

# Células de tipo Sézary en leucemia/linfoma T del adulto

## Adult T cell leukemia-lymphoma associated with HTLV-1 infection

Caballero D<sup>1</sup>, Rapan L<sup>1</sup>, Vallejo RE<sup>2</sup>, De la Hoz C<sup>1</sup>, Mejía M<sup>1</sup>, Kohan D<sup>3</sup>, Iastrebner M<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Sanatorio Sagrado Corazón. Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Hospital Español de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Laboratorio Citomlab. Buenos Aires, Argentina.

danaycaballero@outlook.com

Fecha recepción: 05/11/2019

Fecha aprobación: 31/3/2020



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 24 N° 1: 81-85

Enero - Abril 2020

**Palabras claves:** Leucemia Linfoma T, Virus HTLV-1, Criptococosis.

**Keywords:** T cell leukemia-lymphoma, human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1), cryptococcosis.

### Introducción

La leucemia/linfoma T del adulto (LLTA) es un subtipo de neoplasia de células T periféricas que deriva de linfocitos T CD4 infectados por el virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV1)<sup>(1-3)</sup>. Fue descrita por primera vez en Japón en 1977 y se caracteriza por su mal pronóstico<sup>(4)</sup>.

El HTLV1 fue el primer retrovirus descrito en 1980 en un paciente con linfoma cutáneo T. Existen entre 10 y 20 millones de personas afectadas en el mundo, aumentando la prevalencia en zonas endémicas hasta un 15%, como es el caso de Japón, África, Melanesia e Islas Seychelles. En Latinoamérica y Argentina, donde también es endémico, la prevalencia es del 5%<sup>(4)</sup>. Por lo general la infección es asintomática y sólo un 3-5% de las personas infectadas desarrollan LLTA<sup>(5-6)</sup>. Se transmite por contacto sexual, vía parenteral y de madre a hijo en etapa perinatal y de lactancia materna<sup>(4)</sup>. El período de la-

tencia de la infección es de 20 a 50 años, variando según la región geográfica, con un promedio de 40 años en Sudamérica<sup>(1,4,6,7)</sup>. El HTLV1 conduce a la transformación clonal y a la expansión de células T activadas CD4 y CD25 positivas, constituyendo el primer evento de un fenómeno de pasos múltiples en el proceso de leucemogénesis, en el que también participan factores epigenéticos y genéticos constitucionales o adquiridos<sup>(1,5)</sup>.

Se presenta el caso de un varón con LLTA e infección con HTLV1 que expone dificultades diagnósticas por una morfología inhabitual.

### Caso clínico

Varón de 53 años, de Misiones, al que, por presentar lesiones máculo papulares y nódulos hiperpigmentados en piel, se le realizó biopsia un mes previo a la consulta, arrojando el diagnóstico de linfoma T CD4+ de células pequeñas y medianas, con mi-

cosis fungoide como diagnóstico diferencial. Se internó por síndrome confusional, pérdida de peso y progresión de las lesiones cutáneas. El laboratorio evidenció Hb: 15,2 gr/dL, leucocitos 46.530/mm<sup>3</sup>, linfocitos 5.200/mm<sup>3</sup>, plaquetas 374.000/mm<sup>3</sup>, creatinina 1,6 mg/dL, calcemia 16,4 mg/dL, LDH 386 U/L. HIV no reactivo. RMN y estudio del LCR normales. TC de tórax y abdomen: imagen lítica en rama isquiopubiana izquierda. Frotis de sangre periférica: 12% de linfocitos con núcleo cerebriforme. Medulograma: 6% de linfocitos de tamaño mediano a pequeño con núcleo cerebriforme (Figura 1).

Citometría de flujo (CMF) de médula ósea (MO): 21% linfocitos T de fenotipo maduro y patológico CD4+, CD3s-, CD3c+ binodal, CD8-, CD5+, CD7+ homogéneo, CD2+int, CD16-, CD56-, CD26-, CD38+/- heterogéneo. Anatomía patológica de MO: infiltración por linfoma T (Figuras 2 y 3).

La inmunohistoquímica marcaba el CD3+ 15% (Figura 4).

Rearreglo del receptor de células T (TCR) positivo. La hipercalcemia fue tratada, con mejoría del cuadro neurológico. Se le inició corticoterapia en plan de quimioterapia (QT).

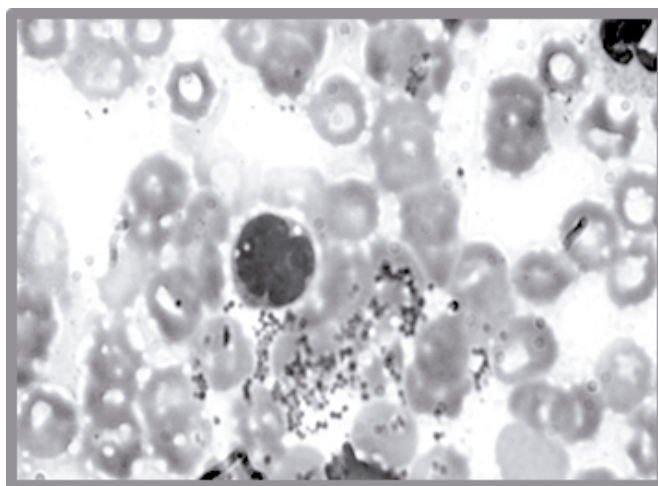
Evolucionó con deterioro del sensorio, cefalea y diplopía. LCR: GB 16/mm<sup>3</sup>, 80% mononucleares, glucosa 39 mg/dL, proteínas 170 mg/dL, tinta china positiva, antígeno criptococo positivo. Hemocultivos: *Criptococo neoformans grubii*. La criptococosis fue tratada con anfotericina B y fluconazol. Luego de la mejoría infectológica inició QT con esquema CHOP. Presentó un segundo episodio de

criptococosis meníngea luego del primer ciclo de QT. Se evidenciaron células T patológicas CD4+ en un nuevo estudio del LCR, con RMN normal, por lo que se interpretó como compromiso leptomeníngeo por linfoma. Por presentar infecciones oportunistas recurrentes se revaluó el diagnóstico: serología HTLV1 positiva. CMF de SP: CD25 positivo. Se concluyó el diagnóstico de LLTA asociado a HTLV1, con morfología tipo Sézary. Continuó esquema CHOP y QT intratecal con respuesta parcial luego de tercer ciclo. Falleció por neumonía grave y progresión de enfermedad antes de completar el sexto ciclo.

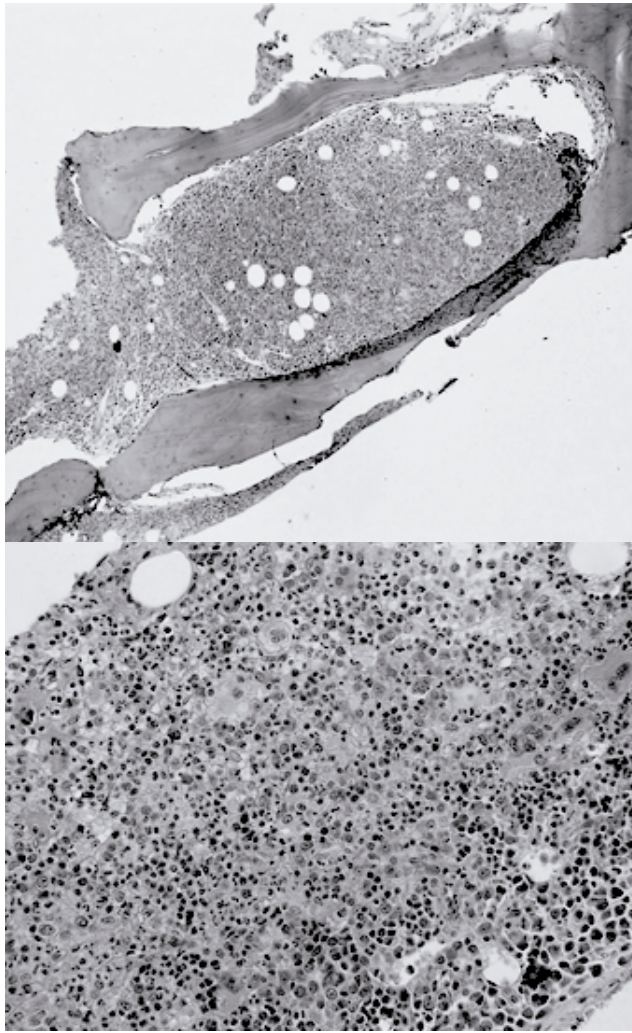
### Discusión

El diagnóstico de LLAT se basa en la presentación clínica, la morfología y el inmunofenotipo de las células malignas, debiendo confirmarse en todos los casos la infección por el retrovirus HTLV1. Debido a su baja prevalencia se requiere un alto índice de sospecha. El 60-80% de los pacientes presenta hipercalcemia como fenómeno paraneoplásico y las infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis*, la estrongiloidosis maligna y la criptococosis diseminada, son frecuentes<sup>(3,7)</sup>. La OMS reconoce 4 subtipos de LLAT (Tabla 1) con las principales características que las distinguen<sup>(1-3,7,8)</sup>.

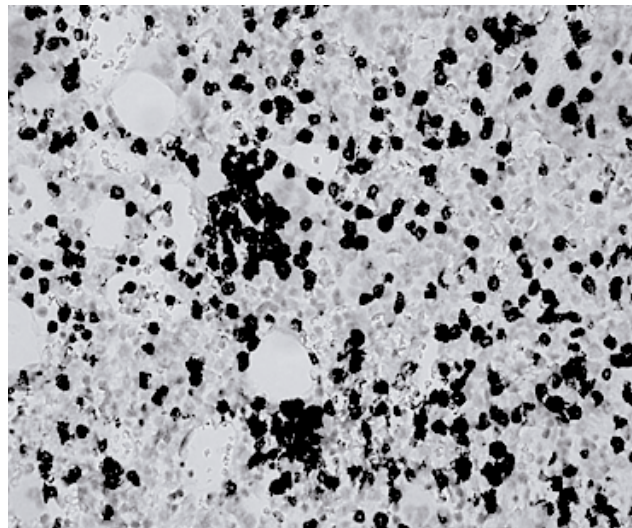
La forma crónica se divide en favorable y desfavorable, con una media de supervivencia de 2 a 5 años en el primer grupo y de sólo meses en el segundo. Se consideran desfavorables los pacientes que tienen uno de los siguientes factores: albúmina baja,



**Figura 1.** Linfocito con núcleo de aspecto cerebriforme en medulograma. May Grunwald Giemsa, 100x.



**Figuras 2 y 3.** Anatomía patológica de médula ósea. HE, 4x y 10x.



**Figura 4.** Inmunohistoquímica CD3 en biopsia de médula ósea.

**Tabla 1.** Clasificación de Shimoyama de LLTA

<b>Forma indolente:</b> menos frecuente, por lo general asintomática o con lesiones cutáneas o pulmonares, GB normales, linfocitos patológicos < 5%, sin hipercalcemia.
<b>Forma crónica:</b> 10% de los casos, con lesiones cutáneas, linfadenopatías pequeñas y linfocitosis absoluta. LDH normal o con elevación menor al 50%.
<b>Leucemia aguda:</b> 60% de los casos, con síntomas sistémicos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, LDH elevada y linfocitos patológicos en SP > 1%. Supervivencia de meses a pesar de QT y TALO. Son frecuentes las lesiones líticas óseas, lesiones en piel similares a micosis fungoide e infiltración de órganos como el SNC. Frecuente la hiperleucocitosis < 100.000/microL.
<b>Linfoma agudo:</b> 20% de los casos, con linfadenopatías, linfocitos patológicos SP < 1%. Es menos frecuente la hipercalcemia, las lesiones cutáneas y la hepatoesplenomegalia que en las formas agudas. Por lo general las adenopatías respetan el mediastino.

LDH o BUN elevados. Además se han propuesto la presencia de neutrofilia, más de 3 sitios extranodales, haber recibido QT y un índice de proliferación medido por Ki67 alto como factores de mal pronóstico. Es de señalar que, aun en presencia de masas ganglionares voluminosas, tener más de 1% de células circulantes catalogaría al paciente como portador de leucemia aguda. Por otro lado, si no hay compromiso histológico de órganos demostrado, se requiere al menos un 5% de células leucémicas circulantes para el diagnóstico de LLAT<sup>(3,7,8)</sup>.

Morfológicamente se reconocen 5 variantes, aunque la más característica, conocida como en forma de trébol o en flor, se ha considerado patognomónica y presenta núcleos polilobulados, cromatina homogénea y condensada, nucléolos pequeños o ausentes y citoplasma basófilo agranular. Las otras variantes incluyen la forma de células grandes, de células angioinmunoblásticas, de células anaplásicas y la menos descrita en la literatura que es la de células tipo Sézary<sup>(1,5,7)</sup>.

Por inmunomarcación las células expresan marcadores de linfocitos T como el CD2, CD4 y CD5, así como CD45RO, CD29 y TCR alfa/beta; siendo negativos para el CD7, CD8 y CD26. Es característica la disminución de la expresión de CD3. Los marcadores de activación como HLA-DP, DQ, DR e IL2 alfa (CD25) son positivos, típicamente con ausencia de deoxinucleotidil transferasa. El panel mínimo para el diagnóstico debe incluir el CD3, CD4, CD7, CD8 y CD25. El cariotipo suele mostrar múltiples alteraciones inespecíficas que incluyen la trisomía 3, trisomía 7, la pérdida del cromosoma X y las alteraciones de cromosomas 6 y 14<sup>(6,7)</sup>.

Las células leucémicas de LLTA son clonales y

albergan ADN proviral en sitios aleatorios de integración cromosómica<sup>(2)</sup>. Se desconoce el mecanismo por el cual el HTLV1 conduce al desarrollo del tumor, sugiriéndose que la oncoproteína Tax y la proteína HBZ juegan un rol esencial<sup>(2,5,7,8)</sup>. Tax es un activador potente de la transcripción y la señalización, al actuar sobre vías como NFκB, que es un factor transcripcional dependiente de AMPc; además, la proteína Tax conduce a la represión de TP53 y disrupción de reguladores del ciclo celular, como las ciclinas e inhibidores de ciclinas dependientes de quinasas<sup>(5,7)</sup>. La proteína HBZ evidencia la expresión génica de HTLV1, con un papel central en la leucemogénesis; así su expresión se correlaciona con la carga del provirus<sup>(7)</sup>. Las células neoplásicas en la LLAT pierden la expresión de la proteína Tax, asumiéndose que el efecto oncogénico de ésta ocurre en estadios tempranos de la enfermedad, siendo la proteína HBZ la encargada de perpetuar el proceso neoplásico<sup>(5)</sup>. Por otro lado, la secuenciación del genoma en pacientes con LLAT reveló mutaciones recurrentes de genes como el *PLCG1*, *PRKCB*, *CARD11*, *VAV1* e *IRF4*, que participan en la señalización del receptor de células T y conducen también a la activación de NFκB, vía crucial en la patogénesis de la enfermedad. Otras alteraciones encontradas incluyen las mutaciones del gen *RHOA*, del regulador epigenético *TET2* y de microRNA. Se plantea que la infección por el HTLV1 influye en la leucemogénesis a través de mutaciones o deleciones de *TP53*, *TP15* o *TP16* presentes en el 30-50% de los pacientes<sup>(2,5,7)</sup>.

No es posible prevenir el desarrollo de LLAT en pacientes infectados por el HTLV1, y las estrategias de prevención deben dirigirse a evitar la infección. Se

han identificado factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad en los pacientes infectados, que incluye la edad mayor a 40 años, carga proviral alta en células mononucleares de SP e historia familiar de LLAT<sup>(8)</sup>. En los pacientes asintomáticos con formas indolentes o en las crónicas favorables la estrategia de tratamiento consiste en la observación y el tratamiento antiviral con zidovudina/interferón-alfa, mientras que los pacientes con formas crónicas con factores desfavorables deben recibir QT tempranamente<sup>(9)</sup>. La respuesta a la QT suele ser pobre pues las células tumorales suelen expresar las proteínas MDR, muestran inestabilidad genómica y clones emergentes frecuentemente. Factores como la hipercalemia y las infecciones oportunistas derivadas de la inmunosupresión también empobrecen el pronóstico<sup>(7,9)</sup>. Los esquemas de QT propuestos incluyen: CHOP, CHOEP, DA-EPOCH, hyper-CVAD o VCAP-AMP-VECP. Si se dispone de donante la sugerencia es consolidar con TALO en primera remisión completa para prolongar la supervivencia global. Los ensayos clínicos constituyen una alternativa vá-

lida en pacientes recaídos/refractarios<sup>(1,7)</sup>.

El uso de antivirales y QT parece superior a QT sola en las formas agudas. El tratamiento de la leucemia aguda se inicia con zidovudina/interferón-alfa como inducción previa al esquema de QT, mientras que en el tratamiento del linfoma agudo se inician de forma simultánea los antivirales y la QT<sup>(7,9)</sup>. Los anticuerpos monoclonales, como anti CCR4 (mogamulizumab), anti CD52 (alemtuzumab) y anti CD30 conjugado (brentuximab vedotin), parecen ser una alternativa futura. Las vacunas terapéuticas antivirales contra distintas proteínas virales están siendo investigadas<sup>(9)</sup>.

Nuestro paciente corresponde al subtipo de leucemia aguda por el porcentaje elevado de células leucémicas circulantes, sin linfadenopatías ni organomegalias, llamativamente con LDH normal y presentándose por morfología como la variante poco frecuente de tipo Sézary. Se reporta el caso con el objetivo de describir las dificultades diagnósticas y terapéuticas que impone esta entidad, teniendo en cuenta que la infección por el virus es endémica en Argentina.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Hermine O, Ramos JC, Tobinai K. A Review of New Findings in Adult T-cell Leukemia-Lymphoma: A Focus on Current and Emerging Treatment Strategies. *Adv Ther.* 2018 Feb;35(2):135-152.
2. Yamagishi M and Watanabe T. Molecular hallmarks of adult T cell leukemia. *Front Microbiol.* 2012;3:334.
3. Takasaki Y et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood.* 2010;115(22):4337-43.
4. Biglione C, Berini M. Aportes y consideraciones sobre la infección por los virus linfotrópicos T humanos tipo 1 y 2 en Argentina. *Rev Argent Salud Pública.* 2013;4(125):32-37.
5. Giam CZ and Semmes OJ. HTLV-1 Infection and Adult T-Cell Leukemia/ Lymphoma-A Tale of Two Proteins: Tax and HBZ. *Viruses.* 2016;8:161.
6. Watanabe T. Adult T-cell leukemia : molecular basis for clonal expansion and transformation of HTLV-1-infected T cells. *Blood.* 2017;129(9):1071-1082.
7. Bazarbachi A, Suárez A, Fields P and Hermine O. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 2011;118:1736-1745.
8. Utsunomiya A, Choi I, Chihara D and Seto M. Recent advances in the treatment of adult T-cell leukemia-lymphomas. *Cancer Sci.* 2015;106(4):344-351.
9. Yared JA and Kimball AS. Optimizing management of patients with adult T cell leukemia-lymphoma. *Cancers (Basel).* 2015;7(4):2318-2329.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.