

11. Meyer, P. *Fisiología humana. Leyes de los gases*. Pp.1239-1240. Salvat Editores, Barcelona, 1985.
12. Shapiro, BA, Harrison, RA, Cane, RO & Templin, RK. Evaluación del espacio muerto fisiológico. Pp. 154-163. *En Manejo clínico de los gases sanguíneos*. 4ª ed. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1991.
13. Fisher, AB. Comparative change in ventilatory dead space following micro and massive pulmonary emboli. *J Surg*, 1976, 29: 195-198.
14. Lawrence, M. Abbreviating the alveolar gas equation. An argument for simplicity. *Respir Care*, 1985, 30: 964-971.
15. Pepe, PE, Hudson, JD & Carrico, CJ. Early application of positive end expiratory pressure in patients at risk for adult respiratory-distress syndrome. *N Engl J Med*, 1984, 311: 281-286.
16. Hess, D, Maxwell, Which is the best index of oxygenation $P(A-a)O_2$, PaO_2/PAO_2 , PaO_2/FiO_2 ? *Respir Care*, 1985, 30: 961-963.
17. Heistad, PD & Abboud, FM: Circulatory adjustment to hypoxia. *Circulation*, 1980, 61: 463-465.
18. Shoemaker, WC, Appel, PL, Hopkins, JA & Bland, KI. Clinical trial of an algorithm for out come prediction in acute circulatory failure. *Crit Care Med*, 1982, 12: 390-396.
19. Gutiérrez, G & Pohil, RJ. Oxygen consumption is linearly related to O_2 supply in critically ill patients. *J Crit Care*, 1986, 1: 45-52.
20. Gutiérrez, G. The rate of oxygen release and its effect on capillary O_2 tension. A mathematical analysis. *Respir Physiol*, 1986, 63: 79-84.
21. Dantzker, DR. Aporte y utilización en la sepsis. Pp 97-117. *En Clínicas de terapia intensiva*. Editorial Intermédica, Buenos Aires, 1990.
22. Aztiz, M, Rackow, EC, Falk, JL et al. Oxygen delivery and consumption in patients with hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med*, 1987, 15: 26-28.
23. Shoemaker, WC, Kram, HB & Appel, PL. Therapy of shock based on pathophysiology monitoring and outcome prediction. *Crit Care Med*, 1990, 18: 19-25.
24. Hinkle, P & McCarty, R. Cómo fabrican ATP las células. *Sci Am*, 1978, 20: 58-75.
25. Mizock, B & Falk, J. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med*, 1992, 20: 80-93.



Sección: Caso de interés

Linfoma asociado con el virus HTLV-1 en un adolescente con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin

Hernán Ramírez C., M.D.¹, Boris Renjifo, M.D.², Adriana Correa, M.D.³, Abraham Blank, M.D.⁴

RESUMEN

La infección por el virus HTLV-1 se ha asociado con el desarrollo de la leucemia de células T del adulto y paraparesia espástica tropical. Recientemente se han descrito linfomas en individuos afectados por el virus HTLV-1 que simulan enfermedad de Hodgkin. Se presenta un caso en un paciente de 17 años de edad con diagnóstico de linfoma de Hodgkin, en el cual estudios moleculares de reacción en cadena de la polimerasa en dos biopsias obtenidas de ganglios linfáticos al comienzo y al final de la enfermedad, mostraron la presencia de material genético correspondiente al virus HTLV-1. Con base en este caso y en otros informados mundialmente, se recomienda descartar la infección por virus HTLV-1 en todos los casos de linfoma por las posibles implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas.

El linfoma/leucemia de células T del adulto (ATL) se describió por primera vez en Japón¹. Se caracteriza como un linfoma de alto grado de malignidad con una fase leucémica frecuente y compromiso de varios órganos, que incluyen la piel y el cerebro.

La asociación entre infección por HTLV-1 y ATL se ha establecido por medio de estudios multidisciplinarios^{2,3} y es endémica en diversas regiones del mundo incluyendo sur del Japón⁴, islas del Caribe⁵, Africa Ecuatorial⁶, costa pacífica surcolombiana y otras regiones de Suramérica⁷⁻¹³. Se conoce actualmente que el ATL hace parte de un espectro de manifestaciones hematológicas con un período de latencia de varias décadas^{14,15}.

Los subtipos clínicos de ATL recientemente caracterizados son el agudo, linfoma, forma crónica y latente^{16,17}. La presentación patológica es variada, con las siguientes entidades: linfoma

1. Profesor Asociado, Departamento de Patología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
 2. Investigador Asociado, Department of Cancer Biology, Harvard School of Public Health, Boston, USA.
 3. Residente de Anatomía Patológica y Patología Clínica, Departamento de Patología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
 4. Médico Internista, Apartado aéreo 8176, Cali, Colombia.

no Hodgkin de células T localizado o difuso^{18,19}, leucemia pro-linfocítica de células T²⁰, síndrome de Sézary²¹ y linfoma asociado con el virus HTLV-1 que simula una enfermedad de Hodgkin^{22,23}.

El caso que motiva el presente artículo se puede clasificar como linfoma que simula una enfermedad de Hodgkin. El interés de esta publicación radica en las posibles implicaciones terapéuticas y pronósticas al clasificar un ATL como enfermedad de Hodgkin.

PRESENTACION DEL CASO

Paciente natural y procedente de Buenaventura, Colombia, que consultó por primera vez en septiembre de 1988, a los 14 años, por masa cervical derecha de 2 meses de evolución. Como antecedente de importancia estaba el hecho que era seropositivo para anticuerpos contra el virus HTLV-1 (técnicas de ELISA y Western-Blot) e hijo de padre seropositivo para paraparesia espástica tropical (PET) y madre seropositiva asintomática.

Al examen de ingreso en el Hospital Universitario del Valle (HUV), Cali, Colombia, se encontró adolescente de raza negra en buenas condiciones generales, con adenopatías cervicales móviles bilaterales hasta de 3 cm. Una biopsia de ganglios cervicales mostró hiperplasia benigna (Figura 1), así como otras 2 realizadas con un intervalo de 1 mes. Un mielograma fue normal. La radiografía de tórax y la tomografía axial computadorizada del abdomen no mostraron adenomegalias.

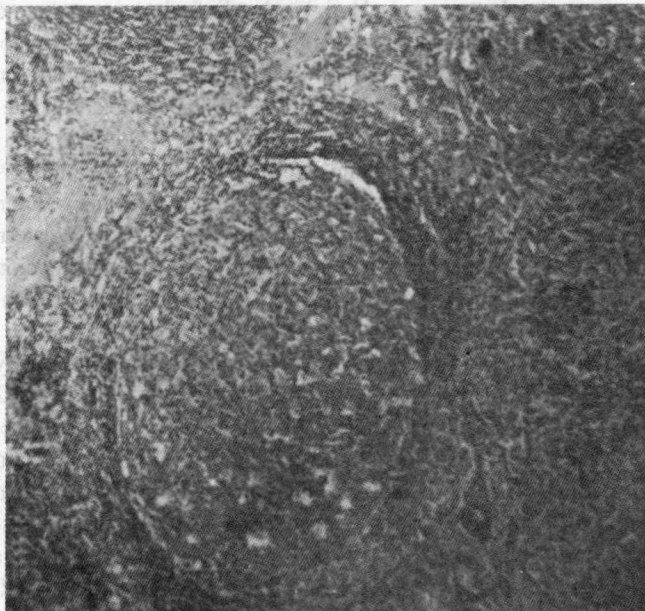


Figura 1. Ganglio hiperplásico. HE x 100.

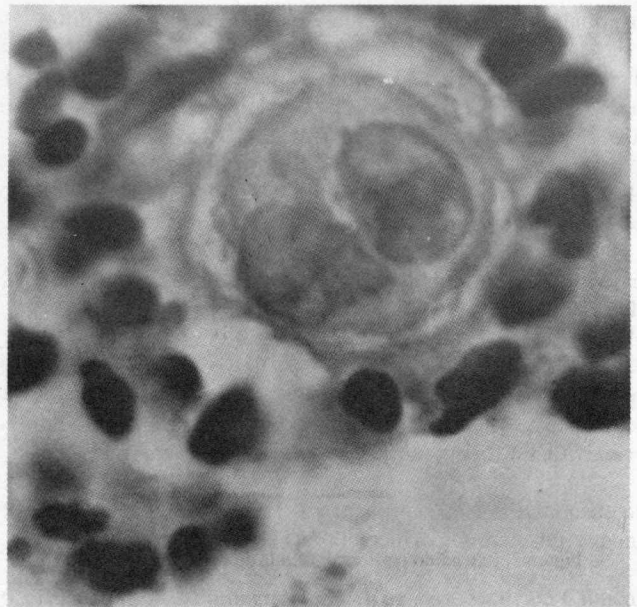


Figura 2. Célula tipo Reed-Sternberg en medio de linfocitos atípicos. HE x 400.

Con diagnóstico de linfadenitis crónica se decidió la observación clínica. No hubo síntomas sino hasta enero de 1991 cuando consultó de nuevo, a la edad de 17 años, por pérdida de peso y masa cervical derecha de crecimiento rápido. Al examen se encontró una masa de 16 x 12 cm, en cuya biopsia se diagnosticó linfoma de Hodgkin, de tipo celularidad mixta (Figura 2).

El paciente se clasificó como estadio clínico I-B y se le administró radioterapia local (2000 CGyS) y quimioterapia ciclofosfamida, metotrexate, oncovín, prednisona, procarbazona (C-MOPP), manejo que hizo desaparecer la masa en abril de 1991. Sin embargo, en julio de 1991 hubo adenopatías axilares y supraclaviculares por lo cual se cambió la quimioterapia a ciclofosfamida, hidroxidaunomicina, oncovín, prednisona, procarbazona (CHOPP).

Cuando en septiembre de 1991 llegó otra vez al HUV, en la radiografía de tórax se apreciaron grandes adenopatías que comprometían las estaciones ganglionares hiliares, paramediastinales y subcarinales.

La evolución fue rápida y progresiva, con aparición de nuevas adenopatías retroperitoneales e inguinales, deterioro del estado general, bronconeumonía y septicemia, que lo llevó a la muerte en diciembre de 1991. En varios hemogramas practicados durante la última hospitalización se observaron escasos linfocitos atípicos (Figura 3) y un nuevo mielograma fue normal.

ESTUDIOS DE REACCION EN CADENA DE LA POLIMERASA (RCP)

Para el diagnóstico sobre la presencia de virus HTLV-1 en el paciente en estudio se realizó RCP a partir de ADN obtenido de

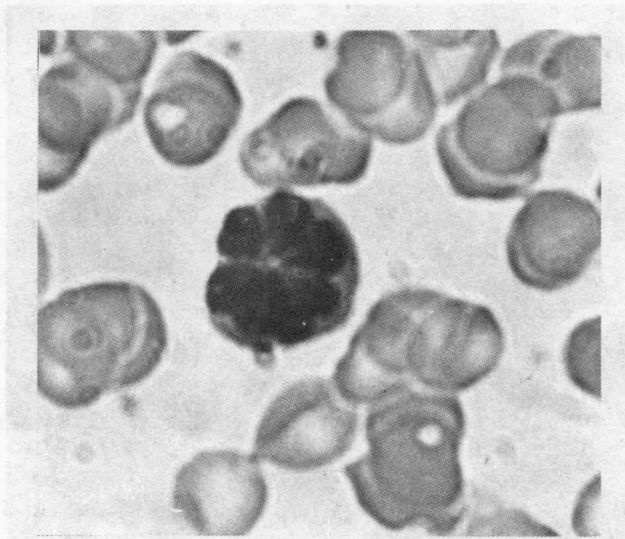


Figura 3. Extendido periférico. Célula en roseta. Wright x 400.

biopsias previas a su muerte. El bloque de parafina M88-6785 corresponde a la primera biopsia en la cual se hizo un diagnóstico histopatológico de hiperplasia benigna. El bloque de parafina M91-1196 se interpretó como enfermedad de Hodgkin.

La metodología para extraer el ADN de los bloques de parafina se ha descrito antes^{24,25}. Aproximadamente 500 ng del ADN obtenido se utilizaron para RCP. Como control negativo se incluyó ADN de un donante sano HTLV-1 seronegativo y como control positivo ADN de células de la línea MT₂ positivas para HTLV-1. Se utilizaron cebadores de la región TAX/REX correspondientes a los nucleótidos 7920-7944 y 8030-8008 de acuerdo con Seiki et al.²⁶. Se realizaron 40 ciclos de amplificación consistentes en 94° por 1 minuto, 56° por 1 minuto, 72° por un minuto, para finalizar con un ciclo de 76° por 10 minutos. Los productos amplificados se analizaron por medio de Southern Blot con 1/10 de la RCP. Se utilizó una sonda correspondiente a los nucleótidos 7970-7992 marcada con fósforo radioactivo para descubrir los productos amplificados (Figura 4).

Tanto los ADNs obtenidos de las biopsias M88-6785, M91-1196 como las células MT₂ amplificaron un fragmento de 110 pares de bases. El ADN del donante no mostró ninguna amplificación.

DISCUSION

El ATL presenta un cuadro histológico variable pues se le reconocen formas de células pequeñas, células intermedias, células pleomórficas e inmunoblástico¹⁹. El pronóstico es malo, con respuesta terapéutica pobre. Como la formulación de trabajo («working formulation») de la Organización Mundial de la Salud no contempla este tipo de linfoma, se debe diagnosticar como linfoma asociado con el virus HTLV-1.

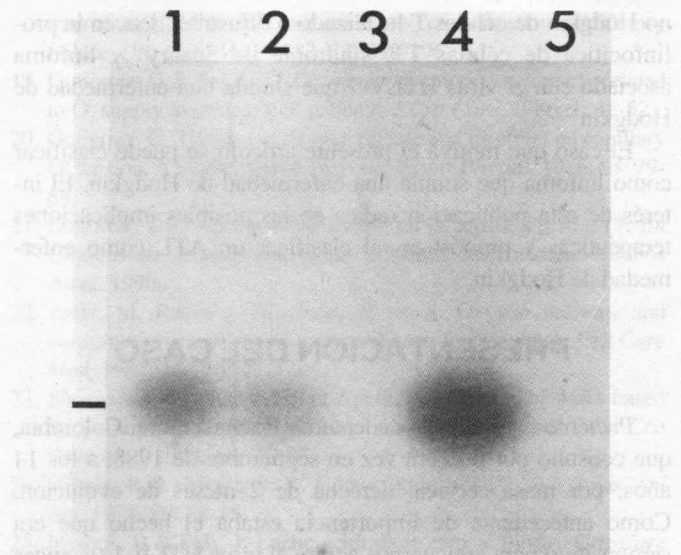


Figura 4. RPC. Línea 1, biopsia M88-6785; línea 2, biopsia M91-1196; línea 3, ADN de células HTLV-1 negativas; línea 4, ADN de células MT₂; línea 5, reacción sin ADN.

Los criterios diagnósticos incluyen inmunofenotipo de células T ayudadoras (CD₄), linfocitos de núcleos irregulares descritos como «rosetas» (Figura 3) y demostración serológica de la infección por HTLV-1.

La forma patológica llamada «linfoma asociado con el virus HTLV-1 que simula una enfermedad de Hodgkin» se refiere a un tipo de linfoma pleomórfico sin compromiso leucémico caracterizado histológicamente por la presencia, además de los linfocitos descritos, de células indistinguibles de las células de Reed-Sternberg y que corresponden a inmunoblastos T.

En todos los casos de Hodgkin los linfocitos presentes no son neoplásticos, siendo este un criterio para su diagnóstico. Estudios retrospectivos sobre enfermedad de Hodgkin en Japón han demostrado que hasta 30% de los casos correspondían a linfomas no Hodgkin²⁷.

Por esta razón es importante determinar de rutina los anticuerpos para HTLV-1 en todos los casos de linfomas, sobre todo en las áreas endémicas, y su confirmación por técnica de Western Blot. La negatividad de los anticuerpos no descarta la infección por HTLV-1 y en tales casos, con justificación clínica y patológica, sería necesario utilizar las técnicas de RCP.

Llama además la atención la edad del paciente, pues hay muy escasos informes en la literatura mundial de ATL en las 2 primeras décadas de la vida^{28,29}. El caso más joven hasta el momento ocurrió en Brasil, en un niño de 18 meses¹⁰. Sin embargo, como no se demostró integración viral monoclonal en las células linfoides, no se considera suficientemente demostrado.

En el caso actual se pudo demostrar por la técnica de la RCP la presencia de genoma viral específico del HTLV-1 (tax/rex) en tejido linfóide hiperplástico obtenido 3 años antes de la muerte

y en tejido neoplásico extraído en la última hospitalización.

SUMMARY

HTLV-I infection has been associated with adult T leukemia and tropical spastic paraparesis. Recent reports had described lymphoma malignancies in HTLV-1 seropositive patients resembling Hodgkin lymphomas. A case of a 17 year-old patient who was diagnosed as having Hodgkin lymphoma by histopathological studies, is being described. Polymerase chain reaction amplification of two lymph node biopsies obtained at the beginning and at the end of the disease showed presence of HTLV-1 genome. Based in this case and others, to assess HTLV-1 status in patients with lymphoma could have important diagnostic, therapeutic and prognostic implications.

REFERENCIAS

1. Uchiyama, T, Yodoi, J, Sagawa, K, Takatsuki, K & Uchino, H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*, 1977, 50: 481-492.
2. Poesz, BJ, Ruscetti, FW, Gazdar, AF, Bunn, PA, Minna, JD & Gallo, RC. Detection and isolation of type-C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1980, 77: 7415-7419.
3. Yoshida, M, Seiki, M, Yamaguchi, K & Takatsuki, K. Monoclonal integration of HTLV in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of HTLV in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1984, 81: 2534-2537.
4. The T-and B-cell Malignancy Study Group. Statistical analyses of clinicopathological, virological and epidemiological data on lymphoid malignancies with special reference to adult T-cell leukemia/lymphoma: a report of the second nationwide study of Japan. *Jpn J Clin Oncol*, 1985, 15: 517-535.
5. Blattner, WA, Kalyanaram, US, Robert-Guroff, M, et al. The human type-C retrovirus, HTLV, in Blacks from the Caribbean region, and its relationship to adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Cancer*, 1982, 30: 257-264.
6. Saxinger, WC: Blattner, WA, Leviine, PH, et al. Human T-cell leukemia virus (HTLV-1) antibodies in Africa. *Science*, 1984, 225: 1473-1476.
7. Duque, E, Correa, P, Blattner, WA, Saxinger, C & Gallo, RC. Neoplasias linfoides asociadas con anticuerpos contra el virus humano de leucemias-linfomas de células T en Colombia. *Colombia Med*, 1985, 16: 4-8.
8. Bravo, LE & Barreto, P. Sarna noruega en un paciente con linfoma/leucemia de células T del adulto. *Colombia Med*, 1987, 18: 67-70.
9. Ramírez, H, Duque, E, Levin, A, Blattner, WA & Pantoja, M. Neoplasias de células T y virus HTLV-1 en el suroccidente colombiano. *Colombia Med*, 1989, 20: 38-41.
10. Pombo de Oliveira, MS, Matutes, E, Farnadas, LC et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Brazil and its relation to HTLV-1. *Lancet*, 1990, 336: 987-990.
11. Blank, A & Zaninovic, V. Linfoma/leucemia de células T del adulto, revisión de la literatura y situación en el Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia. *UIS-Salud*, 1990, 18: 85-90.
12. Blank, A, Zaninovic, V & Galindo, J. Infección por HTLV-1, leucemia de células T del adulto y factor con actividad de parathormona. *Acta Med Col*, 1990, 15: 328-332.
13. Blank, A, Yamaguchi, K, Blank, M, Zaninovic, V, Sonoda, S & Takatsuki, K. Six Colombian patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, 1993, 9: 407-412.
14. Murphy, EL, Hanchard, B, Figueroa, JP et al. Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer*, 1989, 43: 250-253.
15. Tajima, K & Kuroishi, T. Estimation of rate of incidence of ALT among ATL (HTLV-1) carriers in Kyushu, Japan. *Jpn J Clin Oncol*, 1985, 15: 423-430.
16. Takatsuki, K, Yamaguchi, K, Kawano, F et al. Clinical diversity in adult T-cell leukemia-lymphoma. *Cancer Res*, 1985, 45S: 4644s-4645s.
17. Shimoyama, M and Members of the Lymphoma Study Group. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Br J Haematol*, 1991, 79: 428-437.
18. Kikuchi, M, Mitsui, T, Matsui, N et al. T-cell malignancies in adults: histopathological studies of lymph nodes in 110 patients. *Jpn J Clin Oncol*, 1979, 9S: 407-422.
19. O'Brien, C, Lampert, IA & Catovsky, D. The histopathology of adult T-cell lymphoma/leukemia in Blacks from the Caribbean. *Histopathology*, 1983, 7: 349-364.
20. Sohn, CC, Blayney, DW, Missel, JL et al. Leukopenic chronic T-cell leukemia mimicking hairy cell leukemia: association with human retrovirus. *Blood*, 1988, 67: 949-956.
21. Saxinger, WC, Wantzin, GL & Thomsen, K. Occurrence of HTLV-1 antibodies in Danish patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Scand J Haematol*, 1985, 34: 455-462.
22. Duggan, DB, Ehrlich, GD, Davey, FP et al. HTLV-1 induced lymphoma mimicking Hodgkin's disease by polymerase chain reaction amplification of specific HTLV-1 sequences in tumor ADN. *Blood*, 1988, 71: 1027-1032.
23. Picard, F, Dreyfus, F, LeGuern, M et al. Acute T-cell leukemia/lymphoma mimicking Hodgkin's disease with secondary HTLV-1 seroconversion. *Cancer*, 1990, 66: 1524-1528.
24. Impraim, CC, Saiki, RK, Erlich, HA & Teplitz, RL. Analysis of ADN extracted from formalin-fixed, paraffin embedded tissues by enzymatic amplification and hybridization with sequence-specific oligonucleotides. *Biochem Biophys Res Commun*, 1987, 142: 710-716.
25. Shibato, DK, Arnheim, N & Martin, WJ. Detection of human papilloma virus in paraffin embedded tissue using the polymerase chain reaction. *J Exp Med*, 1988, 167: 225-230.
26. Seiki, M, Hattori, S, Hirayama, Y & Yoshida, M. Human adult T-cell leukemia virus: complete nucleotide sequence

- of the provirus genome integrated in leukemia cell ADN. *Proc Nat Acad Sci*, 1983, 80: 3618-3622.
27. Tajima, S & Watanabe, S. Hodgkin's disease in Japan: a reappraisal of 110 cases in National Cancer Center Hospital. *Jpn J Res*, 1980, 19: 347-351.
28. Vilmer, E, LeDeist, F, Fisher, P et al. Smouldering T lymphoma related to HTLV-1 in a Sicilian child. *Lancet*: 1985, 2: 1301-1302.
29. Brindle RJ, Englin, RP Parsons, AI et al. HTLV-1, HIV, hepatitis B and hepatitis delta in the Pacific and Southeast Asia. A serological survey. *Epidemiol Infectol* 1988, 100: 153-156.



Sección: Comunicación breve

Presencia del virus HTLV-1 en la comunidad indígena camëntsá del Putumayo

Fidel López, M.D.¹, Vladimir Zaninovic, M.D.²

RESUMEN

En el Valle de Sibundoy, Putumayo, Colombia, se realizó un estudio serológico para determinar la presencia de anticuerpos contra el virus linfotrópico humano de las células T del adulto tipo 1 (HTLV-1). Se encontró 10% de positividad entre los indígenas camëntsá, 0% en ingas y 0% en mestizos. Ninguno de los indígenas seropositivos tenía síntomas ni signos de la paraparesia espástica tropical ni de linfoma-leucemia de células T del adulto.

El virus linfotrópico de células T del adulto tipo 1 (HTLV-1) descubierto simultáneamente por Poiesz de Estados Unidos y Hinuma de Japón en 1980^{1,2}, se asocia con varias entidades nosológicas como la paraparesia espástica tropical (PET)^{3,4} y el linfoma-leucemia de células T del adulto (ATL)⁵. En Colombia se ha encontrado el virus en pacientes de raza negra, mestiza y más recientemente en indígenas^{6,7}.

En agosto de 1991 un equipo de investigadores constituido por miembros de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, Cali, Colombia, del Departamento de Epidemiología del Aichi Cancer Center de Nagoya, Japón, del Departamento de Virología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Kagoshima, Japón, del Instituto para Investigaciones de virus de Kyoto, Japón y médicos del Putumayo, realizaron un estudio en dos poblaciones del Valle de Sibundoy (Putumayo).

El propósito de este informe es mostrar los resultados relacionados con la seropositividad al virus HTLV-1 en un grupo indígena del Putumayo.

Además de la importancia médico-científica del estudio, existe un interés antropológico sobre el origen del indio suramericano. Los antígenos de histocompatibilidad (HLA) de algunas tribus indígenas de la región surandina colombiana comparten similitudes con ciertos HLA de los mongoloides japoneses⁸.

Población, clima y suelo del Valle del Sibundoy. La descripción histórica del descubrimiento del Valle del Sibundoy se remonta al año 1535 cuando «Juan de Ampudia y Pedro de Añasco, enviados por Sebastián de Belalcázar recorrieron el valle y permanecieron en pacífica convivencia con los nativos...»⁹. Este valle en forma de una gran elipse de 8,500 hectáreas de planada y unas 44,000 hectáreas de bosques naturales¹⁰, al noroeste del Departamento del Putumayo es sitio de asentamiento de 2 tribus indígenas: los ingas o inganos, descendientes de los quechuas de Ecuador¹¹, y los camëntsá o camëntsá, de quienes no se sabe su origen ni su procedencia.

Los camëntsá y los inganos son comunidades indígenas cerradas y diferentes tanto en su lengua, como en sus costumbres y, según la escasa literatura disponible, estas razas se conservan puras¹². La actividad económica más importante de sus habitantes es la explotación de ganadería de leche y el cultivo básico es el maíz, que se utiliza en forma de chicha, mazamorra, envueltos y poliada.

El Valle de Sibundoy presenta un clima húmedo, montano bajo, con una humedad relativa promedio de 83%, una altura de 2,200 msnm, temperatura promedio de 16° C con amplias variaciones a lo largo del año: de noviembre a febrero, verano; de marzo a octubre, invierno. El invierno está colmado de emergencias por desastres naturales como derrumbes e inundaciones. El verano es aprovechado por turistas y visitantes sobre todo con motivo de los carnavales indígenas, que se llevan a cabo «el lunes anterior al miércoles de ceniza».

1. Sibundoy, Putumayo, Colombia. Médico Fundación MAR, Cali, Colombia.

2. Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.