguirre R, Diaz E, y colbs. *TSP en el Ecuador*. Actas VIII Congreso Panamericano de Neurología. Actas 6-12. Montevideo- Uruguay. 1991.
37. Román G, Mora C, Alarcón T. *HTLV-1 associated TSP in South America new cases in Ecuador, Brazil and Paraguay*. Annual Meeting 1991; 1-8.
38. Ludolph AC, Hugon J, Roman GC, et al. *A clinical neurophysiological study of TSP*. Muscle And Nerve 1988; 11: 392-7.
39. Sheremata WA Quencer R, Gatti E, et al. *MRI of tropical spastis paraparesis*. Neurology 1987(Suppl.).1: 332. Abstract.
40. Howard AK, Oger J. *MRI contributes to the diderntiation between Ms and ATLV-I asisociated myelopathy in British Columbian coastal natives*. Can J Neurol Sci 2003; 30: 41-8.

41. Johnson RT, Griffind D, Arregui A, et al. Spastic paraparesis and HTLV-1 infection in Peru. *Ann Neurol* 1988; 23(Suppl.): S151-S155.
42. Arango C. *Phylogenetics of HTLV-1*. In: *HTLV. Truth and Questions*. Zaninovic V (ed.). Fundación del Mar; 1996.
43. Usuku K, Sonoda S, Osamen M, et al. HLA haplotype-linked high immune responsiveness against HTLV-1 in HTLV-1 associated myelopathy: comparison with adult T-cell leukemia-lymphoma. *Ann Neurol* 1988; 23(Suppl.) 143-50.
44. Román GS. The neuroepidemiology of TSP. *Ann Neurol* 1988 (Suppl.): S113-S120.
45. Petito CK. Review of central nervous system pathology in human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol* 1988(Suppl.): S54-S57.
46. Alarcón AT, Alarcón GT, Román GS. Infección Neurológica por HTLV-1. *Rev Ecuat Neurol* 2001; 10: 76-80.
47. Tournier-lasserre E, Gout O, Gessain A, et al. HTLV-1 brain abnormalities on magneti resonance imaging in relation with multiple scleroris. *Lancet* 1987; 2: 49-50.
48. Cruickshank EK. A neurophetic syndrome of uncertain origin. *West Indian Medical J* 1956; 5: 147-58.
49. Román GS. TSP and HTLV-I myelitis. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 12-56. *Viral Disease*. Elsevier Sc. Publishers; 1989.
50. Wong-Staal F, Gallo RC. Human lymphotropic retroviruses. *Nature* 1985; 317: 395-403.
51. Sheremata WA, Squilicote DC, De Freitas E. A safety study of high doses retrovir (AZT) in HTLV-1 associated myelopathy (HAM). Evidence fpr safety and possible efficacy. *Neurology* 1991.
52. Alarcón T, Alarcón AT. Tratamiento de la Paraparesia espástica tropical con Pentoxifilina: Estudio Piloto. *Rev Ecuat Neurol* 2002; 11: 40-3.
53. Izumu S, Uzuki K, Osame F. Effect of Alpha Interferon treatment of HTLV-1 associated myelopathy . *Neurology* 1998; 38(Suppl.): 242.
54. Monikawa K, Oseko F, et al. Immunomodulatory effect of fosfomycin of human B lymphotrophic function. *Antimicrob Agents Chem* 1993; 37: 270-5.
55. Ward A, Clissold SP. A review of its pharmacodinamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutics efficacy. *Drugs* 1987; 34-50.
56. Matsuo K and et. *Plasmapheresis in treatment of HTLV-1 associated myelopathy*. *Lancet* 1988; 2: 1109-13.
57. Nakawaga M, Nakaahara K, Maruyama Y, Thjeraeutric trial in 200 patients with HTLV-1 associated myelopathy/ TSP. *J. Neurovir* ( in press).
58. Calero G, Ollague J, et al.: *Patología cutánea relacionada a infección por virus HTLV-1*. *Dermatoloia*. Vol 7.No 1. 1998. Pag 4-9.
59. Zaninovic V (ed). *Truths and Questions*. Cali-Colombia: Fundación del Mar; 1996.
60. Rovetto D. What do I have learned from HTLV-1? In: Zaninovic V (ed.). *HTLV. Truths and Questions*. Cali- Colombia: Fundación Mar; 1996.
61. Puccione Sohler M, Yamano Y, et al. Differentiation of HAM/TSP from patients with multiple sclerosis infected with HTLV-I. *Neurology* 2007; 68(3): 206-13.
62. Poiesz BJ, Ruscetti F, GHasdar T, et al. Detection and isolation of type C Retrovirus particles from fresh and cultuyred in patient with HTLV-1. *Proc Natal* 1980.
63. Eloovara I, Koenig S, Brewak R. High human T lymphotropic vrus type HTLV-1 específic precuros cytotoxic T lymphocites frecuency in patients with HTLV-1 associated neuroiologcal disease. *J Expect Med* 1993; 177: 1567-63.
64. Kira T, Koyanagy G, et al. Presence of HTLV-1. Proviral DNA. *Ann Neurol* 1992; 31: 39-45.
65. Carvalho SMF, Pombo de Oliveira, et al. HTLV-I and HTLV-II infection and hematologic disorder partients, cancer patients and healthy individuals from Rio de Janeiro, Brazil. *J AIDS* 1997; 15: 238-42.



*Durante 20 años he sido cirujano general y vascular muy activo y vislumbro un escenario que nunca pensé que llegaría a presentarse.*

*Nuestra profesión noble, respetada, confiable y orgullosa, ha sido puesta de rodillas por gente ajena al arte y ciencia de la medicina, y de ella la única motivación es el lucro.*

**Robert De Groote, M.D.,  
Bull Amer Coll Surgeons 2007; 92: 28**