

Linfoma anaplásico de células grandes CD30 negativo asociado a HTLV-1

CD30 negative anaplastic cutaneous lymphoma in association with HTLV-1 infection

Montserrat Molgó Novell^a, Juana Benedetto Eblen^a, Juan Manríquez Moreno^a, Sergio González Bondiere^b

^aUnidad de Dermatología. Centro Médico San Joaquín.

^bAnatomía Patológica. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad católica de Chile. Santiago. Chile.

Correspondencia:

Juan Manríquez Moreno
Avda. Apoquindo 3990 Oficina 607
Las Condes. Santiago. Chile
Tel.: (+56) 22 070 820
Fax: (+56) 22 070 823
e-mail: jjmanriq@puc.cl

Presentamos el caso de una paciente portadora de HTLV1 que desarrolló un linfoma cutáneo de células T, revisando la literatura en relación a esta asociación.

Caso clínico

Enfermedad actual

Varón de 78 años, con antecedentes de diabetes mellitus II, hipertensión arterial, cardiopatía coronaria y carcinoma localizado de próstata tratado con radioterapia. Consulta por aparición de lesión de 6 meses de evolución en antebrazo izquierdo de crecimiento rápido y baja de peso de 10 kilos en el último semestre.

Exploración física y exámenes complementarios

Se observa lesión tumoral color rojo vinoso, de bordes sobrelevados y centro ulcerado en antebrazo izquierdo, de 7 centímetros de diámetro (Figura 1). Resto del examen físico, solo destacaba adenopatía axilar izquierda, de 2 centímetros de diámetro, dolorosa a la palpación.

En los exámenes de laboratorio destaca hemograma con hematocrito de 36 %, velocidad de sedimentación de 29 mm, lactato deshidrogenasa 222U. Tinción de Gram y examen mi-

cológico directo de la lesión negativos. Test de Elisa y Reacción de polimerasa en sangre positivo para HTLV-1.

Diagnóstico

El estudio histológico de la lesión muestra lesión tumoral constituida por células linfoides grandes, de núcleos irregulares, atípicos e hipercromáticos, con moderado pleomorfismo y citoplasma escaso. El estudio inmunohistoquímico con anticuerpos monoclonales mostró reacción positiva para CD3 y negativa para CD20, CD30(Ki-1) y ALK-1. Todo esto compatible con Linfoma de Células Grandes, Inmunofenotipo T, CD30(Ki-1) negativo CD25 positivo. (Figura 2 y 3).

El estudio de extensión no mostró compromiso extracutáneo, se decide tratamiento con quimioterapia sistémica en base a Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina y Prednisona (CHOP). A los 8 meses presenta regresión parcial de enfermedad local y sin evidencias de enfermedad sistémica.

Comentario

El HTLV 1 es un retrovirus que ha sido asociado etiológicamente a múltiples patologías, entre ellas Linfoma/leucemia de células T del adulto (LLCTA), paraparesia espástica, dermatitis infectiva y recientemente al desarrollo de linfomas cutáneos de células T[1-5].



Figura 1. Tumoración rojo vinosa, con bordes sobrelevados y centro ulcerado.

Se han comunicado seroprevalencias para HTLV – 1 que van entre 4 a 6 % en población general y entre 3 a 12 % en mujeres embarazadas y trabajadoras sexuales[6-8]. Siendo mayor ésta en países endémicos para la infección por este retrovirus, como áreas de Japón, Haití y Jamaica. La tasa de seropositividad en familiares cercanos a los pacientes alcanza un 68 % [9].

La infección es transmitida por células CD4 presentes en fluidos corporales. Respecto a las vías de transmisión se describen tres principales: de madre a hijo a través de células infectadas en la leche materna, la que se considera la principal ruta de infección y que presenta el mayor riesgo de desarrollo de LLCTA; transmisión sexual y por transfusión de hemoderivados[9].

El riesgo asociado a la infección por HTLV 1 para desarrollar LLCTA oscila entre 2.9 a un 25%, siendo éste riesgo mayor en caso de títulos elevados de anticuerpos Anti- HTLV 1, altos niveles de receptor soluble de IL2 y bajos niveles de anticuerpos Anti – TAX[10]. Se reportan incidencias anuales de LLCTA entre pacientes infectados con HTLV1 que van desde 0.06 a 0.4 %, siendo este riesgo mayor a mayor recuento de glóbulos blancos en pacientes sin manifestaciones clínicas de neoplasia[11].

El compromiso cutáneo es frecuente, yendo este desde maculas eritematosas inespecíficas, pasando por tumoración de la piel hasta eritrodermia.

La asociación de HTLV1 con linfomas cutáneos de células T (sin compromiso leucémico ni invasión a ganglios por al menos

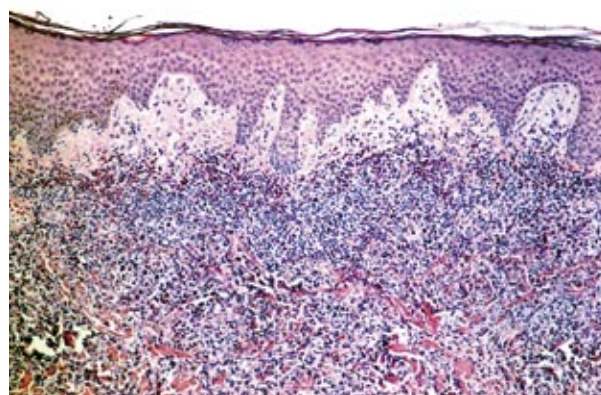


Figura 2. Corte histológico que muestra el compromiso linfático en la biopsia de piel obtenida del paciente. Se observan abundantes células linfoides grandes, con núcleos irregulares, atípicos, hipercromáticos y pleomórficos.

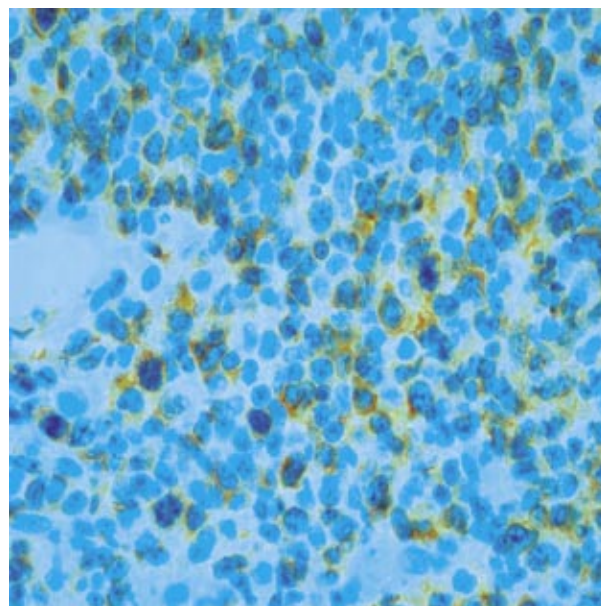


Figura 3. Intensa reacción positiva CD25 en cortes obtenidos de la lesión.

6 meses) se ha establecido y el cuadro clínico es muy similar a la Micosis Fungoide o Síndrome de Sézary, siendo necesario para la diferenciación el estudio serológico de HTLV-1 y de la integración monoclonal del retrovirus en el DNA celular, por técnicas de reacción de polimerasa en cadena (PCR) o Hibridación in situ[12]. En la patogénesis se ha involucrado

una proteína denominada TAX, codificada por una región del genoma viral, y que actuaría en la expresión de genes involucrados a la regulación del crecimiento y proliferación celular, disminuyendo la apoptosis y los mecanismos reparativos del DNA. La inserción del DNA viral en las células tumorales podría tener implicaciones en el pronóstico, según sea ésta múltiple, completa o defectiva[13].

En cuanto al compromiso cutáneo por LLCTA, se describen caracteres morfológicos que ayudaría a diferenciarlo de linfomas cutáneos de células T primarios, tales como la presencia de linfocitos atípicos y células mononucleares en epidermis, fagocitando células epidérmicas en degeneración o linfocitos[3]. Otros aluden a marcadores histoquímicos tales como el Antígeno Común Linfocitario (ACL) el que se expresaría de distinta forma según el compromiso sea primariamente cutáneo o bien secundario a LLCTA[2].

Conclusiones

En nuestro caso por la seropositividad para HTLV1 y compromiso cutáneo por células linfáticas, se sospecho inicialmente el diagnóstico de LLCTA con compromiso secundario cutáneo, sin embargo esto se descarto. El linfoma cutáneo de células grandes CD30 negativo es clasificado dentro del grupo de neoplasias linfoides agresivas, nuestro paciente presento la clínica típica, tumor con ulceración central en extremidades. El principal diagnóstico diferencial clínico es el Pioderma gangrenoso. El pronóstico de nuestro paciente es ominoso, según lo reportado por distintas series[14].

Creemos necesario mas estudios que clarifiquen el rol del HTLV1 en la patogénesis de este tipo de linfomas, de modo de definir pronósticos y estrategias de manejo distintos a los tradicionalmente utilizados para linfomas no asociados a este retrovirus.

Bibliografía

- Shohat M, Hodak E, Hannig H, Bodemer W, David M, Shohat B. Evidence for the cofactor role of human T-cell lymphotropic virus type 1 in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol*. 1999;141:44-9.
- Yamaguchi T, Ohshima K, Tsuchiya T, Suehiji H, Karube K, Nakayama J, et al. The comparison of expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA), and Th1- and Th2-associated antigens in mycosis fungoides and cutaneous lesions of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Eur J Dermatol* 2003;13:553-9.
- Wang C, Yao Z, Liao J, Luo Y, Ma Y, Chen G, et al. Clinicopathologic, immunophenotypic and ultrastructural analyses of ATLL patients with cutaneous involvement. *Chin Med J* 1999;112:461.
- Johno M, Ono T. Clinicopathological differential diagnosis of mycosis fungoides/Sezary syndrome from the cutaneous type of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Nippon Rinsho*. 2000;58:660-4.
- Kimball AB, Chanco Turner ML. Mycosis fungoides and serology for human T-cell lymphotropic virus, type 1. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:159-65.
- Dosik H, Denic S, Patel N. Adult T cell leukemia / lymphoma in Brooklyn. *JAMA*. 1988;259:2255-57.
- Cartier L, Mora C, Araya F. HTLV1 positive spastic paraparesis in a temperate zone. *Lancet* 1989;1:556-57.
- Johnson R., Gajdusek D, Morgan O. HTLV1-HTLV2 antibodies and tropical spastic paraparesis. *Lancet*. 1985;2:1247-1248.
- Cabrera ME, Labra S, Meneses P, Matutes E, Cartier L, Ford A, Et al. Leucemia linfoma T del adulto en Chile. Estudio clínico-patológico y molecular de 26 pacientes. *Rev Med Chile* 1999;127:935-44.
- Arisaw K, Katamine S, Kamihiro S, Kurokawa K, Sawada T, Soda M. A nested case-control study of risk factors for adult T-cell leukemia/lymphoma among human T-cell lymphotropic virus type-I carriers in Japan. *Cancer Causes Control*. 2002;13:657-63.
- Ikeda S, Momita S, Kinoshita K, Kamihiro S, Moriuchi Y, Tsukasaki K. Clinical course of human T-lymphotropic virus type I carriers with molecularly detectable monoclonal proliferation of T lymphocytes: defining a low- and high-risk population. *Blood* 1993;82:2017-24.
- Yagi H, Takigawa M, Hashizume H. Cutaneous type of adult T cell leukemia/lymphoma: a new entity among cutaneous lymphomas. *J Dermatol* 2003;30:641-43.
- Kato N, Sugawara H, Aoyagi S, Mayuzumi. Lymphoma-type adult T-cell leukaemia-lymphoma with a bulky cutaneous tumour showing multiple human T-lymphotropic virus-1 DNA integration. *Br J Dermatol*. 2001;144:1244-8.
- Demierre M, Kim Y, Zackheim H. Prognosis, clinical outcomes and quality of life issues in cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;17:1485-507.