
REPORTE DE CASOS

Leucemia / Linfoma T Gástrico del Adulto: Reporte de cuatro casos y Revisión de la Literatura

Brady Beltrán¹, Eugenio Palomino², Pilar Quiñones², Domingo Morales², Esther Cotrina³

RESUMEN

Leucemia / Linfoma T del Adulto (ATLL) es una enfermedad agresiva asociada con el virus linfotrópico de células T tipo I (HTLV-1) con presentación y curso clínico heterogéneo. El reporte describe cuatro casos con compromiso gástrico, considerando características clínicas y hallazgos endoscópicos, con la respectiva revisión de la literatura.

Palabras clave: Leucemia / linfoma T del Adulto, HTLV-1, gástrico

Rev. Gastroenterol. Perú; 2010; 30-2: 153 - 157

ABSTRACT

Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) is an aggressive disease associated with human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I) with heterogeneous clinical presentation and outcomes. We report four cases with gastric involvement. We describe clinical and endoscopic findings of cases and review literature.

KEY WORDS: Adult T-cell leukemia / lymphoma, HTLV-1, gastric.

-
- (1) Oncólogo médico del Departamento Oncología-Radioterapia del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima , Perú.
 - (2) Patólogo asistente del Departamento anatomíapatológica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima , Perú.
 - (3) Enfermera Departamento Enfermería del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima , Perú.

INTRODUCCIÓN

El retrovirus HTLV-1 es un agente patogénico de Leucemia / linfoma T del Adulto (ATLL) y otras enfermedades^[1]. El retrovirus es endémico en Japón, Caribe, Sudamérica, Medio Este y parte del África.

La prevalencia del retrovirus en Europa y USA es menor del 1%. En Perú se estima que hasta un 3% de la población adulta sana es portadora del virus^[2,3]. Una característica del ATLL es el compromiso de órganos múltiples⁽⁴⁻¹²⁾. Por otra parte, la infiltración gastrointestinal es un importante criterio diagnóstico en los subtipos linfomatoso y agudo^(9,10).

En el presente artículo se describe cuatro casos con ATLL y compromiso gástrico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Cuatro casos con compromiso gástrico y diagnóstico de ATLL son presentados en este artículo. Los cuatro casos fueron diagnosticados en el Departamento de Oncología-Radioterapia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima - Perú entre los años 1997-2009. Todos los casos contaron con estudios de serología positiva para HTLV-1 por ELISA y Western Blot, además de contar con los criterios anatomopatológicos tanto morfológicos como inmunohistoquímicos de ATLL. La inmunohistoquímica básica empleada se basó en LCA, CD3, CD30, CD20. La evaluación histopatológica fue hecha por dos expertos en anatomopatología.

RESULTADOS

CASO 1

Paciente varón de 48 años que debuta con distensión abdominal, llenura precoz y melena. La gastroscopía demostró una lesión tipo úlcera profunda ubicada en el cuerpo gástrico. La tomografía presentó adenopatías mesentéricas y retroperitoneales. La biopsia gástrica demostró un Linfoma No Hodgkin fenotipo T con positividad a CD3 y Foxp3. El caso fue catalogado como un ATLL variedad linfomatoso primario gástrico estadio clínico II B de acuerdo a los criterios de Dawson. El paciente recibió régimen CHOP por 8 ciclos con respuesta completa. Sin embargo, fallece 22 meses después del diagnóstico.

CASO 2

Paciente mujer de 66 años que debuta con lesiones cutáneas y dolor abdominal. La gastroscopía demostró una lesión sobreelevada de 40 mm en cuerpo gástrico. La biopsia arrojó como diagnóstico un Linfoma No Hodgkin T periférico CD3(+) CD20(-). Se cataloga como un ATLL variedad linfomatoso estadio IV B. La paciente recibe el régimen CHOP por 4 ciclos con progresión de enfermedad falleciendo 4 meses después del diagnóstico.

CASO 3

Paciente varón de 42 años que debuta con melena, ascitis e hipercalcemia. El hemograma demostró linfocitosis con anemia y plaquetopenia. La gastroscopía demostró una lesión tipo úlcera profunda en cuerpo gástrico. La biopsia gástrica concluyó en Linfoma No Hodgkin fenotipo T e inclusiones citomegálicas compatibles con infección por citomegalovirus (CMV), confirmado por inmunohistoquímica. La carga viral para CMV fue de 10,500 copias/ml. El caso fue tipificado como un ATLL variedad aguda, estadio clínico IV B. El paciente recibe ganciclovir, pero fallece al mes del diagnóstico.

CASO 4

Paciente varón de 39 años con antecedentes de ser portador de HTLV-1 hace 10 años y sarna noruega. Inicia su enfermedad 2 meses antes, caracterizado por sudoración nocturna, baja de peso de 20kg, náuseas, vómitos y llenura precoz. La endoscopia alta demostró una mucosa erosionada en fondo, cuerpo y antro. La tomografía toraco-abdomino-pélvica encontró presencia de adenopatías mediastinales, peri-gástricas y retroperitoneales. La biopsia gástrica reveló: Linfoma / leucemia T del adulto variante Hodgkin-like: inmunohistoquímica: CD3(+), CD20(-), Ki67 70-80%, CD4(+) y LMP-1 (+) en células grandes reactivas (Fig. 1 y 2). El caso fue considerado como ATLL variante linfomatoso estadio clínico IIIB e inició esquema CHOEP por 2 ciclos con progresión de enfermedad.

TABLA 1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

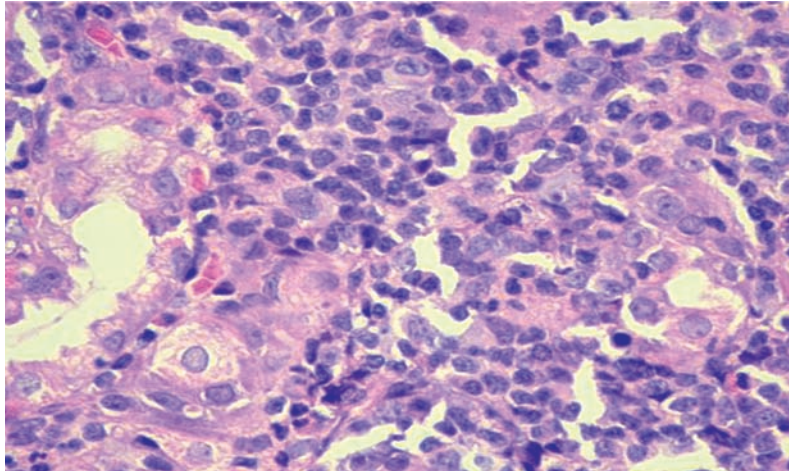
| CASO | EDAD | SEXO | ESTADÍO | FORMA CLÍNICA | SOBREVIDA |
|------|------|------|---------|---------------|-----------|
| 1 | 48 | m | IIB | Linfomatoso | 22 meses |
| 2 | 66 | f | IVB | Linfomatoso | 4 meses |
| 3 | 42 | m | IVB | Aguda | 2 meses |
| 4 | 39 | m | IIIB | Linfomatoso | 2 meses |

f: femenino; m: masculino

TABLA 2 SINTOMATOLOGÍA DIGESTIVA Y CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICAS

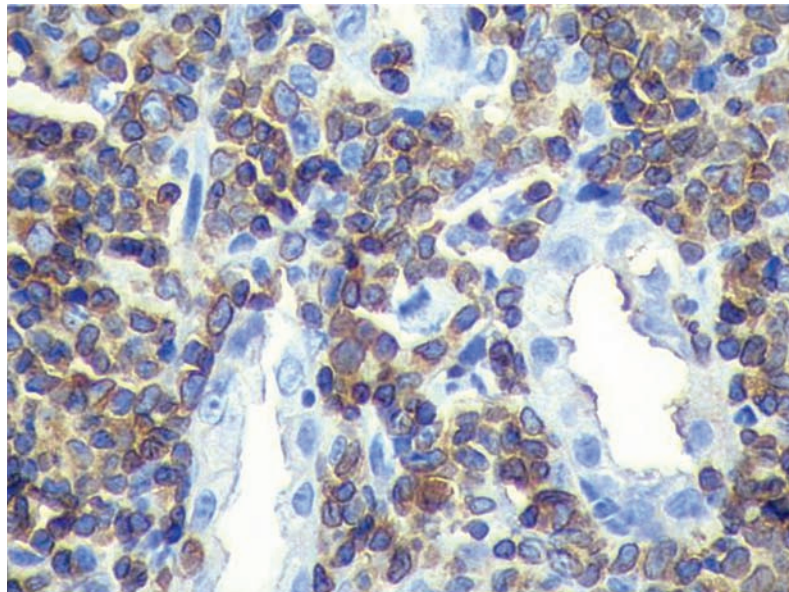
| CASO | SÍNTOMAS DIGESTIVOS | UBICACIÓN | TIPO DE LESIÓN |
|------|----------------------------------|----------------------|----------------------------------|
| 1 | Dolor abdominal, melena | cuerpo | Úlcera única |
| 2 | Náuseas, llenura precoz | cuerpo | Lesión proliferativa, mamelonada |
| 3 | Melena | cuerpo | Úlcera única |
| 4 | Llenura precoz, náuseas, vómitos | fondo, cuerpo, antro | Mucosa erosionada |

FIGURA 1



Microfotografía a mediano aumento, mostrando infiltrado linfocítico atípico, de células de tamaño intermedio y grande, con cromatina gruesa, rodeando y comprometiendo glándulas ácido-secretoras gástricas.

FIGURA 2



Microfotografía a mediano aumento, mostrando la inmunorreactividad citoplasmática de los linfocitos atípicos para CD-3. Algunos linfocitos infiltran el epitelio glandular gástrico.

DISCUSIÓN

La infección por HTLV-1 es endémica en Japón, Caribe, África, Sudamérica y en el Medio Este. El Perú es endémico para este virus. El retrovirus está asociado al desarrollo del ATLL y varios reportes peruanos lo han descrito^[13-15]. Otras asociaciones del retrovirus incluyen la paraparesia espástica tropical, uveítis, dermatitis infectiva, y otros desórdenes reumáticos, psiquiátricos e infecciosos^[16].

ATLL es una entidad con tendencia a provocar infiltraciones a múltiples órganos. Un estudio de 47 pacientes autopsiados con ATLL demostró que las células tumorales infiltraron: el bazo (85,1%), médula ósea (72,3%), pulmones (72,3%) y tracto

gastrointestinal (70,2%). Del tracto gastrointestinal, el estómago fue el más involucrado (40,4%), seguido del colon (38,3%) y el intestino delgado (34,0%)^[17]. En el presente reporte, los cuatro casos presentaron compromiso gástrico. En un estudio peruano de 169 casos de linfoma gástrico reportado por Barrera et al. se detectó sólo un caso de ATLL^[18].

Los mecanismos por los cuales ATLL infiltra el tracto digestivo aún se desconocen, sin embargo se ha reportado una alta expresión de integrina $\beta 7$, molécula de adhesión que favorecería su adosamiento a la mucosa intestinal^[19].

Las lesiones gastrointestinales producidas por el ATLL frecuentemente inducen diarrea refractaria y dolor epigástrico (20). Un estudio japonés demostró que el compromiso gástrico estuvo presente en 23 de 76 casos con ATLL (30,3%) asociándose a un pésimo pronóstico⁽¹²⁾.

ATLL primario gástrico constituye una entidad muy rara. Sakata et al. describe 3 casos primarios gástricos de 58 casos de ATLL linfomatoso con compromiso gástrico⁽²¹⁾. Uno de los casos descritos en el presente reporte corresponde a un caso primario gástrico, cumpliendo los criterios de Dawson, presentando una supervivencia de 22 meses. Este caso constituye uno de los primeros publicados de un ATLL primario gástrico en la literatura latinoamericana.

Los hallazgos endoscópicos del compromiso gástrico por ATLL incluyen tres formas: úlceras múltiples, erosiones difusas y lesiones tipo tumores submucosos⁽²¹⁾. En el presente reporte, 2 casos presentaban lesiones tipo úlcera sin embargo éstas fueron únicas; otro caso se presentó con erosiones difusas y el cuarto como una lesión tumoral submucosa.

Sakata et al, reportaron que los hallazgos endoscópicos en ATLL gástrico fueron similares a los de otros linfomas en el estómago y que ATLL con compromiso gástrico no puede ser diagnosticado sólo con la endoscopia⁽²¹⁾.

La apariencia histológica del ATLL gástrico corresponde a infiltración difusa de células atípicas linfoides con núcleos marcados con bordes. A través de la inmunohistoquímica, las células tumorales son positivas para marcadores de estirpe T.

Uno de los casos reportados presentó infección de CMV a nivel gástrico y sistémico, confirmado por inmunohistoquímica y a través de la detección de títulos elevados de carga viral sérica. Esta asociación no es inusual. Los individuos infectados

con el HTLV-1 están en un riesgo incrementado de desarrollar infecciones específicas; asociaciones de HTLV-1 con esrongilodiasis, dermatitis infecciosa, sarna, lepra, tuberculosis o infecciones vesicales han sido descritas⁽²²⁻²⁴⁾. La reactivación del CMV ha sido evaluada en el contexto de ATLL. Fujiwara et al., demostró que los pacientes con ATLL con infección por CMV al debut de la enfermedad tuvieron un pésimo pronóstico. Por otra parte, los que nunca presentaban la reactivación viral tenían mejor pronóstico que aquellos que la presentaban durante la evolución de la enfermedad. La reactivación de CMV al debut de la enfermedad correlaciona con bajos recuentos de linfocitos CD8 y CD56 y una gran agresividad del ATLL⁽²⁵⁾.

El presente caso representa el primer reporte peruano de un ATLL con compromiso gástrico e infección por CMV que evolucionó desfavorablemente, falleciendo dentro del mes del diagnóstico, como se reporta en la literatura.

El retrovirus HTLV-1 correlaciona con una inmunidad del huésped disminuida en el número de células T citotóxicas lo que causa una disfunción de células T y al parecer explica el debilitamiento de la respuesta inmune a patógenos específicos⁽²⁶⁾.

Existe evidencia que el ATLL tendría su origen en un linfocito T regulador⁽²⁷⁻³⁰⁾. La población linfocitaria T reguladora disminuye la actividad inmune. Foxp3 es la molécula característica de esta subpoblación y este hecho explicaría la inmunosupresión asociada a la enfermedad. Roncador et al⁽³⁰⁾ reporta que Foxp3 sería un marcador específico del ATLL, sin embargo, Beltrán et al., sugieren que otros linfomas T no ATLL podrían expresar Foxp3⁽³¹⁾. Un caso de los reportados presentó expresión de Foxp3 por inmunohistoquímica en la biopsia gástrica.

En conclusión, el compromiso gástrico por ATLL es un evento frecuente y debería contemplarse en el contexto de esta entidad.

REFERENCIAS

1. OHSHIMA K, KIKUCHI M, MASUDA Y, et al. Human T-cell leukemia virus type I associated lymphadenitis. *Cancer* 69: 239-248, 1992.
2. SANCHEZ-PALACIOS C, et al. Seroprevalence and risk factors for human T-cell lymphotropic virus (HTLV-I) infection among ethnically and geographically diverse Peruvian women. *International Journal of Infectious Diseases* 2003; 7: 132-137.
3. ALARCÓN JO, et al. High endemicity of human T-cell lymphotropic virus type 1 among pregnant women in Peru. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2006; 42: 604-609
4. TAKATSUKI K, UCHIYAMA T, SAGAWA K, et al: Adult T-cell leukemia in Japan. In *Topics in Hematology*. Seno S, Takaku F, Irino S (eds). Amsterdam, Excerpta Medica, 1977, pp 73-77.
5. UCHIYAMA T, YODOI J, SAGAWA K, et al: Adult T-cell leukemia: Clinical and hematogenic features of 16 cases. *Blood* 1977;50:481- 492.
6. POIESZ BF, RUSCETTI FW, et al: 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.
7. HINUMA Y, NAGATA K, HANAOKA M, et al: Adult T-cell leukemia: Antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:6476-6480.
8. TAKATSUKI K, YAMAGUCHI K, KAWANO F, et al: Clinical diversity in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Res* 1985;45:4644-4645.
9. TAKATSUKI K, HIMURA Y, YOSHIDA M: *Advanced in Adult T-Cell Leukemia and HTLV-I Research*. Boca Raton, Florida, CRC Press, 1992.

10. SHIMOYAMA M: Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukemia-lymphoma, a report from the lymphoma study group (1984 –1987). *Br J Haematol*1991; 79:428–437.
11. TESHIMA T, AKASHI K, SHIBUYA T, et al: Central nervous system involvement in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer* 1990; 65:327–332.
12. SAKATA H, FUJIMOTO K, IWAKIRI R, et al: Gastric lesions in 76 patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer* 1996; 78:396–402.
13. CARRASCO A., BELTRÁN B et al. Clinical and phenotypic characteristics of adult T-Cell Leukemia / Lymphoma – Report of 36 cases in Lima-Perú. *Proceeding Book EHA 2001*,poster.
14. PIMENTEL P, BELTRÁN B, CARRASCO A. Clinical characteristics of lymphomatous form of Adult T cell lymphoma-leukemia in Peru *Proceedings Book ASCO 2005*, abstract 6728.
15. BELTRAN B, CARRASCO A. Clinical Outcomes in Adult T Leukemia / Lymphoma: Report of 55 Cases from Peru. *Proceeding Book ASH 2005*, abstract 479.
16. PROIETTI FA, CARNEIRO-PROIETTI AB, Catalan-Soares BC, et al. *Oncogene. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases 2005* ;24(39):6058-68.
17. SUZUMIYA J, MARUTSUKA K, NABESHIMA K, et al. Autopsy findings in 47 cases of adult T-cell leukemia/lymphoma in Miyazaki prefecture, Japan. *Leuk Lymphoma* 1993; 11: 281-286.
18. Barreda F, Gómez R et al. *Linfoma Gástrico Primario. Rev. Gastroenterol. Perú* 2004; ;24:81-83.
19. CHEN H, HORI T, MAEDA M, et al. Identification of an adhesion molecule expressed on adult T cell leukemia cells derived from a patient with gastrointestinal involvement: implication for a possible role of integrin beta 7 in leukemic cell infiltration into intestinal mucosa. *J Clin Immunol* 1999; 19: 186-193.
20. TOKUNAGA O, WATANABE T, SHIMAMOTO Y, TOKUDOME S: Primary T-cell lymphoma of the gastrointestinal tract associated with human T-cell lymphotropic virus type I, an analysis using in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Cancer* 1993 ;71:708-716.3
21. SAKATA H, IWAKIRI R, KOYAMAT, et al T-cell lymphotropic virus-associated primary gastric lymphoma. *Dig Dis Sci.* 2001 ;46(7):1381-6.
22. MANNS A, HISADA M, LA GRENADE L. HUMAN T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet* 1999; 353: 1951-1958.
23. MARSH BJ. Infectious complications of human T cell leukemia/lymphoma virus type I infection. *Clinical Infectious Diseases* 1996; 23: 138–145.
24. MURPHY EL, et al. Respiratory and urinary tract infections, arthritis and asthma associated with HTLV-I and HTLV-II infection. *Emerging Infectious Diseases* 2004; 10: 109–116.
25. VERDONCK K, . GONZALEZ E, SCHROTEN W et al. HTLV-1 infection is associated with a history of active tuberculosis among family members of HTLV-1-infected patients in Peru *Epidemiol. Infect.* (2008), 136:1076–1083.
26. FUJIWARA H, EIZURU Y, MATSUMOTO T, KUKITA T, IMAIZUMI R, KAWADA H, OHTSUBO H, MATSUSHITA K, ARIMA N, Tei C. The significance of cytomegalovirus infection over the clinical course of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Microbiol Immunol.* 2001;45(1):97-100.
27. SUZUKI M, et al. Modulation of T-cell responses to a recall antigen in human T-cell leukemia virus type 1-infected individuals. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 1999; 6: 713–717.
28. KARUBE K, OHSHIMA K, TSUCHIYA T, et al. Expression of FoxP3, a key molecule in CD4CD25 regulatory T cells, in adult T-cell leukaemia/lymphoma cells. *Br J Haematol* 2004;126:81–84.
29. ISHIDA T, INAGAKI H, UTSUNOMIYA A, et al. CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Clin Cancer Res* 2004;10:5494–5500.
30. RONCADOR G, GARCIA JF, MAESTRE L, et al. FOXP3, a selective marker for a subset of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Leukemia* 2005;19:2247–2253.
31. BELTRÁN-GÁRATE B, QUIÑONES P, MORALES D et al. FOXP3 Expression in Diverse T-Cell Lymphomas Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006 108: Abstract 4760 © 2006 American Society of Hematology.