

Neoplasia de células dentríticas plasmocitoides blásticas y lepra. ¿Asociación o coincidencia?

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm and leprosy.
Association or coincidence?

Javier Consigli,^{1,2} Susana Pereyra,¹ Gustavo Ponssa,¹ Carina Martínez¹ y Jorge Llenas^{1,2}

RESUMEN

La neoplasia de células dentríticas plasmocitoides blásticas es una entidad de baja incidencia originada en las células precursoras de las células dentríticas plasmocitoides o tipo 2, anteriormente llamada linfoma de células blásticas NK. Afecta principalmente a adultos entre la quinta y séptima década de la vida, aunque hay casos descritos en niños y adolescentes. Presentamos un paciente masculino de 87 años con este diagnóstico, quien además presentó baciloscopia intensamente positiva para bacilos de *Mycobacterium leprae* con una mejoría importante de las lesiones al instaurar tratamiento para lepra multibacilar (*Dermatol. Argent.*, 2014, 20 (4): 271-274).

Palabras clave:

*linfoma cutáneo,
lepra.*

ABSTRACT

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm is an entity with low incidence which originates in plasmacytoid or type 2 dendritic cell precursors and was formerly known as blastic NK cell lymphoma. It mainly affects adults in the fifth to seventh decades of life, although cases have been described in children and adolescents. Herein we report an 87-year-old male patient diagnosed with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, who in addition had an intensely positive skin smear for *Mycobacterium leprae* bacilli and whose lesions improved noticeably following treatment for multibacillary leprosy (*Dermatol. Argent.*, 2014, 20 (4): 271-274).

Keywords:

*cutaneous lymphoma -
leprosy.*

Fecha de recepción: 23/06/2014 | Fecha de aprobación: 07/08/2014

¹ Servicio de Dermatología, Hospital Córdoba

² Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba

Correspondencia: Javier Consigli. Rivadavia 57, 1º piso (CP 5000), Córdoba. consigliaranda@gmail.com



FOTO 1. Imagen clínica del paciente al momento del ingreso.

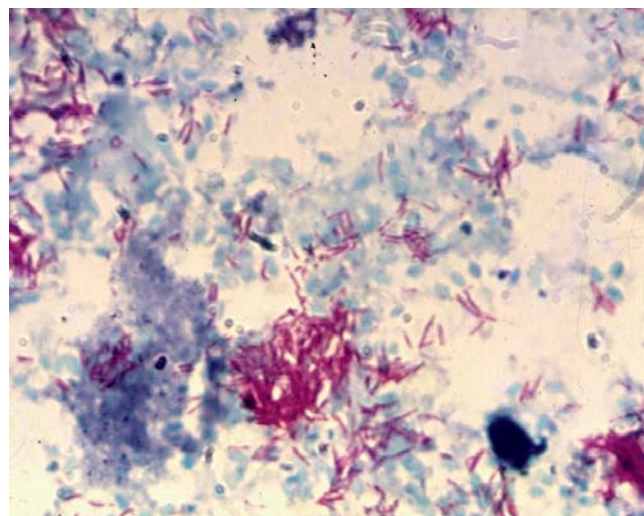


FOTO 2. Baciloscopia intensamente positiva.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 87 años de edad, quien fue derivado por el Servicio de Hematología por presentar múltiples lesiones nodulares y otras tumorales violáceas de 1 a 10 cm de diámetro, algunas con centro necrótico y costroso, indoloras, diseminadas en cabeza, tronco y raíz de miembros, de 4 meses de evolución (foto 1). En la cara producían aspecto de facies leonina.

Ocho meses antes el paciente había sido asistido en otro nosocomio por un accidente automovilístico, con fractura de huesos de la nariz y herida cortante en el miembro superior. Se le había efectuado una ecografía abdominal que no reveló anormalidades. Seis meses atrás habían comenzado a aparecer las lesiones cutáneas, al principio maculosas, que progresaron en extensión, por lo que consultó en otra institución y se le efectuó baciloscopia de las lesiones, lóbulo de oreja, antebrazo, cara y mucosa nasal, que informó entre 10 y 100 bacilos homogéneos por campo (++++). Un estudio histopatológico de una biopsia de piel informó proceso linfoproliferativo. Dos semanas después de esa consulta se lo internó por síndrome anémico y por presentar un hematoma subcapsular esplénico, efectuándosele drenaje de cavidad peritoneal sin esplenectomía. El paciente fue dado de alta de la internación pero no efectuó ningún tratamiento específico y empeoró progresivamente, por lo que consultó al Servicio de Hematología de nuestro hospital y fue derivado a nuestro Servicio.

En el momento del ingreso el paciente no presentaba otros signos cutáneos ni sistémicos aparte de astenia

moderada. No presentaba adenopatías ni atrofia testicular y los nervios periféricos no estaban engrosados. Se le repitió baciloscopia de las lesiones, codos, lóbulo de orejas, rodillas y mucosa nasal, lo que arrojó los mismos resultados que la anterior (foto 2). Se le efectuó estudio histopatológico que informó proliferación de células linfoides de citoplasma amplio con hipercromasia nuclear, aniso y macrocariosis, que se disponen en grandes acúmulos en dermis superficial y profunda con escaso epidermotropismo, sin observarse agentes biológicos con técnicas de PAS y Ziehl-Neelsen, lo que confirmó el diagnóstico de linfoma cutáneo (foto 3a). La inmunohistoquímica reveló los siguientes resultados: CD3-, CD8-, CD10-, CD20-, CD30-, CD79a-, CD56+, CD4+, CD45+, CD45Ro+, CD123+ y MPO+, lo que confirmó el diagnóstico de neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (foto 3b). Dentro de los estudios complementarios fueron de relevancia: leucocitos 20.000/mm³, plaquetas 40.000/mm³, fosfatasa alcalina 500 U/l (valor normal hasta 300), LDH 1372 UI/l (valor normal hasta 190), uremia 53 mg/dl, GGT 185 U/l (valor normal 12 a 54). TAC toracoabdominal: bazo aumentado de tamaño y heterogéneo por múltiples imágenes hipodensas parenquimatosas, sin adenopatías mediastinales ni retroperitoneales. Se inició tratamiento para lepra multibacilar con diaminodifenilsulfona, clofazimine y rifampicina de acuerdo con las recomendaciones de la OMS, y se derivó al Servicio de Hematooncología para tratamiento del linfoma. A los veinte días de iniciado el tratamiento para lepra multibacilar presentó una mejoría notable de las lesiones cutáneas (foto 4), pero luego desmejoró rápida-

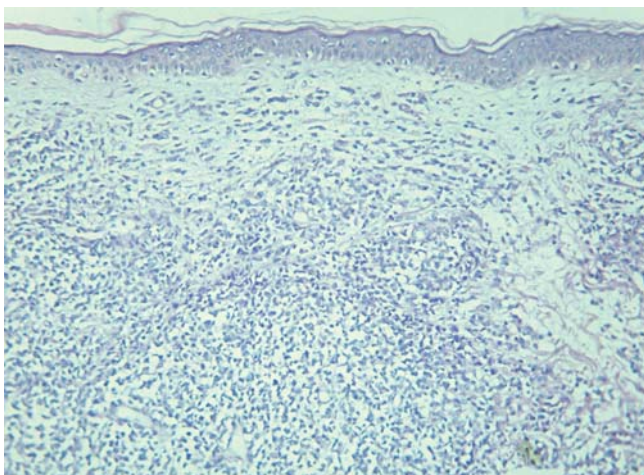


FOTO 3a. Epidermis prácticamente normal, en dermis población celular densa monomorfa con núcleos grandes atípicos y escaso citoplasma; pequeñas áreas de hemorragias (H y E, 10x).

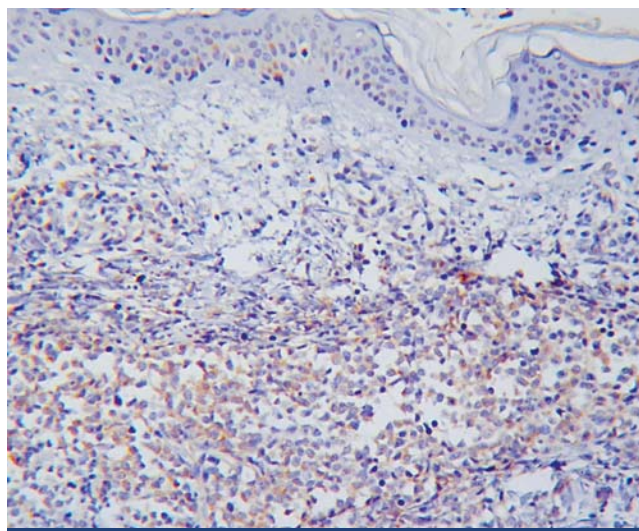


FOTO 3b. Inmunohistoquímica. Tinción positiva para CD123 (20x).

mente su estado general y falleció a los 40 días de la consulta inicial sin haber podido iniciar el tratamiento específico para el linfoma. No se pudo establecer la causa de muerte ni fue posible realizar necropsia.

Comentarios

Los pacientes con lepra, especialmente aquellos cercanos al polo lepromatoso, tienen defectos en su inmunidad celular contra *Mycobacterium leprae* (ML) y se supone que este defecto podría predisponer a otras enfermedades

donde interviene este tipo de inmunidad.¹ Aunque la infección con ML no ha demostrado que aumente el riesgo a desarrollar neoplasias,² la lepra ha sido asociada a varias neoplasias viscerales y linforreticulares.^{1,3}

En nuestra provincia existe una zona endémica de lepra, por lo que habitualmente se considera este diagnóstico cuando un paciente presenta lesiones cutáneas compatibles y se le solicita baciloscopia y la tinción de Ziehl-Neelsen en el estudio histopatológico en busca del ML. Dos baciloscopias efectuadas con un intervalo de seis meses revelaron intensa positividad de bacilos homogéneos en este paciente. A pesar de que las lesiones biopsiadas no presentaron características microscópicas compatibles con lepra ni se pudo revelar la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes con la tinción de Ziehl-Neelsen en las mismas, se decidió comenzar con el tratamiento para lepra multibacilar recomendado por la OMS de acuerdo con los criterios actuales de diagnóstico y tratamiento de la lepra.^{4,5} La respuesta que presentó el paciente a los pocos días de haberse iniciado el tratamiento fue sorprendente por la reducción en el tamaño y en la inflamación de las lesiones, además de no surgir nuevas en ese período. Posiblemente la rapidez del crecimiento de las células linfoides haya destruido la arquitectura histopatológica que se observa habitualmente en las lesiones de lepra lepromatosa y haya ocultado la visualización del bacilo con las coloraciones especiales en las biopsias efectuadas. En cambio fue posible su visualización en las muestras superficiales tomadas para baciloscopia, donde no se incluye tejido neoplásico.

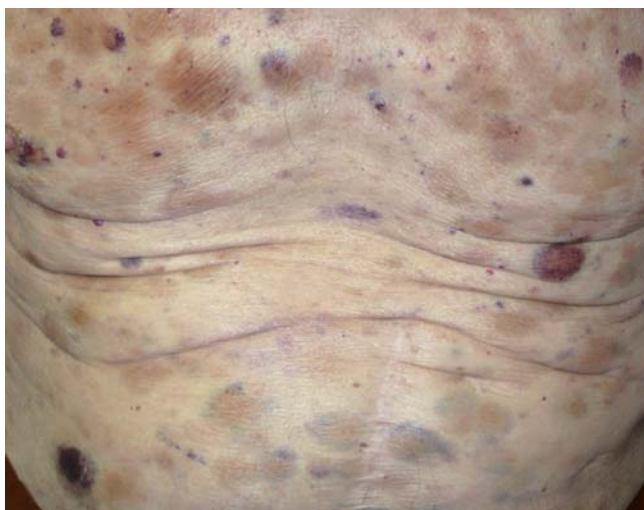


FOTO 4. Evolución de las lesiones cutáneas luego de 20 días de tratamiento multibacilar.

Las neoplasias en general y los linfomas en particular son favorecidos en su aparición por las alteraciones de la función del sistema inmune que disminuyen el poder de vigilancia y eliminación que éste cumple en el control de la aparición de clones celulares anormales. Es un hecho bien comprobado también que el ML necesita de una alteración de la inmunidad celular y un contacto crónico para poder producir infección y enfermedad en una persona. Se ha demostrado que la mayoría de los convivientes de pacientes con lepra logra destruir al bacilo al tener contacto con él, lo que impide la aparición de la enfermedad. En nuestro caso no había antecedentes de enfermedad personal ni familiar y no se pudo efectuar la baciloscopia al resto de los convivientes, por lo cual no pudimos aclarar si hubo contacto anterior crónico con el bacilo. De todas maneras más del 50% de los pacientes con lepra no tiene historia conocida de contacto con otro paciente con lepra y se supone que pueden adquirir el bacilo del suelo o de reservorios animales. Además, se sabe que el tiempo de incubación del ML puede llevar más de 10 años para generar enfermedad y hay muchos autores que han sostenido a lo largo del tiempo que el ML puede permanecer quiescente y activarse ante la presencia de un desequilibrio inmunológico y desarrollar enfermedad.⁶ En nuestro paciente no pudimos detectar alteraciones previas inmunológicas favorecedoras de este fenómeno, aunque el accidente automovilístico dos meses antes del inicio de todos los síntomas puede haber jugado algún rol.

Dentro de las neoplasias no epiteliales asociadas más comúnmente con la lepra, los linfomas Hodgkin y no Hodgkin de células B y T, incluyendo a la micosis fungoide, son las más comunes.⁷⁻¹² No se ha determinado aún si la lepra predispone al desarrollo de malignidades o viceversa, o si existe un defecto inmune común que favorece la aparición de ambas patologías. Una serie de autopsias en 252 pacientes con lepra reportada por Furuta *et ál.* demostraron la presencia de neoplasias en 85 casos (33,3%); el linfoma fue hallado en seis casos (2,4%), de los cuales cuatro pacientes tenían lepra L.³ Los autores sugieren que el riesgo aumentado de linfoma en lepra L puede estar relacionado a la inmunosupresión. En la literatura también está documentado el desarrollo de lepra L posterior a la aparición del linfoma,^{7,10} y algunos autores sugieren que un descenso generalizado de la inmunidad celular en los linfomas favorecería la activación de bacilos dormidos, llevando al surgimiento de la lepra.⁵

Respecto del efecto de la terapéutica antileprosa en la involución parcial de las lesiones cutáneas observada en nuestro paciente, no hemos encontrado publicaciones

anteriores comunicando beneficios de diaminodifenilsulfona, rifampicina ni clofazimine en patología linfoide. Quizás el bacilo pudo haber tenido un efecto proinflamatorio o sinérgico en las lesiones del linfoma y su destrucción por la poliquimioterapia podría haber colaborado a la mejoría parcial, tal cual ocurre en las lesiones de las leproreacciones.

Comunicamos un paciente de doble interés por presentar una neoplasia linfoide de muy baja incidencia con el agregado de la infección por ML.

Agradecimiento: A la Dra. Silvia Vanzulli, del Instituto de Estudios Oncológicos, Academia Nacional de Medicina, por la realización de la inmunohistoquímica.

Bibliografía

1. Miller R.A. Leprosy (Hansen's disease). In Isselbacher K.J., Braunwald E., Wilson J.D., Martin J.B. *et ál. Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill*, 13th Ed. New York, 1994: 718-722.
2. Brinton L.A., Hoover R., Jacobson R.R., Fraumeni J. F. Jr. Cancer mortality among patients with Hansen's disease, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1984, 72: 109-114.
3. Furuta M., Obara A., Ishida Y., Harada N. *et ál.* Leprosy and malignancy: autopsy findings of 252 leprosy patients, *Int. J. Lepr.*, 1990, 58: 697-702.
4. WHO Expert Committee on Leprosy. 7th Report (WHO Technical Report Series, No. 874). *Geneva: World Health Organization*, 1998.
5. Eichelmann K., González González S.E., Salas Alaniz J.C., Ocampo-Candiani J. Lepra: puesta al día. Definición, patogénesis, clasificación, diagnóstico y tratamiento, *Actas Dermosifilogr.*, 2013, 104: 554-563.
6. Sujita M., Jenouri G., Holden M.D., Daniels J.C. Leprosy in a patient with B-cell lymphoma and tubulointerstitial nephritis, *Hosp. Physician.*, 1999, 35: 51-54.
7. Grossman D., Rapini R. P., Osborne B., Duvic M. Emergence of leprosy in a patient with mycosis fungoides, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1994, 30: 313-315.
8. Weshler Z., Leviatan A., Gordon R., Kopolovic J. Development of Hodgkin's disease in a patient with leprosy, *Oncology*, 1978, 35: 281-284.
9. Sethuraman G., Serisha, Srinivas C.R., Byravarathinam S. *et ál.* Leprosy with peripheral T-cell lymphoma: a rare association, *Int. J. Lepr.*, 2001, 69: 119-122.
10. Levy M.L., Rosen T., Tschen J. A., McGavran M. H. *et ál.* Hansen's disease following lymphoma, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1986, 15: 204-208.
11. Rios L., Azevedo L., Guedes R., Pinto A. *et ál.* Cutaneous B-cell lymphoma in a patient with leprosy, *Eur. J. Plast. Surg.*, 2013, 36: 119-124.
12. Mahajan N., Rao S., Sobti P., Khurana N. *et ál.* Anaplastic large cell lymphoma and lepromatous leprosy: a rare coexistence, *Lepr. Rev.*, 2012, 83: 104-107.