

Linfoma duodenal asociado a infección por *Strongyloides stercoralis*. Dos manifestaciones de la infección por HTLV-1

Duodenal Lymphoma associated to *Strongyloides stercoralis* infection. Two types of HTLV-1 infection

Julissa Guevara Miranda^{1a}, Patricia Guzmán Rojas^{2b}, Jorge Espinoza-Ríos^{1c}, Fernando Mejía Cordero^{1,3d}

¹ Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

³ Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Gastroenterólogo; ^b Médico egresado; ^c Residente de gastroenterología; ^d Infectólogo

Recibido: 30-5-2016

Aprobado: 23-8-2016

RESUMEN

La infección por el virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1), es causante de la leucemia/linfoma de células T del Adulto (ATLL), siendo la afectación duodenal poco usual. La coinfección de HTLV-1 con *Strongyloides stercoralis* es común en los pacientes con HTLV-1 debido a la inadecuada respuesta TH2 que presentan estos sujetos. Describimos a una paciente mujer de 48 años de edad, natural y procedente de la selva del Perú con historia familiar de infección por HTLV-1 quien acude con diarrea crónica y baja de peso. Se le diagnosticó infección por HTLV-1 así como ATLL duodenal y estrongiloidiasis. Se inició tratamiento con ivermectina y quimioterapia, siendo estabilizada y dada de alta. Reportamos el presente caso debido a la poca frecuencia de coexistencia en duodeno de ATLL y estrongiloidiasis.

Palabras clave: Leucemia-linfoma de células T del adulto; *Strongyloides stercoralis*; Virus 1 linfotrópico T humano (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Infection by the Human T- Lymphotropic virus I (HTLV-1) causes Adult T cell Leukemia-lymphoma (ATLL), being the duodenal involvement rare. Commonly, patients co-infected with HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis* are seen due to the lack of TH2 response found on these patients. We describe a 48-year-old woman, from the jungle of Peru, with a family history of HTLV-1 infection, who presented with a History of chronic diarrhea and weight loss. HTLV-1 infection with ATLL and strongyloidiasis were diagnosed. Ivermectin treatment and chemotherapy were initiated, being stabilized, and discharged. We report this case because of the unusual coexistence in the duodenum of ATLL and strongyloidiasis.

Keywords: Leukemia-lymphoma, adult T-cell; *Strongyloides stercoralis*; Human T-lymphotropic virus 1 (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL) es el primer tipo de cáncer en el ser humano en el que se demostró un origen infeccioso. Esta neoplasia es debida al virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1)⁽¹⁾. La afección extranodal de este linfoma es relativamente común, aunque el tracto gastrointestinal es infrecuentemente afectado, siendo el compromiso de estos órganos generalmente por linfomas no Hodgking provenientes de células B⁽²⁾.

Por otro lado, la coinfección de HTLV-1 y *Strongyloides stercoralis* tiene una relación epidemiológica descrita ampliamente en la literatura, estando este virus asociado a estrongiloidiasis en todas sus formas clínicas, desde hiperinfección hasta estrongiloidiasis intestinal asintomática^(3,4).

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 48 años, natural y procedente de la selva peruana quien presentó como antecedentes de importancia el diagnóstico de histoplasmosis a los 16 años y tener una hermana con el diagnóstico de HTLV-1 desde hace 20 años. Acudió al hospital con un tiempo de enfermedad de 3 meses caracterizado por diarrea crónica y dolor abdominal, asociado a disminución de peso de 10 kilogramos, fiebre y malestar general.

Al examen físico se encontró una paciente crónicamente enferma, hemodinámicamente estable, con palidez de piel y mucosas, con signos de deshidratación y con edemas en ambos miembros inferiores que dejaron fovea. El examen abdominal evidenció dolor a la palpación profunda difuso a predominio del epigastrio. Los exámenes auxiliares



Figure 1. Tomografía abdominal con contraste donde se observa presencia de adenopatías y engrosamiento a nivel duodenal.

mostraron una hemoglobina en 5,9 gr/dL microcítica e hipocrómica, con eosinofilia moderada en $1200/\text{mm}^3$, glucosa en 291 mg/dL y albúmina sérica en 2 g/dL.

Ante la sospecha de estrongiloidiasis por los hallazgos clínicos, laboratoriales y en el contexto de una paciente con historia familiar de infección por HTLV-1, se inició tratamiento empírico con ivermectina, presentando mejoría de los síntomas. Los resultados de las pruebas serológicas fueron: negativo para virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y positivo para HTLV-1.

En la ecografía abdominal se evidenció hepatomegalia moderada con signos de esteatosis hepática además de engrosamiento duodenal y presencia de adenopatías. En la tomografía abdominal se evidenció adenomegalias a nivel duodenal (Figura 1), mientras que en la endoscopia digestiva alta se observó a nivel de bulbo duodenal dos úlceras de bordes eritematosos con lecho de fibrina y la segunda porción duodenal congestiva con algunas erosiones y pequeñas úlceras lineales (Figura 2) de las cuales se tomaron biopsias. El estudio colonoscópico no mostró hallazgos significativos.

El resultado histopatológico mostró presencia de infiltrado linfoplasmocitario con células atípicas sugestivo de linfoma intestinal (Figura 3) así como presencia de larvas de *Strongyloides* (Figura 4). La inmunohistoquímica mostró fenotipo CD3+; CD4+; CD8-; CD25+ que confirmó ATLL duodenal.

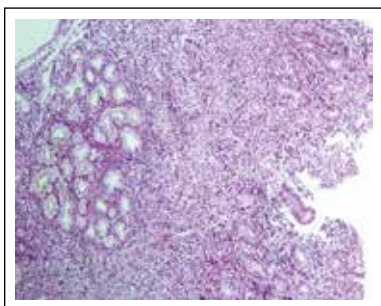


Figure 3. Biopsia de duodeno (tinción H-E x10) con infiltración de células linfoplasmocíticas.



Figure 2. Endoscopia alta muestra duodenitis erosiva con presencia de úlcera lineales.

La paciente inició quimioterapia y completó tratamiento con ivermectina, disminuyendo los síntomas en forma significativa por lo que fue dada de alta. En el seguimiento a los 6 meses se observó control del linfoma y los exámenes de heces fueron negativos para estrongiloidiasis.

DISCUSIÓN

La infección por HTLV-1 es una condición endémica en países como Japón, algunas regiones de Centro y Sudamérica, África occidental, así como en el Perú. El HTLV-1 se transmite por lactancia materna, trasfusión de hemoderivados o contacto sexual. Verdonck y colaboradores en el 2007, publican un artículo señalando la incidencia de la infección por este virus y las manifestaciones clínicas que presentan algunas enfermedades asociadas con el HTLV-1, siendo las que conllevan mayor morbimortalidad la Leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL) y la paraparesia espástica tropical⁽³⁾.

La ATLL es una enfermedad que ataca principalmente a los linfocitos T CD4+, condicionando a la vez un estado de inmunosupresión en el huésped⁽⁵⁾. Esta condición provoca que infecciones oportunistas aparezcan en el paciente, tales como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, meningitis por criptococo, herpes zoster diseminado y algunas formas severas de infección por parásitos como el *Strongyloides stercoralis*⁽⁶⁾. Esto

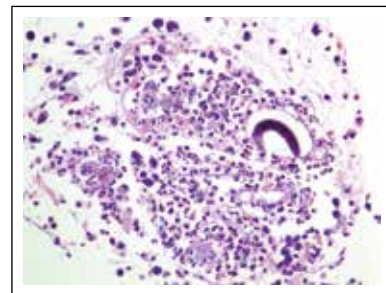


Figure 4. Biopsia de duodeno (tinción H-Ex 40) con presencia de linfocitos atípicos y *Strongyloides stercoralis*.

último es debido a que el mecanismo que establece la infección por HTLV-1 con lleva a una respuesta TH2 disminuida, con la consiguiente disminución de los niveles de interleucinas 4-5 y 13 principalmente, IgE y eosinófilos. Los niveles de interleucina 4 e IgE reducen la eficacia de la de granulación de los mastocitos lo cual a su vez disminuye la actividad de respuesta en contra de estos parásitos (7). Existen múltiples estudios en la literatura mundial que documentan por distintos métodos, incluyendo el cultivo parasitario, que el riesgo de infección activa con *Strongyloides stercoralis* es significativamente mayor en sujetos con HTLV-1 (8-11). Nuestra paciente presentó eosinofilia, lo que nos hizo sospechar de la presencia de estrongiloidiasis y por lo cual se inició la terapia empírica con ivermectina; sin embargo, en las formas severas de hiperinfestación por *Strongyloides* el hallazgo en el hemograma más común es la ausencia de eosinófilos por lo que se requiere sospecha clínica para su diagnóstico y tratamiento (7).

Como lo hemos señalado anteriormente, los linfomas gastrointestinales derivados de células T son muy raros, siendo la enteropatía asociada a linfoma de células T (EALT) y el linfoma primario intestinal a células T/Nk (usualmente asociado a virus Epsteinbarr) los más frecuentemente implicados (12,13). La ATLL sin embargo es un linfoma asociado a infección por HTLV-1 cuya afectación intestinal es infrecuente. En el 2003 en Japón reportaron a dos pacientes con diagnóstico de ATLL en íleon terminal, presentando uno de ellos una lesión polipoide y el otro lesiones ulceradas mediante la exploración con colonoscopia; sin embargo, ninguno de estos pacientes tenían coinfección con el parásito *Strongyloides stercoralis* en el tracto gastrointestinal y luego del diagnóstico de ATLL ambos pacientes fallecen pese a la terapia instaurada (14). Isomoto et al. reportan tres pacientes con diagnóstico de ATLL duodenal, los cuales mostraron un mal pronóstico y representaron el 4% del total de pacientes con ATLL a los que se les practicó una endoscopia digestiva alta, reafirmando la conclusión de que esta entidad es muy poco reportada en la literatura (15).

Nuestra paciente presenta una clínica similar al paciente con ATLL intestinal reportado por Cabrera et al, el cual tuvo historia de pérdida de peso y diarrea, con afectación duodenal y un buen pronóstico al seguimiento (2). No obstante, no documentó coinfección con el parásito *S. stercoralis* a diferencia de Isotalo et al. que describieron a un paciente HTLV-1 positivo procedente del África con coinfección con los parásitos *Giardia lamblia* y *S. stercoralis* (16).

Los mecanismos de desarrollo de ATLL son poco conocidos y la asociación con estrongiloidiasis en pacientes con ATLL puede ser consecuencia de la inmunosupresión que presentan, aunque también se postula que el *Strongyloides stercoralis* puede

desempeñar un rol en la activación oncogénica por estimulación de células T a lo largo de años (17,18).

En cuanto a los hallazgos endoscópicos, en el 2001 una publicación acerca de las características clínicas y endoscópicas del ATLL en duodeno encuentra lesiones polipoides en el 77% de los pacientes, siendo menos frecuente la forma ulcerativa, la cual presentó nuestra paciente. Es así que concluyen que una característica macroscópica de compromiso duodenal en ATLL son las múltiples lesiones elevadas en mucosa (15).

Reportamos el caso de Linfoma duodenal por ATLL asociado a infección por *Strongyloides stercoralis* debido a que es infrecuente encontrar dicha asociación, siendo el primer reporte de caso en el Perú. Sugerimos que en todo paciente con infección por HTLV-1 se tenga en cuenta descartar estrongiloidiasis, además si tuviese síntomas de diarrea y baja de peso, es pertinente buscar adicionalmente la presencia de ATLL en el tracto gastrointestinal.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Watanabe S. Adult T-cell leukemia/lymphoma. In: Knowles DM, ed. Neoplastic hematopathology. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1603-16.
2. Cabrera ME, Labra S, Ford A, Matutes E. HTLV-1 induced intestinal lymphoma. *Leuk lymphoma*. 1999;35(5-6):637-40.
3. Verdonck K, Gonzales E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(4):266-81.
4. Hirata T, Uchima N, Kishimoto K, Osamu Zaha, Nagisa Kinjo, Akira Hokama, et al. Impairment of host immune response against *Strongyloides stercoralis* by human T cell lymphotropic virus type 1 infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74(2):246-9.
5. Yoshida M. Multiple viral strategies of HTLV-1 for dysregulation of cell growth control. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:475-96.
6. Roudier M, Lamaury I, Strobel M. Human T cell leukemia/lymphoma virus type I (HTLV-I) and *Pneumocystis carinii* associated with T cell proliferation and haemophagocytic syndrome. *Leukemia*. 1997;11(3):453-4.
7. Carvalho EM, Da Fonseca PA. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunol*. 2004;26(11-12):487-97.
8. Hanada S, Uematsu T, Iwahashi M, Nomura K, Utsunomiya A, Kodama M, et al. The prevalence of human T-cell leukemia virus type I infection in patients with hematologic and nonhematologic diseases in an adult T-cell leukemia-endemic area of Japan. *Cancer*. 1989;64(6):1290-5.
9. Nakada K, Kohakura M, Komoda H, Hinuma Y. High incidence of HTLV antibody in carriers of *Strongyloides stercoralis* [letter]. *Lancet*. 1984;1(8377):633.
10. Sato Y, Shiroma Y. Concurrent infections with *Strongyloides* and T-cell leukemia virus and their possible effect on immune responses of host. *Clin Immunol Immunopathol*. 1989;52(2):214-24.
11. Sato Y, Toma H, Takara M, Kiyuna S, Shiroma Y. Seroepidemiological studies on the concomitance of strongyloidiasis with T-cell leukemia viral infection in Okinawa, Japan. *Jpn J Parasitol*. 1990;39(4):376-83.

12. Isaacson PG, O'Connor NT, Spencer J, Bevan DH, Connolly CE, Kirkham N, et al. Malignant histiocytosis of the intestine: a T-cell lymphoma. *Lancet*. 1985;2(8457):688-91.
13. Sato E, Hasui K, Tokunaga M. Autopsy findings of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Gann Monogr Cancer Res*. 1982;28:51-64
14. Ohnita K, Isomoto H, Maeda T, Jubashi T, Nakamura H, Misuta Y, et al. Two cases of adult T-cell Leukemia/lymphoma involving the terminal ileum. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(6):973-6.
15. Isomoto H, Ohnita K, Mizuta Y, Maeda T, Onizuka Y, Miyazaki M, et al. Clinical and endoscopic features of adult T-cell leukemia/lymphoma with duodenal involvement. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33(3):241-6.
16. Isotalo PA, Tøye B, Eidus L. Human T Lymphotropic virus 1 adult T cell Lymphoma with giardia and strongyloides parasitism. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(8):1241.
17. Grijzen M, Van Den Berk G, Hoekstra E, Terpstra W, Veldman S, Jansen J. Intestinal strongyloidiasis as a presenting symptom of HTLV-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *Endoscopy*. 2009;41 Suppl 2:E271-2.
18. Ratner L, Grant C, Zimmerman B, Fritz J, Weil G, Denes A, et al. Effect of treatment of Strongyloidesinfection on HTLV-1 expression in a patient with adult T-cell leukemia. *Am J Hematol*. 2007;82(10):929-31.

Correspondencia:*Patricia Guzmán**Calle Buenos Aires 251. Santa Patricia, La Molina - Perú.**E-mail: patricia.guzman@upch.pe*