

Virus y neoplasia en Latinoamérica

Virus and neoplasia in Latin America

Para quien practica Dermatología u Oncología en Latinoamérica, es importante saber el papel que diferentes virus juegan en la etiopatogenia de diferentes neoplasias muy particulares en nuestra región. Así, por ejemplo, para aquellos interesados en el estudio de los linfomas cutáneos, es importante saber que, ante un paciente que parece tener micosis fungoïdes (MF) (de lejos, el linfoma cutáneo más prevalente en todo el mundo), uno siempre debe contemplar la posibilidad de una infección subyacente por HTLV-1. Este virus, el primer retrovirus reconocido como patógeno para el ser humano, no solo es prevalente en Asia y el Caribe (donde fue descrito como causante de leucemia y linfoma de células T), sino también lo es en zonas de Brasil, Colombia y Perú, y, en menor medida en otros países, como Argentina y Chile. En Perú es de hecho el linfoma cutáneo más frecuente después de la MF, representando un 20% de todos los linfomas cutáneos en general¹.

Las leucemias-linfomas de células T inducidas por HTLV-1 son particularmente interesantes por la frecuencia del compromiso cutáneo en la enfermedad sistémica y por la gran variedad de presentaciones clínicas. Este grupo de entidades (conocidas por sus siglas en inglés como ATL) pueden presentarse con una gran variabilidad clínica, desde erupciones papulares, nodulares o tumorales capaces de ser confundidas con procesos tan variados como el eritema elevatum diutinum, hasta procesos neoplásicos tipo papulosis linfomatoides o linfomas de células B grandes tipo de las piernas. Para complicar las cosas, existe un subgrupo de pacientes que clínicamente se presentan con máculas, placas o eritroderma, y con hallazgos histológicos idénticos a MF, pero en quienes la serología para HTLV-1 es positiva². En esta última circunstancia, los escépticos podrían plantear una simple asociación espuria de ambas entidades; de hecho, la única forma de demostrar el rol etiológico del retrovirus en estos casos es probando integración proviral en el ADN de la célula afectada; existe ya evidencia de esto es posible, es decir, habría un fenotipo de ATL que es indistinguible de MF.

Desde la clasificación de Shimoyama, los ATL se han dividido en cuatro formas: aguda, crónica, linfomatosa y "smoldering" (que se podría traducir como de lento desarrollo o lenta cocción). En esta última categoría, aparentemente de muy buen pronóstico, se tendía a encasillar a todo paciente con compromiso puramente cutáneo. Sin embargo, autores brasileros han observado que, aunque la enfermedad se limite a piel, si el modo de presentación de las lesiones es tumoral, el pronóstico no es tan bueno, de allí que se plantee la existencia de una quinta forma, denominada la forma cutánea pura tumoral, pensamiento también compartido por algunos colegas japoneses^{2,3}.

Las opciones de tratamiento del ATL dependen mucho de la forma clínica. Mientras que las formas linfomatosas requieren de quimioterapia sistémica, este no parece ser el caso para las formas leucémicas agudas: estudios recientes⁴ demuestran que una combinación de antiretrovirales tipo AZT combinado con interferón podrían mejorar dramáticamente la posibilidad de sobrevida de estos pacientes, donde la quimioterapia sistémica siempre se ha acompañado de una alta mortalidad. No es tan claro como debería ser el tratamiento de las formas cutáneas pures de ATL. La Dermatología latinoamericana está en condiciones de aportar los pacientes y la experiencia para establecer líneas de tratamiento para estas formas cutáneas pures.

El HTLV-1 no es el único virus asociado a procesos linfoproliferativos particulares a nuestra región. El virus de Epstein Barr (EBV) ha sido implicado en dos entidades de características clínicas bien definidas: los linfomas nasales de Células T/NK y los linfomas tipo hidroa. Los linfomas nasales de células T/NK son neoplasias de distribución regional: los casos se presentan sobre todo en los países asiáticos, como Japón, Corea y China y en países latinoamericanos, como México y Perú⁵. La enfermedad fue ampliamente estudiada por el Dr. Pedro Weiss, eminente patólogo peruano, de allí que en algunos países se le conoce como linfoma de Weiss. Las edades afectadas abarcan desde la niñez hasta la edad adulta. La enfermedad se inicia en mucosa nasal y la extensión a la piel de la pirámide nasal es frecuente, presentándose al dermatólogo como un edema difuso e infiltrante de disposición centro-facial. No es raro ver necrosis y ulceración, razón por la cual los casos pueden confundirse con enfermedades tropicales típicas de la región, como la leishmaniasis mucocutánea y la paracoccidiomicosis. Desde el punto de vista histológico, los infiltrados linfomatosos pueden ser francamente atípicos, o a veces acompañarse de un cortejo de células inflamatorias, que engañan al patólogo y hacen mas difícil el diagnóstico. La angiogenicidad es común pero no debe ser considerada un requisito indispensable para el diagnóstico. El perfil inmuno-histoquímico muestra con frecuencia un patrón de diferenciación de células NK, con un porcentaje menor que no son NK sino T de tipo gamma-delta. Cabe anotar una particularidad de las proliferaciones de células NK, que es la ausencia de rearrreglo genético del receptor de células T, instrumento muy recurrido para determinación de monoclonalidad en procesos linfoproliferativos. Estos linfomas de preferente

disposición nasal y centrofacial con frecuencia se asocian al EBV, que puede ser demostrado en la célula proliferante por hibridización in situ, usando sondas de tipo EBNA. El tratamiento de elección de estas lesiones cuando son localizadas es radioterapia, aunque es conocida su posibilidad de recidiva y mal pronóstico a largo plazo.

La siguiente entidad a discutir es el linfoma tipo hidroa. En los años noventa, colegas mexicanos describieron una nueva entidad, interpretada como un proceso inflamatorio que podía potencialmente evolucionar a linfoma, que afectaba mayoritariamente a la población infantil (pero no en forma exclusiva) y que se caracterizaba por presentar edema facial crónico con lesiones ulcerativas faciales y corporales que autoinvolucionan para dejar cicatrices varioliformes. Era frecuente la historia de hiperreactividad a picaduras de mosquito. La enfermedad seguía un curso crónico, recidivante y progresivo, y por estar localizada de preferencia en zonas fotoexpuestas, recordaba a una de las fotodermatosis clásicas, la hidroa vacciniforme. La entidad fue descrita inicialmente en México con el nombre de paniculitis y vasculitis edematosas y cicatrizal⁶ (como enfermedad inflamatoria), y, con el aporte de casos de colegas mexicanos⁷, bolivianos⁷ y peruanos⁸, se le reclasifica posteriormente como linfoma, recibiendo así el nombre de linfoma tipo hidroa. Estableciendo analogías con lo dicho en la discusión de linfomas T/NK, tres hechos deben resaltarse en este punto: de nuevo, la enfermedad afecta también a células T; segundo, claramente se asocia a evidencia de una infección activa por el EBV; y tercero, la misma entidad, con diferentes nombres y bajo diferentes interpretaciones, estaba siendo descrita en los años precedentes en países de Asia como Japón, Corea y China. La relación con el EBV da pie para que diferentes investigadores empiecen a observar evidencia de infección crónica por EBV en procesos tan diversos como hipersensibilidad a picaduras de mosquito e incluso en casos de hidroa Vacciniforme clásica⁹. Así, hoy en día se habla de un estado crónico de infección por EBV (la enfermedad crónica activa por EBV o CAEV), donde el paciente se mueve en un espectro de enfermedad que puede abarcar lo inflamatorio, una mezcla de inflamatorio y linfoproliferativo o un proceso francamente neoplásico, con todas las características de un linfoma, pudiendo llegar a una hemofagocitosis masiva y letal. No podemos dejar de subrayar la particularidad geográfica de la distribución de la enfermedad: Asia y Latinoamérica, lo que nos lleva a la hipótesis del rol factor genético sumándose a la infección por EBV como desencadenante de estos particulares procesos linfoproliferativos. Este es un espectro de entidades en que los conceptos aun están evolucionando; los desafíos actuales son diagnósticos y terapéuticos, pues falta establecer claramente los criterios que definen la enfermedad en sus diferentes estadios; el tratamiento adecuado dependerá del estadio en que la enfermedad es diagnosticada. Hemos tenido la oportunidad de seguir algunos de estos pacientes a lo largo de los años, y ciertamente, no podemos dejar de coincidir con el pensamiento de los colegas mexicanos en sus reportes primigenios: no todos los casos deben ser categorizados como linfomas, pudiendo existir un estadio inflamatorio donde predomine solo edema facial y ocasionales ulceraciones. Estos pacientes no deberían ser tratados con quimioterapias agresivas. Lo ideal sería tratar de disminuir la carga viral del EBV, aunque la identificación del antiviral indicado aun nos es esquiva.

Otro ejemplo es el papel de los virus en procesos dermatológicos tumorales es el sarcoma de Kaposi (SK). Este proceso, descrito por Moritz Kaposi en 1875, fue hasta los años ochenta una condición relativamente rara, que clásicamente afectaba a varones de poblaciones judías, de zonas del Mar Mediterráneo. Aunque clasificado dentro de los sarcomas, se diferenciaba de otros tumores malignos de estirpe vascular como el angiosarcoma, por su menor agresividad y su rara aunque particular ocurrencia en situaciones de inmunodeficiencia. Es en los años ochenta, con el surgimiento de las formas epidémicas observadas en Nueva York en pacientes varones jóvenes con conducta homosexual, que se plantea ya la posibilidad de una etiología infecciosa del SK, probablemente viral, en el contexto de una gran inmunodeficiencia producida por otro virus, el VIH. En 1996, Chang y Moore logran el secuenciamiento de un DNA viral de las lesiones de SK¹⁰. Hoy en día es aceptado que todas las formas clínicas de SK, sean clásicas, endémicas o relacionadas a inmunodeficiencia o infección por VIH, están relacionadas con diferentes serotipos del herpesvirus humano 8 (HHV 8).

El HHV-8 es un gamma herpesvirus, relacionado al EBV. En el estudio del SK, las contribuciones latinoamericanas, principalmente de investigadores peruanos, también están presentes. Precediendo por muchos años a la llegada del VIH al Perú, el SK no era una neoplasia tan rara en los servicios oncológicos peruanos; más llamativo aún era que la población afectada no era de origen europeo sino andino. Además, las formas clínicas atípicas, tales como lesiones bilaterales, patrones zosteriformes o presentaciones que primariamente afectaban cabeza y cuello, usuales en el contexto de la infección por VIH pero raras en la forma clásica, no eran tan raras en nuestro medio. Pequeños estudios epidemiológicos en bancos de sangre de donantes peruanos permiten afirmar que nuestra población tiene un porcentaje significativo de pacientes seropositivos para el HHV 8, lo que explica las observaciones clínicas previamente descritas¹¹. Esto ha abierto nuevas líneas de investigación locales que se dedican a estudiar los aspectos tanto epidemiológicos como clínicos de la enfermedad.

Sirvan estos ejemplos para señalar el rol creciente de los agentes infecciosos virales en la enfermedad neoplásica en Latinoamérica, y quizás allende los mares. ¿No es acaso la reciente descripción de la presencia de Poliomavirus en el carcinoma de

Merkel una demostración palpable de ésto? Esta última asociación de virus y cancer demuestra que el fenómeno no se limita a las regiones del mundo en desarrollo, sino que potencialmente puede ocurrir en cualquier lugar, en cualquier país y a cualquier persona.

El campo de la Dermatología así amplía sus fronteras y se vuelve un laboratorio de observación de las complejas relaciones entre el ser humano (con sus semejanzas y diferencias genéticas, asiáticos y latinoamericanos), virus (retrovirus, herpesvirus, poliomavirus) y el medio ambiente. No perdamos la perspectiva de que, quizás, en un momento no muy lejano, los dermatólogos, infectólogos y oncólogos, estemos trabajando hombro a hombro, con un mismo arsenal terapéutico, en la toma de decisiones en cuanto al tratamiento de las diversas afecciones neoplásicas que afecten la piel.

Francisco Bravo Puccio

Profesor Asociado de Patología y Medicina.

Facultad de Medicina Alberto Hurtado.

Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Perú.

Correspondencia: fbravo@terra.com.pe

Bibliografía

1. Beltrán B, Morales D, Quiñones Pr, Hurtado de F, Riva L, Yábar A, Cotrina E, Portugal K. Linfomas cutáneos primarios: estudio retrospectivo clinicopatológico durante el periodo 1997-2004 en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Essalud, Lima, Perú. *Acta Médica Peruana* 2008; 25:81-4.
2. Bittencourt AL, Barbosa HS, Vieira MD, Farré L. Adult T-cell leukemia/lymphoma(ATL) presenting in the skin: clinical, histological and immunohistochemical features of 52 cases. *Acta Oncol* 2009; 48: 598-604
3. Yamaguchi T, Ohshima K, Karube K, Tutiya T, Kawano R, Suefuji H et al. Clinicopathological features of cutaneous lesions of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Br J Dermatol* 2005; 152: 76-81.
4. Kchour G, Makhoul NJ, Mahmoudi M, Kooshyar MM, Shirdel A, Rastin M et al. Zidovudine and interferon-alpha treatment induces a high response rate and reduces HTLV-1 proviral load and VEGF plasma levels in patients with adult T-cell leukemia from North East Iran. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 330-6.
5. Barrionuevo C, Zaharia M, Martinez MT, Taxa L, Misad O, Moscol AI et al. Extronal NK/T-cell lymphoma, nasal type: study of clinicopathologic and prognosis factors in a series of 78 cases from Peru. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007; 15: 38-44.
6. Ruiz-Maldonado R, Parrilla FM, Orozco-Covarrubias ML, Ridaura C, Tamayo Sanchez L, Duran McKinster C. Edematous, scarring vasculitic panniculitis: a new multisystemic disease with malignant potential. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 37-44.
7. Magaña M, Sangüesa P, Gil-Beristain J, Sánchez-Sosa S, Salgado A, Ramón G, Sangüesa OP. Angiocentric cutaneous T-cell lymphoma of childhood (hydroa-like lymphoma): a distinctive type of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 574-9.
8. Barrionuevo C, Anderson VM, Zevallos-Giampietri E, Zaharia M, Misad O, Bravo F et al. Hydroa-like cutaneous T-cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular genetic study of 16 pediatric cases from Peru. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2002; 10: 7-14.
9. Iwatsuki K, Satoh M, Yamamoto T, Oono T, Morizane S, Ohtsuka M et al. Pathogenic link between hydroa vacciniforme and Epstein-Barr virus-associated hematologic disorders. *Arch Dermatol* 2006; 142: 587-95.
10. Moore PS, Gao SJ, Dominguez G, Cesarman E, Lungu O, Knowles DM et al. Primary characterization of a herpesvirus agent associated with Kaposi's sarcomae. *J Virol* 1996; 70: 549-58. (Errata en: *J Virol* 1996; 70: 9083).
11. Mohanna S, Portillo JA, Carriquiry G, Vidal J, Ferrufino JC, Sanchez J et al. Human herpesvirus-8 in Peruvian blood donors: a population with hyperendemic disease? *Clin Infect Dis* 2007; 44: 558-61.