

# Características de la Leucemia/Linfoma T asociada al Virus Linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV1), patogenia y situación en Argentina

Characteristics of Leukemia/T Lymphoma associated with Human T- Lymphotropic Virus type 1 (HTLV1), pathogenesis and situation in Argentina

Biglione, Mirna M

*Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS), CONICET- Universidad de Buenos Aires, Argentina*

mirna.biglione@gmail.com



**LINFOMAS NO  
HODGKIN T POCO  
FRECUENTES**

HEMATOLOGÍA  
Volumen 26 Numero Extraordinario  
4tas Jornadas Latinoamericanas  
de la SAH: 101-104  
Noviembre 2022

**Palabras claves:** HTLV,  
Leukemia,  
Lymphoma.

**Keywords:** HTLV,  
Leucemia,  
Linfoma.

Los Virus Linfotrópicos-T Humanos (HTLV) son retrovirus antiguos con origen en África. El HTLV-1 y 2 llegaron a las Américas donde existen focos endémicos en originarios con las primeras migraciones humanas. Al igual que el VIH, ambos, se transmiten por vía sexual, de madre a hijo (TMH) preferentemente por amamantamiento, por vía parenteral y 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<sup>(1,2)</sup>.

HTLV-1 es el agente causal de la Leucemia/Linfoma a células T del Adulto (ATLL), de la enfermedad neurológica que lleva a la invalidez, mielopatía asociada a HTLV-1/ paraparesia espástica tropical (HAM/TSP). 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 años. También está asociado a síndromes inflamatorios como uveítis (UDH), dermatitis infecciosa (IDH), mayor mortalidad por infecciones respiratorias, infecciones oportunistas (estrongiloidiasis diseminada, tuberculosis) o cáncer debido a que causa inmunocompromiso, etc. <sup>(3-5)</sup>. Un 5% de los individuos infectados con HTLV-1 desarrollan ATLL o HAM/TSP, encontrándose clústeres de familias con alguna de estas patologías o ambas<sup>(6,7)</sup>. Aún no se considera al HTLV-2 causante de una enfermedad específica aunque se describieron casos de mielopatía similar a la HAM/TSP y aumento de infecciones oportunistas<sup>(8)</sup>.

En Argentina, el HTLV-1 (y sus enfermedades asociadas) son endémicas en la región del Noroeste (3%), y el HTLV-2 en la región Chaqueña del Norte

(3 a 15%) similar a lo que ocurre en Paraguay<sup>(9-11)</sup>. 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 Jujuy y presenta mayores tasas de prevalencia en poblaciones claves. 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), aunque esta asociación no siempre es evidente, como sucedió con dos casos de ATLL en una familia de Santiago del Estero<sup>(12-14)</sup>.

El algoritmo diagnóstico se basa en una prueba de tamizaje y una confirmación que puede ser serológica y/o molecular. En Argentina, la detección de anticuerpos anti-HTLV por tamizaje es obligatoria en los donantes de sangre, no así la confirmación<sup>(15)</sup>. En algunos centros se utiliza el Western Blot (WB) o INNO-LIA para confirmar los casos reactivos por prueba de tamizaje, pero algunos quedarán como resultado indeterminado<sup>(16,17)</sup>. El costo de los test serológicos confirmatorios y sus resultados indeterminados ha dado lugar, durante la última década, a utilizar ensayos moleculares como es una nested-PCR (n-PCR)<sup>(18,19)</sup>. También la PCR en tiempo real ha devenido una herramienta alternativa a nivel mundial para el diagnóstico y/o seguimiento de personas infectadas<sup>(20,21)</sup>.

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 (figura). 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+<sup>(22)</sup>. 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 suero. 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<sup>(23)</sup>.

La tasa de supervivencia global de la forma ATLL aguda varía entre 4 a 9 meses y de 34 meses a 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 infectadas<sup>(24)</sup>, si bien en 2015 se comunicó el primer caso de ATLL debido a transmisión sexual<sup>(25)</sup>. Se destaca la importancia de considerar la posibilidad de transmisión de este retrovirus por transfusión teniendo en cuenta las políticas transfusionales de cada país y de sospechar de esta infección y sus enfermedades asociadas, aún en áreas no endémicas.

En consenso de expertos en HTLV miembros de la Asociación Internacional de Retrovirología (IRVA) se publicaron guías de tratamiento que se encuentran en el sitio de la asociación, y también se declaró al 10 de noviembre como Día Mundial del HTLV.

**Agradecimientos:** A la empresa BIOARS SA quienes desde hace años colaboran con la donación de los test de ELISA para la realización del diagnóstico de HTLV en nuestro instituto. Al área asistencial del INBIRS UBA-CONICET que participa en tareas de diagnóstico de HTLV. Un especial agradecimiento a todos los pacientes y familiares, particularmente a Ema Moyano quien colabora activamente con nuestro grupo en la difusión del tema.

**Conflictos de interés:** La autora declara no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Mahieux R and Gessain A. HTLV-3/STLV-3 and HTLV-4 Viruses: discovery, Epidemiology, Serology and Molecular Aspects. *Viruses* 2011; 3: 1074-90.
2. *Retrovirology* 2005; 2;2:17.
3. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol.* 2012; 3:388.
4. Futsch N, Mahieux R, Dutartre H., y col. HTLV-1, the other pathogenic yet Neglected Human Retrovirus: From Transmission to Therapeutic Treatment. *Viruses* 2017; 10:1. doi:10.3390/v10010001
5. Einsiedel L, Spelman T, Goeman E, y col. Clinical associations of Human T-Lymphotropic virus type 1 infection in an indigenous Australian population. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(1):e2643.
6. Benencio P, Fraile González SA, Ducasa N, y col. HLA-B\*35 as a new marker for susceptibility to human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) in patients living in Argentina. *Retrovirology* 2020; 17:29.
7. Kaplan JE, Osame M, Kubota H, y col. The risk of development of HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis among persons infected with HTLV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1990;3(11):1096-101.
8. Posada-Vergara MP, Montanheiro P, Fukumori L, y col. Clinical and Epidemiological Aspects of HTLV-II Infection in São Paulo, Brazil: Presence of Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-Associated Myelopathy (TSP/HAM) similar diagnosis in VIH-1 co-infected subjects. *Rev Inst Med Trop S* 2006; 48(4):207-10.
9. Biglione MM, Astarloa L, Salomón HE, Referent HTLV-I/II Argentina Group. High prevalence of HTLV-I and HTLV-II among blood donors in Argentina: A South American health concern. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; 21:1-4.
10. Marin O, Hasui K, Remondegui C, y col. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Jujuy, north-west Argentina. *Pathology International* 2002; 52: 348-57.
11. Ferrer JF, Esteban E, Murua A, y col. Association and epidemiologic features of *Trypanosoma cruzi* and human T cell lymphotropic a virus type II in inhabitants of the Paraguayan Gran Chaco. *m J Trop Med Hyg.* 2003; 68(2):235-41.
12. Berini CA, Delfino C, Torres O y col. HTLV-1 cosmopolitan and HTLV-2 subtype b among pregnant women of non-endemic areas of Argentina. *Sex Transm Infect.* 2013; 89(4):333-5.
13. Berini C; Benencio P; Ducasa N; y col. Leukemia associated to human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection and interfamily transmission in Santiago del Estero. *Medicina (B Aires)* 2021; 81(1):111-4.
14. Pando MA, Berini C, Bibini M, y col. Prevalence of HIV and other sexually transmitted infections among female commercial sex workers in Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74 (2): 233-8.
15. Ley nacional de sangre 22.990 Argentina <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-22990>.
16. Abrams A, Akahata Y and Jacobson S. The Prevalence and Significance of HTLV-I/II Seroindefinite Western Blot Patterns. *Viruses* 2011; 3: 1320-31.
17. Berini C, Eirin ME, Pando MA, y col. Human T-cell lymphotropic virus types I and II (HTLV-I and II) infection among seroindefinite cases in Argentina. *J Med Virol* 2007; 79(1):69-73.
18. Heneine W, Khabbaz RF, Lal RB, y col. Sensitive and specific polymerase chain reaction assays for diagnosis of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) and HTLV-II infections in HTLV-I/II-seropositive individuals. *J Clin Microbiol* 1992; 30:1605-7.
19. Tuke PW, Luzon P, Garson J.A. Differential diagnosis of HTLV-I and HTLV-II infections by restriction enzyme analysis of 'nested' PCR products. *J. Virol. Methods.* 1992; 40:163-73. doi: 10.1016/0166-0934(92)90065-L.
20. Heneine W, Khabbaz RF, Lal RB, y col. Sensitive and specific polymerase chain reaction assays for diagnosis of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) and HTLV-II infections in HTLV-I/II-seropositive individuals. *J Clin Microbiol* 1992; 30:1605-7.
21. Cánepa C, Salido J, Ruggieri M, y col. Low proviral load is associated with indeterminate Western Blot patterns in Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 infected individuals: ¿Could punctual mutations be related? *Viruses* 2015; 7(11), 5643-58.

22. 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.
23. Utsunomiya A, Choi I, Chihara D, y col. Recent advances in the treatment of adult T-cell leukemia-lymphomas. *Cancer Sci* 2015; 106:344-51.
24. 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.
25. Sibon D, Cassar O, Duga I, y col. 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.



**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.