

# LEUCEMIA/LINFOMA DE CELULAS T DEL ADULTO. REVISION DE LA LITERATURA Y SITUACION EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL VALLE, CALI, COLOMBIA

ABRAHAM BLANK \*  
VLADIMIR ZANINOVIC M. \*\*

## RESUMEN

Se revisan los primeros pasos en la investigación de la leucemia-linfoma de células T del adulto (ATL), la clasificación de los retrovirus y las generalidades del virus linfocitotrópico humano (HTLV-I) de la ATL. Se presentan los medios de transmisión del virus HTLV-I, los hallazgos clínicos y de laboratorio y la clasificación de los tipos de la ATL.

Se informa sobre los primeros 14 casos de ATL diagnosticados en el Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia, y se hacen algunas consideraciones epidemiológicas. En vista de que la mayoría de los casos de ATL corresponde a pacientes de raza negra del sur de la costa del Pacífico, se sugiere que esta zona es endémica no sólo de paraparesia espástica tropical (PET) asociada al HTLV-I, sino que también lo es de ATL asociada al HTLV-I.

## INTRODUCCION

**H**an pasado menos de 20 años desde que una nueva entidad clínica, la leucemia/linfoma de células T del adulto (ATL), fue propuesta a la comunidad científica internacional por el Dr. K. Takatsuki en el Japón<sup>1</sup>. En este corto lapso, gracias a los recursos tecnológicos disponibles y a la tenacidad de varios grupos de trabajo, se

adelantó mucho en el conocimiento de esa entidad. Se determinó su espectro clínico, se clarificó la participación de un retrovirus en su génesis (el virus linfotrópico humano tipo I/HTLV-1) y se realizaron grandes estudios epidemiológicos que han dado luz sobre cómo intervenir para evitar su aparición.

El presente trabajo tiene por objeto hacer una revisión de la información disponible sobre ATL en vista de que en la costa pacífica colombiana existen áreas con una alta prevalencia de seropositividad contra el HTLV-1, retrovirus causal de la ATL y de la paraparesia espástica tropical (PET).

**Retrovirus:** Los retrovirus se definen como virus RNA que contienen una polimerasa DNA dependiente de RNA (transcriptasa reversa) y se replican por una transcripción reversa del RNA a un DNA de doble cadena. El DNA proviral se integra al DNA celular y subsecuentemente el RNA genómico viral y el RNA mensajero pueden transcribirse del DNA proviral por la polimerasa celular. Los viriones geman de las membranas celulares<sup>2</sup>.

\* Hospital Universitario del Valle, Departamento de Medicina Interna. Apartado Aéreo 8176. Cali, Colombia.

\*\* Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna. Facultad de Salud, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

La clasificación de los retrovirus es la siguiente:

Familia:	Retroviridae
Subfamilia:	Oncoviridae Lentiviridae Spumaviridae

**Virus HTLV-1.** El virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) pertenece al tipo C de los oncovirus. Este virus fue inicialmente aislado y caracterizado en 1980 en un paciente en Estados Unidos con diagnóstico probable de linfoma cutáneo de células T<sup>3</sup>. En la Tabla 1 se destacan algunos datos importantes en la cronología de la relación HTLV-1 y ATL.

La infección por HTLV-1 de los linfocitos CD4+ se asocia con un estado permanente de expresión del receptor de interleuquina 2 (IL-2R) en una cantidad importante en la superficie celular. Este virus codifica una proteína de 40 KiloDaltons (KDa) llamada Tax (Trans-acting regulatory protein) que activa la expresión de genes bajo el control del long-term repeat (LTR), y tiene la habilidad para inducir la transcripción de varios genes celulares incluyendo el receptor 2 alfa de IL-2R que regula la proliferación de células T. Los efectos del Tax, que salta los controles normales intracelulares, aseguran la expresión transitoria del gene IL-2R. Los efectos de la proteína Tax en el gene IL-2R promueven la proliferación autocrina de células infectadas durante la fase temprana de crecimiento que sigue inmediatamente la infección viral<sup>4</sup>.

**Transmisión del HTLV-1.** Estudios realizados principalmente en Japón, Estados Unidos, Jamaica y Colombia con el respaldo del Grupo Científico en Infecciones por HTLV-1 y Enfermedades Afines, formulan las cuatro vías conocidas de transmisión del HTLV-1:

a. Madre a hijos (vertical). Se considera que la lactancia juega un papel importante en esta vía de transmisión. Se calcula la eficiencia de la transmisión por esta vía en 15% a 25%. No se conocen bien los factores que determinan el riesgo de infectarse por esta vía. Desarrollan anticuerpos contra el virus 50% de los niños hijos de madres portadoras de HTLV-1 mayores de 20 años, y 10% de los hijos de madres menores de 20 años. El riesgo de infectarse por esta vía se atribuye a la presencia de linfocitos con antígenos virales en la leche materna<sup>5</sup>.

b. Transfusión sanguínea (horizontal): La transfusión es un método eficiente para transmitir el HTLV-1. Se estima en 40% el riesgo de seroconversión luego de trasfudir una unidad de sangre seropositiva, con un promedio de seroconversión de 2 meses<sup>6</sup>. En áreas endémicas de infección por HTLV-1 en donde se realizaron controles en los bancos de sangre, se encontró una disminución de los casos de PET atribuible a infección por transfusión<sup>7</sup>. Se ha encontrado que se transmite el HTLV-1 al transfundir productos sanguíneos celulares (sangre completa, eritrocitos, plaquetas y preparados de leucocitos). Se considera que la transmisión a través de concentrados de factores de coagulación liofilizados es muy baja. Son conocidos los casos de paraparesia espástica secundaria a la infección por HTLV-1 post-transfusión. Se desconoce la aparición de ATL por transfusiones<sup>7-9</sup>.

c. Transmisión intravenosa por agujas (horizontal). En áreas de Europa y Estados Unidos se ha encontrado una mayor prevalencia de seropositividad para HTLV-1 en drogadictos endovenosos<sup>10</sup>.

d. Transmisión sexual (horizontal). Existe una mayor eficiencia en la transmisión de hombre a mujer que viceversa. La eficiencia de transmisión de hombre a mujer se estima en 60.8% mientras que de mujer a hombres es 0.4% para un período de 10 años. Algunos estudios concluyen que las úlceras en el pene o la sífilis intercurrente pueden aumentar el riesgo de infección en el hombre. Se sugiere que se necesita un contacto sexual repetido para infectarse<sup>11</sup>.

**Papel etiológico del HTLV-1.** La gran mayoría de casos de ATL ocurre en pacientes que tienen anticuerpos contra el HTLV-1. Sólo escasos pacientes desarrollan ATL sin tener anticuerpos contra el virus. Las áreas con alta incidencia de ATL corresponden también a áreas con alta prevalencia de seropositividad para el HTLV-1 al igual que las áreas endémicas de la PET<sup>12</sup>.

El encontrar casos de ATL no relacionados con HTLV-1, el largo período de latencia entre la infección por el virus y el desarrollo de la ATL y la baja ocurrencia de ATL entre la gran cantidad de portadores del virus, hacen pensar que existen otros factores involucrados en la génesis de la ATL<sup>13</sup>. Se han encontrado anomalías cromosómicas (traslocaciones e inversiones) del cromosoma 14 a nivel de la banda 14q11 en pacientes japoneses con ATL. Esto sugiere que el HTLV-1 no

sea leuquemogénico per se sin que juegue un papel importante en ella, similar al papel del virus Epstein-Barr en el linfoma de Burkitt al expandir la población de linfocitos a riesgo de desarrollar traslocaciones cromosómicas específicas<sup>14,15</sup>.

**Aspectos clínicos y de laboratorio de la ATL.** La ATL ha sido caracterizada tanto por la clínica como por el laboratorio. El descubridor de esta entidad es K. Takatsuki en Japón.

El rango de edad de aparición varía entre la tercera y la octava décadas de la vida. Los pacientes del Hospital Universitario del Valle (HUV), en Cali, Colombia, oscilan entre 21 y 60 años. El promedio del inicio de las ATL es de 65 años según estudios en Japón. En el suroccidente colombiano es mucho más bajo (38.5 años). La relación hombre-mujer es de uno a uno.

El cuadro clínico clásico comprende: adenopatías, 77% a 86%; hepatomegalia, 47% a 72%; esplenomegalia, 25% a 51%; y lesiones en la piel, 49% a 53%, las cuales generalmente corresponden a infiltración epidérmica, subcutánea y dérmica en forma de pápulas. El leucograma varía entre 10.000 y 500.000 células por mm<sup>3</sup>; se encuentran células leucémicas con núcleo indentado o lobulado, hipercalcemia de 28% a 40%, y más frecuentemente hipercalcemia. Otros síntomas son dolor abdominal, diarrea, derrames pleurales, ascitis, tos y expectoración<sup>16</sup>.

Se considera que la ATL, al igual que otras malignidades, pueden cursar con eosinofilia mediada por linfoquinas producidas por las células malignas<sup>17</sup>. El espectro clínico de la ATL es amplio y por esto varios autores dividen la entidad en 5 tipos a saber:

1. Aguda. Corresponde al prototipo. Puede cursar también subaguda. Generalmente es resistente a la quimioterapia y los enfermos mueren rápidamente. Es factor de mal pronóstico encontrar elevados los siguientes parámetros paraclínicos: leucograma, bilirrubinas, calcemia y dehidrogenasa láctica (LDH).
2. Crónica. Se considera que es una forma de leucemia linfocítica crónica de células T (T-CLL), en la cual las células leucémicas contienen el DNA proviral del HTLV-1. Se ha relacionado con linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y elevación de la LDH. No se asocia con hipercalcemia ni hiperbilirrubinemia.

3. Latente (Smoldering). Se caracteriza por pocas células de ATL en el extendido periférico (0.5% a 3%) por un largo tiempo de evolución. Con frecuencia los pacientes tienen lesiones cutáneas y/o lesiones que hacen que se solicite un hemograma. Usualmente no se encuentran linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, infiltración de la médula, hipercalcemia ni aumento de la LDH.

4. Crisis. Indica la progresión de la forma crónica o latente a la forma aguda.

5. Linfoma. Hay ausencia de células leucémicas en sangre periférica; es considerada una forma de linfoma maligno de células T asociado a HTLV-1. La histología de los nódulos linfáticos es la de un linfoma no Hodgking difuso. Generalmente la LDH y la calcemia están elevadas. Hay pacientes en un estado transicional que no permite clasificarlos en ninguno de estos tipos<sup>16,18,19</sup>.

La infección por HTLV-1 produce un grado de inmunodeficiencia y puede contribuir a aumentar el riesgo de desarrollar otras malignidades y otras enfermedades<sup>20,21</sup>.

El estudio de la hipercalcemia ha sido motivo de gran interés. Se ha demostrado que no todas las líneas celulares de linfocitos infectados por HTLV-1 son capaces de producir 1,24 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>22. Las características clínicas del metabolismo del calcio en la ATL son las mismas que en la hipercalcemia humoral de las malignidades. Se piensa que la elaboración de una sustancia con actividad similar a la hormona paratiroidea (PTH) por parte de las células ATL pueda ser el mecanismo por el cual se desarrolla hipercalcemia en la ATL. También se ha involucrado la interleuquina 1 como otro factor adyuvante<sup>23,24</sup>. La sobrevida de los pacientes con ATL aguda y crónica oscila entre 2 semanas y 1 a 2 años.

**Diagnóstico de ATL.** El diagnóstico de ATL usualmente es sugerido por las características clínicas y hemotológicas. Se confirma al encontrar anticuerpos en suero contra HTLV-1 y marcadores fenotípicos característicos en las células leucémicas. En casos dudosos se debe confirmar el genoma del provirus HTLV-1 en las células leucémicas.

Se cree que las células ATL se originan de las células T maduras CD4-positivas (ayudadoras/inductoras). En general estas células expresan positividad para CD2,

CD3, CD4, HLA-DR y IL-2R (receptor de interleuquina 2). Usualmente son negativas para CD8 y CD1. La reducción del nivel de CD3 y expresión de CD4 y HLA-DR indican un estado inactivado de las células ATL.

**ATL en el suroccidente colombiano.** En Colombia no se conocen casos de ATL asociados con HTLV-1 diferentes a los publicados y referenciados en esta revisión. En los trabajos de Duque et al.<sup>25</sup> y Ramírez et al.<sup>26</sup> se buscaron anticuerpos contra HTLV-1 en pacientes a quienes se les diagnosticaba leucemia o linfoma no Hodgkin durante el tiempo del estudio.

Por fortuna, el Banco de Sangre del HUV ya implementó de rutina la prueba para encontrar anticuerpos contra el HTLV-1 en los productos sanguíneos recibidos y está a disposición del cuerpo médico en los casos solicitados. El Banco de Sangre de la Cruz Roja de Cali, realiza esta prueba desde hace un año y medio.

Son hasta ahora 14 los casos de ATL diagnosticados en el HUV, 5 de ellos en este semestre de 1990. Es claramente conocido que hay áreas en la costa pacífica colombiana con una alta seroprevalencia de títulos para HTLV-1. También es claro que sus poblaciones poseen una alta prevalencia de PET, entidad relacionada con la infección por HTLV-1. Al igual que en Japón, existe una alta correlación entre una alta seroprevalencia de títulos para HTLV-1 y una alta incidencia de PET y ATL. Son escasos los casos de PET y ATL en áreas no endémicas para HTLV-1. Son pocos los casos de ATL informados, pero cuando se buscan se encuentran. Es mandatorio realizar estudios para determinar la real incidencia de ATL en Colombia. Están dadas las condiciones para tener una alta incidencia de ATL, además de la PET.

El promedio de edad de los pacientes colombianos es de 38.5 años, siendo casi 20 años menor que el encontrado en Japón (Tabla 2). En estos pacientes no se han realizado estudios familiares. El caso 6 es el de un hombre de 33 años cuya madre de 54 años tenía PET desde los 47 años. El caso 10 corresponde a una ATL solapada (smoldering ATL) acompañada de polimiositis y trastorno del metabolismo del calcio. El caso 12 es el de un médico cuya madre y hermanos (uno de ellos gemelo) son seronegativos. Su esposa es seropositiva. Se encontró hipercalcemia en los casos 10, 11, 12, 13 y 14 al igual que aumento de la LDH. Se sigue la norma del mal pronóstico en casi todos los pacientes, a excepción del caso de ATL latente.

## SUMMARY

BLANK, Abraham and ZANINOVIC M., Vladimir. Adult T cell leukemia-lymphoma. Bibliography revision and situation at the University Hospital of Cali, Colombia.

Main chronological steps on the investigation of adult T cell leukemia-lymphoma (ATL) are revised as well as the classification of retrovirus. Some general aspects of HTLV-1, the transmission ways and the clinical and laboratory findings of ATL are presented.

The epidemiological findings of the first 14 cases of ATL at the University Hospital of Cali, Colombia, are discussed. Because most ATL patients are black natives from the south Pacific coast of Colombia where tropical spastic paraparesis (TSP) associated to HTLV-1 is endemic, we conclude that the south Pacific coast is also endemic for ATL. These data are similar to the ones found in Japan.

## REFERENCIAS

1. TAKATSUKI K, La Leucemia de células T del adulto 159-161, En: Retrovirus Humanos, Editor Vladimir Zaninovic, Feriva Editores, 1989, Cali.
2. JHONSON RT, Mc Arthur Jc, Narayan O; Retroviruses: Classification, Biology and disease capacity FaseB 2:2970-2981,1988.
3. POIESZ BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and Isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci USA, 1980, 77:7415-7419.
4. GREENE W, Bohnlein E, et al. HIV-1, HTLV-1 and Normal T-cell Growth: Transcriptional strategies and surprises. Immunology Today, Vol. 10 No. 8, 272-278, 1989.
5. TAJIMA K. Malignant Lymphomas in Japan: Epidemiological Analysis of adult T-cell leukemia/Lymphoma (ATL). Cancer and metastasis reviews 7: 223-241, 1988.
6. MANS A. Epidemiology of Human T-cell lymphotropic virus type I in the caribbean and latin america. Work-shop study. Retrovirus Infections of the Nervous System. 1-14 Montego-Bay (Jamaica), May 7, 1990.
7. OSAME M. Janssen R. Hubota H. et. al. Nationwide survey of HTLV-1-associated myelopathy tropical paraparesis in Japan: Association with blood transfusion. Accepted to annals of neurology on January 30, 1990.
8. LARSON C. Taswell H. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) and blood transfusion. Mayo Clin. Proc. 63: 869-875, 1988.
9. GOUT O, Baulac M, Gessain A. et al. Rapid development of myelopathy after HTLV-1 infection acquired by transfusion during cardiac transplantation. NEJM, 322 No. 6, 383-387, 1990.
10. WORLD HEALTH ORGANIZATION, Scientific group on HTLV-1 infections and associated diseases-report. Kagoshima - Japan, Dec 1988.

11. MURPHY E, Figueroa P, Gibbs W, et al. Sexual transmission of human T-Lymphotropic virus type I (HTLV-1).
12. TAJIMA K, Kamura S, Ito S, et al. Epidemiological features of HTLV-1 carriers and incidence of ATL in an ATL-endemic island: A report of the Community-Based cooperative study in Tsushima-Japan. *Int J Cancer* 40, 741-746, 1987.
13. OKAMOTO T, Ohno Y, Tsugane S, et al. Multi-step carcinogenesis model for Adult T-cell leukemia. *Jpn J Cancer Res.* 80, 191-195, 1989.
14. ERIKSON J, Williams D, Fianan J, et al. Locus of the  $\alpha$ -Chain of the T-cell receptor is split by chromosome translocation in T-cell leukemias. *Science* 229-784-786, 1985.
15. MCKUSICK V. The morbid anatomy of the human genome. A review of gene mapping in clinical medicine. *Medicine*, 665 No. 4, 237-296, 1987.
16. TAKATSUKI K. Adult T-cell leukemia (ATL): An overview in: HTLV-1 and the nervous system, 57-63, 1989. Alan R. Uss, Inc.
17. VUCKELIA S, Weiss R, Perry D, et al. Eosinophilia associated with Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer* 62: 1527-1530, 1988.
18. YAMAGUCHI K, Nishimura H, Kohrogi H, et al. A proposal for smoldering Adult T-cell leukemia: A clinicopathologic study of live cases. *Blood* Vol. 62 No. 4 758-766
19. KINOSHINA K, Amayasaki T, Ikeda S. Preleukemic state of Adult T-cell leukemia: Abnormal T Lymphocytosis induced by HTLV-1. *Blood*, Vol. 66 No. 1 120-127.
20. KANTOR A, Curtis R, Vunderheid E, et al. Risk of second malignancy after cutaneous T-cell lymphoma, *Cancer* 63: 1612-1615, 1989.
21. TAGAUCHE H, Daibata M, Kitayama T, et al. Generalized lymph node metastasis of early uterine cancer in an HTLV-1 carrier.
22. REICHEL A, Koeffler P, Norman A. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *NEJM*, 320 No. 15 980-991, 1990.
23. FUKUMOTO S, Matsumoto T, Ikeda K, et al. Clinical evaluation of calcium metabolism in ATL. *Arch intern Med.* 148, 921-925, 1988.
24. FUKUMOTO S, Matsumoto T, Watamabe T, et al. Secretion of PTH-like activity from human T-cell lymphotropic virus type I-infected lymphocytes.
25. DUQUE E, Correa P, Blattner W, et al. Neoplasias linfoides asociadas con anticuerpos contra el virus humano de células T en Colombia. *Colombia Médica*, Vol. 16 No. 1, 1985 4-8.
26. RAMIREZ H, Duque E, Levin A, et al. Neoplasias de células T y virus HTLV-1 en el suroccidente colombiano. *Colombia Médica*, Vol 20 No. 2 28-41, 1989.

Tabla 1. Algunos Datos Cronológicos de la ATL

Año	Autor(es)	Aporte	País
1973	K. Takatsuki	Descubre la ATL	Japón
1977	K. Takatsuki	Se acepta la ATL como una nueva entidad clínica	Japón
1980	B. Poiesz Y. Hinuma	Aislan el HTLV-1	USA Japón
1982	M. Yoshida	Demuestra la asociación entre HTLV-1 y ATL	Japón
1985	E. Duque et al.	Describen los primeros casos de ATL en Cali	Colombia
1987-88	K. Tajima et al.	Epidemiología de la ATL en Japón	Japón

Tabla 2. Leucemias y Linfomas de Células T Asociadas al HTLV-1.  
HUV, Cali, Colombia, 1990

Autores	Paciente No.	Edad	Sexo	Raza	Procedencia	Ambiente	Tipo ATL
Duque et al. 1985	1	21	F	Mestiza	Tuluá	V.del Cauca*	Linfoma
	2	42	F	Mestiza	B/ventura	Pacífico	Linfoma
	3	50	M	Negra	Micay	Pacífico	Crisis ATL
	4	25	M	Negra	B/ventura	Pacífico	Linfoma
Bravo & Barreto, 1987	5	32	M	Negra	B/ventura	Pacífico	Linfoma
Zaninovic 1988	6	33	M	Mestiza	Cali	V. del Cauca	Linfoma
Ramírez et. al. 1989	7	45	M	Negra	Barbacoas	Pacífico	Crisis ATL 1989
	8	37	F	Mestiza	Cali	V. del Cauca	Linfoma
	9	28	M	Mestiza	Cali	V. del Cauca	Crisis ATL
Blank & Zaninovic 1990	10	57	F	Negra	P.Tejada	V. del Cauca	Solapada
	11	31	F	Negra	Micay	Pacífico	Crisis ATL
	12	40	M	Negra	B/ventura	Pacífico	ATL aguda
	13	60	F	Negra	Tumaco	Pacífico	Linfoma
	14	34	M	Mulato**	Buga	V. del Cauca	Crisis ATL

\* 1000 m sobre el nivel del mar

\*\* Mezcla de negro y blanco