

Linfomas cutáneos con compromiso de médula ósea. Reporte de dos casos

Cutaneous lymphomas with bone marrow affection. Report of two cases.

Mónica Chamorro¹

Ana Francisca Ramírez²

Roberto Jaramillo³

Sergio Serrano⁴

Recibido: Noviembre 21 de 2006
Aceptado: Marzo 8 de 2007

RESUMEN

Se presentan dos casos de pacientes con diagnóstico de linfomas cutáneos de células T del adulto y síndrome de Sézary, vigorosos, con compromiso medular. Se hace énfasis en los métodos diagnósticos y en especial en la citometría de flujo.

Palabras clave: Linfoma, HTLV-1, diagnóstico

SUMMARY

We report two patients with diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. The first patient with an adult T-cell leukemia-lymphoma and the second with Sezary syndrome, both of them with bone marrow compromise. Both patients had an aggressive evolution. The importance of diagnosis methods is emphasized.

Key words: Lymphoma, HTLV-1, diagnosis.

HISTORIA CLÍNICA

Caso 1

Se presenta el caso de una paciente de 64 años de edad, quien consultó por un cuadro clínico de cuatro meses de evolución consistente en lesiones papulares y nodulares eritematosas generalizadas acompañadas de prurito, algunas dolorosas. Presentaba además síntomas constitucionales, escalofrío, fiebre, adinamia y pérdida de

cabello. La paciente refería como antecedente personal HTA, para lo cual recibía captopril 100 mg / día desde hacía dos años.

Al ingreso se halló una paciente en regular estado general, con fiebre y síntomas constitucionales. Al examen físico dermatológico se observó una piel xerótica con pápulas y nódulos eritematosos, algunos ulcerados y con costra central, localizados en toda la superficie corporal (Figura 1).



Figura 1. Pápulas y nódulos, algunos con costra en su superficie.

1.R III año, Universidad del Valle

2.Dermatóloga oncóloga. Hospital Universitario del Valle

3.Patólogo. Profesor Asociado. Universidad del Valle

4.Patólogo. Catedrático de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona, Hospital del Mar

A la histopatología se observó infiltración linfoide por células grandes/intermedias que se disponen predominantemente en la dermis superficial donde forman una banda y dan lugar a fenómenos de permeación epidérmica con formación de pequeños microabscesos tumorales. Las células neoplásicas tienen núcleos de contornos irregulares con presencia de uno o varios nucléolos prominentes.

El estudio de inmunohistoquímica demostró en las células neoplásicas expresión de CD3, CD5, CD4(débil), CD30 (en un porcentaje variable según las zonas: de células aisladas a pequeños grupos), Ki67 (75%). No se encontró expresión de CD7, CD8, ALK-1, CD56, TIA-1 ni sobreexpresión de p53.

Se realizó aspirado de médula ósea en el que se observó marcada celularidad a expensas de linfocitos con núcleos de aspecto floral (Figura 2).

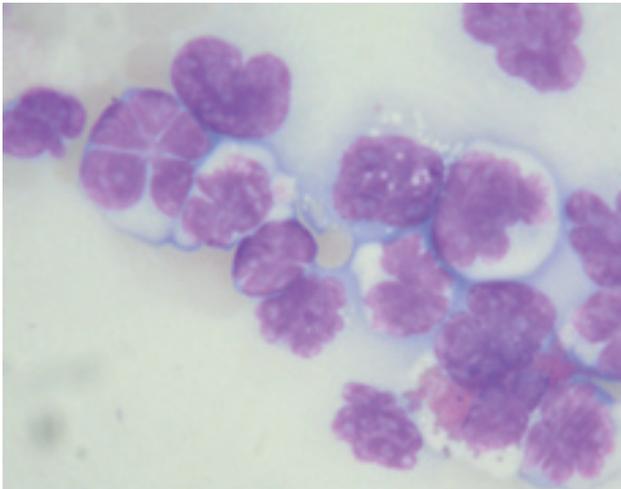


Figura 2. Células grandes neoplásicas. Núcleos con aspecto floral.

En la biopsia de médula ósea se observó una infiltración de tipo intersticial dada por células tumorales de iguales características morfológicas e inmunológicas de la piel y que correspondían al 30% de la celularidad.

El estudio inmunofenotípico por citometría de flujo de sangre periférica y médula ósea documentó una población celular predominante CD45 fuerte de tipo linfoide de linaje T, CD4 débil con disminución en la expresión de CD5 y pérdida de CD7. Lo anterior fue compatible con un desorden linfoproliferativo crónico, compatible con una leucemia/linfoma de células T del adulto (ATL).

Al examen histopatológico se observó una infiltración linfoide por células grandes/intermedias que se disponían predominantemente en la dermis superficial formando una banda. Había permeación epidérmica con formación de pequeños microabscesos tumorales. En las células neoplásicas los núcleos eran irregulares, con presencia de uno o varios nucléolos prominentes.

No fue posible extraer ADN en el estudio de secuenciación para análisis de rearrreglos del receptor de células T.

La prueba para el virus de la leucemia linfoma de células T del adulto 1 (HTLV 1) fue positiva.

Con estos hallazgos se diagnosticó un linfoma leucemia de células T asociado a HTLV-1. Se inició tratamiento con interferón alfa 2 beta 5000.000 unidades IM lunes, miércoles y viernes y zidovudina (AZT) 600 mg diarios. La paciente tuvo una evolución tórpida y falleció dos meses después del diagnóstico.

Caso 2

Paciente masculino de 30 años de edad, quien consultó por un cuadro clínico de cinco meses de evolución, consis-



Figura 3. Placas eritemato-descamativas generalizadas (eritrodermia).

Linfomas cutáneos con compromiso médula ósea. Reporte de dos casos

tente en eritema y descamación generalizados acompañado de prurito marcado. No refería síntomas constitucionales ni pérdida de peso. No tenía antecedentes relevantes. Al examen físico se observó un paciente con xerosis marcada, eritema y descamación que comprometía toda la superficie corporal; tenía además adenopatías palpables en el cuello y en la región inguinal (Figura 3).

El hemograma mostró leucocitos de 95.800, neutrófilos de 16.8%, linfocitos de 78.3%, hemoglobina de 9.25, plaquetas de 517.000 y LDH de 1.500.

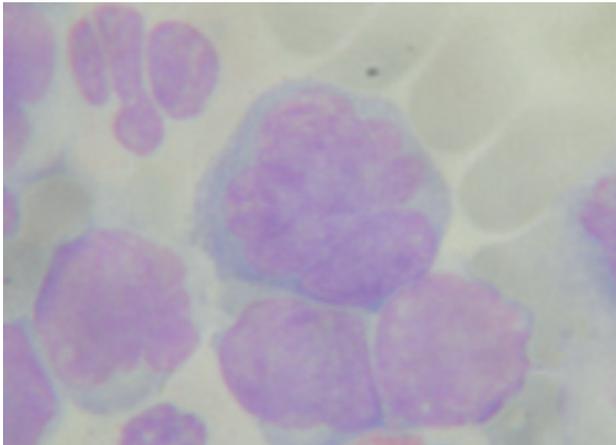


Figura 4. Células grandes neoplásicas con núcleos cerebriformes.

A la histopatología se observó una infiltración de la dermis superficial y profunda por células linfoides de varios tamaños, muchas de ellas con núcleos cerebriformes que se disponían alrededor de los vasos y de los anexos e infiltraban la unión dermo-epidérmica de manera focal dando lugar a microabscesos de Pautrier.

En estas células se demostró la expresión de CD3, CD5, CD4 y Ki-67 (50%), sin encontrar expresión para CD7, CD8, CD79a, CD20, CD30, como tampoco sobreexpresión de p53.

En la médula ósea había hiperplasia de la serie granulocítica y megacariocítica, así como eosinofilia. Dispersas entre las células mieloides se observaban células linfoides de varios tamaños con núcleos cerebriformes que no se agrupaban. Estas células linfoides son de fenotipo T (CD3+, CD5+) pero no expresan CD7 (Figura 4).

Se realizó extendido de sangre periférica y médula ósea donde se encontró una celularidad grave aumentada con linfocitosis y con presencia de núcleos cerebriformes.

El estudio inmunofenotípico por citometría de flujo de sangre periférica y médula ósea documentó una población celular predominante CD45 fuerte, de tipo linfóide, de linaje T CD4 positiva, con pérdida de CD7, documentando un desorden linfoproliferativo crónico compatible con síndrome de Sézary (SS).

El ADN extraído de la muestra histológica fue amplificado mediante PCR y posteriormente analizado con electroforesis capilar en un secuenciador automático, lo que permitió demostrar un reordenamiento clonal en la cadena gamma del receptor de células T.

Con estos hallazgos se diagnosticó linfoma de células T tipo síndrome de Sézary con infiltración de médula ósea.

El paciente presentó durante su hospitalización sepsis por *acinetobacter baumani* y falleció antes de recibir cualquier tratamiento con quimioterapia.

DISCUSIÓN

La ATL es una proliferación maligna agresiva de las células T asociada con la infección por el virus de la leucemia de células T del humano tipo 1 (HTLV-1). Se desarrolla en el 5% de los individuos seropositivos. Tiene una gran variedad de presentaciones clínicas, lo cual permite realizar una subdivisión en cuatro grupos: latente, crónico, agudo y linfoma, los dos últimos son los más agresivos. En el 50% de los pacientes afectados se pueden presentar manifestaciones cutáneas y las más comunes son los nódulos y tumores; también se pueden observar pápulas generalizadas o incluso eritrodermia.

A la histopatología comparte características con la micosis fungoides (MF) por tener un infiltrado de linfocitos atípicos en la dermis superior con variable epidermotropismo y ocasionales microabscesos de Pautier. Las células neoplásicas expresan marcadores de linaje T como CD2+ y CD3+, son CD4 positivas, CD8 negativas y pueden expresar otros antígenos como CD 25+, Ki1+.

Se encuentra rearreglo clonal en los genes del receptor de células T.

El pronóstico depende principalmente del subtipo histológico.

En general, el tratamiento de pacientes con ATL con regímenes de quimioterapia vigorosos ha mostrado poca respuesta. Por esto se ha trabajado en la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas como la combinación de antirretrovirales (AZT) con interferón alfa.^{1,2}

El SS es una forma poco común de linfoma cutáneo de células T, históricamente definido con la triada de eritrodermia, linfadenopatía generalizada y presencia de linfocitos atípicos (células de Sézary) en piel, ganglios y sangre. En la actualidad se considera que para llegar al diagnóstico de SS se debe demostrar un clon de células T, preferiblemente el mismo en sangre y piel, y cumplir por lo menos uno de los siguientes criterios: conteo absoluto de células de Sézary de al menos 1.000 células por mm³ (CD4/CD8 mayor de 10, pérdida de antígenos de célula T).

A la histopatología se puede observar una gran variedad de hallazgos. El patrón más frecuente es el de un infiltrado monótono en banda, que envuelve la dermis papilar. Se compone de linfocitos pequeños mezclados con células grandes con núcleo indentado. El epidermotropismo por lo general es leve.

Las células neoplásicas expresan marcadores de linaje T y pueden expresar otros antígenos como CD 25+, Ki1+, y anomalías inmunofenotípicas como una relación CD4 sobre CD8 alterada con marcado predominio de CD4; también puede encontrarse pérdida en la expresión de CD2, CD3, CD4 o CD5.²

Se encuentra rearrreglo clonal en los genes del receptor de células T.

Clínicamente se caracteriza por eritrodermia, acompañada de prurito intenso, exfoliación y áreas de liquenificación. Puede haber alopecia, ónico-distrofia e hiperqueratosis palmoplantar.

El pronóstico es por lo general pobre.

Se ha sugerido como tratamiento de elección la fotoféresis extracorpórea, en combinación con otros tratamientos. Sin embargo, no hay estudios controlados que lo soporten. Se han utilizado quimioterapia a dosis bajas, tratamientos

prolongados que combinen clorambucil y prednisona o metotrexate, los cuales han servido para controlar la enfermedad pero no se ha conseguido curarla.⁴

La detección y cuantificación del compromiso en la sangre tienen implicaciones diagnósticas y pronósticas en los linfomas de células T cutáneos tipo síndrome de Sézary.² Inicialmente se consideró que un conteo de células de Sézary igual o mayor al 20% era criterio para determinar compromiso sanguíneo; sin embargo, luego se demostró que esto siempre concordaba con pacientes en estados tardíos de eritrodermia, por lo cual no era en realidad de utilidad.

Un método diagnóstico extremadamente útil en estos casos es la citometría de flujo, una técnica que permite simultáneamente medir y analizar múltiples características celulares como tamaño, complejidad e intensidad de fluorescencia de anticuerpos monoclonales específicos marcados con fluorocromos, que se fijan a las células cuando viajan en una corriente de fluidos y son atravesadas por un haz de luz. Las señales de luz son convertidas en señales electrónicas y a su vez procesadas con un programa informático para su análisis.^{4,5} Con este método se pueden contar las células neoplásicas en la sangre, lo cual resulta en un incremento de la relación CD4:CD8, que normalmente es de 2-3:1, a por lo menos 10:1, lo que, combinado con la evidencia de clonalidad de las células T, constituye un criterio diagnóstico de SS.

Más recientemente, el compromiso en la sangre ha podido ser determinado de forma más temprana al demostrar expansión clonal de rearrreglos del receptor de células T, para lo cual se han utilizado metodologías como el Southern blot al igual que la PCR (reacción en cadena de la polimerasa), así como técnicas de secuenciación, método aun más sensible.⁵

En conclusión, consideramos importantes estos dos pacientes como ejemplos del infrecuente compromiso de la médula ósea y sanguíneo por desórdenes linfoproliferativos de células T, documentados por diversas metodologías complementarias, indispensables para un completo diagnóstico hemato-oncológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bazarbachi A, Ghez D. New therapeutic approaches for ATCL. *The Lancet Oncology*. 2004; 5: 664-72.
2. White JD, Wharfe G, Stewart DM, et al. The combination of zidovudine and interferon alpha-2B in the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001;40: 287-94.
3. Willemzen R, Meijer C. Classification of cutaneous T-cell lymphoma: from Alibert to WHO- EORTC. *J. Cutan Pathol*. 2006; 33: 18-26.
4. Dummer R, Cozzio A, Meier S. Standard and experimental therapy in cutaneous T-cell lymphomas. *J Cutan Pathol* 2006; 33 (Suppl. 1): 52-7.
5. Yan S, Herald P. Flow cytometry in the evaluation of dermatology patients. *Clinics in Dermatology*. 1991; 9: 149-56.
6. Morice WG, Katzmann JA, Pittelkow MR, el-Azhary RA, Gilbson LE, *et al*. A comparison of morphologic features, flow cytometry, TCR-Vbeta analysis, and TCR-PCR in qualitative and quantitative assessment of peripheral blood involvement by Sezary syndrome. *Am J Clin Pathol*. 2006; 125(3): 364-374.