



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Leucemia/linfoma de células T del adulto. Revisión de la literatura científica



M.J.M. Rodríguez-Zúñiga^{a,b,*}, F. Cortez-Franco^a y E. Qujiano-Gomero^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú

^b Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

Recibido el 4 de noviembre de 2016; aceptado el 3 de agosto de 2017

Disponible en Internet el 21 de abril de 2018

PALABRAS CLAVE

Leucemia/linfoma de células T del adulto;
Virus humano T linfotrófico tipo 1;
Informe de caso;
Revisión;
Epidemiología;
Tratamiento;
Pronóstico;
América Latina

KEYWORDS

Adult T-cell leukemia/lymphoma;
Human T lymphotropic virus type 1;
Case report;
Review;
Epidemiology;
Treatment;
Prognosis;
Latin America

Resumen La leucemia/linfoma de células T del adulto (LLCTA) es una neoplasia agresiva de los linfocitos T asociada a la infección del virus humano T linfotrófico tipo 1 (HTLV-1). El HTLV-1 es un problema de salud pública ya que es endémico en etnias nativas de América del Sur, y su infección conlleva diversas enfermedades crónicas, tal como la LLCTA. Nuestro objetivo fue revisar la literatura más reciente sobre LLCTA para su consideración como diagnóstico diferencial ante hallazgos clínicos compatibles. El pronóstico de esta enfermedad es aún malo en las variantes agresivas e indolentes, con sobrevida desde meses a pocos años. El tratamiento, que actualmente se basa en quimioterapia, antirretrovirales y trasplante alogénico de médula ósea, ha mejorado dichos índices de sobrevida, pero aún con resultados limitados.

© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. Review of the Literature

Abstract Adult T-cell Leukemia/Lymphoma (ATLL) is an aggressive neoplasm of T lymphocytes associated with Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection. HTLV-1 is a public health problem because it is endemic in native groups in Latin America, and its infection leads to several chronic diseases as ATLL. We aimed to review current literature of ATLL in order to consider it as a differential diagnosis in front of patients with compatible symptoms. Prognosis is still poor in aggressive and indolent variants, with survival rates from months to few years. Treatment based on chemotherapy, antiretroviral, and allogenic stem cell transplantation are currently improving survival rates, but with limited results.

© 2017 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: Milton_rz@hotmail.com, mijomax@gmail.com, milton.rodriguez@unmsm.edu.pe (M.J.M. Rodríguez-Zúñiga).

Introducción

La leucemia/linfoma de células T del adulto (LLCTA) es una neoplasia linfoide agresiva de linfocitos T maduros con fenotipo CD4 y CD25 secundaria a infección por virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1)¹.

Aproximadamente, 20 millones de personas se infectan de HTLV-1, en todo el mundo, y la incidencia de la LLCTA en portadores de HTLV-1 alcanza niveles de 8,7 por cada 10.000 portadores en regiones endémicas de Japón². Por otro lado, el 1% de la población adulta sana de Latinoamérica son portadores asintomáticos³; no obstante, el virus es endémico en algunos grupos amerindios, en quienes la seroprevalencia llega al 10%, igual que ocurre en nativos oriundos de las montañas del sur de Perú⁴.

En Latinoamérica, donde el virus es más prevalente en grupos nativos con las rentas más bajas, el diagnóstico suele llegar tarde y el pronóstico no es muy alentador. En Japón, el panorama es otro, y la endemidad del HTLV-1 ha llevado a mejorar tanto la investigación clínica como el pronóstico de pacientes con LLCTA. De ahí que los dermatólogos deban reconocer la verdadera dimensión de esta compleja enfermedad para establecer un diagnóstico precoz, instaurar pronto un tratamiento y ampliar la investigación a pacientes locales en ensayos más extensos.

En esta revisión, hemos intentado exponer la literatura médica existente en la actualidad, incluida la patogénesis, el pronóstico y el tratamiento de la LLCTA.

Epidemiología

Uchiyama et al. describieron, por primera vez, en Japón, la LLCTA en 1977, pero no sería hasta finales de la década de 1980 cuando los estudios seroepidemiológicos establecieron la relación entre esta y el HTLV-1⁵. La proporción de LLCTA entre todos los casos registrados de linfoma entre 2003 y 2008 fue del 8,3% en Japón y del 0,2% en los EE. UU.

Los índices de incidencia estandarizados por la edad de la LLCTA, tanto en Japón como en EE. UU., en 2008 fueron del 0,3 y del 0,02, respectivamente⁶. Parece que la incidencia de la LLCTA es mucho mayor en zonas no endémicas⁷, principalmente, debido a la emigración⁸.

En Japón, la LLCTA sobreviene en torno a los 60 años de edad, con un riesgo acumulativo de desarrollar la enfermedad en torno al 2-5% entre portadores del HTLV-1. Fuera de Japón, la media de edad se sitúa en torno a los 40 años y el riesgo acumulativo está cercano al 4%⁹.

La mayoría de portadores del HTLV-1 de todo el mundo viven en zonas endémicas, incluido el sudoeste de Japón, algunas islas del Caribe y Sudamérica¹⁰. En Japón, la seroprevalencia del HTLV-1 entre 2006 y 2007 se calculó en torno al 0,66 y al 1,02% en varones y mujeres, respectivamente¹¹. En EE. UU. y Europa, se sitúa por debajo del 1%, y se da, principalmente, entre inmigrantes de países endémicos¹². En Sudamérica, el virus es predominante en poblaciones étnicas: inmigrantes de otros focos endémicos (como, por ejemplo, África y Japón) y descendientes de nativos amerindios sudamericanos¹³. En Perú, la prevalencia entre las poblaciones de regiones del sur de los Andes llega al 10%. No obstante, se ha descrito una prevalencia del 17,6 y 21% en

966 y 467 trabajadoras sexuales de Lima y Callao (el puerto más importante), respectivamente¹⁴.

Las vías más importantes de transmisión del HTLV-1 se encontraron de madre a hijo, predominantemente, a través de la lactancia materna, las relaciones sexuales y el contacto sanguíneo^{10,12}. La LLCTA está asociada a la lactancia materna (debido a un modelo multipaso de la carcinogénesis)¹⁵. Además, sujetos con haplotipos HLA A26, B4002, B4006 y B4801 parecen estar genéticamente más predisuestos a desarrollar LLCTA⁵.

Patogénesis

El HTLV-1 es un retrovirus que codifica 3 proteínas estructurales: *Gag*, *Pol* y *Env*. La proteína *Pol* codifica las funciones de la transcriptasa inversa, la proteasa y la integrasa. La proteína *Gag* proporciona al virión proteínas básicas y la *Env* se utiliza a efectos de infectividad viral. Además, el genoma del HTLV-1 tiene una región *pX* que codifica proteínas reguladoras como *Tax* y *Rex*, entre otras¹². La transcriptasa inversa genera ADN proviral procedente del ARN viral genómico tras la transmisión. La integrasa viral logra integrar el ADN en el genoma anfitrión. Después, el HTLV-1 genera pocas o ninguna partícula similar a virus; sin embargo, la infección se propaga por íntimo contacto célula a célula¹⁶.

La carcinogénesis del HTLV-1 es un proceso bifásico (fig. 1). Primero, la proteína reguladora *Tax* juega un papel crucial en la supervivencia, proliferación y transformación de las células infectadas con HTLV-1 *in vivo*. Solo la expresión de la *Tax* puede bastar para la inmortalización de las células T humanas, principalmente, células T reguladoras, que provocan la formación de tumores *in vivo*¹⁷. El papel que juega la proteína reguladora *Tax* en la supervivencia, proliferación y oncogénesis se debe a varias acciones como son: (i) la activación de *NF-κB* y *Akt* (2 importantes vías de prosupervivencia celular), (ii) la inactivación de la proteína *p53*, (iii) el daño sufrido por el ADN y ocasionado tanto por lesiones directas como por la atenuación de la sensibilidad al daño y de las proteínas reparadoras, (iv) la inducción de especies de oxígeno reactivo, y (v) los cambios en los microARN con potenciales oncogénicos¹⁸. Por todo esto, la proteína *Tax* es crucial tanto para la propagación de células infectadas con HTLV-1 como para la transformación original en las fases iniciales, si bien es inmunogénica y solo se encuentra en el 40% de las células LLCTA¹⁸.

Tras desarrollar la inmunidad, las células T citotóxicas CD8+ son capaces de eliminar las células que expresan la *Tax* y de contener, por tanto, la infección. Después, las células infectadas con HTLV-1 pueden proliferar por la continua expresión del factor de cremallera de leucina de carácter básico (*HBZ*) del HTLV-1, expresado ubicuamente en todas las células LLCTA después de la *Tax*, con niveles más altos con el paso del tiempo^{11,19}. El *HBZ* juega un papel importante tanto en la replicación viral como en la proliferación, el mantenimiento y la evasión inmunológica de las células LLCTA. De este modo, el *HBZ* transcribe el mARN viral uniformemente expresado en las células LLCTA, atenua las respuestas inmunológicas del anfitrión para evitar la

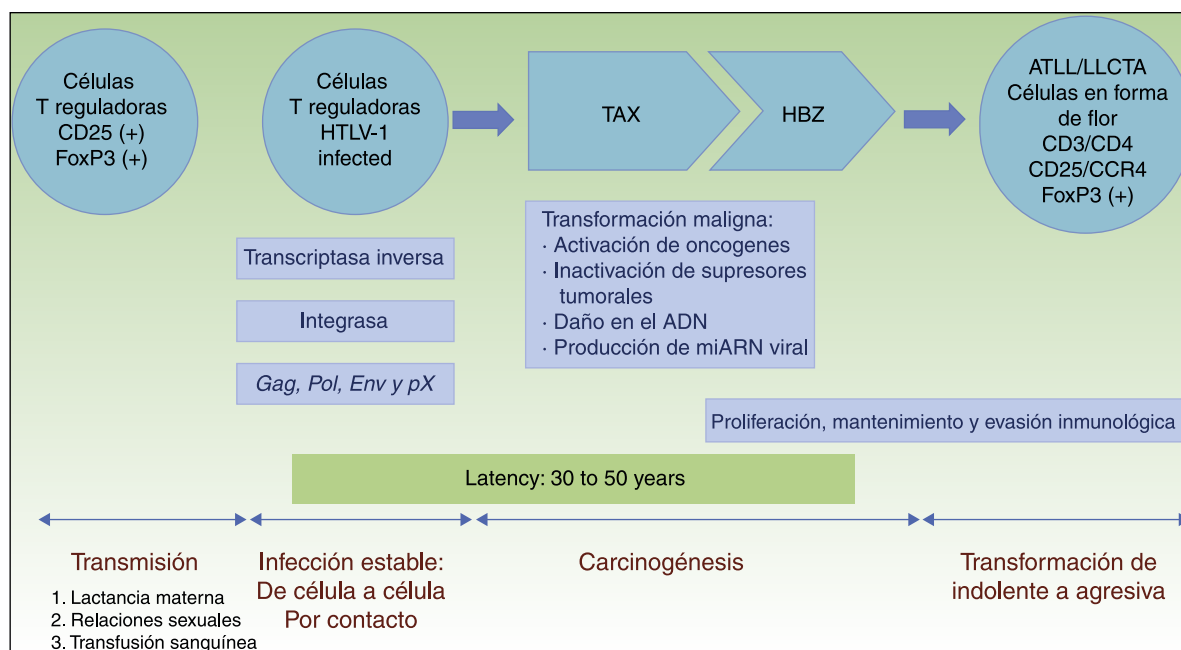


Figura 1 Patogénesis de la LLCTA. Infección de células T reguladoras por contacto célula a célula. La carcinogénesis es un proceso bifásico. Primero, la proteína reguladora *Tax* está implicada en la transformación maligna inicial, pero solo está presente en el 40% de las células LLCTA. De ahí que el factor *HBZ* juegue un papel primordial en la proliferación, mantenimiento y evasión inmunológica. *HBZ*: factor de cremallera de leucina de carácter básico del HTLV-1; HTLV-1: infección del virus humano T linfotrófico tipo 1; LLCTA: leucemia/linfoma de células T del adulto; *TAX*: producto del gen *Tax*.

destrucción de las células LLCTA y modifica un microambiente favorable para el HTLV-1^{11,20}.

Por lo tanto, el *HBZ* antagoniza y complementa muchas de las actividades de la *Tax*. La *Tax* entra pronto en escena, mientras que el *HBZ* lo hace más adelante durante la infección del virus. La primera se utiliza para iniciar la transformación (efecto oncogénico) y el *HBZ* para mantener el fenotipo transformado de células LLCTA²¹ (fig. 1).

Aunque el HTLV-1 infecta células T, células B, fibroblastos, células dendríticas y macrófagos, se considera que solo las células T reguladoras que expresan el CD25 y el factor de transcripción de la familia de la caja de la cabeza de tenedor P3 (FoxP3) son el tipo de células que se transforman en LLCTA⁵. La expresión del FoxP3 es importante porque tiene efectos beneficiosos y perjudiciales por igual: suprime el crecimiento de clones LLCTA autógenos pero, también, la respuesta de los linfocitos T citotóxicos del anfitrión, que suele limitar la replicación del HTLV-1 y minimizar el riesgo de LLCTA^{11,22}.

Clasificación

La LLCTA fue subclasificada en 4 variantes según la Clasificación de Tumores de Tejidos Hematopoyéticos y Linfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2008, atendiendo a la clasificación de Shimoyama, en base al compromiso de los órganos, al lactato deshidrogenasa (LDH) y a los valores de calcio. Las variantes son: aguda (60%), linfomatosa (20%), crónica (15%) y quiescente (5%)^{23,24}.

La variante aguda es la más agresiva y se caracteriza por presentar una marcada leucocitosis con linfocitos atí-

picos, lesiones cutáneas (erupción eritematosa, nódulos o pápulas), síntomas constitucionales, linfadenopatía masiva sin afectación del mediastino, y hepatosplenomegalia²⁵. Suele haber hipercalcemia y niveles altos de LDH. Puede haber complicaciones respiratorias secundarias a infiltración tumoral o infecciones oportunistas y sepsis⁵ (fig. 2).

La variante linfomatosa también es agresiva, pero su característica más prominente es una marcada linfadenopatía sin leucemia. Tanto el compromiso cutáneo como la hipercalcemia son menos frecuentes^{25,26}.

La variante crónica suele presentarse con erupciones cutáneas exfoliativas, leucocitosis menos prominente con linfocitosis absoluta, linfadenopatía de carácter leve e hipercalcemia²⁵ (figs. 3 y 4).

La variante quiescente suele ser asintomática. Los pacientes suelen presentar un recuento normal de glóbulos blancos con menos del 5% de células neoplásicas circulantes y ausencia de hipercalcemia u organomegalia asociadas. Al igual que ocurre con la variante crónica, el tipo quiescente acarrea un riesgo del 25% de pasar a la fase aguda⁵.

Hallazgos clínicos

Las lesiones cutáneas se dan en el 43-72% de todas las variantes clínicas de la LLCTA debido a la invasión directa de células malignas en la piel, resultando en diferentes tipos de erupciones. Se han descrito 6 tipos de erupciones: nodulotumorales (38,7%), en placa (26,9%), multipapulares (19,3%), en parche (6,7%), eritodérmicas (4,2%) y purpúricas (4,2%). Las erupciones cutáneas no son exclusivas y suelen ser crónicas, indoloras o pruríticas^{27,28}. Las erupciones de carácter

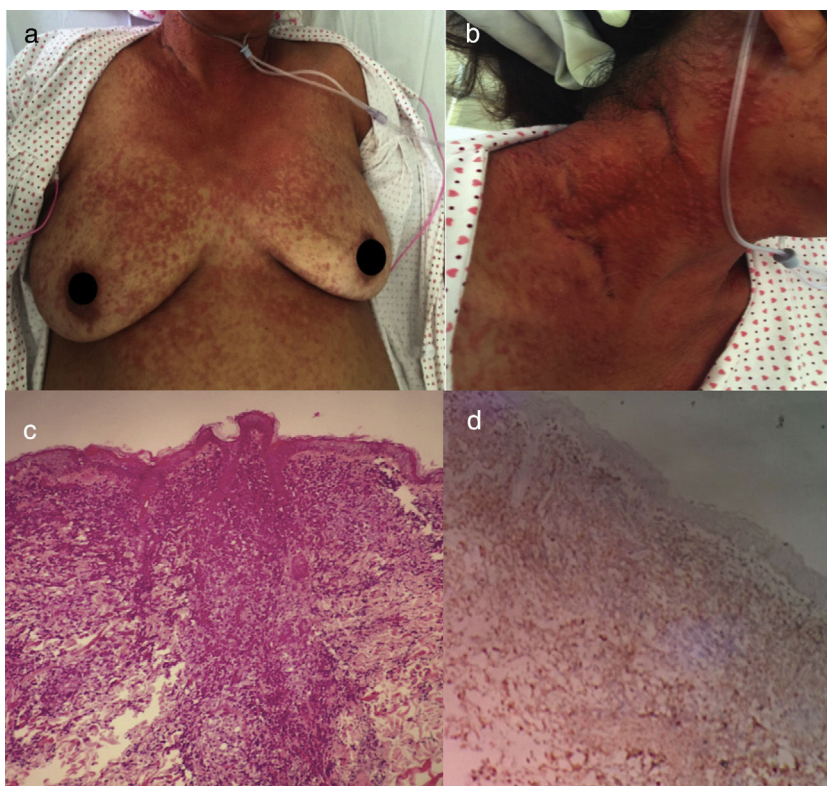


Figura 2 LLCTA aguda. (a) Mujer de 64 años de edad con múltiples pápulas distribuidas por tronco y extremidades proximales de 3 meses de evolución. (b) Las pápulas son asintomáticas, eritematosas y con una buena consistencia. (c) Infiltración de la dermis por células linfoides atípicas con epidermotropismo. Tinción con hematoxilina y eosina, $\times 20$. (d) Inmunohistoquímica CD3+, $\times 20$. La paciente falleció 2 semanas después del ingreso a causa de un shock séptico.

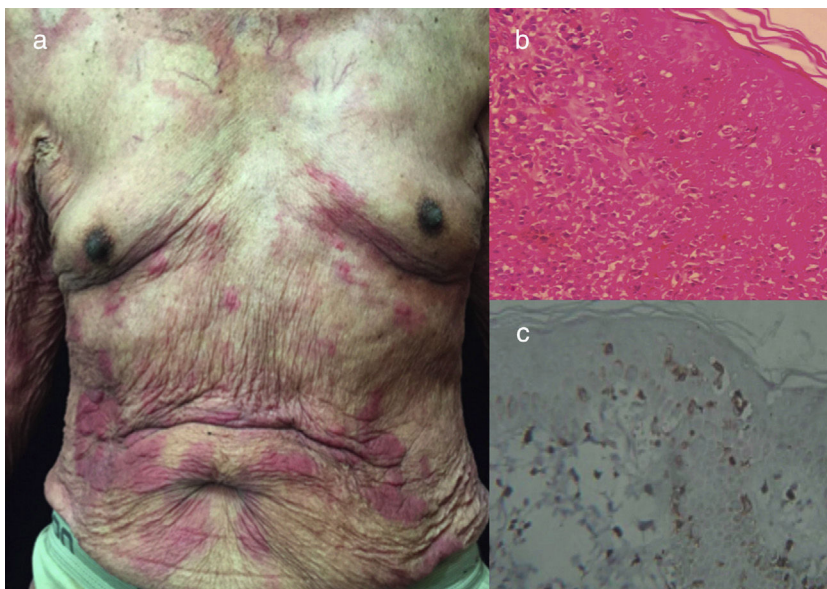


Figura 3 LLCTA crónica. (a) Varón de 91 años de edad con múltiples placas pruríticas y eritematosas en tronco de un año de evolución, asociadas a un cuadro de xerosis severa. (b) Epidermotropismo y absceso de Pautriers. Tinción con hematoxilina y eosina, $\times 40$. (c) Inmunohistoquímica CD3+, $\times 40$. El paciente falleció 4 meses después del ingreso. Estuvo en tratamiento paliativo y sintomático.

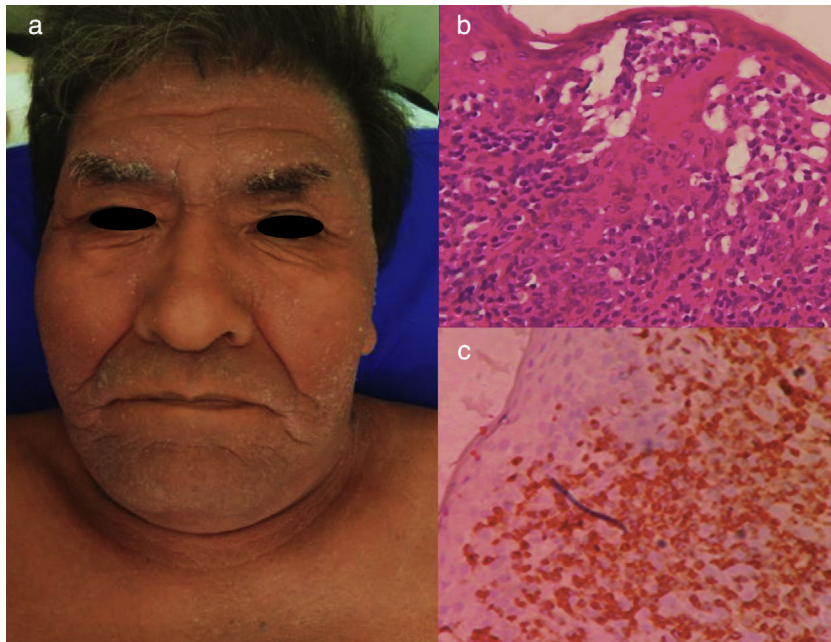


Figura 4 LLCTA crónica. (a) Varón de 66 años de edad con eritroderma y xerosis severa de 3 años de evolución. (b) Epidermotropismo y microabscesos de Pautriers. Tinción con hematoxilina y eosina, $\times 40$. (c) Inmunohistoquímica CD3+, $\times 40$. El paciente falleció 8 meses después de empezar un tratamiento con quimioterapia con gemcitabina (1.000 mg/m² cada día) y oxaliplatino (100 mg/m² cada día) cada 3 semanas.

general se dan en el 70%, el tronco se ve comprometido en el 10% de los casos, el tronco y las extremidades en el 25%, y, solo, la cabeza, el cuello, o las extremidades en el 5%²⁹ (figs. 2-4).

Se han descrito formas raras de compromiso cutáneo por LLCTA, tales como lesiones de tipo eczematoso dishidrótico en manos y pies, lesiones queloides, lesiones de tipo granulomatoso y un caso con lesiones vesiculares y ampollas³⁰. Además, otras formas de presentación descritas son lesiones de tipo eczematoso, esclerodérmico e ictiosiforme³¹.

Cabe destacar que el tipo de erupción cutánea por LLCTA presente se ha identificado como un factor pronóstico independiente. Los parches y las placas se asocian a una mejor supervivencia, mientras que las presentaciones eritrodérmicas y nodulotumorales tienen un peor pronóstico²⁸.

Hallazgos en laboratorio y diagnóstico

La histología revela 3 patrones distintos de infiltración: perivascular, nodular y difuso. El epidermotropismo y los microabscesos de Pautrier son una característica frecuente³² (figs. 2-4). Como estos hallazgos nos recuerdan a otros linfomas de células T cutáneos, el análisis inmunohistoquímico juega un papel esencial a la hora de realizar un diagnóstico diferencial. Las células LLCTA expresan marcadores de células T maduras tales como CD2, CD5, CD25 (fuerte y uniforme), CD29, CD45RO, TCR y HLA-DR, aunque también suelen expresar CD4+ y CD8-³³. La expresión del CD25 (receptor de interleucina 2) puede ser característica pero no específica, ya que también puede presentarse en la leucemia prolinfocítica T y en el síndrome de Sézary (SS)³³.

El compromiso de sangre periférica puede detectarse en las variantes aguda y crónica, principalmente con

leucocitosis y linfocitosis. El frotis de sangre periférica confirma la presencia de blastos a modo de «células en forma de flor», que son linfocitos de tamaño medio-grande con núcleos con forma de pétalos y un patrón de cromatina áspera, CD4+ y CD25+³⁴. Suelen confundirse con sombras de Gumprecht.

La biopsia de la médula espinal revela infiltración sutil o en forma de parche de células linfoides atípicas con contornos nucleares irregulares (fig. 2). No obstante, no es imperativo para el diagnóstico de LLCTA³⁵. Además, el compromiso de la médula espinal >5% de las células LLCTA en el aspirado o biopsia se considera un mal factor pronóstico independiente⁵. Los nódulos linfáticos comprometidos suelen exhibir compromiso difuso, principalmente, con expansión paracortical³⁶.

El análisis de flujo citométrico de células T en la LLCTA revela que esta es una malignidad de células T reguladoras/células Th2 con expresión de alta frecuencia de CD3/CD4/CD25/CCR4 y FoxP3 en casi la mitad de las células.

El diagnóstico de LLCTA se basa en una combinación de características clínicas, cambios morfológicos e inmunofenotípicos de las células malignas, en la confirmación de infección por HTLV-1, así como en la realización de pruebas en busca de anticuerpos específicos y/o la realización de la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) en células de sangre periférica^{35,37}. La identificación de, al menos, un 5% de células tumorales en la citología y en el inmunofenotipo en sangre periférica acompañado de la confirmación de infección por HTLV-1 suele bastar para poder llegar al diagnóstico en pacientes con tipos agudos, crónicos o quiescentes de LLCTA. La variante linfomatosa necesita de la realización de una biopsia excisional de algún nódulo linfático comprometido para su posterior análisis histopatológico³⁸. La integración del provirus clonal en

laboratorio no suele ser habitual; de ahí que el diagnóstico suele confirmarse.

El diagnóstico diferencial patológico de la LLCTA incluye linfoma T periférico no especificado (LTPNE), linfoma anaplásico de células grandes, linfomas cutáneos de células T tales como micosis fungoide (MF) y SS y linfoma de células T angioinmunoblástico. El LTPNE es el tipo más común de linfoma de células T que existe en Norteamérica y puede ser patológicamente indistinguible de la LLCTA. Tanto la MF como el SS son importantes factores diferenciales a tener en cuenta, ya que se observan similares hallazgos clínicos e infiltración histológica de linfocitos. Si no se obtiene del paciente confirmación de que ha viajado a una de las regiones endémicas, el diagnóstico de LLCTA puede pasarse por alto. Es muy fácil pasar por alto este diagnóstico en regiones de baja prevalencia, si bien una serología positiva por HTLV-1 o una confirmación de integración viral en células neoplásicas serán, siempre, favorables a LLCTA en todos los casos³⁹.

Pronóstico y predictores de resultados

Por lo general, el pronóstico de la LLCTA es peor que el del LTPNE. Las variantes agresivas, aguda y linfomatosa son las que peor pronóstico tienen, con un tiempo medio de supervivencia (TMS) de entre 6 y 10 meses, respectivamente. Entre tanto, las variantes indolentes como, por ejemplo, las variantes crónica y quiescente son las que tienen un TMS más largo, de casi 2 años y más de 2 años, respectivamente^{25,36}. La muerte suele sobrevenir por complicaciones infecciosas, hipercalcemia incontrolada o enfermedad progresiva³⁶.

Se han desarrollado varios sistemas pronósticos para identificar a aquellos grupos que tienen un pronóstico mucho mejor. Se agruparon a 807 pacientes según factores pronósticos tales como el estadio clínico Ann Arbor (I y II vs. III y IV), el estado de rendimiento (ER) (de 0 a 1 vs. de 2 a 4), la edad, la albúmina en suero y el receptor soluble de interleucina 2 (CD25). Los autores calcularon una función de riesgo lineal llamada LLCTA-PI basada en los coeficientes de regresión de Cox del siguiente modo: $LLCTA-PI = 0,65$ (con un estadio = III o IV) + $0,35$ (con un ER > 1) + $0,016 \times$ edad (años) - $0,36 \times$ albúmina (g/dl) + $0,37 \times \log_{10}$ (receptor de interleucina 2 [U/ml]). El grupo de riesgo bajo fue aquel con una $LLCTA-PI < 1,6$; el grupo de riesgo intermedio, como $1,6 \leq LLCTA-PI < 2,6$; y el grupo de riesgo alto fue aquel con una $LLCTA-PI \geq 2,6$. El TMS fue de 3,6, 7,3 y 16,2 meses, en los grupos de riesgo alto, intermedio y bajo, respectivamente⁴⁰.

El Grupo Japonés de Oncología Clínica (JCOG) y el Grupo para el Estudio de los Linfomas (LSG) desarrollaron 2 importantes factores pronósticos: ER e hipercalcemia. El grupo de riesgo moderado (valores de calcio corregido < 2,75 mmol/l y un ER de 0 o 1) tiene un TMS y una supervivencia global (SG) a los 5 años de 14 meses y del 18%, respectivamente. El grupo de riesgo alto (valores de calcio corregido $\geq 2,75$ mmol/l y/o un ER de 2-4), un TMS y una SG a los 5 años de 8 meses y del 4%, respectivamente⁴¹.

Como se asocian diferentes variantes con diferentes factores pronósticos, un estudio de 95 pacientes peruanos con LLCTA extrajo varias puntuaciones útiles para estratificar el riesgo de pacientes con variantes agresivas de LLCTA⁴². Los

niveles bajos de albúmina y la presencia de síntomas B fueron factores independientes de una peor supervivencia en la LLCTA linfomatosa, siendo el nivel de microglobulina beta 2 un factor independiente de una peor supervivencia en la variante aguda de la LLCTA⁴².

Cabe destacar que algunos factores pronósticos también pueden dictar las decisiones sobre el tratamiento a instaurar. Aquí encontramos factores clínicos tales como el ER, el LDH, la edad, el estadio, el número de lesiones y la hipercalcemia, y factores moleculares tales como la expresión del antígeno Ki-67, el receptor soluble de interleucina 2, la alteración de la proteína p53 y la sobreexpresión del factor-4 regulador del interferón (IRF-4)¹¹.

Tratamiento

En términos generales, los estudios confirman excelentes indicadores de supervivencia con tratamiento con zidovudina/interferón α (AZT/IFN) en pacientes con LLCTA indolente, y quimioterapia multifármaco y/o trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TACMH) para las formas agresivas en Japón. En países occidentales, el tratamiento con AZT/IFN con o sin quimioterapia es el tratamiento elegido⁵.

Los recientes regímenes de quimioterapia tales como el régimen LSG15 modificado consisten en la instauración de 6 ciclos de vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (VCAP); doxorubicina, ranimustina y prednisona (AMP) y vindesina, etopósido, carboplatino y prednisona (VECP). Este régimen generó un índice de supervivencia a los 3 años del 24%, un índice de respuesta completa del 40% y un TMS de 13 meses en 118 pacientes no tratados previamente con la variante agresiva de LLCTA⁴³.

Por otro lado, el tratamiento con AZT/IFN puede ser prometedor, sobre todo para los tipos con manifestaciones leucémicas¹¹. Un reciente metaanálisis reveló un índice de SG a los 5 años del 46% para 75 pacientes que recibieron tratamiento antiviral de primera línea, del 20% para 77 pacientes que recibieron quimioterapia como tratamiento de primera línea y del 12% para 55 pacientes que recibieron quimioterapia como tratamiento de primera línea seguido de tratamiento antiviral⁴⁴. Cabe destacar que la dosis de INF y de terapia antiviral todavía no se ha estandarizado. Un abordaje es instaurar INF α 2b en dosis de 5 MU, por vía subcutánea, durante 8-12 semanas en combinación con 300 mg de AZT 3 veces/día. A la finalización del tratamiento con IFN α , el tratamiento con 300 mg de AZT 3 veces/día se continúa indefinidamente⁴⁵.

El TACMH resulta prometedor para el tratamiento de la variante agresiva de la LLCTA, y refleja, posiblemente, un efecto injerto contra LLCTA. En un estudio comparativo de 56 pacientes, aquellos que recibieron quimioterapia tras un TACMH o, solo, quimioterapia, tuvieron un índice de SG a los 3 años del 44,9 y 27,7%, respectivamente^{46,47}. Algunos autores proponen que el TACMH debe considerarse pronto, concretamente 100 días antes del diagnóstico de LLCTA. En 72 pacientes con LLCTA, aquellos en quienes el TACMH se llevó a cabo más precozmente, tuvieron un índice de SG a los 4 años del 49 y 31%, respectivamente⁴⁸.

El Congreso Internacional de Consenso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica publicó las actuales

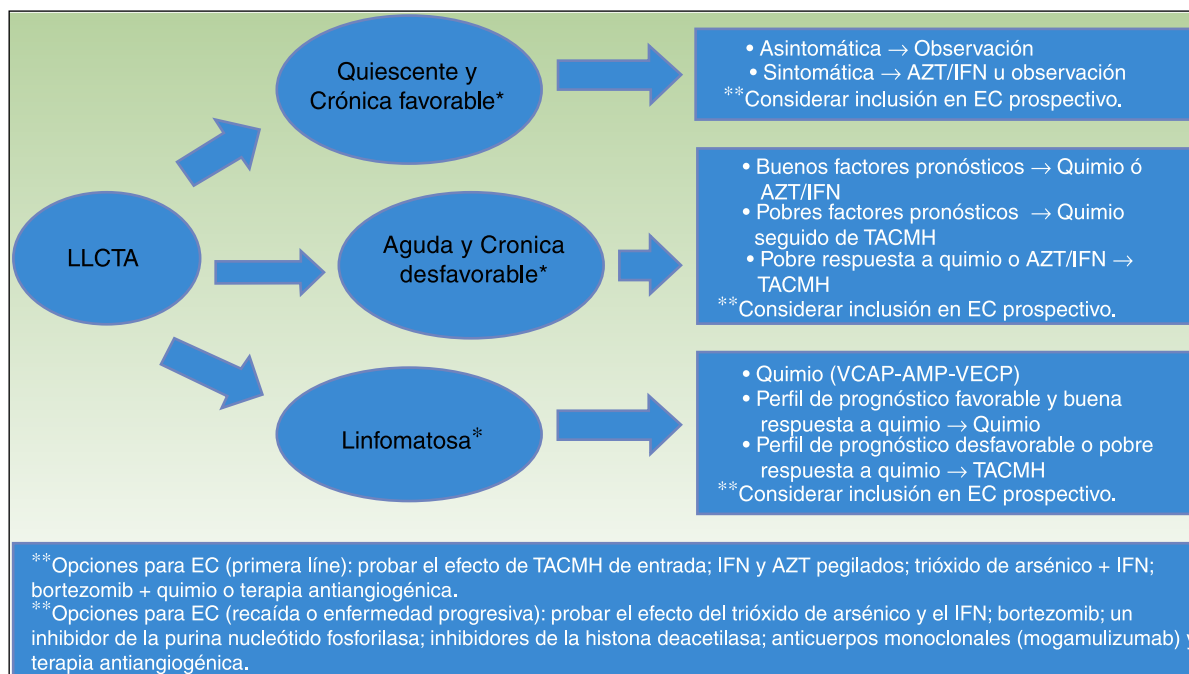


Figura 5 Estrategia para el tratamiento de la LLCTA, propuesta por la Sociedad Americana de Oncología Clínica en 2009³⁵.

allo-HSCT: trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas; AMP: doxorubicina, ranimustina y prednisona; ATLL/LLCTA: leucemia/linfoma de células T del adulto; AZT/IFN: zidovudina/interferón α ; CT: ensayos clínicos; Chemo: quimioterapia; VCAP: vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona; VECP: vindesina, etopósido, carboplatino y prednisona.

* La enfermedad favorable y desfavorable se basa en factores pronóstico que incluyen factores clínicos, tales como el estado de rendimiento, el LDH, la edad, el estadio, el número de lesiones implicadas y la hipercalcemia; y factores moleculares, tales como la expresión del antígeno Ki-67, el receptor soluble de interleucina 2, la alteración de la proteína p53 y la sobreexpresión de IRF-4.

** Las opciones con ensayos clínicos incluyen probar el efecto del TACMH, del tratamiento combinado con trióxido de arsénico, IFN, bortezomib, VCAP-AMP-VECP, o el tratamiento antiangiogénico, el IFN α pegilado y AZT y los anticuerpos monoclonales (mogamulizumab).

directrices para el manejo de la LLCTA en 2009³⁵ (fig. 5). Primero, recomiendan poner las variantes quiescente y crónica favorable de LLCTA en observación, siempre y cuando esta sea asintomática. En las variantes sintomáticas (como, por ejemplo, lesiones cutáneas e infecciones oportunistas) se recomienda instaurar un régimen de AZT/IFN o mantener la LLCTA en observación. En las variantes crónica desfavorable y aguda con pobres factores pronósticos se recomienda instaurar un régimen de quimioterapia con VCAP-AMP-VECP o AZT/IFN. En las variantes agudas con buenos factores pronósticos se recomienda instaurar un régimen de quimioterapia seguido de un TACMH convencional o de intensidad reducida.

En pacientes con una mala respuesta al tratamiento inicial con quimioterapia o AZT/IFN se recomienda llevar a cabo un TACMH convencional o de intensidad reducida³⁵.

En la variante linfomatosa se recomienda la instauración de un régimen de quimio con VCAP-AMP-VECP. Si los perfiles pronósticos son favorables y hay una buena respuesta al tratamiento inicial, los pacientes deberían continuar el tratamiento con quimioterapia. No obstante, si los perfiles pronósticos no lo son, o hay una mala respuesta al tratamiento inicial, entonces debe pensarse en llevar a cabo un TACMH convencional o de intensidad reducida³⁵.

El CCR4 está expresado en las células neoplásicas de la mayoría de pacientes con LLCTA, y esta expresión

se ha asociado a manifestaciones cutáneas y a un mal pronóstico¹¹. El anticuerpo afucosilado humanizado anti-CCR4 mogamulizumab (Moga) se ha aprobado recientemente en Japón para el tratamiento de la LLCTA refractaria o recidivante. Moga es altamente citotóxico para las células LLCTA a través de la citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo y depleta las células T reguladoras durante, al menos, unos cuantos meses⁴⁹. De ahí que preocupen las influencias negativas que puede tener el pretrasplante del Moga, ya que puede aumentar el riesgo de desarrollar enfermedad injerto contra huésped tras el TACMH⁵⁰. Además, se han descrito reacciones adversas tales como el síndrome de Stevens-Johnson⁵¹. Moga tiene un índice de respuesta de, aproximadamente, el 50% en la LLCTA refractaria/recidivante⁵². No obstante, recientes ensayos han confirmado la superioridad de un ciclo combinado de Moga con LSG15 modificado frente a solo quimioterapia, para el manejo de la LLCTA agresiva no tratada. El tratamiento combinado generó una respuesta completa más alta del 52% frente al 33%, respectivamente⁵³.

Conclusión

La LLCTA es una neoplasia agresiva de células T reguladoras provocada por una infección crónica por HLTV-1, de difícil

diagnóstico y mal pronóstico. Como el HTLV-1 es endémico de varios grupos nativos de Japón y Latinoamérica, los dermatólogos deben tener en cuenta el diagnóstico de LLCTA en pacientes con erupciones cutáneas compatibles y epidermotropismo con invasión dérmica linfocítica en la histología. Los hallazgos clínicos y de laboratorio definen los distintos subtipos de LLCTA que pueden darse, lo cual está íntimamente ligado al pronóstico. El MF y el SS son los principales factores diferenciales, ya que presentan similares hallazgos clínicos e histológicos. Aunque las variantes indolentes pueden beneficiarse de regímenes de tratamiento AZT/INF, las variantes agresivas pueden responder tanto a la quimioterapia como al TACMH. El anticuerpo monoclonal mogalizumab está aprobado para casos refractarios o recidivos. Los dermatólogos han de ser conscientes de la dimensión que tiene esta compleja enfermedad, ya que la infección por HTLV-1 sigue siendo un problema de salud pública y se destinan pocos recursos y hay pocas investigaciones en marcha encaminadas a resolver este problema en países latinos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Dina Carayhua de la Unidad de Dermatopatología su ayuda durante el análisis y recogida de casos histopatológicos.

Bibliografía

- Ohshima K. Molecular pathology of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Oncology*. 2015;89 Suppl. 1:7-15.
- Satake M, Yamada Y, Atogami S, Yamaguchi K. The incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma among human T-lymphotropic virus type 1 carriers in Japan. *Leuk Lymphoma*. 2015;56:1806-12.
- Cortez-Franco F, Quijano-Gomero E. Manifestaciones cutáneas de la infección por el virus linfotrópico T humano (HTLV-I). *Dermatol Peru*. 2009;19:49-57.
- Ita F, Mayer EF, Verdonck K, Gonzalez E, Clark D, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus type 1 infection is frequent in rural communities of the southern Andes of Peru. *Int J Infect Dis*. 2014;19:46-52.
- Qayyum S, Choi JK. Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:282-6.
- Chihara D, Ito H, Katanoda K, Shibata A, Matsuda T, Tajima K, et al. Increase in incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma in non-endemic areas of Japan and the United States. *Cancer Sci*. 2012;103:1857-60.
- Yoshida N, Chihara D. Incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma in nonendemic areas. *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16:7.
- Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, Nakamura S, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol*. 2014;164:536-45.
- Tokudome S, Tokunaga O, Shimamoto Y, Miyamoto Y, Sumida I, Kikuchi M, et al. Incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma among human T-lymphotropic virus type I carriers in Saga, Japan. *Cancer Res*. 1989;49:226-8.
- Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene*. 2005;24:6058-68.
- Tsukasaki K, Tobinai K. Human T-cell lymphotropic virus type I-associated adult T-cell leukemia-lymphoma: New directions in clinical research. *Clin Cancer Res*. 2014;20:5217-25.
- Goncalves DU, Proietti FA, Ribas JG, Araujo MG, Pinheiro SR, Guedes AC, et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:577-89.
- Paiva A, Casseb J. Origin and prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and type 2 (HTLV-2) among indigenous populations in the Americas. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57:1-13.
- Gotuzzo E, Gonzalez E, Verdonck K, Mayer E, Ita F, Clark D. Twenty years of research on HTLV-1 and its medical complications in Peru: General perspectives. *Acta Med Per*. 2010;27:196-203.
- Fujino T, Nagata Y. HTLV-I transmission from mother to child. *J Reprod Immunol*. 2000;47:197-206.
- Yasunaga J, Matsuoka M. Molecular mechanisms of HTLV-1 infection and pathogenesis. *Int J Hematol*. 2011;94:435-42.
- Ahmadi Ghezeldasht S, Shirdel A, Assarehzadegan MA, Hassannia T, Rahimi H, Miri R, et al. Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) oncogenesis: Molecular aspects of virus and host interactions in pathogenesis of adult T cell leukemia/lymphoma (ATL). *Iran J Basic Med Sci*. 2013;16:179-95.
- Marriott SJ, Semmes OJ. Impact of HTLV-I tax on cell cycle progression and the cellular DNA damage repair response. *Oncogene*. 2005;24:5986-95.
- Tsukasaki K, Tobinai K, Watanabe T. Adult T-cell leukemia-lymphoma. 5th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone; 2013. p. 2076-92.
- Matsuoka M, Green PL. The HBZ gene, a key player in HTLV-1 pathogenesis. *Retrovirology*. 2009;6:71.
- Bangham CR, Toulza F. Adult T cell leukemia/lymphoma: FoxP3(+) cells and the cell-mediated immune response to HTLV-1. *Adv Cancer Res*. 2011;111:163-82.
- Kobayashi S, Nakano K, Watanabe E, Ishigaki T, Ohno N, Yuji K, et al. CADM1 expression and stepwise downregulation of CD7 are closely associated with clonal expansion of HTLV-I-infected cells in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20:2851-61.
- Ohshima K, Jaffe E, Kikuchi M. Adult T-cell leukemia/lymphoma. En: Jaff E, Harris N, Stein H, Vardiman J, editores. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
- Rodríguez-Zuniga MJ, Cortez-Franco F, Quijano-Gomero E. Adult T-cell leukemia/lymphoma in a Peruvian hospital in human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) positive patients. *Int J Dermatol*. 2017;56:503-9.
- Jabbour M, Tuncer H, Castillo J, Butera J, Roy T, Pojani J, et al. Hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: A review. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:1039-44.
- Bazarbachi A, Suarez F, Fields P, Hermine O. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2011;118:1736-45.
- 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.
- Sawada Y, Hino R, Hama K, Ohmori S, Fueki H, Yamada S, et al. Type of skin eruption is an independent prognostic indicator for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2011;117:3961-7.
- Pezeshkpoor F, Yazdanpanah MJ, Shirdel A. Specific cutaneous manifestations in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Dermatol*. 2008;47:359-62.
- Michael EJ, Shaffer JJ, Collins HE, Grossman ME. Bullous adult T-cell lymphoma/leukemia and human T-cell lymphotropic virus-1

- associated myelopathy in a 60-year-old man. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46 5 Suppl.:S137-41.
31. Hanchard B. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Jamaica: 1986-1995. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996;13 Suppl. 1:S20-5.
 32. Matutes E. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. *J Clin Pathol.* 2007;60:1373-7.
 33. Bittencourt AL, Barbosa HS, Vieira MD, Farre 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.
 34. Yonekura K, Utsunomiya A, Seto M, Takatsuka Y, Takeuchi S, Tokunaga M, et al. Human T-lymphotropic virus type I proviral loads in patients with adult T-cell leukemia-lymphoma: Comparison between cutaneous type and other subtypes. *J Dermatol.* 2015;42:1143-8.
 35. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos JC, Harrington W Jr, 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;27:453-9.
 36. Ohshima K. Pathological features of diseases associated with human T-cell leukemia virus type I. *Cancer Sci.* 2007;98:772-8.
 37. Setoyama M, Kerdel FA, Elgart G, Kanzaki T, Byrnes JJ. Detection of HTLV-1 by polymerase chain reaction in situ hybridization in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Am J Pathol.* 1998;152:683-9.
 38. Tsukasaki K. Adult T-cell leukemia-lymphoma. *Hematology.* 2012;17 Suppl. 1:S32-5.
 39. Barnes JA, Abramson JS. Adult T-cell leukemia/lymphoma: Complexities in diagnosis and novel treatment strategies. *Oncology (Williston Park).* 2009;23:1267-70.
 40. Katsuya H, Yamanaka T, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Sasaki H, Hanada S, et al. Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30:1635-40.
 41. Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Shibata T, Imaizumi Y, Moriuchi Y, et al. Japan Clinical Oncology Group (JCOG) prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A). *Br J Haematol.* 2014;166:739-48.
 42. Beltran B, Quinones P, Morales D, Cotrina E, Castillo JJ. Different prognostic factors for survival in acute and lymphomatous adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Res.* 2011;35:334-9.
 43. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Shibata T, Fukushima T, Takatsuka Y, 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;25:5458-64.
 44. Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, Tortevoye P, Otrock Z, Taylor G, et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28:4177-83.
 45. Yared JA, Kimball AS. Optimizing management of patients with adult T cell leukemia-lymphoma. *Cancers (Basel).* 2015;7:2318-29.
 46. Kawada H, Yoshimitsu M, Nakamura D, Arai A, Hayashida M, Kamada Y, et al. A retrospective analysis of treatment outcomes in adult T cell leukemia/lymphoma patients with aggressive disease treated with or without allogeneic stem cell transplantation: A single-center experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:696-700.
 47. Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, Kawano F, Moriuchi Y, Masuda M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia.* 2005;19:829-34.
 48. Fuji S, Fujiwara H, Nakano N, Wake A, Inoue Y, Fukuda T, et al. Early application of related SCT might improve clinical outcome in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:205-11.
 49. Fuji S, Shindo T. Friend or foe? Mogamulizumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Stem Cell Investig.* 2016;3:70.
 50. Iyama S, Sato T, Ohnishi H, Kanisawa Y, Ohta S, Kondo T, et al. A multicenter retrospective study of mogamulizumab efficacy in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17:23-3000.
 51. Yonekura K, Kanzaki T, Gunshin K, Kawakami N, Takatsuka Y, Nakano N, et al. Effect of anti-CCR4 monoclonal antibody (mogamulizumab) on adult T-cell leukemia-lymphoma: Cutaneous adverse reactions may predict the prognosis. *J Dermatol.* 2014;41:239-44.
 52. Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, et al. Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28:1591-8.
 53. Ishida T, Jo T, Takemoto S, Suzushima H, Uozumi K, Yamamoto K, 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 Haematol.* 2015;169:672-82.