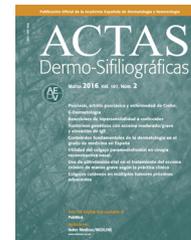




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Leucemia/linfoma de células T del adulto. Revisión de la literatura científica

M.J.M. Rodríguez-Zúñiga^{a,b,*}, F. Cortez-Franco^a y E. Qujiano-Gomero^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú

^b Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

Recibido el 4 de noviembre de 2016; aceptado el 3 de agosto de 2017

PALABRAS CLAVE

Leucemia/linfoma de células T del adulto;
Virus humano T linfotrófico tipo 1;
Informe de caso;
Revisión;
Epidemiología;
Tratamiento;
Pronóstico;
América Latina

KEYWORDS

Adult T-cell leukemia/lymphoma;
Human T lymphotropic virus type 1;
Case report;
Review;
Epidemiology;
Treatment;
Prognosis;
Latin America

Resumen La leucemia/linfoma de células T del adulto (LLCTA) es una neoplasia agresiva de los linfocitos T asociada a la infección del virus humano T linfotrófico tipo 1 (HTLV-1). El HTLV-1 es un problema de salud pública ya que es endémico en etnias nativas de América del Sur, y su infección conlleva diversas enfermedades crónicas, tal como la LLCTA. Nuestro objetivo fue revisar la literatura más reciente sobre LLCTA para su consideración como diagnóstico diferencial ante hallazgos clínicos compatibles. El pronóstico de esta enfermedad es aún malo en las variantes agresivas e indolentes, con sobrevida desde meses a pocos años. El tratamiento, que actualmente se basa en quimioterapia, antirretrovirales y trasplante alogénico de médula ósea, ha mejorado dichos índices de sobrevida, pero aún con resultados limitados.

© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. Review of the Literature

Abstract Adult T-cell Leukemia/Lymphoma (ATLL) is an aggressive neoplasm of T lymphocytes associated with Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection. HTLV-1 is a public health problem because it is endemic in native groups in Latin America, and its infection leads to several chronic diseases as ATLL. We aimed to review current literature of ATLL in order to consider it as a differential diagnosis in front of patients with compatible symptoms. Prognosis is still poor in aggressive and indolent variants, with survival rates from months to few years. Treatment based on chemotherapy, antiretroviral, and allogenic stem cell transplantation are currently improving survival rates, but with limited results.

© 2017 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: Milton_rz@hotmail.com, mijomax@gmail.com, milton.rodriguez@unmsm.edu.pe (M.J.M. Rodríguez-Zúñiga).

Introducción

La leucemia/linfoma de células T del adulto (LLCTA) es una neoplasia linfoide agresiva de linfocitos T maduros con fenotipo CD4 y CD25 secundaria a infección por virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1)¹.

Aproximadamente, 20 millones de personas se infectan de HTLV-1, en todo el mundo, y la incidencia de la LLCTA en portadores de HTLV-1 alcanza niveles de 8,7 por cada 10.000 portadores en regiones endémicas de Japón². Por otro lado, el 1% de la población adulta sana de Latinoamérica son portadores asintomáticos³; no obstante, el virus es endémico en algunos grupos amerindios, en quienes la seroprevalencia llega al 10%, igual que ocurre en nativos oriundos de las montañas del sur de Perú⁴.

En Latinoamérica, donde el virus es más prevalente en grupos nativos con las rentas más bajas, el diagnóstico suele llegar tarde y el pronóstico no es muy alentador. En Japón, el panorama es otro, y la endemidad del HTLV-1 ha llevado a mejorar tanto la investigación clínica como el pronóstico de pacientes con LLCTA. De ahí que los dermatólogos deban reconocer la verdadera dimensión de esta compleja enfermedad para establecer un diagnóstico precoz, instaurar pronto un tratamiento y ampliar la investigación a pacientes locales en ensayos más extensos.

En esta revisión, hemos intentado exponer la literatura médica existente en la actualidad, incluida la patogénesis, el pronóstico y el tratamiento de la LLCTA.

Epidemiología

Uchiyama et al. describieron, por primera vez, en Japón, la LLCTA en 1977, pero no sería hasta finales de la década de 1980 cuando los estudios seroepidemiológicos establecieron la relación entre esta y el HTLV-1⁵. La proporción de LLCTA entre todos los casos registrados de linfoma entre 2003 y 2008 fue del 8,3% en Japón y del 0,2% en los EE. UU.

Los índices de incidencia estandarizados por la edad de la LLCTA, tanto en Japón como en EE. UU., en 2008 fueron del 0,3 y del 0,02, respectivamente⁶. Parece que la incidencia de la LLCTA es mucho mayor en zonas no endémicas⁷, principalmente, debido a la emigración⁸.

En Japón, la LLCTA sobreviene en torno a los 60 años de edad, con un riesgo acumulativo de desarrollar la enfermedad en torno al 2-5% entre portadores del HTLV-1. Fuera de Japón, la media de edad se sitúa en torno a los 40 años y el riesgo acumulativo está cercano al 4%⁹.

La mayoría de portadores del HTLV-1 de todo el mundo viven en zonas endémicas, incluido el sudoeste de Japón, algunas islas del Caribe y Sudamérica¹⁰. En Japón, la seroprevalencia del HTLV-1 entre 2006 y 2007 se calculó en torno al 0,66 y al 1,02% en varones y mujeres, respectivamente¹¹. En EE. UU. y Europa, se sitúa por debajo del 1%, y se da, principalmente, entre inmigrantes de países endémicos¹². En Sudamérica, el virus es predominante en poblaciones étnicas: inmigrantes de otros focos endémicos (como, por ejemplo, África y Japón) y descendientes de nativos amerindios sudamericanos¹³. En Perú, la prevalencia entre las poblaciones de regiones del sur de los Andes llega al 10%. No obstante, se ha descrito una prevalencia del 17,6 y 21% en

966 y 467 trabajadoras sexuales de Lima y Callao (el puerto más importante), respectivamente¹⁴.

Las vías más importantes de transmisión del HTLV-1 se encontraron de madre a hijo, predominantemente, a través de la lactancia materna, las relaciones sexuales y el contacto sanguíneo^{10,12}. La LLCTA está asociada a la lactancia materna (debido a un modelo multipaso de la carcinogénesis)¹⁵. Además, sujetos con haplotipos HLA A26, B4002, B4006 y B4801 parecen estar genéticamente más predisuestos a desarrollar LLCTA⁵.

Patogénesis

El HTLV-1 es un retrovirus que codifica 3 proteínas estructurales: *Gag*, *Pol* y *Env*. La proteína *Pol* codifica las funciones de la transcriptasa inversa, la proteasa y la integrasa. La proteína *Gag* proporciona al virión proteínas básicas y la *Env* se utiliza a efectos de infectividad viral. Además, el genoma del HTLV-1 tiene una región *pX* que codifica proteínas reguladoras como *Tax* y *Rex*, entre otras¹². La transcriptasa inversa genera ADN proviral procedente del ARN viral genómico tras la transmisión. La integrasa viral logra integrar el ADN en el genoma anfitrión. Después, el HTLV-1 genera pocas o ninguna partícula similar a virus; sin embargo, la infección se propaga por íntimo contacto célula a célula¹⁶.

La carcinogénesis del HTLV-1 es un proceso bifásico (fig. 1). Primero, la proteína reguladora *Tax* juega un papel crucial en la supervivencia, proliferación y transformación de las células infectadas con HTLV-1 *in vivo*. Solo la expresión de la *Tax* puede bastar para la inmortalización de las células T humanas, principalmente, células T reguladoras, que provocan la formación de tumores *in vivo*¹⁷. El papel que juega la proteína reguladora *Tax* en la supervivencia, proliferación y oncogénesis se debe a varias acciones como son: (i) la activación de *NF-κB* y *Akt* (2 importantes vías de prosupervivencia celular), (ii) la inactivación de la proteína *p53*, (iii) el daño sufrido por el ADN y ocasionado tanto por lesiones directas como por la atenuación de la sensibilidad al daño y de las proteínas reparadoras, (iv) la inducción de especies de oxígeno reactivo, y (v) los cambios en los microARN con potenciales oncogénicos¹⁸. Por todo esto, la proteína *Tax* es crucial tanto para la propagación de células infectadas con HTLV-1 como para la transformación original en las fases iniciales, si bien es inmunogénica y solo se encuentra en el 40% de las células LLCTA¹⁸.

Tras desarrollar la inmunidad, las células T citotóxicas CD8+ son capaces de eliminar las células que expresan la *Tax* y de contener, por tanto, la infección. Después, las células infectadas con HTLV-1 pueden proliferar por la continua expresión del factor de cremallera de leucina de carácter básico (*HBZ*) del HTLV-1, expresado ubicuamente en todas las células LLCTA después de la *Tax*, con niveles más altos con el paso del tiempo^{11,19}. El *HBZ* juega un papel importante tanto en la replicación viral como en la proliferación, el mantenimiento y la evasión inmunológica de las células LLCTA. De este modo, el *HBZ* transcribe el mRNA viral uniformemente expresado en las células LLCTA, atenua las respuestas inmunológicas del anfitrión para evitar la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8709554>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8709554>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)