



Leucemia/linfoma T del adulto tipo linfomatoso por HTLV-1 en una mujer joven

Sandra Delgado¹ y Eduardo Gotuzzo¹

¹Instituto de Medicina Tropical
Alexander von Humbolt,
Universidad Peruana Cayetano
Heredia, Lima, Perú.

Conflictos de intereses: ninguno.
Fuente de financiamiento:
ninguno.

Recibido: 5 de julio de 2018
Aceptado: 26 de febrero de 2019

Correspondencia a:
Sandra Delgado M.
sandemal@yahoo.com

Adult T cell lymphoblastic leukemia/lymphoma by HTLV-1 in a young woman

Adult T cell lymphocyte leukemia/lymphoma (ATLL) is a subtype of T-cell lymphoma caused by infection of the human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1); which generates a pro-viral integration into the host DNA, resulting in a clonal expansion of T lymphocytes. We present the case of a 20-year-old woman who developed multiple lymphadenopathies, hepatosplenomegaly and fever, serum positivity for HTLV-1 and proviral integration in the host DNA, demonstrated by polymerase chain reaction (PCR). Immunohistochemistry of lymphoid node was positive to CD4⁺ and CD8⁺ T cells. ATLL has been described in all HTLV-1 endemic areas, however, there are differences in the mean age of its presentation in such areas: 40 to 50 years in South America, 60 years in Japan. We showed one of few reported cases of the lymphoma type of ATLL in young adults.

Key words: Lymphadenopathies; ATLL; HTLV-1.

Palabras clave: Linfadenopatías; LLTA; HTLV-1.

Introducción

La leucemia/linfoma T del adulto (LLTA) de tipo linfomatoso es una neoplasia de células T periféricas causada por la infección del virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1); el cual genera una integración proviral en el ADN del hospedero con posterior expansión clonal de linfocitos T¹. Siendo más frecuente sobre los 40 años, presentamos uno de los pocos casos reportados de LLTA de tipo linfomatoso en adultos jóvenes.

Caso clínico

Mujer mestiza, de 20 años de edad, natural de la selva peruana de Iquitos, Loreto; que ingresó por un cuadro de fiebre y adenopatías de un mes y medio de evolución. No refirió antecedentes patológicos de interés, negó haber recibido transfusiones de sangre y había tenido relaciones sexuales con protección con una sola pareja. Además presentó un aumento de volumen parotídeo de curso progresivo, asociado a edema facial. Una semana antes del ingreso al hospital, la paciente refirió disfagia progresiva a sólidos. En el examen físico, la temperatura era de 39,5 °C, presentaba linfadenopatías en áreas submandibular, axilar, cervical y palpebral izquierda y hepatomegalia.

Se realizó un hemograma: hemoglobina 10,7 g/dl, recuento de leucocitos 9.690 céls/mm³ y plaquetas 179.000 céls/mm³. Las pruebas de coagulación, de función hepá-

tica y renal fueron normales. La lactato deshidrogenasa (LDH) era alta: 1.020 mg/dl. La serología para HTLV-1 fue positiva y para VIH, negativa. Una radiografía de tórax reveló una masa tumoral ubicada en el lóbulo medio del pulmón derecho. Se realizó una biopsia de uno de los ganglios axilares, cuyo estudio histológico mostró una proliferación difusa de células linfoides con escaso citoplasma y un alto índice mitótico, sin células en flor (Figura 1). Los hallazgos fueron sugerentes de un proceso linfoproliferativo, consistente con un linfoma no Hodgkin, tipo linfoblástico. Se realizó una broncoscopia para estudiar la masa torácica tumoral, cuyo análisis histopatológico reveló células pequeñas asociadas al proceso linfoproliferativo. La inmunohistoquímica del tejido ganglionar y del tumor pulmonar fue positiva para marcadores específicos, incluidos CD3⁺, CD4⁺ y CD8⁺. En suma, el diagnóstico de LLTA linfomatoso se realizó mediante hallazgos clínicos, patológicos e inmunohistoquímicos. La integración proviral en el ADN del huésped se demostró mediante RPC (la carga proviral fue de 666). Además, se realizó el estudio inmunohistoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR), debido a que la paciente presentó deterioro neurológico manifestado por episodios convulsivos. El LCR mostró una infiltración de células neoplásicas con expresión de marcadores específicos, tales como CD3⁺, CD8⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD45⁺. La paciente recibió quimioterapia con EPOCH (etopósido, ciclofosfamida, prednisona, doxorubicina y vincristina) asociada a profilaxis intratecal en función de su compromiso neurológico. Post-quimioterapia presentó un episo-

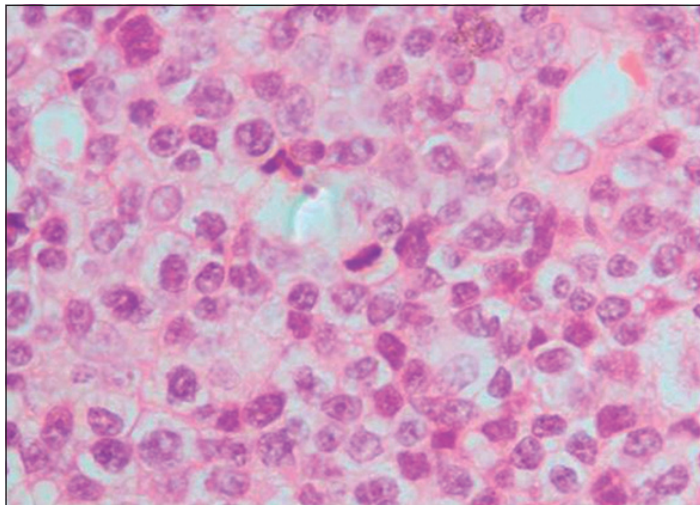


Figura 1. Ganglio linfático con pérdida de su arquitectura normal y proliferación difusa de células linfoides con escaso citoplasma centroblastico y grandes cantidades de macrófagos con alto índice mitótico (100X).

dio de neutropenia febril que se trató con antimicrobianos de amplio espectro. La paciente falleció pocos días después a consecuencia de un shock séptico y complicaciones neurológicas.

Discusión

La LLTA según la clasificación más reciente de neoplasias linfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se define como una neoplasia de células T periférica asociada a la infección por HTLV-1¹. El HTLV-1 es un carcinógeno eficiente entre varios virus oncogénicos². En Jamaica, Martinica, Guyana, Guyana Francesa, Colombia y el norte de Brasil, HTLV-1 es particularmente frecuente entre los descendientes de esclavos africanos, mientras que en otras áreas como Perú y el norte de Argentina, son los pueblos indígenas quienes presentan la mayor prevalencia³. Además, la incidencia de enfermedades asociadas con HTLV-1 no es uniforme en todas las áreas geográficas a pesar de las variaciones mínimas de la secuencia viral entre las cepas de HTLV-1 aisladas de poblaciones geográficamente diversas. Dicha diferencia en la morbilidad probablemente se deba a factores del hospedero⁴. La LLTA es una neoplasia linfoide poco frecuente y su incidencia varía según la prevalencia de infección por HTLV-1. Entre los portadores de HTLV-1, el riesgo de vida de desarrollar LLTA en áreas endémicas se ha estimado en 4 a 5%^{2,3}. En Japón, la incidencia anual de LLTA es de 86 casos x 100.000 habitantes y es tres veces mayor en hombres que en mujeres, con un *peak* alrededor de los 60 años de edad. En el Caribe, la incidencia anual es cercana a 20 casos x 100.000 habitantes, con poca evidencia de predominio masculino y con un *peak* alrededor de los 40 años⁴. Varios estudios sugieren que la LLTA se desarrolla principalmente en individuos infectados tempranamente en la vida a

través de la lactancia. La infección de timocitos inmaduros a temprana edad puede aumentar el riesgo de una posterior transformación en células malignas⁵.

Se han descrito cuatro modalidades clínicas en base a la clasificación de Shimoyama: leucemia aguda, caracterizada por un curso agresivo, presencia de células pleomórficas de estirpe T madura y frecuente compromiso cutáneo, organomegalia e hipercalcemia; linfoma, también de curso agresivo pero sin evidencia de un cuadro leucémico y menor incidencia de hipercalcemia; leucemia crónica, caracterizada por lesiones cutáneas y linfocitosis T, que suele mantenerse estable durante meses o años y la modalidad latente o “*smoldering*”, generalmente asintomática o bien con manifestaciones cutáneas y/o pulmonares que frecuentemente se catalogan erróneamente como lesiones “inespecíficas” y recuentos en sangre periférica normales⁶.

La LLTA se desarrolla después de un largo período de latencia, principalmente entre las personas que adquirieron la infección durante la infancia. Los pacientes con LLTA típicamente tienen una alta carga de provirus HTLV-1, que es la cantidad de genoma de HTLV-1 integrado en células mononucleares de sangre periférica; también tienen altos títulos de anticuerpos contra las proteínas estructurales de HTLV-1, pero carecen de anticuerpos contra la proteína reguladora Tax, la cual induce el crecimiento anormal de las células T infectadas. Por el contrario, los títulos de anticuerpos contra las proteínas estructurales de HTLV-1 y la proteína reguladora Tax normalmente se correlacionan con la carga de provirus en portadores asintomáticos⁴. Las células infectadas con HTLV-1 se expanden *in vivo* predominantemente por expansión clónica mitótica; tales clones deben sobrevivir a la vigilancia inmune del huésped⁷. Debido a que la respuesta mediada por linfocitos T citotóxicos está dirigida principalmente contra la proteína Tax, las células que no expresan Tax y que carecen de anticuerpos anti-Tax tienen más probabilidad de estar protegidas de la respuesta de linfocitos T citotóxicos. La alta carga de provirus, combinada con niveles modestos de títulos de anticuerpos y la falta de anticuerpos anti-Tax, es un perfil de marcadores virales que caracteriza un alto riesgo de desarrollar LLTA. Hisada y cols. realizaron un estudio que comparaba marcadores virales de HTLV-1 en portadores japoneses y jamaicanos; encontraron una prevalencia excepcionalmente baja de anticuerpos anti-Tax entre los jamaicanos menores de 40 años de edad, lo que refleja la presencia mucho más común de LLTA en el Caribe en comparación a la población japonesa < 40 años⁴.

Se han descrito casos aislados de edad temprana de presentación del linfoma y formas crónicas de LLTA. En un estudio descriptivo realizado en Chile con 26 pacientes diagnosticados con LLTA, solo cuatro de ellos eran menores de 35 años al momento del diagnóstico⁶. En Argentina se comunicó el caso de un varón de 18 años con diagnóstico de LLTA crónica, que se desarrolló después de recibir una transfusión sanguínea cercano al nacimiento⁸.

La LLTA puede afectar varios órganos, incluido el sistema nervioso central, como en el caso de nuestra paciente, en quien se confirmó el compromiso neurológico por infiltración de células neoplásicas con expresión de marcadores específicos en el LCR.

El diagnóstico de LLTA se basa en el análisis morfológico de los tejidos, así como en la confirmación de la integración clonal del provirus HTLV-1 en el genoma del hospedero^{3,7}. La infección por HTLV-1 se



diagnostica por medio de pruebas serológicas como la técnica de ELISA (metodología Ortho® para este caso). Sin embargo, no permite diferenciar entre los subtipos de HTLV, por lo que se recomienda realizar una prueba molecular por RPC para distinguir entre HTLV 1 y 2. En caso de reactividad por técnica de ELISA se debe realizar una prueba confirmatoria serológica con una segunda prueba por ELISA o western blot⁹. El HTLV-1 es un virus eminentemente intracelular, por ello, a diferencia del VIH, la carga viral del HTLV-1 en plasma es indetectable. Sin embargo, es posible su detección a través de la carga proviral mediante RPC en tiempo real. Se ha demostrado que las personas con enfermedades asociadas a HTLV-1 suelen tener en promedio valores más altos de carga proviral que los portadores asintomáticos¹⁰.

El fenotipo inmunológico predominante de las células neoplásicas es de las células T auxiliares que son CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺ y CD8⁻. La mayoría de los casos son CD4⁺ y CD8⁻. CD25 se expresa en la mayoría de los casos, así como el CD52. Casos infrecuentes son CD4⁺/CD8⁺ o CD4⁺/CD8⁺¹¹. Kamihira y cols. examinaron el fenotipo de 107 pacientes con LLTA para determinar la correlación entre la diversidad fenotípica y el pronóstico. Encontraron que la incidencia de fenotipos aberrantes, como doble negativo (CD4⁻/CD8⁻), doble-positivo (CD4⁺/CD8⁺) y CD8 positivo (CD4⁻/CD8⁺) fue menor (7 a 4%) en comparación con fenotipos típicos (CD4⁺/CD8⁻). Además, los pacientes con fenotipos inusuales se asociaron con un tiempo medio de supervivencia más corto (media dos a siete meses) en relación con aquellos con fenotipos típicos (10,2 meses con 20% de supervivencia a los dos años)¹². Los factores asociados con un mal pronóstico incluyen una alta expresión del antígeno Ki67 y altos niveles séricos de LDH², un hallazgo que estaba presente en nuestra paciente.

Se han evaluado muchas estrategias de tratamiento para mejorar la supervivencia media en pacientes con LLTA. Los estudios que utilizaron múltiples regímenes de quimioterapia combinada mostraron una mayor tasa de respuesta, pero ninguno de estos se ha asociado con una mejoría en la duración de la respuesta o la supervivencia¹³. El trasplante alogénico de células de precursores hematopoyéticos (TPH) se ha realizado en algunos casos con éxito limitado debido a un riesgo intrínseco de desarrollar la enfermedad de injerto contra huésped asociada al TPH¹. La combinación de trióxido de arsénico e interferón alfa ha mostrado actividad en algunos pacientes¹⁴. Los informes de casos sobre el uso de terapia con anticuerpos dirigidos contra antígenos de células leucémicas con alemtuzumab (anticuerpos anti CD52) han mostrado una

buena respuesta clínica y una supresión profunda de la carga viral de HTLV-1 en pacientes con LLTA refractario¹⁵. Un metanálisis de supervivencia multivariable que compara diferentes estrategias de tratamiento en pacientes con LLTA ha confirmado el papel del tratamiento antiviral como tratamiento de primera línea, con una supervivencia general significativamente mayor en pacientes con LLTA (HR 0,47; IC del 95%: 0,27 a 0,83; p = 0,021)¹⁶. Las formas agudas, crónicas y latentes de LLTA han demostrado un mayor beneficio de supervivencia al utilizar el tratamiento antiviral combinado con zidovudina e interferón (supervivencia global a los cinco años de 28%), mientras que la LLTA linfomatosa obtuvo mejores resultados con la quimioterapia combinada; sin embargo, esta no se ha estandarizado y difiere de un país a otro. Desafortunadamente, la recaída ocurre invariablemente en las formas linfomatosas de LLTA, lo que conduce a una pobre supervivencia media de los pacientes (la supervivencia global a un año es menos de 10%)¹². Se necesitan nuevos enfoques terapéuticos para mejorar los medios de supervivencia en esos pacientes.

Agradecimientos: Al Laboratorio de Inmunología del Instituto Alexander von Humbolt en la persona del biólogo Giovanni Lopez Campana por su importante colaboración para el análisis de la carga proviral de la paciente. Asimismo, al Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Cayetano Heredia donde se realizó el análisis histopatológico.

Resumen

La leucemia/linfoma T del adulto (LLTA) de tipo linfomatoso es un subtipo del linfoma de las células T, causado por la infección del virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1); el cual genera una integración proviral en el ADN del hospedero y expansión clonal de linfocitos T. Presentamos el caso de una mujer de 20 años que desarrolló linfadenopatías múltiples, hepatoesplenomegalia y fiebre, con serología positiva para HTLV-1 y reacción de polimerasa en cadena (RPC) con la integración proviral en el ADN del hospedero. La inmunohistoquímica en un ganglio linfático fue positiva para células T CD4⁺ y CD8⁺. La LLTA ha sido descrito en todas las áreas endémicas del HTLV-1; sin embargo, existen diferencias en la edad de presentación según la región: 40 a 50 años en América del Sur y 60 años en Japón. Presentamos uno de los pocos casos reportados de LLTA de tipo linfomatoso en adultos jóvenes.



Referencias bibliográficas

1. Bazarbachi A, Suarez F, Fields P, Hermine O. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2011; 118: 1736-45. doi: 10.1182/blood-2011-03-345702.
2. Verdonck K, González E, Van Dooren S, Vandamme A, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 266-81.
3. Gotuzzo E, Arango C, de Queiroz-Campos A, Isturiz RE. Human T-cell lymphotropic virus-I in Latin America. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 211-39.
4. Hisada M, Sherri S O, Okayama A, Li H C, Sawada T, Hanchard B, et al. Persistent paradox of natural history of human T lymphotropic virus type I: parallel analyses of Japanese and Jamaican carriers. *J Infect Dis* 2004; 190: 1605-9.
5. Maguer-Satta V, Gazzolo L, Dodon M D. Human immature thymocytes as target cells of the leukemogenic activity of human T-cell leukemia virus type I. *Blood* 1995; 86: 1444-52.
6. Cabrera M E, Labra S, Meneses P, Matutes E, Cartier L, Ford A M, et al. Leucemia linfoma T del adulto en Chile. Estudio clínico-patológico y molecular de 26 pacientes. *Rev Med Chil* 1999; 127(8): 935-44.
7. Etoh K, Tamiya S, Yamaguchi K, Okayama A, Tsubouchi H, Ideta T, et al. Persistent clonal proliferation of human T-lymphotropic virus type I-infected cells in vivo. *Cancer Res* 1997; 57: 4862-7.
8. Colucci M, Berini C, Cánepa C. Leucemia a células T del adulto crónica: ¿post-transmisión parenteral del virus linfotrópico T humano tipo I al nacer? *Hematología* 2016; 20 (3): 344-8.
9. Gotuzzo E, González E, Verdonck K, Mayer E, Ita F, Clark D. Veinte años de investigación sobre HTLV-1 y sus complicaciones médicas en el Perú: Perspectivas generales. *Acta Med Peruana* 2010; 27 (3): 196-203.
10. Rivera-Caldón C, López-Valencia D, Zamora-Bastidas T. Infección por el virus linfotrópico humano de células T tipo I (HTLV-1) y paraparesia espástica. *Avances y diagnóstico* 35 años después de su descubrimiento. *Iatreia* 2017; 30 (2): 146-59.
11. Up to date. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of adult T cell leukemia-lymphoma. Disponible en: <http://www.uptodate.com>. Fecha de acceso: 29 de marzo 2016.
12. Kamihira S, Sohda H, Atogami S, Toriya K, Yamada Y, Tsukazaki K, et al. Phenotypic diversity and prognosis of adult T-cell leukemia. *Leuk Res* 1992; 16: 435-41.
13. Yamada Y, Tomonaga M, Fukuda H, Hanada S, Utsunomiya A, Tara M, et al. A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukaemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9303. *Br J Haematol* 2001; 113: 375-82.
14. Hermine O, Dombret H, Poupon J, Arnulf B, Lefrere F, Rousselot P, et al. Phase II trial of arsenic trioxide and alpha interferon in patients with relapsed/refractory adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hematol J* 2004; 5 (2): 130-4.
15. Mone A, Puhalla S, Whitman S, Baiocchi R A, Cruz J, Vukosavljevic T, et al. Durable hematologic complete response and suppression of HTLV-1 viral load following alemtuzumab in zidovudine/IFN- α -refractory adult T-cell leukemia. *Blood* 2005; 106: 3380-82.
16. Bazarbachi A, Plumelle Y, Ramos C, Tortevoye P, Otrrock Z, Taylor G, et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4177-83. doi: 10.1200/JCO.2010.28.0669.