

Tratamiento de un linfoma de células T epiteliotrópico localizado en un perro, con metilprednisolona y tacrólimus tópico

A. Dalmau*, A. Rios*, G. Albinyana*, R. Llauredó *

*Hospital Mediterrani Veterinari, Reus, Tarragona.; *Hospital Veterinario Puchol, Madrid.; *Citopat. Barcelona.



Introducción

El tratamiento del linfoma epiteliotropo canino (LEC) tiene como objetivo mejorar la calidad de vida del animal. Las respuestas a los diferentes protocolos son variables siendo el pronóstico de reservado a malo.¹⁻⁴

El objetivo de este trabajo es describir la resolución clínica temporal en un LEC localizado utilizando un tratamiento de metilprednisolona y tacrólimus tópicos.

Caso clínico

Beagle, hembra no esterilizada de 11 años de edad, cuyo motivo de consulta era una lesión ulcerativa pruriginosa de 8 meses de evolución, en el labio superior e inferior derecho. El centro remitente realizó una serología y PCR de sangre periférica para leishmaniosis que resultaron negativas, un hemograma sin alteraciones y una bioquímica, con un incremento leve de las transaminasas hepáticas. La biopsia de las lesiones, mostró una queilitis/estomatitis nodular de carácter piogranulomatoso inespecífico, con ausencia de agentes infecciosos.

La perra fue tratada con antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos con mínima respuesta. También fue tratada con prednisona 0,5mg/Kg/24h 15 días con mala tolerancia al tratamiento.

En la exploración se apreció leve incremento de los linfonodos retrofaríngeos, sobrepeso e inflamación, ulceración e hipopigmentación en la comisura del labio superior e inferior derecho (figura 1). El diagnóstico diferencial incluyó pioderma mucocutánea, leishmaniosis y linfoma epiteliotropo.

La citología mostró un exudado purulento con cocos intracelulares. También un número elevado de linfocitos grandes, con núcleos irregulares, nucléolos pequeños y citoplasma amplio basófilo. La citología de linfonodos mostró una hiperplasia reactiva inespecífica. En la analítica sanguínea se observó un incremento moderado de las transaminasas hepáticas.

La ecografía abdominal, evidenció hepatomegalia con vacuolización no lipídica en la citología.

Después del tratamiento con antibioterapia durante 2 semanas, se realizó una biopsia donde se observó abundantes células redondas atípicas infiltrando de forma multifocal la epidermis, unión dermoepidérmica, expandiéndose a nivel de la dermis. Los linfocitos eran grandes con citoplasma escaso, núcleos redondeados, anisocarióticos, contorno angulado, nucléolos evidentes y presencia de 18 figuras mitóticas /10 campos a 40x aumentos siendo compatible con una micosis fungoide (figura 2).

La inmunohistoquímica confirmó una proliferación de linfocitos T CD3+. CD4 -/ CD8+ (figura 3).

Se prescribió un tratamiento tópico con aceponato de metilprednisolona 1mg/Kg cada 48 hr, alternando con tacrólimus 0,03% cada 48 hr. A partir de las dos semanas, fue evidente la mejoría y a los 30 días se apreció la resolución clínica suspendiéndose la medicación a los 60 días al no observarse nuevas lesiones (figura 4).

A los 4 meses del diagnóstico, el animal se encontraba estable clínicamente y se decidió administrar prednisona PO 2mg/Kg/24h con reducción de dosis y frecuencia paulatina.

La evolución fue favorable, manteniéndose en remisión con 0,5mg/Kg de prednisona/48h hasta los 7 meses de realizarse el diagnóstico, cuando desarrolló un hiperadrenocorticismio iatrogénico por lo que se retiraron progresivamente los glucocorticoides orales.

A los 20 meses del inicio, las lesiones reaparecieron de manera similar al cuadro inicial, evolucionando a una dermatitis nodular generalizada con el mismo diagnóstico histopatológico de LEC.



Fig. 1: inflamación, ulceración e hipopigmentación en la comisura del labio superior e inferior derecho.

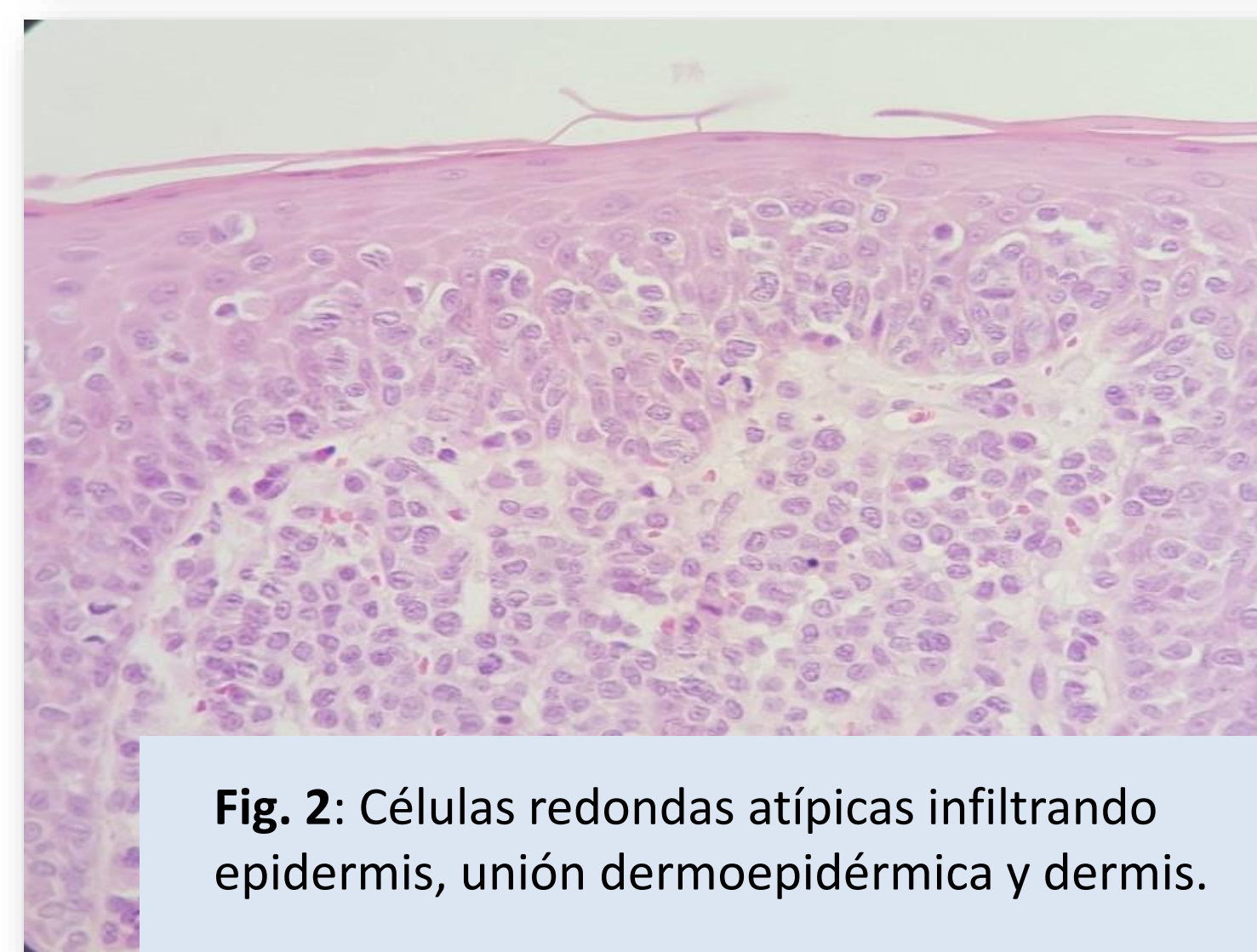


Fig. 2: Células redondas atípicas infiltrando epidermis, unión dermoepidérmica y dermis.

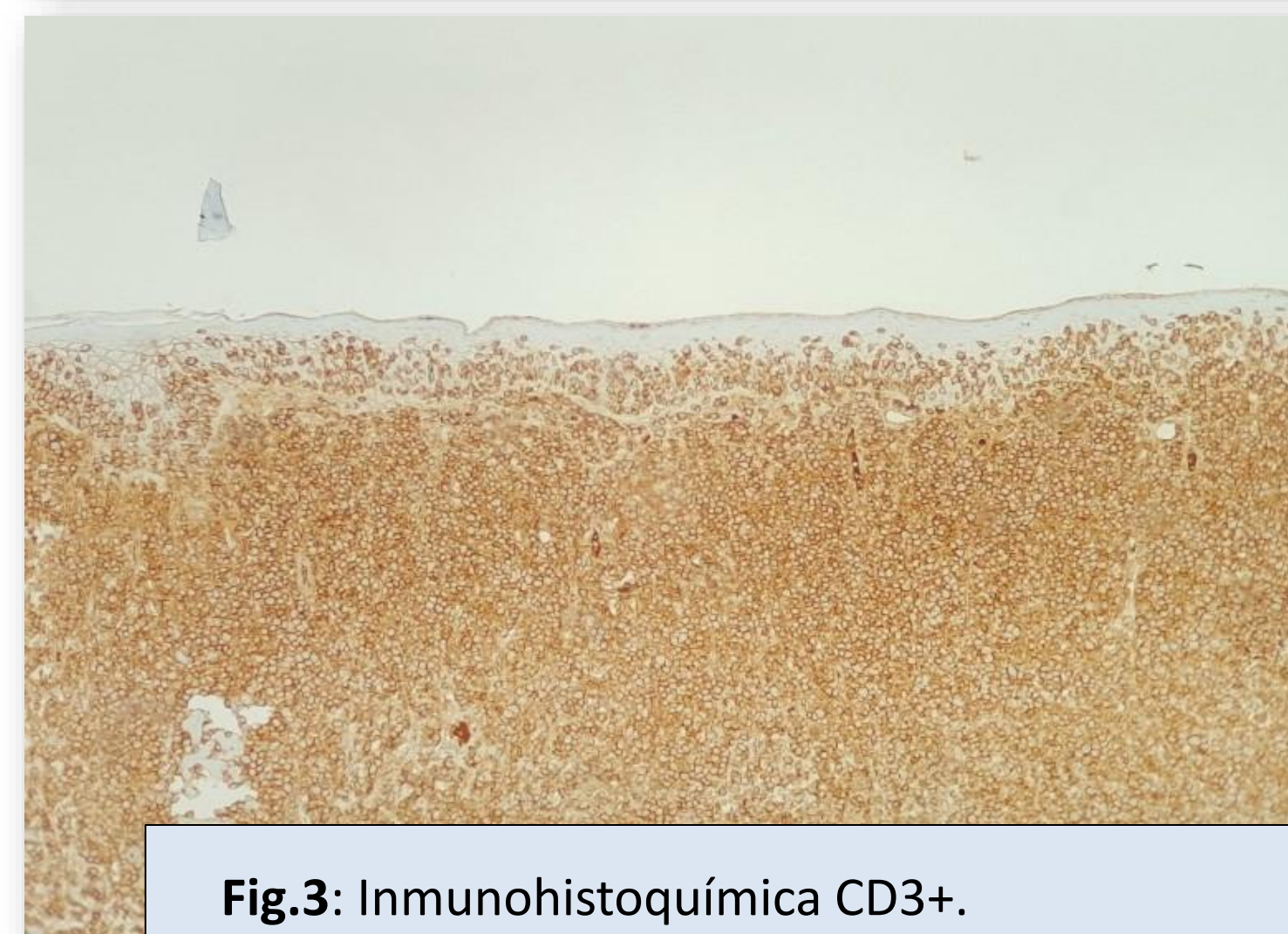


Fig. 3: Inmunohistoquímica CD3+.



Fig. 4: Resolución clínica a los 30 días.

Discusión y conclusiones

El LEC es una neoplasia de células T circulantes con un alto tropismo por la piel. Se puede clasificar como: micosis fungoide con gran variabilidad clínica, reticulosis pagetoide forma localizada y más benigna y síndrome de Sézary forma leucémica más agresiva.^{1,3}

El diagnóstico histopatológico de micosis fungoide, se realizó aplicando las definiciones establecidas en la *Clasificación Histológica de los Tumores Hematopoyéticos de los Animales Domésticos* establecida por la Organización Mundial de la Salud. El término de reticulosis pagetoide se utilizaría cuando las células neoplásicas se distribuyen mayoritariamente por encima de la membrana basal epidérmica, quedando confinadas, en su mayoría, en el epitelio.⁴ En nuestro caso las células neoplásicas afectaban a la unión dermoepidérmica y dermis, motivo por el cual fue más preciso clasificarlo como micosis fungoide.

Se revisaron las distintas opciones terapéuticas para LEC teniendo en cuenta que el animal presentaba una hepatopatía crónica y mala tolerancia a los corticoides, eligiéndose un tratamiento tópico, descartando la terapia de elección en los casos de a base de lomustina +/- glucocorticoides.^{1,3,4} No se consideró viable la cirugía debido a la localización y extensión de la lesión.

La terapia tópica es una opción muy utilizada en medicina humana, pero puede resultar poco eficaz y difícil de aplicar en veterinaria. Sus limitaciones se centrarían en el cumplimiento, la toxicidad, en el peligro de exposición y en el coste de algunos de los fármacos.¹

Los inhibidores de la calcineurina tópicos tienen una acción proapoptótica, están involucrados en diferentes aspectos de la fisiología de los linfocitos, inactivando de NF-AT, reduciendo la producción de IL 2 y de otras citoquinas.^{1,2} Los autores no han encontrado referencias en veterinaria de su utilización en el LEC y en medicina humana se discute el riesgo de su utilización en el desarrollo de neoplasias con su uso crónico.²

Teniendo en cuenta las características del paciente, se propuso la utilización de aceponato de metilprednisolona y con el objetivo de disminuir sus efectos secundarios, alternar su aplicación con tacrólimus tópico. En el caso descrito se obtuvo una remisión clínica completa a los 30 días, aunque se mantuvieron las aplicaciones hasta los dos meses. La prednisona oral se añadió al tratamiento como quimioterapia preventiva.

Como conclusión, y aunque haría falta un estudio más extenso, el tacrolimus tópico alternado con el aceponato de metilprednisolona podría ser una alternativa efectiva y bien tolerada para aquellos casos de LEC localizados.

Bibliografía:

1. Campbell KL, Miller WH, Griffin CE. Tumores neoplásicos y no neoplásicos. En: Muller & Kirk's Dermatología en Pequeños Animales 7ª ed. Buenos Aires. Intermedica 2014. Pag. 888-894.
2. Elaine C. Siegfried Jennifer C. Jaworski. Topical Calcineurin Inhibitors and Lymphoma Risk: Evidence Update with Implications for Daily Practice. *Am J. ClinDermatol* (2013) 14:163-178.
3. Fontaine J, Heimann M, Day MJ. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review of 30 cases. *VetDerm* 2010; 21: 267-75.
4. Valli, V.E. & Jacobs, Robert & Parodi, A.L. (2002). WHO Histological Classification of Hematopoietic Tumors of Domestic Animals. The Armed Forces Institute of Pathology. 42-43.