

Leucemia/linfoma de células T del adulto asociado al virus linfotrópico humano tipo 1. Presentación de cuatro casos con enfermedad de inicio cutáneo y revisión de la literatura.

Elizabeth Ball de Picón, Yosely Moreno, Bernardino Tachón, Yasmín Ordoñez, Marisela Morales.

Servicio de Dermatología. Laboratorio Dermatopatología. Hospital Universitario de Caracas, Escuela Luis Razetti. Instituto de Hemato-Oncología, Universidad Central de Venezuela.

Resumen

La leucemia/linfoma de células T del adulto es una enfermedad maligna de linfocitos T CD4+ maduros infectados con el virus linfotrópico humano tipo I. El presente trabajo es un estudio descriptivo de cuatro pacientes con leucemia/linfoma de células T del adulto asociados al virus VLTH-1, que presentaron lesiones cutáneas como manifestación inicial de su enfermedad. Algunos de estos pacientes fueron diagnosticados erróneamente como micosis fungoides. El virus linfotrópico humano tipo I se transmite por mecanismos similares al virus de la inmunodeficiencia humana. En nuestro país y otros países de América Latina, no se realiza de rutina el descarte el virus en donantes de sangre. Estos casos son los primeros publicados en Venezuela con enfermedad de inicio cutáneo. El objetivo de este trabajo es alertar al dermatólogo y familiarizarlo con las características clínicas e histopatológicas de esta enfermedad relativamente desconocida en nuestro medio.

Palabras clave: Linfoma/Leucemia de células T del adulto (LLCTA), virus linfotrópico humano tipo I (VLTH-1), micosis fungoides (MF).

Leukemia/lymphoma of T cells in adults associated with human lymphotropic virus type 1. Presentation of four cases with initial cutaneous presentation and literature review.

Abstract

Adult T cell leukemia/lymphoma is a malignant proliferation of mature CD4+ T lymphocytes infected with the human T cell lymphotropic virus type I. This study describes the clinico-pathological features of four patients with adult T cell leukemia/lymphoma associated with human T cell lymphotropic virus. These patients presented themselves with skin lesions as the initial manifestation of the disease. A few of them were initially misdiagnosed as mycosis fungoides. Transmission occurs in a manner similar to that described for HIV. In our country and other countries of Latin America, the virus is not routinely screened in blood donors. The present cases are the first ones published in Venezuela with skin lesions as the first clinical sign. The aim of this paper is to alert dermatologists regarding the clinical and histopathological features of this relatively unknown disease in Venezuela.

Key words: Adult T cell leukemia/lymphoma, human T cell lymphotropic virus type I, mycosis fungoides.

Introducción

La leucemia/linfoma de células T del adulto (LLCTA) es una enfermedad linfoproliferativa maligna de linfocitos T CD4+ maduros infectados con el virus linfotrópico humano tipo I (VLTH-1). Ocurre con alta frecuencia en áreas donde la infec-

ción es endémica: Japón, África, Malasia, Caribe y el sureste de Estados Unidos. Recientemente se ha descrito en Sur América: Colombia, Brasil, Chile, Argentina y Uruguay¹⁻³. El VLTH-1 fue el primer retrovirus patogénico humano aislado descubierto en 1980 por Poiesz y Gallo⁴. Gessain asoció el virus con

la paraparesia espástica tropical o mielopatía asociada al VLTH-1^{2,4}. Los individuos infectados desarrollan anticuerpos contra el virus y se convierten en portadores de por vida, con un riesgo del 1% al 4% de desarrollar alguna de las manifestaciones de la enfermedad. La LLCTA ocurre con más frecuencia en personas de 40 a 60 años, lo que sugiere que el período de latencia puede ser tan largo como 30 a 50 años.

El virus se integra en forma aleatoria al genoma del huésped. Contiene genes comunes a todos los retrovirus, pero además contiene una región de 1,6 kb designada pX. Esta región codifica el producto del gen tax (p40TAX), una proteína reguladora que produce la activación de muchos genes virales y celulares (transactivación) lo cual estimula la expresión de oncogenes y citoquinas^{1,7}. Esta proteína p40TAX es fundamental en la proliferación y transformación neoplásica de los linfocitos T CD4+^{5,6}.

La transmisión del virus ocurre en forma similar al VIH: por contacto sexual, transfusión sanguínea, compartir agujas o jeringas contaminadas. La transmisión intrauterina es muy rara; la transmisión vertical ocurre por exposición perinatal y por la lactancia materna sobre todo cuando es prolongada^{2,3}. La transmisión por transfusiones es menos eficiente que la del VIH, se calcula que 1 unidad de sangre completa positiva para el virus infecta al 50-60% de los receptores³. La seropositividad del virus en bancos de sangre de Europa y Estados Unidos es baja (0,005%-0,0046%)^{2,4}, mientras que en Latinoamérica es variable: 0,0032% en Buenos Aires y alrededor del 1% en Brasil, Perú, Paraguay y Trinidad y Tobago². Estudios epidemiológicos en el área del Caribe, demuestran que la prevalencia de seropositividad para el virus aumenta con la edad, es mayor en mujeres sobre todo de bajo estrato socio-económico y se correlaciona con historia de transfusiones². La infección por el virus VLTH-1 se considera una enfermedad de transmisión sexual y se detecta en el semen y secreción cervical de personas infectadas, la transmisión es mucho más eficiente del hombre hacia la mujer. La seropositividad aumenta en grupos con prácticas sexuales de alto riesgo y se asocia con otras enfermedades de transmisión sexual^{2,3,6}. En usuarios de drogas intravenosas la seroprevalencia varía entre el 0,4 y el 53%^{7,8}.

Los criterios diagnósticos de LLCTA asociada al VLTH-1 son los siguientes:

1. Neoplasia maligna de linfocitos T citológica y/o histológicamente comprobada.
2. Linfocitos T anormales en sangre periférica excepto en la forma linfomatosa. Los linfocitos malignos incluyen las típicas «células en flor» y linfocitos T pequeños maduros con núcleo hendido o lobulado.
3. Serología positiva para el anticuerpo anti-VLTH-1.
4. Demostración de clonalidad del DNA proviral del VLTH-1^{9,10}. Existen cuatro formas de presentación clínica: forma latente, crónica, linfomatosa y aguda¹⁰.

Forma latente: el recuento de linfocitos es normal y puede presentar 5% o más linfocitos anormales en sangre periférica, puede haber lesiones cutáneas o pulmonares. Ausencia de linfadenopatías, compromiso visceral, óseo, ascitis o derrame pleural. Calcemia normal. LDH no mayor de 1,5 veces el valor normal.

Forma crónica: ocurre una linfocitosis absoluta con más de 5% de linfocitos T anormales en sangre periférica. Puede presentarse linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, lesiones en piel y pulmón. Calcio normal y LDH hasta 2 veces por encima del valor normal superior.

Forma linfomatosa: linfadenopatía histológicamente comprobada, ausencia de linfocitosis y menos del 1% de linfocitos anormales en sangre periférica.

Forma aguda: se presentan manifestaciones leucémicas, linfadenopatías y tumores extranodales. En estas dos últimas formas clínicas el pronóstico es pobre, con una sobrevida media de 11,6 meses. Las formas crónica y latente tienen un curso más indolente. La rata de sobrevida a los 2 y 5 años es del 30% y 12% respectivamente¹⁰.

La terapia combinada con agentes citotóxicos ha producido tasas de respuesta del 20% al 45%, pero la respuesta usualmente dura pocos meses¹¹. Recientemente se han utilizado otros tratamientos tales como la combinación de interferón alfa y zidovudina, así como anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor de la interleukina-2¹².

El presente trabajo es un estudio descriptivo de cuatro pacientes con LLCTA asociados al VLTH-1 quienes presentaron lesiones cutáneas como manifestación inicial. El objetivo es alertar al dermatólogo y familiarizarlo con las características clínicas e histopatológicas de esta enfermedad relativamente desconocida en nuestro medio.

Pacientes y métodos

Desde octubre de 1998 hasta septiembre de 2003, se evaluaron los pacientes con linfoma cutáneo primario o con infiltración cutánea secundaria a linfomas extracutáneos en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas, en conjunto con la unidad de Hemato-Oncología del MSDS. A los pacientes se les realizó historia clínica y examen físico, estudio histopatológico e inmunohistoquímico de lesiones en la piel, laboratorio y estudios complementarios para evaluar la extensión de la enfermedad y determinar si se trataba de un linfoma cutáneo primario o secundario de acuerdo a criterios ya conocidos¹⁴. El estudio histopatológico con la tinción de hematoxilina/eosina se procesó en el Laboratorio de Dermatopatología del Hospital Universitario de Caracas. El estudio inmunohistoquímico se practicó en biopsias de piel fijadas en formalina y sumergidas en parafina mediante el método ya conocido de la avidina-streptavidina-inmunoperoxidasa, utilizando un panel de anticuerpos monoclonales para linfocitos T y B (CD45Ro, CD3, CD30,

CD20, CD79A); dicho estudio se efectuó en el Instituto Anatomopatológico José Antonio O' Daly de la Universidad Central de Venezuela.

La detección de anticuerpos para VLTH-1 en suero se investigó mediante el método de ELISA y la prueba confirmatoria mediante la técnica de Western Blot, en el Instituto de Inmunología Clínica de la Universidad Central de Venezuela. Los frotis de sangre periférica teñido con el método de Wright-Giemsa, se estudiaron en el Instituto de Hemato-Oncología del MSDS.

Resultados

De un total de 80 pacientes con lesiones cutáneas de linfoma primario o secundario evaluados entre octubre de 1998 y septiembre del 2003, se presentaron 4 casos (5%) de LLCTA asociados al VLTH-1, dos del sexo femenino y dos del sexo masculino, en la quinta década de la vida, con una edad promedio de 52,5 años. Dos pacientes naturales de Colombia con más de 20 años viviendo en Venezuela y dos casos procedentes del estado Vargas que negaron viajes a zonas endémicas del Caribe.

Caso N° 1

Paciente masculino de 54 años de edad, natural de Colombia y procedente de Caracas. Se presenta con lesiones en piel, hipertermia nocturna, diaforesis y pérdida de peso de un mes de evolución, acompañado posteriormente de hiporexia, malestar general, mialgias, artralgias, ojo rojo derecho, disminución de agudeza visual, odinofagia y rinorrea anterior. Niega uso de drogas ni transfusiones. Al examen físico: fototipo de piel IV, pápulas, nódulos y tumores, infiltrados, de consistencia dura, localizados en tronco, brazos, dorso de muñecas, palmas y plantas. Placas eritemato-violáceas infiltradas en axilas e ingles. Nódulos en pabellones auriculares y mejillas. Adenopatías renitentes de 2 cm, móviles, no dolorosas y bilaterales en el cuello, axilas e ingles. Bazo e hígado no palpables.

Laboratorio: leucocitosis ($13.400/\text{mm}^3$) con neutrofilia (76%). Transaminasas elevadas: TGO=121 U/L, TGP=313 U/L, Fosfatasa alcalina: 96 U/L, LDH: 716 ULI. Hipercalcemia.

Estudio histopatológico de biopsia de piel: epidermis sin modificaciones, escaso epidermotropismo de linfocitos, edema en dermis papilar y denso infiltrado mononuclear nodular y difuso constituido por linfocitos de núcleos grandes, pleomórficos que se extienden a dermis reticular. Escasos eosinófilos y neutrófilos. Inmunohistoquímica: Infiltración por linfocitos, la mayoría de los cuales presentaron inmunomarcaje positivo para CD3 y CD45Ro y negativo para CD20, CD79A y CD30.

Otros estudios: biopsia de médula ósea: infiltración por linfocitos grandes. Serología VLTH-1: positivo, confirmada por la técnica de Western-Blot. Frotis de sangre periférica: linfocitos de núcleos grandes, polilobulados. Evaluación por el servicio de Oftalmología: probable uveítis e infiltración del nervio óptico.

Diagnóstico: Forma aguda de LLCTA asociada a VLTH-1. Intervalo prediagnóstico de 1 mes.

Tratamiento: poliquimioterapia (esquema HIPERCIVATE) y metotrexate intratecal. La enfermedad progresa a pesar del tratamiento y el paciente fallece.

Caso N°2

Paciente masculino de 50 años de edad, natural de Cartagena, Colombia y procedente de Caracas. Se presenta con nódulos y tumores eritematosos infiltrados, algunos cubiertos con costra necrótica, generalizados, de 4 meses de evolución (Figura 1). Ausencia de adenopatías y hepatoesplenomegalia.

Laboratorio: leucocitosis mayor de $50.000/\text{mm}^3$, LDH: 339 U/L.

Estudio histopatológico de biopsia de piel: epidermotropismo de linfocitos atípicos aislados o formando microabscesos de Pautrier. Denso infiltrado que se extiende a dermis profunda constituido por linfocitos grandes y medianos, pleomórficos, de núcleos polilobulados (Figura 2). Inmunohistoquímica: Infiltración de la dermis por linfocitos que presentaron inmunomarcaje positivo para CD45Ro y CD3.

Otros estudios: TAC tórax-abdomen y pelvis: adenopatías peripancreáticas y paraaórticas izquierdas menores de 10 mm. Frotis de sangre periférica: aumento de linfocitos, algunos hendidos con presencia de nucleolo. Aspirado de médula ósea: sin evidencia de infiltración linfomatosa. Citometría de flujo de sangre periférica: inmunofenotipo correspondiente a trastorno linfoide de células T colaboradoras con co-expresión de receptor de IL-2. Serología positiva para VLTH-1 mediante la técnica de Western Blot.

Diagnóstico: forma aguda de LLCTA. Intervalo prediagnóstico de 5 meses. Se indica tratamiento con poliquimioterapia. El paciente fallece por progresión de la enfermedad.

Fig. 1: Histopatología. Linfocitos atípicos formando microabscesos de Pautrier en epidermis.

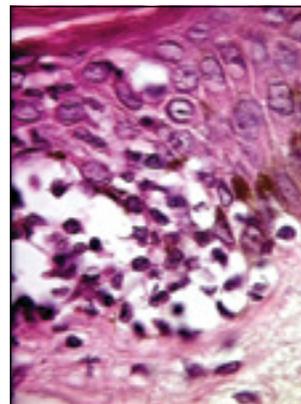
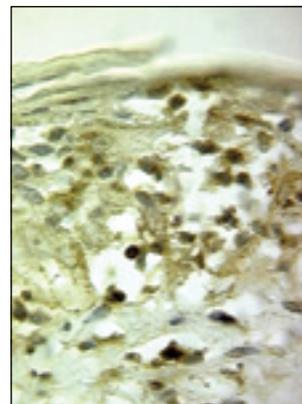


Fig. 2: Inmunohistoquímica. Inmunotinción positiva de linfocitos en epidermis para CD45Ro.



CASO N° 3

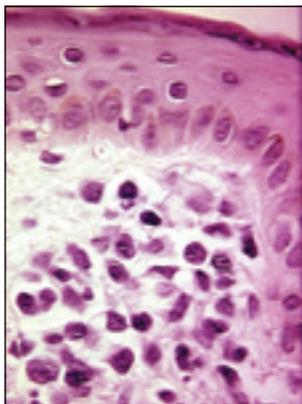
Paciente femenina de 53 años de edad, natural de Caracas, procedente del estado Vargas, consulta por tres lesiones infiltradas en brazo de 1 año de evolución. Antecedente de hermana fallecida por LLCTA un año antes a la cual cuidó durante su enfermedad. Al examen físico: piel fototipo II, placa tumoral de 4 x 4 cm de diámetro de forma perfectamente redondeada y bien delimitada, color rosado (Figura 3) con dos pápulas satélites eritematosas en dorso del antebrazo izquierdo, tercio distal. Ausencia de adenopatías o visceromegalia. Exámenes de laboratorio y hematología completa dentro de límites normales.

Fig. 3. Placa tumoral redondeada, bien delimitada, rosada, en antebrazo derecho.



Estudio histopatológico de biopsia de piel: epidermis atrófica, escasos focos de epidermotropismo de linfocitos atípicos. Dermis infiltrada en toda su extensión por denso y difuso infiltrado de linfocitos atípicos de núcleos grandes y pleomórficos, cromatina granular, algunos con nucleolo prominente. El infiltrado se extiende hasta el pánículo adiposo (Figura 4). Inmunohistoquímica: infiltración de epidermis y dermis por linfocitos positivos para los antígenos CD3 y CD45Ro, negativos para CD30 y EMA.

Fig.4. Histopatología. Linfocitos grandes, atípicos, algunos con núcleos de contornos polilobulados en dermis papilar.



Otros estudios: TAC tóraco-abdomino-pélvica: adenopatías axilares bilaterales de 0,5 cm.

La paciente fue diagnosticada como micosis fungoides (lesión tumoral) y se inició radioterapia local. Sin embargo, en vista de los antecedentes familiares epidemiológicos se realizó serología para VLTH-1 que resultó positiva por el método de ELISA, confirmada por la técnica de Western Blot. Un año y 4 meses posterior a la apa-

rición de las lesiones en piel, presentó debilidad, astenia, fiebre, diaforesis y pérdida de peso. Adenopatías cervicales y axilares bilaterales. Aparición de múltiples lesiones pápulo-nodulares eritematovioláceas en tórax y extremidades. Leucocitosis, anemia, plaquetopenia, elevación de LDH. En el frotis de sangre periférica presencia de linfocitos atípicos de contorno polilobulado.

Diagnóstico: Fase aguda de LLCTA.

Tratamiento: Poli quimioterapia. La paciente fallece por sepsis 18 meses posterior a la aparición de las lesiones en piel.

CASO N°4

Paciente femenina de 53 años de edad, natural y procedente del estado Vargas quien presentaba placas eritematodescamativas en región frontal, cuero cabelludo y cuello, de dos años de evolución. En enero de 2003 aparecen pápulas, placas y nódulos en tórax y región lumbar. Posteriormente, placas húmedas, rezumantes en región submamaria e inguinal bilateral. Niega uso de drogas intravenosas, transfusiones sanguíneas, dos hijos aparentemente sanos y 7 parejas sexuales durante su vida.

Examen físico: Piel fototipo II. Paciente en buenas condiciones generales. Placas eritematosas con descamación laminar, rezumantes y algunas costras en cuero cabelludo, línea de implantación del pelo, cuello y tórax anterior (Figura 5). Placas eritematosas, infiltradas, excoriadas y con secreción purulenta en regiones submamarías e inguinales. En tórax y abdomen múltiples nódulos rosados, lisos, brillantes y bien delimitados (Figura 6). En la región lumbar izquierda tumor ulcerado ovalado de aproximadamente 18 x 8 cm (Figura 7). No se evidenciaron linfadenopatías ni visceromegalia.

Laboratorio: leucocitosis 22.000/mm³ con neutrofilia (82%). Hipoalbuminemia. Transaminasas: SGOT: 70 U/L, SGPT: 186 U/L, LDH 429.

Frotis de sangre periférica: linfocitos grandes con núcleos de contorno polilobulado con aspecto de células en flor.

Fig.5. Placas eritematosas descamativas en cuero cabelludo, frente, mejillas y cuello.



Fig. 6. Tumor rosado, liso, brillante en mama derecha.



Fig. 7. Tumor ovalado de 18 x 8 cm de superficie ulcerada con cambios de radiodermatitis en piel perilesional.



Estudio histopatológico de biopsia de piel: epidermis con pequeños focos de epidermotropismo. Dermis infiltrada difusamente por linfocitos grandes y medianos, de núcleos pleomórficos, polilobulados. Inmunohistoquímica: infiltración por linfocitos que presentan inmunotinción positiva para CD45Ro y CD3. Ausencia de inmunomarcaje para CD20 y CD30.

Biopsia de médula ósea: sin evidencia de infiltración. Serología positiva para VLTH-1 por método de ELISA, confirmada por Western Blot.

Diagnóstico: LLCTA en su forma crónica de presentación. La paciente se negó a recibir tratamiento.

Discusión

La infección por VLTH-1 es una epidemia global, que afecta de 10 a 20 millones de individuos en el mundo¹⁵. En áreas de alta endemicidad como Japón, la tasa de prevalencia puede ser tan elevada como 15% de la población general³. La seroprevalencia se incrementa con la edad y es mayor en mujeres que en hombres. En América Latina la asociación entre VLTH-1 y LLCTA fue reconocida por Pombo de Oliveira en Brasil¹⁶ y Blank en Colombia¹⁷. En el Instituto Nacional de Cáncer en Lima Perú, de 300 nuevos casos de linfoma no Hodgkin

detectados cada año, al menos 10% están asociados al VLTH-1². Un estudio prospectivo de 132 casos de síndromes linfoproliferativos crónicos en Chile evidenció que el tipo de trastorno linfoproliferativo de células T más frecuentemente observado fue LLCTA asociado a VLTH-1 (48%)¹⁸. En el presente estudio observamos que 5% de todos los pacientes con linfoma cutáneo primario o secundario evaluados en un período de 5 años presentaron un cuadro clínico de LLCTA.

La edad de aparición: quinta década de la vida, coincide con los reportes de la literatura y evidencia que el período de incubación de la enfermedad es largo. Sin embargo, se han reportado casos en menores de 30 años^{19,20}. Ninguno de los pacientes reportados en el presente trabajo refirió uso de drogas por vía intravenosa o transfusiones de sangre. En el tercer caso, la paciente tenía el antecedente de una hermana que falleció por esta enfermedad y a la cual cuidó hasta su muerte, sin embargo, la literatura indica que no se transmite por contacto casual y los trabajadores de la salud que cuidan a pacientes infectados sólo deben tener precaución con la exposición percutánea con sangre contaminada por el virus^{3,4}. Suponemos entonces que el contagio de ambas hermanas podría haber sido por vía materna (lactancia materna) o por contacto sexual con una pareja infectada.

Para el dermatólogo la importancia de conocer esta entidad radica en que hasta 77% de los casos de LLCTA presentan infiltración cutánea con linfocitos T malignos, con un cuadro clínico e histológico similar a la micosis fungoides¹. En particular, la forma latente de la enfermedad tiene manifestaciones predominantemente cutáneas y un curso clínico indolente antes de pasar a la fase aguda, agresiva y terminal, como ocurrió con el caso número 3. De hecho, antes del descubrimiento de virus VLTH-1, casos de LLCTA eran erróneamente diagnosticados como micosis fungoides¹. Sin embargo, la entidad se considera una leucemia con linfoma asociado, aún en la forma latente, motivo por el cual no se incluye en la clasificación de linfomas cutáneos primarios¹⁴. Se ha reportado la asociación entre VLTH-1 y sobreinfección por *Strongyloides stercoralis*, sarna Noruega, coinfección con VIH, artritis y uveítis².

Además de las pápulas, nódulos y tumores, otras manifestaciones cutáneas se han asociado a esta enfermedad tales como xerosis, dermatitis seborreica, sarna noruega, folliculitis *decalvans* del cuero cabelludo, dermatitis infectiva y prurigo¹⁹. En los cuatro pacientes descritos llama la atención la gran infiltración, circunscripción y brillo de las lesiones, así como la variedad en el número y extensión de las mismas: desde lesiones extensas y generalizadas (casos 1, 2 y 4) hasta lesiones inicialmente circunscritas a una región anatómica (caso 3). Predominaron las pápulas, nódulos y tumores ulcerados o no. El cuarto caso presentó una dermatitis de aspecto psoriasiforme en áreas seborreicas y compromiso de los pliegues axilares e inguinales con sobreinfección bacteriana y micótica. El caso 1 presentó además ampollas durante la etapa de reagudización de su enfermedad.

Con respeto a las formas clínicas de LLCTA observadas en nuestros pacientes, los casos 1 y 2 presentaron desde el inicio la forma aguda, el caso 3 debutó con la forma latente y en el curso de pocos meses desarrolló la forma leucémica aguda. El caso 4 permanece estable en la forma crónica desde hace 2 años hasta el momento de presentar este reporte. No observamos la forma linfomatosa. Shimomaya y col, en su casuística de 818 casos en Japón encontró que 57% presentó la forma aguda, 19% linfomatosa, 18,5% forma crónica y 5,5% la forma latente¹⁰. El estudio chileno de Cabrera y col, con una muestra de 26 pacientes, observó 46% con la forma aguda, 23% con la linfomatosa, y 15% de los casos con las formas crónica y latente¹⁸.

Estudios recientes de virología molecular e inmunología del virus han demostrado la importancia de la respuesta inmune del huésped en reducir el riesgo de adquirir la enfermedad y explican por qué algunos individuos infectados con el virus desarrollan enfermedad severa, mientras que la mayoría permanece como portadores asintomáticos durante toda la vida²¹.

Clásicamente la histopatología de la LLCTA se describe como infiltrados cutáneos caracterizados por un infiltrado denso de linfocitos pleomórficos, de núcleos hiperlobulados llamados células en flor. La morfología nuclear en flor es más notable en el frotis de sangre periférica. También pueden observarse linfocitos pequeños y linfocitos grandes binucleados similares a las células de Reed Sternberg con prominente nucleolo eosinófilo. Las mitosis son frecuentes. La distribución del infiltrado puede ser liquenoide, perivascular superficial y profunda o nodular y difusa. En ocasiones el infiltrado es más masivo que en la micosis fungoides. El compromiso de la epidermis por los linfocitos T malignos resulta en rasgos histológicos que simulan a la micosis fungoides o al Síndrome de Sézary. Algunos autores han encontrado marcado epidermotropismo de los linfocitos T, mientras que otros como Jaffe y col, observaron un compromiso casi exclusivamente de la dermis profunda y del subcutáneo por las células malignas^{22,23}. Se han reportado microabscesos de Pautrier en menos de 50% de los casos de LLCTA²⁴. En los pacientes reportados en el presente estudio los cambios epidérmicos fueron variables: acantosis o adelgazamiento de la epidermis, grados variables de epidermotropismo desde escasos linfocitos atípicos individuales o formando pequeños grupos de dos o tres linfocitos, hasta verdaderos microabscesos de Pautrier. Un caso presentó focos de necrosis epidérmica coincidiendo con la aplicación del esquema de poliquimioterapia y aparición de lesiones ampollares. En todos los casos, el infiltrado ocupó masivamente la dermis y en algunos casos el pánículo adiposo, planteándose el diagnóstico diferencial con micosis fungoides en etapa tumoral o con linfomas difusos de células grandes. Se observaron sin embargo, linfocitos más pleomórficos, de mayor tamaño que en mi-

cosis fungoides, con núcleos de contorno más irregular y polilobulado en vez de cerebriformes. Al igual que en micosis fungoides, el infiltrado de linfocitos atípicos se acompañó en ocasiones de eosinófilos.

Una vez desarrollado el cuadro de LCCTA, la enfermedad es incurable y usualmente mortal a corto plazo. Un estudio en 53 pacientes determinó que los niveles de LDH, calcio sérico y proteínas totales presentaban una estrecha relación predictiva con la supervivencia de estos pacientes²⁵. Las causas de muerte más frecuentes son infección debido a la inmunosupresión y progresión a pesar del tratamiento²⁵. De los cuatro pacientes presentados, 3 fallecieron por infección secundaria o falta de respuesta al tratamiento.

En conclusión, la leucemia/linfoma de células T del adulto es una entidad relativamente desconocida en nuestro país por especialistas no relacionados con la hematología. Para el dermatólogo tiene especial importancia por la alta frecuencia de manifestaciones cutáneas en todas las formas clínicas de la enfermedad, que a veces constituyen la forma de presentación inicial.

Existen pocos estudios de prevalencia del virus en Venezuela. Merino y col, reportaron una prevalencia de 6,8% en población aborigen¹³. Loreto encontró una baja prevalencia de anticuerpos en población de alto riesgo (0,59%) aún cuando esa cifra fue estadísticamente significativa al compararla con la prevalencia en población de bajo riesgo (0,6%), concluyendo que en vista de que el virus no se detecta en menores de 19 años ni en amerindios, la prevalencia de infección en Venezuela debe ser baja²⁶. Sin embargo, como lo demuestran los casos presentados, la enfermedad está presente en nuestro país. Es posible que haya un sub-registro y que la entidad sea mucho más frecuente, teniendo en cuenta que la inmigración a Venezuela de personas procedentes del área del Caribe y otras regiones de América del Sur ha persistido en los últimos años. Es preocupante el hecho de que no se realice serología para VLTH-1 y 2 de rutina a todos los donantes de sangre en Venezuela y en otros países de América Latina. En Venezuela se realiza el despistaje del virus en donantes de sangre del Banco de Sangre del Hospital Vargas pero no en otros bancos de sangre. Llama la atención que dos de los casos provenían del estado Vargas, uno de los puertos más importantes del país.

Si sólo 1 a 4% de los pacientes infectados con el virus desarrollan la enfermedad y en 3 años hemos detectado cuatro casos en nuestro servicio, es muy posible que el porcentaje de pacientes con serología positiva para el virus sea significativo. Es recomendable realizar más estudios de prevalencia serológica en donantes de sangre, población de alto riesgo y población general. Igualmente, el dermatólogo debe estar atento y sospechar la enfermedad en pacientes con lesiones en piel sugestivas de linfoma cutáneo pero que presenten manifestaciones sistémicas y compromiso del estado general.

Referencias

1. Lessin SR, Vowels BJ, Rook AH. Retroviruses and Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Dermatologic Clinics* 1994;12(2):243-253.
2. Gotuzzo E, Arango C, de Queiroz-Campos A, Isturiz RE, et al. Human T-Cell Lymphotropic Virus-I in Latin America. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14(1):211-39.
3. Center for Disease Control and Prevention and the U.S.P.H.S. Working Group. Guidelines for Counseling Persons Infected with Human T-Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) and Type II (HTLV-II). *Ann Intern Med* 1993;118(6):448-454.
4. Poesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type-C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Nat Acad Sci* 1980;77:7415-7419.
5. Zucker-Franklin D. The Role of Human T Cell Lymphotropic virus Type I Tax in the Development of Cutaneous T cell Lymphoma. *Annals New York Academy of Sciences* 2001;941:87-96.
6. Kajiyama W, Kashiwagi S, Ikematsu H, Hayashi J, Nomura H, Okochi K. Intrafamilial Transmission of Adult T Cell Leukemia Virus. *J Infect Dis* 1986;154(5):851-857.
7. Dourado I, Andrade T, Carpenter C, Galvao-Castro B. Risk Factors for Human T Cell Lymphotropic Virus Type I among Injecting Drug Users in Northeast Brazil: Possibly Greater Efficiency of Male to Female Transmission. *Mem Inst Oswaldo Cruz Rio de Janeiro* 1999;94(1):13-18.
8. Barmak K, Harhaj E, Grant C, Alefantis T, Wigdahl B. Human T cell leukemia virus type I-induced disease: pathways to cancer and neurodegeneration. *Virology* 2003;308(1):1-12.
9. Yamaguchi K, Watanabe T. Human T lymphotropic virus type-I and adult T-cell leukemia in Japan. *Int J Hematol* 2002;76(Suppl 2):240-45.
10. Shimomaya M and Members of the Lymphoma Study Group (1984-87). Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Br J Haematol* 1991;79:428-437.
11. Siegel RS, Gartenhaus RB, Kuzel TM. Human T-Cell lymphotropic- I-associated leukemia/lymphoma. *Curr Treat Options Oncol* 2001;2(4):291-300.
12. Bazarbachi A, Hermine O. Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma: current strategy and future perspectives. *Virus Res* 2001;78(1-2):79-92.
13. Merino F, Guroff R, Clark J, Bundo-Bracho M, Blattner WA, Gallo RC. Natural antibodies to human T cell leukemia-lymphoma virus in health Venezuelan population. *Int J Cancer* 1984;34:501-506.
14. Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al. EORTC Classification for Primary Cutaneous Lymphoma. A Proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 1997;90:354-371.
15. Edlich RF, Arnette JA, Williams FM. Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I). *J Emerg Med* 2000;18(1):109-19.
16. Pombo de Oliveira MS, Matutes E, Farnadas LC, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Brazil and its relation to VLTH-1. *Lancet* 1990;336:987-990.
17. Blank A, Zaninovic V. Leucemia/Linfoma de Células T del Adulto. Hospital Universitario del Valle. Cali, Colombia. *Rev VIS* 1990;18:85-90.
18. Cabrera ME, Marinov N, Guerra C, et al. Síndromes linfoproliferativos crónicos en Chile. Estudio prospectivo de 132 casos. *Revista Médica de Chile* 2003;131(3):291-298.
19. Do Valle Francesconi AC, Galhardo Gutierrez MC, Leite Celestino MC, et al. Adult T Cell Leukemia/Lymphoma associated with HTLV-I infection in a Brazilian adolescent. *Rev. Inst. Med trop S. Paulo* 2001;43(5):283-286.
20. Barbosa HS, Bittencourt AL, Barreto de Araujo I, et al. Adult T cell leukemia/lymphoma in northeastern Brazil: a clinical, histopathologic and molecular study. *J Acquir Immune Def Syndr* 1999;21:65-71.
21. Brick WG, Nalamolu Y, Jillella AP, Burgess RE, Kallab AM. Adult T-cell leukemia/lymphoma: a rare case in the USA and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2002;43(1):127-32.
22. Kadin ME, Kamoun M. Nondermic Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *Human Pathology* 1982;13(8):691-93.
23. Jaffe ES, Cossman J, Fisher RI. Immunologic, pathologic and clinical analysis of peripheral T cell lymphoma. *Blood* 1981;(Suppl 1):160a.
24. Cutaneous Infiltrates lymphomatous and leukemic. In: *Skin Pathology*. David Weedon 2nd edition. 2002 Churchill Livingstone.
25. Shimamoto Y, Suga K, Nishimura J, Nawata H, Yamaguchi M. Major Prognostic Factors of Japanese Patients with Lymphoma-Type Adult T-Cell Leukemia. *Am J Hematol* 1990;35:232-237.
26. Loreto O. Estudio seroepidemiológico de la infección por el virus VLTH-1 (Virus tipo 1 linfotrópico de células T humanas en Venezuela) UCV. *Revista de la Facultad de Medicina*. Instituto de Inmunología. Caracas. Diciembre 1989.