

CASOS CLÍNICOS

Linfoma cutáneo de células T y mieloma múltiple en un mismo paciente

Cutaneous T-cell lymphoma and multiple myeloma in the same patient

Camila Delgadillo Jordán¹, Aníbal Parigini², Julieta Ruiz Beguerie³, Javier Anaya⁴ y Corina Busso⁵

RESUMEN

La coexistencia en el mismo paciente de un linfoma cutáneo de células T (LCCT) y una malignidad de células B como el mieloma múltiple (MM) es inusual.

Un hombre de 76 años con eritrodermia, linfadenopatía y células de Sézary circulantes fue diagnosticado con un síndrome de Sézary (SS) y, al mismo tiempo, con un MM. El origen de esta asociación no está definido; podría corresponder a la transformación maligna de una célula

con capacidad de diferenciación T o B, o a alteraciones inmunorreguladoras que la neoplasia inicial podría generar sobre el desarrollo de la segunda. Es importante considerar la posibilidad de esta rara asociación para efectuar el diagnóstico correcto y el tratamiento adecuado de ambas enfermedades.

Palabras clave: linfoma cutáneo de células T, mieloma, malignidad de células B, síndrome de Sézary, micosis fungoide
Dermatol. Argent. 2022; 28(3): 135-137

ABSTRACT

The coexistence in the same patient of T-cell cutaneous lymphoma and a B-cell malignancy such as a multiple myeloma (MM) is unusual. A 76-year-old man with erythroderma, lymphadenopathy and circulating Sézary cells was diagnosed as Sézary syndrome and concomitant MM.

The origin of this association is not defined, which could correspond to the malignant transformation of a cell with T or B differentiation

capacity, or to immunoregulatory alterations that the initial neoplasia could generate on the development of the second. It is important to be aware of this rare association for the correct diagnosis and appropriate treatment of both diseases.

Key words: cutaneous T-cell lymphoma, myeloma, B-cell malignancy, Sezary syndrome, mycosis fungoides.
Dermatol. Argent. 2022; 28(3): 135-137

¹ Residente de Dermatología

² Jefe de Residentes de Dermatología

³ Médica de Planta, Servicio de Dermatología

⁴ Médico de Planta, Servicio de Anatomía Patológica

⁵ Jefa del Servicio de Dermatología

Hospital Universitario Austral, Universidad Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Camila Delgadillo Jordán

E-mail: cdelgadi@cas.austral.edu.ar

Fecha de trabajo recibido: 13/12/21

Fecha de trabajo aceptado: 21/9/22

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

CASO CLÍNICO

Un paciente de 76 años, con antecedentes de gammapatía monoclonal de significado incierto en seguimiento desde hacía 4 años, consultó por un cuadro de eritrodermia asociada a prurito leve, de un año de evolución. Se asociaba queratodermia plantar, descamación e hiperqueratosis subungueal (Foto 1). El paciente se encontraba afebril, en buen estado general y presentaba adenopatías inguinales izquierdas palpables. En el laboratorio inicial se constató: anemia, monocitosis del 31% y plaquetope-

nia leve. Las pruebas serológicas para VIH y HTLV 1 y 2 fueron no reactivas. La concentración de gammaglobulinas estaba elevada (3,54 g/dl), con un pico monoclonal de IgG kappa en la sangre y proteinuria de Bence-Jones kappa.

En el estudio histopatológico de la piel se observó infiltración epidérmica por linfocitos atípicos que formaban un microabsceso de Pautrier (Foto 2), los cuales resultaron CD4+, CD3+, CD8- y CD20- (Foto 3). La tomografía computada y la ecografía mostraron

adenomegalias inguinales derechas e izquierdas, estas últimas de mayor tamaño (26 × 7 mm), con una relación corticomedular conservada. La anatomía patológica reveló la invasión de la zona paracortical por un proceso linfoproliferativo T periférico CD4+, de alto grado histológico, Ki67: 15%. Sus células patológicas, al igual que las de la piel, fueron CD3+, CD4+, CD8- y CD20-. Por citometría de flujo (CMF), se detectó un 22,2% de células patológicas de gran tamaño, CD3+, CD4+, CD8-, CD7- y CD26-.

En el frotis de sangre periférica se observaron 800 células de Sézary/mm³ y en la CMF se halló un 17,5% de células linfoides patológicas las cuales, al igual que en la piel y el ganglio, fueron CD4+, CD8-, CD26- y CD7-, hallazgos compatibles con un síndrome linfoproliferativo T CD4+ de tipo SS.

La médula ósea estaba infiltrada en un 65% por una neoplasia clonal de células plasmáticas y en un 30% por células linfoides atípicas de tamaño intermedio, que por CMF correspondían al mismo fenotipo que en el resto de los sitios analizados. El estudio del reordenamiento

de genes del receptor T (clonalidad T) fue negativo.

Con estos hallazgos se arribó al diagnóstico de SS en asociación a un mieloma múltiple asintomático (MM).

Se inició tratamiento para el SS con PUVA más metotrexato, 15 mg semanales por vía oral, y para el MM con lenalidomida y dexametasona. Debido a la toxicidad hematológica, se rotó el tratamiento a interferón (IFN) alfa 2b, 3.000.000 UI 3 veces por semana y se mantuvo la terapia PUVA.

Después de un año de tratamiento el paciente evolucionó con la remisión total de la eritrodermia (Foto 4), ausencia de células de Sézary en el FSP y la CMF, y franca disminución del número y tamaño de las adenomegalias inguinales; la mayor fue de 17 × 11 mm. Debido a la buena evolución y a la presencia de citopenias persistentes, se suspendió el IFN y se indicó acitretina 25 mg/día. La terapia PUVA se reemplazó por UVB de banda estrecha y, posteriormente, se suspendió.

En la actualidad, el paciente presenta una buena respuesta del MM (componente monoclonal 1,75), sin evidencias de recidiva del SS.



FOTO 1: Queratodermia plantar, descamación e hiperqueratosis subungueal.

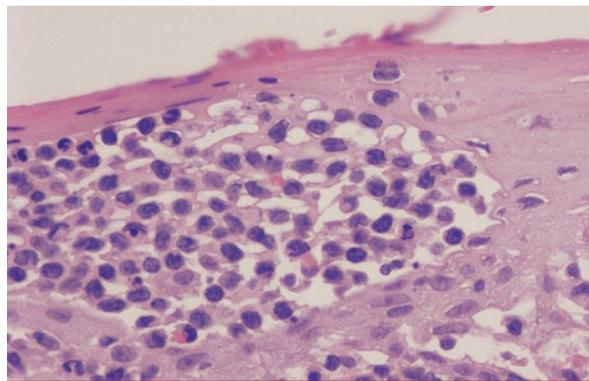


FOTO 2: Epidermis modificada por la migración e infiltración de linfocitos atípicos, con membrana nuclear de aspecto cerebriforme, que forman un microabsceso de Pautrier (HyE, 40X).

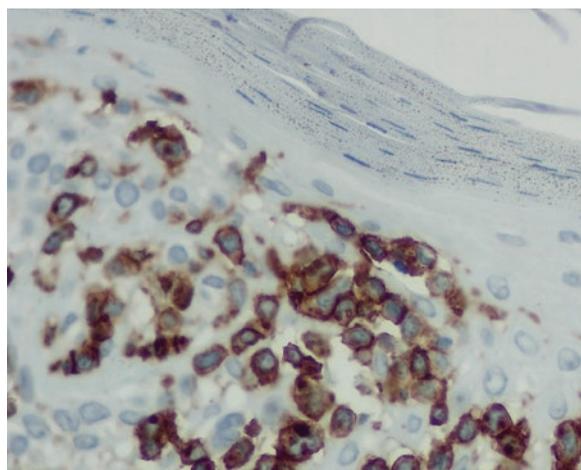


FOTO 3: Inmunohistoquímica de la piel (10X), positividad para CD4.

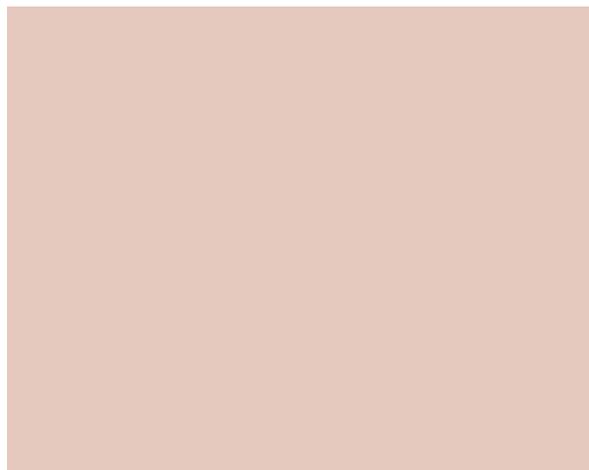


FOTO 4: El paciente evolucionó con remisión de la eritrodermia.

COMENTARIOS

Los linfomas cutáneos primarios son el segundo grupo más frecuente de linfomas extranodales; de ellos, los LCCT representan el 65-75%¹⁻³. El SS es una variante leucémica de los LCCT caracterizada por eritrodermia, linfadenopatías generalizadas, y células T neoplásicas en la sangre periférica y otros tejidos.

Si bien existe controversia sobre si la afectación de la médula ósea debe considerarse un compromiso visceral o una extensión del componente hematológico, el paciente del caso analizado fue estadificado como IVB, con compromiso de piel, ganglios, sangre periférica y médula ósea por linfocitos atípicos de la misma estirpe celular^{2,4}.

El MM es una gammapatía monoclonal que afecta a personas de edad avanzada, caracterizada por la proliferación neoplásica maligna de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal e infiltran la médula ósea⁵. La presentación concomitante de un LCCT y un MM es excepcional. Si bien la causa de esta asociación no está dilucidada en su totalidad, se plantearon diversas hipótesis. Una de ellas es que la transformación maligna inicial ocurre en una célula precursora con capacidad de diferenciación T o B (plasmocito)^{6,7}. Otra teoría propone que la proliferación monoclonal de linfocitos T cooperadores (*T helper cell*: Th) y la expresión de sus citoquinas cooperan en la selección de un clon específico de células plasmáticas que evolucionan a una transformación maligna⁶. O que ciertas citoquinas endógenas influyen en ambos

procesos de forma diferenciada, al estimular la respuesta en el LCCT e inhibirla en el MM⁸. La neoplasia T suele preceder al diagnóstico del mieloma, incluso por varios años^{9,10}. Se ha sugerido que la segunda neoplasia se relaciona con trastornos inmunorreguladores causados por el LCCT y que las células plasmáticas pueden evolucionar debido al estímulo sostenido provisto por las células T.

En el caso estudiado, el diagnóstico de ambas neoplasias fue concomitante; sin embargo, en el momento de la presentación de los primeros signos del linfoma T, el paciente se encontraba en seguimiento por una gammapatía monoclonal de significado incierto desde hacía 4 años. Si esta ya era el mieloma o fue producto de una evolución en la que el linfoma cutáneo primario tuvo participación, todavía está por definirse.

Se presenta el caso por tratarse de una asociación de patologías de estirpe B y T extremadamente infrecuente, con escasos informes publicados, y por las dificultades que el tratamiento concomitante puede ocasionar.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José Ignacio Trucco, médico hematólogo de planta del Hospital Universitario Austral, con quien realizamos el tratamiento y seguimiento del paciente.

A la Dra. Paula Enz, médica jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires, quien contribuyó en el diagnóstico y el manejo del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kempf W, Mitteldorf C. Cutaneous T-cell lymphomas. An update 2021. *Hematol Oncol*. 2021;39:46-51.
2. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:2598-2607.
3. Abeldaño A, Enz P, Maskin M, Cervini B, et al. Primary cutaneous lymphoma in Argentina: a report of a nationwide study of 416 patients. *Int J Dermatol*. 2019;58:449-455.
4. Alonso B, Arias M, Abeldaño A. Síndrome de Sézary. Etiopatogenia, epidemiología, clínica, diagnóstico y pronóstico. *Dermatol Argent*. 2020;26:2-10.
5. Corzo A, Fantl D, Garate G, Giannini ME, et al. *Guías de Diagnóstico y Tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología*. 2021:135-143.
6. Grange F, Avril M-F, Esteve E, Joly P, et al. Co-existent cutaneous T-cell lymphoma and B-cell malignancy. French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:724-731.
7. Gernone A, Frassanito M, Pellegrino A, Vacca A, et al. Multiple myeloma and mycosis fungoides in the same patient: clinical, immunologic, and molecular studies. *Ann Hematol*. 2002;81:326-331.
8. Goto S, Sato M, Kaneko R, Itoh M, et al. Analysis of Th1 and Th2 cytokine production by peripheral blood mononuclear cells as a parameter of immunological dysfunction in advanced cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*. 1999;48:435-442.
9. Cartron G, Roingeard P, Benboubker L, Vaillant L, et al. Sézary syndrome in a patient with multiple myeloma: demonstration of a clonally distinct second malignancy. *Eur J Haematol*. 1999;63:354-357.
10. Barzilai A, Trau H, David M, Feinmesser M, et al. Mycosis fungoides associated with B-cell malignancies. *Br J Dermatol*. 2006;155:379-386.