

DESORDEN LINFOPROLIFERATIVO DE CÉLULAS T CD4 ASOCIADO AL VIRUS EPSTEIN BARR PRIMARIO DE OREJA

CD4 T CELL LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER ASSOCIATED WITH THE PRIMARY EAR EPSTEIN BARR VIRUS

Brady E. Beltran^{1,2}, Esther Cotrina³, Jhony De La Cruz-Vargas²

RESUMEN

En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2016 se reconocen dos entidades cutáneas relacionadas con el EBV: el desorden linfoproliferativo tipo Hydroa vaciniforme y el linfoma extraganglionar NK / T de células nasales. Se han informado casos raros de linfoma T primario CD8 cutáneo EBV positivo. Estas proliferaciones linfoides no encajan en ninguno de los dos linfomas clásicos relacionados con EBV. Presentamos un caso único de un trastorno linfoproliferativo de células T primario cutáneo-CD4-cutáneo asociado con el virus de Epstein-Barr que afecta los oídos bilaterales con curso indolente y recaída posterior en la piel de la lengua y el tronco.

Palabras clave: EBV; CD4; Linfoma; Piel; Oreja. (fuente: DeCS BIREME)

ABSTRACT

Two cutaneous entities related to EBV are recognized in the 2016 World Health Organization (WHO) classification: Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder and Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Rare cases of EBV primary cutaneous CD8-positive T lymphomas have been reported. These lymphoid proliferations do not fit into any of the two classical EBV-related lymphomas. We report a unique case of an Epstein-Barr Virus-associated Primary Cutaneous –CD4-positive T-Cell Lymphoproliferative Disorder affecting the bilateral ears with indolent outcome and subsequent relapse on the tongue and trunk skin.

Key words: EBV; CD4; lymphoma; Skin; Ear. (source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

El linfoma cutáneo primario representa un grupo heterogéneo de tumores malignos¹. La clasificación de los linfomas cutáneos de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) es la primera ampliamente aceptada y está destinada a permitir un mayor grado de consistencia al diagnosticar estos tumores¹.

El virus de Epstein-Barr (VEB) es un virus oncogénico implicado en algunos linfomas cutáneos primarios. Entre estos, el desorden linfoproliferativo tipo Hydroa vaciniforme y el linfoma extranodal natural (NK) /

células T, tipo nasal, son los más representativos. Sin embargo, se han notificado casos esporádicos de trastornos linfoproliferativos cutáneos asociados al VEB, la mayoría de ellos con un fenotipo CD8².

Presentamos un caso de trastorno linfoproliferativo cutáneo primario asociado al VEB con afectación de pabellones auriculares y lengua con comportamiento clínico indolente.

REPORTE DE UN CASO

Un hombre peruano de 58 años fue evaluado en el Hospital Nacional Eduardo Rebagliati Martins, Lima,

¹ Departamento de Oncología-Radioterapia, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-Perú.

² Facultad de Medicina, Universidad Ricardo Palma, Lima-Perú.

³ Departamento de Enfermería Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

Citar como: Brady E. Beltran, Esther Cotrina, Jhony De La Cruz-Vargas. Desorden linfoproliferativo de células T CD4 asociado al virus Epstein Barr primario de oreja. [Artículo de Revisión].2018;18(2):78-82. DOI 10.25176/RFMH.v18.n2.1289

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

© Los autores. Este artículo es publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma. Este es un artículo de Open Access distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citadas. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe

Perú. El paciente endosó un curso de 10 años de placas de crecimiento lento en ambos pabellones auriculares. No se informaron síntomas B Según el paciente, las lesiones cutáneas fueron extirpadas varias veces por un dermatólogo local, con recidivas posteriores. Cuatro años después de la aparición de las lesiones de la oreja, el paciente notó un agrandamiento de la lengua junto con una erupción malar bilateral sin prurito. En este momento, el paciente fue visto por un dermatólogo que sospechó un diagnóstico de síndrome de Melkersson Rosenthal y lo trató con dapsona, triamcinolona y minociclina durante tres años con una mejoría leve de sus síntomas. Dos años más tarde, el paciente notó lesiones de placa en el cuello y el tórax sin prurito. El examen físico reveló un paciente con un ECOG 0 y placas de la piel en ambos pabellones auriculares (Foto1) junto con una lengua geográfica ampliada con surco marcado (Foto 2). Además, se observaron múltiples placas cutáneas en áreas bilaterales malaras, cuello y tronco. No se observaron cicatrices ni ulceraciones.

El hemograma completo reveló glóbulos blancos 9,600 / mm³ (rango normal: 4500-11000), linfocitos 1,230 / mm³ (1000 a 4500 / mmm³), hemoglobina 16 g / dl (11,7 g / dl-13,8 g / dl) y plaquetas 214,000 / mm³ (rango normal 150,000-350,000 / mm³). El nivel de lactato deshidrogenasa fue de 220 UI / l (rango normal de 120-230 UI / l). La beta-2-microglobulina fue de 2.5 mg / l (0.8-3.0 mg / l). Las pruebas de función renal y hepática fueron normales. Fue seronegativo para VIH, HTLV-1 y hepatitis B y C. Las exploraciones de tomografía computarizada del cuello, tórax, abdomen y pelvis con contraste intravenoso y biopsia de médula ósea no encontraron áreas adicionales de la enfermedad. El paciente comenzó el tratamiento con PUVA más interferón alfa a una dosis de 9 millones de unidades IV tres veces por semana, informando enfermedad estable durante un año

Se realizaron biopsias de piel, las cuales revelaron un infiltrado linfohistiocítico perivascular y perianexial superficial y profundo estaba presente. Los linfocitos infiltrantes eran de tamaño pequeño a mediano y presentaban atipia citológica leve. No se observó epidermotropismo (gráfico 3,4). La necrosis no fue vista. Los estudios inmunohistoquímicos revelan que el infiltrado está compuesto por una mezcla de células T CD3-positivas y células B CD20-positivas. Los linfocitos atípicos expresaron predominantemente CD3 y CD4. Numerosos linfocitos CD8-positivos más pequeños también estuvieron presentes. Los linfocitos atípicos también fueron positivos para CD5 y TCR-BF1. Alrededor del 50% de las células atípicas dieron positivo para PD-1. Células raras etiquetadas con CXCL-13. Los linfocitos fueron negativos para CD10 y solo las células raras fueron positivas para bcl-6. Un estudio de

hibridación in situ para EBER reveló un gran número de células positivas. El diagnóstico de patología final fue el trastorno linfoproliferativo cutáneo asociado al VEB.



Figura 1. Afectación del pabellón auricular derecho por el Linfoma T CD4 VEB (+).



Figura 2. Lengua geográfica como resultado de afectación de lengua por el linfoma T CD4 VEB (+).

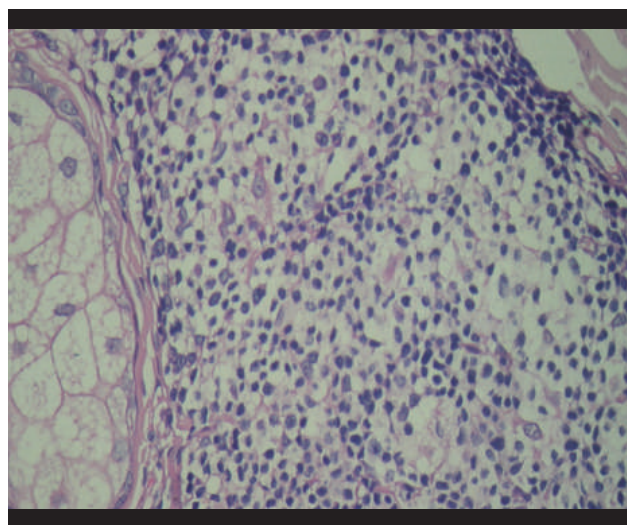


Figura 3. Biopsia piel. Infiltrado linfohistiocítico perivascular y perianexial superficial y profundo estaba presente.

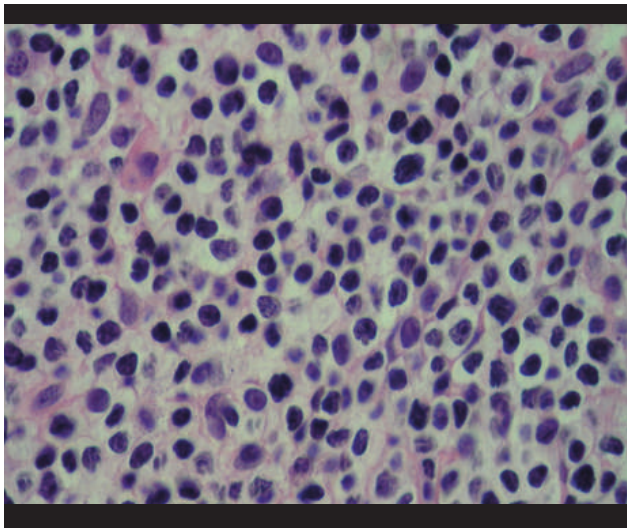


Figura 4. Biopsia piel. Los linfocitos infiltrantes eran de tamaño pequeño a mediano y presentaban atipia citológica leve. No se observó epidermotropismo.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Dos entidades cutáneas relacionadas con el EBV se reconocen en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016^{3,4,5}: desorden linfoproliferativo tipo *Hydroa vaciniforme* (DLHV) y linfoma de células NK / T extranodal de tipo nasal. DLHV se define como un linfoma cutáneo de células T EBV que se presenta en niños y adultos jóvenes⁶. Los pacientes tenían un edema facial típico y erupción vesiculopapular recurrente seguido de ulceración y formación de costras. Se trata de una proliferación monoclonal con fenotipo predominante CD8⁺⁷ pero el fenotipo de células NK podría estar presente en el 30% de los casos y mostraría un buen pronóstico⁸⁻¹². Solo se han descrito casos raros de fenotipo de células T CD4⁺^{12,13}. Recientemente, Quintanilla Martínez et al. lo describió con amplio espectro clínico, generalmente un curso clínico prolongado y riesgo de progresión a enfermedad sistémica¹².

El linfoma extranodal de células NK / T, tipo nasal, es un linfoma positivo para EBV con fenotipo de células NK, y algunas presentan un fenotipo de células T citotóxicas¹⁴. El linfoma extraganglionar de células NK/T, tipo nasal, con afectación cutánea es un linfoma muy agresivo con una mediana de supervivencia de 12 meses¹⁵⁻¹⁸.

Una de las proliferaciones linfoides cutáneas primarias indolentes que deben considerarse en el diagnóstico diferencial es. linfoma cutáneo primario / cutáneo de linfocitos T CD4 pequeño / mediano (PCSM-TCL). Esta es una entidad provisional en la clasificación WHO-EORTC de linfomas cutáneos. Generalmente se presenta con placas solitarias o tumores en la cabeza, el cuello o el tronco. Pueden ocurrir lesiones cutáneas multifocales. Tiene una evolución clínica favorable³⁻⁵. Histológicamente, estos procesos se caracterizan por

una proliferación de linfocitos de tamaño pequeño/ mediano con morfología pleomórfica, así como una mezcla de linfocitos reactivos e histiocitos¹⁹⁻²¹. Reordenamiento del gen del receptor de células T clonal se ha detectado en la mayoría de los casos (22). Los linfocitos son generalmente CD3-positivos, CD4-positivos con pérdida ocasional de los marcadores de células T pan^{1,5,22-25}. No se ha informado asociación con EBV en estos casos.

Una entidad estrechamente relacionada con el fenotipo CD4 es el llamado linfoma de células T primario helper folicular. Los casos informados muestran infiltrados linfoides dérmicos difusos caracterizados por células T y B mezcladas en proporciones relativamente iguales, la presencia de células linfoides atípicas de mediano a grande en proporciones variables, la ausencia de epidermotropismo y la expresión de marcadores de TFH²⁶. Los pacientes presentaron múltiples pápulas difusas, pequeñas placas y nódulos, que predominan en el tronco, las extremidades y la cabeza y el cuello, sin síntomas sistémicos. La clonalidad de las células T se encontró y mostró un curso indolente. Esta entidad puede estar relacionada con PCSM-TCL y no se han informado casos EBV positivos²⁶.

Dos casos de linfoma cutáneo primario EBV con curso indolente fueron informados por Park et al. Los dos pacientes presentaron linfomas cutáneos primarios de células T CD8 con VEB cutáneo con evolución clínica prolongada. Los pacientes tenían lesiones cutáneas ulceradas y masivas en las extremidades sin afectación sistémica. La anatomía patológica mostró infiltrados linfoides perivasculares y periappendageal superficiales y profundos densos, positivos para CD3 y CD8 y negativos para CD56 y CD30. EBER fue positivo en todas las células y la reordenación del gen del receptor de células T monoclonal estaba presente². Este informe mostró un subtipo especial y raro de EBV + linfoma cutáneo de células T, con una tendencia a localizarse en la piel de las extremidades y tiene un curso clínico indolente². Nuestro caso difiere de estos casos informados en el fenotipo del infiltrado junto con los sitios anatómicos primarios de afectación.

Finalmente, la llamada proliferación linfoide denominada Linfoma acral CD8, una entidad CD8-positiva que también debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial^{3,27-29}. La mayoría de los casos reportados son hombres con manifestaciones clínicas dermatológicas que incluyen pápulas y nódulos eritematosos mal definidos, a menudo con un curso indolente y afectación de la oreja²⁷⁻²⁹. El examen histopatológico de la piel muestra un denso

infiltrado linfoide difuso en la dermis con una zona de preservación que separa el infiltrado de la epidermis subyacente sin evidencia de necrosis, ulceración, angiocentrismo o angiodestrucción²⁷⁻²⁹. El fenotipo mostrado por los linfocitos infiltrantes en nuestro caso, junto con la detección de células EBER positivas, no se consideran características típicas de esta proliferación.

CONCLUSIÓN

Describimos una proliferación linfoide CD4 indolente, peculiar y no reportada previamente, de la piel, asociada con EBV, con localización primaria en las orejas y la cara. Nuestro caso no se ajusta a las descripciones clínicas y patológicas típicas de proliferaciones/linfomas linfoides asociados al EBV o proliferaciones linfoides indolentes previamente reportadas de la piel.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-3785.
2. Park S, Lee DY, Kim WS, Ko YH. Primary cutaneous Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoproliferative disorder-2 cases with unusual, prolonged clinical course. *Am J Dermatopathol*. 2010 Dec;32(8):832-6
3. Cazzola M. Introduction to a review series: the 2016 revision of the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2361-4
4. Lim MS, de Leval L, Quintanilla-Martinez L. Commentary on the 2008 WHO classification of mature T- and NK-cell neoplasms. *J Hematop* 2009;2:65-73.
5. Slater DN. The new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas: a practical marriage of two giants. *Br J Dermatol* 2005;153:874-880.
6. Cho KH, Kim CW, Heo DS, et al. Epstein-Barr virus-associated peripheral Tcell lymphoma in adults with hydroa vacciniforme-like lesions. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(3):242-7.
7. Barrionuevo C, Anderson VM, Zevallos-Giampietri E, et al. Hydroa-like cutaneous T-cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular genetic study of 16 pediatric cases from Peru. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2002;10(1):7-14.
8. Doeden K, Molina-Kirsch H, Perez E, Warnke R, Sundram U. Hydroa-like lymphoma with CD56 expression. *J Cutan Pathol*. 2008;35(5):488-94.
9. Kawa K, Okamura T, Yagi K, Takeuchi M, Nakayama M, Inoue M. Mosquito

Contribuciones de autoría: Los autores participaron en la generación, redacción y aprobación final del artículo original.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés en la publicación de este artículo.

Recibido: 29 de diciembre del 2017

Aprobado: 16 de marzo del 2018

Correspondencia: Brady E. Beltrán

Dirección: INICIB, Universidad Ricardo Palma

Celular: 999539061

Correo: bgr Brady@hotmail.com

- allergy and Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disease. *Blood*. 2001;98(10):3173-4.
10. Xu Z, Lian S. Epstein-Barr virus-associated hydroa vacciniforme-like cutaneous lymphoma in seven Chinese children. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(5):463-9.
11. Iwatsuki K, Satoh M, Yamamoto T, et al. Pathogenic link between hydroa vacciniforme and Epstein-Barr virus-associated hematologic disorders. *Arch Dermatol*. 2006;142(5):587-95.
12. Quintanilla-Martinez L, Ridaura C, Nagl F, Sáez-de-Ocariz M, Durán-McKinster C, Ruiz-Maldonado R, Alderete G, Grube P, Lome-Maldonado C, Bonzheim I, Fend F. Hydroa vacciniforme-like lymphoma: a chronic EBV+ lymphoproliferative disorder with risk to develop a systemic lymphoma. *Blood*. 2013 Oct 31;122(18):3101-10
13. Lee HY, Baek JO, Lee JR, Park SH, Jeon IS, Roh JY. Atypical hydroa vacciniforme-like Epstein-Barr virus associated T/NK-cell lymphoproliferative disorder. *Am J Dermatopathol*. 2012;34(8):e119-24
14. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-3785.
15. Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJ, et al. CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol*. 2004;15:1097-1108.
16. Chan JK, Sin VC, Wong KF, et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood*. 1997;89:4501-4513.
17. Cheung MM, Chan JK, Lau WH, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol*. 1998;16:70-77.

18. Natkunam Y, Smoller BR, Zehnder JL, et al. Aggressive cutaneous NK and NK-like T-cell lymphomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 12 cases. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:571-581
19. Friedmann D, Wechsler J, Delfau MH, et al: Primary cutaneous pleomorphic small T-cell lymphoma: A review of 11 cases—The French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Arch Dermatol* 131:1009-1015, 1995
20. Beljaards RC, Meijer CJ, Van der Putte SC, et al: Primary cutaneous T-cell lymphoma: Clinicopathological features and prognostic parameters of 35 cases other than mycosis fungoides and CD30-positive large cell lymphoma. *J Pathol* 172:53-60, 1994
21. Scarabello A, Leinweber B, Ardigo M, et al: Cutaneous lymphomas with prominent granulomatous reaction: A potential pitfall in the histopathologic diagnosis of cutaneous T- and B-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol* 26:1259-1268, 2002
22. Beltraminelli H, Leinweber B, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous CD4+ small-/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a cutaneous nodular proliferation of pleomorphic T lymphocytes of undetermined significance? A study of 136 cases. *Am J Dermatopathol* 2009;31:317-322
23. Leinweber B, Beltraminelli H, Kerl H, Cerroni L. Solitary small-to medium-sized pleomorphic T-cell nodules of undetermined significance: clinical, histopathological, immunohistochemical and molecular analysis of 26 cases. *Dermatology* 2009;219:42-47.
24. Grogg KL, Jung S, Erickson LA, McClure RF, Dogan A. Primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a clonal T-cell lymphoproliferative disorder with indolent behavior. *Mod Pathol* 2008;21: 708-715.
25. Rodríguez Pinilla SM, Roncador G, Rodríguez-Peralto JL, Mollejo M, García JF, Montes-Moreno S, et al. Primary cutaneous CD4 small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma expresses follicular T-cell markers. *Am J Surg Pathol* 2009;33:81-90.
26. Battistella M, Beylot-Barry M, Bachelez H, Rivet J, Vergier B, Bagot M. Primary Cutaneous Follicular Helper T-cell Lymphoma: A New Subtype of Cutaneous T-cell Lymphoma Reported in a Series of 5 Cases. *Arch Dermatol*. 2012 ;148(7):832-9.
27. Petrella T, Maubec E, Cornillet-Lefebvre P, et al. Indolent CD8+ lymphoid proliferation of the ear. A distinct primary cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1887.
28. Beltraminelli H, M'ullegger R, Cerroni L. Indolent CD8+ lymphoid proliferation of the ear: Aphenotypic variant of the small-medium pleomorphic cutaneous T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol* 2009; 37: 81.
29. Suchak R, O'Connor S, McNamara C, Robson A. Indolent CD8+ lymphoid proliferation on the face: part of the spectrum of primary cutaneous small-/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma or a distinct entity? *J Cutan Pathol* 2009; 37: 977

Indizado en:

latindex

<http://www.latindex.org/latindex/ficha?folio=14280>




The image shows the cover of the journal 'Revista de la Facultad de Medicina Humana'. The top part features the journal title and a logo. Below that is a photograph of a modern building. The bottom section is a blue and green graphic with search engine logos (Latindex, Scopus, Crossref, Google, PEDIS) and the text 'FACULTAD DE MEDICINA' and 'Universidad Ricardo Palma'. The issue information '2018 Vol.18 No.2' is visible in the bottom right corner.