

Falla hepática aguda fulminante como manifestación de leucemia de células T del adulto en paciente con infección por HTLV-1

Acute liver failure as presentation of adult T-cell leukemia in an HTLV-1 patient

Julissa Guevara Miranda^{1a}, Patricia Guzmán Rojas^{2b}, Fernando Alonso Mejía Cordero^{3c}

¹ Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Universidad de Central Florida. Florida, EE UU.

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

^a Gastroenterólogo, ^b Médico Residente, ^c Infectólogo

Recibido: 21-9-2017

Aprobado: 29-11-2017

RESUMEN

La falla hepática aguda es el desarrollo de injuria hepática severa con deterioro de la función de síntesis y encefalopatía. Dentro de la variedad de causas, las infiltraciones neoplásicas representan menos del 0,5%. Presentamos el caso de un paciente varón HTLV1 positivo que debuta con una clínica de hepatitis aguda, siendo posteriormente diagnosticado con diseminación de linfoma/leucemia de células T del adulto. Desafortunadamente el paciente presentó deterioro rápido y progresivo de la función hepática, falleciendo a los pocos días de la hospitalización.

Palabras clave: Falla hepática; Leucemia-linfoma de células t del adulto; Virus 1 linfotrópico T humano (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Acute liver failure is the development of severe hepatic injury with deterioration of liver synthesis function and encephalopathy. Among all the variety of causes, neoplastic infiltration represents less than 0.5%. We present the case of a male patient with a past medical history of HTLV-1 infection, who reports symptoms of acute hepatitis, being diagnosed with Adult T-cell leukemia/lymphoma. Unfortunately, the patient had a rapid deterioration and passed away a few days after admission.

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

INTRODUCCIÓN

La falla hepática aguda es el desarrollo de injuria hepática severa con deterioro de la función de síntesis (caracterizado por alteraciones en la coagulación) y encefalopatía ⁽¹⁾. Existen una variedad de causas de falla hepática aguda, siendo los agentes tóxicos (como el acetaminofén) y los virus las más comunes ^(2,3). Las infiltraciones neoplásicas representan menos del 0,5% de las causas, siendo los linfomas no Hodgkin la etiología neoplásica más frecuente ⁽⁴⁾. Reportamos el caso de un varón que presenta falla hepática aguda secundaria a infiltración neoplásica por leucemia/linfoma de células T del adulto en un paciente con HTLV 1.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 61 años, procedente de Lima-Perú sin antecedentes epidemiológicos ni familiares de importancia, acude a consulta con 2 semanas de malestar general, fiebre e hiporexia. Una semana después del inicio de síntomas el paciente presentó ictericia y linfadenopatías generalizadas en cadena

cervical, axilar e inguinal. Un diagnóstico de hepatitis viral probable fue realizado en otro hospital basado en elevación de transaminasas, pero debido a la ausencia de mejoría de los síntomas el paciente solicita una segunda opinión y es hospitalizado para estudio.

Al examen físico se encontró al paciente febril, ictérico y deshidratado. La piel presentó lesiones descamativas en palmas de manos y plantas de pies sugerentes de sarna costrosa (Figuras 1 y 2). Al examen por sistemas se evidenció linfadenomegalias entre 2 a 3 cm y hepatoesplenomegalia. El resto del examen no mostró hallazgos significativos. Dentro de los exámenes auxiliares se evidenció hemograma con leucocitos en 14 300 cel/dL con linfocitosis (54%), prolongación del tiempo de protrombina (16,4/12) con INR en 1,3, transaminasas elevadas (TGO: 1430 UI/L y TGP: 690 UI/L), hiperbilirrubinemia a predominio directo y leve elevación de fosfatasa alcalina. La ecografía abdominal evidenció hígado y bazo aumentados de tamaño sin lesiones focales ni dilatación de vías biliares y/o líquido libre intraabdominal.



Figura 1. Lesiones hiperqueratósicas en palmas sugerentes de sarna costrosa.



Figura 2. Lesiones hiperqueratósicas en planta de pies. Nótese la presencia de un surco hiperqueratósico.

Las serologías buscando infecciones virales tipo: hepatitis A, B, C, Epstein-Barr, citomegalovirus, Herpes tipo 1 y 2 y VIH fueron negativas. Sin embargo, se encontró un resultado positivo para HTLV 1.

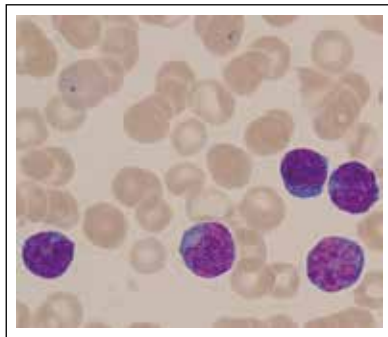


Figura 3. Sangre periférica mostrando linfocitos atípicos. Se puede observar la clásica morfología de flores u hoja de trébol en la esquina inferior derecha.

Asimismo, se obtuvo una lámina periférica en donde se encontraron linfocitos atípicos tipo “células flor” (Figura 3). Debido al deterioro clínico, se procede a realizar biopsias de ganglio e hígado, las cuales evidenciaron infiltración de linfocitos atípicos caracterizado por alteraciones cromatínicas y de diferente tamaño en todo el parénquima hepático CD 3+ y CD30 + (Figura 4), diagnosticando leucemia de células T del adulto. Asimismo, se realizaron biopsias de piel, las cuales mostraron infiltración de células neoplásicas y presencia de ácaros, haciendo el diagnóstico de sarna costrosa (Figura 5). El paciente presentó deterioro rápido y progresivo de la función hepática, evidenciándose en los parámetros bioquímicos y en la encefalopatía (Tabla 1), falleciendo 4 días posteriores a la hospitalización debido a compromiso multisistémico.

DISCUSIÓN

El HTLV 1 es un retrovirus que compromete principalmente a los linfocitos CD 4 y está asociado como agente causal de la leucemia /linfoma de células T del adulto (ATLL como sus siglas en inglés: Adult T-Cell Leukemia/linfoma) y otras enfermedades como mielopatía / paraparesia espástica tropical, sarna costrosa, formas severas de estrongiloidiasis, entre otras (5).

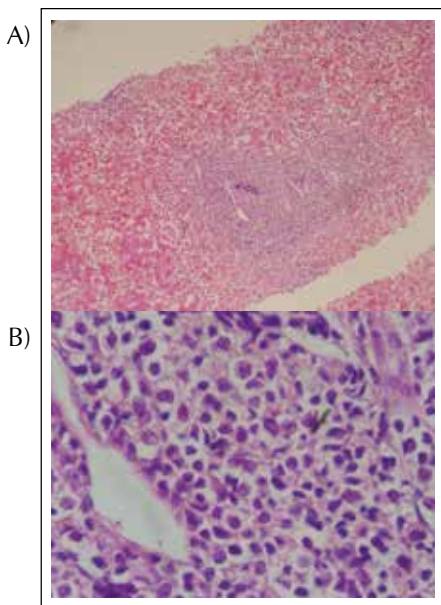


Figura 4. A) Biopsia hepática con infiltración linfoide y distorsión de los sinusoides hepáticos. B) Arquitectura hepática distorsionada. Infiltración de células linfoides con atipia celular.

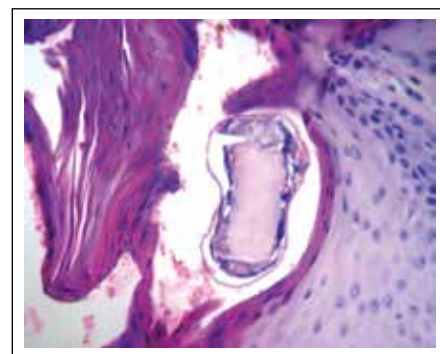


Figura 5. Biopsia de piel con presencia de ácaros e hiperqueratosis del estratocorneo.

Tabla 1. Valores a lo largo de la hospitalización.

Valores	2do día de hosp.	3er día de hosp.	4to día de hosp.
TGP	3 080	5 450	5 790
TGO	1 870	3 660	4 820
Bilirrubina total	2,36	4,23	4,80
INR	1,5	2,0	2,3
Encefalopatía	Grado I-II	Grado III	Grado IV

La infección por HTLV-1 tiene una distribución mundial y es endémica en el Caribe, en algunas regiones de Japón y en el Perú. El mecanismo de transmisión es principalmente a través de lactancia materna en zonas endémicas, transfusión sanguínea o vía sexual. Sólo alrededor del 5% de las personas con la infección llega a enfermar en algún momento de su vida, siendo la paraparesia espástica tropical y la leucemia/linfoma de células T del adulto las enfermedades más conocidas y claramente asociadas a HTLV-1 ⁽⁶⁾.

Las manifestaciones de ATLL incluyen: compromiso dérmico, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, lesiones pulmonares, gastrointestinales o del sistema nervioso central, siendo el compromiso hepático fulminante extremadamente raro ⁽⁷⁾. El diagnóstico requiere la detección de células ATL en sangre periférica en pacientes con manifestaciones leucémicas ^(8,9), y tal y como lo observamos en nuestro paciente estas células son las llamadas células flor debido a la morfología que presenta su núcleo ⁽¹⁰⁾. Dicho hallazgo debe ser acompañado con el inmunofenotipo adecuado ⁽¹¹⁾. Generalmente no se requiere estudio de médula ósea y si el diagnóstico no se puede lograr con el análisis de sangre periférica, se debe realizar una biopsia ⁽¹²⁾. Por otro lado, Shimoyana realizó la clasificación de ATLL en aguda, linfomatosa, crónica y subaguda, encontrándose nuestro paciente dentro de la variante aguda, el cual presenta un pronóstico malo con un tiempo de sobrevida de aproximadamente 3 a 6 meses ⁽¹³⁾.

El hígado es el órgano más comúnmente afectado por metástasis tumorales. Pese a esto la función hepática se mantiene preservada hasta llegar a la etapa terminal, que es cuando existe un deterioro progresivo de curso crónico. Es inusual la presentación de infiltración tumoral que se manifieste inicialmente como falla hepática y los pocos casos descritos son causados por neoplasias hematológicas como enfermedad de Hodgkin, enfermedad no Hodgkin o leucemias ⁽¹⁴⁾. Es así que existe un reporte de caso de un paciente con linfoma difuso de células B que sobrevivió a la falla hepática aguda debido a este tumor ⁽¹³⁾; sin embargo, tal y como pasó con nuestro paciente, una serie de casos sobre infiltración hepática muestra un mal pronóstico de esta presentación, con la mayoría de pacientes (17 de los 18 pacientes) fallecidos dentro de los 6 días de hospitalización ⁽⁴⁾.

En cuanto a falla hepática aguda debido a leucemia de células T, existen en la actualidad dos reportes de caso previos alrededor del mundo: El primero fue en Japón en el año 1986 en donde el diagnóstico se realizó post mortem ⁽¹²⁾ mediante una biopsia hepática y el segundo reporte de caso fue en el 2006, en una mujer del Caribe quien no pudo recibir quimioterapia debido al estado avanzado de la falla hepática y lamentablemente fallece 8 semanas después del inicio de síntomas ⁽¹⁵⁾. Lamentablemente nuestro paciente presentó una evolución tórpida falleciendo a los pocos días de haber sido hospitalizado.

El tratamiento para ATLL se construye en base en los subtipos ya descritos, factores pronósticos, y la respuesta a la terapia inicial. Dicho régimen consiste en quimioterapia con agentes como vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina en formas agudas, linfomatosas y crónicas ⁽¹⁰⁾. IFN-alfa y zidovudina es la terapia de elección en formas subagudas con síntomas, agudas con pobre respuesta a terapia inicial o crónicas ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Por último, el trasplante alogénico de médula ósea es considerado en pacientes jóvenes con formas agresivas de ATLL ^(19,20). No obstante, nuestro paciente no llegó a recibir tratamiento alguno debido a su rápido deterioro clínico.

La falla hepática aguda debido a infiltración neoplásica es extremadamente rara, mucho más debido a ATLL. Creemos pertinente reportar el presente caso con el fin de considerar a las neoplasias hematológicas como posibles etiologías de falla hepática aguda. Se debe tener particular atención a manifestaciones clínicas relacionadas a la infección por HTLV-1 en pacientes provenientes de zonas endémicas, considerando la asociación de leucemia/linfoma de células T con la infección por este virus.

Conflictos de intereses: No existen conflictos de interés

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wlodzimirow KA, Eslami S, Abu Hanna A, Nieuwoudt M, Chamuleau RA. Systematic review: acute liver failure-one disease, more than 40 definitions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(11):1245.
2. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis.* 1970;3:282-98.

3. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med.* 2002;137(12):947-54.
4. Rowbotham D, Wendon J, William R. Acute liver failure secondary to hepatic infiltration: a single centre experience of 18 cases. *Gut.* 1997;42(4):576-80.
5. Gotuzzo E, Gozales E, Verdonck K, Mayr E, Ita F, Clark D. veinte años de investigación sobre HTLV 1 y sus complicaciones médicas en el Perú: perspectivas generales. *Acta Med Peru.* 2010;27(3):196-203.
6. Kaplan JE, Osame M, Kubota H, Igata A, Nishitani H, Maeda Y, et al. The risk of development of HTLV 1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV 1. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1990;3(11):1096.
7. Verdonck K, Gonzalez E, Van Dooren S, Vandamme AM, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(4):266-81.
8. Kikuchi M, Jaffe ES, Ralfkiaer E. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al (eds). *Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization classification of tumours.* Lyon, France: IARC Press.; 2001. p. 200-3.
9. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma: A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol.* 1991;79(3):428-37.
10. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Rather L, Ramos JC, Harrington W Jr, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult t-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an International Consensus Meeting. *J Clin Oncol.* 2009;27(3):453-9.
11. Tsukasaki K, Imaizumi Y, Tawara M, Fujimoto T, Fukushima T, Hata T, et al. Diversity of leukaemic cell morphology in ATL correlates with prognostic factors, aberrant immunophenotype and defective HTLV-1 genotype. *Br J Haematol.* 1999;105(2):369-75.
12. Inoue F, Furukawa H, Uchino H. [An autopsy case of adult T-cell leukemia with acute hepatic failure]. *Can No Rinsho.* 1986;32(9):1011-4. (article in Japanese)
13. Kapuria D, Strasser K, Qasem A. Diffuse large B-cell lymphoma causing acute liver failure: a rare case of survival. *BMJ case rep.* 2015;12:2015.
14. Haider F, Smith R, Khan S. Primary hepatic lymphoma presenting as fulminant hepatic failure with hyperferritinemia: a case report. *J Med Case Rep.* 2008;2:279.
15. Powell N, Rusli F, Hubscher SG, Karanth M, Mutimer D. Adult T cell leukemia presenting with acute liver failure. *Leuk Res.* 2006;30(10):1315-7.
16. Gill PS, Harrington W Jr, Kaplan MH, Ribeiro RC, Bennett JM, Liebman HA, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudina. *N Engl J Med.* 1995;332(26):1744-8.
17. Matutes E, Taylor GP, Cavenagh J, Pagliuca A, Bareford D, Domingo A, et al. Interferon alpha and zidovudine therapy in adult T-cell leukaemia Lymphoma: response and outcome in 15 patients. *Br J Haematol.* 2001;113(3):779-84.
18. Ramos JC, Ruiz P Jr, Ratner L, Reis IM, Brites C, Pedroso C, et al. IRF-4 and c-Rel expression in antiviral resistant adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 2007;109(7):3060-8.
19. Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, Kawano F, Moriuchi Y, Masuda M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia.* 2005;19(5):829-34.
20. Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, Uike N, Sonoda S, Kannagi M, et al. Allogeneic stem-cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 2005;105(10):4143-5.

Correspondencia:

Patricia Guzmán

Calle Buenos Aires 251. Sta. Patricia La Molina. Lima, Perú.

E-mail: patricia.guzman@upch.pe