

UN CASO DE LEUCEMIA/LINFOMA T DEL ADULTO EN URUGUAY

MATILDE BOADA¹, SOFÍA GRILLE^{1,2}, ANDREINA BRUGNINI¹, NATALIA TRIAS¹,
CECILIA CANESA³, LILIÁN DÍAZ^{2,3}, DANIELA LENS¹¹Laboratorio de Citometría de Flujo y Biología Molecular, Departamento Básico de Medicina, ²Cátedra de Hematología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, ³Médica Uruguaya, Montevideo, Uruguay

Resumen La leucemia/linfoma T del adulto pertenece al grupo de neoplasias T maduras y constituye una entidad clínica de baja incidencia. Su etiopatogenia se asocia a la infección por el virus linfotrópico humano 1. En Uruguay se registra una incidencia muy baja de infección por este virus y no se ha comunicado a la fecha ningún caso de leucemia/linfoma T del adulto. Presentamos el caso de una inmigrante de Perú, quien se presentó con linfocitosis sostenida, múltiples parasitosis intestinales y compromiso cutáneo. El diagnóstico fue tardío y la paciente falleció antes de iniciar tratamiento oncoespecífico. Destacamos la importancia de la sospecha clínica de esta entidad y el estudio de la serología para el virus, en particular en casos, como el nuestro, procedentes de área endémica.

Palabras clave: virus linfotrópico humano tipo 1, leucemia linfoma T del adulto, Perú, migración humana

Abstract *Adult T-cell leukemia/lymphoma. Report of a case in Uruguay.* Adult T-cell leukemia/lymphoma belongs to the group of mature T-cell malignancies according to the WHO classification. It constitutes a rare entity and has a strong association with infection by human T-lymphotropic virus 1. In Uruguay, this viral infection is very infrequent and, to our knowledge, no case of adult T-cell leukemia/lymphoma has been previously reported. We describe the case of a woman, immigrant from Peru, who presented with persistent lymphocytosis, intestinal parasitic diseases, and skin involvement. The diagnosis was delayed and the patient died before initiating oncological treatment. We therefore emphasize the relevance of an early clinical suspicion and serology for this virus, especially in patients coming from endemic countries like Peru.

Key words: human T-lymphotropic virus 1, leukemia-lymphoma, adult T-cell, Peru, human migration

La leucemia linfoma T del adulto (LLTA), descrita por primera vez en 1977, se clasifica en el grupo de neoplasias T maduras¹ y constituye una entidad de baja incidencia, cuya patogenia se asocia estrechamente a la infección por el Virus Linfotrópico T humano 1 (HTLV-1)^{2,3}. Un pequeño porcentaje de los pacientes infectados por HTLV-1 desarrollan LLTA. Existe un largo período de latencia entre la infección y el desarrollo de la enfermedad neoplásica. Los factores de riesgo para el desarrollo de LLTA en portadores de infección por HTLV-1 son: infección temprana, edad avanzada, sexo masculino, antecedentes familiares de LLTA, antecedentes personales de dermatitis infecciosa, tabaquismo, títulos plasmáticos de anticuerpos anti-HTLV-1, carga viral y diferentes serotipos virales⁴.

El HTLV-1 es un retrovirus que infecta linfocitos T, linfocitos B y células dendríticas, con actividad carcino-

génica directa por mutagénesis insercional⁵. Es endémico en Japón, África tropical, América del Sur, el Caribe, el Medio Oriente y el norte de Oceanía. En Uruguay, la frecuencia de infección por HTLV-1 es baja y frecuentemente asintomática. En nuestro conocimiento la LLTA no ha sido registrada con anterioridad en el país, por lo que la sospecha clínica es generalmente muy baja.

Comunicamos un caso clínico de LLTA diagnosticado en nuestro país en una mujer, inmigrante de Perú, país donde la infección por HTLV-1 es endémica. La falta de antecedentes hace que sea importante su comunicación, sobre todo considerando el aumento de inmigrantes desde zonas endémicas observado en el último tiempo en países como Uruguay.

Caso clínico

Mujer de 45 años de edad procedente de Perú. En estudio desde hacía 2 años por diarrea crónica y repercusión general. Presentaba múltiples infecciones parasitarias: *Giardia lamblia* en varias oportunidades previas, *Isoospora belli*, *Hymenolepis diminuta* y *Trichuris trichura* diagnosticadas concomitantemente en el momento actual. Se realizaron estudios del sistema digestivo que evidenciaron las parasitosis mencionadas y

Recibido: 10-III-2016

Aceptado: 11-VIII-2016

Dirección postal: Dra. Daniela Lens, Laboratorio de Citometría de Flujo y Biología Molecular, Hospital de Clínicas, Av. Italia s/n, 11600 Montevideo, Uruguay

e-mail: daniela.lens@gmail.com

candidiasis esofágica. Al examen físico se observó marcado adelgazamiento, lesiones cutáneas maculopapulares generalizadas y distensión abdominal difusa. A la palpación abdominal no se detectaron adenopatías ni visceromegalias.

En los estudios de laboratorio se destacaron hemoglobina 10.3 g/dl, VCM 91.2 fl, HCM 29.8 pg, plaquetas 179 000/mm³, leucocitosis (53 700/mm³) con linfocitosis absoluta (41 800/mm³) sostenida, serologías virales negativas (HIV, VHB y VHC), lactato deshidrogenasa (LDH) 305 UI/ml, calcio 8.2 mg/dl, albúmina 3.1 g/dl, ganglios mesentéricos < 10 mm. Lámina periférica: linfocitosis heterogénea con presencia de linfocitos con núcleo en flor (Fig. 1).

El estudio de inmunofenotipo por citometría de flujo de sangre periférica confirmó la presencia de 80% de linfocitos T de pequeño tamaño que expresaban un patrón aberrante de tipo T regulador: CD45⁺⁺, CD3⁺ débil, CD4⁺, CD25⁺⁺, FoxP3⁺, CD7⁻ y CD26⁻ (Fig. 2). La biopsia de médula ósea mostró la presencia de células linfoides atípicas y de linfocitos T CD3⁺ de distribución intersticial. El estudio de reordenamiento clonal del receptor gamma de células T por PCR mostró clonalidad. La biopsia de las lesiones cutáneas confirmó la infiltración linfoide por células pequeñas de distribución perivascular compatible con proceso linfoproliferativo. La serología para HTLV-1 fue positiva.

Con diagnóstico de LLTA vinculada a HTLV-1 asociada a intensa inmunosupresión (parasitosis intestinal múltiple e infección por cándida), se decidió iniciar tratamiento antiparasitario con praziquantel y apoyo nutricional en vistas a tratamiento oncoespecífico. La paciente falleció antes de iniciar tratamiento quimioterápico.

Discusión

La gran heterogeneidad en la presentación clínica y la evolución de la LLTA indujo al grupo de estudio de

linfomas a clasificar las formas de esta enfermedad en cuatro categorías conocidas como grupos o subtipos de Shimoyama: agudo, quiescente, crónico y linfomatoso⁶. El subtipo agudo se caracteriza por presentar leucemia con lesiones tumorales. Se incluyen en este subtipo los casos que no pueden ser clasificados en ninguno de los otros. Se asocia con LDH elevada, hipercalcemia, síntomas B, síndrome poliadenomegálico, hepatoesplenomegalia, compromiso cutáneo y de órganos. El subtipo quiescente se caracteriza por presentar $\geq 5\%$ de linfocitos T anormales en sangre periférica, recuentos linfocitarios normales, calcemia normal, LDH hasta 1.5 veces el valor normal, sin compromiso hepático, esplénico, óseo, gastrointestinal ni del sistema nervioso central. El subtipo crónico presenta linfocitosis absoluta ($\geq 4 \times 10^9/l$) con linfocitos T CD4⁺ $\geq 3.5 \times 10^9/l$, calcemia normal, LDH hasta dos veces el valor normal, sin compromiso de sistema nervioso central, óseo o gastrointestinal, y puede presentar adenomegalias, compromiso hepático o esplénico. Finalmente, el subtipo linfomatoso presenta ausencia de linfocitosis ($\leq 1\%$ de linfocitos T anormales en sangre periférica) y evidencia histológica de adenopatías con o sin lesiones extranodales. En el trabajo original de Shimoyama, 56.8% de los pacientes correspondía al grupo agudo, 19.1% al linfomatoso, 18.6% al crónico y 5.5% al quiescente.

Nuestra paciente presentaba compromiso de médula ósea, de sangre periférica y cutáneo. Esto nos indujo a clasificar su caso como LLTA de subtipo agudo. No se realizó diagnóstico histopatológico del compromiso digestivo pero se sospechó, dadas las manifestaciones

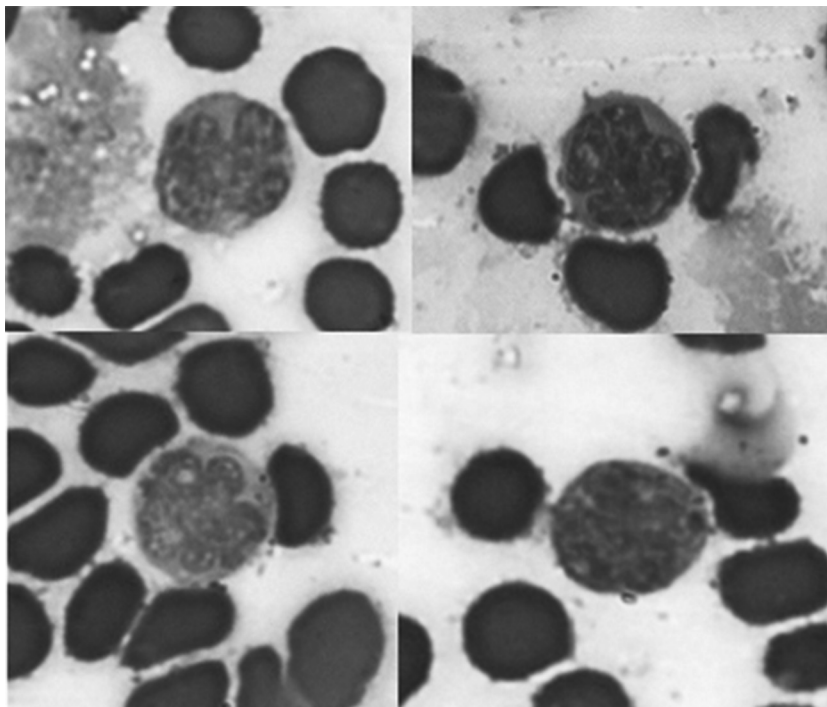


Fig 1.- Lámina periférica donde se observan los linfocitos con núcleo en flor.

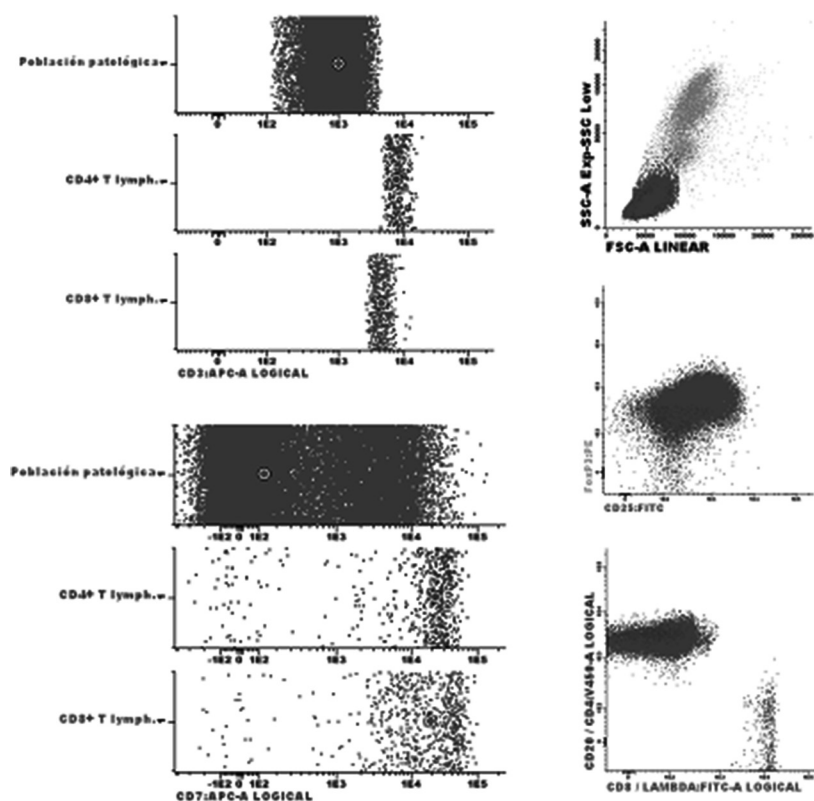


Fig. 2.— Inmunofenotipo de sangre periférica. En color gris oscuro se observa la población patológica.

clínicas. La paciente presentaba historia de infecciones oportunistas. La LLTA se asocia a pronunciada inmunodepresión con alta prevalencia de infecciones oportunistas, reactivación de tuberculosis y respuestas disminuidas de hipersensibilidad retardada⁷.

El diagnóstico de LLTA requiere análisis del extendido sanguíneo, inmunofenotipo de sangre periférica, histopatología e inmunofenotipo de las lesiones tumorales y serología para HTLV-1. Citológicamente los linfocitos presentan núcleo polilobulado con cromatina densa, sin nucléolo y citoplasma basofílico agranular. Se los conoce como núcleos en flor y son patognomónicos. Nuestra paciente presentaba estas células. La detección en sangre periférica de $\geq 5\%$ de células T CD4+ con un inmunofenotipo compatible permite llegar al diagnóstico en los pacientes sin evidencias de lesiones tumorales. El patrón fenotípico de LLTA es T regulador, con expresión de CD4+, CD2+, CD5+, CD45RO, CD25++, HLA-DR+. La mayoría presenta disminución de expresión de CD3 y CD52 positivo⁸.

La LLTA es una entidad rara que puede ser subdiagnosticada cuando no existe correcta sospecha clínica. En este caso estábamos frente a una paciente procedente de área endémica, con historia de compromiso del sistema

digestivo, infecciones oportunistas, linfocitosis de más de un año y lesiones cutáneas.

En Perú, donde la LLTA es endémica, se recomienda la pesquisa de HTLV-1 en todo paciente que presente alguna de las entidades clínicas asociadas: enfermedades linfoproliferativas, enfermedades inflamatorias y oportunistas⁹. En Uruguay la pesquisa es obligatoria en donantes de sangre pero no existe literatura reciente sobre prevalencia de HTLV-1. En 1992 se comunicó una frecuencia de 0.75% en donantes de sangre y 5% entre adictos a drogas intravenosas¹⁰. En 2014 el Servicio de Hemoterapia del Uruguay registró una frecuencia de 0.098% en donantes de sangre (datos no publicados), lo que refleja una baja prevalencia en nuestra población general. En la provincia de Misiones, Argentina, la prevalencia en donantes de sangre era de 0.072% en 2008¹¹.

La paciente presentó mala evolución y falleció antes de iniciar tratamiento específico. El tratamiento de la LLTA depende del subtipo de la enfermedad¹². Los subtipos quiescente y crónico son considerados indolentes, por lo cual en la mayoría de los casos se opta por observación y seguimiento. Los subtipos linfomatoso y agudo requieren acciones terapéuticas. Actualmente no existen esquemas de tratamiento estándar para esta entidad y las

guías internacionales sugieren su inclusión en ensayos clínicos. Las opciones disponibles incluyen: tratamiento antirretroviral con zidovudina e interferón- α ¹³, así como esquemas de quimioterapia combinada¹⁴. Los pacientes con el subtipo agudo pueden ser tratados únicamente con tratamiento antirretroviral en algunos casos, pero en el subtipo linfomatoso siempre se debe recurrir a la opción de ensayo clínico o quimioterapia combinada. En algunos casos de ambos subtipos se puede considerar el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos como consolidación¹⁵. El pronóstico depende directamente del subtipo. La supervivencia media oscila entre 6.2 meses para los casos agudos, 10.2 meses para el tipo linfomatoso, 24.3 meses para el tipo crónico y no alcanzada para el tipo quiescente⁶.

Destacamos la importancia de sospechar clínicamente la infección por HTLV-1 y la LLTA en pacientes procedentes de áreas endémicas¹⁶. En nuestro caso, la asociación de linfocitosis, compromiso digestivo y cutáneo y presencia de infecciones oportunistas en una paciente sin otras causas de inmunodepresión condujo al estudio de la serología para HTLV-1 y la caracterización de la linfocitosis. La ausencia de antecedentes de esta enfermedad en nuestro medio fue la causa del diagnóstico tardío. Evitar las demoras diagnósticas puede contribuir al inicio del tratamiento con implicancias pronósticas en una entidad que se asocia a malos resultados terapéuticos y pronóstico adverso.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
2. Morales-Sánchez A, Fuentes-Pananá EM. Human viruses and cancer. *Viruses* 2014; 6: 4047-79.
3. Tsukasaki K. Adult T-cell leukemia-lymphoma. *Hematol Amst Neth* 2012; 17 Suppl 1: S32-35.
4. Tsukasaki K, Tobinai K. Human T-cell lymphotropic virus type I-associated adult T-cell leukemia-lymphoma: new directions in clinical research. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5217-25.
5. Bangham CRM, Ratner L. How does HTLV-1 cause adult T-cell leukaemia/lymphoma (ATL)? *Curr Opin Virol* 2015; 14: 93-100.
6. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* 1991; 79: 428-37.
7. Marsh BJ. Infectious complications of human T cell leukemia/lymphoma virus type I infection. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 138-45.
8. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 2009; 27: 453-9.
9. Gotuzzo H E, Verdonck B K, González L E, Cabada S M. Virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1): Una infección endémica en el Perú. *Rev Peru Med Exp Sal Publ* 2004; 21: 253-60.
10. Muchnik G, Bouzas MB, Zapiola I, et al. HTLV-I and HTLV-II infection in Uruguay. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 743-4.
11. Malan R, Berini CA, Eirin ME, et al. Seroprevalencia de HTLV-1/2 en donantes de sangre de la Provincia de Misiones. *Medicina (B Aires)* 2010; 70: 71-4.
12. Tsukasaki K, Tobinai K. Biology and treatment of HTLV-1 associated T-cell lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013; 26: 3-14.
13. Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, 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.
14. Non Hodgkin Lymphomas. NCCN Guidelines. En: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf. Consultado en 10/11/15.
15. Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 2005; 19: 829-34.
16. Yoshida N, Chihara D. Incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma in nonendemic areas. *Curr Treat Options Oncol* 2015; 16: 1-8.