


Leucemia/Linfoma T Seronegativa


T-cell leukemia/lymphoma seronegative



Ramírez, Ligia; Strocchia, Raúl; Zerpa, Zaidith; García, Edgar; Marchan, Analiesse; Escalona, Lucymar; Carrera, Fernando; De Abreu, Sonia

 Ligia Ramírez
lmrr1105@gmail.com
Médico residente, Postgrado de Medicina Interna,
Universidad Central de Venezuela, Hospital Vargas


 Raul Strocchia
raulenriquesp@gmail.com
Médico residente, Postgrado de Medicina Interna,
Universidad Central de Venezuela, Hospital Vargas


 Zaidith Zerpa
znzerpa@gmail.com
Médico residente, Postgrado de Medicina Interna,
Universidad Central de Venezuela, Hospital Vargas

 Edgar García
edgarjgm2010@gmail.com
Médico residente, Postgrado de Medicina Interna,
Universidad Central de Venezuela, Hospital Vargas

 Analiesse Marchan
analiessemarchan@gmail.com
Médico residente, Postgrado de Medicina Interna,
Universidad Central de Venezuela, Hospital Vargas

 Lucymar Escalona
lucymargarcia97@gmail.com
Médico residente, Posgrado de Medicina Interna,
Universidad Central de Venezuela, Hospital Vargas

 Fernando Carrera
fernandocarrera589@gmail.com
Médico Internista Endocrinólogo, Jefe de Servicio
Medicina Interna 1, Hospital Vargas

 Sonia De Abreu
soniadeabreu13@gmail.com
Médico Internista, Profesora Instructora, Escuela de
Medicina “José María Vargas”, Adjunto de servicio
de Medicina Interna 1, Hospital Vargas

Revista Digital de Postgrado
Universidad Central de Venezuela, Venezuela
ISSN-e: 2244-761X
Periodicidad: Cuatrimestral
vol. 14, núm. 3, e439, 2025
revistadpmeducv@gmail.com

Recepción: 11 de octubre de 2025
Aprobación: 20 de noviembre de 2025

DOI: <https://doi.org/10.37910/RDP.2025.14.3.e439>

Cómo citar: Ramírez L, Strocchia R, Zerpa Z, García E, Marchan A, Escalona L, Carrera F, De Abreu, S. Leucemia/Linfoma T Seronegativa. Rev. Digit Postgrado 2025; 14(3): e439.doi.10.37910/RDP.2025.14.3.e439

Resumen: La leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL) es una neoplasia linfoproliferativa agresiva de linfocitos T CD4+/CD25+, asociada en más del 95 % de los casos a infección por HTLV-1, cuya seropositividad constituye un criterio diagnóstico esencial. Sin embargo, se han documentado variantes seronegativas extremadamente infrecuentes, que plantean importantes desafíos diagnósticos y terapéuticos. Presentamos el caso de una paciente femenina de 67 años con manifestaciones neurológicas atípicas como debut de ATLL: cefalea intensa, somnolencia, desorientación y signos de afectación de pares craneales (II, V, VI y VII), incluyendo hemorragias retinianas bilaterales y parestesias faciales. El líquido cefalorraquídeo evidenció hipertensión de apertura y pleocitosis linfocítica leve sin hallazgos infecciosos, y la resonancia cerebral reveló leucoencefalopatía periventricular. Durante su evolución, desarrolló leucocitosis progresiva, anemia, trombocitopenia y linfocitos atípicos “en flor” en sangre periférica. La citometría de flujo de médula ósea mostró un inmunofenotipo CD4+/CD25+/HLA-DR+ con pérdida de CD7, CD8 y CD26. Las serologías para HTLV-1 y HTLV-2 fueron repetidamente negativas. La literatura reconoce la posibilidad de ATLL seronegativo, atribuida a baja carga viral, mutaciones en epítomos o integración silenciosa del genoma viral, detectable solo por técnicas moleculares. Este caso refuerza dichas hipótesis y evidencia una forma inusual de ATLL con afectación neurológica prominente y seronegatividad persistente, lo que cuestiona los criterios diagnósticos convencionales y resalta la necesidad de enfoques moleculares avanzados para su identificación oportuna.

Palabras clave: Leucemia/Linfoma de Células T del Adulto, HTLV, Seronegatividad, Inmunofenotipo CD4+/CD25+.

Abstract: Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) is an aggressive lymphoproliferative malignancy of CD4+/CD25+ T lymphocytes, associated in over 95% of cases with human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection, whose seropositivity is considered an essential diagnostic criterion. However, extremely rare seronegative variants have been reported, posing significant diagnostic and therapeutic challenges. We report the case of a 67-year-old woman with atypical neurological manifestations as the initial presentation of ATLL: severe holocranial headache, somnolence, disorientation, and multiple cranial nerve involvement (II, V, VI, and VII), including bilateral retinal hemorrhages and facial paresthesias. Cerebrospinal fluid

analysis showed opening pressure hypertension and mild lymphocytic pleocytosis without infectious findings. Brain MRI revealed periventricular leukoencephalopathy. During progression, the patient developed marked leukocytosis, anemia, thrombocytopenia, and atypical “flower-like” lymphocytes in peripheral blood. Bone marrow flow cytometry revealed a CD4+/CD25+/HLA-DR+ immunophenotype with loss of CD7, CD8, and CD26. Serologies for HTLV-1 and HTLV-2 were repeatedly negative. Literature supports the existence of seronegative ATLL, possibly explained by low viral load, epitope mutations, or silent viral genome integration detectable only through highly sensitive molecular techniques. This case reinforces such hypotheses and illustrates an unusual presentation of ATLL with prominent neurological involvement and persistent seronegativity, challenging traditional diagnostic criteria and emphasizing the need for advanced molecular approaches for timely recognition.

Keywords: Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma, HTLV, Seronegativity, CD4+/CD25+ Immunophenotype.

INTRODUCCIÓN

La leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL) es una neoplasia linfoproliferativa agresiva originada en linfocitos T maduros CD4+/CD25+, caracterizada por un curso clínico fulminante, inmunosupresión severa y limitada respuesta terapéutica. ^(1,2) Fue descrita por primera vez en Japón en 1977, estableciéndose posteriormente su fuerte asociación con el virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1), un retrovirus de la familia Retroviridae, cuya seropositividad es considerada un criterio diagnóstico esencial. ⁽³⁾ El HTLV-1 es endémico en Japón, el Caribe, África subsahariana y algunas regiones de Sudamérica, con prevalencias entre 0,5 % y 2,5 % en países como Perú, Colombia y Venezuela. ⁽⁴⁾ Su transmisión ocurre principalmente a través de la lactancia materna, aunque también por vía sexual y hemoderivados. Solo entre 2 % y 5 % de los individuos infectados desarrollan ATLL tras una larga latencia. ^(5,6)

La enfermedad se clasifica en cuatro variantes clínicas: aguda, linfomatosa, crónica y latente. La forma aguda es la más frecuente y agresiva, presentando linfocitosis, lesiones cutáneas, hipercalcemia, visceromegalias y alta susceptibilidad a infecciones oportunistas. ⁽⁷⁾ El compromiso del sistema nervioso central, aunque infrecuente, puede manifestarse como encefalopatía, infiltración leptomeníngea o afectación de pares craneales. ⁽⁸⁾

El diagnóstico se basa en la morfología celular, el inmunofenotipo característico (CD4+/CD25+/HLA-DR+, con pérdida de CD7 y CD8) y la seropositividad para HTLV-1. ⁽⁹⁾ Sin embargo, se han reportado casos excepcionales de ATLL seronegativo, lo que representa un reto diagnóstico significativo. ^(3,10) Estas variantes podrían explicarse por baja carga viral, mutaciones en epítomos, infección por variantes no clasificadas del virus, o mecanismos oncogénicos independientes. ^(11,12)

Ante estas presentaciones atípicas, se requiere un enfoque diagnóstico más profundo, incluyendo citometría de flujo, estudios genéticos y biopsias. El tratamiento debe individualizarse, especialmente en casos seronegativos, donde no es posible aplicar protocolos estándar. Se reporta a continuación un caso inusual de ATLL con presentación neurológica prominente y serologías negativas para HTLV-1 y HTLV-2.

Este caso fue evaluado y aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Vargas, en fecha 22-05-2025. Además, se obtuvo el consentimiento informado por escrito por parte de la paciente para la publicación de los datos clínicos, imagenológicos y de laboratorio presentados en este reporte.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 67 años, sin antecedentes patológicos personales de relevancia, quien acudió por cefalea holocraneana de inicio súbito, de tipo punzante e irradiación cervical, acompañada de tos seca, malestar general y deterioro progresivo del estado de conciencia. Refería pérdida ponderal de aproximadamente 6 kg en los últimos seis meses, sin fiebre ni otros síntomas constitucionales. Al ingreso, se encontraba somnolienta, con lenguaje bradilálico y desorientación parcial, sin focalización neurológica evidente. Escalas neurológicas: Glasgow 12 puntos, FOUR 13.

Durante la evaluación neurológica y oftalmológica, se evidenciaron signos de afectación de nervios craneales. En el nervio óptico (II par) se observaron hemorragias retinianas bilaterales (Figura 1). La presencia de parálisis del VI par (abducens) se interpretó en el contexto de hipertensión endocraneana (presión de apertura en LCR: 30 cmH₂O). La paciente también refería parestesias hemifaciales y sensación de adormecimiento, orientando a hipoestesia facial compatible con compromiso de los pares V (trigémino) y VII (facial).



FIGURA 1.

Los estudios paraclínicos iniciales revelaron leucopenia severa (GB 1.100/mm³), seguida de leucocitosis progresiva (hasta 48.250/mm³), trombocitopenia (60.000–73.000/mm³), anemia normocítica, elevación de urea y creatinina, hiperbilirrubinemia mixta, elevación de transaminasas e hiponatremia leve. Las serologías para VIH, VHB, VHC, VDRL y HTLV-1/2 fueron negativas en dos oportunidades.

Los estudios de imagen mostraron hepatomegalia (176 mm) y esplenomegalia (141×69 mm), sin lesiones focales; radiografía de tórax con radiopacidad basal bilateral y aumento del índice cardiotorácico (Figura 2) y resonancia magnética cerebral con leucoencefalopatía periventricular (Figura 3).



FIGURA 2.

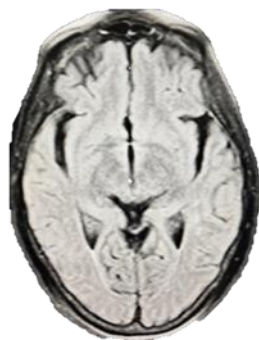


FIGURA 3.

El análisis del líquido cefalorraquídeo reveló hipertensión endocraneana, pleocitosis linfocítica leve (94 %), glucorraquia y proteinorraquia normales, sin hallazgos microbiológicos. Tinciones, cultivos y estudios moleculares resultaron negativos.

El frotis de sangre periférica mostró linfocitos atípicos de núcleo multilobulado "en forma de flor" (Figura 4), considerados patognomónicos de ATLL. La citometría de flujo de médula ósea reveló un inmunofenotipo CD4+/CD25+/HLA-DR+, con pérdida de CD7, CD8 y CD26, compatible con linfocitos T reguladores Th2, altamente sugestivo de ATLL.

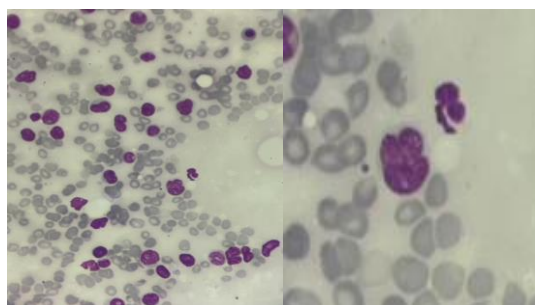


FIGURA 4.

A pesar de los hallazgos morfológicos e inmunofenotípicos característicos, las serologías para HTLV-1 y HTLV-2 fueron persistentemente negativas. Este caso representa una forma seronegativa infrecuente de ATLL, con presentación neurológica prominente, que constituye un desafío diagnóstico y terapéutico relevante, y un aporte significativo al conocimiento de variantes atípicas de esta entidad.

DISCUSIÓN

La leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL) es una neoplasia agresiva de linfocitos T maduros CD4+/CD25+, asociada clásicamente con la infección por HTLV-1. ⁽¹⁾ Si bien la detección serológica del virus ha sido un criterio esencial para su diagnóstico, existen reportes recientes que documentan formas seronegativas, lo cual representa un desafío clínico poco frecuente. ^(2,3) En una revisión de 2021, Nomura et al. destacaron la posibilidad de ATLL sin seropositividad evidente, subrayando la importancia de estudios moleculares para confirmar la presencia del ADN proviral. ⁽³⁾ Asimismo, Cook et al. plantearon que la transformación neoplásica podría persistir incluso con carga viral baja o mutaciones en epítomos no detectables mediante serología convencional. ⁽⁴⁾

En el presente caso, la paciente debutó con manifestaciones neurológicas atípicas, incluyendo cefalea intensa, somnolencia, desorientación y hemorragias retinianas bilaterales, atribuibles a afectación del nervio

óptico. La literatura reciente reconoce el compromiso del sistema nervioso central en ATLL como infrecuente, pero posible, especialmente en variantes agresivas.^(5,6) La presencia de leucoencefalopatía en la imagen y pleocitosis linfocítica en el LCR, sin hallazgos microbiológicos, apoyan esta forma de presentación. La combinación de estos hallazgos con un inmunofenotipo regulador Th2 (CD4+/CD25+/HLA-DR+ y pérdida de CD7, CD8, CD26), y la morfología "en flor" en sangre periférica, resulta altamente sugestiva de ATLL.

Kirito et al. propusieron que mecanismos epigenéticos y mutaciones somáticas en genes reguladores T podrían originar fenotipos ATLL-like sin necesidad de integración viral activa.⁽⁷⁾ Esta teoría se alinea con los hallazgos descritos por Kubota et al. quienes demostraron integración monoclonal del genoma de HTLV-1 en pacientes seronegativos mediante PCR anidada y Southern blot.⁽⁸⁾ Estudios recientes de transcriptómica y secuenciación han identificado alteraciones en rutas de señalización y expresión de oncogenes en ATLL seronegativa.⁽⁹⁾ Además, la posibilidad de participación de retrovirus emergentes como HTLV-3 y HTLV-4, aunque con evidencia limitada, ha sido sugerida por investigaciones moleculares recientes.⁽¹⁰⁾

Este caso, por tanto, se suma al cuerpo de evidencia que apoya la existencia de variantes seronegativas de ATLL y resalta la necesidad de reconsiderar los criterios diagnósticos actuales. La incorporación de estudios moleculares avanzados y el reconocimiento de patrones inmunofenotípicos compatibles podrían mejorar la identificación de estos pacientes y orientar decisiones terapéuticas personalizadas.^(3,11)

CONCLUSIONES

Se presenta un caso infrecuente de ATLL seronegativa con manifestaciones neurológicas prominentes y evolución hematológica agresiva, en ausencia de seropositividad para HTLV-1 y HTLV-2. A pesar de ello, los hallazgos morfológicos e inmunofenotípicos fueron consistentes con ATLL, lo que resalta la necesidad de emplear enfoques diagnósticos ampliados que no dependan exclusivamente de la serología viral. La documentación de casos como este contribuye significativamente al entendimiento de variantes atípicas de ATLL y promueve la revisión de algoritmos diagnósticos y terapéuticos. Diversos estudios recientes han demostrado la utilidad de terapias dirigidas como mogamulizumab y trasplante alogénico en variantes agresivas,^(12,13) mientras que el uso de antirretrovirales como zidovudina/interferón alfa, típicamente indicados en pacientes HTLV-1 positivos, podría no estar justificado en formas seronegativas.⁽¹⁴⁾ Se hace indispensable mantener un alto índice de sospecha clínica, integrar herramientas moleculares y considerar estrategias individualizadas de tratamiento para mejorar el pronóstico en estos escenarios complejos.

El presente caso representa una variante infrecuente y de alto valor académico de ATLL seronegativa, con presentación neurológica predominante y progresión hematológica agresiva. La seronegatividad para HTLV-1 y HTLV-2 en presencia de hallazgos morfológicos e inmunofenotípicos típicos plantea la necesidad de revisar los criterios diagnósticos clásicos, ampliar las estrategias de detección viral con técnicas moleculares, y considerar mecanismos alternativos de transformación linfocitaria. La documentación de casos como este no solo contribuye al entendimiento clínico de variantes atípicas, sino que también promueve el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y terapias dirigidas en escenarios aún no contemplados por las guías convencionales. Mantener un alto índice de sospecha y un abordaje multidisciplinario resulta esencial para el diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado de estas formas inusuales de ATLL.

REFERENCIAS

1. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner 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. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.2428.
2. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol.* 2012; 3:388. DOI: 10.3389/fmicb.2012.00388

3. Nomura H, Yamagishi M, Kawakami Y, Nakagawa M, Watanabe T. Adult T-cell leukemia/lymphoma without serological evidence of HTLV-1 infection: case series and molecular analysis. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(7):1571-9. DOI:10.1080/10428194.2020.1855986
4. Cook LB, Fuji S, Hermine O, Bazarbachi A, Ramos JC, Ratner L, et al. Revised adult T-cell leukemia-lymphoma international consensus meeting report. *J Clin Oncol*. 2019;37(8):677-87. DOI:10.1200/JCO.18.01925
5. Yamada Y, Utsunomiya A, Yoshimitsu M, Doi H, Matsumoto T, Saburi Y, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma with central nervous system involvement: clinical features and prognosis. *J Neurooncol*. 2022;157(3):499-507. DOI:10.1007/s11060-022-04021-w
6. Bhansali RS, Barta SK. Central nervous system involvement in mature T and NK cell lymphomas: a review of treatment and outcomes. *Curr Treat Options Oncol*. 2023;24(2):123-36. DOI:10.1007/s11864-023-00998-1
7. Kirito K, Ozawa K, Kimura A, Kamezaki K, Kunitama M, Nishikawa M, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma without serological evidence of HTLV-I infection. *Int J Hematol*. 1993;58(1):79-85. DOI:10.1007/BF02981919
8. Kubota N, Nagai K, Maruyama Y, Yoshida M, Takatsuki K. Adult T-cell leukemia-lymphoma without serological evidence of HTLV-I infection: case report and review of the literature. *Leuk Lymphoma*. 1996;22(5-6):507-10. DOI:10.3109/10428199609054703
9. Ashrafi GH, Tangy F, Gessain A. Transcriptomic and epigenetic profiling of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Front Immunol*. 2022;13:894310. DOI: 10.3389/fimmu.2022.894310
10. Tanaka Y, Matsuoka M, Bangham CRM. HTLV-1: structure, replication, and pathogenesis. *Viruses*. 2021;13(10):2003. doi:10.3390/v13102003
11. Phillips AA, Shapira I, Willim RD, Gonen M, Rowe JM, Filippa DA, et al. A critical analysis of the clinical utility of HTLV-I serology in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(4):696-703. doi:10.3109/10428191003608014
12. Katsuya H, Shimokawa M, Ishitsuka K, Kawai K, Amano M, Utsunomiya A, et al. Prognostic index for chronic- and smoldering-type adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood*. 2017;130(1):39-47. DOI:10.1182/blood-2017-02-765701
13. Hermine O, Ramos JC, Tobinai K. A review of new findings in adult T-cell leukemia-lymphoma: a focus on current and emerging treatment strategies. *Adv Ther*. 2018;35(2):135-52. DOI:10.1007/s12325-018-0658-4
14. Bazarbachi A, Plumelle Y, Ramos JC, Tortevoeye P, Otroock Z, Taylor G, et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alpha in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4177-83. DOI:10.1200/JCO.2010.28.0669