

Manifestaciones cutáneas asociadas con el HTLV-1

Claudia Juliana Díaz¹, Miller Valencia²

1. Médica dermatóloga; docente, Escuela de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Valle, Cali, Colombia
2. Médico, residente, Escuela de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Resumen

El HTLV-1 es un virus linfotrópico y neurotrópico endémico en varios países del mundo, considerado el agente etiológico de la paraparesia espástica tropical y mielopatía asociada a HTLV-1 y de la leucemia y linfoma de células T del adulto. Se acompaña de diversas manifestaciones clínicas cutáneas y sistémicas, como polimiositis, alveolitis pulmonar, uveítis, síndrome de Sjögren, artropatías, esrongiloidiasis, crioglobulinemia y gammopatías monoclonales, entre otras, que producen gran morbilidad en los infectados.

PALABRAS CLAVE: virus linfotrópico T humano, dermatitis infecciosa, paraparesia espástica tropical, leucemia/linfoma de células T del adulto.

Correspondencia:

Claudia Juliana Díaz

Email:

clajudiaz@yahoo.com

Recibido: 16 de diciembre de 2013.

Aceptado: 12 de febrero de 2014.

No se reportan conflictos de interés.

Summary

The HTLV-1 is a neurotropic and lymphotropic virus endemic in several countries, considered the etiological agent of tropical spastic paraparesis/HTLV-1 associated myelopathy (PET/MAH) and the adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL). It is associated with various cutaneous and systemic manifestations such as polymyositis, pulmonary alveolitis, uveitis, Sjögren syndrome, arthropathy, strongyloidiasis, cryoglobulinemia, and monoclonal gammopathy among others that produce significant morbidity in infected.

KEY WORDS: Human T lymphotropic virus type 1, infective dermatitis, tropical spastic paraparesis, adult T-cell leukemia/lymphoma.

Introducción

El HTLV 1 es un retrovirus de tipo C, linfotrópico y neurotrópico, que pertenece al género de los deltaretrovirus (oncovirus) y a la familia Retroviridae. Posee una envoltura lipídica y proteica con una nucleocápside central (*core*), en la que se encuentra el material genético y diferentes enzimas como la transcriptasa inversa. Además, tiene varios genes, entre ellos *gag* que codifica las proteínas internas, *pol* que codifica las enzimas y *env* que codifica las proteínas de envoltura; y también, una región X que codifica proteínas reguladoras de la replicación viral TAX y REX. El virus infecta diferentes tipos celulares que incluyen las células T, células B, monocitos

y fibroblastos, pero la infección es más efectiva en los linfocitos CD4+ y CD8+ 1. Tres moléculas se han identificado para la unión o la entrada del HTLV-1 al linfocito: proteoglicanos de sulfato de heparán, neurofilina-1 y el transportador de glucosa 1. Mediante la transcriptasa inversa viral, este virus se integra a la célula huésped favoreciendo una infección persistente.

En 1980 se identificó y aisló el primer retrovirus humano, en un paciente con linfoma cutáneo de células T. En esa misma década se describieron casos de pacientes con mielopatía y paraparesia espástica que eran portadores del virus, lo que llevó a establecer el doble papel patológico del virus².

Es endémico en diferentes regiones geográficas, como



FIGURA 1. Dermatitis infectiva asociada con talla baja en paciente con infección por HTLV-1.

Japón³, Australia, el Caribe, África central, sureste de los Estados Unidos, y en varios países de Latinoamérica, como Colombia⁴, Venezuela, Ecuador, Brasil⁵, Perú, Chile y Paraguay. En Colombia, el mayor número de casos provienen del área del Pacífico, especialmente las zonas del Valle del Cauca, Cauca, Nariño, y en el Urabá antioqueño donde varios casos se asocian con paraparesia espástica tropical y enfermedades linfoproliferativas. Se han descrito varios subtipos del virus. Vidal-Ureta, *et al.*, propusieron una clasificación del HTLV-1 en subtipos geográficos y moleculares: el subtipo I que circula en África occidental y Zaire, el subtipo II o cosmopolita, el subtipo III o japonés, el subtipo melanésico y el subtipo circulante en África central. En Colombia los aislamientos incluyen el subtipo japonés y el cosmopolita⁶.

Se estima que, aproximadamente, entre 20 y 25 millones de personas en el mundo se encuentran infectadas; sin embargo, la mayoría permanecen asintomáticas, pero, entre el 3 y el 5% de los infectados pueden desarrollar alguna enfermedad relacionada.

El virus se asocia con enfermedades malignas, como la leucemia y linfoma de células T del adulto, o enfermedades inflamatorias como la paraparesia espástica tropical o mielopatía asociada a HTLV-1 y la dermatitis infectiva; además, se puede asociar a enfermedades como polimiositis, síndrome de Sjögren, tiroiditis, uveítis⁷, artropatías⁸ e infecciones asociadas, como escabiosis⁹, estrongiloidiasis^{10,11}, dermatomicosis y enfermedad de Hansen.

La infección se transmite por transfusión de sangre completa o contacto sexual, siendo 100 veces más eficiente la transmisión de hombre a mujer que la de mujer a hombre, y de madre a hijo o transmisión vertical, siendo la transmisión principal por la leche materna¹².

Otro mecanismo importante es el compartir jeringas infectadas con el virus de pacientes drogadictos¹³, con tatuajes y algunos reportes incluyen procedimientos odontológicos.

Manifestaciones cutáneas

Dermatitis infectiva

Fue descrita inicialmente en 1966 en niños jamaquinos y, en 1990, La Grenade, *et al.*, la asociaron al HTLV-1¹⁴; posteriormente se han descrito casos en diversas partes del mundo. Es una forma de dermatitis de aparición en la niñez temprana; sin embargo, puede presentarse en la edad adulta en forma muy similar a la de los niños^{15,16}. El diagnóstico se basa en las características clínicas con serología positiva para HTLV-1¹⁷.

Le Grenade, *et al.*, propusieron criterios diagnósticos mayores y menores, entre los cuales se destacan el eczema 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 rinitis¹⁸.

También, puede encontrarse afección de la región inguino-crural y puede comprometer el abdomen, la espalda, la región inframamaria y las áreas de flexión antecubital, simulando una dermatitis atópica o una dermatitis seborreica, pero a diferencia de estas, en la dermatitis infectiva las lesiones son más acentuadas y exudativas y producen menos prurito. Son frecuentes las infecciones recurrentes, como la otitis media, y hay retraso en el desarrollo del lenguaje y la talla¹⁹ (**FIGURA 1**).

Se encuentran, además, pápulas diseminadas finas o



FIGURA 2. Paciente con paraparesia espástica tropical o mielopatía asociada con HTLV-1, con manifestación de tiña inguinal (A), ictiosis adquirida, cambios ungulares (B), con eritema y eczema de manos (C).

eritrodermia exfoliativa de presentación temprana en la lactancia, poliadenopatías de localización en la cadena lateral del cuello, infecciones recurrentes por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus beta haemolyticus*, anemia, aumento en la velocidad de eritrosedimentación, hiperinmunoglobulemia IgE e IgD y elevación de CD4+ y CD8+. Estos pacientes mejoran rápidamente con antibióticos, aunque en el curso crónico de la enfermedad se ha replanteado el uso de diferentes antibióticos durante los periodos de recurrencia, pues se ha visto que algunos pacientes acaban desarrollando infecciones por *Staphylococcus* spp. resistentes a la meticilina. El diagnóstico diferencial más importante debe hacerse con la dermatitis atópica y la dermatitis seborreica en la infancia, aunque esta última puede acompañar su cuadro clínico.

La patogénesis de la dermatitis infectiva está relacionada con una respuesta exagerada de tipo Th1, con niveles de interferón gamma y alfa similares a los encontrados en la paraparesia espástica tropical o mielopatía asociada a HTLV-1, lo que sugiere que la dermatitis infectiva podría ser un factor de riesgo para desarrollarlas. Por otro lado, los pacientes con dermatitis infectiva tienen una carga proviral significativamente alta, lo que

los predispone fuertemente a la leucemia y el linfoma de células T del adulto^{20,21}.

Otras manifestaciones cutáneas

Entre las manifestaciones cutáneas más frecuentes se destacan las dermatofitosis²² (**FIGURA 2A**), la ictiosis adquirida, la xerosis (**FIGURA 2B**)²³, la escabiosis²⁴, la dermatitis de contacto, el vitiligo, el herpes labial, la pitiriasis versicolor, la dermatitis seborreica²⁵, la acantosis nigricans, el liquen plano, la dermatitis numular y las lesiones de tipo prurigo²⁶. Se ha descrito poiquilodermia, foliculitis, dermatosis reactivas y persistentes tales como el eritema en manos (**FIGURA 2C**) y en cara que corresponden histológicamente a infiltrados linfocitarios, y dermatitis perivascular en pacientes que presentan el virus asociado a la paraparesia espástica tropical o mielopatía asociada a HTLV-1. Algunas lesiones tumorales, como el carcinoma verrugoso y el sarcoma de Kaposi, pueden acompañar la infección, correlacionándose con el grado de inmunosupresión de estos pacientes (**FIGURA 3A, 3B, 3C Y 3D**).

En estudios recientes que utilizan la PCR, se informa que el virus de HTLV-1 se encuentra en el núcleo de las



FIGURA 3. A. Leucemia o linfoma de células T del adulto asociados con HTLV-1, y con carcinoma epidermoide de tipo verrugoso de Ackerman.

3B. Dermatitis psoriasiforme y liquenoide, con neoplasia maligna de origen linfoide, e infiltrados en el intersticio y microabscesos de Pautrier.

3C. Neoplasia de origen epitelial con acantosis papilomatosa, trayectos de infiltración por células malignas con diferenciación epidermoide y vacualización citoplasmática perinuclear. .

células epiteliales y en los linfocitos de la piel; de esta forma, se pueden explicar algunas de las complicaciones dermatológicas más comunes.

Manifestaciones clínicas sistémicas

Paraparesia espástica tropical y mielopatía asociada al HTLV-1

Es una enfermedad crónica desmielinizante que afecta la médula espinal y la sustancia blanca del sistema nervioso central, produciendo un síndrome espástico de las extremidades inferiores, y además, compromiso autonómico. Su incidencia no está bien establecida en la literatura científica y puede variar en diferentes países debido a subdiagnóstico²⁷. El período de latencia se aproxima a 30 años, aunque puede ser menor (3 años) en los pacientes con infección por transfusión, más común en mujeres que en hombres. Los síntomas neu-

rológicos aparecen progresivamente y causan incapacidades; se inician con marcha en 'tijeras', compromiso de miembros inferiores (70 %) y de los miembros superiores (25%), espasticidad, hiperreflexia, alteración del esfínter vesical o impotencia (en hombres), urgencia urinaria, estreñimiento, calambres, disestesias en piernas o en la región plantar y dolor lumbar; la propiocepción está disminuida y en algunos casos se encuentra síndrome espino-cerebeloso^{28,29}.

En este grupo, las manifestaciones cutáneas son frecuentes: la xerosis e ictiosis en más de 66,7 % de los pacientes, edema en miembros inferiores, cambios ungulares, candidiasis cutánea y eritema palmar (**FIGURA 2B Y 2C**).

Leucemia o linfoma de células T del adulto

La leucemia y el linfoma de células T del adulto afecta a la piel en 43 a 72 % de los casos. Se estima que esta neoplasia la desarrollan de 1 a 5 % de los portadores del virus, con un período de latencia aproximado de 30



3D. Sarcoma de Kaposi en paciente portador de HTLV-1.

años después de adquirir la infección; en los niños es de rara presentación. Su manifestación cutánea puede ser como eritrodermia exfoliativa o no, pápulas, placas o nódulos de tipo prurigo, tumores y poliadenopatías³⁰ (**FIGURA 3A**).

Existen varias formas clínicas de clasificación que incluyen la cutánea eritemato-papular y la tumoral, cuyas prevalencias se desconocen, sin hipercalcemia y con menos de 5 % de linfocitos anormales en sangre. Según Shimoyama, se ha dividido en:

Leucemia aguda, de curso agresivo con síntomas generales como tos, fiebre y linfadenopatía; es la más prevalente (60 %); presenta células pleomorfas de estirpe T madura, organomegalia con niveles altos de deshidrogenasa láctica e hipercalcemia y lesiones cutáneas; hay compromiso de la médula ósea en 35 % de los casos.

Tipo linfoma, de curso agresivo pero con menos del 1 % de células leucémicas circulantes, niveles altos de deshidrogenasa láctica y puede o no presentarse hipercalcemia; su prevalencia es del 20 %.

Crónica, forma estable durante varios años; presenta lesiones cutáneas y linfocitosis, calcio normal y niveles normales de LDH o ligeramente elevados y 5 % o más de linfocitos atípicos.

Latente (smoldering), asintomática o con algunas manifestaciones cutáneas o pulmonares, calcio y LDH normales, sin compromiso de otros órganos.

Histopatología de las lesiones cutáneas

Se puede encontrar espongiosis, dermatitis perivascular local, paraqueratosis, acantosis, degeneración vacuolar de la lámina basal, infiltración perivascular superficial de linfocitos o infiltrados densos linfoides dérmicos, neutrófilos, células plasmáticas, epidermotropismo y, en algunas áreas, pústula espongiiforme de Kogoj.

En la leucemia o linfoma de células T del adulto, la histopatología comparte características con la micosis fungoide, tiene un infiltrado de linfocitos atípicos en la dermis papilar, con epidermotropismo y formación de microabscesos de Pautrier. A diferencia de la micosis fungoide, estos microabscesos pueden contener fragmentos apoptóticos prominentes, linfocitos atípicos y, a veces, núcleos pleomorfos; en algunos casos se forman agregados dérmicos que se asemejan a granulomas y el infiltrado dérmico puede extenderse al tejido celular subcutáneo³¹.

Diagnóstico

El diagnóstico del HTLV-1 se basa en la confirmación serológica por ELISA, Western blot, PCR o Southern blot; el diagnóstico de la leucemia y el linfoma de células T del adulto se basa en una combinación de las características clínicas, la confirmación de la infección por el HTLV-1 y los cambios inmunofenotípicos³¹. A diferencia de la leucemia y el linfoma de células T del adulto que están asociados con el HTLV-1, la mayoría de los pacientes con linfoma cutáneo de células T son serológicamente negativos para este virus³². El inmunofenotipo por citometría de flujo es el de un linfocito T maduro activado, siendo el más común CD4+, CD25+, CD7- y CD8-; el CD25+ diferencia la leucemia y el linfoma de células T del adulto del síndrome de Sézary^{33,34}.

En el extendido periférico los cambios morfológicos observados son de linfocitos tumorales circulantes de tamaño mediano, con núcleos hiperlobulados y cromatina condensada, llamados 'flower cells'³⁴.

Tratamiento

Los pacientes con la leucemia y el linfoma de células T del adulto, latente o crónica, se mantienen en observación; a los demás se les ofrece tratamiento. No está claro cuál es el mejor; a pesar de ello, se establecen las siguientes pautas.

En diversos ensayos y análisis se ha evaluado el uso de la zidovudina más el interferón alfa como agentes antivirales; sin embargo, el beneficio de los agentes anti-

rales en la leucemia y el linfoma de células T del adulto aún es controversial^{35,36}.

Se sugiere el uso de vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona, ranimustina, vindesina, etopósido y carboplatino (VCAP-AMP-VECP); cuando no hay acceso a estos agentes, un esquema alternativo es ciclofosfamida hiperfraccionada, doxorubicina, vincristina y dexametasona (hiper-CVAD). Para los pacientes ancianos o con enfermedades concomitantes, se sugiere el uso del esquema CHOP y se excluye VCAP-AMP-VECP como opción. Se recomienda que los pacientes también reciban quimioterapia intratecal para la profilaxis del compromiso del sistema nervioso central. El trasplante de células hematopoyéticas alógenas implica una potencial enfermedad injerto versus huésped y se considera para aquellos pacientes con un donante disponible^{36,37}.

Al mejorar la inmunosupresión de base, igualmente mejoran las enfermedades concomitantes y sus manifestaciones cutáneas.

Referencias

- Sibon D, Gabet AS, Zandecki M, Pinatel C, Thête J, Delfau-Larue MH, *et al.* HTLV-1 propels untransformed CD4+ lymphocytes into the cell cycle while protecting CD8+ cells from death. *J Clin Invest.* 2006;116:974-86.
- Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gadzar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980;77:7415-9.
- Yamaguchi K. Human T-cell lymphotropic virus type I in Japan. *Lancet.* 1994;343:213-6.
- Blank A, Herrera M, Lourido MA, Rueda R, Blank M. Infective dermatitis in Colombia. *Lancet.* 1995;346:710.
- da Silva JL, Primo JR, de Oliveira M de F, Batista Eda S, Moreno-Carvalho O, Farré L, *et al.* Clustering of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and infective dermatitis associated with HTLV-1 (IDH) in Salvador, Bahia, Brazil. *J Clin Virol.* 2013;58:482-5.
- Chávez M, Domínguez MC, Blank A, Quintana M, Euzuru Y, García F. Reconstrucción de la evolución molecular de la infección actual por el virus linfotrópico humano tipo I en Colombia. *Biomédica.* 2004;24:20-32.
- Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, Tajima K, Yoshimura K, Nakashima S, *et al.* Uveitis associated with human T lymphotropic virus type I: Seroepidemiologic, clinical, and virologic studies. *J Infect Dis.* 1992;166:943-4.
- Nishioka K, Maruyama I, Sato K, Kitajima I, Nakajima Y, Osame M. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. *Lancet.* 1989;1:441.
- Brites C, Weyll M, Pedroso C, Badaro R. Severe and Norwegian scabies are strongly associated with retroviral (HIV-1/HTLV-1) infection in Bahia, Brazil. *AIDS.* 2002;16:1292-3
- Scowden EB, Schaffner W, Stone WJ. Overwhelming strongyloidiasis: An unappreciated opportunistic infection. *Medicine (Baltimore).* 1978;57:527-44.
- Maayan S, Wormser GP, Widerhorn J, Sy ER, Kim YH, Ernst JA. Strongyloides stercoralis hyperinfection in a patient with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med.* 1987;83:945-8.
- Ando Y, Matsumoto Y, Nakano S, Saito K, Kakimoto K, Tanigawa T, *et al.* Long-term follow up study of vertical HTLV-1 infection in children breast-fed by seropositive mothers. *J Infect.* 2003;46:177-9.
- Lee HH, Weiss SH, Brown LS, Mildvan D, Shorty V, Saravolatz L, *et al.* Patterns of HIV-1 and HTLV-1/II in intravenous drug abusers from the middle Atlantic and central regions of the USA. *J Infect Dis.* 1990;162:347-5.
- La Grenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: A marker for HTLV-I infection. *Lancet.* 1990;336:1345-7.
- Amano M, Setoyama M, Grant A, Kerdel FA. Human T lymphotropic virus 1 (HTLV-1) infection-dermatological implications. *Int J Dermatol.* 2011;50:915-20.
- Maragno L, Casseb J, Fukumori LM, Sotto MN, Duarte AJ, Festa-Neto C, Sanches JA. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infective dermatitis emerging in adulthood. *Int J Dermatol.* 2009;48:723-30.
- Lee R, Schwartz RA. Human T-lymphotrophic virus type 1-associated infective dermatitis: A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:152-60.
- La Grenade L, Manns A, Fletcher V, Derm D, Carberry C, Hanchard B, *et al.* Clinical, pathologic, and immunologic features of human T lymphotropic virus type I-associated infective dermatitis in children. *Arch Dermatol.* 1998;134:439-44.
- Bittencourt AL, de Oliveira M de F. Cutaneous manifestations associated with HTLV-1 infections. *Int J Dermatol.* 2010;49:1099-110.
- Nascimento MC, Primo J, Bittencourt A, Siqueira I, Oliveira MF, Meyer R, *et al.* Infective dermatitis has similar immunological features to human T lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clin Exp Immunol.* 2009;156:455-62.
- Maloney EM, Yamano Y, Vanveldehuisen PC, Sawada T, Kim N, Cranston B, *et al.* Natural history of viral markers in children infected with human T lymphotropic virus type I in Jamaica. *J Infect Dis.* 2006;194:552-60.
- Goncalves DU, Guedes AC, Proietti AB, Martins ML, Proietti FA, Lambertucci JR. Dermatologic lesions in asymptomatic blood donors seropositive for human T cell lymphotropic virus type-1. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68:562-5.
- Lenzi ME, Cuzzi-Maya T, Oliveira AL, Andrada-Serpa MJ, Araújo AQ. Dermatological findings of human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clin Infect Dis.* 2003;36:507-13.
- Nobre V, Guedes AC, Proietti FA, Stancioli E, Martins ML, Serufo JC, *et al.* Dermatologic lesions in patients infected with the human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38:43-52.
- Okajima R, Oliveira AC, Smid J, Casseb J, Sanches JA Jr. High prevalence of skindisorders among HTLV-1 infected individuals independent of clinical status. *PloS Negl Trop Dis.* 2013;7:e2546
- Duval A, Rivet J, Moulounguet I, Cassar O, Agbalika F, Wallach D, *et al.* Atypical presentation of adult T-cell leukemia/lymphoma due to HTLV-1: Prurigo nodularis lasting twelve years followed by an acute micropapular eruption. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:287-90.

27. Romanelli LC, Caramelli P, Martins ML, Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JG, *et al.* Incidence of human T cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in a long-term prospective cohort study of initially asymptomatic individuals in Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29:1199-202.
 28. Yamano Y, Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Front Microbiol*. 2012;3:389.
 29. Gessain A, Mahieux R. Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: Clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects. *Rev Neurol*. 2012;168:257-69.
 30. León A, Días R, Gracia F. T-cell lymphoma/leukemia secondary to HTLV-1 in adults. Report of a case. *Rev Med Panamá*. 1998;23:41-6.
 31. Strutton G. Cutaneous infiltrates—lymphomatous and leukemic. In: Weedon D, editor. *Weedon's Skin Pathology*. Third edition. Beijing, China: Churchill-Livingston-Elsevier; 2010. p. 971-1005.
 32. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome) Part I. Diagnosis: Clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:205.
 33. Johnston RB. Cutaneous lymphomatous and leukemic infiltrates. In: Houston M, commissioning editor. *Weedon's Skin Pathology Essentials*. First edition. Dos Hermanas, SEVI, Spain: Churchill-Livingston-Elsevier; 2012. p. 750-69.
 34. 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;27:453.
 35. Tobinai K. Current management of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Oncology (Williston Park)*. 2009;23:1250.
 36. Hodson A, Crichton S, Montoto S, Mir N, Matutes E, Cwynarski K, *et al.* Use of zidovudine and interferon alpha with chemotherapy improves survival in both acute and lymphoma subtypes of adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011;29:4696.
 37. Jo T, Ishida T, Takemoto S, Suzushima H, Uozumi K, Yamamoto K, *et al.* Randomized phase II study of mogamulizumab (KW-0761) plus VCAP-AMP-VECP (mLSG15) versus mLSG15 alone for newly diagnosed aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). *J Clin Oncol*. 2013;31:519S.
-
-