

LEUCEMIA ASOCIADA AL VIRUS LINFOTRÓPICO T HUMANO TIPO 1 (HTLV-1) Y TRANSMISIÓN INTRAFAMILIAR DE LA INFECCIÓN EN SANTIAGO DEL ESTERO

CAROLINA A. BERINI¹, PAULA BENENCIO¹, NICOLÁS DUCASA¹, ROCÍO PERESSIN PAZ², JOSÉ I. TRUCCO³, MIRNA M. BIGLIONE¹

¹Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS), CONICET- Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, ²Hospital Regional Dr. Ramón Carrillo, Santiago del Estero, ³Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina

Resumen La leucemia/linfoma a células T del adulto (ATLL) es una enfermedad hematológica causada por el virus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1) que se desarrolla luego de 20 años de incubación, preferencialmente cuando la infección se adquiere por transmisión vertical. Este tiempo se reduce de 3 meses a 3 años cuando la transmisión del virus es por transfusión o trasplante de órganos. La ATLL aguda es de difícil diagnóstico por ser inusual y tener una rápida progresión a la muerte. En el Noroeste argentino, donde el virus es endémico, la ATLL es más frecuente, sin embargo, también se la detecta continuamente en el resto del país. El tratamiento de elección, en primera instancia, es el uso combinado de antivirales. Presentamos un caso de ATLL aguda desarrollada en un hombre de 59 años de Santiago del Estero a partir del cual se identificó transmisión intrafamiliar de la infección por HTLV-1.

Palabras clave: leucemia T, HTLV-1, antivirales, enfermedad descuidada, Argentina

Abstract *Leukemia associated to human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection and intrafamily transmission in Santiago del Estero.* Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) is an hematological disease caused by human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) that develops after 20 years of incubation preferentially when the infection is acquired by vertical transmission. In cases of transmission by transfusion or organ transplant, this time is reduced from 3 months to 3 years. Acute ATLL is difficult to diagnose because it is unusual and has a rapid progression to death. In the Argentine Northwest, where the virus is endemic, ATLL is more frequent, however it is also detected continuously in the rest of the country. The treatment of choice, in the first instance, is the combined use of antivirals. We present a case of acute ATLL developed in a 59-year-old man from Santiago del Estero from which intrafamilial transmission of HTLV-1 infection was identified.

Key words: T-cell leukemia, HTLV-1, antivirals, neglected disease, Argentina

El virus linfotrópico T humano tipo 1 y 2 (HTLV-1/2) es un retrovirus originario de África y que probablemente ha llegado a América hace miles de años a través del estrecho de Bering¹. Se transmite por vía sexual, de madre a hijo (preferentemente por amamantamiento), por vía parenteral y por trasplante de órganos. EL HTLV-1 se encuentra ampliamente diseminado, y es endémico en regiones de Japón, África, Melanesia, el Caribe, Medio Oriente, Australia y Latinoamérica. Se estima que existen 20 millones de personas infectadas en el mundo y, si bien la mayoría de los portadores permanecerán asintomáticos, alrededor de un 5% desarrollará alguna de las enfermedades asociadas².

El HTLV-1 es el agente etiológico de la mielopatía asociada al HTLV-1/ paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), enfermedad neurológica que lleva progresivamente a la invalidez y de la ATLL, con un pronóstico ominoso a corto plazo. En regiones donde la infección por HTLV-1 es endémica, ambas enfermedades también lo son. Las dos condiciones se desarrollan luego de 20 años de incubación en los casos de transmisión sexual o de madre a hijo. La transmisión por transfusión o donación de órganos reduce ese período de 3 meses a 3 años². El HTLV-1 también causa uveítis, bronquiectasias, dermatitis infectiva en niños y estrongiloidiasis sistémica grave³.

La infección por HTLV-1, así como sus enfermedades asociadas, tiende a focalizarse endémicamente en regiones geográficas definidas, como sucede en las provincias argentinas de Salta y Jujuy⁴. En el resto del país la infección presenta prevalencias bajas y la ATLL y HAM/TSP generalmente se desarrollan en inmigrantes o descendientes de individuos de regiones o países endémicos (Perú, Bolivia, Colombia)⁵.

Recibido: 3-VIII-2020

Aceptado: 8-X-2020

Dirección postal: Mirna M. Biglione, Paraguay 2155, 1121 Buenos Aires, Argentina

e-mail: mirna.biglione@gmail.com

La ATLL es un desorden linfoproliferativo de células T activadas, muy agresivo, que puede comenzar con manifestaciones cutáneas, cuyo criterio diagnóstico incluye la determinación de anticuerpos anti-HTLV-1 y la detección de linfocitos atípicos (“células en flor”) en el extendido de sangre periférica. La detección de ADN proviral en células tumorales confirma el diagnóstico. El inmunofenotipo se caracteriza por células T maduras y activadas CD3+, CD4+, CD8-, CD7-, CD25+. Clínicamente se clasifica en aguda, crónica, linfoma y latente, de acuerdo con manifestaciones leucémicas en la sangre, la implicación de órganos, los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) y de calcio en suero⁶. La forma más frecuente es la aguda, que se caracteriza por la presencia de células leucémicas, organomegalia, hipercalcemia con o sin lesiones óseas líticas y más de 5% de células en flor. 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. Esta puede clasificarse en desfavorable o favorable. Los pacientes con ATLL latente no presentan linfocitosis y usualmente son asintomáticos. En el linfoma hay organomegalia, hipercalcemia y altos niveles de LDH sin evidencia hematológica (linfocitosis)⁷. La terapia de inicio indicada para la ATLL aguda es la combinación de IFN- α con zidovudina (AZT) seguido o no de quimioterapia, dependiendo de la evolución. Esta combinación de IFN/AZT se utiliza también para el mantenimiento de las formas crónicas y latentes⁸.

Caso clínico

Hombre de 59 años, nacido en La Banda, y residente en El Crucero, Santiago del Estero. Su historia familiar se destacaba por el origen de abuelos de línea paterna provenientes de Turquía y materna de España. La madre y el padre fallecieron en La Banda, por cáncer de colon y páncreas, respectivamente.

En octubre de 2017 comenzó con disnea, interpretada como secundaria a su enfermedad pulmonar obstructiva crónica (relacionada al tabaquismo) y se observó una lesión tumoral en codo derecho de 2.5 cm de diámetros y una segunda lesión de similares características en oreja derecha. El paciente evolucionó con cuadros respiratorios a repetición con regular respuesta al tratamiento antimicrobiano. En enero de 2018, se internó en el Sanatorio Instituto Cardiológico de Santiago del Estero por neumonía. Presentaba, a su vez, leucocitosis con linfocitosis atípica en sangre periférica. La consulta hematológica permitió el diagnóstico de síndrome linfoproliferativo T en marzo de 2018. La aglutinación de partículas para el diagnóstico de HTLV-1 fue reactiva. El paciente fue derivado al Hospital Universitario Austral en la provincia de Buenos Aires. Al ingreso presentaba leucocitosis absoluta ($41.6 \times 10^9/l$) con linfocitosis ($24.4 \times 10^9/l$), LDH 389 U/l, calcemia normal, adenomegalias mediastinales, inguinales y derrame pleural bilateral. Evolucionó con distrés respiratorio secundario a su neumonía, con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica. El estudio del lavado bronquioalveolar confirmó criptococosis, por lo que inició tratamiento antifúngico.

Se confirmó el diagnóstico de HTLV-1 en el Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA por nested-PCR (detección de fragmentos del gen viral *pol* y *tax*). Se

observó proliferación de células linfoides atípicas con núcleos característicos “en flor” en extendido de sangre periférica (Fig. 1). Este resultado, la clínica, el fenotipo por citometría de flujo (95.7% células linfoides CD3+d, CD4+, TCR $\alpha\beta$ +, TCR $\gamma\delta$ -, CD7-, CD2+, CD5+ CD25+, CD 28+, CD45RO, HLA-DR), y la biopsia de piel confirmaron el diagnóstico de ATLL aguda. Debido al estado crítico del paciente, no se pudo comenzar con el tratamiento antileucémico específico, ya que a las tres semanas falleció.

A partir del caso índice, se realizó el diagnóstico para HTLV-1/2 a su esposa residente en El Crucero y a 5 de sus 9 hermanos: un hombre residente en Yacu Hurmana y cuatro mujeres residentes en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA). Su esposa y 4 de sus hermanos resultaron HTLV-1 positivos, y una hermana fue negativa. Previamente, dos hermanos en 2005 y la esposa de uno de ellos en 2010 habían sido diagnosticados con HTLV-1 al donar sangre en el Sanatorio San Roque (Santiago del Estero). Una hermana fallecida en CABA por leucemia linfocítica T a los 67 años en enero 2018, con antecedentes de cáncer de mama y cáncer de tiroides, también era HTLV-1 positiva. Un hermano de 59 años residente en Santiago del Estero y 8 hijos de padres positivos, aún no han sido estudiados (Fig. 2). Al realizar el análisis filogenético se identificó el subtipo Cosmopolita y el subgrupo Transcontinental (aA) de HTLV-1.

Discusión

En Argentina, el HTLV-1 virus circula en todas las regiones y en distintas poblaciones siendo el Cosmopolita, Transcontinental (a/A) el mayoritario, como se observó en este caso. En áreas no endémicas, los casos esporádicos de enfermedades asociadas se dan generalmente en individuos provenientes o en relación con personas infectadas de áreas endémicas, como sucede también en Uruguay^{4,9}. La tasa de supervivencia global de la forma ATLL aguda varía entre 4 a 9 meses y de 34 meses a

Fig. 1.– Presencia de linfocitos T atípicos con núcleo irregular denominados “células en flor” característicos de ATLL en extendido de sangre del paciente.

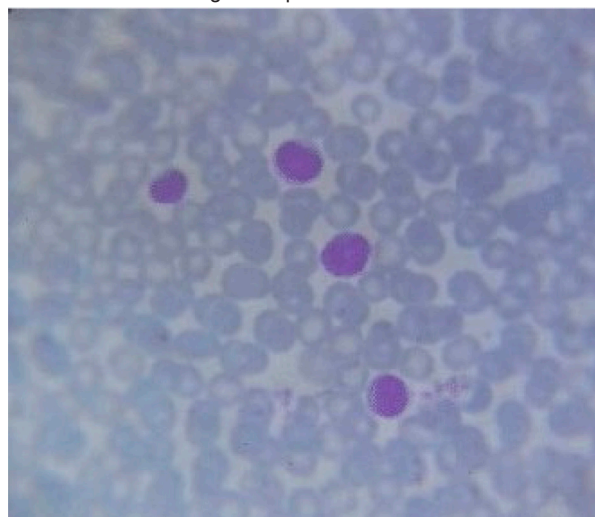
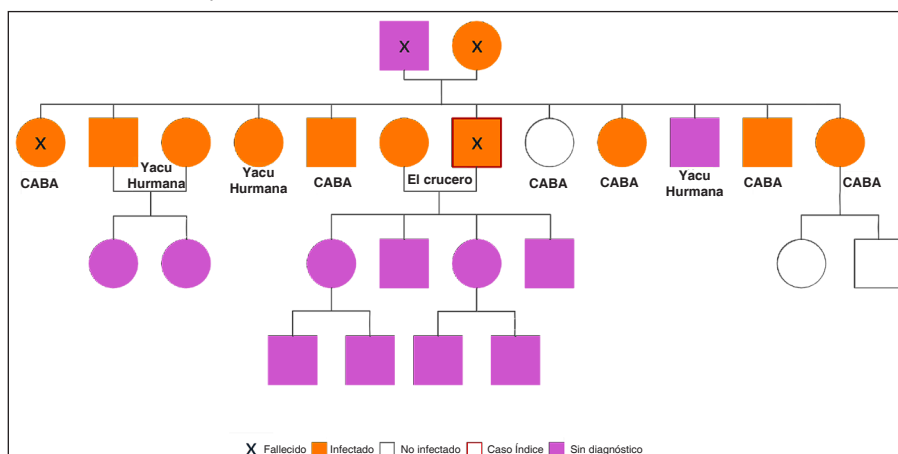


Fig. 2.– Filograma de la familia estudiada representando a padres, hermanos cónyuges y descendientes a partir del caso índice



más de 5 años para las otras formas. La mayoría de los casos han sido comunicados en la vida adulta después de una larga latencia y debido a lactancia prolongada por madres infectadas¹⁰. Nuestro grupo ha publicado un caso de ATLL crónica con un curso favorable en un joven diagnosticado en 2015 que comenzó con lesiones de piel y había adquirido el virus a través de transfusión en CABA en 1997 al nacer cuando aún no era obligatoria la detección de HTLV en los bancos de sangre¹¹. Se destaca la importancia de considerar la posibilidad de transmisión de este retrovirus por transfusión teniendo en cuenta las políticas transfusionales de cada país. En 2015 se comunicó el primer caso de ATLL debido a transmisión sexual¹². Para el seguimiento de los casos positivos asintomáticos se recomiendan los análisis de rutina, hematológicos y el seguimiento mediante carga proviral¹³.

El diagnóstico rápido y certero representa un desafío, pues se debe sospechar el HTLV-1 en regiones no endémicas y este virus no se encuentra incluido en ningún programa de salud. Para el caso de Santiago del Estero, no existen informes epidemiológicos previos documentando la circulación del HTLV-1/2. El diagnóstico precoz influye directamente en la supervivencia del individuo porque, a diferencia de otras leucemias, el tratamiento estándar de inicio para la ATLL aguda y crónica consiste en la combinación de IFN- α 2b con AZT. En octubre de 2018, la comunidad de expertos en HTLV-1 de todo el mundo respaldaron la carta abierta del Dr. Gallo dirigida al Director General de la OMS solicitando que se incluya al HTLV dentro de las normativas internacionales, destacando su importancia¹⁴. Además, se declaró el 10 de noviembre como Día Mundial del HTLV. En el 2019 se publicó un documento sobre el consenso internacional para el tratamiento de la ATLL generado por profesionales expertos en HTLV-1 de varios países¹⁵. Este estudio evi-

denció la presencia, tanto del HTLV-1 como de ATLL, en la provincia de Santiago del Estero, resaltando la importancia de sospechar de esta infección y sus enfermedades asociadas, aún en áreas no endémicas.

Agradecimientos: A la empresa BIOARS SA que, desde hace años colabora con la donación de ELISAs para la realización del diagnóstico de HTLV en nuestro instituto. A todos los técnicos del área asistencial de HTLV. Un especial agradecimiento a todos los pacientes y familiares, particularmente a Ema Moyano quien colabora activamente con nuestro grupo en la difusión de HTLV.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Li HC, Fujiyoshi T, Lou H, et al. The presence of ancient human T-cell lymphotropic virus type I provirus DNA in an Andean mummy. *Nat Med* 1999; 5: 1428-32.
2. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol* 2012; 3: 388.
3. Einsiedel L, Spelman T, Goeman E, et al. Clinical associations of human T-lymphotropic virus type 1 infection in an indigenous Australian population. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8:e2643.
4. Biglione MM, Berini CA. Aportes y consideraciones sobre la infección por los virus linfotrópicos-T humanos tipo 1 y 2 en Argentina. *ASEI* 2013; 21: 84-94.
5. Berini CA, Delfino C, Torres O, et al. HTLV-1 cosmopolitan and HTLV-2 subtype b among pregnant women of non-endemic areas of Argentina. *Sex Transm Infect* 2013; 89: 333-5.
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. Utsunomiya A, Choi I, Chihara D, et al. Recent advances in the treatment of adult T-cell leukemia-lymphomas. *Cancer Sci* 2015; 106: 344-51.

8. Bazarbachi A, Plumelle Y, Ramos JC, 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.
9. Boada M, Grille S, Brugnini A, et al. Un caso de leucemia/linfoma de T del adulto en Uruguay. *Medicina (B Aires)* 2017; 77: 235-8.
10. 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.
11. Berini C, Cánepa C, Ruggeri M, et al. Transmisión parenteral del virus linfotrópico T humano tipo 1: ¿es un factor de riesgo a considerar para el desarrollo de la leucemia a células T del adulto? *Revista Argentina de Transfusión* 2016; 3: 195-6.
12. 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; 2: ofv032.
13. Hodson A, Laydon DJ, Bain BJ, et al. Pre-morbid human T-lymphotropic virus type I proviral load, rather than percentage of abnormal lymphocytes, is associated with an increased risk of aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Haematologica* 2013; 98: 385-8.
14. Martin F, Tagaya Y, Gallo R. Time to eradicate HTLV-1: an open letter to WHO. *Lancet* 2018; 391:1893-4.
15. Cook LB, Fuji S, Hermine O et al. Revised adult T-cell leukemia-lymphoma International Consensus Meeting Report. *J Clin Oncol* 2019; 37: 677-87.