

LINFOMA/LEUCEMIA DE CELULAS T DEL ADULTO (LLTA) SECUNDARIO A HTLV-I – INFORME DE UN CASO

Dr. Abdiel León R⁽¹⁾, Dr. Rosendo Díaz S⁽²⁾, Dr. Fernando Gracia G⁽³⁾

Del Hospital Manuel Amador Guerrero⁽¹⁾; del Hospital Santo Tomás⁽²⁾ y del Centro Conmemorativo Gorgas, MINSA⁽³⁾

RESUMEN: Presentamos un caso de Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto (LLTA) asociado a HTLV-I. Se trata de un paciente masculino de 73 años de edad, colonense, albino, hijo de inmigrantes jamaicanos, con dermatosis de un año de evolución caracterizada por la aparición de lesiones papulonodulares infiltrativas, intensamente pruríticas con eritrodermia no exfoliativa, que involucraban la cara, el cuello, el tronco y las extremidades; linfadenopatías cervicales no dolorosas y hepatomegalia. Los exámenes de laboratorio y gabinete mostraron: Leucocitos de 128,000 de los cuales el 67% eran linfocitos (atípicos), hipercalcemia de 12.5mg/dl y elevación de la deshidrogenasa láctica a 583UNI; en el frotis de sangre periférica se observaron linfocitos con núcleos hiperlobulados en forma de "pétalos de flor"; seropositividad, tanto en el examen de Elisa como en Western blot por HTLV-I. En la biopsia de piel se apreció un denso infiltrado dérmico de linfocitos neoplásicos con epidermotropismo, formando "microabscesos de Pautrier". Luego de instaurar el tratamiento basado en prednisona, ciclofosfamida y antibioticoterapia sistémica por proceso bronconeumónico, el paciente presentó una mejoría transitoria de las lesiones cutáneas; no obstante, el estado general siguió en franco deterioro y falleció al desarrollar insuficiencia renal aguda y sangrado digestivo bajo. En 1986 se identificaron los tres primeros casos de LLTA en Panamá; no tenemos informes de casos nuevos hasta ahora. *Revista Médica Panamá*, 23 (41-46).

Palabras clave: HTLV-I, linfoma, leucemia

El Virus Linfotrópico Humano de Células T del Adulto, tipo (HTLV-I), ha sido relacionado con el Linfoma/Leucemia de células T del Adulto (LLTA) y la Paraparesia Espástica Tropical o Mielopatía asociada al HTLV-I (PET/HAM). La LLTA se presenta con relativa alta incidencia en Japón, no así en el área de la cuenca del Caribe, en donde la infección por HTLV-I exhibe manifestaciones neurológicas predominantemente.⁽¹⁻⁴⁾

En Panamá se han realizado estudios que demuestran una prevalencia del anticuerpo para el HTLV-I de 1 a 2%, cifra similar a la encontrada en los países circunvecinos.⁽⁵⁾ Levine y Cols., en una investigación realizada entre 1984 y 1986, con un grupo de 136 pacientes panameños con padecimientos hematológicos malignos, encontraron sólo tres que reunían los criterios clínicos y serológicos para establecer el vínculo entre LLTA y HTLV-I.⁽⁶⁾ Entre 1985-1990, Gracia F. y Col, identificaron una condición de la médula espinal, en la cual hay desmielinización progresiva asociada al HTLV-I, (PET/HAM).

Presentamos un nuevo caso de LLTA, luego de 10 años de su primera identificación en Panamá, la presentación clínica del cual fue primordialmente afecciones dermatológicas.

INFORME DEL CASO: Este fue un paciente masculino de 73 años de edad, de raza negra, albino, oriundo de Colón e hijo de inmigrantes jamaicanos, soltero, recluso en un asilo de ancianos de Puerto Pilón, quien fue admitido a Sala 8 del Hospital Manuel Amador Guerrero, con dermatosis de aproximadamente un año de evolución, caracterizada por la aparición de eflorescencias papulonodulares eritematosas, infiltrativas, confluentes e intensamente pruríticas y una eritrodermia no exfoliativa que afectaba la cara, el cuello, el tronco y las extremidades (Fig. No. 1). Se observaron dos lesiones nódulo ulcerativas con bordes perlados en el cuero cabelludo y el antebrazo izquierdo. El paciente presentaba mal estado general, incapacidad para deambular, disartria, desorientación en tiempo y espacio. El examen físico mostró: PA: 140/90, P y FC: 100 x', FR 22 x', T 37°C, pulmones con estertores bronquiales bilaterales, abdomen con

*Presentado en reunión de la Academia en 1997.

hepatomegalia lisa no dolorosa palpable a tres cm. bajo el reborde costal derecho, adenopatías cervicales, genitales externos con una masa escrotal derecha de consistencia sólida de unos 10 cm. de diámetro e incontinencia de esfínteres. El examen neurológico fue normal.

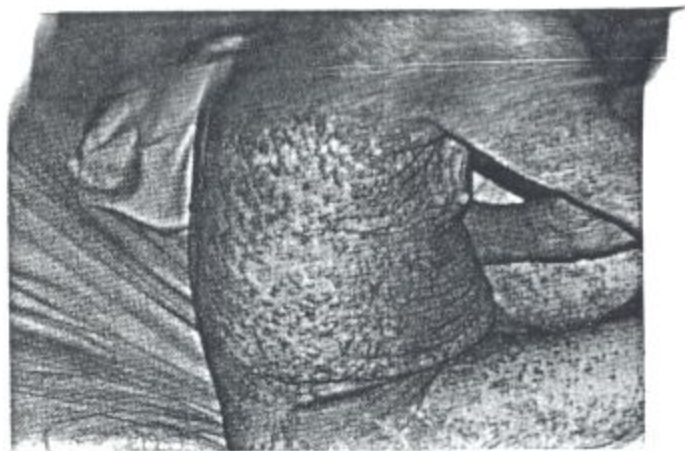


Fig. No. 1. Lesiones pápulo-nodulares y en placas eritematosas e infiltrativas, asociadas a una eritrodermia no exfoliativa en cara, el cuello, el tronco y las extremidades.

Exámenes de Laboratorio y Gabinete: El hemograma reveló 128,000 leucocitos, de los cuales el 12% eran neutrófilos, 67% linfocitos atípicos, 5% monocitos y 6% eosinófilos; tenía 241,000 plaquetas; la Hg. era 10.5% g/dl, el Hto. 32.4%. Electroforesis de hemoglobina tipo A. El frotis de sangre periférica mostró leucocitosis marcada, a expensas de una población monótona de linfocitos atípicos, algunos de los cuales presentaban núcleos cerebroides y en "pétalos de flor" (Fig. No. 3B). La serie mieloide era de morfología y maduración normal sin evidencia de desviación marcada a la izquierda. Había anemia normocítica y normocrómica; las plaquetas eran normales.

La química sanguínea fue normal excepto: N.Urea 36.4(N:9-19), Ac. úrico 14.9(N:3.0-7.4), Calcio 12.5(N:8.5-10.5) mg/dl, Cl 118(N:98-106)MEQ, Prot. Tot. 9.1(N:6.3-8.7), Alb 2.8(N:3.8-5.0) GM%, Fosf. Alc. 113(N:36-92), DHL 583(N:109-193) UNI, VES 42 mm/h; la serología por VDRL y por HIV fueron negativas. El EKG sugirió crecimiento de las cavidades izquierdas.

La radiografía del tórax mostró prominencia del botón aórtico, cardiomegalia, congestión

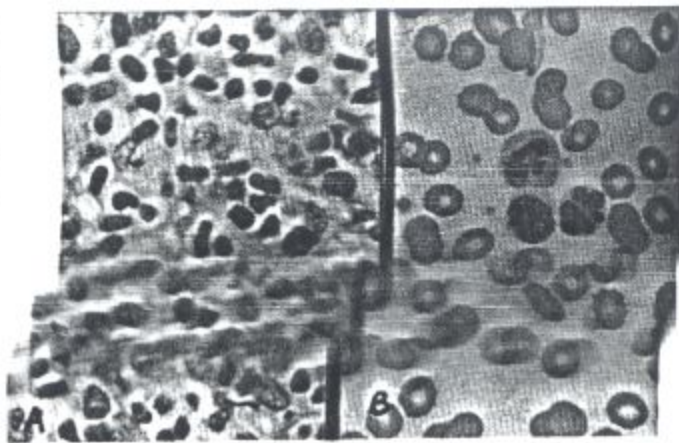


Fig. No. 3. A: Aspecto cerebriforme del contorno nuclear de los linfocitos en los tejidos (H y E, 250 x) B: Aspecto lobulado en "pétalos de flor" de los linfocitos en sangre periférica (Giemsa, 250 x).

hiliar y un fino infiltrado parenquimatoso bilateral. No se observaron lesiones líticas ni blásticas en los huesos.

Una biopsia discoide de piel que medía 5mm de diámetro por 4mm de espesor reveló la presencia de un denso infiltrado neoplásico de linfocitos de mediano y pequeño tamaño en la dermis, con epidermotropismo individual y en acúmulos microscópicos de dichos linfocitos denominados "micro abscesos de Pautrier" (Ver Fig. No. 2 y recuadro). Al examen de estos linfocitos con objetivo de alto poder se apreciaba irregularidad del contorno nuclear, cerebriforme, y la cromatina condensada (Fig. No. 3A). Las imágenes histopatológicas sugerían una infiltración cutánea por proceso neoplásico linfoproliferativo.

El examen serológico mediante el método Enzyme Inmunoassay para la detección de anticuerpos al virus HTLV-I (ABBOT HTLV-I

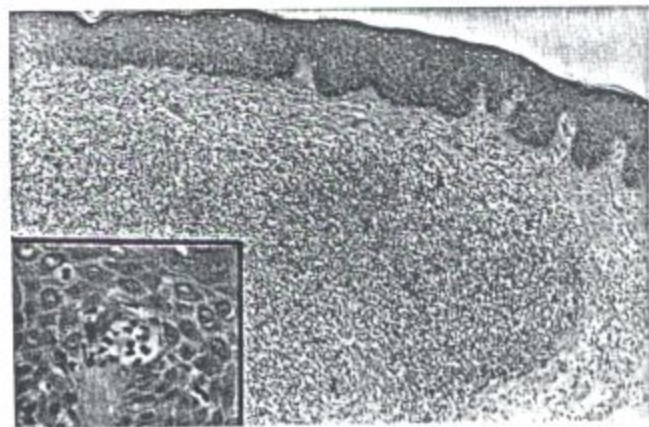


Fig. No. 2: Detalle del infiltrado linfomatoso de la piel como densa placa dérmica. Recuadro: epidermotropismo en acúmulos como microabsceso de "Pautrier" (H y E, 100x).

EIA) fue positivo. Se enviaron muestras del suero al Instituto Nacional de Salud (NIH) en Bethesda, Maryland, el cual fue examinado por anticuerpos para HTLV-I/II con el método de inmunoensayo enzimático (Dupont De Nemours Co., Washington, U.S.A.). A la muestra, repetidamente reactiva en esta prueba, se le realizó un análisis confirmatorio mediante Western blot y por ensayo de radioinmunoprecipitación (RIPA) de acuerdo a la metodología disponible.^(8,9) El espécimen de suero demostró reactividad a *gag* p24 y a *env* gp46 o gp61/68 por Western blot o RIPA; fue considerado positivo por HTLV-I o su similar HTLV-II.⁽⁹⁻¹¹⁾ El espécimen seropositivo fue examinado posteriormente por ensayos basados en el péptido sintético o la proteína recombinante que puede diferenciar reactividad al HTLV-I y al HTLV-II.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Los resultados finales fueron informados así: HTLV-I Cambridge P21E ELISA = positivo; HTLV-I, II Singapore Blot = positivo para HTLV-I, negativo para HTLV-II y niveles de anticuerpo para HTLV-I en 4,221.

Una vez reunido todos estos estudios pertinentes del caso, los diagnósticos finales fueron:

Linfoma/leucemia de células T del adulto, asociado a HTLV-I. Carcinomas basocelulares en región frontal y antebrazo izquierdo. Albinismo óculo cutáneo y hernia inguinal derecha indirecta.

Se inició tratamiento con Prednisona 100 mg v.o. cada día, Alopurinol 300 mg v.o. cada 12 horas, Sucralfato 1 tab. v.o. h.s., Ciclofosfamida 1 gm. Administrado en bolo IV y antibióticos parenterales (cefotaxime, prostafilina) por proceso bronconeumónico. Hubo un dramático aclaramiento de las lesiones cutáneas después del tratamiento, pero el estado clínico del paciente se deterioró aún más: fiebre sostenida, desequilibrio hidroelectrolítico severo e insuficiencia renal aguda. Luego de presentar una hemorragia digestiva baja, el paciente falleció cinco semanas después de su ingreso; no se logró autorización para la necropsia.

DISCUSION

El linfoma/leucemia de células T del adulto (LLTA) es un proceso linfoproliferativo singular, con sus características clínicas, morfológicas y epidemiológicas propias; fue descrito por primera vez en zonas costeras sur occidentales de Japón en 1978,⁽¹⁵⁾ donde la asociación con el virus linfotrópico de células T humanas Tipo I ha sido firmemente establecida. El HTLV-I es un retrovirus oncovirus RNA tipo C, que ha sido identificado mediante estudios moleculares, pruebas serológicas y correlación epidemiológica, como el agente etiopatogénico de LLTA.⁽¹⁶⁻²⁰⁾

Aunque no se conocen los detalles del mecanismo molecular de la oncogénesis en LLTA, la infección por HTLV-I podría considerarse el primer evento en esta neoplasia, al estimular la proliferación de linfocitos T, la cual inicialmente es policlonal, regulado por la acción específica del gen *tax* del genoma viral, que codifica la producción de factores de crecimiento de los linfocitos (interleucina-2) por vía autocrina, así como la secreción de mitógenos del linfocito T (interleucina-1) por los macrófagos, mediante una vía paracrina. Estos linfocitos estarían expuestos a sufrir una mutación que conduciría al crecimiento neoplásico monoclonal.⁽²¹⁾ Se estima que de 1 a 3% de los pacientes con anticuerpos positivos para HTLV-I, desarrollarán LLTA. Esta hemopatía se considera la primera neoplasia asociada a un retrovirus, el HTLV-I, el cual causa transformación del linfocito T, principalmente de la subpoblación CD4 (auxiliar-inductor) e induce una proliferación descontrolada de esta célula, a diferencia de su homólogo el HIV, agente causal del síndrome de inmunodeficiencia humana, que es citopático y destruye el linfocito T, produciendo una disminución en su cantidad.⁽²²⁾ Por otra parte el HTLV-II, otro retrovirus linfotrópico estrechamente relacionado al TLV-I, 55% similar a este último en su estructura genética y que fue aislado por primera vez en 1982 de un paciente con leucemia de "células peludas", puede dar una seropositividad cruzada con HTLV-I.⁽²³⁾

Se consideran como áreas de alta prevalencia del HTLV-I, la Cuenca del Caribe, (24,25) África Central, (26,27) ciertas tribus del Pacífico Sur y la zona sur oriental de los Estados Unidos. (28-30) Las vías de transmisión de esta entidad son el contacto sexual, la lactancia materna, el uso de agujas y jeringuilla contaminadas entre farmacodependientes y las transfusiones sanguíneas.

Debido al aumento de inmigraciones y viajes entre países, los cambios de los hábitos sexuales, la costumbre entre toxicómanos de usar agujas contaminadas y el amplio uso de sangre y sus derivados, la prevalencia de TLV-I en áreas no endémicas puede estar aumentando. (23) La edad media de presentación se sitúa en 57 años (35-70 años) y su período de incubación se estima en 20 a 30 años. (21) El grupo cooperativo japonés para el linfoma, (31) de un análisis de 818 pacientes con serología positiva para TLV-I, ha establecido cuatro variantes clínicas bien definidas: aguda (57% de los casos), linfomatosa (19%), crónica (19%) y latente o "smouldering" (5%). El tipo agudo es la forma de presentación más habitual, con un inicio explosivo de lesiones maculopapulares, placas, nódulos, tumores y una eritrodermia no exfoliativa. Además de las lesiones cutáneas que representan un 40% de los casos, también presentan linfadenopatías (25%), lesiones pulmonares (17%), infecciones oportunistas por *Strongyloides stercoralis* (25%), lesiones osteolíticas e infiltración del SNC (menos del 10%), (32) hipercalcemia y aumento de la deshidrogenasa láctica y la fosfatasa alcalina. Paralelamente a estas manifestaciones encontramos un cuadro leucémico profundo caracterizado por una marcada leucocitosis con linfocitos T pleomórficos, con las características lobulaciones de sus núcleos en forma de "pétalos de flor". No son comunes la anemia y la trombocitopenia y el compromiso de la médula ósea no es importante. El curso evolutivo fulminante de los pacientes con LLTA, su historia natural mínimamente al-

terada por una quimioterapia agresiva, el carácter epidémico de sus brotes, la hipercalcemia y la asociación con el HTLV-I en la gran totalidad de los casos, distinguen esta enfermedad y la diferencian del linfoma cutáneo de células T clásico, sea éste micosis fungoide o síndrome de Sézary. Es importante destacar dentro del diagnóstico diferencial de LLTA, la dermatitis infecciosa, una condición eczematosa recurrente, descrita por Sweet en 1966 en niños jamaicanos, que también está asociada a una infección por HTLV-I y se caracteriza por erupciones papulosas retroauriculares, periorales y perinasales que progresan a placas eczematosas o nódulos. Su histología es variable, es rebelde al tratamiento y puede simular una dermatitis atópica o seborreica. (33) Algunos la consideran como una dermatosis premonitora de LLTA o PET.

La respuesta de LLTA al tratamiento es pobre siendo las variedades aguda y linfomatosa las de peor pronóstico (el rango de sobrevida en los pacientes japoneses estudiados oscila entre 6 y 10 meses respectivamente); la forma crónica muestra una mejor sobrevida (hasta 24 meses). Los pacientes con LLTA tienen una gran incidencia de infecciones oportunistas tales como neumonía por *P. carinii*, citomegalovirus, meningitis por criptococos, infecciones micóticas generalizadas, abscesos pulmonares y sepsis. Investigaciones clínicas recientes informan sobre resultados alentadores en cuanto al uso de alfa interferón y zidovudina en las formas aguda y linfomatosa de LLTA; no obstante los propios autores concluyen que se requieren posteriores estudios para corroborar estos hallazgos. (34,35)

Finalmente concluimos que el paciente que presentamos reúne las características clínicas, los resultados de laboratorio, los hallazgos histopatológicos y la seropositividad, tanto en la prueba de Elisa como en Western Blot, para TLV-I, que lo califica como una variante aguda de LLTA, convirtiéndolo en el cuarto caso nacional informado en la literatura.

SUMMARY. The Human T-Cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) is endemic in the Caribbean basin, Japan, Central Africa and South Pacific. It has been associated to Lymphoma-Leukemia of Adult T-Cells (ATLL) and a progressive spastic paraparesis (TSP/HAM). The nationwide seroprevalence of Panama is of 1-2%. We report a case of a 73 year old male, albino single patient, Panamanian descent, whose immunodeficiency was prevented a skin disorder which started 1 year ago, characterized by the appearance of infiltrative, intensely pruritic papules, nodules and a non exfoliative erythroderma involving face, neck, trunk and extremities. He also had painless enlarged cervical lymph nodes, non tender hepatomegaly. Laboratory studies revealed a leukocyte count of 128,000/ml with 67% atypical lymphocytes, serum calcium was 12.5 mg/dl, DL in 583 UNI, "flower cells" and atypical lymphocytes with hyperlobulated nuclear contour was observed in the peripheral blood smear, seropositivity to TLV-I detected by enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa) and confirmed by Western blot assay. The skin biopsy shows a bandlike dermal infiltrates of atypical lymphoid cells with epidermotropism and Pautrier's microabscesses. Once the treatment was initiated with prednisone, cyclophosphamide, and systemic antibiotics for a bronchopneumonic process most of the cutaneous lesions cleared up although the clinical condition of our patient became progressively worse and died after a acute renal failure and a lower gastrointestinal bleeding. In 1986, the first cases of ATLL were identified in Panama, there has not been apparently new cases reported until now.

AGRADECIMIENTO

El extendido de sangre periférica con su interpretación y la serología fueron realizados gentilmente por el Dr. Antonio Ucar, Internista-Hematólogo, y por la Lic. Noris Wong respectivamente, ambos del Hospital Militar Gorgas.

REFERENCIAS

- Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al: Antibodies to human T-lymphotropic virus type I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985; ii: 407-10.
- Osame M, Usuku K, Izumo S, et al: TLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986; i:1031-2.
- Rodgers-Johnson P, Gajdusek DC, Morgan OstC, et al: HTLV-I and HTLV-III antibodies and tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1986, ii: 1247-8.
- Bartholomew C, Cleghorn F, Charles W, et al: HTLV-I and tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1986, ii: 99-100.
- Reeves WC, Saxinger C, Brenes MM, et al: Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroepidemiology and risk factors in Metropolitan Panama. *Am J Epidemiology* 1988; 127:532-9.
- Levine PH, Reeves WC, Cuevas M et al: Human T-cell leukemia virus I and Hematologic Malignancies in Panama. *Cancer* 1969, 63:2186-2191.
- Gracia F, Castillo LC, Larrañaga M, Roberts N, Cedeño V, et al: Relation between human T-lymphotropic Virus type I and Neurologic Diseases in Panama: 1985-1990. *J of Acquired Imm Def Sindr and human Retrovirology*, 1995;10, No. 2: 192-197
- Lairmore MD, Jason JM, Arley TM, et al: Absence of HTLV-I coinfection in HIV-infected hemophilic men. *Blood* 1989; 74:2596-8.
- Centers for Disease Control. Licensure of screening tests for antibody to human T-lymphotropic virus type I. *MMWR* 1988; 37:736-740,745-7.
- Saxinger C, Gallo RC: Application of indirect ELISA microtest to the detection and surveillance of human T cell leukemia-lymphoma virus TLV. *Lab Invest* 1983; 49:371-2.
- Madeleine MM, Wiktor SZ, Goedert JJ, Manns A, et al: HTLV-I and TLV-II worldwide distribution: reanalysis of 4,832 immunoblot results. *Int J Cancer* 1993; 54:255-260.
- Lal RB, Heneine W, Rudolph DL, et al: Synthetic peptide-based immunoassays for distinguishing between human T-cell lymphotropic virus type I and type II infections in seropositive individuals. *J Clin Microbiol* 1991; 29:2253-8.
- Roberts BD, Fong SK, Lipka JJ, et al: Evaluation of an immunoblot assay for serological confirmation and differentiation of non human T-cell lymphotropic virus types I and II. *Clin Microbiol* 1993;31:260-4.
- Levine P, Jacobson S, Elliott R, et al: HTLV-II infection in Florida Indians. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1993; 9:123-7.
- Morgan O: Tropical Spastic Paraparesis Clinical Features, en *Human Retrovirology*, ed por Blattner William, Raven Press, New York, 1990, pp.199-211.
- Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC: Detection and isolation of type C retroviruses particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1971, 77:7415-7419.
- Waldman TA: Human T cell lymphotropic virus type I-associated Adult T cell leukemia. *JAMA* 1995, 273:735-737.
- Manns A: Natural history of HTLV-I infection, relationship to leukemogenesis. *Leukemia* 1993; 7(suppl)S75-S7.
- Inuma Y, Nagata K, Nanaoka, et al: Adult T cell leukemia: antigens in a ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79:2031.
- Yosida M, Miyosi I, Hinuma Y: Isolation and Characterization of retrovirus from cell lines of Adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79:2031.
- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Robbins Pathologic Basis of Disease, ed por W.B.Saunders, 5th, 1994, p 290.
- Wong-Staal F, Gallo RC: The Family of Human T-Lymphotropic Leukemia Viruses: HTLV-I as the Cause of Adult T Cell Leukemia and HTLV-III as the Cause of Acquired Immunodeficiency syndrome. *Blood* 1985;65: 253-263.

3. Gallo RC, Fauci: RNA Viruses. The Human Retroviruses. Harrison's Principles of Internal Medicine. Vol 1, 13ª, ed por McGraw Hill, Inc, 1994, pp 808-814.
4. Gibbs WN, Lofters WS, Campbell M, acard B, et al: Non Hodgkin lymphoma in Jamaica and its relatin to adult T-cell leukemia/lympoma. *Ann Int Med* 1987; 106:361-368
5. Gessain A, Jouvanelle A, Escartman P, Calendar A, Scafar-Desayes L: HTLV-I antibodies in patients with non-Hodgkin lymphoma in Martinique. *Lancet* 1984; 1(8387):1183, 1984.
6. Saxinger W, Blattner WA, Levine PH, et al: Human T-cell leukemia virus (HTLV-I) antibodies in Africa. *Science* 1984;225:1473-6.
7. De The G, Gessain A, Gazzolo, et al: Comparative seroepidemiology of HTLV-I and HTLV-III in the French West Indies and some African countries. *Cancer Res* 1985; 45(suppl 9):4633s6s.
8. Blayney DW, Blattner WA, Robert-Guroff M, et al: The Human T-cell leukemia/lymphoma virus in southeastern United States. *JAMA* 1983, 250.1048-52.
9. Bunn PA Jr, Schter GP, Jaffe E, et al: Clinical course of retrovirus-associated adult t-cell lymphoma in the United States. *N Engl J Med* 1983; 309:257-264.
30. Wenberg JB, Spiegel RA, Blazey DL, et al: Human T-cell lymphotropic Virus I and Adult T-cell leukemia: report of a cluster in North Carolina. *Am J Med* 1988; 85:51-58.
31. Shimoyama M, for the Lymphoma Group. Diagnostic Criteria and Classification of Clinical Subtypes of Adult T-cell leukemia-lymphoma. *Br J Haematol* 1991;79:428-437.
32. Sabrafen J Sans, Besses RC y cols: Leucemia/linfoma T del adulto. *Hematología Clínica, 3ª de, Mosby/Dayma, 1994, Barcelona, España;pp 349-350.*
33. Rueda R, Blank A: HTLV-I Associated Cutaneous Manifestations, HTLV, Truths and Questions, Feriva ed, Cali, Colombia, pp.212-222.
34. Parkash SG, arrington W, et al: Treatment of Adult T-cell leukemia-lympoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. *New Engl J Med.* 1995; 332:1744-8.
35. Oliver, Bouscary D, et al: Brief report: Treatment of Adult T-cell leukemia-lymphoma wit zidovudine and interferon alfa. *New Engl J Med,* 1995; 332:1749-1751.