

Leucemia linfoma de células T del adulto: HTLV-I positivo

A propósito de un caso

Olga Forero¹, María Soledad Villoldo², Federico Pastore³, Soledad Graciano⁴, Gabriel Magariños⁵, Esteban Maronna⁵ y Graciela Pizzariello⁶

RESUMEN: La leucemia linfoma de células T del adulto (ATLL) es una malignidad de células T CD4 positiva, agresiva, con sobrevida menor a un año. Es producida por un retrovirus llamado HTLV-I que se presenta en zonas endémicas como Japón y áreas subtropicales.

Esta entidad compromete de manera frecuente y temprana la piel y los ganglios dando manifestaciones clínicas que en ocasiones simulan a la micosis fungoide.

Se presenta un paciente de 42 años de edad, con manifestaciones clínicas y hematológicas de ATLL variedad aguda. Se realiza una revisión del tema.

Palabras clave: leucemia/linfoma de células T del adulto - HTLV-I.

ABSTRACT: T cell adult leukemia lymphoma (ALLT) is an aggressive T cell CD4+ malignancy with poor prognosis. Survival: less than 1 year. It is caused by HTLV 1 and is an endemic disease in Japan and subtropical areas. Initially ALLT involves skin and lymphatic nodes; clinical features look like a mycosis fungoides. We report a 42 years old man with ALLT case.

Key words: human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 - HTLV-I.

Arch. Argent. Dermatol. 56:137-141, 2006

INTRODUCCION

Las manifestaciones clínicas del ATLL fueron bien caracterizadas desde su descripción original realizada por Uchiyama y col.¹. Ellos describieron un síndrome proliferativo de linfocitos T que afectaba adultos en el sur de Japón. Este síndrome estaba definido por:

- leucemia linfoma de células T aguda o crónica con un curso rápidamente progresivo.
- resistencia al tratamiento con agentes antileucémicos.
- aparición de células leucémicas pleomórficas con núcleos deformados acompañadas de linfadenopatías y hepatoesplenomegalia.
- ausencia de tumor mediastinal en casi todos los casos.
- exclusiva ubicación en áreas de Kyusho, Japón.

Posteriormente, casos similares fueron descritos en el Caribe y sur de Estados Unidos. Esta presentación endémica estimuló la búsqueda de un factor que se vinculara a esta entidad. En el año 1980 Poiesz y Gallo²

reconocen al primer retrovirus humano causante de esta entidad y lo denominan HTLV-I, que significa virus de la leucemia de células T del humano.

Este virus también se vincula a enfermedades neurológicas similares pero no idénticas a la esclerosis múltiple, y desde el año 1985 se relaciona claramente con la paraparesia espástica tropical³. Esta es una entidad de comienzo insidioso, con evolución lenta y progresiva asociada a trastornos genitourinarios. Otras entidades se han vinculado a este virus (Cuadro 1).

En 1982 Kalyanaram y cols. reconocen el HTLV-II y lo relacionan con otras entidades como la leucemia de células peludas, linfomas crónicos de células T CD4 positivas y leucemia-linfoma crónica de células T⁴.

El HTLV-III y IV se vinculan a un síndrome de inmunodeficiencia adquirida, que actualmente se ha denominado como HIV-I y II.

En 1987 se identifica el HTLV-V, que aparenta estar relacionado y ser una posible variante del HTLV-I⁵.

CASO CLINICO

Carlos F., 43 años, argentino.

Antecedentes personales: sin particularidades.

Enfermedad actual: dermatosis eritemato-descamativa de 7 meses de evolución, con recortes de piel sana, generalizada y pruriginosa, que se acompaña de múltiples adenopatías cervicales, axilares e inguinales, junto a un síndro-

¹ Médica dermatóloga de planta.

² Médica dermatóloga y Jefa de Residentes.

³ Médico residente de 2º año y del Curso Superior.

⁴ Médica dermatóloga.

⁵ Médico dermatólogo.

⁶ Médica dermatóloga y Jefa de Unidad.

Hospital F. J. Muñoz. Uspallata 2272. Buenos Aires.



Fig. 1: Placas eritematodescamativas con recortes de piel sana a nivel de tronco y miembros superiores.



Fig. 2: Placas infiltradas con recortes de piel sana a nivel de muslos.

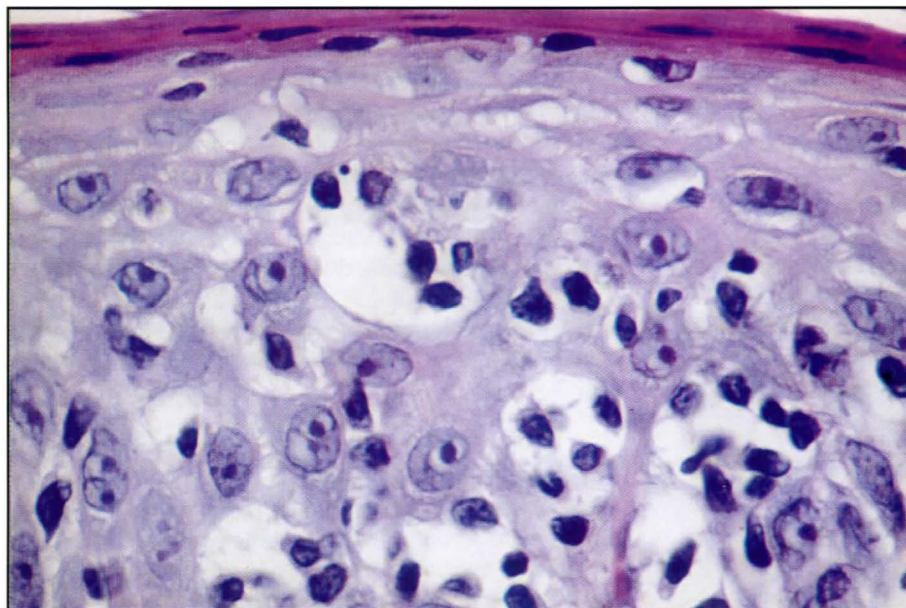


Fig. 3: Marcado epidermotropismo con acúmulos de linfocitos atípicos.

me de impregnación (Figs. 1 y 2).

Exámenes complementarios: rutina: hemograma: glóbulos blancos: 26.700 cel/mm³ (95% de linfocitos atípicos). VSG: 40 mm/1° h. Calcio: 11 mg/dcl. Frotis de sangre periférica: linfocitos atípicos.

Estudios de imágenes: Rx. de tórax: sin particularidades. Ecografía abdominal: leve aumento ecogenicidad hepática y esplénica. TAC tóraco-abdomino-pélvica: hepatoesplenomegalia.

Histopatología de piel: patrón psoriasiforme, dado por elongación de crestas interpapilares en la que se evidencian además infiltrados de linfocitos atípicos que se ubican en la unión dermoepidérmica dando un aspecto liquenoide. Marcado epidermotropismo (Fig. 3). En dermis papilar infiltrado masivo de linfocitos que a mayor detalle evidencian linfocitos atípicos, irregulares, de gran tamaño que toman aspecto en "flor".

Inmunomarcación: CD 3 (+): marcador de linfocitos T normales a nivel epidérmico (Fig. 4). CD 3 (+) infiltrado masivo a nivel de dermis papilar (Fig. 5). CD 7 (-): pérdida de antígenos de linfocitos normales (Fig. 6). CD 4 (+): a nivel de epidermis y dermis papilar (Fig. 7). Con esta inmunomarcación se describe un linfoma de estirpe CD4 positivo.

Histopatología de ganglio epitroclear: proceso linfoproliferativo, vinculable a linfoma T periférico.

Histopatología de médula ósea: infiltrado instersticial de linfocitos de tamaño pequeño inmunofenotipo T.

Citometría de flujo: población linfoide con 99% de células patológicas CD3 y CD4. Sin expresión de marcadores B ni natural killer.

Estudios serológicos para virus: Epstein Barr IgG (+); citomegalovirus IgG (+); HIV (-); HTLV-I (+) en 2 oportunidades confirmado con Western Blott.

Tratamiento: AZT 1000 mg/día e interferón alfa 5.000.000 UI subcutáneas.

Evolución: desfavorable con fallecimiento a los 4 meses.

COMENTARIO

Los ATLL son neoplasias de alto grado de malignidad de linfocitos T maduros, según la clasificación de la EORTC. Afecta linfocitos de fenotipo CD4 y CD25⁶.

Esta entidad está asociada al HTLV-I, virus que se transmite en forma vertical, en el período de lactancia, por vía sexual, trans-

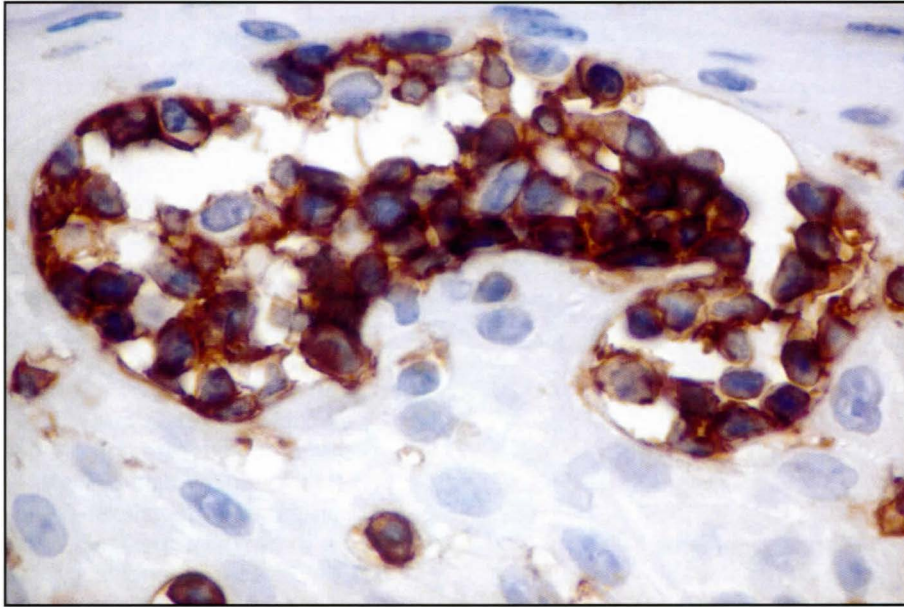


Fig. 4: CD 3 (+) Marcador de linfocitos T a nivel epidérmico.

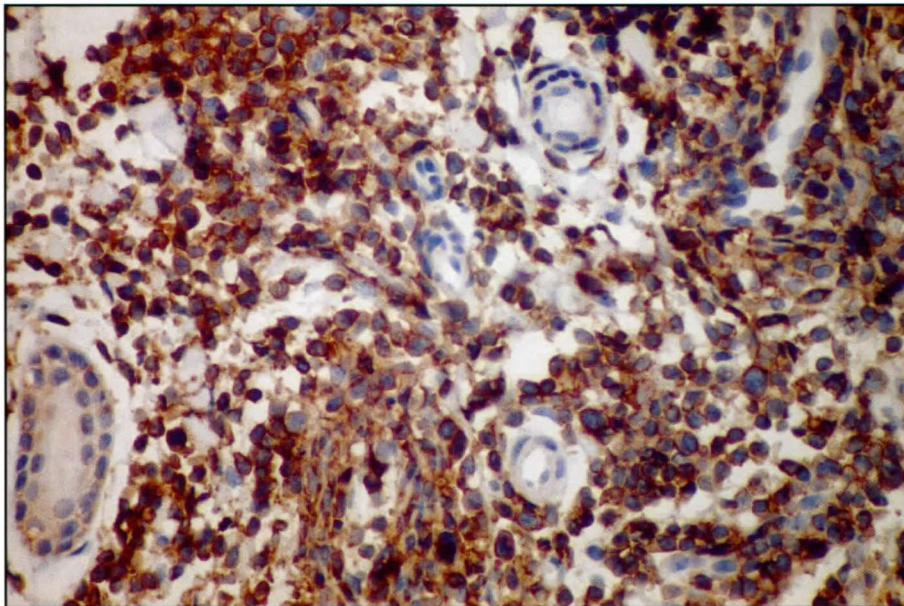


Fig. 5: CD 3 (+) Infiltrado masivo que marca dermis papilar.

fusión de sangre y uso de jeringas contaminadas⁷.

Los síntomas iniciales frecuentemente comprometen piel y/o ganglios linfáticos.

La incidencia de compromiso cutáneo va del 43% al 72%, donde se describe un gran polimorfismo lesional, que incluye desde placas alopecias, lesiones de eritema multiforme-like, nódulos, pápulas y placas eritematosas.

Las manifestaciones cutáneas de los ATLL pueden, en ocasiones, ser similares o idénticas a los linfomas cutáneos de células T (LCCT), como la micosis fungoide y/o síndrome de Sézary. En efecto, Poiesz y cols. fueron los primeros en aislar el retrovirus HTLV-I de líneas celulares en un paciente de raza negra que creían como micosis fungoide atípica y que retrospectivamente recordó a pacientes japoneses con ATLL⁸.

Sin embargo, existen posibilidades de poder diferenciar los ATLL de los LCCT:

1. Linfadenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia son más frecuentes en los ATLL y raro en los pacientes con LCCT en el primer examen médico.
2. El compromiso leucémico es común en las fases iniciales de los ATLL y raro en los LCCT.
3. El compromiso de médula ósea se evidencia por la presencia de células neoplásicas en los ATLL, pero no en LCCT.
4. La hipercalcemia se observa en el 20% de los ATLL y no en los LCCT.
5. Mal pronóstico en ATLL (sobrevida menor de 340 días) y buen pronóstico en los LCCT⁹.

Los ATLL se clasifican en cuatro subtipos según Shimoyana (Cuadro 2).

El paciente presentado se encuentra dentro de la variedad aguda¹⁰ de ATLL por presentar: linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, linfocitos con células atípicas e hipercalcemia.

Los hallazgos histopatológicos de las manifestaciones cutáneas de ATLL son polimorfos y se correlacionan con los distintos tipos de lesiones cutáneas. En to-

CUADRO 1 ENFERMEDADES CAUSADAS POR LA ASOCIACION DE RETROVIRUS HUMANOS	
Virus	Enfermedad
HTLV-I	Leucemia aguda de células T Paraparesia espástica tropical Mielopatía asociada al HTLV-I Linfoma de células B Inmunodeficiencia minor
HTLV-II	Leucemia de células peludas Linfoma crónico de células T Leucemia/linfoma crónico de células T
HIV-I (HTLV-III)	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
HIV-II (HTLV-IV)	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
HTLV-V	Linfomas cutáneos de células T

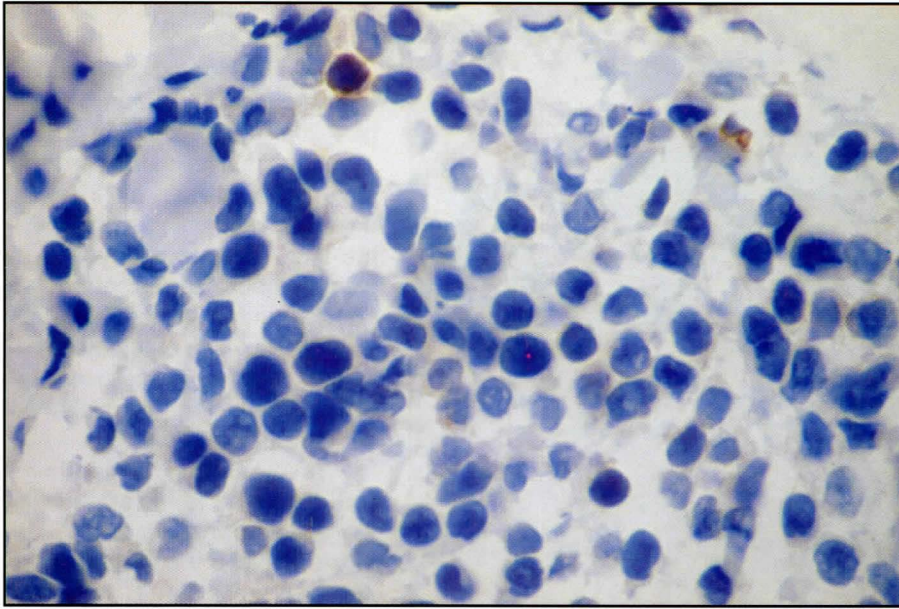


Fig. 6: CD 7 (-) Pérdida de antígenos de linfocitos normales, que lo vincula a un proceso linfoproliferativo.

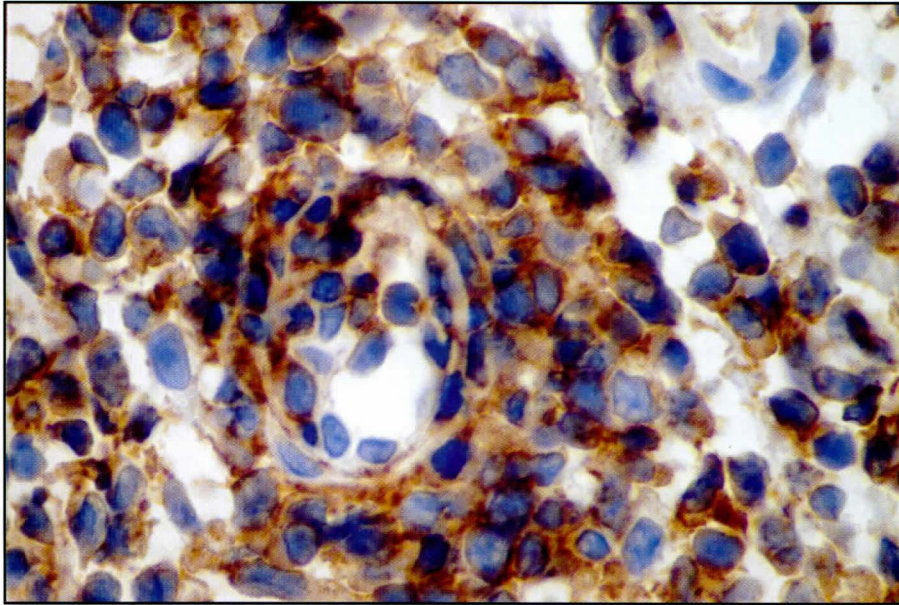


Fig. 7: CD 4 (+) A nivel de dermis papilar.

dos los casos se observa algún grado de infiltración de la epidermis por células linfomatosas, que varía desde exocitosis linfocitaria hasta la formación de microabscesos de Pautrier. Las células neoplásicas pueden ser de tamaño pequeño, mediano o grande, con diversos grados de atipia nuclear. En las lesiones que clínicamente se manifiestan como eritema el infiltrado dérmico suele mostrar un patrón perivascular o difuso en la dermis superficial, a veces de aspecto liquenoide, constituido por linfocitos de tamaño pequeño o mediano, con atipia nuclear leve o moderada y raras figuras mitóticas. En cambio, en aquellas lesiones que clínicamente se manifiestan como pápulas o nódulos, el infiltrado dérmico suele ser más profundo, ubicado en dermis reticular e hipodermis, con un patrón difuso o nodular, constituido por células de tamaño mediano a grande, con moderada o marcada atipia nuclear y presencia de figuras mitóticas.

La presencia de un infiltrado con patrón nodular ha sido correlacionado con un peor pronóstico, en comparación a aquellos pacientes que presentan un infiltrado difuso o perivascular. Asimismo, el tamaño celular también ha sido correlacionado con el pronóstico,

CUADRO 2. CLASIFICACION DE ATLL

	Aguda	Linfomatosa	Crónica	Moderada
Frecuencia	55%	20%	20%	5%
Alteraciones cutáneas	+++	++	+++	++
Adenopatías	+++	++++	+	+
Hepatoesplenomegalia	+++	-	++	-
Compromiso pulmonar	-	-	+	+
Síndrome tumoral con compromiso multiorgánico	+++	-	-	-
Recuento leucocitario	++++	+++	Normal	Normal
Recuento linfocitario	++	++	+	++++
Linfocitos atípicos	5%-95%	<1%	5%	>5%
Otras alteraciones de laboratorio	Hipercalcemia Alteración del hepatograma			
Pronóstico	Malo	Poca respuesta al tratamiento	Relacionado con la respuesta al tratamiento	
Sobrevida	3-6 meses	10 meses	24 meses	

siendo éste peor a mayor tamaño.

Los linfocitos neoplásicos suelen presentar positividad con CD2, CD3, CD4, CD5 y CD25 y negatividad con CD7, CD8, CD19, CD20, CD30 y CD68.

Las lesiones cutáneas de ATLL comparten características histopatológicas con la micosis fungoide por tener ambas un infiltrado de linfocitos atípicos en la dermis superior, con variable epidermotropismo y ocasionales microabscesos de Pautrier. A diferencia de la micosis fungoide, en ATLL los microabscesos pueden contener polvillo nuclear. El infiltrado suele ser más intenso que en la micosis fungoide y a veces se dispone en un patrón nodular, que es un patrón infrecuente en la micosis fungoide. La presencia de elementos acompañantes, como linfocitos pequeños, macrófagos, células dendríticas, eosinófilos y células plasmáticas es más común en la micosis fungoide. Los linfocitos de la micosis fungoide son negativos con CD25. De todas maneras, puede ser imposible realizar el diagnóstico diferencial en base a las características anatomopatológicas exclusivamente. El diagnóstico de ATLL se basa en la demostración de integración clonal del genoma de HTLV-I en las células neoplásicas^{11 12}.

Los ATLL asociados al HTLV-I tienen un tratamiento extremadamente dificultoso. Las formas agudas y linfocíticas son rápidamente progresivas y fatales. La quimioterapia convencional en esta enfermedad es poco satisfactoria. Recientes investigaciones han descrito efectos terapéuticos variables con interferón, retinoides, triodióxido, arsénico, anticuerpos monoclonales para el receptor de IL-2 y agentes antirretrovirales como AZT, usados solos o en combinación con otros terapias^{13 14}.

Nuestro paciente recibió tratamiento con interferón alfa, en forma subcutánea, junto al AZT. El interferón inhibe la síntesis proteica, factores de crecimiento, replicación de células Th1 y natural killer, disminuyendo así la proliferación de células neoplásicas¹⁵. El AZT inhibe la transcriptasa reversa del virus y previene la integración de los provirus. De esta manera se busca la eficacia antitumoral, a través de un mecanismo sinérgico de ambas drogas. De igual modo se necesitarían múltiples estudios prospectivos comparativos para establecer cuál es la mejor terapia.

CONCLUSION

El HTLV-I es un retrovirus oncogénico humano reconocido como el agente causal de los ATLL y produce manifestaciones cutáneas similares o idénticas a los LCCT.

La piel y los ganglios son comprometidos tempranamente por este virus, en general con lesiones inespecíficas que requieren de la alta sospecha por parte de los dermatólogos para realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Uchiyama, T.; Yodoi, J.; Sagawa, K. et al: Adult T-Cell leukemia: Clinical and hematologic features of 16 cases. **Blood** 1977; 50: 481-492.
2. Cuba, J.M.; Céliz, E.; Martínez, B.: Primeras observaciones en pacientes con reacción positiva al HTLV-I y II en el Perú. **Folia Dermatol Peru** 1998; 9: 50-52.
3. Cuba, J.M.: Aproximación a las enfermedades asociadas al HTLV-I en el Perú. **Folia Dermatol Peru** 1995; 6 (1): 21-24.
4. Kalyanaram, V.S.; Sarnagharan, M.G.; Robert-Guroff, M. et al: A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. **Science** 1982; 218: 571-573.
5. Manzari, V.; Gismond, A.; Barillari, G. et al: HTLV-V: a new human retrovirus isolated in a tac-negative T-cell lymphoma/leukemia. **Science** 1987; 238: 1581-1583.
6. Kaminsky, A.; Díaz, M.; Ryb, M.; Lagioia, R.; Cáceres, M.; Charas, V.; Danczger, E.; Astorino, W.; Zeitlin, E.: Virus de la leucemia T humana (HTLV-I). Linfoma leucemia de células T del adulto. Presentación de un caso. **Dermatol Argent** 2003; 9: 295-300.
7. Richardson, S.; Budgin, J.; Junkins-Hopkins, J.; Vittorio, C.C.; Lee, J. et al: Low-dose bexarotene and low-dose interferon alfa-2b for adult T-cell leukemia/lymphoma associated with human T-lymphotropic virus I. **Arch Dermatol** 2005; 141: 301-304.
8. Poiesz, B.J.; Ruscetti, F.W.; Gazdar, A.F. et al: Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **Proc Natl Acad Sci USA** 1980; 77: 7415-7419.
9. Nagatani, T.; Matsuzaki, T.; Imoto, G.; Kim, S.; Baba, N. et al: Comparative study of cutaneous T-cell lymphoma and adult T-cell leukemia/lymphoma. Clinical, histopathologic and immunohistochemical analyses. **Cancer** 1990; 66: 2380-2386.
10. Shimoyama, M. et al: Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukemia/lymphoma. **Br J Hematol** 1991; 79: 428-437.
11. Yamaguchi, T.; Ohshima, K.; Karube, K. et al: Clinicopathological features of cutaneous lesions of adult T-cell Leukemia/Lymphoma. **Br J Hematol** 2005; 152: 76-81.
12. Yamaguchi, T.; Ohshima, K.; Tsuchia, T.; Suehiji, H.; Karube, K. et al: The comparison of expression of Cutaneous Lymphocyte-Associated Antigens (CLA), and Th-1 and Th-2 associated antigens in Mycosis Fungoides and Cutaneous Lesions of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. **Eur J Dermatol** 2003; 13: 553-559.
13. Hermine, O.; Bouscary, D.; Gessain A.; Turlure, P.; Leblond, V. et al: Brief report: treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma with zidovudine and interferon alfa. **N Engl J Med** 1995; 332: 1749-1751.
14. Waldmann, T.A.; White, J.D.; Goldman, C.K. et al: The interleukin-2 receptor: a target for monoclonal antibody treatment of human T-cell lymphotropic virus I-induced adult T-cell leukemia. **Blood** 1993; 82: 1701-1712.
15. Suchin, K.R.; Cucchiara, A.J.; Gottlieb, S.L.; Wolfe, J.t.; De Nardo, B. et al: Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with combined immunomodulatory therapy: a 14-year experience at a single institution. **Arch Dermatol** 2002; 138: 1054-1060.

Dirección postal:

O. Forero
Pedro Ignacio Rivera 5646
1431. Buenos Aires