



Localizador: 17002

Linfoma citotóxico CD8+ agresivo en paciente infectado por el virus del HTLV

CD8 + cytotoxic aggressive lymphoma in patients infected by the virus HTLV

Arnaldo Aldama,* Romina Acosta R,‡ Fabián Aldama,‡
Victoria Rivelli,§ Gloria Mendoza,|| Luis Celías L,|| Luz Negri¶

Palabras clave:

Linfoma cutáneo,
linfoma T CD8+,
linfoma y HTLV 1, HTLV
en Paraguay.

Key words:

Cutaneous lymphoma,
CD8 + T lymphoma,
lymphoma and HTLV 1,
HTLV in Paraguay.

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente eritrodérmico secundario a un linfoma de células T CD8+ con respuesta inicial al tratamiento con interferón pero con recaída y muerte. Llama la atención la positividad de las reacciones serológicas para el HTLV1, virus de potencial oncogénico demostrado en ciertos tipos de linfomas.

ABSTRACT

We present the case of an erythrodermic patient secondary to CD8 + T cell lymphoma with initial response to interferon treatment but with relapse and death. The positivity of the serological reactions for HTLV1, a virus of oncogenic potential, which has been demonstrated in certain types of lymphomas, is striking.

INTRODUCCIÓN

El linfoma cutáneo de células T es una neoplasia linfática crónica de la piel que secundariamente puede afectar sangre, ganglios linfáticos y vísceras. Hay varios tipos, la micosis fungoide y el síndrome de Sézary son los más frecuentes. Otros tipos son el linfoma-leucemia de células T (LLCT), el linfoma cutáneo primario CD30+, el linfoma T subcutáneo tipo panniculitis, el linfoma extranodal de células T-NK tipo nasal y los linfomas cutáneos primarios sin otra especificidad entre los que se encuentra el linfoma de células T CD8+ epidermotropo agresivo primario cutáneo.¹

Esta clasificación se fundamenta en la clínica, la histopatología, la inmunohistoquímica y los estudios genéticos.¹

El linfoma de células T CD8+ epidermotropo primario cutáneo constituye menos de 1% de los linfomas cutáneos, presenta un curso agresivo y el promedio de sobrevida es de 32 meses. Clínicamente muestra pápulas, nódulos localizados o diseminados, a veces con ulceración central y necrosis además de placas queratósicas.^{2,3}

Los mecanismos etiopatogénicos de estas neoplasias no son conocidos en su totalidad,

pero los virus como el HTLV1 y el Epstein Barr desempeñan un papel importante que varía según el tipo clínico y la región geográfica. Otros factores son el tabaco, los rayos UV e infecciones por estafilococo, aunque la predisposición genética es fundamental.^{1,4}

El HTLV 1 es el primer retrovirus humano identificado asociado a malignidad. En 1980 Poeisz y cols. aislarón por primera vez este virus de células frescas de un linfoma T cutáneo. El LLCT se atribuye al virus, pero en zonas endémicas otros tipos de linfomas T también pueden relacionarse.⁴⁻¹²

El HTLV-I pertenece a la familia *Retroviridae*, se basa en la estructura de su genoma y la secuencia nucleotídica, género *Deltaretrovirus*, subfamilia *Oncovirinae* por su patogenicidad. La transcriptasa inversa viral permite la transcripción del ARN viral a ADN que se integra al genoma de la célula huésped (provirus).⁷

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo masculino, 49 años de edad, carpintero, procedente de Ñemby, con historia de varios años de lesiones pruriginosas en piel con períodos de exacerbación y remisión



que no ceden desde hace un año. Tratado con corticoides tópicos y emolientes sin mejoría. Acompaña al cuadro astenia y pérdida de 8 kg de peso en seis meses. Antecedente de tuberculosis pulmonar con tratamiento



Figura 1. Eritema, descamación y liquenificación en rostro y cuello.



Figura 2. Eritema, descamación, liquenificación, exulceraciones y costras en región retropoplítea.

específico completo hace un año. Niega consumo de fármacos.

Al examen físico: paciente caquéctico, con lesión eritematodescamativa generalizada (*Figura 1*). En codos, región retropoplítea (*Figura 2*), tobillos y dorso de pies muestra además liquenificación, exulceraciones y costras hemáticas. Se le interna con diagnóstico de eritrodermia de probable etiología neoplásica o eccematoso de contacto.

Se realizan estudios y se le prescriben antibióticos, antihistamínicos orales y emolientes.

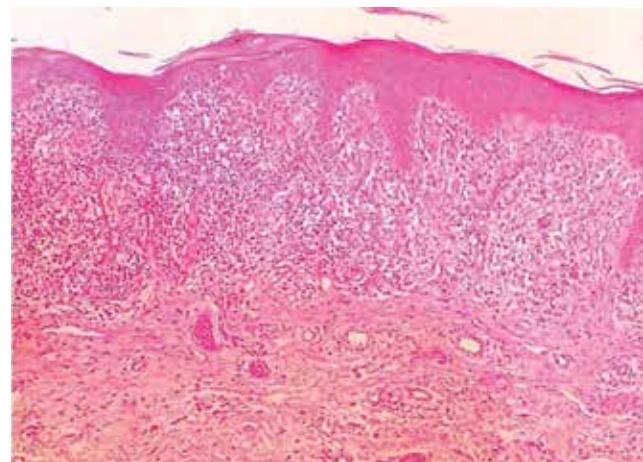


Figura 3. Anatomía patológica. H&E. Epidermis con acantosis irregular, hiperqueratosis y paraqueratosis. En dermis papilar denso infiltrado linfocítico en banda con epidermotropismo.

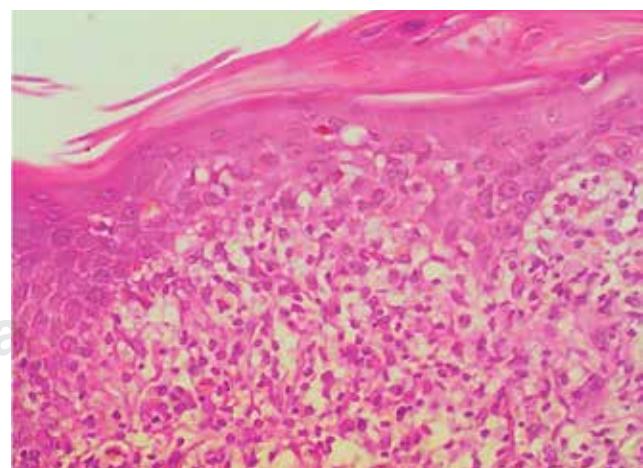


Figura 4. Anatomía patológica. H&E Linfocitos de aspecto atípico, pequeños y medianos con citoplasma claro, escaso y núcleos convolutos.

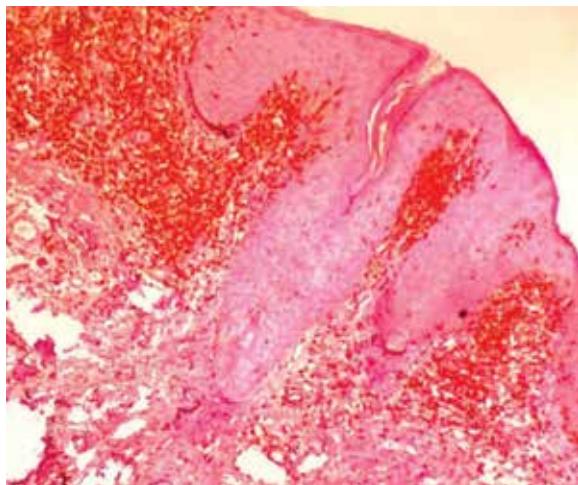


Figura 5A. Inmunohistoquímica. Marcación positiva de CD3.

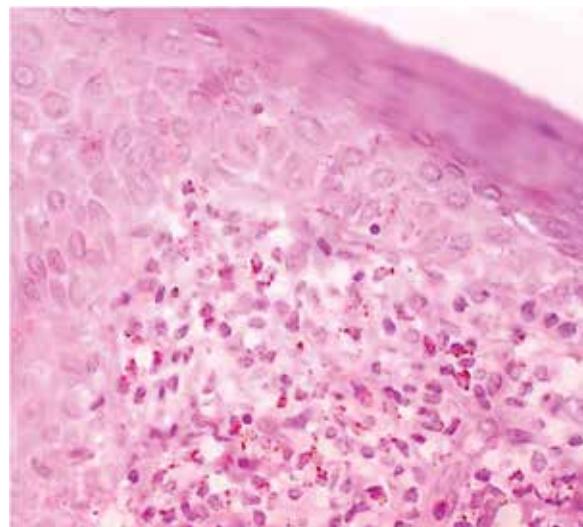


Figura 5C. Inmunohistoquímica. Marcación positiva de granzima B.

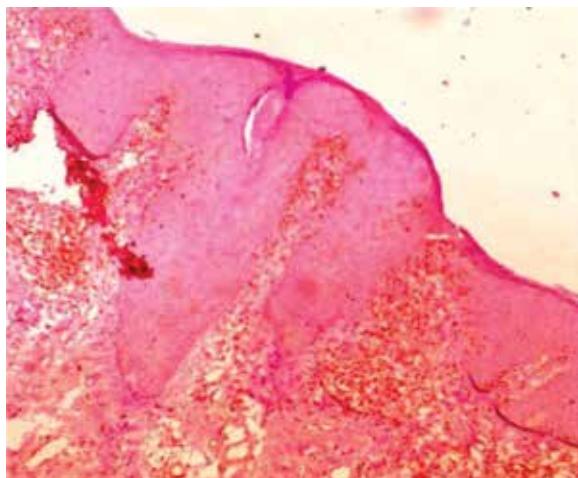


Figura 5B. Inmunohistoquímica. Marcación positiva de CD8.

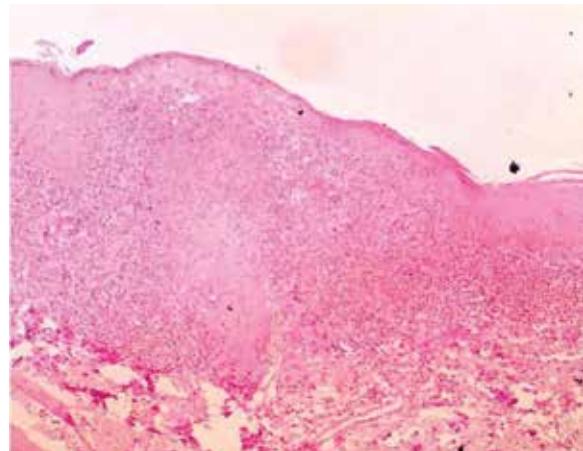


Figura 5D. Inmunohistoquímica. CD4 negativo.

El hemograma al ingreso revela anemia importante (8.5 g de Hb), eosinofilia (12%), neutrófilos en rango. Eritrosedimentación de 105 mm a la primera hora, PCR 96 mg/L, perfil renal alterado (urea 134 mg/mL, creatinina 5.2 mg/mL), hipoalbuminemia (2.6 g), VDRL no reactiva, serología para HIV negativa. HTLV-I/II por quimioluminiscencia positivo confirmado por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Se toman biopsias de piel para estudio histopatológico. La tinción de H&E muestra acantosis irregular, hiperqueratosis y parakeratosis en epidermis. En dermis papilar denso infiltrado linfoidal en banda que la distiende y se observa epidermotropismo (*Figura 3*). Los linfocitos son de aspecto atípico, pequeños y media-

nos con citoplasma claro, escaso y núcleos convolutos (*Figura 4*). Sugiere linfoma T que se confirma con la inmunohistoquímica con la marcación positiva de CD3 (*Figura 5A*), CD8 (*Figura 5B*) y Granzima B (*Figura 5C*), CD4 negativo (*Figura 5D*).

Es evaluado por el servicio de hematología donde se realiza frotis de sangre periférica y punción aspiración de médula ósea sin datos positivos de valor. La ecografía abdominal y el barrido tomográfico toracoabdominopélvico también son normales.

Se indica tratamiento con interferón a dosis de 3 millones UI vía subcutánea, tres veces por semana por un

periodo de seis meses con visible mejoría de las lesiones en piel (*Figura 6*). Tres meses después de finalizado el tratamiento presenta nuevamente lesiones eczematosas descamativas y aparecen lesiones tumorales en rostro, tórax, miembros superiores, tobillos y pies y finalmente fallece por un cuadro infeccioso.

DISCUSIÓN

La eritrodermia representa un desafío diagnóstico, aunque en este caso la anatomía patológica y la inmunohistoquímica definen como secundario un linfoma cutáneo T CD8+. Entre los estudios practicados destaca la positividad del HTLV 1 por dos métodos laboratoriales, por lo que se plantea la relación de ambas patologías.

El HTLV tiene distribución mundial, pero la prevalencia es más elevada en ciertas regiones de Japón, África, Brasil, Colombia y Perú estimándose entre 10 y 20 millones de personas infectadas. Se considera área endémica de HTLV-I si entre 2 y 10% de la población adulta sana está infectada y esta condición se cumple en el suroeste de Japón (Okinawa, Kyusuhu) con prevalencias que van de 16 a 30%,

en el Centro y Sur de África (10%) y en América Central y el Caribe (14%).⁸⁻¹⁰

En el Banco de Sangre del Hospital Nacional del Paraguay de 10,652 donantes aparentemente sanos, 41 dieron positivo por quimioluminiscencia para HTLV I/II (0.38%) en los 9 primeros meses de 2016 y de 7,815 muestras .32 (0.41%) en el año 2015.¹³ Se ha comunicado un caso de dermatitis infectiva y paraparesia espástica tropical en paciente con serología positiva.¹⁴

El virus infecta crónicamente los linfocitos CD4 (+) siendo los linfocitos CD8 (+) reservorios y además de linfotrópico es neurotrópico, por lo que tanto el sistema nervioso como la piel son afectados por tener el mismo origen embrionario.^{8,13}

COMENTARIO

Menos de 5% de los infectados desarrollará enfermedades clínicas (dermatitis infectiva, paraparesia espástica, linfomas, entre otras), la mayoría permanece asintomática el resto de su vida. Se considera que la infección por HTLV-I se adquiere en las primeras semanas de vida con el calostro y la leche materna apareciendo las manifestaciones clínicas de los 30 a 40 años de edad, por lo tanto el periodo de incubación es de varias décadas. Sin embargo, si la infección fuera por transfusión sanguínea y dado que la carga viral es más alta, el tiempo de incubación podría reducirse a semanas o meses.^{8,15-17}

El gen tax del virus interfiere en los mecanismos de reparación del ADN, también inactiva al p53 que influiría en el desarrollo de LLCT probablemente relacionada con el HTLV 1 al encontrarse integración del genoma viral en las células neoplásicas. Pero otros tipos de linfomas también pueden desarrollarse al crear el virus un estado inflamatorio propicio para el desarrollo tumoral.^{8,15,17} En nuestro caso la larga historia de lesiones inflamatorias recuerda a la dermatitis infectiva que puede predisponer a los linfomas al tener elevada carga proviral.¹⁶

El riesgo de que la infección por HTLV-I desarrolle LLCT oscila entre 2.9 y 25%, siendo este riesgo mayor en caso de títulos elevados de anticuerpos anti-HTLV-I, altos niveles de receptor soluble de IL2 y bajos niveles de anticuerpos anti-tax. De 70 a 90% de los pacientes con LLCT tienen anticuerpos contra el virus en sangre o líquido cefalorraquídeo.^{8,15,16}

La asociación de HTLV-I a linfomas cutáneos de células T (sin compromiso leucémico ni invasión a ganglios al menos por seis meses) se presenta con cuadro clínico similar al de la micosis fungoide, para diferenciarlo es necesario el estudio serológico de HTLV-I y la integración monoclonal del retrovirus en el ADN celular por técnicas de PCR o hibridación *in situ*,^{8,15,16} pruebas que no pudimos realizar en este caso.



Figura 6. Mejoría inicial de lesiones cutáneas.

La etiopatogenia del linfoma T citotóxico CD8+ sigue siendo desconocida; su asociación al HTLV-I ha sido descripta en una mujer japonesa de 60 años de edad en quien se diagnosticó esta neoplasia asociada a seropositividad para HTLV-1, aunque con una clínica ligeramente diferente al presentar lesiones tumorales de inicio,³ mientras que en el caso que nos ocupa se observaron posteriormente.

CONCLUSIONES

Se comunica el caso por ser el primero de linfoma T asociado al HTLV1 en Paraguay, un país tradicionalmente no relacionado con dicho virus, con una clínica inicialmente

prolongada de lesiones eccematosas que sugieren dermatitis infectiva que llega a la eritrodermia, etapa en la que la anatomía patológica y la inmunomarcación confirman el diagnóstico, con inicial respuesta al interferón, pero con recaída que le lleva al óbito.

Correspondencia:

Arnaldo Aldama

Mayor Fleitas 447 Asunción – Paraguay.

Teléfono: (59521-225-770)

E-mail: arnaldo_aldama@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4a Ed. Lyon: IARC Press; 2008.
2. Berti E, Tomasin D, Vermeer M, Meijer C, Alessi E, Willemze R. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma. A distinct clinicopathological entity with aggressive clinical behavior. *Am J Pathol*. 1999; 155 (2): 483-492.
3. Ohmatsu O, Sugaya M, Fujita T, Tomomitsu M, Takafumi K, Maeda et al. Primary Cutaneous CD8+ Aggressive Epidermotropic Cytotoxic T-cell Lymphoma in a Human T-cell Leukaemia Virus Type-1 Carrier. *Acta Derm Venereol*. 2010; 90 (3): 324-325.
4. Bravo F. Virus y neoplasia en Latinoamérica. *Med Cutan Iber Lat Am* 2010; 38 (1): 1-3.
5. Poiesz B, Ruscetti F, Gadzar A, Bunn P, Minna J, Gallo R. 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 (12): 7415-7419.
6. Gessain A, Mahieux R. Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects. *Rev Neurol (Paris)* 2012; 168 (3): 257-269.
7. Cann A, Chen I. *Human T-cell leukemia virus types I and II*. In: Fields B, Kripe D, Howley P, eds. *Fields virology* 3^a ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
8. Cortez-Franco F, Quija-Gomero E. Manifestaciones cutáneas de la infección por el virus linfotrópico T humano (HTLV-I). *Dermatología Peruana* 2009; 19 (1): 49-57.
9. Medina E, Orduz R, Morales O, Martínez O, Baldíón M, Isaza M. Leucemia/linfoma T del adulto en pacientes infectados con HTLV-I, reporte de dos casos de Colombia. *Biomédica* 2013; 33 (4): 519-525.
10. Beltrán B, Morales D, Quiñones P, Hurtado F, Riva L, Yabar A y cols. Linfomas cutáneos primarios. Estudio retrospectivo clínico-patológico durante el período 1997-2004 en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Essalud. Lima, Perú. *Acta Med Per*. 2008; 25 (2): 2581-2584.
11. Remón-Torres MM, Remón-Torres MA. Linfoma de células T del Adulto y Linfoma cutáneo asociados al HTLV-I. *Rev Med Panacea* 2011; 1 (3): 89-93.
12. Molgó M, Benedetto J, Manríquez J, González S. Linfoma anaplásico de células grandes CD30 negativo asociado a HTLV-I. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006; 34 (1): 25-27.
13. Barboza F, Olmedo G. Seroprevalencia de marcadores infecciosos causantes de descarte de hemocomponentes en el centro productor del Hospital Nacional de Itauguá, de enero a diciembre del año 2015. *Tuguy*. 2016; 1: 4010.
14. Di Martino B, Riveros R, Medina R, Morel M. Infective Dermatitis in Adult Patient with HTLV. *Am J Dermatopathol* 2015; 37 (12): 944-948.
15. Silveira F, Bonamigo R. Infecção pelo HTLV: Aspectos gerais e dermatológicos. *Med Cutan Iber Lat Am* 2013; 41 (5): 197-20415.
16. Díaz C, Valencia M. Manifestaciones cutáneas asociadas con el HTLV-1. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2014; 22 (1): 67-73.
17. Moreno-Ramírez D, Herrera-Saval A, Camacho-Martínez F. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células T. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2003; 31 (2): 75-100.