



# Presentación simultánea de TBC-MDR multisistémica y ATLL agudo con lesiones cutáneas: a propósito de un caso

*Simultaneous presentation of multisystem MDR-TB and acute ATLL with skin lesions: a case report*

**Sebastián Salinas-Grosso<sup>1</sup>, Adeliza Manrique-Vera<sup>2</sup>, Celia Moisés-Alfaro<sup>2</sup>, Gadwyn Sánchez-Félix<sup>3</sup>, Tomás Carbajal-Chávez<sup>4</sup>**

## RESUMEN

*El linfoma-leucemia de células T del adulto (ATLL) es una neoplasia linfoide causada por el virus HTLV-1, un virus linfotrópico de alta prevalencia en nuestro medio. El desarrollo de la enfermedad puede iniciarse luego de años de latencia, y a pesar de tener varias formas clínicas, la mayoría son de mal pronóstico, y la mayoría suele presentar lesiones cutáneas polimorfas. Las complicaciones infecciosas, con la aparición de infecciones oportunistas, o formas severas de infecciones subyacentes, empeoran el pronóstico de los pacientes y dificultan su manejo. Se reporta un caso de un paciente peruano con HTLV-1 que desarrolla ATLL en la forma aguda, y presenta concomitantemente un cuadro de TBC-MDR multisistémica.*

**PALABRAS CLAVE:** HTLV-1, ATLL, TBC-MDR, inmunosupresión.

*Dermatol Peru 2019; 29 (1): 45-49*

## ABSTRACT

*Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATL) is a lymphoid neoplasm caused by HTLV-1, a highly prevalent lymphotropic virus in Peru. The disease usually presents after a long latency period, with several variants described, most of them having a poor prognosis, and most of them presenting with polymorphous cutaneous lesions. Infectious complications, such as the onset of opportunistic infections or reactivation of latent infections with severe presentations, worsen the prognosis and complicate management of the disease. We present the case of a Peruvian patient with a long-standing HTLV-1 infection who developed ATL in the acute variant, who simultaneously presented with a multidrug resistant, multisystemic tuberculosis.*

**KEY WORDS:** HTLV-1, ATL, multidrug resistant tuberculosis, immunosuppression.

## INTRODUCCIÓN

El linfoma-leucemia de células T del adulto (ATLL) es una neoplasia linfoide causada por el virus linfotrópico-T humano, tipo I (HTLV-1). Perú es un país con zonas endémicas de HTLV-1 y alta prevalencia de infecciones asociadas al virus. Si bien la mayoría de pacientes con HTLV-1 no desarrollan ATLL, y se han descrito 4 formas con diferente comportamiento, todas son de mal pronóstico, y la terapéutica aumenta poco la sobrevida. Una complicación frecuente de estos pacientes es la inmunosupresión, que conlleva a la aparición de infecciones con mayor severidad o la aparición de infecciones oportunistas, que con frecuencia son letales.

Se presenta el caso de un paciente peruano, procedente de Lima, con infección crónica por HTLV-1 y que desarrolló ATLL forma aguda, complicada con la aparición de una infección por tuberculosis multisistémica.

## CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 61 años de edad, natural y procedente de Lima, con antecedente de infección por HTLV-1, detectado hace 12 años, y vitíligo desde hace 20

1. Médico Residente de 3er año de Dermatología del HNERM.
2. Médico Asistente del Servicio de Dermatología del HNERM.
3. Médico Jefe del Servicio de Dermatología del HNERM.
4. Médico Asistente del Servicio de Anatomía Patológica del HNERM.

años, tratado con tacrolimus y corticoides tópicos, y en los últimos 3 años con fototerapia UVB-NB. Niega contacto tuberculoso. Presenta múltiples familiares infectados por HTLV-1. Se incluyen dos hermanas, una fallecida por linfoma; dos sobrinas, una fallecida por leucemia y otra con diagnóstico actual de linfoma. La esposa del paciente también presenta infección por HTLV-1, y un cuadro de mielopatía probablemente relacionada al virus. Finalmente, uno de sus hijos se encuentra infectado por el virus.

Acude al hospital con un tiempo de enfermedad de 3 meses por un cuadro pulmonar, de inicio insidioso y curso crónico, con tos persistente con escasa secreción. 1 mes después refiere la aparición de placas eritemato-descamativas en el tórax, de morfología ovalada, bien definidas, y con fina descamación. Niega prurito. Reporta que a la semana se agregan placas de similares características en la región dorsal. 1 mes antes de ingreso, reporta empeoramiento de la tos, por lo que acude a un médico particular, que le indica tratamiento con prednisona VO 40mg/día, y amoxicilina-ácido clavulánico VO por 3 semanas, por un cuadro bronquial, sin reportar mejoría.

2 semanas antes de ingreso, se le realiza una biopsia de piel informada con cambios inespecíficos. Le realizan además una tomografía de tórax, evidenciando una consolidación con aspecto de masa de bordes irregulares en el lóbulo superior izquierdo y adenomegalias axilares. En la semana antes de ingresar, reporta aumento del tamaño de las lesiones en piel, y que se han tornado nodulares e infiltradas. 5 días antes de ingreso aparece fiebre, y un hemograma evidencia 78,010 leucocitos por  $\mu\text{l}$ .

Al ingreso, se recibe al paciente febril, con leve taquipnea. Se evidencian en la piel placas eritemato-violáceas, induradas e infiltradas, múltiples, de bordes bien definidos, algunas nodulares, en tórax anterior, espalda, cuello, región occipital y brazos. Destaca además la presencia de subcrépitos difusos en ambos hemitórax, y edema (++/+++) en ambos miembros inferiores. A nivel axilar, se palpan algunos ganglios levemente indurados de 2cm, bilaterales.

La analítica mostró un hemograma con 80,900 leucocitos por  $\mu\text{l}$ , con 20% neutrófilos y 57% linfocitos atípicos con núcleo multilobulado “en trébol”, hemoglobina en 10.8 g/dl y plaquetas en 217,000 /  $\text{mm}^3$ . Las transaminasas, fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica estaban elevadas, con TGO: 87 U/L, TGP: 76 U/L, fosfatasa alcalina: 206 U/L y LDH: 1703 U/L. La proteína C reactiva en 23.48 mg/dl. La bioquímica y electrolitos, incluyendo calcio, y la B-2 microglobulina se encontraban dentro de límites normales. Se repitió la serología para HTLV1-2, siendo ésta reactiva. El frotis de sangre periférica reveló la presencia de

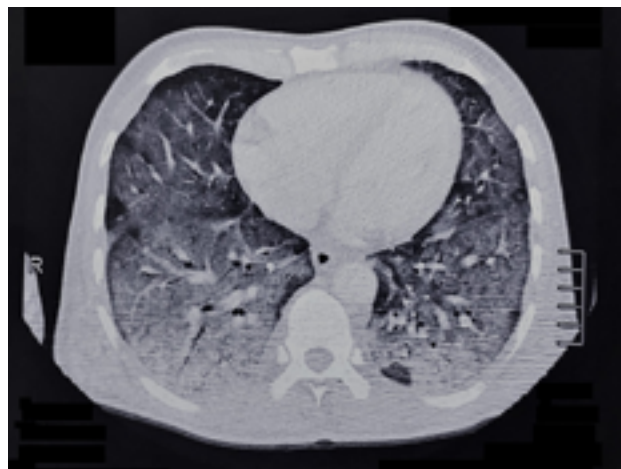
linfocitos medianos y grandes con cromatina condensada y con núcleo multilobulado en forma “de trébol” o “en flor”. El Inmunofenotipo en sangre periférica fue  $\text{CD4}^+$ ,  $\text{CD25}^+$ ,  $\text{CD7}^-$ ,  $\text{CD8}^-$ .

Se le realizaron 3 biopsias de piel tipo losange de lesiones nodulares en espalda, tórax y pabellón auricular, revelando un infiltrado linfocitario difuso de linfocitos atípicos en 2 de ellas. Se le realizó IHQ, revelando  $\text{CD3}^+$ ,  $\text{CD4}^+$ ,  $\text{CD8}^-$ ,  $\text{CD20}^-$  en el infiltrado, compatible con linfoma leucemia de células T del adulto (ATLL). Se realizó una biopsia de médula ósea, revelando sólo hueso cortical, no contributoria.

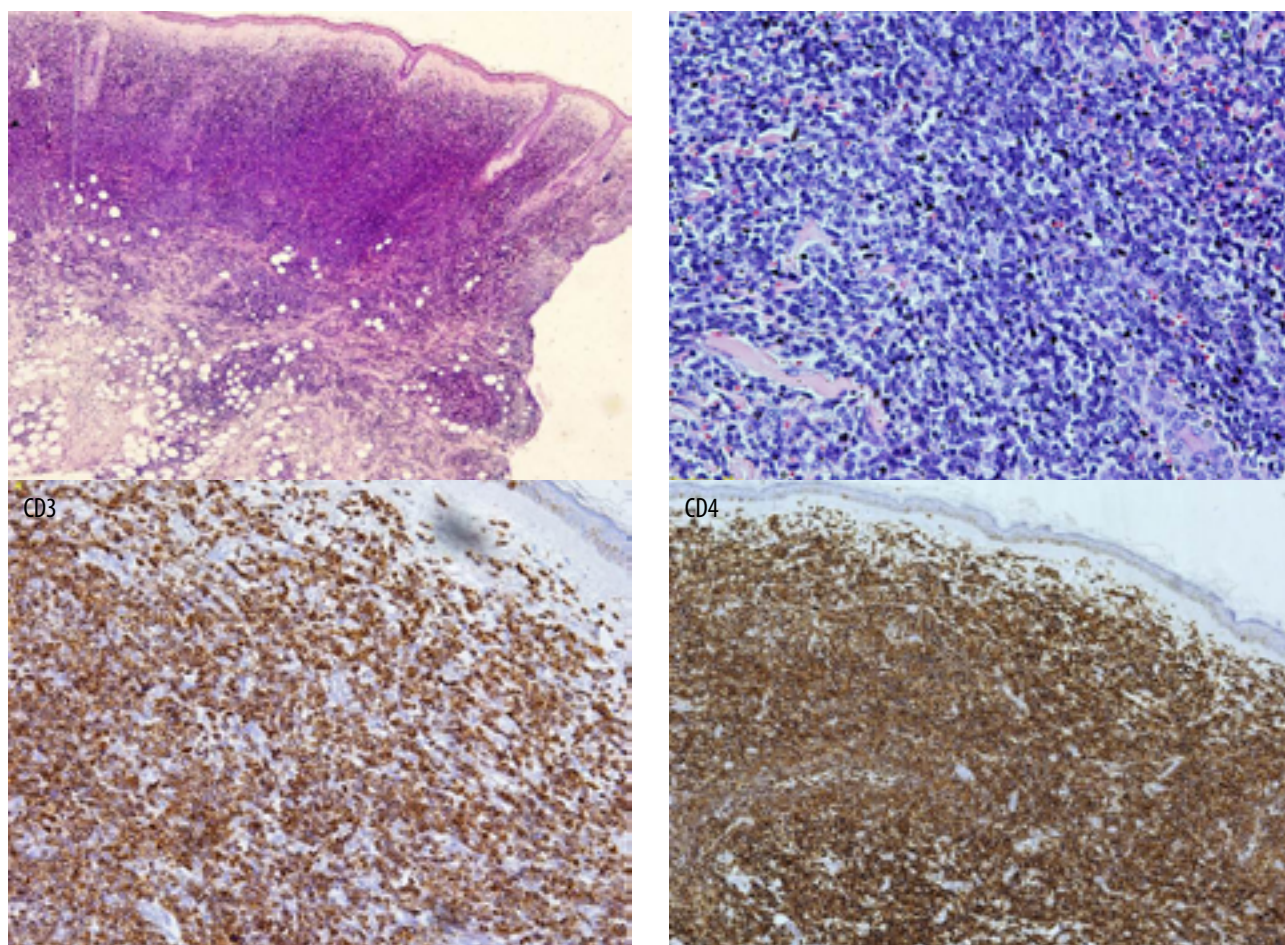
Las tomografías de cerebro, tórax, abdomen y pelvis con contraste, revelaron una opacidad parenquimal de contornos irregulares de 52mm en el segmento anterior del lóbulo superior izquierdo y patrón en vidrio esmerilado



**Figura N° 1.** Lesiones tipo pápula, placas y algunas nódulo-tumorales en el tórax anterior, que aumentaron de tamaño rápidamente, 1 semana luego de la realización de las biopsias de piel.



**Figura N° 2.** Tomografía de tórax que evidencia patrón en vidrio esmerilado con tendencia a la consolidación basal y bronquiectasias en ambos lóbulos inferiores.



**Figura N° 3.** Histología de lesión nodular que muestra, a mayor aumento, un infiltrado nodular denso que infiltra hasta el TCSC. A mayor aumento, se observa que está compuesto de linfocitos atípicos pleomórficos. La IHQ de los linfocitos que componen el infiltrado fue CD3+, CD4+.

con tendencia a la consolidación basal y bronquiectasias en ambos lóbulos inferiores, con algunos pequeños ganglios axilares y mediastinales. Hepatoesplenomegalia homogénea.

Se realizó además 3 pruebas de BK en esputo, revelando en todas ellas la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes 3<sup>+</sup>. Se realizó una BAAF de un ganglio axilar, que demostró la presencia de un proceso inflamatorio crónico granulomatoso, con bacilos Ziehl-Neelsen positivos, de etiología tuberculosa.

El paciente inició antibioticoterapia de amplio espectro, agregándose tratamiento empírico anti-TBC. El curso fue tórpido y desfavorable, a pesar de la terapia instaurada, se complica con hipoxemia refractaria e infiltrados pulmonares bilaterales en las Rx tórax, compatibles con síndrome distrés respiratorio agudo (ARDS), por lo que fallece a la tercera semana de tratamiento. Posteriormente, la prueba de sensibilidad y los cultivos BK en esputo evidencian

resistencia a isoniacida y rifampicina, estableciendo el diagnóstico de TBC-MDR multisistémica, con compromiso ganglionar y pulmonar. La causa del deceso fue la infección pulmonar complicada por la inmunosupresión severa por ATLL forma aguda de fondo.

## DISCUSIÓN

El ATLL es una neoplasia de alto grado de malignidad de linfocitos T maduros. Está asociada al virus HTLV-1, que se transmite de forma vertical (casi exclusivamente por lactancia materna<sup>1</sup>), por vía sexual, transfusión de sangre o uso de jeringas contaminadas. Existen varias enfermedades asociadas al virus, entre las que encontramos otros linfomas, síndromes inflamatorios como la paraparesia espástica tropical, uveítis, tiroiditis y alveolitis, y complicaciones infecciosas como estrongiloidiasis, sarna, TBC, y dermatitis infecciosa<sup>1</sup>. No existe vacuna para prevenir la infección por HTLV-1.

Dentro de la patogenia, se postula que las células T CD4 de memoria, con propiedades de *stem cells*, serían las células de origen de la neoplasia<sup>2</sup>. Se conoce, además, que algunos factores de virulencia del HTLV-1, como la expresión de la oncoproteína viral *tax*, entre otras alteraciones genéticas ya identificadas, promoverían la supervivencia celular y comprometerían los mecanismos de reparación del ADN, induciendo la aparición de neoplasias<sup>3</sup>. Se estima que el riesgo a largo plazo de desarrollar ATLL en pacientes con infección crónica es de 4 a 5%, y sería mayor en aquellos infectados tempranamente<sup>4</sup>. El período de latencia para desarrollar la enfermedad suele ser de varias décadas. Nuestro paciente probablemente contrajo el virus durante la infancia, a través de lactancia materna, y desarrolló la enfermedad luego de un largo período de latencia.

Se han descrito 4 variantes clínicas de la enfermedad<sup>5</sup>. La forma aguda de ATLL es la más común, con 60% de los casos, y es la que tiene peor pronóstico. Los pacientes suelen presentar síntomas sistémicos, organomegalia, linfadenopatía, LDH elevado, y células malignas circulantes elevadas. Los leucocitos pueden llegar a más de 100,000 por  $\mu\text{l}$ . La hipercalcemia es una complicación frecuente en esta variante, pudiendo presentar síndrome de lisis tumoral, que no se observó en nuestro caso.

Las otras tres formas son menos agresivas, pero tienen el potencial de transformación a la forma aguda en algún momento de la enfermedad. La forma linfomatosa corresponde al 20% de los casos y se caracteriza por linfadenopatías múltiples y prominentes, y la ausencia de células malignas en sangre. La forma crónica corresponde al 10% de los casos, se caracteriza por lesiones cutáneas, linfadenopatía menos prominente, leucocitosis y recuento total de linfocitos muy elevado, que puede mantenerse estable por años. En la forma *smoldering*, menos frecuente, cursan asintomáticos a excepción de lesiones cutáneas o lesiones pulmonares que se pueden mantener estables por años. A pesar de ser formas menos severas, la sobrevida en todas ellas suele ser pobre.

Las lesiones cutáneas son polimorfas, y aparecen en cualquiera de las variantes de ATLL. Con mayor frecuencia suelen simular la micosis fungoides. Se han descrito lesiones tipo parche, placa, pápula, tumorales, eritodérmicas y purpúricas<sup>6</sup>. Las más frecuentes son las lesiones tipo placa, y se postula que, si este tipo de lesión predomina, podría haber un mejor pronóstico.<sup>6</sup>

El diagnóstico de ATLL se basa en una combinación de factores clínicos, morfo-histológicos e inmunofenotípicos, en conjunto con evidencia de infección por HTLV-1. El inmunofenotipo más frecuente de las células malignas es

el de un linfocito T maduro activado, con CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD7<sup>+</sup> y CD8<sup>-</sup>. La morfología típica es de linfocitos atípicos con núcleo multilobulado en forma de “trébol”, y para el diagnóstico hay que demostrar al menos 5% células tumorales circulantes en sangre periférica.

Como en nuestro paciente, son frecuentes las complicaciones infecciosas en portadores de HTLV-1 y pacientes con ATLL. Sospechamos que la infección por TBC-MDR que desarrolló debió anteceder al desarrollo de la forma aguda de ATLL, que pasó de una infección latente a una forma agresiva multisistémica ante la inmunosupresión severa inducida por la enfermedad. Es importante tratar las complicaciones infecciosas y oportunistas en portadores de HTLV-1 y realizar screening de estas, pues suelen hacer cuadros recurrentes y muy severos de algunas de ellas, en particular tuberculosis, sarna y estrongiloidiasis. La importancia de tratarlas radica, además, en que se postula que cada cuadro de infección oportunista podría aumentar el riesgo de desarrollar ATLL posteriormente.<sup>1,8</sup>

En pacientes con ATLL, en especial en la forma aguda, es frecuente que tengan compromiso pulmonar, y no necesariamente se deba a causa infecciosa. Dentro de las opciones neoplásicas, podrían observarse infiltración por células leucémicas como infiltrados pulmonares. Dentro de las infecciosas, hay que considerar neumonía por *P. jiroveci*, por *P. aeruginosa*, tuberculosis pulmonar, infección por CMV, o neumonía por criptococo, según series de caso del extranjero<sup>7</sup>. En nuestro país, adicionalmente, se observan casos de paracoccidioidomicosis y más casos de tuberculosis<sup>1</sup>. Asimismo, puede haber compromiso pulmonar agudo por otras etiologías, a considerar, calcinosis alveolar pulmonar, hemorragia alveolar, o neumonía idiopática intersticial.

Estudios en nuestro medio han confirmado la alta prevalencia de HTLV-1 entre infectados por tuberculosis<sup>11,12</sup>. Un estudio lo estima en 5.8% de prevalencia<sup>11</sup>. Otros estudios han demostrado que la infección por HTLV-1 puede aumentar la susceptibilidad de desarrollar TBC activa<sup>13</sup>. Estos casos (y sus familiares) ameritan mayores cuidados, pues la carga bacilífera y contagiosidad suele elevada, con alta frecuencia de esputos con 3+ positividad en el BK directo, y mayor mortalidad, por lo que se recomienda realizar screening para HTLV-1 en pacientes diagnosticados con TBC.<sup>11</sup>

Los mecanismos exactos de la inmunosupresión no se conocen bien, pero es importante notar que la inmunidad celular es la más comprometida<sup>7</sup>. Se ha sugerido que una producción suprimida en el timo de células T en infección por HTLV-1 podría contribuir<sup>9</sup>. Además, las células T

regulatorias o de memoria CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> que usualmente son infectadas proliferan y se convierten en un reservorio infeccioso, y al aumentar promueven la inflamación y facilitan la progresión hacia ATLL.<sup>10</sup>

El tratamiento del ATLL aún es controversial, se están llevando a cabo ensayos clínicos aleatorizados para determinar el mejor tratamiento. La supervivencia media para pacientes con ATLL forma aguda, como nuestro caso, es 8 meses, y la tasa de supervivencia a 4 años es de 11%<sup>14</sup>. Actualmente, se utiliza una combinación de terapia de soporte, agentes antivirales, regímenes de quimioterapia con múltiples agentes y trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico (para pacientes seleccionados). Aun con todas estas opciones, la supervivencia no aumenta mucho, y es frecuente la aparición de infecciones oportunistas letales.

## CONCLUSIONES

El tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes infectados por HTLV-1, y más aún en pacientes con ATLL, suele ser complicado, debido a la inmunosupresión de fondo y la infiltración de las células infectadas por HTLV-1 en diversos órganos. Antivirales como ganciclovir o aciclovir no son eficaces por sí solos, y los regímenes de quimioterapia agresivos aumentan aún más el estado de inmunosupresión y el riesgo de infecciones oportunistas<sup>10</sup>. En nuestro paciente, el compromiso pulmonar severo y rápidamente progresivo por una TBC-MDR multisistémica impidió que sea tributario de recibir quimioterapia, y fue la causa del deceso.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gotuzzo E, González E, Verdonck K, Mayer E, Ita F, Clark D. Veinte años de investigación sobre HTLV-I y sus complicaciones médicas en el Perú: perspectivas generales. *Acta méd peruana*. 2010;27(3):196-203.
2. Smith MR, Greene WC. Molecular biology of the type I human T-cell leukemia virus (HTLV-I) and adult T-cell leukemia. *J Clin Invest* 1991; 87:761.
3. Taylor G. Molecular aspects of HTLV-I infection and adult T-cell leukaemia/lymphoma. *J Clin Pathol* 2007; 60:1392.
4. Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type I and adult T-cell leukemia. *Oncogene* 2003; 22:5131.
5. Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, et al. Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood* 2015; 126:2570.
6. Sawada Y, Hino R, Hama K, et al. Type of skin eruption is an independent prognostic indicator for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2011; 117:3961.
7. Tashiro T. Pulmonary complications in patients with adult T-cell leukemia. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1992 May;30(5):756-62.
8. D'Incan M, Combemale P, Verrier B et al. Transient adult T-cell leukemia/lymphoma picture during varicella infection in an HTLV-I carrier. *Leukemia*, vol. 8, no. 4, pp. 682-687, 1994.
9. Yasunaga J-I, Sakai T, Nosaka K et al. Impaired production of naive T lymphocytes in human T-cell leukemia virus type I-infected individuals: its implications in the immunodeficient state. *Blood*, vol. 97, no. 10, pp. 3177-3183, 2001.
10. Tanaka T, Sekioka T, Usui M, Imashuku S. Opportunistic Infections in Patients with HTLV-I Infection. *Case Rep Hematol*. 2015;2015:943867.
11. Verdonck K, González E, Henostroza G, Nabeta P, Llanos F, Cornejo H, Vanham G, Seas C, Gotuzzo E. HTLV-I infection is frequent among out-patients with pulmonary tuberculosis in northern Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 Oct; 11(10):1066-72.
12. Verdonck K, Henriquez C, Echevarria J, et al. Asociación entre infección por el virus linfotrópico humano de células T tipo I (HTLV-I) y mortalidad en pacientes hospitalizados con tuberculosis. *Rev Med Hered* 2004; 15 (4): 197-202.
13. Verdonck K, González E, Schrooten W, Vanham G, Gotuzzo E. HTLV-I infection is associated with a history of active tuberculosis among family members of HTLV-I-infected patients in Peru. *Epidemiol Infect* 2008; 136 (8): 1076-1083.
14. Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, et al. Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood* 2015; 126:2570.

Correspondencia: Dr. Gadwyn Sánchez-Félix  
E-mail: gadwynsanfe@gmail.com

Recibido: 25-02-19  
Aceptado: 10.03-19