
Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) para el diagnóstico de linfoma no hodking cutáneo asociado a HTLVI-II

Presentación de Caso

ASPIRATION BIOPSY WITH THIN NEEDLE FOR DIAGNOSIS OF CUTANEOUS NON-HODKING LYMPHOMA ASSOCIATED TO HTLV-II
CASE REPORT

Dra. Ericka Cecilia Núñez Carrión¹

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN:

El HTLV-1 es el primer retrovirus oncogénico humano que fue aislado por vez primera. Más tarde se demostró que el *virus del linfoma leucemia de células T humanas (HTLV-1)* era el agente causal de la Leucemia/linfoma de células T del adulto (ATL). El HTLV-1 es más común en Japón y en el Caribe que en los Estados Unidos. También se ha descrito posteriormente en varios países latinoamericanos incluyendo Perú. El HTLV-1 pertenece a la familia de los retrovirus humanos, con tropismo positivo por la molécula CD4 de las células blancas. Estos virus inductores de cáncer alteran la maquinaria de la célula infectada para promover su propia supervivencia y crecimiento, durante estos procesos ellos interfieren con el mecanismo de control normal de la célula, permitiendo su crecimiento anormal, alteraciones genéticas y malignidad. Cuando afecta a la piel, puede recordar una micosis fungoides (son frecuentes los microabscesos de Pautrier) o un linfoma anaplásico de célula grande Ki-1⁺.

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Presentamos el caso de un paciente varón de 80 años de edad con linfoma/leucemia no Hodgkin de inicio a nivel cutáneo del departamento de Patología, del Hospital Edgardo Rebagliati Martins con HTLV-I positivo. Inició con lesiones cutáneas catalogadas como psoriasis clínicamente, con descamaciones laminares finas generalizadas y presencia de nódulos de aspecto subcutáneos y maceración en pliegues. Evolucionó con prurito intenso, lesiones en placas incrementadas en cara, con descamación y eritema, exudación en axilas e ingles, haciéndose un examen de HTLV I-II con diagnóstico positivo. Con este panorama se realiza una BAAF de un nódulo cervical lateral izquierdo, mal definido que se respondió como proceso linfoma no Hodgkin cutáneo.

RESULTADOS:

El diagnóstico de proceso linfoma no Hodgkin cutáneo se realizó en base a la morfología celular. Entre las técnicas confirmatorias claves, destacó la serología para la detección de anticuerpos anti-HTLV-I y II. Presentamos este caso por sus manifestaciones cutáneas floridas, que fueron la causa principal de la consulta, y que, en conjunto con los hallazgos sugestivos de un proceso leucémico/linfoproliferativo lleva, especialmente al dermatólogo, a actuar con rapidez.

CONCLUSIONES:

Se presenta la utilidad de la Biopsia por Aspiración con Aguja Fina en el estudio de los linfomas, un tema muy controvertido que para muchos no puede ser diagnosticado por citología.

PALABRAS CLAVES:

Leucemia linfoma de células T del adulto. HTLV-I. Linfoma no Hodgkin.

ABSTRACT

INTRODUCTION:

The HTLV-1 is the first human oncogenic retrovirus that was isolated for the first time. Later on, it was proven that the virus of the leukemic lymphoma of human T cells (HTLV-1), was the causing agent of the leukemia /lymphoma of adult cells T (ATL). The HTLV-1 is more common in Japan and The Caribbean than in Latin America including Peru. The HTLV-1 belongs to a family of human retroviruses with positive tropism because of the CD4 molecule of the white cells. These cancer inductive viruses, modify the mechanism of the infected cell to rise its own life and growth. During these procedures the viruses interfere with

¹ Médico Anatómo-Patólogo del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital EsSalud III Emergencias

the mechanism of control of the cell, allowing its abnormal growth, genetic alterations and malignant. When it affects the skin, it could resemble a fungoid mycosis (micro abscesses of Pautrier are frequent) or an lymphoma of a remarkable cell Ki-1+.

PRESENTATION OF THE CASE:

We present the case of a 88 year old male patient with Non-Hodgkin lymphoma/leukemia beginning at cutaneous level. He is a patient of the Pathology department at Edgardo Rebagliati Martins Hospital with HTLV-1 positive. He started up with cutaneous injuries clinically classified as soriasis with genelarized fine laminated desquamations, and cutaneous looking nodules and softening in folds.

The patient evolves with intense pruritus, injuries in plaques increased in face, desquamations and erythema, armpit and groin exudation. A HTLV-1 test is run and has a positive diagnosis.

Having this result, a BAAF of a left lateral cervical nodule is made, having as a result a Non-Hodgkin cutaneous lymphoma process.

RESULTS:

The diagnosis of the Non-Hodgkin cutaneous lymphoma process was done based on the cell morphology. Among the key confirmatory techniques, serology for the detection of anti-HTLV-I and Ii antibodies stands out. This case is presented due to its cutaneous manifestations which were the main cause of the consult on the first place, and that together with the suggestive findings that a leukemic/ Lympho proliferative process; makes the dermatologist take action right away.

CONCLUSION:

The usefulness of the Aspiration Biopsy with Cold water in the study of lymphomas was showed, which is a very controversial topic. For many others, this topic can't be diagnosed by a smear test.

PALABRAS CLAVES:

Leucemia linfoma de células T del adulto. HTLV-I. Linfoma no Hodking.

INTRODUCCION:

El HTLV-1 (Human T Cell Leukemia type 1) es el primer retrovirus oncógeno humano que fue aislado por vez primera

en dos pacientes con un tipo de linfoma cutáneo (Sezary/micosis fungoide) en el año 1980. Más tarde se demostró que el *virus del linfoma leucemia de células T humanas (HTLV-1)* era el agente causal de la Leucemia/linfoma de células T del adulto (ATL).

El virus 1 de la leucemia de células T (HTLV-1), al igual que el virus del SIDA (VIH 1 o 2) pertenece a la familia de los retrovirus humanos y a la subfamilia Oncovirinae. La partícula viral está formada por una nucleocápside icosaédrica que contiene el genoma viral formado por una cadena sencilla de ARN, existiendo dos copias por partícula viral. Estos virus tienen tropismo positivo por la molécula CD4 de ciertas células blancas, es decir, éstas últimas junto con los tejidos o componentes linfoides (amígdalas, bazo, ganglios, células dendríticas foliculares centrales germinales, y placas de Peyer intestino) son el blanco principal de estas infecciones virales, por lo que se explica la falta de respuesta inmunológica inicial, así como la presencia de interleucinas que interfieren con la Ig gama Th1.^{1,5} Tiene un genoma de aproximadamente 9000 pb. Estos virus inductores de cáncer, alteran la maquinaria de la célula infectada para promocionar su propia sobrevivencia y crecimiento, durante estos procesos ellos interfieren con el mecanismo de control normal de la célula, permitiendo su crecimiento anormal, alteraciones genéticas y malignidad.

El virus ha sido secuenciado y sujeto a intenso examen biológico molecular, con resultados que lo involucran con el importante evento de inmortalización de los linfocitos. Los genes de este virus no son homólogos de oncogenes celulares y no hay evidencias que sugieran mutagénesis por inserción, estos genes alteran la expresión de una variedad de genes celulares y lo hacen alterando las características de crecimiento de la célula huésped asociado a linfoproliferaciones benignas o a linfomas y leucemias.

Es importante mencionar algunos de los eventos de la infección viral de las células T, tales como la influencia de esta infección sobre las proteínas mayores involucradas en la fase G0-G1 del ciclo celular y el efecto que causa la infección viral sobre la fase S del ciclo en el camino patológico de los receptores de la interleukina-2 (IL2).⁶

Los receptores en la superficie de la célula que funcionan como vías para el HTLV-1 no están aún bien determinados, pero se conoce que éste puede infectar las células productivamente e iniciar los cambios, moleculares mediante una proteína viral reguladora denominada TAX la cual no sólo activa la expresión de los genes HTLV sino que también es capaz de inducir la expresión inapropiada de los genes celulares involucrados en la proliferación celular, es decir actuar como un potente transactivador de sets de genes específicos, pero por otro lado también

se puede comportar como un trans-represor de otro grupo de genes celulares. Esta proteína TAX es inhibidora de la proteína supresora de tumores p16.⁶

Se supone también que otros factores adicionales podrían estar involucrados en el proceso completo de leucemogénesis, insinuándose en algunos casos la posibilidad de algún otro factor viral en estos eventos.

Al igual que el HIV, el HTLV-1 se propaga por transmisión vertical durante la lactancia materna, el parto o de manera infrecuente, a través de la placenta. La transmisión horizontal puede ser a través del empleo de agujas contaminadas (más importante en la transmisión de HTLV-2), por transfusión sanguínea con componentes celulares y por contacto sexual de hombre a mujer, hombre a hombre y raramente de mujer a hombre. Aproximadamente, entre 0,1 a 1% de pacientes desarrollan paraparesia espástica tropical y entre 1 a 4% desarrollan linfoma/leucemia de células T del adulto, permaneciendo la mayoría asintomáticos.⁸

El HTLV-1 es más común en Japón y en el Caribe que en los Estados Unidos. En algunas áreas de Japón, es responsable de alrededor de la mitad de los casos de linfomas no Hodgkin. La incidencia estimada para la población general es 0,025% en Estados Unidos, 8 entre 3 a 6% en Trinidad, Jamaica y otras islas caribeñas 9,10 y 30% en Miyazaki al sur de Japón. En Sudamérica, la prevalencia varía entre 2 a 5% en la población en general en Tumaco (Colombia), Bahía (Brasil) y Chíncha (Perú). Los estudios realizados entre trabajadoras sexuales de nuestro país, muestran una prevalencia de 25% en Callao, 13,4% en Cuzco, 4,2% en Iquitos y 7% en Lima.

Se han descrito 4 modalidades clínicas: 1) leucemia, subtipo agudo caracterizado por un curso agresivo, presencia de células pleomórficas de estirpe T madura y frecuente compromiso cutáneo, organomegalia e hipercalcemia; 2) linfoma, también de curso agresivo pero sin evidencia de un cuadro leucémico y menor incidencia de hipercalcemia; 3) crónica, caracterizada por lesiones cutáneas y linfocitosis T, que suele mantenerse estable durante meses o años y 4) latente o "smoldering", generalmente asintomática o bien con manifestaciones cutáneas y/o pulmonares que frecuentemente se catalogan erróneamente como lesiones "inespecíficas" y recuentos en sangre periférica normales.

En las leucemias/linfomas causadas por HTLV-1, los hallazgos físicos predominantes son compromiso de ganglios linfáticos, de médula ósea, infiltración leucémica de la piel en más de la mitad de los casos, manifestaciones leucémicas en sangre periférica, hepatoesplenomegalia y una evolución agresiva de la enfermedad. El tiempo de sobrevida medio

es de seis meses y la respuesta a la quimioterapia es generalmente pobre. El HTLV-1 también puede intervenir en las leucemias/linfomas de células T de evolución más crónica, siendo estos procesos malignos anatomopatológicamente o clínicamente indistinguibles de la leucemia linfocítica crónica de células T y las micosis fungoides/síndrome de Sézary. Cuando afecta a la piel, puede recordar una micosis fungoides (son frecuentes los microabscesos de Pautrier) o un linfoma anaplásico de célula grande Ki-1⁺. Se identifica reordenamiento clonal de los genes de los TCR y se detecta el genoma del virus HTLV-1 (human T-cell lymphotropic virus) integrado en todos los casos.

Las leucemias linfocíticas agudas ocurren predominantemente en la población pediátrica; se relacionan con mutaciones cromosómicas y tienen manifestaciones de insuficiencia de la médula ósea de pocos meses de evolución, como anemia, hemorragia e infecciones. La hepatoesplenomegalia es frecuente.

La infección por HTLV-1 se ha asociado, asimismo, a varias entidades no neoplásicas, como trastornos neurodegenerativos crónicos, mielopatía (paraparesia espástica tropical), neumonía intersticial y uveítis, polimiositis y dermatitis infecciosa en niños. Así mismo, cada vez hay un mayor número de evidencias de que el HTLV-1 estaría relacionado a enfermedades infecciosas; así, incrementaría el riesgo de desarrollar estrongiloidiasis, lepra dermatitis infecciosa y sarna noruega.

La prevención de la propagación del virus de linfoma y leucemia de células T humanas (HTLV-1) podría tener un mayor impacto en la prevención del linfoma no Hodgkin en lugares del mundo en donde este virus es común, como Japón y algunas regiones del Caribe. Las mismas estrategias que se utilizan para prevenir la propagación del VIH podrían también ayudar a controlar el HTLV-1.

PRESENTACION DEL CASO:

Paciente varón de 80 años de edad viudo, natural del Cuzco proveniente de Lima.

Antecedentes Médicos: Hipertensión arterial crónica en tratamiento con enalapril, glaucoma bilateral en tratamiento con Timolol. ¿Psoriasis? En tratamiento con Autelin y corticoide tópico diagnosticado hace 6 años.

Antecedentes quirúrgicos: Apendicectomía hace 20 años. Colectomía más eventración el año 1996. Niega transfusiones, alergias, riesgo genético o familiar. Niega alergias, o crianza de animales. Refiere dieta completa.

Tiempo de enfermedad: 6 años aproximadamente.

Forma de inicio: insidiosa

Curso: Crónico

Signos y síntomas principales: Eritema difuso y descamación

Relato: Paciente con diagnóstico de psoriasis hace 6 años (aparentemente solo diagnóstico clínico) presenta eritrodermia y eosinofilia persistentes, asociado a prurito intenso desde hace dos años.

Además desarrolla adenopatías cervicales, axilares e inguinales poco definidos.

Funciones biológicas: Apetito normal, sed normal, orina: polaquiuria, sueño: insomnio, peso: Conservado.

Paciente despierto lúcido, desorientado, en aparente regular estado general, colaborador, piel: fascies leonina, eritrodérmica, descamación laminar fina generalizada, nódulos de aspecto subcutáneos, maceración en pliegues.

Examen físico: Cabeza: normal; cuello: normal. Tórax: normal. Corazón: ruidos cardiacos rítmicos, no soplos. Pulmones: Murmullo vesicular pasa bien por ambos campos pulmonares. Abdomen blando depresible, no doloroso, ruidos hidroaéreos presentes. Puntos renoureterales (+) Puño percusión lumbar (-). Linfáticos: adenopatías cervicales, axilares e inguinales. Sistema osteoarticular: rangos articulares conservados. Neurológico: No focalización ni signos meníngeos.

Evolución: Evolucionan con prurito intenso, lesiones en placas incrementadas en cara, con descamación y eritema, exudación en axilas e ingles.

Exámenes auxiliares

HTLV I-II reactivo (método Elisa)

Orina: Densidad 1025, reacción ácida. Proteínas: negativo. Sangre (+). Sedimento: Leucocitos 5-6 /campo. Hematíes: 2-20 / campo. DHL: 472 U/l (v.n. 240-480) Calcio: 4.22 mEq/L (v.n. 4.3-5.1) Fósforo: 2.90 mg/dl (v.n. 2.7-4.5). Beta-2-microglobulina: 4.34 (v.n. 0.8-2.2). Hemograma: Leucocitos: 9.07 (10/UL); Neutrófilos: 2.77; Linfocitos: 3.39; Monocitos: 0.94; Eosinófilos: 1.91; Basófilos: 0.06; Glóbulos rojos: 4.83. Plaquetas: 191.

Ecografía de partes blandas de la región clavicular derecha con presencia de nódulos sólidos de 14x9mm, supraclavicular izquierda con adenopatías de 14x13mm.

Urocultivo: negativo. Velocidad de sedimentación: 10mm / Hora (v.n. 0-10 mm/H). HVB Ag superficie: 0.02 (no reactivo). HVB core total: 0.21 (no reactivo). HVC: 1.44 reactivo

Ecografía de riñones con ecos centrales y parenquimales sin cambios significativos. Vejiga regular repleción, de paredes normales. Próstata de 38x28x27mm. No residuo vesical.

RPR: Negativo.

ASO: Negativo.

Se realiza BAAF de nódulo cervical lateral izquierdo mal definido.

RESULTADO:

El diagnóstico citológico es de **Proceso Linfoma no Hodgking cutáneo.**

Fig. 1. Vista panorámica del extendido citológico obtenido mediante BAAF que demuestra celularidad correspondiente al tejido subcutáneo evidenciado por las células adiposas y un infiltrado celular entre ellas (H.E. 10X).

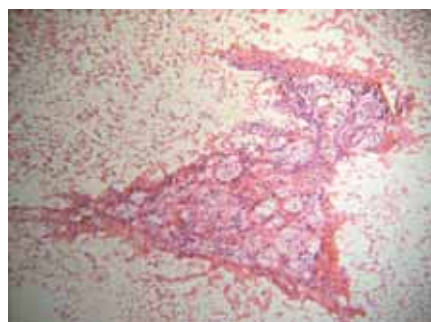


Fig 2. Extendido citológico obtenido mediante BAAF del área subcutánea, muestra denso componente celular con tendencia granulomatosa mal definida y pérdida de la citomorfología normal de la grasa. (H.E. 10X).

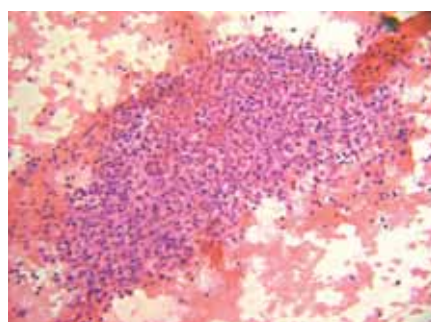


Fig 3. Extendido citológico obtenido mediante BAAF con mediano aumento para demostrar la presencia de algunas células redondas grandes de núcleo vesiculoso pálido que uniformemente comprometen todo el campo citológico y que guardan cierta regularidad citomorfológica (H.E.20X)

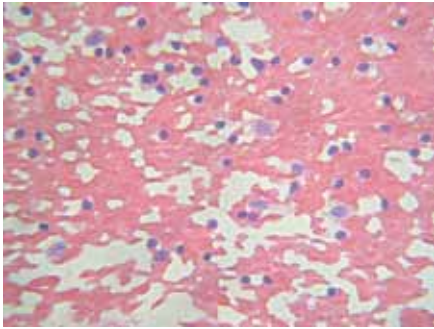


Fig 4. Extendido citológico con presencia de numerosas células atípicas redondas de cromatina pálida y con frecuentes figuras mitóticas (H.E. 20X).

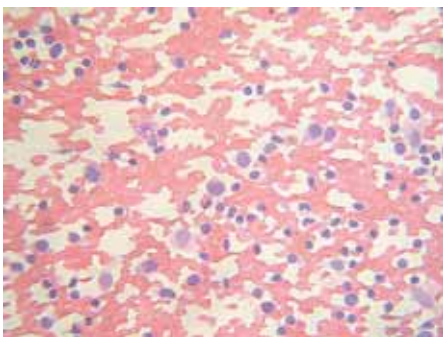


Fig 5. Imagen con mayor acercamiento demuestra células tumorales con morfología cerebroide, cromatina pálida y repliegues y hendiduras nucleares (H.E. 40X)

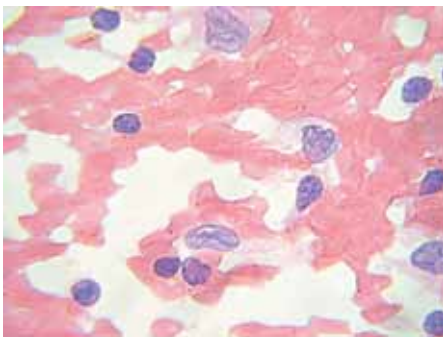
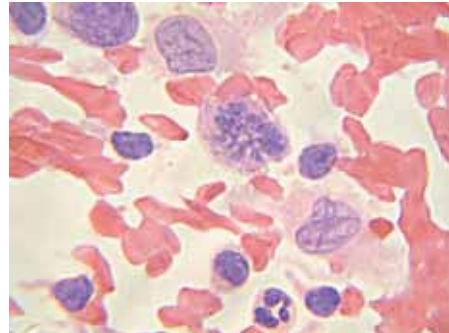


Fig 6. Extendido citológico que muestra linfocitos tumorales malignos de aspecto cerebroide con cromatina pálida y repliegues nucleares. También se evidencia una figura mitótica anormal (H.E. 100X)



DISCUSION:

Presentamos el caso de un paciente varón de 80 años que desde hace 6 años presenta lesiones cutáneas catalogadas como psoriasis clínicamente, sin embargo el cuadro persiste con eritrodermia y eosinofilia persistentes, asociándose a prurito intenso desde hace dos años, con linfadenopatía asintomática. Las lesiones se describieron como descamaciones laminares finas generalizadas, nódulos de aspecto subcutáneos y maceración en pliegues. Evoluciona con prurito intenso, lesiones en placas incrementadas en cara, con descamación y eritema, exudación en axilas e ingles, haciéndose un examen de HTLV I-II con diagnóstico positivo. Con este panorama se realiza una BAAF de un nódulo cervical lateral izquierdo mal definido que se respondió como proceso linfoma no Hodgking cutáneo.

Las manifestaciones cutáneas que fueron la causa principal de la consulta no fueron catalogadas en primera instancia como un linfoma para actuar con rapidez. El estudio de este tipo de paciente debe incluir, además del análisis hematológico, histopatológico e inmunohistoquímico, la serología para HTLV-1 por ser un agente muy relacionado con este tipo de cuadros en nuestro país.

Este estudio presenta a la LLTA como un proceso linfoproliferativo T maduro que incide en la patología neoplásica linfoide en Perú y que es importante tener presente para diferenciarlo del resto de los procesos linfoproliferativos que afectan la piel. La importancia de su detección radica en el pronóstico ominoso de las modalidades de LLTA aguda y de la mayoría de las formas de linfomas, y también por las implicancias epidemiológicas, debido a su asociación etiopatogénica a un agente viral.¹⁰ Las características clínicas y de laboratorio en nuestro paciente con LLTA es similar a las descritas en Japón, Caribe y en otros países sudame-

ricanos, a excepción de la edad de presentación que en los japoneses y en el Caribe o inmigrantes del Caribe a Inglaterra y/o en los restantes países sudamericanos fue alrededor de los 59, y en el resto de Sudamérica entre 38 y 43, en este caso fue de 80 años.

El diagnóstico de proceso linfoma no Hodgkin cutáneo se realizó en base a la morfología celular. Entre las técnicas confirmatorias claves, destacaron la serología para la detección de anticuerpos anti-HTLV-I y II.

Presentamos este caso por sus manifestaciones cutáneas floridas, que fueron la causa principal de la consulta, y que, en conjunto con los hallazgos sugestivos de un proceso leucémico/linfoproliferativo lleva, especialmente al dermatólogo, a actuar con rapidez.

Podemos concluir diciendo que el HTLV-1 contribuye a la linfomagénesis por transformación de la maquinaria molecular de la célula huésped para desregular el crecimiento y sobrevida de la célula. Se hace necesario detectarlo, identificarlo y caracterizarlo y continuar estudiándolo en casuísticas mayores que nos permitan determinar su prevalencia y el rol del HTLV-1 en el linfoma de células T periférico extraganglionar en nuestra población.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329(14): 987-94.
2. Ando Y, Nakano S, Saito K, et al: Transmission of adult T-cell leukemia retrovirus (HTLV-1) from mother to child: Comparison of bottle-fed with breast-fed babies. *Jpn J Cancer Res* 1987; 78:322-324.
3. Armitage et al. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphoma: clinical features of the major histologic subgroups. Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 16 (8): 2780-95, 1998.
4. Blank A. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Southwest Colombia. HTLV, Truths and Questions. Edit Zaninovic 1996; 266-71.
5. Blattner W, Kalynarama V, Robert-Guroff M, Lister T, Galton D, Sarin Pet al. The human type-C retrovirus, HTLV, in blacks from the Caribbean region and relationship to adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Cancer* 1982; 30: 257-64.
6. Guerrero I, Velazco R, Rodriguez W. Genotipo del Virus HTLV-I Detectado por PCR en Linfoma de Células T Periférico: Reporte de un caso. *Acta Cancerológica*. Vol. 30. Nº 1. Julio 2000.
7. Cevallos R, Denis F, Verdier M, Leonard G, Evans L, Barriga J, et al. A survey for antibodies to human retrovirus (HIV-1, HIV-2, HTLV-I) in Ecuador. Sixth International Conference on AIDS. Vol 2. San Francisco, California. Schering Corporation; 1990:228.
8. Blas M, Bravo F, Castillo W, Cairampoma R, Cabrera J, Gotuzzo E. Sarna noruega y paraparesia espástica tropical en pacientes infectados con HTLV-1. Reporte de 3 casos y discusión de la literatura. *Rev. Soc. Per. a Med. Inter.* 16(3) 2003.
9. Actualidad en infecciones de transmisión sexual de etiología viral. Digna Llorente-Molina D, Cedeño-Llorente S, Guzmán J, Fuentes P. *Archivos de Medicina*. Vol. 5. No. 2:2. 2009.
10. Cabrera M, Labra S, Meneses P, Matutes E, Cartier L, Ford A y Greaves M. Leucemia linfoma T del adulto en Chile. Estudio clínico-patológico y molecular de 26 pacientes. *Rev. Méd. Chile*. 127 n.8 Santiago ago. 1999.