

Linfoma de células T del adulto por HTLV1 con compromiso cutáneo

Adult T-cell lymphoma associated with HTLV-1 infection with cutaneous lesions

Ana Lucía Molina¹, Verónica Molina², Juan Esteban Arroyave², Luz Adriana Vásquez², María Isabel Arredondo², Ana Cristina Ruiz³

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
2. Médico dermatólogo, Hospital Pablo Tabón Uribe, Medellín, Colombia.
3. Médica dermatopatóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Resumen

La leucemia/linfoma de células T del adulto es una alteración maligna linfoproliferativa causada por HTLV-1, con múltiples manifestaciones sistémicas y cutáneas, incluyendo placas, nódulos, lesiones ulceradas y eritrodermia.

Presentamos el caso de una mujer con linfoma de células T por HTLV-1 con compromiso cutáneo confirmado por histología e inmunohistoquímica.

PALABRAS CLAVE: linfoma, leucemia, infección HTLV-1

Summary

Adult T-cell leukemia/lymphoma is a malignant lymphoproliferative disorder caused by HTLV-1 with multiple systemic and cutaneous manifestations including: plaques, nodules, ulcerative lesions and erythroderma,

We report a case of a woman with T-cell lymphoma caused by HTLV-1 virus associated with cutaneous lesions confirmed by histology and immunohistochemistry.

KEY WORDS: lymphoma, leukemia, HTLV-1 infections

Correspondencia:

Ana Lucía Molina

Email:anamolina2@une.net.co

Recibido: 30 de agosto de 2010.

Aceptado: 13 de febrero 2011.

No se reportan conflictos de interés.

Caso clínico

Se trata de un paciente de sexo femenino, de 76 años de edad, de fototipo III, residente en Medellín (nunca había vivido en el Litoral Pacífico), que consultó por un cuadro clínico de un mes de evolución de dolor lumbar intenso con irradiación a los miembros inferiores.

Por estos síntomas, se le practicaron múltiples exámenes de laboratorio, entre ellos una tomografía computadorizada (TC) de columna lumbar, en la que se encontró espondilolistesis de grado 1 de L4-L5 y alteración en la altura de L1, L2 y L4, con cambios en la morfología normal de los cuerpos vertebrales; calcio sérico, 13,6 mg/dl; creatinina, 1,6 mg/dl; BUN, 23 mg/dl; sodio, 143 mmol/litro; cloro, 109 mmol/litro; potasio, 3,3 mmol/litro; hemoglobina, 11,4 gramos/dl; glóbulos blancos, $6.800 \times 10^3/\text{mm}^3$; plaquetas, $165.000/\text{mm}^3$; PTH, normal; LDH, 239 Unidades/litro. La electroforesis de proteínas,

la prueba para VIH y el antígeno de superficie para hepatitis B, fueron negativos.

En la TC de alta resolución se observaron imágenes sugestivas de adenopatías subcarinales e hiliares; además, se encontraron múltiples adenopatías axilares y posteriores a los pectorales, al igual que en la región supraclavicular.

Con estos resultados, se decidió tomar biopsia de ganglio de la región inguinal izquierda, cuyo estudio histopatológico informó linfoma no Hodgkin, el cual se clasificó por inmunohistoquímica como un linfoma de células T. Con este hallazgo en la biopsia, asociado a la hipercalcemia, se pensó en el HTLV-1 como causa del linfoma, por lo cual se estudió en sangre y fue positivo con un valor de 74,13 UI (valor normal de referencia, hasta 1), lo que llevó al diagnóstico definitivo de leucemia/linfoma de células T asociado a HTLV-1.

Durante la hospitalización se encontraron placas blan-

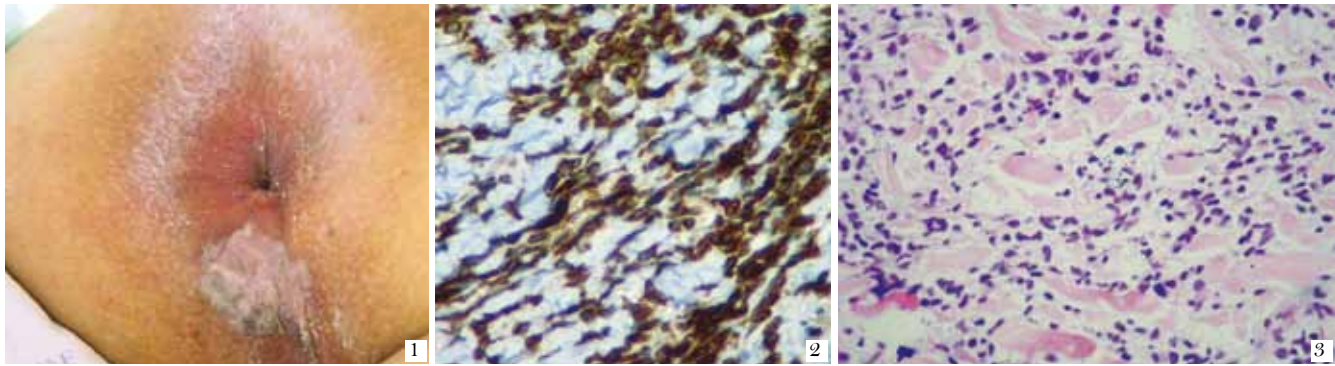


FIGURA 1. Placa infiltrada blanca en la región perianal

FIGURA 2. Inmunohistoquímica para CD4: reacción de linfocitos atípicos para CD4. 20 x

FIGURA 3. Dermis con infiltrado de linfocitos atípicos con epidermotropismo focal. Coloración con hematoxilina-eosina. 20 X

quecinas infiltradas asintomáticas en la zona perianal y la pierna izquierda (FIGURA 1). En la biopsia de la lesión perianal se observó epidermis hiperplásica y, en toda la dermis, infiltración por linfocitos atípicos irregulares que disecaban el colágeno, con epidermotropismo focal (FIGURA 2). En la inmunohistoquímica se observó reacción de estos linfocitos para los marcadores CD3, CD43 y CD4 (FIGURA 3), con lo cual se confirmó el compromiso cutáneo por linfoma de células T.

Se practicó biopsia de médula ósea en la que se encontraron células en el 70%, aproximadamente; se identificaron linfocitos atípicos con núcleos hendidos, compatibles con compromiso indicativo de linfoma; no se observaron células linfocíticas circulantes. En la ecografía abdominal se demostraron adenopatías en el ligamento gastrohepático.

Finalmente, se llegó al diagnóstico de linfoma/leucemia de células T del adulto por HTLV-1, variedad linfoma, con compromiso ganglionar en la ingle y el mesenterio, y compromiso extraganglionar en la piel y la médula ósea.

Se inició tratamiento con 3 millones de unidades diarias de interferón alfa recombinante y 200 mg de zidovudina cada 5 horas, y se obtuvo mejoría inicial, pero con múltiples recaídas por dificultades en la continuidad del tratamiento.

Discusión

La leucemia/linfoma de células T del adulto es considerada una alteración linfoproliferativa maligna causada por el virus HTLV-1¹. La principal célula afectada es el linfocito T, especialmente las células CD4. El virus HTLV-1 se encuentra principalmente en Japón (donde se considera endémico), África, Malasia, el Caribe y Suramérica (Brasil, Colombia, Perú, Chile, Argentina y Uruguay)².

Las formas más frecuentes de transmisión del virus

son: perinatal, principalmente a través de la lactancia materna, parenteral y por vía sexual³. El número estimado de personas infectadas en el mundo por este virus es de 10 a 20 millones, pero la mayoría son portadores asintomáticos; sólo el 5% de los portadores desarrollan leucemia luego de un período prolongado de latencia (20 a 30 años)⁴. La edad media de presentación es de 55 años, con una proporción hombre a mujer de 1,4:1⁵.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes relacionadas con el HTLV-1 son: leucemia/linfoma de células T del adulto, paraparesia espástica tropical, artropatías, neumopatías, uveítis y, alteraciones dermatológicas como xerosis, dermatitis seborreica, escabiosis, foliculitis *decalsans*, dermatitis infecciosa y prurigo².

Con respecto a la leucemia/linfoma de células T del adulto, se puede presentar de cuatro formas: linfoma, aguda, crónica y latente. La forma aguda es la más frecuente de todas; se presenta en 55 a 77% de los pacientes y, las formas crónicas y cutáneas, en el 25% restante.

Este caso se clasificó como de tipo linfoma, el cual se caracteriza principalmente por la presencia de adenopatías, hipercalcemia (hasta en el 80% de los pacientes), compromiso de la médula ósea y manifestaciones cutáneas; estas últimas pueden presentarse antes de las manifestaciones anteriormente enunciadas o coincidir con ellas, y se encuentran hasta en 42 a 77% de los pacientes.

No hay lesiones típicas y algunos autores las dividen en manifestaciones específicas e inespecíficas. En el primer grupo se encuentran: nódulos subcutáneos, placas eritemato-violáceas infiltradas (como este caso), pápulas, vesículas, lesiones de púrpura, úlceras y eritema difuso con descamación y eritrodermia. En el grupo de las manifestaciones inespecíficas, se encuentran lesiones similares a la escabiosis y a los granulomas cutáneos. Estas lesiones no tienen localización específica, pueden afectar cualquier área de la superficie corporal y, generalmente, son asintomáticas.

La expresión frecuente de quimiocina C-C *motif* receptor 4 en la superficie del tumor, explica en parte el compromiso cutáneo y otros hechos, como la expresión del factor de crecimiento pre-B, factor derivado de las células del estroma, y la presencia de respuesta inflamatoria puede llevar a la quimiotaxis de los linfocitos infectados y esto contribuye a la infiltración de la piel por células del linfoma de células T del adulto⁸. También, es característico en esta forma de la enfermedad que las células leucémicas circulantes sean menos de 1%.

Este caso se clasificó en esta categoría por la hipercalcemia, las adenopatías, las lesiones cutáneas, el compromiso de la médula ósea y la ausencia de células leucémicas circulantes.

La forma aguda de la enfermedad se caracteriza por fiebre, tos, linfadenopatías periféricas y en las cavidades corporales, hepatoesplenomegalia (50% de los casos), leucocitosis, hipercalcemia (hasta en 70% de los casos) y se asocia a lesiones líticas y mal pronóstico, anemia y trombocitopenia leve. En esta forma de presentación es característica la ausencia de compromiso de la médula ósea⁶.

La forma crónica se caracteriza por síntomas más leves y un curso más prolongado; la presentación más frecuente es con linfadenopatías, compromiso cutáneo y pulmonar, hepatoesplenomegalia y linfocitosis crónica, con más de 10% de células leucémicas circulantes.

En la forma latente hay escasas células leucémicas en la sangre periférica (menos de 5%) y se puede presentar con manifestaciones cutáneas, como pápulas, nódulos y eritema. El compromiso de los ganglios linfáticos y la esplenomegalia son mínimos y usualmente no se detecta hipercalcemia⁶.

El diagnóstico de la leucemia/linfoma de células T del adulto por HTLV-1 se confirma con los siguientes criterios diagnósticos:

- Presencia de anticuerpos séricos contra el HTLV-1.
- Edad de inicio en la quinta década.
- Presencia de células linfoideas anormales que expresan el fenotipo de células T.
- Presencia de adenopatías.
- Hipercalcemia sin otra causa clara⁷.

Nuestra paciente cumplía todos los criterios.

Es razonable sugerir que ante la presencia de cualquier anomalía cutánea en un paciente infectado por el virus HTLV-1 o que se encuentre en una región endémica para éste, se le practique biopsia, más estudio inmunohistoquímico, y un seguimiento estricto⁸.

Los diagnósticos diferenciales más importantes son la micosis fungoides y el síndrome de Sezary⁶.

Con respecto al tratamiento, el que ha mostrado mayor efectividad es la combinación de zidovudina más interferón alfa^{5,9}. La forma aguda es la de peor pronóstico, con una supervivencia aproximada de seis meses; las principales causas de muerte son meningitis, complicaciones pulmonares, herpes zóster e infección por citomegalovirus.

En conclusión, se presenta el caso de una paciente con diagnóstico de leucemia/linfoma de células T asociado al HTLV-1 de variedad linfoma, con compromiso ganglionar en la ingle y el mesenterio, que comprometía en forma extraganglionar la piel y la médula ósea.

Referencias

1. Masahiro A, Motoki K, Katsumi O, Hiroshi I, Hiroaki K, Mitsuru S. New entity, definition and diagnostic criteria of cutaneous adult T-cell leukemia/lymphoma: Human T-lymphotropic virus type 1 proviral DNA load can distinguish between cutaneous and smoldering types. *J Dermatol.* 2008;35:270-5.
2. Gutiérrez M, Celestino A, Queiroz A, Cuzzi T, Piñero J, de Almeida J. Adult T-cell leukemia/lymphoma associated with HTLV-1 infection in a Brazilian adolescent. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2001;43:283-6.
3. Richard F, Jarret A, Williams F. Global epidemic of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV1). *J Emerg Med.* 2000;18:109-19.
4. Bittencourt A, Barbosa H, Grac M, Farre V. Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) presenting in the skin: Clinical, histological and immunohistochemical features of 52 cases. *Acta Oncol.* 2009;48:598-604.
5. Takashi U. Human T cell leukemia virus type 1 (HTLV1) and human diseases. *Annu Rev Immunol.* 1997;15:15-37.
6. Nicot C. Current views in HTLV-I-associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *Am J Hematol.* 2005;78:232-9. Lucas C, Gillis K, Ness J, Hammers Y, Crawford D, Kelly D, *et al.* Adult T-cell leukemia/lymphoma in an adolescent presenting with skin lesions. *Pediatr Dermatol.* 2008;3:373-7.
7. Shuh M, Beilke M. The human t-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1): New insights into the clinical aspects and molecular pathogenesis of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) and tropical spastic paraparesis/htlv-associated myelopathy (TSP/HAM). *Microsc Res Tech.* 2005;68:176-96.
8. Lucas C, Gillis K, Ness J, Hammers Y, Crawford D, Kelly D, *et al.* Adult T-cell leukemia/lymphoma in an adolescent presenting with skin lesions. *Pediatr Dermatol.* 2008;3:373-7.
9. Gill P, Harrington W, Kaplan M, Ribeiro R, Bennett J. Treatment of adult T cell leukemia/lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. *N Engl J Med.* 1995;332:1744-8.