

Urticaria vasculítica como manifestación de malignidad

Vasculitic urticaria as a sign of malignancy

DANIELA LUCÍA RICO-BOLÍVAR, DANIELA SANABRIA- CANDIA. BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2897>

Resumen

La leucemia/linfoma T del adulto es una complicación poco común secundaria a la infección por el virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1). Supone un reto diagnóstico dado las múltiples manifestaciones sistémicas, siendo el compromiso dermatológico un hallazgo común.

Presentamos el caso de una mujer de 72 años con cuadro de 3 meses de aparición de lesiones urticariformes refractarias a manejo con esteroide y antihistamínicos asociado a disnea de 1 año de evolución. La biopsia de piel evidenció urticaria vasculítica y la tomografía de tórax hallazgos altamente sugestivos de carcinomatosis linfangítica, con biopsia transbronquial, que reportó neoplasia indiferenciada de alto grado. Dentro de la búsqueda de tumor primario, se llevó a biopsia de pólipos gástricos y colónicos, con reporte anatomopatológico de linfoma T del adulto vs. linfoma T no específico. Se realizó por tanto ELISA y PCR de HTLV-1, que confirmó la infección viral. Recibió tratamiento de primera línea con quimioterapia, suspendida por toxicidad pulmonar, segunda línea con terapia antiviral con lamivudina + interferón alfa 2b, suspendida tres meses después por fallo medular. Finalmente fallece por choque séptico de origen urinario a los 11 meses del diagnóstico inicial.

Las manifestaciones cutáneas y hallazgos anatomopatológicos del linfoma T del adulto son diversas, polimórficas y están asociadas con el mal pronóstico de la enfermedad. Nuestro caso es hasta el momento el primero en el que se documentan hallazgos de urticaria vasculítica como manifestación paraneoplásica.

El conjunto de hallazgos histopatológicos, de laboratorio (identificación serológica de HTLV-1) y clínicos, son fundamentales para su diagnóstico. Es de relevancia científica al ser una enfermedad subdiagnosticada con mortalidad elevada, por lo que se requiere una mayor investigación en cuanto a la prevención de las complicaciones y búsqueda de un tratamiento que incremente la supervivencia. (*Acta Med Colomb* 2022; 48 (suplemento). DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2897>).

Palabras clave: *linfoma de células T, urticaria, virus linfotrópico T tipo 1 humano (HTLV-1)*

Abstract

Adult T-cell leukemia/lymphoma is a rare complication of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection. It is a diagnostic challenge due to its many systemic manifestations, with skin involvement being common.

We present the case of a 72-year-old woman with a three-month history of urticarial-like lesions refractory to steroid and antihistamine treatment, along with a one-year history of dyspnea. A skin biopsy showed vasculitic urticaria, and the chest tomography findings were highly suggestive of lymphangitic carcinomatosis. A transbronchial biopsy reported a highly undifferentiated neoplasm. In a search for the primary tumor, she underwent a biopsy of gastric and colon polyps, with an anatomopathological report of adult T-cell lymphoma vs. nonspecific T-cell lymphoma. Both ELISA and PCR tests for HTLV-1 were therefore ordered, confirming viral infection. She received first-line treatment with chemotherapy which was discontinued due to pulmonary toxicity. This was followed by second line treatment with antiviral therapy using lamivudine + interferon alpha-2b, which was stopped three months later due to bone marrow failure. She finally died from urinary septic shock 11 months after the initial diagnosis.

The skin manifestations and anatomopathological findings of adult T-cell lymphoma are diverse, polymorphic and associated with a poor prognosis. Our case is, so far, the only one with documented findings of vasculitic urticaria as a paraneoplastic manifestation.

Dra. Daniela Lucía Rico-Bolívar: Internista Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, departamento Medicina; Dra. Daniela Sanabria- Candia: Residente de Medicina Interna Universidad El Bosque, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, D.C. (Colombia).

Correspondencia: Dra. Daniela Lucía Rico-Bolívar. Bogotá, D.C. (Colombia).

E-Mail: danirico_@hotmail.com

Recibido: 13/X/2022 Aceptado: 16/XI/2022

The combination of histopathological, laboratory (serum HTLV-1 identification) and clinical findings is essential for its diagnosis. It is scientifically relevant because it is an underdiagnosed disease with a very high mortality. Therefore, more research is needed on the prevention of complications and search for treatment to improve survival. (*Acta Med Colomb* 2022; 48 (suplemento). DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2897>).

Keywords: *T-cell lymphoma, urticaria, human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1).*

Introducción

El linfoma T del adulto es una neoplasia de linfocitos T periférica, secundaria a la infección por el virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1). Aunque es una enfermedad rara, se presenta en 5% de las personas infectadas y manifiesta un curso clínico muy agresivo. Colombia, al igual que otros países del trópico es zona endémica para la infección viral. Sus manifestaciones clínicas son variables, y dependerán de la severidad del compromiso en diversos órganos, siendo la piel un órgano usualmente comprometido bajo distintas manifestaciones anatomopatológicas. El compromiso cutáneo resulta ser un gran predictor de mortalidad, y su gran espectro de manifestaciones (desde eritrodermia, hasta lesiones nodulotumorales), resulta ser un reto diagnóstico en la práctica clínica.

Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente femenina de 72 años con antecedente de osteoporosis, dislipidemia e hipotiroidismo, quien consultó por cuadro de tres meses de evolución consistente en lesiones tipo habón, pruriginosas, de predominio en miembros inferiores que desaparecían a la digitopresión. Recibió manejo inicial con corticoide sistémico y tópico, con lo cual presentó mejoría clínica. Sin embargo, posteriormente presentó reaparición de las mismas lesiones, con una duración de más de ocho días, sin respuesta al manejo con antihistamínicos por lo que requirió ingreso a urgencias. A la revisión por sistemas llamó la atención cuadro de un año de evolución consistente en disnea de moderados esfuerzos, asociado a tos seca de predominio nocturno. Al examen físico hipoxemia, estertores tipo velcro en bases pulmonares y lesiones tipo pápulas, eritematosas, puntiformes, algunas confluentes en placas, no sobreelevadas, que desaparecían en su mayoría a la digitopresión (Figura 1).

La primera impresión diagnóstica fue urticaria vasculítica, dado el tiempo de evolución y las características de las lesiones, la cual fue confirmada mediante una biopsia de piel. Simultáneamente se realizó tomografía de tórax por hallazgos al examen físico y disnea crónica, documentando engrosamiento peribroncovascular interlobular (Figura 2). Dentro de las posibilidades diagnósticas se consideró carcinomatosis linfangítica vs. enfermedad pulmonar intersticial no especificada. Se realizó biopsia transbronquial por fibrobroncoscopia que evidenció neoplasia indiferenciado de alto grado. Dentro de la búsqueda activa de cáncer primario, se



Figura 1. Urticaria vasculítica.

documentó en estudios endoscópicos pólipos gástricos y colónicos, con reporte anatomopatológico que reporto un linfoma T del adulto vs. linfoma T no específico. Se realizaron estudios para la identificación del virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) que fueron positivos. Se diagnosticó por tanto linfoma T del adulto grado IV, dado por compromiso de médula ósea, sistema nervioso central, gastrointestinal y pulmón. Se confirmó adicionalmente en una biopsia de piel posterior compromiso tumoral en este órgano.

Se indicó como terapia inicial manejo con quimioterapia sistémica con ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + etopósido + prednisona + quimioterapia intratecal durante dos ciclos, sin mejoría clínica y con toxicidad pulmonar secundaria, por lo cual se decide suspender. Se inicia terapia



Figura 2. Engrosamiento intersticial nodular. Imagen tomada tomografía de tórax.

antirretroviral de segunda línea con lamivudina + interferón alfa 2b durante tres meses; sin embargo, por toxicidad medular fue suspendido. Finalmente fallece por choque séptico de origen urinario a los 11 meses de diagnóstico inicial.

Discusión

Este reporte de caso evidencia un problema de salud pública a causa de la infección por virus el HTLV-1, principalmente a nivel de subdiagnóstico y la falta de tratamiento efectivo para las principales complicaciones como la paraparesia espástica tropical y el linfoma/leucemia T del adulto. Aunque es una infección con distribución global, es endémico en países del trópico, especialmente en el Caribe, Sur América, Sureste Asiático y África, siendo en su mayoría países en desarrollo. Sin embargo, la prevalencia estimada en Colombia está dada principalmente por tamizaje de bancos de sangre, y no mediante un plan nacional en salud de búsqueda activa. Del tamizaje en bancos de sangre, al menos un 0.3% (15 480) de las muestras sanguíneas resultaron reactivas, pero las cifras pueden llegar a ser mayores, representando una enfermedad desatendida al no haber programas nacionales de salud enfocados en detección y atención temprana (1, 2).

Además, aunque las complicaciones como parálisis espástica tropical y linfoma/leucemia T del adulto, solo representan una minoría de los casos crónicos (2-5%), no hay actualmente terapia quimioterapéutica ni antirretroviral efectiva para combatir estas enfermedades (2). Al ser una patología agresiva sin una terapia efectiva, la supervivencia a cinco años una vez desarrollado el linfoma/leucemia es del 5-10%, con una media de supervivencia de 8 a 10 meses (3, 4), lo cual concuerda con lo reportado en el presente caso.

La leucemia/linfoma T del adulto se subclasifica en cuatro variantes: leucemia aguda, linfoma, infección crónica e infección latente. Todas comparten distintos grados de compromiso a nivel cutáneo. Las manifestaciones cutáneas y hallazgos anatomopatológicos son diversas, polimórficas

y están asociadas al pronóstico de la enfermedad (3). Se presentan en 50% de los pacientes por infiltración linfocítica en la dermis. Puede comprender desde eritrodermia, lesión purpúrica (infiltración de vasos sanguíneos predominantemente eosinófilos), hasta lesiones nodulotumorales (5, 6). Dado la superposición de hallazgos clínicos, histológicos e inmunofenotípicos, su diagnóstico es difícil y puede confundirse con otro tipo de linfoma cutáneo, principalmente con micosis fungoide.

La urticaria vasculítica es una entidad rara secundaria a inflamación de los vasos de la piel, usualmente idiopática, sin embargo, también ha sido asociada a fármacos, infecciones, enfermedades del tejido conectivo, trastornos mielodisplásicos y neoplasias (7). Dentro de los casos de malignidad hasta ahora reportadas se ha encontrado: mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, cáncer de colon y riñón, linfoma no Hodgking y leucemia linfocítica crónica. En relación con esto, si bien se han documentado en el linfoma T del adulto diversas manifestaciones en piel, nuestro caso es hasta el momento el primero en el que se documenta hallazgos de urticaria vasculítica como manifestación paraneoplásica.

En síntesis, el conjunto de manifestaciones por linfoma/leucemia T del adulto es extenso y resulta ser un reto diagnóstico. Por tanto, la identificación serológica de HTLV-1 es fundamental para orientar el diagnóstico. La confirmación se debe realizar con ELISA y western Blot o PCR, tal cual como lo confirmamos en nuestro caso. Se debe buscar en sangre periférica presencia de «células en hoja de trébol» como signo patognomónico; sin embargo, su ausencia, no descarta el diagnóstico. Además, los estudios complementarios deben estar acompañados de biopsia de ganglios, piel o del órgano afectado, asociado a estudios de inmunohistoquímica y citometría de flujo. Acompañado de una biopsia de médula ósea que es fundamental para el diagnóstico y pronóstico (3).

En nuestro caso a la paciente se le diagnosticó la variante del linfoma, dado la presencia de CD30 dentro de los estudios de inmunohistoquímica, y su compromiso en el sistema gastrointestinal. Se indicó como tratamiento de primera línea quimioterapia con posibilidad de adyuvancia con terapias antivirales como la zidovudina más interferón alfa. Sin embargo, la supervivencia de estos pacientes a pesar del inicio de quimioterapia es bajo debido a la quimioresistencia de estos tumores por lo que su pronóstico sigue siendo muy malo (8).

En el linfoma, los regímenes combinados de quimioterapia se han asociado a una mejor respuesta, sin embargo, la supervivencia continúa siendo menor a un año. Dentro de las opciones de manejo se encuentran dos esquemas, el esquema VCAP (vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona) / AMP (doxorubicina, ranimustina y prednisona) / VECP (vindesina, etopósido, carboplatino y prednisona) y el esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), mostrando este primer esquema una respuesta de 40% vs. 25% con el esquema CHOP (9). No obstante, en Colombia no se dispone de ranimustina y vindesina, y existe una mayor cantidad de efectos secundarios con el esquema

VCAP/AMP/VECP, por lo que el esquema CHOP podría generar menos riesgo en pacientes mayores de 60 años como lo es la paciente de este caso.

Dentro de nuevas alternativas se encuentra el mogamulizumab un anticuerpo contra el CCR4 que se expresa en estas células neoplásicas, principalmente en pacientes con manifestaciones cutáneas y mal pronóstico, encontrándose tasas de respuesta más altas. Por otra parte, se ha estudiado el uso de brentuximab vedotina junto con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisolona como una probable alternativa a futuro dado la escasa evidencia hasta el momento. Como se evidencia, las posibilidades terapéuticas son pocas y con una alta tasa de efectos adversos, en el mejor de los casos estas nuevas opciones podrían aumentar la supervivencia de los pacientes, sin embargo, con la limitante actual de acceso (9).

En conclusión, este caso es desafiante desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. En primer lugar, aunque somos un país endémico, es una enfermedad desatendida con mortalidad muy alta, por lo que se requiere mayor investigación en cuanto a la prevención de complicaciones y búsqueda de un tratamiento que aumente la supervivencia.

En segundo lugar, dado la heterogeneidad en las manifestaciones clínicas de la leucemia/linfoma T del adulto, y haciendo énfasis en las manifestaciones cutáneas, la historia clínica exhaustiva se vuelve una herramienta crucial. En nuestro caso, si bien el motivo de consulta fueron las lesiones en piel (fácilmente detectables por los pacientes) la disnea resulto ser un síntoma de mayor tiempo de evolución, y finalmente fue determinante para hacer el diagnóstico y la búsqueda activa del tumor primario.

Finalmente, la piel es un órgano que se ve afectado en múltiples enfermedades sistémicas, por lo cual nuestro objetivo como internistas es realizar un abordaje integral que nos permita sospechar cuando una manifestación cutánea pueda estar asociada a un proceso sistémico, sea maligno o no. Recordando la utilidad y las indicaciones de herramientas diagnósticas valiosas como la biopsia de piel.

Referencias

1. **Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA.** The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; **127**(20): 2375–2390.
2. **Bermúdez-Forero MI, Berrío-Pérez M, Herrera-Hernández AM, Rodríguez-Rodríguez MJ, García-Blanco S, Orjuela-Falla G, Beltrán M.** Prevalencia de la infección con el virus linfotrópico de células T humanas de tipo 1 y 2 en donantes de sangre en Colombia, 2001-2014: implicaciones sobre la seguridad de la transfusión. *Biomédica*, 2016; **36**: 194
3. **Durer C, Babiker HM.** Adult T Cell Leukemia. [Updated 2022 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558968/>
4. **Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, Araya N, Kobayashi S, Makiyama J, et al.** Mortality and risk of progression to adult T cell leukemia/lymphoma in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020; **117**(21):11685–91.
5. **Hamada T, Nomura H, Iwatsuki K.** Regional incidences of adult T-cell leukemia/lymphoma with cutaneous involvement in Japan. *J Dermatol* 2018; **45**(1):58–63
6. **Hamada, T., Nomura, H., & Iwatsuki, K.** Regional incidences of adult T-cell leukemia/lymphoma with cutaneous involvement in Japan. *The Journal of Dermatology*, 2017; **45**(1): 58–63.
7. **Gu, S.L., Jorizzo, J. L.** Urticarial vasculitis. *International Journal of Women's Dermatology*, 2021; **7**(3): 290–297
8. **Cook, L. B., Phillips, A. A.** How I treat Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2020. doi:10.1182/blood.2019004045
10. **Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Shibata T, Fukushima T, Takatsuka Y, Ikeda S, Masuda M, Nagoshi H, Ueda R, Tamura K, Sano M, Momita S, Yamaguchi K, Kawano F, Hanada S, Tobinai K, Shimoyama M, Hotta T, Tomonaga M.** Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 1; **25**(34):5458–64

