

# Leucemia/linfoma de células T del adulto. Asociación con el virus HTLV1

## Adult T-cell leukemia/lymphoma. Association with HTLV1 virus

Julia Lipovetzky<sup>1</sup>, Mariana Arias<sup>2</sup> y Alejandra Abeldaño<sup>3</sup>

### RESUMEN

La leucemia/linfoma de células T del adulto (LLTA) es una neoplasia de linfocitos T maduros que se asocia al virus linfotrópico humano de células T de tipo 1 (HTLV1). Es muy agresiva, con una corta supervivencia en la mayoría de los casos y es resistente a la quimioterapia. No produce lesiones características en la piel, donde suele simular linfomas cutáneos de células T (LCCT) u otras dermatosis, y la afecta en el 43% a 72% de los casos. En la Argentina, en especial en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, debe

considerarse una patología emergente debido a la mayor circulación del virus por la inmigración desde lugares endémicos.

**Palabras clave:** leucemia/linfoma de células T del adulto, LLTA, virus linfotrópico humano de células T de tipo 1, HTLV1, linfomas cutáneos de células T.

Dermatol. Argent. 2017, 23 (4): 163-173

### ABSTRACT

*Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) is a mature T lymphocyte neoplasm that is associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV1). It is very aggressive, with a short survival in most cases, and is resistant to chemotherapy. In skin it has no characteristic lesions, it usually mimics cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) or other dermatoses, and is affected in 43-72% of cases. In Argentina, especially Buenos Aires, it must be considered an*

*emerging pathology due to the increased circulation of the virus by immigration from endemic places.*

**Key words:** adult T-cell leukemia/lymphoma, ATLL, human T-cell lymphotropic virus type 1, HTLV1, cutaneous T-cell lymphomas.

Dermatol. Argent. 2017, 23 (4): 163-173

<sup>1</sup> Médica Dermatóloga Adscripta

<sup>2</sup> Médica Dermatóloga de Planta

<sup>3</sup> Jefa de Unidad

Unidad de Dermatología, Hospital General de Agudos  
Dr. Cosme Argerich, CABA, Argentina

Contacto del autor: Julia Lipovetzky

E-mail: lipojulia@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 10/2/2017

Fecha de trabajo aceptado: 16/11/2017

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

La leucemia/linfoma de células T del adulto es una neoplasia de linfocitos T maduros muy agresiva, asociada al HTLV1, conlleva una corta supervivencia y es resistente a la quimioterapia<sup>1</sup>. La piel está comprometida en 43-72% de los casos. No presenta lesiones características, puede simular linfomas cutáneos de células T (LCCT) u otras dermatosis<sup>2</sup>. En la Argentina, en particular en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, debemos considerarla una patología emergente debido a la corriente de inmigración proveniente del Perú<sup>3</sup>, país donde el virus es endémico<sup>4</sup>.

## Etiología y fisiopatogenia

El HTLV1 fue aislado en 1980 en un paciente con linfoma cutáneo<sup>5</sup> y, en 1981, Hinuma *et al.* aislaron partículas del retrovirus en adultos con leucemia T <sup>citado en</sup> <sup>6</sup>. Más tarde se demostró la asociación del virus con LLTA y otras enfermedades<sup>6</sup>.

Es un retrovirus de la familia *Retroviridae* emparentado con el HIV en su estructura y mecanismos de transmisión, pero difiere en el mecanismo de replicación, la fisiopatogenia y las manifestaciones clínicas<sup>7</sup>. Su genoma contiene los genes gag, pr (proteasa), pol (polimerasa e integrasa) y env (que media el ingreso en la célula huésped), como otros retrovirus<sup>8</sup>.

El virus ingresa en los linfocitos T *helper* CD4 por la unión de una glucoproteína de la envoltura viral con GLUT-1 y neuropilina 1; también participan proteoglicanos de heparán sulfato<sup>8</sup>. Luego se integra al genoma del huésped como provirus, se replica por expansión clonal de las células infectadas y por sinapsis viral (la célula enferma se pone en contacto estrecho con la sana y libera partículas virales). No participa la transcriptasa inversa, como en el HIV, lo que hace que su genoma sea muy estable<sup>7</sup>, por lo que el desarrollo de la enfermedad inducida por el virus es independiente de la respuesta del huésped a la infección<sup>8</sup>.

Tiene genes reguladores específicos implicados en la fisiopatogenia y la oncogénesis. El gen Tax participa en la iniciación tumoral, produce sobreexpresión de las vías NF-κB, NFAT, CREB, SRF y AP-1, y promueve así la proliferación, inhibe la apoptosis de linfocitos e inactiva al gen supresor tumoral p53<sup>8,9</sup>. El gen HBZ (*helix-basic loop zipper protein*) participaría en el mantenimiento de la neoplasia al estimular la proliferación de células infectadas y disminuir el envejecimiento celular causado por las mitosis repetidas. Ambos genes producen la aparición de mutaciones secundarias (como en las vías de señalización NF-κB, TCR y CCR4). Otras proteínas implicadas son p12, que activa linfocitos T y da un escape de la

respuesta celular ante la infección, y p30, que participa en la oncogénesis con *c-Myc*<sup>8</sup>.

Los linfocitos T proliferan y aparecen múltiples clones de células T infectadas con una larga supervivencia, con diferentes sitios de integración del provirus al genoma huésped. Este sitio podría activar o inactivar distintos oncogenes, aunque no hay ninguno directamente asociado a LLTA, o puede alterar la estructura de la cromatina<sup>8</sup>. La presencia de muchos sitios de integración proviral en un mismo clon se asocia a mayor agresividad<sup>10</sup>.

Por otro lado, las células infectadas expresan altos niveles de quimioquinas y sus receptores, en particular CCR4 y sus ligandos CCL17 y CCL22<sup>11</sup>. CCR4 se expresa en las células T que realizan *homing* en la piel, por lo que su expresión en las células neoplásicas se relaciona con la infiltración cutánea<sup>9,11,12</sup>, con una predisposición mayor a tener lesiones tumorales en la piel<sup>11</sup> y con peor pronóstico<sup>12</sup>. Se observó la pérdida de CCR4 con la progresión a las formas leucémicas<sup>13</sup>. Además, las células tienen un mecanismo autocrino antiapoptótico, por sobreexpresión de una quimioquina antiapoptótica que se une a CCR8 expresado en ellas<sup>9</sup>.

El HTLV1 produce también la desregulación del sistema inmunitario, con aumento de las citoquinas, como factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interferón gamma (IFN-gamma), IL-2 (y su receptor CD25), IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, IL-15, IL-21<sup>2,9</sup> y la expresión elevada de *programmed cell death 1* (PD-1) y PD-1-ligando, que producen disminución de la respuesta de células T<sup>11</sup>, lo que podría explicar la mayor frecuencia de algunas infecciones y enfermedades inflamatorias en estos pacientes.

Existen factores de riesgo del huésped para desarrollar LLTA:

- Ineficiencia de los linfocitos T citotóxicos CD8 para controlar la replicación viral y la proliferación de las células enfermas y, por lo tanto, la carga proviral. Una carga proviral elevada se relaciona con mayor riesgo de neoplasia y enfermedades inflamatorias<sup>8</sup>.
- El contagio del virus en la infancia temprana se asocia a una acumulación de mutaciones que contribuyen a la oncogénesis.
- Coinfección por *Strongyloides stercoralis*, ya que este induce la proliferación de linfocitos infectados por HTLV1, lo que otorga una ventaja proliferativa<sup>6,14</sup>.

## Diagnóstico de la infección por HTLV1

Se realiza por detección de anticuerpos por técnicas como ELISA, aglutinación de partículas de gelatina o quimioluminiscencia, y debe confirmarse

por una técnica con alta especificidad, como *Western blot* (WB)<sup>15</sup>. Con mucha frecuencia los resultados de WB son indeterminados y se debe realizar una técnica molecular para confirmar el diagnóstico<sup>5,15,16</sup>. En la Argentina, debido a la escasa disponibilidad de equipos de WB por su alto precio, se usó la IFI como técnica confirmatoria de pruebas de tamizaje en donantes de sangre, con una especificidad elevada<sup>15</sup>. Además, las técnicas serológicas pueden dar reacciones cruzadas entre HTLV1 y HTLV2, pero las técnicas moleculares pueden diferenciarlos<sup>16</sup>; por lo tanto, es conveniente usarlas<sup>2,16</sup>. La técnica molecular de referencia en la Argentina es la hibridación por PCR; otra técnica posible es la PCR anidada (*nested*)<sup>16</sup>. Ishikara *et al.* proponen evitar el WB y reemplazarlo por la PCR<sup>17</sup>. En las áreas endémicas existe alta seropositividad en los pacientes con micosis fungoide (MF), en quienes la confirmación de la integración viral es importante para aclarar el diagnóstico<sup>18</sup>. Se puede cuantificar la carga proviral por PCR en tiempo real (RT-PCR)<sup>7</sup>.

## Epidemiología

Se estima que unas 15 a 20 millones de personas en el mundo están infectadas por HTLV1. La infección es endémica en Japón, Caribe, África subsahariana, Melanesia e Irán, y tiene una prevalencia menor en Sudamérica (Perú, Colombia, Brasil, Argentina, Chile, Guayana Francesa)<sup>8,19,20</sup>, donde en su mayoría afecta a amerindios y descendientes de africanos<sup>20</sup>.

En la Argentina se realiza una prueba serológica obligatoria a los donantes desde noviembre de 2005<sup>7</sup>. El Noroeste (Jujuy y Salta) corresponde a un área endémica donde la infección afecta en especial a los nativos aimaras o collas<sup>5,19</sup>. En las zonas no endémicas la infección se centra en los grupos de alto riesgo, como los descendientes o los contactos sexuales de inmigrantes de zonas endémicas, los usuarios de drogas intravenosas, los trabajadores sexuales, los homosexuales, los hemofílicos y los pacientes con infección por el HIV<sup>19</sup>. En la provincia de Buenos Aires la prevalencia es baja<sup>7</sup> y se encuentra principalmente en los pacientes de origen africano o amerindio<sup>21</sup>. Cabe destacar que el aumento de las corrientes migratorias desde países como el Perú<sup>3</sup>, donde la infección es endémica<sup>4,20</sup>, podría fomentar la circulación del virus. Se observó una asociación con los indicadores de pobreza<sup>14</sup>. Tiene mayor prevalencia en las mujeres<sup>6,7</sup> y aumenta con la edad<sup>20</sup>.

La mayoría de los infectados permanecen como portadores asintomáticos y una minoría presenta manifestaciones después de una latencia prolongada. Pre-

sentan mayor prevalencia de enfermedades cutáneas que la población no infectada<sup>2,22</sup>.

El 3-5% desarrolla LLTA décadas después de la infección, ocurrida casi exclusivamente a través de la lactancia materna<sup>8</sup>, aunque hay casos secundarios a la transmisión sexual y parenteral<sup>23</sup>. La LLTA se encuentra en las áreas endémicas para HTLV1. En Japón se presenta en pacientes de 50 años<sup>24</sup>, mientras que en Brasil y el Caribe predomina a los 40 años<sup>14,25</sup>. No hay diferencias entre los sexos<sup>7</sup> y es más frecuente en las personas negras<sup>14</sup>. Existen algunos casos raros en la infancia<sup>2</sup> y la adolescencia<sup>26,27</sup>. En la Argentina se han publicado pocos casos<sup>28-33</sup>.

## Vías de transmisión

El contagio se produce a partir de células infectadas<sup>7</sup>. Las vías son:

- Vertical: principalmente a través de la lactancia materna (20-30% de los hijos de madres infectadas). El riesgo aumenta con la mayor carga proviral, con los títulos elevados de anticuerpos y con la lactancia prolongada (más de 6 meses). La transmisión intrauterina o perinatal es menos relevante<sup>7,14</sup>.
- Sexual: en relación con hábitos sexuales promiscuos. La transmisión es más eficaz del sexo masculino al femenino. Las infecciones de transmisión sexual actúan como facilitadoras<sup>7</sup>.
- Parenteral: es la forma más eficaz. Ocurre por transfusiones y por compartir agujas (en usuarios de drogas intravenosas). El contagio a partir de transfusiones se redujo cuando se comenzaron a realizar pruebas serológicas a los donantes<sup>14</sup>.

## Clasificación de la leucemia/linfoma de células T del adulto y clínica

• La LLTA fue clasificada en cuatro tipos por Shimoyama *et al.* en 1991: aguda, crónica, linfomatosa y latente o *smoldering*<sup>24</sup>. Bittencourt *et al.* propusieron incluir un quinto tipo: primaria cutánea tumoral (PCT)<sup>34</sup>. Sus características son (Tabla 1):

- Aguda: afecta cualquier órgano; cursa con fiebre, adenopatías, hepatoesplenomegalia, lesiones cutáneas, leucocitosis importante con células en flor (linfocito atípico patognomónico, véase *histopatología*), LDH y calcemia elevadas.
- Linfomatosa: adenomegalias, puede coexistir o no con otras lesiones extranodales; no hay hipercalcemia ni linfocitosis, solo < 1% de células en flor.
- Crónica: afecta cualquier órgano menos el hueso, el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal; tiene linfocitosis con  $\geq 5\%$  de células en flor, LDH elevada al doble, sin hipercalcemia.

• Latente: se halla >5% de linfocitos atípicos circulantes con ocasionales células en flor, no hay linfocitosis ni hipercalcemia, la LDH puede estar ligeramente elevada, puede tener lesiones en piel y/o pulmones, no en otros órganos. Existe la posibilidad que haya <5%

de linfocitos atípicos circulantes, en estos casos la histología debe mostrar linfoma en piel o pulmón.

• PCT: como la forma latente, pero con <5% de linfocitos atípicos periféricos y con lesiones tumorales cutáneas<sup>2</sup>.

Tipos	Linfocitosis	Linf At	Células en flor	LDH	Hipercalcemia	Compromiso de órganos
Aguda	+++	+	+	Elevada	Generalmente +	Cualquier órgano. Derrame pleural o ascitis. Cursa con fiebre, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, tos y lesiones cutáneas
Linfomatoso	+	-	< 1%	Variable	Ocasionalmente +	Adenomegalias con histopatología positiva, asociadas o no a lesiones extranodales
Crónica	+	+	Ocasional	Hasta 2 N	-	Adenopatías, hígado, bazo, piel y pulmones. No afecta SNC, huesos, tracto gastrointestinal. No tiene derrame pleural o ascitis
Latente	-	> 5%	< 5% Ocasional	Hasta 1,5 N	-	Piel y/o pulmón -En piel presenta máculas/pápulas
PCT	-	< 5%	-	Hasta 1,5 N	-	Solo la piel (nódulos/tumores cutáneos)

Linf At: linfocitos atípicos en sangre periférica; N: límite superior normal

**TABLA 1:** Clasificación de la leucemia/linfoma de células T del adulto. Modificada de Bittencourt *et ál*<sup>4</sup>.

Se observan formas cutáneas primarias de LLTA (las lesiones están confinadas a la piel por 6 meses desde el momento del diagnóstico). Incluyen la forma latente primaria cutánea (solo lesiones cutáneas maculopapulares, con una mejor sobrevida media) y la LLTA-PCT (de mal pronóstico)<sup>11,18,34-38</sup>.

Las formas latente y crónica pueden sufrir crisis de progresión a la forma aguda y el tipo latente puede evolucionar a la forma PCT o crónica<sup>2</sup>.

### Manifestaciones cutáneas

La LLTA presenta manifestaciones cutáneas en un 43-72% de los casos. Las formas de mejor pronóstico tienen lesiones cutáneas en un porcentaje mayor (latente 100%, crónica 90%)<sup>2,25</sup> y es más común su presencia como manifestación inicial<sup>25</sup>.

Las lesiones cutáneas pueden ser específicas (tienen linfocitos atípicos en la biopsia) o inespecíficas<sup>39</sup>. Las específicas presentan gran polimorfismo (Tabla 2), son múltiples y, en un 50%, generalizadas. Puede ser indistinguible de una MF (Fotos 1 y 2) o un síndrome de Sézary<sup>2</sup>.

En general, cada lesión se corresponde con un subtipo de LLTA: la eritrodermia en la forma aguda, las máculas/pápulas en la forma latente<sup>11</sup>, y los nódulos/tumores en las formas aguda, linfomatoso y PCT<sup>48</sup>. Pueden ser asintomáticas o presentar dolor o prurito<sup>41</sup>. Las lesiones inespecíficas se detallan en la Tabla 3.

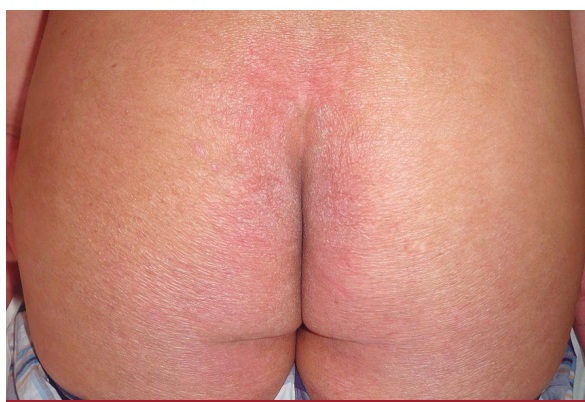
Más frecuentes	Menos frecuentes	
Nódulos/tumores (35-38,7%. Hasta 75% en formas de peor pronóstico) <sup>11,25</sup>	Máculas hiperpigmentadas <sup>41</sup>	Lesiones similares a un granuloma anular <sup>44</sup>
	Ulceraciones arciformes <sup>42</sup>	
Múltiples pápulas (19,3-24%) <sup>11,25</sup>	Máculas hipopigmentadas <sup>25</sup>	Lesiones similares a queloides <sup>41</sup>
Placas (24-26,9%) <sup>11,25</sup>	Pápulas o nódulos localizados en la nariz <sup>25</sup>	Foliculitis <sup>37</sup>
Máculas eritematosas (6,9-12%) <sup>11,25</sup>	Pápulas y vesículas en las palmas y plantas similares a un eccema dishidróico <sup>39,41,43</sup>	Ampollas <sup>41</sup>
Eritrodermia (4,2-6%) <sup>11,25</sup>	Placas anulares eritematovioláceas confluentes <sup>32</sup>	Tumor solitario <sup>45</sup>
Lesiones purpúricas (1,6-4,2%) <sup>11,25,40</sup>	Lesiones ictiosiformes <sup>41</sup>	Alopecia <sup>37</sup>
	Lesiones kaposiformes <sup>41</sup>	Tumores bucales <sup>46</sup>
	Lesiones esclerodermiformes <sup>41</sup>	Erosiones dolorosas en los labios y la mucosa bucal <sup>46</sup>

**TABLA 2:** Manifestaciones cutáneas específicas de la leucemia/linfoma de células T del adulto.





**FOTO 1:** Máculas hipopigmentadas en los miembros inferiores que semejan una micosis fungoide hipopigmentada.



**FOTO 2:** Placas eritematosas con aspecto en papel de cigarrillo en ambos glúteos que simulan una micosis fungoide en estadio de placas.

Púrpura por trombocitopenia<sup>39</sup>

Gangrena digital (por oclusión venosa por trombos)<sup>43</sup>

Erupciones liquenoides<sup>11</sup>

Dermatitis infecciosas que se observan con mayor frecuencia en los portadores de HTLV1<sup>11</sup>

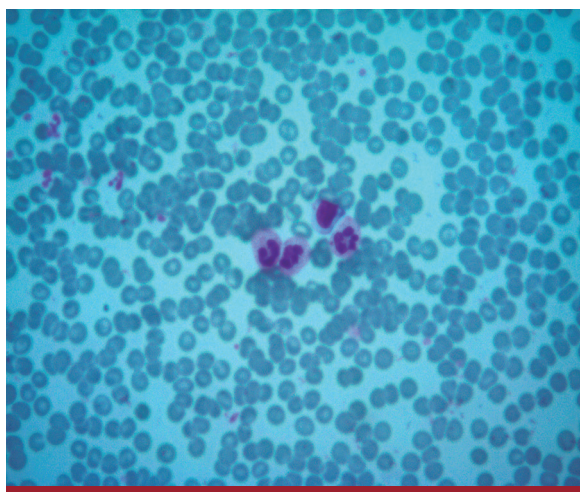
**TABLA 3:** Manifestaciones cutáneas inespecíficas de la leucemia/linfoma de células T del adulto.

### Histopatología e inmunohistoquímica

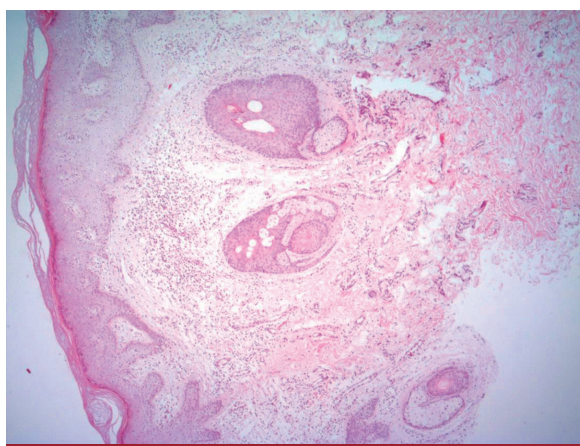
En la sangre periférica se hallan linfocitos atípicos. Las células patognomónicas son pleomorfas y presentan núcleos polilobulados con forma de hoja de trébol o flor (*flower cells*) (Foto 3), especialmente en las formas agudas y, con menor frecuencia, en las formas crónica y latente<sup>2,48</sup>.

En la piel no hay características específicas y suele imitar a otros LCCT<sup>2</sup>. Se encuentra infiltración dérmica de linfocitos atípicos pleomorfos, de diversos tamaños, con diferentes grados de epidermotropismo (que pueden formar microabscesos de

Pautrier) (Foto 4). La histopatología se relaciona casi siempre con el tipo de lesión cutánea: en la dermis superficial el infiltrado puede ser perivascolar, difuso o en banda (en general en las máculas/placas); en las lesiones más gruesas, como pápulas y nódulos, el infiltrado es más profundo (dermis reticular o hipodermis), con un patrón difuso o nodular<sup>18</sup>. Si el patólogo desconoce el antecedente de infección, en general las biopsias son informadas como MF, linfoma anaplásico de células grandes (LACG) o linfoma de células T periférico no especificado (LCTP-NE)<sup>2</sup>. El patrón similar a MF se observa más en las formas indolentes y el patrón de tipo LCTP-NE o LACG, en las más agresivas<sup>34</sup>. Es imposible diferenciar solo por la histología cutánea LLTA de otros LCCT, por lo que es fundamental conocer la presencia de infección por HTLV1<sup>48</sup>.



**FOTO 3:** Frotis de sangre periférica. Linfocitos atípicos con núcleos polilobulados con forma de hoja de trébol o flor (*flower cells*).



**FOTO 4:** Infiltración linfoide dérmica atípica epidermotropa, similar a una micosis fungoide (HyE, 10X).

Se describen también: angiocentrismo<sup>25,49</sup>, foliculotropismo<sup>25</sup>, mucinosis folicular<sup>50,51</sup>, formación de granulomas no caseificantes<sup>43,44,52</sup>. A diferencia de la MF, se puede observar marcada apoptosis en los microabscesos de Pautrier<sup>53</sup>.

Con inmunohistoquímica las células tumorales son positivas para CD3, CD4, CD45R0, CD5 y CD25 (receptor de I-L2) y negativas para CD7, CD8, CD20, CD26 y CD79a<sup>2,9,18</sup>. Puede haber un porcentaje de células CD8<sup>+</sup> sin que cambie el diagnóstico o el pronóstico<sup>2</sup>. Algunos autores encontraron CD30<sup>+</sup> hasta en un 68% de los pacientes<sup>25</sup>. Los casos de histología compatible con LACG pueden ser CD30<sup>+</sup> y ALK<sup>-</sup>. El Ki-67 > 18% se correlaciona con las formas más agresivas<sup>2</sup>. Puede presentar FoxP3<sup>+</sup>, un marcador de células T reguladoras<sup>54</sup>. Otro hallazgo es la presencia del reordenamiento del receptor de células T (TCR) (78%)<sup>25</sup>.

### Citogenética

En las formas agresivas de LLTA hay ganancia 14p32 y su hallazgo en formas cutáneas primarias podría ser indicador de la progresión a una forma agresiva<sup>55</sup>. En las formas PCT se encuentra ganancia de 1p36, 7q y 18q, mientras que en las eritematopapulares, solo ganancia de 1p36 y pérdida del cromosoma 6; también la pérdida de 13q33 fue más frecuente en ambas formas<sup>55</sup>. Las mutaciones 1p36, 13q33<sup>55</sup> y p53, así como la delección de p16<sup>56</sup>, se asocian a mal pronóstico. En las formas cutáneas primarias no se observó la delección del gen NAV3 (*neuromavigato 3*), hallada en la MF y otros cánceres<sup>57</sup>.

### Pronóstico

La LLTA tiene un mal pronóstico, con una sobrevivencia media (SM) de 12 meses. Las formas aguda, linfomatosa y PCT son muy agresivas, con una SM de 6, 10 y 21 meses, respectivamente. El pronóstico es mejor en los tipos crónico, con SM de 2 años, y latente, con SM variable de meses a varios años (hasta 14 años).

Se observó mayor SM en los pacientes con lesiones cutáneas (lo que podría explicarse por el alto porcentaje de pacientes que las presentan en los tipos menos agresivos)<sup>2</sup> y en aquellos con lesiones cutáneas como manifestación inicial<sup>25,47</sup>. La forma crónica tiene un subgrupo con pronóstico no favorable cuando presenta LDH elevada, urea elevada y albúmina disminuida (pronóstico similar al de las otras formas agresivas)<sup>56</sup>.

Los factores asociados a mal pronóstico se detallan en la Tabla 4, y los de pronóstico más favorable, en la Tabla 5.

Clínica		Histología
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Performance status</i> avanzado</li> <li>- LDH elevada</li> <li>- Hipercalcemia</li> <li>- Edad mayor de 40 años</li> <li>- Más de tres lesiones</li> <li>- Hepatoesplenomegalia<sup>24,56,58</sup></li> <li>- Más de un sitio extranodal afectado<sup>12</sup></li> <li>- Síntomas B<sup>12</sup></li> <li>- Ausencia de lesiones cutáneas<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eritrodermia, nódulos/tumores, erupción papular o purpúrica<sup>11,18,25,59</sup></li> <li>- Mayor superficie corporal afectada<sup>11</sup></li> <li>- Afectación de la médula ósea</li> <li>- Trombocitopenia</li> <li>- Eosinofilia</li> <li>- Elevación de IL-5<sup>56</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presencia de células grandes<sup>18</sup></li> <li>- Ki-67 &gt; 18%<sup>34</sup></li> <li>- Infiltrado con patrón nodular<sup>18</sup></li> <li>- Mayor profundidad del infiltrado<sup>11</sup></li> <li>- Expresión elevada de CCR4<sup>12</sup></li> </ul>
		Genética
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mutación de p53<sup>56</sup></li> <li>- Delección de p16<sup>56</sup></li> </ul>

TABLA 4: Factores asociados a mal pronóstico.

Clínica	Histología
Máculas o placas <sup>11,18,25,59</sup>	Patrón de tipo MF
Forma cutánea primaria <sup>47</sup>	Células pequeñas
	Ki-67 < 18% <sup>47</sup>
	Presencia de granulomas no necrosantes (podría ser una respuesta defensiva contra las células de LLTA o HTLV1) <sup>43,44</sup>

TABLA 5: Factores asociados a un mejor pronóstico.

### Criterios diagnósticos de la leucemia/linfoma de células T del adulto y exámenes complementarios

Dado que LLTA puede imitar clínica e histológicamente a otras dermatosis y a LCCT, se observó un retraso diagnóstico de 3,7 meses, en promedio, por lo que es fundamental documentar la infección por HTLV1<sup>25</sup>.

Se plantean los criterios diagnósticos:

- Serología positiva para HTLV1.
- Histología o citología positiva para leucemia o linfoma T CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>.
- Linfocitos atípicos en la sangre periférica.
- Si es posible, pruebas de integración proviral de HTLV1.

Los exámenes complementarios necesarios para su evaluación son:

- Frotis de sangre periférica: para detectar la presencia de linfocitos atípicos.

- Punción aspirativa de médula ósea: no es necesaria para el diagnóstico, pero es útil al considerar los factores pronósticos, ya que su afectación se relaciona con peor pronóstico.
- Tomografía computarizada de cuello, tórax, abdomen y pelvis: para descartar adenopatías y compromiso de otros órganos.
- Punción lumbar: en los pacientes con síntomas neurológicos sin hipercalemia.
- LDH y calcemia<sup>56</sup>.

### Otras manifestaciones del HTLV1 (Tabla 6)

<b>Mielopatía asociada a HTLV1/ paraparesia espástica tropical (MAH/PET)</b>	Enfermedad desmielinizante que afecta al 4% de los infectados, mujeres de 40-50 años <sup>14</sup> . Presenta paraparesia espástica asociada a alteraciones genitourinarias <sup>4</sup> . La latencia es de 3-4 años si el contagio se produjo por transfusión y de 15-20 años si fue por vía sexual o vertical <sup>7</sup> . La fisiopatogenia es diferente, vinculada a la producción de citoquinas proinflamatorias, con inflamación y destrucción celular en la espina dorsal y el cerebro. Tampoco tiene tratamiento eficaz <sup>67</sup> . La asociación con LLTA es rara (14%) <sup>26,34</sup> y ocurre principalmente en los pacientes con las formas crónica y latente <sup>47</sup> .
<b>Dermatitis infecciosa asociada a HTLV1 (DI)</b>	Simula una forma severa y crónica de eccema, con lesiones escamosas exudativas en cuero cabelludo, cuello y pabellones auriculares, con infección persistente por <i>Staphylococcus aureus</i> y estreptococos beta hemolíticos en la infancia, aunque hay casos en adultos <sup>2,60</sup> . Se asocia a rinitis transitoria. Puede evolucionar a LLTA y a MAH/PET <sup>2,11</sup> . Es más frecuente en el Caribe y Brasil <sup>11</sup> . Bittencourt <i>et al.</i> observaron a un 37,5% de pacientes con LLTA con antecedentes de DI, lo que sugiere que podría ser un factor de riesgo para LLTA <sup>2,48</sup> .
<b>Otras manifestaciones cutáneas</b>	Xerosis e ictiosis adquirida (principalmente en pacientes con MAH/PET), dermatitis seborreica, verruga vulgar, escabiosis, dermatofitosis, lepra, eccema y estomatitis aftosa <sup>2,22,61</sup> . La dermatofitosis se encuentra hasta en un 60% de LLTA, ya que las células neoplásicas disminuyen la actividad de las células Th17 <sup>11</sup> .
<b>Otras manifestaciones inflamatorias</b>	Uveítis, artropatía, miopatía, tiroiditis, síndrome de Sjögren y neumopatía <sup>8,14</sup> . Aún se necesitan más estudios para confirmar estas asociaciones, excepto para la uveítis <sup>14</sup> .
<b>Infecciones oportunistas</b>	Estrongiloidiasis, sarna costrosa, tuberculosis, infecciones por <i>Pneumocystis jirovecii</i> ; como resultado de un estado de inmunosupresión <sup>14</sup> .

TABLA 6: Otras manifestaciones del HTLV1.

### Tratamiento

La quimioterapia está indicada en las formas agresivas (aguda, linfomatosa o crónica no favorable). La respuesta es escasa y transitoria<sup>62</sup>. Los esquemas VCAP (vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona), AMP (doxorubicina, ranimustina y prednisona) y VECP (vindesina, etopósido, carboplatino y prednisona) (mLSG15) tienen mejor respuesta que el CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), aunque con mayor toxicidad<sup>63</sup>, y se consideran actualmente de primera línea<sup>62</sup>. Se recomienda quimioterapia intratecal (metotrexato y prednisona) para evitar las recidivas que ocurren, en su mayoría, en el sistema nervioso central<sup>156,63</sup>. No hay acuerdo sobre la terapia de mantenimiento cuando se logra la remisión completa. En el Japón se utilizan dosis bajas de etopósido y sobuzoxana. En los pacientes añosos o con *performance status* bajo, estos fármacos pueden ser de utilidad<sup>62</sup>.

Las formas aguda, crónica y latente tienen buena respuesta con IFN-alfa más zidovudina (AZT), con un número elevado de remisión completa y una sobrevida prolongada, en especial cuando se usa como terapia de primera línea. Las dosis son elevadas: 6-9 millones de UI de IFN-alfa/día más 800-1000 mg/día de AZT<sup>56,58</sup>. Ambos fármacos inhiben la replicación viral y tendrían un efecto citotóxico, por lo que controlarían la proliferación de las células infectadas<sup>64</sup>. Se encuentran en estudio los factores predictivos de remisión completa y de prolongación de la sobrevida con este tratamiento<sup>58</sup>.

La fototerapia (PUVA) es una opción para el tratamiento de las lesiones cutáneas<sup>34,65</sup>, ya que induciría la apoptosis de las células neoplásicas<sup>65</sup>.

La estrategia en las formas latente y crónica favorable puede consistir en IFN-alfa más AZT y no requieren quimioterapia; las lesiones cutáneas pueden tratarse con fototerapia<sup>62</sup>.

El trasplante de médula ósea alogénico y el trasplante de células madre de sangre periférica alogénico (allo-SCT) se consideran tratamientos potencialmente curativos de LLTA<sup>62</sup> y deben tenerse en cuenta en los pacientes jóvenes con formas agresivas<sup>56,62</sup>. Sin embargo, se describieron numerosos pacientes con la enfermedad del injerto contra el huésped<sup>62</sup>. Las recaídas son altas (40%) y tienen mal pronóstico<sup>66</sup>.

Se encuentran en evaluación anticuerpos monoclonales contra CCR4 (mogamulizumab), con resultados promisorios<sup>62,67</sup>. Esta medicación fue aprobada en el Japón<sup>68</sup>. Los anticuerpos anti-CD25 también se han utilizado, pero un problema para su uso es que las células de LLTA producen un receptor de IL-2 soluble, lo que disminuye su eficacia<sup>69</sup>.



Otros tratamientos evaluados con diversas respuestas son: dosis bajas de IFN-alfa más bexaroteno<sup>70</sup>, ácido valproico<sup>71</sup>, trióxido de arsénico<sup>62</sup>, bortezomib<sup>62,72</sup>, otros inhibidores de la vía NF-kappa B<sup>62</sup>, inhibidores de la histona desacetilasa (vorinostat, romidepsina, panobinostat), retinoides (ATRA)<sup>62</sup> y terapia antiangiogénica<sup>56</sup>. Hay otros fármacos con potencial efecto en LLTA que deben estudiarse (pralatrexato, forodesina, lenalidomina, everolimús, bendamustina, inhibidores de Bcl-2, denileukin difitox y otros)<sup>62</sup>.

La radioterapia debe considerarse paliativa cuando se observan progresión local y síntomas. Es efectiva en el control local, sin recidivas en las zonas irradiadas, y logra la mejoría sintomática, pero no previene la progresión a otros sitios<sup>73</sup>.

La remisión completa consiste en la ausencia de manifestaciones clínicas, microscópicas y radiográficas de la enfermedad. A nivel sanguíneo, cuando hay menos del 5% de células en flor con recuentos de linfocitos < 4000/mm<sup>3</sup>, ya que la presencia de estas células en escasa cantidad puede observarse también en portadores del virus. La remisión parcial se define como la reducción del 50% o más de las lesiones sin aparición de otras nuevas<sup>56</sup>.

Es, además, importante el tratamiento de soporte: profilaxis para las infecciones (*Pneumocystis jirovecii* y hongos en los pacientes que reciben quimioterapia, y *Strongyloides stercoralis* en aquellos con posible contacto con el parásito) y tratamiento de la hipercalcemia asociada<sup>56</sup>.

## Prevención

La principal estrategia es reducir el número de infectados a través de la pesquisa de donantes de sangre y en las embarazadas para evitar la lactancia, ya que aún no se conocen los factores de riesgo de desarrollar LLTA en un infectado. Todavía no se cuenta con vacunas contra el HTLV1<sup>62</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, et al. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977;50:481-492.
2. Bittencourt AL, Paim de Oliveira M. Cutaneous manifestations associated with HTLV-1 infection. *Int J Dermatol* 2010;49:1099-1110.
3. Cerrutti M. La migración peruana a la Ciudad de Buenos Aires: su evolución y características. Población de Buenos Aires. 2005. Vol 2. <[https://www.researchgate.net/profile/Marcela\\_Cerrutti/publication/242620392\\_La\\_migracion\\_peruana\\_a\\_la\\_Ciudad\\_de\\_Buenos\\_Aires\\_su\\_evolucion\\_y\\_caracteristicas/links/54ec4ef70cf27fbfd76f41c8.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Marcela_Cerrutti/publication/242620392_La_migracion_peruana_a_la_Ciudad_de_Buenos_Aires_su_evolucion_y_caracteristicas/links/54ec4ef70cf27fbfd76f41c8.pdf)> Consultado el 3 de marzo de 2016. ISSN 1668-5458.
4. Gotuzzo E, Verdonck K, González E, Cabada M. Virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1): una infección endémica en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2004;21:253-260.

## CONCLUSIONES

Destacamos la importancia de solicitarles la prueba serológica para HTLV1 a los pacientes con diagnóstico de linfoma T cutáneo que provengan de regiones endémicas o que sean contactos sexuales o descendientes de estos. No sería necesario investigar la infección en todos los pacientes con linfoma T cutáneo; solo en aquellos con un riesgo mayor de presentarla.

## ABREVIATURAS

LLTA: leucemia/linfoma de células T del adulto.  
 HTLV-1: virus linfotrópico humano de células T de tipo 1.  
 LCCT: linfoma cutáneo de células T.  
 HIV: virus de la inmunodeficiencia humana.  
 ELISA: enzimoimmunoanálisis de adsorción.  
 PCR: reacción en cadena de la polimerasa.  
 WB: *Western blot*.  
 RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.  
 PCT: primaria cutánea tumoral.  
 SM: sobrevida media.  
 MF: micosis fungoide.  
 LACG: linfoma anaplásico de células grandes.  
 LCTP-NE: linfoma de células T periférico no especificado.  
 TCR: receptor de células T.  
 MAH/PET: mielopatía asociada a HTLV1/paraparesia espástica tropical.  
 DI: dermatitis infecciosa asociada a HTLV1.  
 VCAP: vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona.  
 AMP: doxorubicina, ranimustina y prednisona.  
 VECP: vindesina, etopósido, carboplatino y prednisona.  
 CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona.  
 AZT: zidovudina.  
 IFN: interferón.

5. Poesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *P Natl Acad Sci USA* 1980;70:7415-7419.
6. Vásquez P. HTLV-1 (Human T-cell lymphotropic virus), algo que decir? *Rev Chil Infect* 2003;20:34-37.
7. Biglione MM, Berini CA. Aportes y consideraciones sobre la infección por los virus linfotrópicos-T humanos tipo 1 y 2 en Argentina. *Actual SIDA Infectol* 2013;21:84-94.
8. Bangham CRM, Ratner L. How does HTLV-1 cause adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL)? *Curr Op Virol* 2015;14:93-100.
9. Kress AK, Grassman R, Fleckenstein B. Cell surface markers in HTLV-1 pathogenesis. *Viruses* 2011;3:1439-1459.
10. Tsuda T, Ishiwa M, Banno T, Fujisawa S, et al. A case of adult T-cell leukemia/lymphoma with an indolent clinical course has an unusual proviral DNA integration pattern. *Acta Derm Venereol* 2003;83:139-140.



11. Tokura Y, Sawada Y, Shimauchi T. Skin manifestations of adult T-cell leukemia/lymphoma: Clinical, cytological and immunological features. *J Dermatol* 2014;41:19-25.
12. Ishida T, Utsunoyima A, Iida S, Inagaki H, et al. Clinical significance of CCR4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma: its close association with skin involvement and unfavorable outcome. *Clin Cancer Res* 2003;9:3625-3634.
13. Sugita K, Shimauchi T, Kabashima R, Nakasshima D, et al. Loss of CCR4 expression upon leukemic change in adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:163-164.
14. Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-1 infection and associated diseases. *Oncogene* 2005;24:6058-6068.
15. Moreno C, Balangero M, Barbás MG, Cudolá A, et al. Diagnóstico serológico de HTLV-1/2: combinación de técnicas de tamizaje para definir estatus serológico en donantes de sangre. *Rev Arg Microbiol* 2013;45. [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-75412013000300006](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412013000300006) Consultado el 3 de marzo de 2016; ISSN 0325-7541.
16. Gallego S, Mangano A, Gastaldello R, Sen L, et al. Usefulness of a nested-polymerase chain reaction for molecular diagnosis of human T-cell lymphotropic virus type I/II. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004;99:377-380.
17. Ishikara K, Inokuchi N, Tsushima Y, Tsuruda K, et al. Relevance of molecular tests for HTLV-1 infection as a confirmatory tests after the first sero-screening. *J Immunoassay Immunochem* 2014;35:74-82.
18. Yamaguchi T, Ohshima K, Karube K, Yutiya T, et al. Clinicopathological features of cutaneous lesions of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Br J Dermatol* 2005;152:76-81.
19. Gastaldello R, Hall WW, Gallego S. Seroepidemiology of HTLV-I/II in Argentina: an overview. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:301-308.
20. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol* 2012;3:1-23.
21. Eirin M, Bravi C, Jones L, Berini C, et al. Ethnic/geographic analysis of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection among Buenos Aires residents in Argentina. *Retrovir* 2011;8:88.
22. Yazdanpanah MJ, Maleki M, Joneidi N, Khalighi AR, et al. Cutaneous manifestations in HTLV-1 positive blood donors. *Iran J Basic Med Sci* 2013;16:273-277.
23. Sibon D, Cassar O, Duga I, Brouzes C, 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;2:1-5.
24. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Br J Haematol* 1991;79:428-487.
25. Marchetti MA, Pulitzer MP, Myskowski PL, Dusza SW, et al. Cutaneous manifestations of human T cell lymphotropic virus type-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma: A single-center retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:293-301.
26. Lucas CT, Gillisn K, Ness JM, Hammers YA, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in an adolescent presenting with skin lesions. *Pediatr Dermatol* 2008; 25:373-377.
27. Do Valle ACF, Galhardo MC, Leite ACC, Araújo AQC, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma associated with HTLV-1 infection in a Brazilian adolescent. *Rev Inst Med trop S Paulo* 2001;43:283-286.
28. Gioseffi ON, Nucifora E, Fanti D, Doufour C, et al. Adult HTLV-1 positive leukemia-lymphoma in Argentina. *Sangre* 1995;40:421-424.
29. Prates V, Cobos M, Bouzas B, Napal J, et al. The first report of familial adult T-cell leukemia/lymphoma in Argentina. *Leuk Lymphoma* 2000;37:225-227.
30. Marin O, Hasui K, Remondegui C, Sat E, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Jujuy, north-west Argentina. *Pathol Int* 2002;52: 348-357.
31. Mangano A, Saliba Pineda M, Costantini P, Bouzas MB, et al. HTLV-1 proviral load in adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) patients from non-endemic regions of Argentina. *Retrovir* 2014;11:34.
32. Kaminsky A, Díaz M, Ryb M, Lagioia R, et al. Virus de la leucemia T humana (HTLV-1). Linfoma/leucemia de células T del adulto. Presentación de un caso. *Dermatol Argent* 2003;9:295-300.
33. Forero O, Villoldo MS, Pastore F, Graciano S, et al. Leucemia/linfoma de células T del adulto: HTLV-1 positivo. A propósito de un caso. *Arch Argent Dermatol* 2006;56:137-141.
34. Bittencourt AL, Vieira M, Brites CR, Farre L, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Bahia, Brazil. Analysis of prognostic factors in a group of 70 patients. *Am J Clin Pathol* 2007;128:875-882.
35. Amano M, Kurokawa M, Ogata K, Itoh H, et al. New entity, definition and diagnostic criteria of cutaneous adult T-cell leukemia/lymphoma: Human T-lymphotropic virus type 1 proviral DNA load can distinguish between cutaneous and smoldering types. *J Dermatol* 2008;35:270-275.
36. Setoyama M, Katahira Y, Kanzaki T. Clinicopathologic analysis of 124 cases of adult T-cell leukemia/lymphoma with cutaneous manifestations: the smoldering type with skin manifestations has a poorer prognosis than previously thought. *J Dermatol* 1999;26:785-790.
37. Yagi H, Takigawa M, Hashizume H. Cutaneous type of adult T cell leukemia/lymphoma: a new entity among cutaneous lymphomas. *J Dermatol* 2003;30:641-643.
38. Ocampo Lyra-da-Silva J, Mello Gonzaga YB, De Melo Espíndola O, Andrada-Serpa MJ, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma: a case report of primary cutaneous tumoral type. *Dermatol Pract Concept* 2012;2:9-13.
39. Chan H, Su I, Kuo T, Kuan Y, et al. Cutaneous manifestations of adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:213-219.
40. Okada J, Imafuku S, Tsujita J, Moroi Y, et al. Case of adult T-cell leukemia-lymphoma manifesting marked purpura. *J Dermatol* 2007;34:782-785.
41. Pezeshkpoor F, Yazdanpanah MJ, Shirdel A. Specific cutaneous manifestations in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Dermatol* 2008;47:359-362.
42. Sakamoto FH, Colleoni GWB, Teixeira SP, Yamamoto M, et al. Cutaneous T-cell lymphoma with HTLV-1 infection: clinical overlap with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Dermatol* 2006;45:447-449.
43. Setoyama M, Yamamoto S, Kanzaki T. Adult T-cell leukemia/lymphoma presenting with digital gangrene. *Dermatol* 1997;195:150-152.
44. Kawakami T, Kawanabe T, Soma Y. Granuloma annulare-like skin lesions as an initial manifestation in a Japanese patient with adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:848-852.
45. Shimizu S, Yasui C, Koizumi K, Ikeda H, et al. Cutaneous-type adult T-cell leukemia/lymphoma presenting as a solitary skin nodule: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:115-117.
46. Bégon E, Blum L, Benramdane R, Leroux C, et al. Oral manifestation of Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Arch Dermatol* 2010;146:804-805.
47. Bittencourt AL, Barbosa HS, Vieira M, Farré L. Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) presenting in the skin: clinical, histological and immunohistochemical features of 52 cases. *Acta Oncol* 2009;48:598-604.
48. Brito Santos J, Farré L, Da Silva Batista E, Santos HH, et al. The importance of flower cells for the early diagnosis of acute adult T-cell leukemia/lymphoma with skin involvement. *Acta Oncol* 2010;49:265-267.

49. Othake N, Setoyama M, Fukumaru S, Kanzaki T. A case of adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL) with angiocentric and angiodestructive features. *J Dermatol* 1997;24:165-169.
50. Camp B, Horwitz Y, Pulitzer M. Adult T-cell leukemia/lymphoma with follicular mucinosis: an unusual histopathological finding and a commentary. *J Cutan Pathol* 2012;39:861-865.
51. Ishida M, Iwai M, Yoshida K, Kagotani A, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma accompanying follicular mucinosis: a case report with review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:3014-3018.
52. Setoyama M, Katahira Y, Kanzaki T, Kerdel, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma with non infectious epithelioid granuloma in the skin: a clinicopathologic study. *Am J Dermatopath* 1997;19:591-595.
53. Kim NH, Torchia D, Miteva M, Rongioletti F, et al. Prominent apoptosis in Pautrier microabscesses: a distinctive finding in adult T-cell leukemia/lymphoma? *Am J Dermatopath* 2011;33:530-531.
54. Karube K, Ohshima K, Tsuchiya T, Yamaguchi T, et al. Expression of FoxP3, a key molecule in CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells, in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Br J Haematol* 2004;126:81-84.
55. Miyata T, Yonekura K, Utsunomiya A, Kanekura T, et al. Cutaneous Adult T-cell leukemia/lymphoma is a characteristic subtype and includes erythema/papule and nodule/tumor subgroups. *Int J Cancer* 2010;126:1521-1528.
56. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, et al. Definition, prognostic factors, treatment and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 2009;27:453-459.
57. Kawai K, Uchida Y, Yonekura K, Virtanen S, et al. Cutaneous-type adult T-cell leukemia/lymphoma does not primarily show deletion of NAV3 gene. *J Invest Dermatol* 2010;130:316-318.
58. Bazarbachi A, Plumelle Y, Ramos JC, Tortevoe P, et al. Meta-analysis of the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in leukemic types. *J Clin Oncol* 2010;28:4177-4183.
59. Sawada Y, Hino R, Hama K, Ohmori S, et al. Type of skin eruption is an independent prognostic indicator for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2011;117:3961-3967.
60. Olivares L, D'Atri G, Martinetti C, Ciccia L, et al. Dermatitis infectiva asociada a HTLV-1, en un adulto. *Dermatol Argent* 2009;15:49-53.
61. Díaz CJ, Valencia M. Manifestaciones cutáneas asociadas con el HTLV-1. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2011;22:67-73.
62. Uozumi K. Treatment of adult T-cell leukemia. *J Clin Exp Haematopathol* 2010;50:9-25.
63. Tsukasaki K, Utsunoyima A, Fukuda H, Shibata T, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5458-5464.
64. Hermine O, Bouscary D, Gessain A, Turlure V, et al. Brief report: treatment of Adult T-cell leukemia/lymphoma with zidovudine and interferon alfa. *N Engl J Med* 1995;332:1749-1751.
65. Takemori N, Hirai K, Onodera R, Saito N, et al. Satisfactory remission achieved by PUVA therapy in a case of crisis-type adult T-cell leukemia/lymphoma with generalized cutaneous leukaemic cell infiltration. *Br J Dermatol* 1995;133:955-960(abstract).
66. Itonaga H, Tsushima JT, Fukushima T, Taniguchi H, et al. Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group experience. *Blood* 2013;121:219-225.
67. Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30:837-842.
68. Idhida T, Jo T, Takemoto S, Suzushima H, et al. Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma: a randomized phase II study. *Br J Dermatol* 2015;169:672-682.
69. Waldmann TA, White JD, Goldman CK, Top L, et al. The interleukin-2 receptor: a target for monoclonal antibody treatment of human T-cell lymphotropic virus 1- induced adult T-cell leukemia. *Blood* 1993;82:1701-1712.
70. Richardson S, Budgin JB, Junkins-Hopkins JM, Vittorio CC, et al. Low-dose bexaroteno and low-dose interferon alfa-2b for in adult T-cell leukemia/lymphoma associated with human T-lymphotropic virus 1. *Arch Dermatol* 2005;141:301-304.
71. Plumelle Y, Michel S, Banydeen R, Delaunay C, et al. Characteristics of adult T-cell leukemia-lymphoma patients with long survival: prognostic significance of skin lesions and possible beneficial role of valproic acid. *Leuk Res Treatment* 2015. Vol 2015. < <http://www.hindawi.com/journals/lrt/2015/476805/> Consultado el 13 de diciembre de 2015; ISSN 2090-3219
72. Ishizuka K, Utsunomiya A, Katsuya H, Takeuchi S, et al. A phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci* 2015;106:1219-1223.
73. Simone CB, Morris JC, Stewart DM, Urquhart NE, et al. Radiation therapy for management of patients with HTLV-1 associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2012;120:1816-1819.

## CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN

- 1) Marque la opción correcta respecto de la fisiopatogenia de la LLTA en relación con el HTLV1.
  - A- Tiene genes reguladores específicos, como Tax y HBZ, que participan en la oncogénesis.
  - B- Las células infectadas expresan altos niveles de quimioquinas y sus receptores.
  - C- HTLV1 produce la desregulación del sistema inmunitario.
  - D- Todas las opciones son correctas.
- 2) El diagnóstico de infección por HTLV1:
  - A- Se realiza por serología por técnicas como ELISA únicamente.
  - B- Requiere confirmación por una técnica altamente específica con Western blot.
  - C- La serología puede diferenciar HTLV1 de HTLV2.
  - D- No es conveniente realizar técnicas moleculares aun en áreas endémicas para aclarar el diagnóstico.

- 3) *En cuanto a la epidemiología, marque la opción correcta.*  
A- La infección es endémica en varias regiones, lo que incluye Perú, Brasil y el Noroeste Argentino.  
B- En zonas no endémicas la infección afecta en especial a descendientes o contactos sexuales de inmigrantes de zonas endémicas, trabajadores sexuales y usuarios de drogas intravenosas.  
C- La mayoría de los infectados permanecen como portadores asintomáticos y solo el 3-5% desarrollan LLTA.  
D- Todas las opciones son correctas.
- 4) *Epidemiología de la LLTA:*  
A- Afecta en especial a adultos mayores de 60 años.  
B- Predomina entre los 40 y los 50 años.  
C- No existen casos en la infancia y la adolescencia.  
D- Predomina en el sexo masculino.
- 5) *En relación con las vías de transmisión del HTLV1, marque la opción correcta.*  
A- Puede ser vertical, sexual o parenteral.  
B- La vía vertical es principalmente por lactancia materna.  
C- La vía parenteral es la más eficaz y se redujo con la realización de serología a los donantes de sangre.  
D- Todas las opciones son correctas.
- 6) *Las formas clínicas de la LLTA según Shimoyama et al son:*  
A- Aguda y crónica.  
B- Primaria y secundaria.  
C- Aguda, crónica, linfomatosa y latente.  
D- Cutánea y extracutánea.
- 7) *En relación con las manifestaciones cutáneas de la LLTA:*  
A- Se hallan en el 100% de los casos.  
B- Son siempre asintomáticas.  
C- Pueden ser específicas (tienen linfocitos atípicos en la biopsia) o inespecíficas.  
D- Las manifestaciones específicas son monomorfas y rara vez generalizadas.
- 8) *En cuanto a la histología:*  
A- Las células patognomónicas "en flor" en la sangre periférica predominan en las formas crónicas.  
B- En la piel hay infiltración de la dermis por linfocitos atípicos pleomorfos con cierto grado de epidermotropismo.  
C- No es necesario que el patólogo conozca el antecedente de infección por HTLV1 para el diagnóstico histológico de LLTA.  
D- Los linfocitos atípicos son CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> y CD25<sup>-</sup>.
- 9) *En cuanto al pronóstico de la LLTA, marque la opción correcta.*  
A- La forma aguda, linfomatosa y PCT son menos agresivas, con buena sobrevida.  
B- La sobrevida media de la forma latente es de meses a varios años.  
C- La forma crónica tiene mejor pronóstico, aunque existe un subgrupo con pronóstico desfavorable.  
D- Las opciones B. y C. son correctas.
- 10) *Respecto del tratamiento de la LLTA, marque la opción correcta.*  
A- La quimioterapia tiene buena respuesta en la mayoría de las formas clínicas.  
B- El tratamiento con IFN-alfa más AZT está indicado en las formas aguda, crónica y latente.  
C- La fototerapia no tiene utilidad.  
D- El trasplante de médula ósea es potencialmente curativo y presenta tasas de recaída bajas.

---

**Respuestas correctas Vol. XXIII - N° 3, 2017: 1. C / 2. D / 3. A / 4. B / 5. C / 6. D / 7. A / 8. C / 9. B / 10. C**