

Sección: Artículos originales

Neoplasias de células T y virus HTLV-I en el suroccidente colombiano¹

Hernán Ramírez C., M.D.²

Edgar Duque E., M.D.³

Arthur Levin, M.D.⁴

William Blattner, M.D.⁵

Mariela Pantoja, M.Sc.⁶

RESUMEN

Se estudiaron 76 casos de leucemias y linfomas de la clínica hematológica del Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia en los cuales se determinó la presencia de anticuerpos contra el virus HTLV-I y se clasificó inmunológicamente el tipo de célula neoplásica. Se encontraron anticuerpos contra el virus en 2 de 41 linfomas (4.9%), ambos de células T, y en 1 de 35 leucemias (2.8%), inmunológicamente indeterminada. Las características clínicas y patológicas de los dos casos de linfoma asociados con el virus fueron las de alto grado de malignidad con compromiso difuso de ganglios linfáticos y estadio clínico avanzado.

Estudios recientes han demostrado que los linfomas/leucemias de células T tiene una prevalencia especial en ciertas zonas geográficas como el sur de Japón y las islas del Ca-

ribe¹⁻³. Este tipo de neoplasias se caracteriza por un curso clínico agresivo, localizaciones extraganglionares comunes, hipercalcemia, fase leucémica temprana, pronóstico muy pobre independiente de las características histológicas^{4,5} y se asocia con un retrovirus del tipo C que se informó por primera vez en 1980, y se denominó virus humano de linfomas/leucemias de células T (HTLV-I).

La importancia de estos hechos ha producido un amplio desarrollo en los métodos de tipificación inmunológica de tales neoplasias y en la determinación de anticuerpos contra el virus asociado^{7,8}.

La existencia de focos endémicos de infección por HTLV-I en localidades de la costa pacífica y del Valle del Río Cauca se ha informado antes^{9,10}. En un estudio hecho en el Departamento de Patología, Facultad de Salud, Universidad del Valle se observaron niveles altos de anticuerpos contra el virus en 4 de 11 pacientes con linfoma no Hodgkin, provenientes de la costa pacífica y del interior del Valle del Cauca¹¹.

El presente trabajo se realizó con el objeto de documentar la frecuencia de anticuerpos contra el virus en pacientes con linfomas y leucemias atendidos en el Hospital Universitario del Valle (HUV), su asociación con los distintos tipos inmunológicos de neoplasia y algunos aspectos epidemiológicos.

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron para el estudio 76 pacientes con leuce-

1. El presente trabajo contó con la ayuda de las siguientes entidades: Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (Donación NCI-NO1-CP-4102-65); Medical Research Council de Inglaterra; y Universidad del Valle.
 2. Profesor Asistente, Departamento de Patología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
 3. Profesor Titular, Departamento de Patología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
 4. Investigador Sección de Estudios Familiares, Instituto Nacional de Salud, EE.UU., y Clinical Research Center de Inglaterra.
 5. Jefe Sección de Estudios Familiares, Instituto Nacional de Salud, EE.UU.
 6. Profesora Auxiliar, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

mias y linfomas no Hodgkin, atendidos en la clínica de hematología del HUV de la ciudad de Cali, en el período comprendido entre noviembre, 1985 y diciembre, 1987.

En todos los casos se revisió la historia clínica para obtener datos sobre identificación, edad, sexo, raza, ocupación, lugar de nacimiento, procedencia, con el número de años en el lugar, diagnóstico y estadio clínico de la enfermedad, principales exámenes de laboratorio, tratamiento y evolución.

El diagnóstico histológico se hizo por biopsia de ganglio linfático o de las lesiones tumorales en 41 casos y en 35 por extendidos de médula ósea.

Para la tipificación inmunológica se utilizaron anticuerpos monoclonales DAKO CD19 y Pan B, específicos para células B, y T2 y T11, específicos para células T, con las técnicas de APAAP descritas por Masson & Sammons¹² y Cardell & Falinin¹³.

ESTUDIOS SEROLOGICOS

En todos los casos se obtuvieron muestras de suero que se conservaron a -20° C y se enviaron en hielo seco a los laboratorios del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos donde permanecieron almacenadas a -70° C hasta el momento del análisis.

Los estudios se realizaron con dos pruebas: una inmunoenzimática (ELISA) para demostrar anticuerpos contra el virus completo y una de radioinmunoprecipitación (RIP) contra la proteína P-24 del núcleo viral. Los casos discordantes se confirmaron con la prueba de Western Blot. Se consideraron positivos los casos donde las dos primeras fueron positivas o cuando la tercera (Western Blot) resultó confirmatoria. Si la prueba de Western Blot o las dos primeras fueron negativas, el espécimen se consideró negativo.

RESULTADOS

Se recolectaron en total 76 casos de linfomas y leucemias. De ellos 60% correspondieron a adultos jóvenes y niños, con un ligero predominio del sexo masculino (Cuadro 1).

El Cuadro 2 muestra los resultados del análisis serológico para infección por HTLV-I y la tipificación inmunológica de 41 casos de linfomas, 2 de los cuales mostraron positividad para el virus (4.87%). Ambos casos correspondieron al grupo de linfomas de células T, donde la proporción de positividad es 28.5%.

Cuadro 1
Tipificación Inmunológica de
Linfomas/Leucemias.
Distribución según Edad, Sexo.

Edad	Linfomas		Leucemias		Total (%)
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	
14	2	-	4	3	9 (11.8)
15-30	5	4	6	4	19 (25.2)
31-44	6	6	1	5	18 (23.6)
45 y +	10	8	8	4	30 (39.4)
Total	23	18	19	16	76 (100.0)

Cuadro 2
Linfomas no Hodgkin. Infección por HTLV-I y
Tipificación Inmunológica.

Tipo	N° positivo/N° total	%
T	2/7	28.5
B	0/3	0.0
No T no B	0/8	0.0
Indeterminado	0/23	0.0
Total	2/41	4.87

El Cuadro 3 muestra los hallazgos en 35 leucemias de las cuales una, no determinada inmunológicamente, mostró anticuerpos positivos y equivale a 2.85% del grupo total.

Cuadro 3
Leucemias. Infección por HTLV-I y
Tipificación Inmunológica.

Tipo	N° positivo/N° total	%
T	0/5	0.0
B	0/9	0.0
No T no B	0/5	0.0
No linfoides	0/11	0.0
Indeterminada	1/5	20.0
Total	1/35	2.85

PRESENTACION DE CASOS

Caso 1. Hombre de raza negra, de 45 años, natural y procedente de Barbacoas (Nariño), localidad de la costa pacífica, hospitalizado en enero 24, 1986, por crecimiento progresivo de ganglios linfáticos de un año de evolución, pérdida marcada de peso, prurito generalizado acompañado de lesiones descamativas de piel en los últimos 2 años y diarrea crónica con ocasionales pintas de sangre por tiem-

po no especificado. Al examen físico se encontró un paciente caquéctico, febril, con candidiasis de mucosa oral, adenopatías múltiples duras e indoloras generalizadas hasta de 4 x 3 cm, hepatoesplenomegalia y lesiones dérmicas diagnósticas de sarna noruega.

Los exámenes de laboratorio mostraron una leucocitosis de $60.6 \times 10^6/l$ con predominio de células linfoides lobuladas positivas para los anticuerpos monoclonales T11 y T2 con la técnica de APAAP previamente mencionada. La prueba ELISA mostró títulos altos de anticuerpos para el HTLV-I (relación positivo/negativo de 94.0) con P-24 positiva por RIP. Una punción medular fue compatible con infiltración linfomatosa y una biopsia de ganglio inguinal izquierdo se informó como linfoma difuso mixto de células grandes y pequeñas. El calcio sérico fue de 2.5 mM/l (N 2.2-2.58 mM/l), deshidrogenasa láctica de 863 UI/l (N 230-460 UI/l), fosfatasa alcalina 71 UI/l (N 20-48 UI/l).

El paciente falleció un mes después de su ingreso con cuadro de bronconeumonía severa y confusión mental y los hallazgos de autopsia comprobaron el linfoma con compromiso extenso de ganglios linfáticos, médula ósea, tracto gastrointestinal, hígado, bazo y tráquea. Otros hallazgos incluyeron candidiasis del tracto gastrointestinal, bronconeumonía severa, litiasis renal y vesical bilateral y edema cerebral.

Caso 2. Mujer de raza mestiza de 37 años, natural y procedente de Cali, consultó en septiembre 13, 1986 con historia de 6 meses de evolución con aumento progresivo en el tamaño de los ganglios linfáticos cervicales, acompañado de malestar general. Al examen físico se encontró paciente disneica, febril, con adenopatías cervicales bilaterales duras e indoloras hasta de 6 x 4 cm, hígado a 3 cm del reborde costal derecho y ausencia de esplenomegalia.

Los exámenes de laboratorio mostraron leucocitosis con neutrofilia, y punción medular normal. Una biopsia de ganglio se informó como linfoma difuso mixto de células grandes y pequeñas, positivas para anticuerpos monoclonales T11 y T2. Otras determinaciones mostraron calcio sérico de 3.05 m mol/l, deshidrogenasa láctica de 1700 UI/l y fosfatasa alcalina de 344 UI/l. La prueba ELISA mostró títulos altos de anticuerpos para el HTLV-I (relación positivo/negativo de 91.4). La prueba de P-24 fue negativa. El Western Blot fue confirmatorio. A la paciente se le dio de alta con quimioterapia, pero falleció 60 días después del diagnóstico. No se hizo autopsia.

Caso 3. Hombre de 28 años, raza mestiza, natural y procedente de Cali, a quien en abril de 1985 se le diagnosticó

síndrome mieloproliferativo con cuadro posterior de aplasia medular post-tratamiento para lo cual recibió múltiples transfusiones. En diciembre 13, 1986, fue hospitalizado por crisis blástica y falleció en abril de 1987, a pesar del tratamiento con quimioterapia. La tipificación inmunológica no fue concluyente (indeterminada) y la prueba ELISA hecha durante su última hospitalización fue altamente positiva (relación positivo/negativo 64.70) con P-24 positiva por RIA.

DISCUSION

Los 2 casos de linfoma de células T del adulto que aquí se presentan (casos 1 y 2), elevan a 7 los publicados hasta el momento en el suroccidente colombiano^{11,14}. También son de conocimiento de los autores 3 casos de linfoma de alto grado de malignidad en personas oriundas de la costa pacífica diagnosticados en el mismo período, pero a pesar de tener las características clínicas e histológicas de linfoma de células T del adulto no se incluyeron en el presente trabajo, pues no fue posible comprobar anticuerpos en 2 de ellos y no hubo tipificación en los 3.

Por ser la primera vez que se demuestra con anticuerpos monoclonales la asociación de infecciones por HTLV-I y linfomas de células T en esta zona del país, el presente trabajo refuerza la conclusión que el principal foco endémico de este tipo de linfomas en el suroccidente colombiano es la costa pacífica, pues de los 10 casos mencionados, 7 provenían de esta región. Los estudios realizados hasta el momento permiten calcular una prevalencia de anticuerpos para HTLV-I entre 2% y 4% para la población general de la costa pacífica surcolombiana la cual aumenta significativamente con la edad¹⁰ (Arango, C *et al.* publicación pendiente). La prevalencia de anticuerpos en las localidades del valle geográfico del Río Cauca se considera menor de 1% y está de acuerdo con los pocos casos de linfomas de células T vistos en la región¹⁰.

El número de casos obtenidos en este trabajo (2/42) fue inferior al que se esperaba de acuerdo con la publicación previa de Duque y colaboradores¹¹ (4/11), lo cual se puede deber a efectos de dilución de la muestra.

El HUV es un centro de referencia para un área extensa del suroccidente colombiano, que recibe la mayoría de las neoplasias malignas de áreas no endémicas, con una población mucho mayor que la de la costa pacífica. Es probable que la cifra de 36.3% de linfomas con anticuerpos para el HTLV-I obtenida previamente se deba a una concentración poco usual de pacientes de la costa del Pacífico en el momento del muestreo. Un cálculo de la prevalencia de linfomas de células T del adulto en la costa

pacífica es difícil de hacer debido a los problemas de comunicación y transporte existentes en la región, pero es lícito suponer que muchos casos no llegan al nivel terciario de atención médica.

En la muestra estudiada sólo 3 de los 41 casos de linfoma y 2 de los 35 casos de leucemia provenían de la costa pacífica.

Si se tiene como hipótesis de trabajo la prevalencia calculada de linfomas de células T en el Japón de 0.75 casos al año por 1000 portadores de HTLV-I¹⁵ se podría esperar entre 10 y 20 casos al año en la costa occidental de Colombia. Sin embargo, la prevalencia varía de una región a otra, considerándose más recientemente que la susceptibilidad de un portador del HTLV-I para desarrollar linfoma o paraparesia espástica tropical, se puede relacionar con el ancestro étnico y especial con ciertos haplotipos del sistema de histocompatibilidad¹⁵, hipótesis que merece ser comprobada por otros estudios.

Además de la paraparesia espástica tropical y del linfoma de células T del adulto se han descrito recientemente otros síndromes asociados con infección por el virus, p.e., polimiositis, síndrome hipereosinofílico maligno y aplasia de células rojas¹⁶⁻¹⁸, de donde se concluye que la historia natural de la infección no está completamente clara.

En el caso del síndrome mieloproliferativo encontrado, no se puede descartar que se haya transmitido la infección por las múltiples transfusiones recibidas en los dos años anteriores a la determinación de anticuerpos. La eficiencia de las transfusiones de sangre positiva para HTLV-I como medio de diseminar la infección, se considera elevada, alrededor de 40% (Murphy, E. Publicación pendiente), aumentando el riesgo de infección con el uso de transfusiones múltiples¹⁹.

Las características clínicas y patológicas de los dos casos presentados son las de un linfoma de alto grado de malignidad con pobre respuesta a la quimioterapia y estadio avanzado.

SUMMARY

From patients seen at the hematology service of the University Hospital in Cali, Colombia, 76 cases of lymphomas and leukemias were analysed for antibodies to adult T-cell leukemia/lymphoma virus (HTLV-I) and immunological typing. Two of 41 lymphomas (4.9%) and 1 of 35 leukemias (2.8%) had antibodies to the virus. Both lymphomas were of T-cell type with clinical and

pathological features of high grade malignancy. The leukemia case was immunologically undetermined.

REFERENCIAS

1. Tajima, K, Tominaga, S, Suchi, T *et al.* Epidemiologic analysis of the distribution of antibody to adult T-cell leukemia-virus associated antigen: possible horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. *Gann*, 1982, 73: 893-901.
2. Clark, J, Saxinger, C & Gibbs, W. Seroepidemiologic studies of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I en Jamaica. *Int J Cancer*, 1985, 36: 37-41.
3. Gibbs, WN, Lofters, WS, Campbell, M *et al.* Non-Hodgkin lymphoma in Jamaica and its relation to adult T-cell leukemia-lymphoma. *Ann Intern Med*, 1987, 106: 361-368.
4. Harrington, DS, Patil, L, Lai, PK *et al.* Soluble interleukin 2 receptors in patients with malignant lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*, 1988, 11: 597-601.
5. Jaffe, ES, Cossman, J, Blattner, WA *et al.* The pathologic spectrum of adult T-cell leukemia/lymphoma in the United States. *Am J Surg Pathol*, 1984, 8: 263-275.
6. Poiesz, BJ, Ruscetti, FW, Gazdar, AF *et al.* Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1980, 77: 7415-7419.
7. Alexander, SS, Tai, CC, Ting, RL *et al.* Utilization of the Western Blot assay for immunodeficiency disease. *Proc Am Soc Mic*, 1985, 24: 297.
8. Murphy, EL & Blattner, WA. HTLV-I associated leukemia. A model for chronic retroviral diseases. *Ann Neurol*, 1988, 23: S174-S180.
9. Zaninovic, V, Biojó, R, Arango, C & Barreto, P. El virus HTLV-I como posible causa de la paraparesia espástica del Pacífico. *Colombia Med*, 1986, 17: 2-8.
10. Ramírez, H, Levin, A, Blattner, W, Pantoja, M, Maloney, E & Aristizábal, T. Aspectos epidemiológicos de la infección por virus HTLV-I en localidades del Valle del Cauca y de la costa del Pacífico. *Colombia Med*, 1988, 19: 53-57.
11. Duque, E, Correa, P, Blattner, WA, Saxinger, C & Gallo, RC. Neoplasias linfoides asociadas con anticuerpos contra el virus humano de linfomas-leucemias de células T en Colombia. *Colombia Med*, 1985, 16: 4-8.
12. Masson, DY & Sammons, R. Alkaline phosphatase and peroxidase for double immunoenzymatic labelling of cellular constituents. *J Clin Pathol*, 1987, 31: 454-460.
13. Cardell, JK & Falinin, BF. Immunoenzymatic labeling of monoclonal antibodies using immune complexes of alkaline phosphatase and monoclonal anti-alkaline phosphatase (APAAP complexes). *J Histochem Cytochem*, 1984, 32: 219-229.
14. Bravo, LE & Barreto, P. Sama noruega en un paciente con linfoma/leucemia de células T del adulto. *Colombia Med*, 1987, 18: 67-70.
15. Usuku, K, Sonada, S, Osame, M *et al.* HLA haplotype-linked high immune responsiveness against HTLV-I in HTLV-I associated myelopathy. Comparison with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Ann Neurol*, 1988, 23: S143-S150.
16. Mora, CA, Garruto, RM, Browin, P *et al.* Seroprevalence of antibodies to HTLV-I in patients with chronic neurological disorders other than tropical spastic paraparesis. *Ann Neurol*, 1988, 23: S192-S195.
17. Raghavachar, A, Fleischer, S, Frickofen, N, Heimpel, H & Fleischer, BT. Lymphocyte control of human eosinophilic granulopoiesis. Clonal analysis in idiopathic hyper-eosinophilic syndrome. *J Immunol*, 1987, 317: 3753-3758.
18. Lewitt, LJ, Reyes, GR, Moonka, DK *et al.* Human T cell leukemia virus I associated T-suppressor cell inhibition of erythropoiesis in a patient with pure red cell aplasia and chronic T-lymphoproliferative disease. *J Clin Invest*, 1988, 81: 538-548.
19. Pereira, FD, & Aristizábal, T. Infección por virus del SIDA y HTLV-I. Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia. *Colombia Med*, 1988, 19: 50-52.