

LEUCEMIAS EN VENEZUELA ASOCIADAS AL VIRUS HUMANO
DE LEUCEMIA/LINFOMA TIPO
I (HTLV-1)

F. Merino*, L. De Salvo**, A. Merino-Arends***,
J. Guevara*** y C. Amesty*.

** Centro de Medicina Experimental, Laboratorio de Hematología, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) Caracas. **Instituto Hematológico de Occidente - Banco de Sangre del Estado Zulia, Maracaibo. ***Hospital Universitario de Caracas. Laboratorio de Hematología. Caracas.*

RESUMEN

Se describen cinco casos de leucemias positivas para el virus humano de leucemia/linfoma tipo I (HTLV-1). Tres de los pacientes eran nativos de una región de alta endemicidad para este virus, (Estado Zulia, Venezuela) y padecían de leucemia aguda linfoblástica o indiferenciada. Los otros dos pacientes eran originarios de una zona de baja endemicidad (Caracas), con leucemia linfocítica crónica y promielocítica aguda. El estudio de los marcadores de superficie celular no mostró evidencia de un fenotipo de leucemia de célula T del adulto en ningún caso y sugiere que la infección por HTLV-1 puede estar asociada con desórdenes proliferativos no T.

Alternativamente HTLV-1 puede ser el agente etiológico de una variedad de formas de leucemias, específicamente en las áreas de alta endemicidad en el Caribe.

INTRODUCCION

Los virus de la familia de leucemia-linfoma o células T humana (HTLV), etiológicamente están asociados con la leucemia a célula T del adulto (ATL) (4) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirido (2, 12). El HTLV-1 infecta en forma natural a los humanos y han sido detectados anticuerpos en el suroeste de Japón (7) y el Caribe (11). Los estudios seroepidemiológicos en Venezuela han demostrado la presencia de anticuerpos anti-HTLV en poblaciones normales. Su prevalencia varía en diferentes áreas geográficas del país. Se han observado valores mayores del 14% en sujetos seropositivos. La mayor prevalencia de seropositividad anti-HTLV - 1 fué observada en áreas endémicas para enfermedades tropicales transmitidas por artrópodos, sugiriendo la posibilidad que el virus de leucemia-linfoma a células T humanas pudiera ser transmitido por insectos (9). Nosotros hemos estudiado la presencia de anticuerpos a los antígenos HTLV en Leucemias linfoides y no linfoides, en áreas de alta endemicidad para el virus como es el Estado Zulia, o de poca prevalencia como lo es Caracas.

El propósito de este trabajo es presentar cinco casos los cuales sugieren que el virus HTLV I puede estar asociado con trastornos proliferativos, diferentes a leucemia-linfoma a células T humana.

MATERIALES Y METODOS

Se tomaron muestras de sangre periférica y/o médula ósea de los pacientes para exámenes hematológicos. Los frotis se colorearon con Wright-Giemsa para estudio morfológico; otros frotis se utilizaron para las reacciones citoquímicas de: peroxidasa, sudan negro B, reacción de Schiff (PAS), fosfatasa ácida con y sin ácido tartárico y esterases no específicas con y sin fluoruro de sodio (Sigma).

Un alícuota de sangre periférica y/o médula ósea fué centrifugada en Ficol-Hypaque para la obtención de células mononucleares para el estudio inmunológico celular con anticuerpos monoclonales (Coulter-Immunology Florida). El suero de todos los pacientes fué estudiado con el método indirecto enzimático inmunoabsorbente (ELISA) según ha sido descrito (13).

RESULTADOS

Dos de los 9 pacientes leucémicos (22. 2%) del Estado Zulia fueron positivos para anticuerpos anti-HTLV-I, mientras 3 de los 37 leucémicos (8. 1%) de Caracas mostraron la misma positividad. Los casos positivos en el Zulia eran naturales de Maracaibo. Sin embargo de los positivos en Caracas, 2 nacieron allí y uno era originario del Estado Zulia.

REPORTE DE LOS CASOS

Paciente MAH: niña de 6 años que presentó anemia. Al examen físico no se palparon hígado, bazo o ganglios linfáticos. El estudio hematológico mostró: hemoglobina 5 g/dl; hematocrito 16%, reticulocitos 0%, plaquetas 80.000 x dl, glóbulos blancos 20.000 x dl.

Los frotis de sangre periférica y médula ósea revelaron la presencia de células linfoides con escasos citoplasma y ausencia de nucleolo. La citoquímica demostró positividad para la reacción de Schiff. El estudio inmunológico indicó que las Células eran de tipo pre-B, por lo que se diagnosticó Leucemia linfocítica aguda tipo L1 (LLA-L1) pre-B. Después de la quimioterapia se obtuvo remisión completa. El título de anticuerpos anti-HTLV-I fué 1:321. La historia clínica de la paciente reveló como dato importante viajes frecuentes hacia Paraguaipoa, la cual es un área endémica para HTLV-I.

Paciente NRP: Paciente masculino de 22 años de edad, el cual consulta por cansancio fácil, palidez acentuada de piel y mucosas, anorexia y fiebre ocasional. El examen físico no reveló organomegalia. El estudio hematológico mostró: hemoglobina 7,8 gr/dl; hematocrito 21%; reticulocitos 0,2%, plaquetas 80.000/ul; glóbulos blancos 2.650/ul. El frotis de sangre periférica demostró células linfoides con escaso citoplasma y sin nucleolo. La médula ósea reveló hiperplasia y monomorfismo, con el mismo tipo de célula que la sangre periférica. La citoquímica reveló positividad para el PAS. Se hizo el diagnóstico morfológico de LLA-L 1. El estudio inmunológico reveló una célula pre-B. El título de anticuerpos anti-HTLV-I fué 1:80. El paciente murió 5 meses después del diagnóstico, por sepsis durante la quimioterapia.

Paciente SRG: Hombre de 65 años de edad, que fué visto por el Servicio de Hematología por anemia persistente, sin mejoría con antianémicos. La hematología completa confirma la anemia. Hemoglobina 8.5 gr/dl; hematocrito 27%; reticulocitos 0%; plaquetas 200.000/ul; glóbulos blancos 13.700/ul. El hemograma reveló linfocitosis (88%). El frotis de sangre periférica demostró dos poblaciones linfoides, una célula pequeña con escaso citoplasma de aspecto maduro y sin nucleolo y una célula con abundante citoplasma y nucleolo prominente. El primer tipo de célula era el predominante. La citoquímica fué negativa y se hizo el diagnóstico de LLC. La presencia de inmunoglobulinas de superficie corroboró el carácter B de la célula. El título de anti-HTLV-I fue de 1:200. El paciente murió por hemorragia e insuficiencia renal.

Paciente J.L.: Mujer de 72 años de edad, nacida en Santa Bárbara, Estado Zulia que consultó por anemia. El examen físico revela: palidez acentuada de piel y mucosa y agrandamiento moderado de ganglios linfáticos cervicales, axilares e inguinales. No hay aumento de hígado y bazo.

El estudio hematológico reportó hemoglobina 5.2 gr/dl; hematocrito 16% , cuenta blanca 2.200/ul; el frotis de sangre periférica reveló: neutrófilos 27% ; linfocitos 17% y células inmaduras 56% . El estudio histoquímico fué negativo, mientras los anticuerpos monoclonales revelaron la presencia de una célula muy inmadura (Dr positivo). El estudio morfológico, citoquímico e inmunológico nos permitió clasificar la leucemia como indiferenciada.

El título de anticuerpos anti-HTLV-I fué de 1:8.300.

Paciente F.M.: Sexo femenino, de 30 años de edad que consultó por equimosis, petequias y epistaxis. El Examen físico reveló hepato y adenomegalias. El estudio hematológico mostró: hemoglobina 6 gr/ul; hematocrito 18% ; glóbulos blancos 10.400/ul; el conteo diferencial fué: neutrófilos 10% , linfocitos 5% ; células inmaduras 85% . El examen de los frotis de sangre periférica y médula ósea demostró la presencia de promielocitos hipergranulares. La coloración con sudan negro resultó fuertemente positiva. Un estudio de hemostasis y coagulación demostró la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID). La clínica morfológica y citoquímica nos llevaron al diagnóstico de leucemia no linfoide aguda sub-tipo M3. La paciente murió por hemorragia durante el tratamiento. El título de anticuerpos anti-HTLV-1 fué 1:35.

DISCUSION

Nuestros estudios indican que el virus HTLV-1 está presente en Venezuela. Sin embargo, nuestros casos de leucemia no son del mismo tipo descrito en áreas endémicas del Japón o en el Caribe (4, 9). Todos nuestros casos presentaron marcadores de superficie no B, no T (Sr-; SIg-; Okt3-; Okt 8-; Dr+ ; Calla -), diferentes a los marcadores asociados a la leucemia a célula T del adulto (ATL) (4). Hattori et al. han reportado ATO expresando antígeno Dr y ausencia de receptor Fc (5, 6). La morfología de nuestros casos fué de células blásticas en vez de células maduras.

Blatter y col reportaron dos casos de LLA en jóvenes de Jamaica seropositivas para HTLV-1 (1).

Los anticuerpos anti-HTLV-1 se han observado en el 4% de LLA no - (11). Longo y col, han descrito el aislamiento de un clon de linfocitos B

infectados con HTLV-1, de sangre periférica de un paciente con ATL y postuló que la transformación por HTLV-1 puede ser un fenómeno muy común (8). En el Estado Zulia de donde provienen tres de nuestros casos, se ha observado un aumento de leucemias linfoides tipo T (3). También con ese mismo estado se ha encontrado un alto porcentaje de personas con anticuerpos anti-HTLV-1 (9). Esta es un área que puede representar un grupo similar al del Japón, por lo que es importante investigar la posibilidad que el virus de la leucemia a célula T del adulto, pudiera estar asociado con otras malignidades hematológicas diferentes de las ya descritas. Como bien se conoce, otro virus linfotrópico, el virus Epstein-Barr se relaciona con una variedad de enfermedades, en puntos geográficos diferentes: Linfoma de Burkitt en Africa Tropical, mononucleosis infecciosa en Europa y Estados Unidos; además en pacientes con inmunodeficiencia puede ser responsable de una gran variedad de enfermedades (10). Por lo tanto creemos posible que el virus HTLV-1 pudiera ser el agente etiológico de una gran variedad de leucemias diferentes a la LLA, sobre todo en áreas endémicas como el Caribe.

Agradecimiento

Al Dr. R. C. Gallo, Lab. Tumor Cell Biology, National Cancer Institute, National Institute of Health Bethesda, MD. USA, por la determinación de los anticuerpos anti-HTLV-1, reportados en este trabajo.

ABSTRACT

Human T-cell leukaemia/Lymphoma virus Type I (HTLV-I) Associated leukaemias in Venezuela. Merino F. (*Centro de Medicina Experimental, Instituto de Investigaciones Científicas, Apartado Postal 1827 Caracas, Venezuela*). Di Salvo L., Merino Arends A., Guevara J., Amesty C. *Invest Clín.* 28 (4): 197-203, 1987.— Five Leukaemia positive cases for human T-cell leukaemia/lymphoma virus I (HTLV-1) are reported. Three of these patients were born in a highly endemic area for this virus (State of Zulia, Venezuela), and were suffering of acute lymphoblastic or acute undifferentiated leukaemia. Two other patients were born in a low endemic area (Caracas) and had chronic lymphocytic leukaemia or acute promyelocytic leukaemia. Cell surface marker analysis of the tested cases did not show evidence of adult T-cell leukaemia phenotype and it suggested that HTLV-1 may be coincidentally associated with no T-cell proliferative disorders. Alternatively HTLV-1 can be the etiological agent in a variety of leukaemias specially in the endemic areas of the Caribbean basin.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- BLATTINER W.A., GIBBS W. N., SAXINGER C., ROBERT-GUROFF M., CLARK J., LOFTERS W., HANCHARD B., CAMP-

- BELL M., GALLO R.C.: Human R-cell leukemia/lymphoma virus-associated lymphoreticular neoplasia in Jamaica. *Lancet* ii: 61-64, 1983.
- 2- BRODER S., GALLO R.C.: A pathogenic retrovirus (HTLV-III) linked to AIDS. *N Eng J Med* 311: 1292-1297, 1984.
 - 3- DE SALVO L., WEIR-MEDINA J., LUENGO-VERA J., GOMEZ SANCHEZ O., LEAL-MORENO I., GUEVARA J.C., NUÑEZ-MONTIEL A., FUENTES-CASTELLANOS J., BERRUETA B., SORE A., URDANETA B., RUIZ DE SAEZ A., SALAZAR DE BAENA E., ESCOBAR D., RINCON DE BRACHO E., MALAVE N., ARTEAGA DE VIZCAINO M., SALAS D., MERINO F.: Leucemia aguda en Venezuela. Estudio de la Frecuencia de los sub-tipos de leucemia aguda por la clasificación FAB en el Estado Zulia. *Sangre (España)*, 29: 973-980, 1984.
 - 4- GALLO R.C.: T-cell leukemia-lymphoma virus and T-cell malignancies in adults *Cancer Surveys* 3: 115-159, 1984.
 - 5- HATTORI T., UCHIYAMA T., TAKATSUKI K., UCHINO K.: Presence of human B-lymphocyte antigens on adult T-cell leukemia cells. *Clín Inmunol Inmunopathol* 17: 287-285, 1980.
 - 6- HATTORI T., UCHIYAMA T., TOIBANA T., TAKATSUKI K., UCHINO K.: Surface phenotype of Japanese adult T-cell leukemia cells characterized by monoclonal antibodies. *Blood* 58: 645-647, 1981.
 - 7- HINUMA Y., KOMODA H., CHOSA T., KONDO T., KOHAKURA M., TAKENAKA T., KIKUCHI M., ICHIMARU M., YUNOKI K., SATO I., MATSUO R., TAKIUCHI Y., UCHINO K., HANAOKA M.: Antibodies to adult T-cell leukemia-virus associated Antigen (ATLA) in sera from patients with ATL and controls in Japan A nation-wide sero-epidemiological study. *Int J Cancer* 29: 631: 1982.
 - 8- LONGO D.L., GELMAN E.P., COSSMAN J., YOUNG R.A., GALLO R.C., O'BRIEN S.J., MATIS L.A.: Isolation of HTLV-transformed B-lymphocyte clone from a patient with HTLV associated adult T-cell leukaemia. *Nature* 310: 505-506, 1984.
 - 9- MERINO F., ROBERT-GUROFF M., CLARK J., BIONDO-BRACHO M., BLATTNER W.A., GALLO R.A.: Natural antibodies to human T-cell leukemia/lymphoma virus in healthy Venezuelan populations. *Int J Cancer* 34: 501-506, 1984.
 - 10- PURTILLO D.T. (Ed): *Inmunodeficiencies and Cancer Epstein-Barr Virus and Lymphoproliferative Malignancies*. Plenum Press, New York, 1984.

- 11- ROBERT-GUROFF M., SCHUPBACH J., BLAYNEN D.W., KALYANARAMAN V.S., MERINO F., LANIER A., SARNGADHARAN M. G., CLARK J., SAXINGER W.C., BLATTNER W.A., GALLO R.C.: Seroepidemiologic studies on HTLV-I. In: Human T-cell leukemia lymphoma viruses, P. 285. Gallo R.C. Essex M. Gross L. (eds.) Cold Spring Harbor Press, New York. 1984.
 - 12- SARIN P.S., GALLO R.C.: Human T-lymphotropic retroviruses in adult T-cell leukemia-lymphoma and acquired immune deficiency syndrome. *J. Clin Immunol* 4:415-423. 1984.
 - 13- SAXINGER C., GALLO R.C.: Application of the indirect ELISA microtest to the detection and surveillance of human T-cell leukemia-lymphoma virus (HTLV). *Lab Invest* 49: 371-377, 1983.
-