

Manifestaciones cutáneas de enfermedades asociadas a infección por HTLV-1

Cutaneous manifestations of diseases associated with HTLV-1 infection

Carlos Galarza,¹ Alex Orellana,^{1,2} Gabriela Alarcón,¹ Melissa Mendoza¹ y Carlos Contreras³

RESUMEN

Se presentan siete casos, cuatro mujeres y tres varones. La edad promedio de los pacientes fue 29,5 años, incluido un niño. Todos fueron seropositivos a HTLV-1; y, dos de ellos también lo fueron para el VIH. Solo en dos casos se planteó inicialmente como posible diagnóstico de infección por HTLV-1. El diagnóstico clínico e histopatológico correspondió a dermatitis infectiva, uno; esrongiloidiasis sistémica, dos; sarna costrosa, dos; leucemia/linfoma de células T del adulto, uno; y, una presentación atípica de carcinoma escamoso infiltrante. Se concluye que existe una baja sospecha clínica inicial de diagnóstico de enfermedades sistémicas con manifestaciones cutáneas asociadas a la infección por HTLV-1, no obstante, que se realiza la práctica médica en un área endémica.

Palabras Clave: HTLV-1, manifestaciones cutáneas, dermatitis infectiva, sarna costrosa.

ABSTRACT

Seven cases, four women and three men, are presented. The average age was 29,5 year-old, including a child. All were seropositive to HTLV-1 and two of them were also for HIV. Only in two cases was initially raised a possible diagnosis of HTLV-1 infection. The clinical and histopathological diagnosis corresponded to infective dermatitis, one; systemic strongyloidiasis, two; crusted scabies, two; adult T-cell leukemia/lymphoma, one; and, an atypical presentation of invasive squamous cell carcinoma. It is concluded that there is a low initial suspicion for clinical diagnosis of cutaneous manifestations of generalized diseases associated to HTLV-1 infection despite of we live in an endemic area.

Key words: HTLV-1, Cutaneous manifestations, infective dermatitis, crusted scabies.

INTRODUCCIÓN

El virus linfotrópico T humano de tipo 1 (HTLV-1) es un virus tipo C perteneciente a la familia retroviridae y clasificado dentro del género Deltaretrovirus. Aunque infecta de forma crónica y predilecta a los linfocitos T CD4+, los linfocitos T CD8+ son considerados importantes reservorios.¹ En la actualidad se estima que 10 a 20 millones de personas en todo el mundo están infectados con HTLV-1; sin embargo, la mayoría de las personas infectadas son asintomáticas (90%-95 %).²

El HTLV-1 se transmite por contacto sexual, vía transplacentaria, transfusión de hemoderivados y está especialmente relacionado con la lactancia materna. Se ha evidenciado que la infección se incrementa con la carga proviral en leche materna; como también la mayor replicación del virus en la leche materna ha sido relacionada con la presencia de la proteína lactoferrina.^{3,4}

Actualmente, una clasificación de las enfermedades graves asociadas a la infección por HTLV-1 las

1. Instituto de Investigaciones Clínicas. Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM).
2. Facultad de Medicina de la UNMSM.
3. Médico internista. Hospital Nacional Dos de Mayo de Lima. Profesor de la Facultad Medicina, UNMSM.

agrupa en tres categorías: síndromes inflamatorios (paraparesia espástica tropical, uveítis), enfermedades neoplásicas (como leucemia/linfoma de células T) e infecciones oportunistas (en especial, hiperinfección por *Strongyloides stercoralis* y por *Sarcoptes scabiei*). Este tipo de complicaciones se evidencia en menos de 10% de los portadores del virus.⁵

El HTLV-1 se encuentra principalmente en Japón (considerado de alta endemicidad), África, Malasia, el Caribe y América del Sur (Brasil, Colombia, Perú, Chile, Argentina y Uruguay).² En Perú, la prevalencia de la infección entre donantes de sangre, gestantes y trabajadoras sexuales varía según la región de 1% a 7%.⁶

La infección por HTLV-1 presenta alta carga familiar; con muchas personas afectadas quienes desconocen su estatus de portador, quienes pueden transmitir la enfermedad de una generación a otra. La identificación de las condiciones clínicas probablemente relacionadas con la infección por HTLV-1 puede ser de particular relevancia para los programas de control.⁴

Las manifestaciones cutáneas son comunes en individuos infectados por HTLV-1 y pueden representar un signo de advertencia para el diagnóstico de esta infección. A su vez el conocimiento de enfermedades cutáneas directa o indirectamente relacionadas con este virus es de importancia para el diagnóstico y sospecha precoz de una patología sistémica.⁷

El presente estudio tiene como objetivo evaluar la frecuencia y características de enfermedades sistémicas asociadas a infección por HTLV-1 con presencia de manifestaciones cutáneas.

REPORTE DE LOS CASOS

El estudio fue descriptivo de serie de casos. Se revisó las historias de los pacientes con manifestaciones cutáneas asociadas a infección por HTLV-1 en cuatro hospitales docentes de Lima durante el período abril-diciembre de 2013. Los casos se obtuvieron mediante la recolección de casos clínicos presentados por los alumnos de pregrado de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y la cátedra de dermatología del Hospital Nacional Dos de Mayo de Lima.

Se evaluaron las características clínico epidemiológicas como las variables de edad, sexo, procedencia, seropositividad a VIH, comorbilidades, sospecha clínica inicial, diagnóstico histopatológico y se describen características clínicas específicas.

Se presentan y analizan 7 casos (Tabla 1). La mayoría de los pacientes fue de sexo femenino (57,1%). La edad promedio fue de 29,5 años. La mayor parte de los casos (57,2%) procedía de Lima y Callao, y tres pacientes procedían de la selva peruana (28,6% de Huánuco y 14,3% Loreto). En todos los casos, el Elisa para HTLV-1 fue positivo y en 28% hubo seropositividad para VIH.

Solo 28% de los casos tuvieron dentro de sus diagnósticos presuntivos iniciales alguna enfermedad con asociación directa de infección por HTLV-1 o sospecha de infección por HTLV-1 y se les solicitó inicialmente una prueba.

Se diagnosticaron los casos mediante criterios clínico-histopatológico. La mayoría (85,7%) presentó un diagnóstico asociado a infección por HTLV-1: dermatitis

Tabla 1. Características climáticas y epidemiológicas de pacientes con infección por HTLV-1.

Paciente	Sexo	Edad (años)	Diagnóstico	HTLV-1 reactivo	VIH seropositivo	Procedencia	Mortalidad	Comorbilidad	Sospecha clínica inicial
• 1	M	9	Dermatitis infectiva	Sí	No	Callao	No	No	Sí
• 2	F	28	Estrongiloidiasis diseminada	Sí	No	Huánuco	Sí	Pénfigo	No
• 3	M	32	Estrongiloidiasis diseminada	Sí	No	Lima	No	Linfoma no Hodgkin	No
• 4	M	49	Leucemia linfoma de células T del adulto	Sí	No	Huánuco	No	No	No
• 5	F	38	Sarna costrosa	Sí	Sí	Lima	No	No	No
• 6	F	39	Sarna costrosa	Sí	No	Lima	No	No	Sí
• 7	M	40	Carcinoma escamoso infiltrante	Sí	Sí	Loreto	No	No	No



Figura 1. Púrpura periumbilical en paciente con estrongiloidiasis sistémica.



infectiva, un caso; estrongiloidiasis sistémica, dos casos; sarna costrosa, dos casos; leucemia/ linfoma de células T del adulto, un caso; y, con diagnóstico histopatológico de carcinoma escamoso infiltrante, un caso. Una de las pacientes falleció (14,3 %).

El caso de dermatitis infectiva correspondió a un niño con presencia de lesiones eczematosas múltiples como manifestación inicial. Se observaron dos casos

Figura 2. Lesiones eczematosas en niño con dermatitis infectiva.



Fig. 3. A. Lesiones costrosas generalizadas en paciente con sarna costrosa B. *Sarcoptes scabiei*: examen directo (test Graham) C. Biopsia de lesión en piel con hiperqueratosis y múltiples cortes de *Sarcoptes scabiei* en la epidermis.

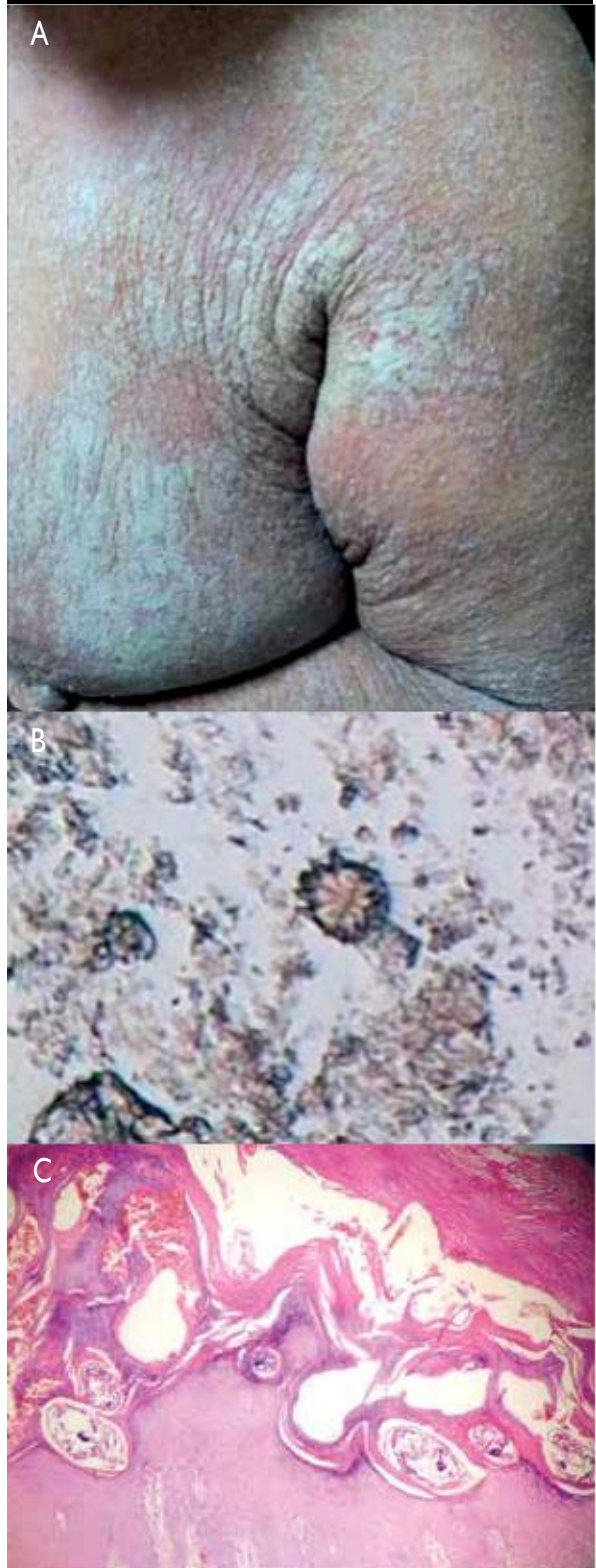


Figura 4. Lesiones maculopapulares eritematosas en piernas en paciente con leucemia/linfoma de células T del adulto.



de estrongiloidiasis sistémica con lesiones purpúricas periumbilicales como manifestación cutánea al momento del diagnóstico. Cabe mencionar que una de las pacientes, procedente de la selva, presento a su vez diagnóstico anterior de pénfigo vulgar sin lesiones aparentes de esta enfermedad al momento de la evaluación, quien falleció; y otro paciente presentó dentro de su evolución diagnóstico de linfoma no Hodgkin.

Se presenta un caso de leucemia/linfoma de células T del adulto (LLCTA), en el que se observa, como manifestación cutánea inicial, lesiones maculopapulares eritematosas en miembros superiores e inferiores, con diagnóstico histopatológico confirmado con inmunohistoquímica CD3, CD30 Y FOXP3 positivos, hallazgo de células atípicas tipo *flower cells*, por lo que es clasificado en el subtipo agudo. Los dos casos de sarna costrosa presentaron lesiones cutáneas escamocostrosas múltiples. Se presentó también una paciente con una tumoración de crecimiento lento en la región maxilar, VIH seropositiva y con diagnóstico de carcinoma escamoso infiltrante queratinizado.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones dermatológicas son comúnmente asociadas con HTLV-1. El compromiso cutáneo en portadores asintomáticos ha sido considerado como indicación premonitoria de un futuro desarrollo de LLCTA o paraparesia espástica tropical. Se han

observado manifestaciones cutáneas características en enfermedades directamente asociadas a infección por HTLV-1 como sarna costrosa y dermatitis infectiva; y lesiones cutáneas con diferentes manifestaciones en otras enfermedades como LLCTA y estrongiloidiasis.⁸

La dermatitis infectiva es la única enfermedad cutánea en la cual la infección por HTLV-1 es un criterio para el diagnóstico, otras patologías cutáneas, pueden ser asociadas a infección por HTLV-1, incluidas la xerosis, la ictiosis adquirida y la dermatitis seborreica, que se observan hasta en 76 % de los casos evaluados en un estudio de pacientes con infección por HTLV-1⁹ La dermatitis infectiva es una erupción eczematosa exudativa crónica y la principal manifestación pediátrica de la infección por HTLV-1. La vía principal de transmisión de HTLV-1 en dermatitis infectiva es vertical de madre a hijo mediante la leche materna.¹⁰ Entre los criterios diagnósticos mayores y menores destaca el ecema costroso ubicado predominantemente en el cuero cabelludo, las axilas, la región retroauricular, los párpados, la zona perioral y perinasal y el cuello, con producción de descarga acuosa nasal sin signos de rinitis.¹¹ Es usual la sobreinfección con *Staphylococcus aureus* y los estreptococos beta-hemolítico. Las características clínicas adicionales incluyen la linfocitosis, anemia y linfadenopatía. Estudios epidemiológicos sugieren que esta dermatitis es un factor de riesgo para el desarrollo posterior, de 10 a 20 años después, de leucemia-linfoma de células T del adulto y paraparesia espástica tropical.¹²

Un estudio local presentó 22 casos de infección por este virus, de los cuales la mayor frecuencia correspondió a dermatitis infectiva (81,9 %).¹³ Existe una mayor frecuencia en la población femenina, como fue el caso presentado con presentación de lesiones a partir de los ocho años, más tardía a la edad de aparición promedio que es de dos años.^{14,15} Es importante la confirmación diagnóstica de la madre y el descarte de infección por HTLV-1 en los hermanos.

La infección crónica por el *S. stercoralis* es con frecuencia asintomática, aunque los pacientes pueden quejarse de síntomas gastrointestinales tales como diarrea, dolor abdominal, estreñimiento y distensión abdominal, o tener manifestaciones dérmicas, tales como urticaria crónica o , una erupción serpigínosa ubicados a lo largo del tronco inferior, muslos o las nalgas. Manifestaciones inusuales incluyen artritis, síndrome nefrótico, malabsorción crónica, obstrucción duodenal, las lesiones hepáticas focales y asma.^{16,17}



El síndrome de hiperinfección se produce cuando un gran número de larvas migra más allá desde el tracto gastrointestinal y los pulmones a sitios ectópicos tales como la piel, como ocurrió en el paciente que se presenta. La mortalidad asociada con la enfermedad diseminada es cerca de 100 % si no es tratada. Los pacientes con infección asociada a HTLV-1 tienen una respuesta inmunológica modificada contra los antígenos del parásito, por lo que presentan una disminución de la eficacia de fármacos antiparasitarios y se considera a la infección por HTLV-1 el factor de riesgo más importante para la *estrongiloidiasis* diseminada.¹⁸ Inusualmente, la *estrongiloidiasis* diseminada suele presentar manifestaciones cutáneas, se presenta en varios reportes hallazgos de petequias periumbilicales como se presentaron en los casos.¹⁹ Se presentó un caso con diagnóstico anterior de pénfigo vulgar endémico de una paciente procedente de la selva, quien falleció. No se ha reportado asociación en estudios previos.

La leucemia/linfoma de células T del adulto (LLCTA) es un tipo agresivo de enfermedad linfoproliferativa asociada al HTLV-I que se caracteriza por un tiempo de supervivencia corto y la ausencia de respuesta a la quimioterapia. Se estima que esta neoplasia es desarrollada en 1 % a 5 % de los portadores del virus, con un período de latencia aproximado de 30 años después de adquirir la infección; en los niños es rara la presentación.²⁰

La LLCTA se clasifica en cuatro tipos clínicos, agudo, crónico, linfoma e indolente. Recientemente, se ha sugerido un nuevo tipo, el cutáneo primario tumoral. La forma aguda de la enfermedad se caracteriza por fiebre, tos, linfadenopatías periféricas e internas, hepatoesplenomegalia (50 % de los casos), leucocitosis, hipercalcemia (hasta en 70 % de los casos) y se asocia a lesiones líticas y mal pronóstico, anemia y trombocitopenia leve. En esta forma de presentación es característica la ausencia de compromiso de la médula ósea.⁶ La forma crónica se caracteriza por síntomas más leves y un curso más prolongado; la presentación más frecuente es con linfadenopatías, compromiso cutáneo y pulmonar, hepatoesplenomegalia y linfocitosis crónica, con más de 10 % de células leucémicas circulantes. En la forma latente, hay escasas células leucémicas en la sangre periférica (menos de 5 %) y se puede presentar con manifestaciones cutáneas como pápulas, nódulos y eritema. El compromiso de los ganglios linfáticos y la esplenomegalia son mínimos y usualmente no se detecta hipercalcemia.²¹

Los pacientes con presentación aguda tienen un pronóstico pobre. Los criterios diagnósticos de LLCTA consisten en serología positiva para HTLV-I; confirmación citológica o histológica de CD4+, CD25+ leucemia/linfoma T; linfocitos T anormales en la sangre periférica (células en flor); y la confirmación de la integración monoclonal del ADN proviral HTLV-1. La LLCTA se caracteriza por una intensa expresión de CD25, además de expresar marcadores T (CD2, CD3, CD5) con pérdida de CD7, la mayoría es CD4+, CD8-. Las células grandes expresan CD30 pero en la ATL son ALK negativas.^{20,22}

La LLCTA afecta a la piel en 43 % a 72 % de los casos clínicamente, las lesiones de piel pueden incluir pápulas, placa, nódulo tumoral, eritrodermia y lesiones purpúricas. Histopatológicamente, se observan tres diferentes patrones de infiltración: perivasculares, nodular y difusa. La presencia de epidermotropismo y microabscesos de Pautrier no es infrecuente.⁷

En el presente caso, se observó un caso de un adulto que presentó como manifestación inicial lesiones maculopapulares eritematosas generalizadas. Con confirmación histopatológica y hallazgo característico de células en flor y marcadores específicos de inmunofenotipo como CD3, CD30 y FOXP3.

La sarna costrosa es una enfermedad poco frecuente pero de gravedad, que se caracteriza por hiperinfección por *Sarcoptes scabiei*, con presencia característica de costras y lesiones hiperqueratóticas, que se presenta en inmunocomprometidos. Las formas graves de sarna (definidas como más de 80 % de compromiso de superficie corporal total) están fuertemente asociadas con la infección por HTLV-1.^{23,24} Se observaron dos casos con manifestaciones típicas de sarna costrosa, en el cual solo uno de ellos tuvo como diagnóstico inicial probable este diagnóstico a pesar de presentar lesiones típicas. Asimismo, la ocurrencia de sarna en los pacientes que viven en zonas en las que la infección por HTLV-1 es endémica, como en Perú, ha sido propuesta como un marcador de dicha infección.

A su vez, también se halló el caso de una paciente con carcinoma escamoso infiltrante queratinizado, no se ha encontrado una asociación previa entre esta entidad y la presencia de infección por HTLV-1.

Cabe mencionar que solo dos de los casos presentados tuvieron una sospecha clínica inicial de posibilidad de infección por HTLV-1 dentro de los diagnósticos diferenciales planteados, aunque muchos de los casos

presentaban lesiones típicas asociadas. Ante lesiones típicas para el diagnóstico, es necesario sospechar de esta infección, realizar el seguimiento de contactos, tomar medidas preventivas para reducir el riesgo infección y hacer el seguimiento de la presentación de las diferentes enfermedades asociadas a esta infección.²⁵

En conclusión, existe una baja sospecha clínica inicial de diagnóstico de enfermedades sistémicas asociadas a HTLV-1. Se presentan diversos tipos de manifestaciones cutáneas que orientan al diagnóstico inicial y deben tenerse en cuenta para un diagnóstico oportuno del paciente y sus contactos, pues Perú es considerada área endémica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bangham CR. HTLV-I infections. *J Clin Pathol.* 2000;53:581-586.
- Gessain A, Olivieri C. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-I infection. *Front Microbiol.* 2012;3: art 338.
- Li H, Biggar R, Miley W, Maloney E, Cranston B, Hanchard B, et al. Provirus load in breast milk and risk of mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I. *J Infect Dis.* 2004;190:1275-8.
- Alarcón J, Romani F, Montano S, Zunt J. Transmisión vertical de HTLV I en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2011;28(1):101-108.
- Amano M, Setoyama M, Grant A, Kerdel FA. Human T lymphotropic virus-I (HTLV-I) infection - dermatological implications. *Int J Dermatol.* 2011;50:915-920.
- Gotuzzo E, Verdonck K, González E, Cabada M. Virus linfotrópico humano de células T tipo I (HTLV-I): una infección endémica en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2004;21(4):253-260.
- Bittencourt, A. Oliveira, M., Cutaneous manifestations associated with HTLV-I infection. *Int J Dermatol.* 2010;49:1099-1110.
- Utsch D, Augusto F, Ramos J. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type I-associated diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):577-589.
- Okajima R, Oliveira ACP, Smid J, Casseb J, Sanchez JA Jr. High prevalence of skin disorders among HTLV-I infected individuals independent of clinical status. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(11):2546.
- La Grenade L, Hanchard B, Fletcher V, et al. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet.* 1990;336:1345-1347.
- La Grenade L, Manns A, Fletcher V, et al. Clinical, pathologic, and immunologic features of human T-lymphotropic virus type I-associated infective dermatitis in children. *Arch Dermatol.* 1998;134(4):439-444.
- Bittencourt AL, Primo J, de Oliveira MF. Manifestations of the human T-cell lymphotropic virus type I infection in childhood and adolescence. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82:411-20.
- Ramos VV, Galarza C, Chávez de Paz P, Bobbio L, Gonzáles D, Gutierrez E et al. Manifestaciones cutáneas de la infección por HTLV-I, en el Hospital Nacional Dos de Mayo. *Ana Fac Med.* 2006;67(Supl 1):S58.
- McGill N, Vyas J, Shimauchi T, Tokura, Pigué V. HTLV-I-associated infective dermatitis: updates on the pathogenesis. *Exp Dermatol.* 2012;21:815-821.
- De Oliveira M, Fatal P, Primo J, da Silva J, Batista E, Farré L, Bittencourt A. Infective dermatitis associated with human T-cell lymphotropic virus type I: evaluation of 42 cases observed in Bahia, Brazil. *Clin Infect Dis.* 2012;54(12):1714-1719.
- Stewart DM, Ramanathan R, Mahanty S, Fedorko DP, Janik JE, Morris JC. Disseminated *Strongyloides stercoralis* infection in HTLV-I-associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *Acta Haematol.* 2011;126:63-67.
- Gotuzzo E, Terashima A, Alvarez H, et al. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection associated with human T-cell lymphotropic virus type-I infection in Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 1999; 60(1):146-149.
- Carvalho D, Fonseca T. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-I and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunol.* 2004;26(11-12):487-97.
- Salluh JIF, Bozza FA, Pinto TS, Toscano L, Weller PF. Cutaneous periumbilical purpura in disseminated strongyloidiasis in cancer patients: a pathognomonic feature of potentially lethal disease? *Braz J Infect Dis.* 2005;9(5):419-424.
- Mahieux R, Gessain A. Adult T-cell leukemia/lymphoma and HTLV-I. *Curr Hematol Malig Rep.* 2007;2:257-264.
- Sohail Q, Choi J. Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138:282-286.
- Matute E. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. *J Clin Pathol.* 2007;60:1373-1377.
- Blas M, Bravo F, Castillo W, Castillo WJ, Ballona R, Navarrrro P, et al. Norwegian scabies in Peru: the impact of human t cell lymphotropic virus type I infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72(6):855-7.
- Del Giudice P, Sainte Marie D, Gerard Y, Couppié P, Pradinaud R. Crusted (Norwegian) scabies a marker of adult t cell leukemia/ lymphoma in human T lymphotropic virus type I-seropositive patients. *J Infect Dis.* 1997;176(4):1090-1092.
- Ferreira L, Caramelli P. Human t-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I): when to suspect infection? *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(3):3407.

Correspondencia a: Dra. Gabriela Alarcón gabiela12@gmail.com

Fecha de recepción: 24 de setiembre de 2014. Fecha de aprobación: 3 de octubre de 2014.