

# *Mycobacterium tuberculosis* y virus linfotrópico humano, una co-infección fatal

## *Mycobacterium tuberculosis* and human lymphotropic virus, a fatal co-infection

Juan Morales<sup>1</sup> y Leonardo Montero<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad del Valle, Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario del Valle-Evaristo García. Cali, Colombia.

<sup>2</sup>Servicio de Infectología y Comité de Infecciones. Clínica de Alta Complejidad Santa Bárbara. Palmira, Colombia

Sin financiamiento externo.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 4 de noviembre de 2023 / Aceptado: 18 de marzo de 2024

### Resumen

La tuberculosis es una infección de alta incidencia en Latinoamérica. Su presentación como infección activa está determinada por factores de riesgo del hospedero. Comunicamos el caso clínico de una mujer joven que presentó una forma grave de tuberculosis pulmonar. Al explorar sus factores de riesgo se confirmó un estado de inmunosupresión profundo, causado por un linfoma de células T, asociada a una co-infección por virus linfotrópico T humano tipo 1. Se destacan los aspectos microbiológicos y de pronóstico de la co-infección de *Mycobacterium tuberculosis* y HTLV-1

Palabras claves: HTLV-1; leucemia de células T; *Mycobacterium tuberculosis*; síndrome de dificultad respiratoria; tuberculosis miliar; virus linfotrópico T humano tipo 1.

### Abstract

Tuberculosis is a high-incidence infection in Latin America. Its presentation as an active infection is determined by risk factors in the host. We report the case of a young woman who presented a severe form of pulmonary tuberculosis. When exploring her risk factors, a profound state of immunosuppression was found, caused by T-cell lymphoma, associated with co-infection with human lymphotropic virus. Microbiological and prognostic aspects of *Mycobacterium tuberculosis* and HTLV-1 co-infection are highlighted.

Keywords: HTLV-1; T cell leukemia; *Mycobacterium tuberculosis*; respiratory distress syndrome; miliary tuberculosis; human T-lymphotropic virus 1.

### Introducción

La tuberculosis (TB), enfermedad infecciosa causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, tiene una distribución mundial. Representa un problema de salud pública y se encuentra entre las 10 enfermedades que causan mayor mortalidad en el mundo. Para el año 2020; 9,9 millones de personas enfermaron de TB, con una incidencia anual de 127 casos/100.000 habitantes. Desde el año 2016 se ha observado una disminución en la incidencia mundial de 2% anual, aunque en Latinoamérica la incidencia continúa en aumento<sup>1,2</sup>. En la región, más de la mitad de los casos de TB se concentran en tres países: Brasil, Perú y México. Colombia ocupa el cuarto lugar, con una incidencia anual de 35,8 casos/100,000 habitantes. Para finales del año

2023, se esperaban 11.504 casos nuevos en Colombia, sin embargo, los casos observados fueron cerca a los 17.000, situación acorde con el contexto regional<sup>2</sup>.

A pesar de su transmisibilidad, la TB es una infección que puede ser controlada por el sistema inmune, a través de la liberación de interferón gamma, interleukina-1, interleukina-17 y factor de necrosis tumoral alfa<sup>3</sup>. Se estima que el 25% de la población está infectada de TB, aunque no todos los individuos desarrollarán la enfermedad. Los factores que condicionan el desarrollo de una infección activa son aquellos que afectan la respuesta inmune, tanto innata como adquirida. Siendo la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la que confiere un mayor riesgo (RR 18)<sup>4</sup>.

En algunas regiones del mundo, coexiste con otras infecciones aso-

### Correspondencia a:

Juan Morales

juan.morales@correounivalle.edu.co

ciadas a estados de inmunosupresión, como es el caso del virus linfotrópico T humano (HTLV, por sigla en inglés).

El HTLV es un virus perteneciente a la familia *Retroviridae* y fue el primer virus oncogénico descrito. Aunque existen cuatro tipos (1-4), el tipo 1 es el que más se ha asociado a enfermedad en humanos. Este virus, al igual que el VIH, se caracteriza por infectar los linfocitos T CD4+ provocando una alteración en la producción de citoquinas<sup>5,6</sup>.

Colombia es un país endémico para la infección por HTLV. La prevalencia nacional oscila entre 0,1-2,6% en donantes de sangre<sup>7</sup>. La principal vía de infección es la transmisión vertical y la población proveniente de la costa Pacífica, la que tiene mayor riesgo de infectarse.

### Caso clínico

Mujer de 55 años, quien ingresó al servicio de urgencias por un cuadro clínico de dos meses de evolución consistente en aparición de adenomegalias en la región cervical, supraclavicular e inguinal bilateral, asociado a pérdida de peso de 15 kg (13,5% de su índice de masa corporal), fiebre ( $T^{\circ} >38,3^{\circ}\text{C}$ ) y diaforesis nocturna. En las últimas semanas previas al ingreso, presentaba disnea progresiva de medianos a pequeños esfuerzos. Dentro de los exámenes de laboratorio iniciales destacó una PCR elevada en 243 mg/L, procalcitonina de 1,33  $\mu\text{g/ml}$ , hipercalcemia leve y leucocitosis de 30.210 céls/ $\text{mm}^3$ , con predominio de neutrófilos. El diagnóstico diferencial inicial fue una neumonía bacteriana y un trastorno linfoproliferativo.

Tres días después de su ingreso a urgencias, la paciente presentó un aumento de la disnea e hipoxemia severa en sus gases arteriales, requiriendo ingreso a UCI para ventilación mecánica invasiva. Para ese momento se había iniciado terapia antimicrobiana de amplio espectro con piperacilina/tazobactam y linezolid. La radiografía de tórax presentaba opacidades intersticiales bilaterales y conglomerado ganglionar perihiliar bilateral (Figura 1). La TC de tórax contrastada mostró imágenes en vidrio esmerilado de predominio en ápices, derrame pleural bilateral y múltiples adenopatías mediastinales paraesternales y paraórticas.

Se obtuvo una muestra por aspirado del tubo orotraqueal, en la que se procesaron baciloscopia con Ziehl-Neelsen, GeneXpert MTB/RIF ultra y panel respiratorio FilmArray<sup>®</sup>. La prueba molecular RT-PCR para SARS-CoV-2 fue negativa.

La baciloscopia se informó con bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR)+++ y GeneXpert<sup>®</sup>MTB/RIF Ultra fueron positivos, por lo que se inició terapia anti-tuberculosa con rifampicina, pirazinamida, isoniazida y etambutol, de acuerdo con el peso de la paciente. Se rea-

lizó la prueba Genotype<sup>®</sup>MTBDR plus que fue negativo para los genes rpoB, katG e inhA.

Las adenomegalias supraclaviculares de la paciente fueron biopsiadas, siendo procesadas con citometría de flujo (equipo BD FACSLytic) y estudio patológico con tinción básica e inmunohistoquímica. El diagnóstico histopatológico definitivo fue un linfoma de células T. Se realizó una prueba ELISA para HTLV, con resultado de IgG positiva, posteriormente confirmada por Western-Blot, por lo que se inició quimioterapia con protocolo LSG15 (vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona, carmustina, vinorelbina, etopósido y carboplatino).

A los 2 días y 13 horas de tomada la muestra de secreción orotraqueal por aspirado, se obtuvo crecimiento en el cultivo de medio líquido de incontables colonias de *M. tuberculosis*. Debido al rápido crecimiento se envió una muestra de la cepa al Instituto Nacional de Salud (Bogotá, Colombia), donde se obtuvo reconocimiento génico del linaje Haarlem.

La paciente presentó una evolución desfavorable, con múltiples episodios de infecciones intercurrentes como neumonía asociada al ventilador y bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* productora de carbapenemasas (KPC y VIM) y una candidemia. Requirió además terapia de reemplazo renal y soporte vasoactivo.

Finalmente, desarrolló un compromiso multiorgánico pese al manejo médico multidisciplinario, por lo que la paciente falleció tras una estancia hospitalaria de 78 días.

### Discusión

En Colombia cerca de 18.000 personas tienen TB activa, siendo la infección pulmonar la presentación más frecuente (80%). Se ha estimado un subreporte de los casos del 30%. Aunque la efectividad del tratamiento es del 70%, la mortalidad sigue siendo alta, hasta un 10%<sup>8</sup>.

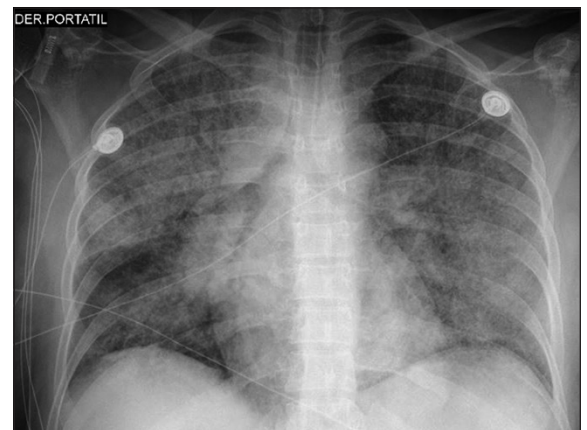


Figura 1.

Dentro de los factores de riesgo para adquirir TB, el más influyente es la infección por VIH. Aproximadamente el 12% de todos los casos nuevos de TB y el 25% de todas las muertes relacionadas con TB ocurren en personas con infección por VIH<sup>3,9</sup>, siendo la TB la principal causa de hospitalización en adultos con VIH (18%)<sup>10</sup>. Esto confirma un rol preponderante de la respuesta inmune para el control de la TB.

Previamente, se ha descrito en otros países latinoamericanos acerca del mayor riesgo de las personas infectadas con HTLV para adquirir TB<sup>11,12</sup>. Alrededor del mundo existen entre 5 y 10 millones de personas infectadas con HTLV, principalmente en Sudáfrica, Medio Oriente, sur de Japón y Latinoamérica<sup>13</sup>. En el contexto latinoamericano, la prevalencia de la infección por HTLV se empezó a conocer desde hace 30 años, a través del cribado a donantes de sangre. El primer país en implementarlo fue Brasil en 1993, seguido por Perú en 1998, posteriormente Chile en 2009 y Colombia en 2014. En cada país, la distribución geográfica de la infección por HTLV es variable. Por ejemplo, en Chile la prevalencia más alta fue en Valdivia (0,2%) y en la costa Pacífica de Colombia, lugar de origen de la paciente, la infección es considerada endémica, con una prevalencia es de 6,2%<sup>14</sup>.

De todos los individuos infectados por HTLV, solo 5% desarrollan un cuadro clínico sintomático, siendo las presentaciones más comunes la paraparesia espástica tropical (mielopatía asociada al HTLV) y como en este caso, la leucemia/linfoma de células T<sup>14</sup>.

El HTLV tiene la capacidad de disminuir la respuesta inmune innata y celular, como consecuencia del tropismo por los linfocitos T CD4+, y en menor medida CD8+. Carvalho y cols. lograron demostrar que los linfocitos de personas infectadas con HTLV y TB tienen una menor respuesta al estímulo de la prueba de tuberculina (PPD), evidenciado por la menor producción de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-17, a pesar de producir en condiciones no-estimuladas mayores cantidades basales de TNF- $\alpha$ <sup>6</sup>. Paradójicamente, la producción basal más elevada de TNF- $\alpha$  en personas infectadas con HTLV no confiere mayor protección frente a la primoinfección por *M. tuberculosis*. En un estudio de casos y controles realizado en la ciudad del Salvador de Bahía, Brasil, área de alta incidencia de infección por HTLV y TB, una vez excluidas personas con VIH y otros estados de inmunosupresión, se encontró que los infectados con HTLV tenían un mayor riesgo de presentar TB, con una mayor letalidad hasta en 25%, comparado con 8% de los no-infectados por HTLV<sup>15</sup>.

Adicionalmente, se conoce que presentar una neoplasia hematológica asociada al HTLV, como un linfoma de células T en este caso, contribuye a un mayor grado de inmunosupresión, que el ya provocado por el HTLV *per se*. Se ha descrito que en pacientes con leucemia prolinfocítica existe una predisposición a la infección por TB, si

también presentan co-infección por HTLV<sup>16</sup>. Sin embargo, aún es tema de debate si la coinfección por HTLV y TB tiene algún rol en la gravedad de la enfermedad.

En el caso presentado, una paciente sin antecedentes patológicos conocidos, presentó el debut de su enfermedad con una forma grave de TB, cumpliendo criterios para un síndrome de dificultad respiratoria aguda<sup>17</sup>. La infección por HTLV y el linfoma de células T probablemente contribuyó a una presentación de TB pulmonar muy similar al observado en pacientes infectados con otros retrovirus, como el VIH. Adicionalmente, se han reportado casos donde la co-infección de HTLV y VIH conlleva a un mayor riesgo de adquirir TB y un peor pronóstico<sup>18</sup>.

Cabe destacar los resultados de las pruebas para TB que se obtuvieron de la paciente. El estudio de baciloscopia reportó BAAR +++ y el cultivo en medio líquido presentó un crecimiento extremadamente temprano, probablemente por el extenso compromiso pulmonar y alta carga bacilífera de la paciente. Se conoce que para *M. tuberculosis* el tiempo medio de detección en los cultivos es de 17 días<sup>19</sup>. En el caso presentado fueron menos de tres días.

En conjunto con la gravedad del cuadro clínico y la rápida positividad del cultivo, se puso en consideración la presencia de una cepa *Beijing*. Esta cepa ha sido asociada en estudios poblacionales con brotes de TB y a la expresión de múltiples genes de resistencia<sup>20</sup>. Sin embargo, la prueba molecular específica fue negativa para genes de resistencia comunes. La cepa de TB aislada en el laboratorio local fue enviada al Laboratorio de Referencia, para su genotipificación, confirmándose una cepa de linaje Haarlem. Este genotipo pertenece al linaje 4, que es uno de los siete linajes filogeográficos descritos para *M. tuberculosis*. Anteriormente, se han documentado en Colombia cepas pertenecientes al linaje Haarlem, dada su asociación con patrones extensamente resistentes (XDR-TB)<sup>21</sup>, aunque finalmente no fue el caso de nuestra paciente.

## Conclusiones

Presentamos el caso de una paciente joven, sin antecedentes patológicos conocidos que debutó con una forma grave de TB pulmonar. Como factor de riesgo se documentó un linfoma de células T asociado a infección por HTLV-1. El grado de inmunosupresión de la paciente y el compromiso pulmonar extenso facilitaron el diagnóstico microbiológico y molecular temprano de TB, y a pesar del inicio rápido del tratamiento, frente a una cepa susceptible, el desenlace fue fatal. Se resalta la importancia de sospechar estados de inmunosupresión, adicionales a la infección por VIH, en pacientes que presenten formas graves de TB, en especial cuando provienen de sitios endémicos para HTLV, como nuestra región.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Bagechi S. WHO's global tuberculosis report 2022. *The Lancet Microbe* 2023; 4: e20. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00359-7)
- 2.- Salud CIND. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública de Tuberculosis. versión 6. INS2022. p. 33.
- 3.- Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nature Reviews Disease Primers* 2016; 2: 16076. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>
- 4.- Salud IND. Infección respiratoria aguda, Colombia, a semana epidemiológica 38 de 2023. In: INS, editor. Bogotá: INS; 2023. p. 34.
- 5.- Rosadas C, Taylor GP. HTLV-1 and coinfections. *Front Med* 2022; 9: 145. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.812016>
- 6.- Carvalho NB, Bastos M de L, Souza AS, Netto EM, Arruda S, Santos SB, et al. Impaired TNF, IL-1 $\beta$ , and IL-17 production and increased susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis* infection in HTLV-1 infected individuals. *Tuberculosis*. 2018; 108: 35-40. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2017.10.004>
- 7.- Cardona-Arias JA, Vélez-Quintero C, Calle-González OV, Florez-Duque J, Zapata JC. Seroprevalence of human T-lymphotropic virus HTLV and its associated factors in donors of a blood bank of Medellín-Colombia, 2014-2018. *PLoS One* 2019; 14: e0221060. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221060>
- 8.- López L, Keynan Y, Marin D, Ríos-Hincapié CY, Montes F, Escudero-Atehortua AC, et al. Is tuberculosis elimination a feasible goal in Colombia by 2050? *Health Policy and Planning* 2020; 35: 47-57. <https://doi.org/10.1093/heapol/czz122>
- 9.- Havlir DV, Getahun H, Sanne I, Nunn P. Opportunities and challenges for HIV care in overlapping HIV and TB epidemics. *JAMA* 2008; 300: 423-30. <https://doi.org/10.1001/jama.300.4.423>
- 10.- Ford N, Shubber Z, Meintjes G, Grinsztejn B, Eholie S, Mills EJ, et al. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet HIV* 2015; 2: e438-e44. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00137-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00137-X)
- 11.- Menna-Barreto M, Machado DC. Tuberculous meningoencephalomyelitis and coinfection with HTLV-I+ HTLV-II: case report. *Arqu Neuro-Psiquiatr* 2006; 64: 125-7. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2006000100026>
- 12.- Verdonck K, Gonzalez E, Henostroza G, Nabeta P, Llanos F, Cornejo H, et al. HTLV-1 infection is frequent among out-patients with pulmonary tuberculosis in northern Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(10):1066-72.
- 13.- Keikha M, Karbalaie M. Overview on coinfection of HTLV-1 and tuberculosis: Mini-review. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* 2021; 23: 100224. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2021.100224>
- 14.- Chabay P, Lens D, Hassan R, Rodríguez Pinilla SM, Valvert Gamboa F, Rivera I, et al. Lymphotropic viruses EBV, KSHV and HTLV in Latin America: Epidemiology and associated malignancies. A literature-based study by the RIAL-CYTED. *Cancers* 2020;12: 2166. <https://doi.org/10.3390/cancers12082166>
- 15.- Marinho J, Galvao-Castro B, Rodrigues LC, Barreto ML. Increased risk of tuberculosis with human T-lymphotropic virus-1 infection: a case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 625-8. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000174252.73516.7a>
- 16.- Cervera P, Gilhot A, Marzac C, Féger F, Tang R, Jaff N, et al. T-cell prolymphocytic leukemia and tuberculosis: a puzzling association. *Clin Case Rep* 2017; 5: 1536-41. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1121>
- 17.- Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1573-82. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2682-1>
- 18.- Norrgren H, Bamba S, Da Silva ZJ, Koivula T, Andersson S. Higher mortality in HIV-2/HTLV-1 co-infected patients with pulmonary tuberculosis in Guinea-Bissau, West Africa, compared to HIV-2-positive HTLV-1-negative patients. *Int J Infect Dis* 2010; 14 Supl 3: e142-e7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.11.040>
- 19.- Pfyffer GE, Wittwer F. Incubation time of mycobacterial cultures: how long is long enough to issue a final negative report to the clinician? *J Clin Microbiol* 2012; 50: 4188-9. <https://doi.org/10.1128/JCM.02283-12>
- 20.- Gupta A, Sinha P, Nema V, Gupta PK, Chakraborty P, Kulkarni S, et al. Detection of Beijing strains of MDR *M. tuberculosis* and their association with drug resistance mutations in *katG*, *rpoB*, and *embB* genes. *BMC Infectious Diseases*. 2020; 20: 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05479-5>
- 21.- Alvarez N, Haft D, Hurtado U, Robledo J, Rouzaud F. Whole-genome sequencing of a Haarlem extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolate from Medellín, Colombia. *Genome Announc* 2016; 4: e00566-16. <https://doi.org/10.1128/genomeA.00566-16>