

Linfoma de células T del adulto asociado con HTLV-1 con infiltración en piel

Adult T-cell leukemia-lymphoma associated HTLV-1 with skin infiltration.

Silvana Castillo-Loaiza,¹ Ricardo Rueda,² Claudia Juliana Díaz³

Resumen

La leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL por sus siglas en inglés) es una neoplasia de linfocitos T CD4 maduros causada por el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1) con múltiples manifestaciones sistémicas y cutáneas. Se comunica el caso de una paciente con linfoma de células T por HTLV-1, proveniente de área endémica con afectación cutánea, confirmado por histología e inmunohistoquímica.

PALABRAS CLAVE: Leucemia/linfoma de células T del adulto; ATLL; virus linfotrópico de células T humanas tipo 1; HTLV-1.

Abstract

Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) is a mature CD4 T lymphocyte neoplasm caused by human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) with multiple systemic and cutaneous manifestations. We present the case of a woman with HTLV-1 T-cell lymphoma from an endemic area with cutaneous involvement confirmed by histology and immunohistochemistry.

KEYWORDS: Adult T-cell leukemia/lymphoma; ATLL; Human T-lymphotropic virus type-1; HTLV-1.

¹ Residente de tercer año de Dermatología y Cirugía Dermatológica.

² Dermatólogo-dermatopatólogo, profesor asistente.

³ Dermatóloga, profesora asistente. Sección de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Recibido: agosto 2017

Aceptado: octubre 2017

Correspondencia

Silvana M Castillo Loaiza
silvana_castillo_1@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Castillo-Loaiza S, Rueda R, Díaz CJ. Linfoma de células T del adulto asociado con HTLV-1 con infiltración en piel. Dermatol Rev Mex. 2018 mayo-junio;62(3):256-261.

ANTECEDENTES

El virus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1) es un retrovirus tipo C, linfotrópico y neurotrópico, que pertenece al género deltaretrovirus (oncovirus) y la familia Retroviridae. Infecta linfocitos, monocitos y fibroblastos; sin embargo, la infección es más efectiva en infocitos CD4+ y CD8+.¹ Se ha encontrado como agente causal de enfermedades neoplásicas, como la leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL) y enfermedades inflamatorias, como la paraparesia espástica tropical o mielopatía asociada con HTLV (HAM/TSP); la infección también se ha relacionado con dermatitis infectiva, uveítis, polimiositis y artropatías.²

En 1980 se identificó y se aisló por primera vez el HTLV en un paciente con leucemia/linfoma de células T del adulto; en esa misma década se describieron casos de pacientes con mielopatía y paraparesia espástica que eran portadores del virus, lo que llevó a establecer el papel patogénico del virus.³ Es endémico en Japón, Australia, el Caribe, África central y en varios países de Latinoamérica, como Venezuela, Brasil, Perú, Chile y Paraguay.⁴ En Colombia también es endémico, en diversos estudios se ha identificado que el HTLV infecta entre 0.2 y 10% de individuos de la costa sur del Pacífico y ciudades cercanas como Pasto, Popayán y Cali.^{5,6} En un estudio realizado en 21 bancos de sangre del país, la seroprevalencia global para HTLV-1 fue de 0.45%, de 0.37% en áreas endémicas y de 0.59% en áreas no endémicas.⁶

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 51 años de edad del Pacífico colombiano, con cuadro clínico de 13 meses de evolución de placas eritematosas, pruriginosas de aumento progresivo en las extremidades, fiebre, poliartralgias, edema de las extremidades y pérdida de peso.

Al examen físico se observó que la paciente pertenecía al fototipo VI, tenía placas infiltradas eritematovioláceas de aspecto empedrado y excoriadas que afectaban toda la superficie corporal (**Figura 1**), hepatoesplenomegalia y adenopatías. Estudios paraclínicos: hemoglobina 12.36 g/dL, hematócrito 37%, plaquetas 453,500 mm³, leucocitos 21.440 x 10⁹/L, neutrófilos 23.6%, linfocitos 15%, monocitos 38.2%; LDH 443 UI/L, albúmina 2.4 g/dL, proteínas totales 5.8 g/dL; creatinina 1.13 mg/dL, calcio corregido 9.4 mg/dL, anticuerpos antinucleares negativos.

En estudios de extensión se realizó tomografía axial computada toracoabdominal que mostró adenopatías parahiliares, inguinales y esplenomegalia; ante probable enfermedad



Figura 1. Pápulas excoriadas que confluyen y forman grandes placas infiltradas, de aspecto empedrado.

linfoproliferativa se hizo biopsia de ganglio inguinal que mostró linfoma linfocítico de tipo difuso, aspirado de médula ósea sin evidencia de infiltración neoplásica y citometría de flujo normal; la biopsia de piel reportó infiltrado linfocitario neoplásico que ocupaba de manera masiva toda la dermis con epidermotropismo y entrada de linfocitos con microabscesos de Pautrier (**Figura 2**). Las células neoplásicas mostraron reactividad para CD3, CD4 y CD8 con predominio de CD4/CD8 4:1, CD20 negativo y pérdida de la expresión de CD5 y CD7 (**Figura 3**). Perfil inmunohistoquímico de ganglio inguinal similar.

A apoyados en el resultado de HTLV-1 y Western blot positivo, se confirmó el diagnóstico de linfoma de células T del adulto con infiltración en piel. Se inició tratamiento con zidovudina a dosis de 300 mg cada 8 horas e interferón α a

dosis de 3,000,000 UI/día, con lo que la paciente tuvo alivio significativo de las lesiones en la piel a las tres semanas de tratamiento (**Figura 4**), posteriormente tuvo recaída por complicaciones respiratorias y falleció.

DISCUSIÓN

La leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL) es una neoplasia de linfocitos T periféricos, descrita por primera vez en 1977;⁷ luego se identificó el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1) como agente causal.⁸ Se estiman 20 millones de personas infectadas con HTLV-1 en el mundo, de las que 90% permanecen asintomáticas. El contagio se da por contacto sexual, madre-hijo, lactancia materna y transfusión sanguínea.⁹ El riesgo de padecer leucemia/linfoma de células T del adulto luego

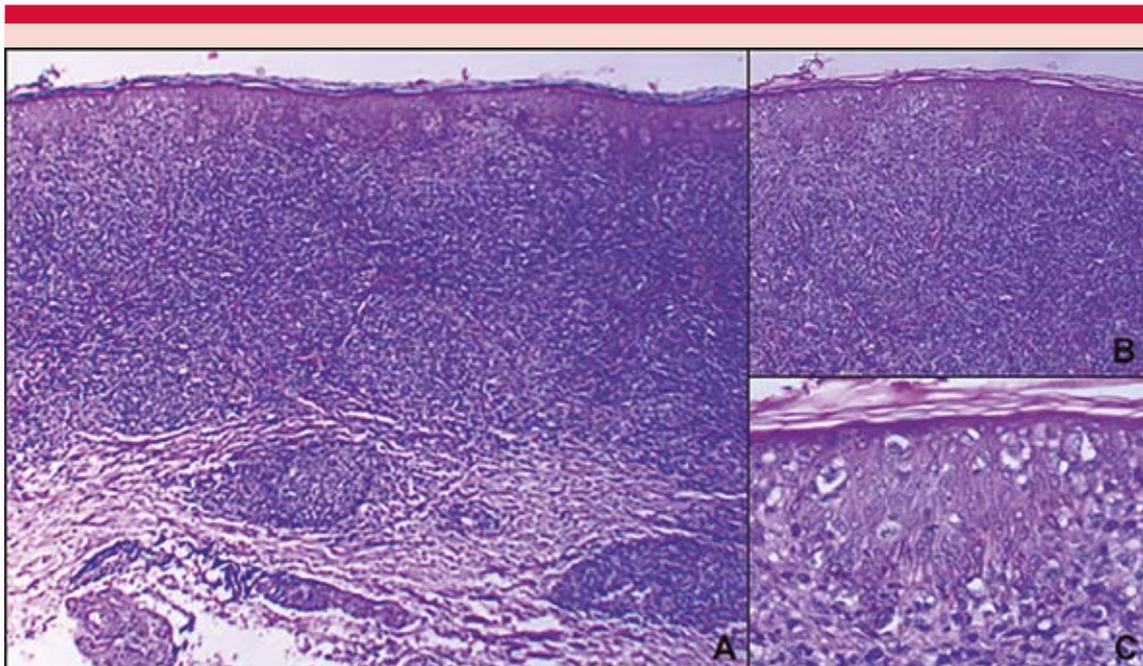


Figura 2. A. Panorámica en la que se observa infiltrado de linfocitos neoplásicos que ocupan de manera masiva toda la dermis y se disponen en la interfase dermoepidérmica (H-E 4X). B. Epidermitropismo con entrada de linfocitos atípicos al epitelio, acúmulos de estas células que forman microabscesos de Potrier (10X). C. Detalle, se observan linfocitos de núcleos pleomórficos con citoplasma escaso, de tamaño grande y mediano (H-E 40X).

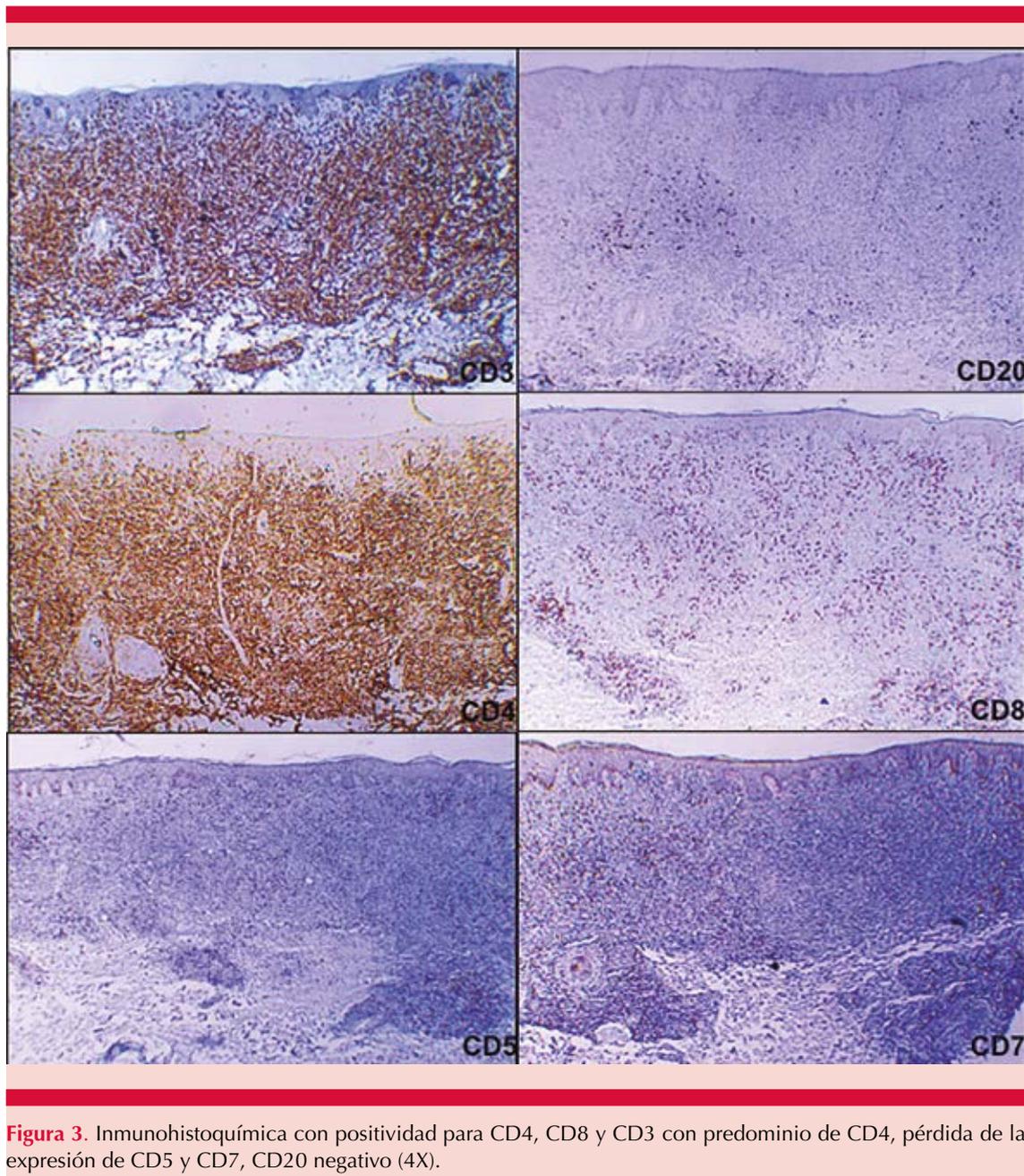


Figura 3. Inmunohistoquímica con positividad para CD4, CD8 y CD3 con predominio de CD4, pérdida de la expresión de CD5 y CD7, CD20 negativo (4X).

de la infección es de 3-5%, con periodo de latencia mayor de 30 años y la edad media de inicio es entre 50 y 60 años.⁹

El curso clínico de la leucemia/linfoma de células T del adulto es heterogéneo y se han descrito

cuatro subtipos según Shimoyama: agudo, linfoma, crónico y latente;¹⁰ además, hay un subtipo cutáneo de leucemia/linfoma de células T del adulto aún fuera de la clasificación.^{11,12} Las manifestaciones más comunes son el tipo agudo y linfoma, son agresivos y de mal pronóstico con



Figura 4. Alivio de las lesiones en la piel luego del inicio del tratamiento.

supervivencia promedio de 6 a 10 meses luego del diagnóstico.¹³ Hasta 50% de los pacientes tiene afectación cutánea, la mayor parte de estas lesiones se debe a la invasión directa de las células tumorales.¹⁴

La leucemia aguda se manifiesta con tos, fiebre, linfadenopatías, organomegalia, asociada con concentraciones elevadas de calcio y deshidrogenasa láctica con afectación de la médula ósea en 35% de los enfermos. Representa 60% de los casos de leucemia/linfoma de células T del adulto. La variedad linfoma tiene prevalencia de 20%, muestra concentraciones altas de deshidrogenasa láctica y puede o no haber hipercalcemia sin evidencia de transformación leucémica. La forma crónica es estable durante años, representa 15% de los casos, con deshidrogenasa láctica y calcio normales o ligeramente elevados, y en algunos casos muestra manifestaciones cutáneas

como placas, úlceras y tumores. Por último, la forma latente o *smoldering* es asintomática o con algunas lesiones cutáneas o pulmonares, Tiene frecuencia de linfocitos anormales menor de 1% y representa 5% de los casos.¹⁵

Los pacientes infectados con frecuencia muestran un estado de inmunodepresión severo; además de las lesiones invasivas primarias, pueden padecer lesiones secundarias inflamatorias y lesiones infecciosas,¹⁴ como infección por *Strongyloides stercoralis* y escabiosis costrosa.^{16,17} La afectación de la piel es un factor decisivo para diagnosticar leucemia/linfoma de células T del adulto y para predecir el pronóstico de un paciente.

Este caso fue abordado inicialmente como lupus eritematoso subagudo por la existencia de placas eritematosas y el antecedente de poliartalgias, pérdida de peso y fiebre; sin embargo, la procedencia, la existencia de un hemograma con leucocitosis, monocitosis, elevación de LDH y calcio sérico y el reporte de ANAS negativo llevaron a reevaluar el diagnóstico para finalmente diagnosticar leucemia/linfoma de células T del adulto variedad linfoma, apoyados en la biopsia de piel, la inmunohistoquímica, la afectación ganglionar y la existencia de placas infiltradas, sin alteraciones de médula ósea o linfocitos atípicos circulantes. Hubo dificultad en la clasificación por la sobreposición de hallazgos propios de los diferentes subtipos, lo que destaca la diversidad de la enfermedad.¹⁰ La célula T neoplásica generalmente se identifica con el fenotipo de las células CD4+, CD25+ y CCR4+. La existencia del CD25+ confirma el diagnóstico de leucemia/linfoma de células T del adulto.¹⁴ La variabilidad inmunohistoquímica de los linfocitos T neoplásicos, y en este caso la no disponibilidad del marcador CD25, llevan a que la detección de marcadores para linfocitos maduros y el HTLV-1 positivo sean esenciales para el diagnóstico de leucemia/linfoma de

células T del adulto; sin embargo, no hay que olvidar que el diagnóstico definitivo se realiza mediante la identificación del virus por PCR en las células tumorales.²

En cuanto al pronóstico, tiene mala respuesta a los tratamientos quimioterapéuticos convencionales, los pacientes se benefician de la terapia antiviral y el trasplante alogénico de células madre puede prolongar la supervivencia.¹³ No existe un tratamiento estándar; la combinación de zidovudina e interferón α ha mostrado buenos resultados;¹³ en este caso se indicó este tratamiento. La complicación pulmonar es una de las más frecuentes y condujo a la muerte de la paciente.

CONCLUSIÓN

Se comunicó el caso de una paciente con leucemia/linfoma de células T del adulto, variedad linfoma con infiltración en piel, que recuerda que el desconocimiento de la epidemiología de la infección por HTLV-1 puede llevar a diagnósticos equivocados y retrasos en el tratamiento; los procesos de migración en todo el mundo hacen que cada vez más se encuentren casos en áreas geográficas fuera de los tradicionales.

REFERENCIAS

- Díaz CJ, Valencia M. Manifestaciones cutáneas asociadas con el HTLV-1. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2014;22(1):67-73.
- Ishitsuka K, Tamura K. Human T-cell leukaemia virus type I and adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Lancet Oncol* 2014;15(11):e517-26.
- Verdonck K, González E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis* 2007;7(4):266-81.
- Watanabe T. Current status of HTLV-1 infection. *Int J Hematol* 2011;94(5):430-34.
- Carrascal E, Cortés A, Akiba S, Tamayo O, Quiñónez F, Flórez L, et al. Epidemiología y patología de la leucemia/linfoma de células T del adulto en Cali y el suroccidente colombiano. *Colombia Médica* 2004;35(1):12-17.
- Cortés A, Beltrán M, Gallego GA, Isaza LM. Estudio prospectivo seroepidemiológico de infección por el virus linfotrópico humano I y II (HTLV-I/II) en donantes de sangre de áreas colombianas endémicas y no endémicas. *Colombia Médica* 1999;30:194-200.
- Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977;50(3):481-92.
- Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. 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):7415-9.
- Percher F, Jeannin P, Martin-Latil S, Gessain A, Afonso PV, Vidy-Roche A, et al. Mother-to-child transmission of HTLV-1. Epidemiological aspects, mechanisms and determinants of Mother-to-child transmission. *Viruses* 2016;8(2). pii: E40. doi: 10.3390/v8020040.
- Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* 1991;79(3):428-37.
- Nosaka K, Iwanaga M, Imaizumi Y, Ishitsuka K, Ishizawa K, Ishida Y, et al. Epidemiological and clinical features of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan, 2010-2011: A nationwide survey. *Cancer Sci* 2017. Sep 14. doi: 10.1080/108(12):2478-2486.
- Yonekura K, Utsunomiya A, Seto M, Takatsuka Y, et al. Human T-lymphotropic virus type I proviral loads in patients with adult T-cell leukemia-lymphoma: Comparison between cutaneous type and other subtypes. *J Dermatol* 2015;42(12):1143-8.
- Yared JA, Kimball AS. Optimizing management of patients with adult T cell leukemia-lymphoma. *Cancers (Basel)* 2015;7(4):2318-29.
- Tokura Y, Sawada Y, Shimauchi T. Skin manifestations of adult T-cell leukemia/lymphoma: clinical, cytological and immunological features. *J Dermatol* 2014;41(1):19-25.
- Florencio C-F, Eberth Q-G. Manifestaciones cutáneas de la infección por el virus linfotrópico T humano (HTLV-I). *Dermatología Peruana* 2009;19(1):49-57.
- Brites C, Weyll M, Pedroso C, Badaró R. Severe and Norwegian scabies are strongly associated with retroviral (HIV-1/HTLV-1) infection in Bahia, Brazil. *AIDS* 2002;16(9):1292-3.
- Guevara Miranda J, Guzmán Rojas P, Espinoza-Ríos J, Mejía Cordero F. Duodenal Lymphoma associated to Strongyloides stercoralis infection. Two types of HTLV-1 infection]. *Rev Gastroenterol Peru* 2017;37(2):169-72.