

Paula Yurie Tanaka

Médica Hematologista do Instituto de Infectologia Emílio Ribas

Doutora em Ciências pela FMUSP

Leucemia – Linfoma de células T do adulto (HTLV-I)

Introdução

A leucemia-linfoma de células T (ATLL) do adulto é endêmica em várias partes do mundo, em particular no sudoeste do Japão, Caribe, América do Sul, Papua/Nova Guiné e alguns locais da África, com distribuição desta doença relacionada a prevalência do HTLV-I na população. Geralmente apresenta um longo período de latência, com exposição viral ocorrendo em períodos mais precoces (infância). A faixa etária da ATLL é de 40 anos de idade na Jamaica e 60 anos no Japão. No Brasil, os casos descritos de ATLL mostram não haver diferença entre sexos, com idade mediana de 43 anos. O risco cumulativo de ATLL na população de soropositivos foi estimado em aproximadamente 6,6% para homens e 2,1% para mulheres, demonstrando que a maior parte dos portadores será assintomática por toda a vida. Outros estudos relatam que 1 a 5 % dos portadores poderão desenvolver ATLL, sendo que o maior risco aplica-se aos indivíduos infectados por transmissão vertical (1-6).

Etiologia

A etiologia do HTLV-I induzindo ATLL não é totalmente conhecida. Dentre as proteínas virais, Tax tem papel principal no desenvolvimento da ATLL. Esta proteína pode ativar transcrição de citocinas (como por exemplo IL-2, IL-6 e IL-15) assim como genes de receptores de citocinas (IL-2R alfa) podendo causar proliferação celular, induzindo também inibição de apoptose das células infectadas; por outro lado, Tax poderia reprimir a transcrição de certos genes necessários para reparação de DNA (DNA polimerase beta), além de influenciar as funções de fatores celulares, como por exemplo o TGF-beta (transforming growth factor) que normalmente suprime o crescimento de tumores. Todas estas alterações promovidas pelo vírus teriam como consequência a proliferação clonal das células infectadas. A proteína HBZ (basic leucine zipper factor) está relacionada a proliferação de linfócitos T e oncogênese. As células da ATLL apresentam anormalidades cromossômicas, o que também poderia contribuir para a oncogênese (7,8,9).

A ATLL caracteriza-se por ser uma neoplasia agressiva. Com maior frequência o paciente pode apresentar linfadenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia, lesões de pele. Pode ser classificada em quatro formas: Smouldering, leucemia crônica, linfomatosa e aguda (10,11):

-Smouldering: Paciente assintomático, lesões de pele, com ou sem linfadenopatias, contagem de leucócitos normal com poucas células atípicas. Pode evoluir para a forma aguda.

-Crônica: Com ou sem lesões de pele, linfocitose com predomínio de células T, também podendo evoluir para forma aguda.

-Linfomatosa (25-30% casos): Assemelha-se a outros tipos de linfoma não-Hodgkin, apresentando mau prognóstico.

-Aguda (aproximadamente 65% casos): caracterizada por agressividade, onde o paciente apresenta leucocitose importante, hipercalcemia, lesões de pele e presença no sangue periférico de células atípicas, com núcleo lobulado ou convoluto ("flower cells").

O diagnóstico laboratorial da ATLL inclui: Sorologia para HTLV: (ELISA e WB), bioquímica : (Cálcio e DHL elevados), análise do sangue periférico: presença de "flower cells, biópsia de medula óssea para avaliar presença de linfócitos atípicos e proliferação de osteoclastos, análise histológica (pele, linfonodos), imunofenotipagem de células T e nos casos com necessidade de confirmação diagnóstica realização de IL-PCR (inverse long PCR). (10,11,12)

Para o diagnóstico de ATLL são utilizados critérios clínicos e laboratoriais: Hipercalcemia, atipia linfocitária do sangue periférico (linfócitos com núcleo convoluto ou "flower cells"), fenótipo T CD4+/CD25+/CD7-, sorologia para HTLV-I, a análise de DNA mostrando integração clonal do DNA proviral nas células da ATLL (nos casos de dúvida diagnóstica).

Diagnóstico diferencial:

Doenças linfoproliferativas de células T maduras, principalmente os linfomas cutâneos (Micose Fungóide/Síndrome de Sezary), leucemia pró-linfocítica de células T.

Tratamento:

Os pacientes com a forma aguda apresentam pior prognóstico e pouca resposta aos tratamentos convencionais para linfomas agressivos, com estudos mostrando resposta em alguns casos com a combinação de interferon e zidovudina. A forma linfomatosa geralmente apresenta resistência ao tratamento. Estudos clínicos utilizando anticorpos monoclonais, agentes antiangiogênicos, inibidores de proteassoma também são descritos. O transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas tem sido utilizado como modalidade terapêutica com resultados mais satisfatórios. Muitos pacientes com a forma crônica e "smouldering" são assintomáticos e apresentam curso clínico lento, sendo questionado o benefício de tratamento quimioterápico, até evolução para forma aguda, com resposta ao uso de interferon e zidovudina em alguns casos. (13,14).

Referências bibliográficas:

1 .Takatsuki K,Uchiyama T, Sagawa K, Yodoi J. Adult T-cell leukemia in Japan. In: Seno S, Takaku F, Irino S, eds. Topics in Haematology. Amsterdam: Excerpta Medica 1977;73-77.

2. Cleghorn F, Manns A, Falk R, Hartge P, Hanchard B, Jack N, et al. Effect of Human-T-Lymphotropic Virus type-I infection on non-Hodgkin's lymphoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1009-1014.
3. Manns A, Cleghorn FR, Faik RT, Hanchard B, Jaffe Es, Bartholomew C, et al. Role of HTLV-I in development of non-Hodgkin's lymphoma in Jamaica and Trinidad and Tobago. *Lancet* 1993;342: 1448-1450.
4. Hanchard B. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Jamaica: 1986-1995. *J Acq Immune Defic Syndr Hum Retrovir* 1996;13: S20-S25.
5. Tajima K and The T and B cell malignancy study group and co-authors. The 4th nation wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma in Japan: estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features. *Int J Cancer* 1990;45:237-243.
6. Pombo de Oliveira, Loureiro P, Bittencourt A et al. Geographic diversity of Adult T cell Leukemia/Lymphoma in Brazil. *Int J cancer* 1998;83:291-298.
7. Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type I and adult T-cell leukemia. *Oncogene* 2003;22:5131-5140.
8. Bunn PA Jr, Schechter GP, Jaffe E, Blayney D, Young RC, Matthews MJ, Blattner W, Broder S, Robert-Guroff M, Gallo RC. Clinical course of retrovirus-associated adult T-cell lymphoma in the United States. *N Engl J Med*. 1983;309(5):257-64.
9. Satou Y, Yasunaga J, Yoshida M, Matsuoka M. HTLV-I basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells. *Proc Natl AcadSci U S A*. 2006 Jan 17;103(3):720-5.
10. 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 Nov;79(3):428-37.
11. Levine PH, Cleghorn F, Manns A, Jaffe ES, Navarro-Roman L, Blattner WA, Hanchard B, De Oliveira MS, Matutes E, Catovsky D, et al. Adult T cell leukemia/lymphoma a working pint score classification for epidemiologic studies. *Int J Cancer*. 1994 Nov 15;59(4):491-3.
12. Honda S, Yamaguchi K, Miyake Y et al. Production of parathyroid hormone-related protein in adult T-cell leukemia cells. *Jap J Cancer Res* 1988;79:1264-1268.
13. Matutes E, Taylor GP, Cavenagh J, Pagliuca A, Bareford D, Domingo A, Hamblin M, Kelsey S, Mir N, Reilly JT. 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.
14. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos JC, Harrington W Jr, O'Mahony D, Janik JE, Bittencourt AL, Taylor GP, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Tobinai K, Watanabe T. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 20;27(3):453-9.