

Leucemia a células T del adulto crónica: ¿post-transmisión parenteral del virus linfotrópico T humano tipo 1 al nacer?

Chronic adult T-cell leukemia after transmission of human T cell lymphotropic virus type 1 by blood transfusion as a newborn

Colucci M^(1a), Berini C⁽²⁾, Cánepa C⁽²⁾, Ruggieri M⁽²⁾, Halperin N^(1a), Rojas F^(1a), Altube A^(1a), Lorenzo Cabral C^(1b), Deves A^(1b), Hermine O⁽³⁾, Biglione M⁽²⁾

¹Hospital de Clínicas "José de San Martín", a) Departamento de Hematología, b) Departamento de Patología. CABA, Argentina.

²INBIRS, UBA-CONICET, CABA, Argentina.

³Department of Hematology. INSERM U1163 and CNRS ERL8654, Imagine Institute, Necker Hospital, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. Paris Descartes University.

mbiglione@fmed.uba.ar

Fecha de recepción: 10/05/2016
Fecha de aprobación: 06/10/2016



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 20 n° 3: 344 - 348
Septiembre - Diciembre 2016

Palabras clave: LLCA crónica, HTLV-1, Transfusión, Latencia.

Keywords: Chronic ATLL, HTLV-1, Blood transfusion, Latency.

Resumen

En el mundo existen aproximadamente 20 millones de individuos infectados por el virus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1), de los cuales 3 a 5% desarrollarán alguna de las patologías asociadas. La infección por HTLV-1 tiende a encontrarse focalizada endémicamente en regiones geográficas bien definidas, como sucede en el noroeste argentino. El HTLV-1 se transmite por vía sexual, parenteral y vertical y es el causante de la leucemia/linfoma a células T del adulto (LLCA), una enfermedad linfoproliferativa agresiva que se desarrolla mayoritariamente cuando la infección fue por lactancia prolongada. En áreas de baja prevalencia general-

mente se desarrolla en inmigrantes, descendientes o parejas sexuales de individuos provenientes de áreas endémicas. La LLCA se clasifica en aguda, crónica, linfoma y latente. Muy pocos casos han sido diagnosticados post-transfusión sanguínea o post trasplante de órganos. Arribar a un diagnóstico rápido y certero del tipo de LLCA es un desafío que impacta directamente en la supervivencia del individuo. Presentamos el caso de una LLCA crónica que se desarrolló 18 años después de recibir una transfusión sanguínea al nacer en la ciudad de Buenos Aires, ciudad de Sudamérica no endémica para HTLV-1.

Abstract

Approximately 20 million individuals are infected by human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) worldwide and 3-5% of them will develop an associated pathology. Areas of extremely high HTLV-1 prevalence as the Northwest region of Argentina are surrounded by areas of middle or very low prevalence. HTLV-1 is transmitted via parenteral, sexual and vertical and causes adult T cell leukemia lymphoma (ATLL), an aggressive lymphoproliferative malignancy of peripheral T cells that develops in the majority of cases in individuals who were infected with HTLV-1 by their mothers due to prolonged breastfeeding. In non-endemic

areas, ATLL is usually limited to immigrants from endemic regions. ATLL is classified as acute, chronic, lymphoma and smoldering. Very few cases of ATLL have been diagnosed in recipient patients after an organ transplantation or blood transfusion. Achieving an accurate and fast diagnosis of ATLL can be challenging for the direct impact on their life expectancy. We present the case of a delayed onset of a chronic ATLL in an 18-years-old male who was transfused with blood components as a premature newborn in Buenos Aires, a non-endemic city for HTLV-1 infection in South America.

Introducción

El virus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1) es el agente etiológico de la leucemia/linfoma a células T del adulto (LLCA) y de la mielopatía asociada al HTLV-1 o paraparesia espástica tropical (HAM/TSP). En el mundo existen aproximadamente 20 millones de individuos infectados, de los cuales 3 a 5% desarrollarán una de las dos patologías asociadas. El HTLV-1 se trasmite por vía sexual, parenteral y vertical (preferentemente por lactancia prolongada)⁽¹⁾. La infección por HTLV-1, así como sus patologías asociadas, tienden a encontrarse focalizadas endémicamente en regiones geográficas bien definidas, como sucede en las provincias de Salta y Jujuy del noroeste argentino, donde se observan prevalencias del 3%. En el resto del país la infección presenta prevalencias bajas y la LLCA y HAM/TSP generalmente se desarrollan en inmigrantes o descendientes de individuos de regiones o países endémicos (Perú, Bolivia, Colombia)⁽²⁾. La LLCA es un desorden linfoproliferativo de células T (LT) activadas, muy agresivo, cuyo criterio diagnóstico incluye la detección de anticuerpos anti-HTLV-1 en pacientes con leucemia o linfoma T y la detección de linfocitos atípicos ("células en flor") en el frotis de sangre periférica. La detección de inserción monoclonal de ADN proviral en células tumorales confirma el diagnóstico. El inmunofenotipo se caracteriza por células tumorales de origen T maduras y activadas CD3+, CD4+, CD8-, CD7-, CD25+. La LLCA es una en-

fermedad heterogénea que clínicamente se clasifica en cuatro subtipos -aguda, linfoma, crónica y latente- de acuerdo con manifestaciones leucémicas en la sangre, la implicación de órganos, los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) y de calcio en suero, con manifestaciones cutáneas que pueden o no estar presentes⁽³⁾. La forma más común de presentación es la aguda, que se caracteriza por la presencia de células leucémicas y organomegalia, hipercalcemia con o sin lesiones óseas líticas. La crónica se caracteriza por linfocitosis, que puede ser estable por meses o años, manifestaciones en piel, ausencia de organomegalia a excepción de los ganglios. Aunque la crónica progresa más lentamente y es menos agresiva, puede clasificarse en dos subtipos, uno de los cuales, el desfavorable, es más agresivo y presenta valores alterados de calcio, lactato deshidrogenasa (LDH), albúmina y/o nitrógeno de urea en suero⁽⁴⁾. Los pacientes con LLCA latente no presentan linfocitosis y usualmente son asintomáticos o presentan manifestaciones leves en piel. En el linfoma hay organomegalia, hipercalcemia y altos niveles de LDH sin evidencia hematológica (linfocitosis)⁽³⁾. La mayoría de los casos se han reportado en la vida adulta después de una larga latencia y debido a lactancia prolongada por madres infectadas⁽⁵⁾. Muy pocos casos de LLCA aguda o linfoma han sido reportados en el mundo debido a transfusión sanguínea o trasplante de órganos^(6, 7). Recientemente se ha des-

cripto el primer caso de LLCA debido a transmisión sexual⁽⁸⁾. La tasa de supervivencia depende de cada tipo, variando entre 4 a 6 meses para la aguda y de 34 meses a más de 5 años para los otros tipos. La terapia antiviral es el tratamiento estándar en Europa y USA para pacientes con LLCA, excepto para el linfoma⁽⁹⁾. Se reporta el caso de un adulto joven argentino con residencia en Buenos Aires que desarrolló una LLCA crónica favorable a la edad de 18 años muy probablemente atribuible a transmisión parenteral de HTLV-1 al recibir transfusión sanguínea en el primer mes de vida en una ciudad no endémica para esta infección.

Caso clínico

Joven de 18 años que concurrió por primera vez a un Servicio de Dermatología de un hospital público de Buenos Aires (04/2015), por edema periorbital y lesiones nodulares de consistencia suave, no adheridas a planos profundos e indoloras en el lado derecho de la cara.

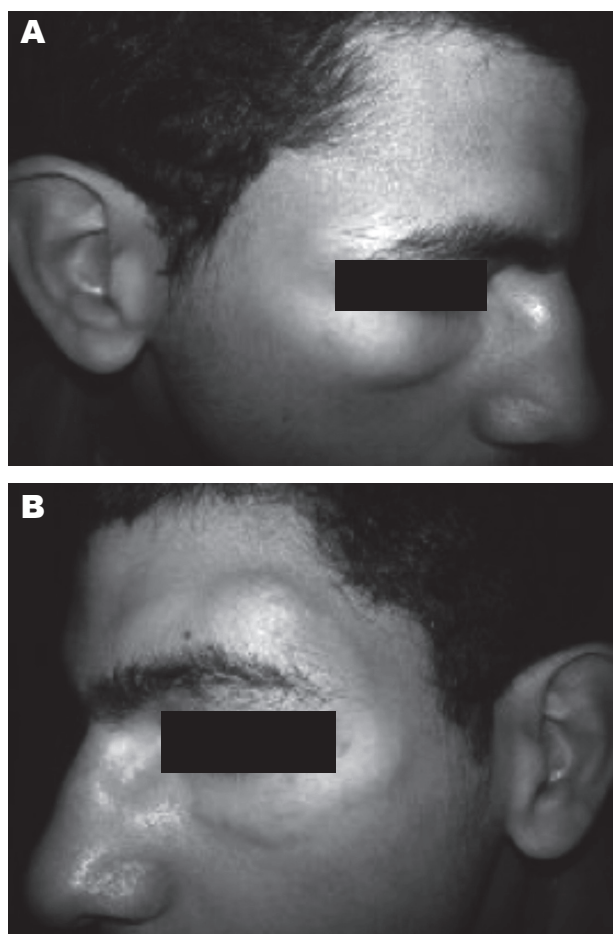


Figura 1. Fotografía del paciente donde se observan los nódulos y edema peri-orbitario derecho (A) e izquierdo (B).

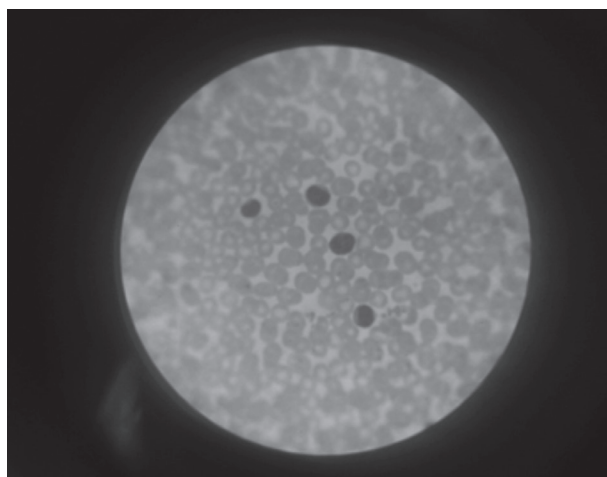


Figura 2. Frotis de sangre periférica donde se observan linfocitos típicos anormales con citoplasma agranular débilmente basófilo y núcleo lobulado, denominados "células en flor" característicos de la ATLL aguda y crónica (Coloración May-Grünwald Giemsa, 100X).

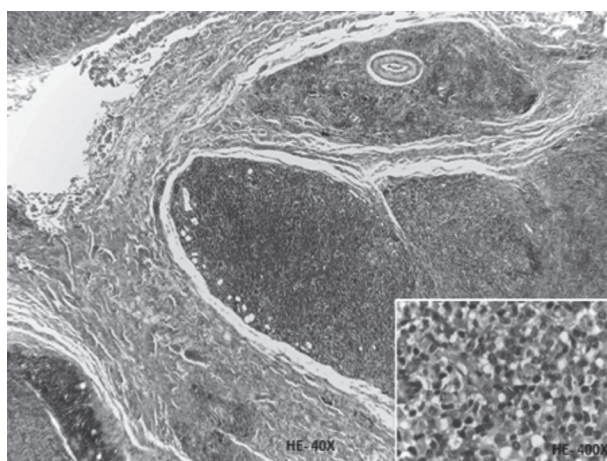


Figura 3. Histopatología de nódulo de piel de antebrazo izquierdo donde se observa tejido subepitelial infiltrado por una población predominante de células linfoides T de tamaño variable con núcleos poligonales.

El paciente refirió sensación de molestia durante 6 meses previos a la consulta a la cual concurrió por motivos estéticos (**Figura 1A**). No presentaba otro signo o síntoma. El hemograma reveló neutrofilia y se sospechó enfermedad reumática. Se solicitaron análisis y tres meses después (07/2015) se observó linfocitosis ($14,000$ linfocitos/ mm^3) lo que implicó que el paciente fuera derivado a la Unidad de Hematología donde se descartó infección por HIV-1 y otras inmunodeficiencias. Nuevos exámenes determinaron presencia de linfocitos T (LT) anormales con fenotipo: CD3+, CD4+, CD8-, TCR $\alpha\beta$ +,

CD25+, CD28+, CD2+, CD7-, HLA DR+D por citometría de flujo compatible con linfoma no Hodgkin (LNH). Dos meses más tarde, una biopsia cutánea del párpado mostró infiltración de LT con inmunofenotipo compatible con linfoma T periférico (médula ósea compatible), diagnóstico que fue descartado ante una mayor linfocitosis y un resultado positivo para la infección por HTLV-1 mediante aglutinación de partículas (Serodia HTLV-1, Fujirebio Inc.) y confirmación por Western Blot (MP Diagnóstico HTLV BLOT 2.4, Singapur). La carga proviral de HTLV-1 a partir de sangre periférica (9,8 copias/100 células mononucleares de sangre periférica (CMSP) y de biopsia de piel (7,6 copias/100 CMSP) por PCR cuantitativa en tiempo real y un 5% de células en “flor” en frotis confirmaron el diagnóstico de LLCA, descartando el tipo linfoma (**Figura 2**).

El paciente reportó no haber tenido contactos sexuales por lo cual se sospechó transmisión vertical para HTLV-1. Sin embargo, la madre resultó ser negativa para la infección, tanto serológica como molecularmente por PCR anidada. Además, el tiempo de latencia de años para desarrollar la enfermedad no concordaba con una transmisión sexual. Luego de una encuesta exhaustiva al paciente y a la madre en varias ocasiones por diferentes profesionales se identificó la vía de transmisión. El paciente había nacido y residido siempre en la ciudad de Buenos Aires, no reportaba haber tenido pareja sexual, pero había nacido prematuro y con enfermedad hialina severa por la cual recibió 2 transfusiones en 1997, que fueron el único antecedente de riesgo para la infección por HTLV-1, si se considera que la obligatoriedad de detección de HTLV-1/2 en bancos de sangre rige desde 2005.

A los 40 días (09/2015) el paciente presentaba aumento de tamaño de sus lesiones y otras nuevas en antebrazos y lado izquierdo de la cara (**Figura 1 B**). La ausencia de síntomas sistémicos, de imágenes anormales en la tomografía, con niveles de calcio y LDH normales confirmaba una LLCA crónica favorable con manifestaciones cutáneas acorde con la clasificación de Shimoyama⁽³⁾. Se inició terapia combinada de zidovudina/interferón-alfa pegilado. A la siguiente consulta (12/2015) se observó un ligero descenso de la linfocitosis sin otra anormalidad y se mantenía el resto de los valores normales. Hasta la fecha, el paciente evoluciona favorablemente con

la misma terapia. Se obtuvo el consentimiento firmado del paciente y su madre para este reporte.

Discusión

La relevancia de este caso se basa en el desarrollo de una LLCA en un paciente de 18 años, muy probablemente debida a transfusión sanguínea, lo cual confirmaría que este tipo de leucemia se puede desarrollar por vía parenteral aunque es un evento raro. Si éste fuera el caso, tenemos que considerar que la LLCA podría presentarse como crónica favorable con manifestaciones cutáneas varios años después de una transfusión sanguínea, aunque con una latencia menor a la desarrollada por vía vertical. El diagnóstico rápido y preciso de la LLCA es un gran desafío debido a la dificultad en la clasificación de los diferentes tipos, además de necesitar de la sospecha del HTLV-1 en regiones no endémicas. Aunque el testeo de anticuerpos anti-HTLV-1/2 en donantes de sangre fue recomendado en 1997 por la Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología, recién devino obligatorio en el 2005. Este caso destaca la importancia de considerar la posibilidad de transmisión de este retrovirus por transfusión en relación a las políticas transfusionales de cada país. El abordaje del paciente por un equipo multidisciplinario es determinante para poder brindar un tratamiento adecuado en el menor tiempo posible, lo cual impacta significativamente en la expectativa de vida del individuo. Debemos recordar que particularmente en este tipo de LLCA la quimioterapia no está indicada y puede tener un desenlace peor que la espera sin tratamiento. Por el contrario, la combinación de AZT/interferón induce una alta tasa de respuesta sostenida en el tiempo⁽⁹⁾.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Gessain A, Cassar O. *Front Microbiol.* 2012;3:388.
2. Biglione M, Berini B. Aportes y consideraciones sobre la infección por los Virus Linfotrópicos- T Humanos Tipo 1 y 2 (HTLV-1/2) en Argentina. Actualizaciones en SIDA e Infecología. Buenos Aires, Sep 2013;21:81:84-94.

3. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the lymphoma study group (1984–87) *British Journal of Haematology*. 1991;79(3):428-437.
4. Atae Utsunomiya, Ilseung Choi, Dai Chihara and Masao Seto. Recent advances in the treatment of adult T-cell leukemia-lymphomas. Review Article. *Cancer Sci*. 2015;106: 344-351.
5. Hino S. Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2011; 87:152–66.
6. Pombo-de-Oliveira MS, Carvalho SM, Borducchi D et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma and cluster of HTLV-I associated diseases in Brazilian settings. *Leuk Lymphoma*. 2001;42(1-2):135-44.
7. Ilona Glowacka, Klaus Korn, Sebastian et al. Delayed Seroconversion and Rapid Onset of Lymphoproliferative Disease After Transmission of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 From a Multiorgan Donor. *Clin Infectious Disease*. 2013;1417-24.
8. Sibon D, Cassar O, Duga I et al. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in a Caucasian Patient After Sexual Transmission of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1. *Open Forum Infect Dis*. 2015;6;2(2):ofv032.
9. Ishitsuka K, Tamura K. Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma: past, present, and future. *European Journal of Haematology* 2008; 80(3):185-196.