



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA



SEROPREVALENCIA DE ONCOVIRUS ASOCIADOS A LINFOMAS CUTANEOS DE CELULAS T, SERVICIO DE DERMATOLOGIA. CHET, VALENCIA-CARABOBO, ENERO- OCTUBRE 2013.

Autora: Darmary Acosta Fuentes. C.I:16553.907.

Valencia, Mayo de 2014.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA



SEROPREVALENCIA DE ONCOVIRUS ASOCIADOS A LINFOMAS CUTANEOS DE CELULAS T, SERVICIO DE DERMATOLOGIA. CHET, VALENCIA-CARABOBO, ENERO- OCTUBRE 2013.

(TESIS DE GRADO PRESENTADA ANTE LA COMISIÓN DE POSTGRADO DE LA ILUSTRE UNIVERSIDAD DE CARABOBO, PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN: DERMATOLOGÍA)

Autora: Dra. Darmary Acosta. C.I.:16553907.

Tutora: Dra. Sandra Vivas Toro C.I: 9633364

Valencia, Mayo de 2014



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA



AVAL DEL TUTOR

Dando cumplimiento a lo establecido en el Reglamentó de Estudios del Postgrado de la Universidad de Carabobo en su Artículo 133, quien suscribe: Sandra Vivas Toro, Médico Internista, Dermatólogo, titular de la C.I N°: 9633364, en mi carácter de tutor del Trabajo de especialización Titulado: **“SEROPREVALENCIA DE ONCOVIRUS ASOCIADOS A LINFOMAS CUTANEOS DE CELULAS T, SERVICIO DE DERMATOLOGIA. CHET, VALENCIA-CARABOBO, ENERO- OCTUBRE 2013”**. Presentado por la ciudadana: **Darmary Acosta**, titular de la C.I N°: **16.553.907**, para optar al título de especialista en Dermatología, hago constar que dicho trabajo reúne los requisitos y méritos para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del jurado examinador que se le designe.

En Valencia, Mayo del 2014

Sandra Vivas Toro

C.I N°: 9633364



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCION DE POSTGRADO
ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA



AVAL DEL ASESOR METODOLÓGICO

Dando cumplimiento a lo establecido en el reglamentó de estudios del post grado de la Universidad de Carabobo en su Artículo 133, quien suscribe: **Dra. Sandra Vivas Toro**, titular de la C.I N° 9633364, en mi carácter de tutor metodológico del Trabajo de especialización Titulado: **“SEROPREVALENCIA DE ONCOVIRUS ASOCIADOS A LINFOMAS CUTANEOS DE CELULAS T, SERVICIO DE DERMATOLOGIA. CHET, VALENCIA-CARABOBO, ENERO- OCTUBRE 2013”**. Presentado por la Ciudadana: Darmary Acosta, titular de la C.I N° 16.553.907, para optar al título de especialista en Dermatología, hago constar que dicho trabajo reúne los requisitos y méritos para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del jurado examinador que se le designe.

En Valencia, Mayo de 2014

Sandra Vivas Toro

C.I. 9633364

DEDICATORIA

A Dios, nuestro señor, por iluminar cada día de mi vida.

A mi hijo, quien ha sido mi acompañante desde el inicio de la carrera, siendo la mejor motivación.

A mis padres, quienes me brindaron todo el apoyo necesario y más valioso

A mi esposo, Por su amor e incondicionalidad.

AGRADECIMIENTOS

A la **Dra. Sandra Vivas Toro**, por incentivar me día a día en esta investigación, con grandes logros en lo personal y profesional.

Al personal de **Banco de sangre del Servicio de Dermatología de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”**, quienes colaboran constantemente con el servicio de dermatología.

ÍNDICE GENERAL

Dedicatoria.....	vii
Agradecimiento.....	viii
Índice General.....	ix
Índice de Cuadros.....	x
Resumen.....	xi
Abstract.....	xii
Introducción.....	1
Objetivo General.....	3
Objetivos Específicos.....	3
Material y Métodos.....	4
Resultados.....	7
Discusión.....	13
Conclusiones.....	17
Recomendaciones.....	18
Referencias bibliográficas.....	19
Anexo A.....	22

INDICE DE CUADROS Y GRAFICOS

1. Distribución de los pacientes según grupo de edad	7
2. Distribución de los pacientes según sexo	7
3. Distribución proporcional de los pacientes según el estadio clínico....	8
4. Relación del estadio de la enfermedad con CMV Ig M	9
5. Relación del estadio de la enfermedad con CMV con Ig G.....	9
6. Relación del estadio de la enfermedad con VEB Ig M.....	10
7. Relación del estadio de la enfermedad con VEB Ig G.....	11
8. Niveles de CMV y VEB.....	11
9. Determinaciones de HTLV-I.....	12

SEROPREVALENCIA DE ONCOVIRUS ASOCIADOS A LINFOMAS CUTANEOS DE CELULAS T, SERVICIO DE DERMATOLOGIA. CHET, VALENCIA-CARABOBO, ENERO- OCTUBRE 2013.

Autor: Darmary Andreina Acosta Fuentes

Tutor: Dra. Sandra Vivas Toro.

RESUMEN

La etiología de los linfomas cutáneos de células T (LCCT) permanece incierta. Diversos estudios han planteado ciertos virus con potencial oncogénico donde se destaca el papel del virus de Epstein Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV) y Virus linfotrópico humano tipo I (HTLV-I), todos como probables estimuladores antigénicos para el desarrollo de neoplasias malignas exclusivas del linfocito T, sin embargo los reportes en dermatología son escasos. **Objetivo:** Describir la relación de los oncovirus y los linfomas cutáneos de células T en los pacientes que acuden a la consulta externa del Servicio de Dermatología. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio de tipo descriptivo de nivel analítico, dentro del paradigma cuantitativo, el instrumento de recolección de datos incluyó características sociodemográficas, Estadificación de los pacientes y resultados de serologías tipo IgG e Ig M de oncovirus (VEB, CMV, HTLV-I). La población estuvo constituida por 23 pacientes con diagnóstico de LCCT, de ambos sexos que acudieron a la consulta, la muestra incluyó toda la población. **Resultados:** En cuanto a la edad de 23 pacientes estudiados, predominó el rango comprendido entre 41 a 61 años 52,2 %. La edad media de la población estudiada fue 51,57 años. Respecto al sexo 69,6% correspondieron al sexo femenino y 30,4% al masculino, con una relación F: M 1,8:1.. En cuanto a la Estadificación predominaron los estadios IA y IB 34,78 % respectivamente. Relacionando los estadios de los LCCT con los niveles serológicos tipo IgG de CMV, 17 pacientes (73,9%) resultaron negativos y 6 (26,1%) positivas, de este grupo 33,33 % de positividad correspondió a los estadios IB y III respectivamente. Respecto a los niveles tipo Ig G anti VEB, se demostró que de los 23 pacientes, 18 (78,3 %) resultaron positivas, de este grupo 33,33% de positividad lo tuvo el estadio IA. Al relacionar la frecuencias de los niveles positivos de Ig G, Ig M tanto CMV como VEB, se observó que los mayores niveles de positividad fueron los de Ig G de ambos virus. En cuanto a las determinaciones de HTLV-I se observó que 100% fue no reactivo. **Conclusiones y recomendaciones:** La latencia inmunológica por VEB y CMV puede estar relacionada con la evolución y progresión de los LCCT, por lo que se recomienda no obviar el estudio de oncovirus en estos pacientes.

Palabras claves: Linfomas cutáneos de células T, Oncovirus, Virus Linfotrópico humano tipo I, Citomegalovirus, Epstein Barr.

SEROPREVALENCE ONCOVIRUSES ASSOCIATED T-CELL LYMPHOMA SKIN, DERMATOLOGY SERVICE. CHET, VALENCIA-CARABOBO, JANUARY-OCTOBER 2013.

Author: Darmary Andreina Acosta Fuentes

Tutor: Dra. Sandra Vivas Toro.

Abstract

The etiology of cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) remains uncertain. Various studies have proposed certain viruses with oncogenic potential where the role of Epstein Barr virus (EBV), Cytomegalovirus (CMV) and human lymphotropic virus type I virus (HTLV.I), all probable antigenic as stimulators for developing unique T cell malignancies, however reports in dermatology are scarce. **Objective** Describe the relation of the oncovirus and cutaneous T-cell lymphomas in patients attending the outpatient department of the Dermatology. **Materials and Methods:** : Descriptive study, prospective analytical level, was conducted within the quantitative paradigm, The data collection instrument included sociodemographic characteristics, staging of patients and results of serological IgG and IgM oncovirus (EBV, CMV, HTLV-I). The population consisted of 23 patients with a diagnosis of CTCL, of both sexes who attended the consultation; the sample included the entire population. **Results:** As to the age of 23 patients studied predominance the range between 41 to 61 years 52.2%. The average age of the population studied was 51.57 years. About sex 69.6% were female and 30.4% male, with a ratio F: M 1.8:1. As for were predominant Staging IA and IB respectively 34.78%. Linking stages of the CTCL with serological type of CMV IgG levels, 17 patients (73.9%) were negative and 6 (26.1%) positive, 33.33% of this group positivity corresponded to stages IB and III respectively. Regarding the type anti EBV IgG levels, showed that of the 23 patients, 18 (78.3%) were positive, 33.33% of this group had positivity as stage IA. When relating the frequencies of the positive levels of Ig G, Ig M both CMV and EBV, it was observed that higher levels of Ig G were positive for both virus. As for the determinations of HTLV-I was observed that 100% was not reactive. **Conclusions and Recommendations:** Immunological CMV and EBV latency may be related to the development and progressions of CTCL, so it is recommended not ignore the study of these patients oncovirus.

Keywords: Cutaneous T-cell lymphomas, Oncovirus, human T-lymphotropic virus type I, cytomegalovirus, Epstein Barr

INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más amplio del cuerpo humano y trae consigo una serie de funciones como lo es el de barrera protectora contra microorganismos invasores, además de tener en su compartimiento células con funciones específicas en la respuesta inmune (1). Así mismo está expuesta a múltiples factores externos como sustancias químicas, físicas, virales, todos con el potencial de desencadenar procesos mutacionales que pueden en un tiempo determinado sobreexpresar oncogenes, alteración de la apoptosis o bien cambios en los factores de regulación de la proliferación celular y finalmente dar lugar al desarrollo de una amplia variedad de neoplasias linfoides cutáneas (2).

Las descripciones iniciales del vínculo existente entre algunas enfermedades virales y la presencia cáncer han sido sin lugar a dudas uno de los descubrimientos más significativos del siglo pasado que ha generado numerosos aportes en la medicina (2,3). Las infecciones por virus contribuyen 15-20% de todos los cánceres que afectan a los seres humanos (2).

Las infecciones virales relacionadas con la formación de neoplasias malignas, se conocen como oncovirus. Comprenden un grupo de microorganismos intracelulares, que infectan la célula huésped y actúan modificando el ciclo celular e induciendo el desarrollo de tumores (3). La persistencia de estas infecciones por tiempos prolongados manifiestan la capacidad de estos microorganismos de infectar la célula sin destruirla; esta capacidad viral es conocida como latencia inmunológica (4,5).

Los virus con potencial oncogénico en el hombre se agrupan en líneas generales, en 2 categorías, virus de ADN y ARN. Los cuales se diferencian

claramente en características como: Homogenicidad, estructura, organización del genoma y estrategias de replicación. Ejemplos de ADN virus: virus del papiloma humano, Epstein-Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV), virus de la hepatitis B y herpes asociado con sarcoma de Kaposi (KSHV o HHV-8). Ejemplos ARN, aquellos pertenecientes a las familias *Retroviridae* y *Flaviviridae*: Virus T linfotrópico humano de tipo 1 (HTLV-1), y Virus de la hepatitis C (1, 3,6).

Es de especial interés en dermatología los virus que frecuentemente se han asociado a los linfomas cutáneos de células T (LCCT), vale la pena destacar al grupo liderizado por Bonin et al, quienes compilan las sucesiones de eventos biomoleculares que ocurren en las enfermedades malignas de origen viral, destacando el papel de HTLV-1, CMV y VEB como estimuladores antigénicos persistentes para el desarrollo de neoplasias hematológicas delimitadas al linfocito T, específicamente los linfomas cutáneos de células T (LCCT) (7).

El Servicio de dermatología de la Ciudad Hospitalaria Dr. "Enrique Tejera", es uno de los centros de atención clave en la zona centro occidental de Venezuela, cuenta con personal médico capacitado, dedicados a la atención dermatológica y dispone de la consulta especializada de LCCT. Las determinaciones de oncovirus en pacientes con el diagnóstico LCCT pueden ofrecer importante información en relación al diagnóstico, comportamiento biológico y pronóstico, en este sentido se formula la siguiente interrogante: ¿La presencia de oncovirus (HTLV I, CMV, VEB) se relaciona con los linfomas cutáneos de células T?

El propósito de la presente investigación será describir la seroprevalencia de los virus HTLV-I, CMV y VEB en los pacientes con LCCT que acuden a la consulta externa del servicio de Dermatología de la Ciudad hospitalaria Dr. "Enrique Tejera", Valencia, Venezuela, Enero-Octubre 2013

OBJETIVO GENERAL

- o Describir la relación de los oncovirus y los linfomas cutáneos de células T en los pacientes que acuden a la consulta externa del Servicio de Dermatología de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, Valencia, Venezuela, en el año 2013

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- o Clasificar a los pacientes según el grupo de sexo y edad.
- o Clasificar los pacientes según el TNMB y la EORTC.
- o Caracterizar los oncovirus en pacientes con Linfoma cutáneo de células T.
- o Relacionar la presencia de oncovirus y el estadio de la enfermedad.

MATERIALES Y METODOS

Tipo y diseño de la investigación:

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, de nivel analítico, dentro del paradigma cuantitativo.

Población:

La población estuvo constituida por 23 pacientes con diagnóstico de LCCT de ambos sexos que acudieron a la consulta de linfomas cutáneos del servicio de Dermatología, Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", en el periodo comprendido enero 2013 a Octubre 2013.

Muestra:

La muestra incluyó a toda la población.

Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes de ambos sexos, con diagnóstico clínico, histológico e inmunohistoquímica de Linfoma cutáneo de células T.
- Aceptación de inclusión en la participación del estudio (Consentimiento informado)

Técnica de recolección de datos:

La mayoría de los datos de los sujetos de estudio se obtuvieron de la Historia Clínica, los mismos fueron recolectados a través del instrumento de recolección de datos (Ver anexo A), en cual consta de 3 dimensiones:

Dimensión Biológica: Está constituida por 2 items: Edad y sexo

Dimensión Diagnóstica): Está conformada por 3 Items Diagnóstico clínico, histopatológico e inmunohistoquímica. El estadiaje de los pacientes se realizó según los criterios de clasificación de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), la World Health Organization (WHO) y la International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL)

Dimensión Bioquímica: Conformada por 3 items Determinaciones de Ig M e Ig G de los oncovirus (HTLV I-II, VEB, CMV)

Técnica de recolección de muestras:

Previo consentimiento informado, se tomaron las muestras de sangre a los pacientes con diagnóstico de LCCT, con la finalidad de realizar serologías para Citomegalovirus, Epstein Barr, y HTLV- I. Las mismas fueron obtenidas apartir de la extracción, mediante venopunción de 5 cc de sangre recolectada en tubos para serología.

Las muestras se almacenaron a temperatura entre 2°C y 8°C. Evitando en lo posible someter las mismas a varios ciclos de congelación y descongelación.

Técnica de análisis:

Para CMV y VEB se empleo el kit Bioline Diagnostic, un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA-inmuno assay), el cual está destinado a la detección cualitativa de anticuerpos Ig G y Ig M frente a estos virus en el suero humano ,con la finalidad de determinar la existencia de infección previa o activa por estos oncovirus. Se considera positivo títulos > 1 , y negativo títulos ≤ 1 . Esta prueba cuenta con una sensibilidad del 98% y especificidad 99%

Para las determinaciones del HTLV I se utilizó la prueba Murex, es un ensayo ELISA cualitativo para la detección de los anticuerpos frente al virus linfotrópico humano de tipo I y II (HTLV-I y HTLV-II) en suero y plasma. Este ensayo cuenta con una sensibilidad de 98 % y especificidad 99. Los resultados se interpretaron como reactivos y no reactivos. Se tomó como valor de referencia el punto de corte cuyo valor es 0,8. Las muestras cuyos valores resultaron superiores a 0,8 se consideraron reactivos, y viceversa.

Técnica y análisis estadístico:

Los datos se almacenaron y se compilaron en tablas y Gráficos estadísticos. Se realizó análisis estadístico con técnicas de estadística descriptiva (medidas de tendencia central y dispersión) y medidas de asociación para variables nominales. El procesamiento estadístico se realizo con ayuda del paquete EXCEL 2012 para Windows 8.

RESULTADOS

Tabla 1. Distribución de los pacientes según grupo de edad.

Edad (años)	f	FR (%)
18-39	6	26,1
40-61	12	52,2
Mayor 62 años	5	21,7
Total	23	100

Fuente: Archivos Servicio de Dermatología CHET
X: de la población estudiada 51,57 años
Valor mín.27 años, máx. 83 .s: 14 años. Error st: 2,9

Según la distribución de sujetos por edad, predominó el rango comprendido entre 41 a 61 años 52,2 %, seguido del grupo de 18 a 39 años 26,1 % y, finalmente el grupo mayor de 62 años 21,7 %. (Ver tabla 1).

La edad media de la población estudiada fue 51,57 años, siendo la media para el sexo femenino 51,9 años y la media para el sexo masculino 51,56 años, observándose que no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos ($p=0,289$).

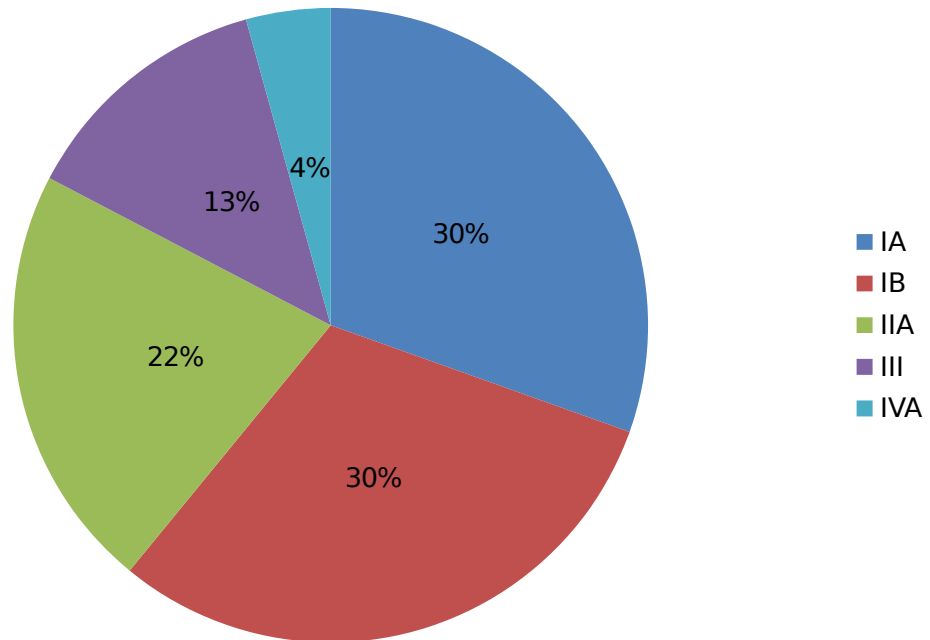
Tabla 2. Distribución de los pacientes según sexo.

Sexo	f	FR (%)
Femenino	16	69,6
Masculino	7	30,4
Total	23	100

Fuente: Archivos Servicio de Dermatología CHET

Respecto al sexo, el femenino predominó 69,6 % sobre el masculino con una relación F: M 1,8:1.

Grafico 1. Distribución proporcional de los pacientes según el estadio clínico



Fuente: Archivos Servicio de Dermatología CHET

*Clasificación TNMB, según Bunn y Lamberg (1979)

En cuanto a la distribución de sujetos de acuerdo al estadio de la enfermedad, predominaron los estadios IA y IB 34,78 % respectivamente , siguiendo en orden de frecuencia el estadio IIA 21,7%, estadio III 13%. Solo 4,3% correspondió al estadio IVA. (Grafico 1).

Tabla 3. Relación del estadio de la enfermedad con CMV Ig M

Estadio / IgM	positivo	negativo	Total
IA	1	6	7
IB	0	7	7
IIA	2	3	5
III	1	2	3
IVA	0	1	1
Total	4	19	23

Fuente: Archivos- Consulta de Dermatología CHET

CI =95% *p*: 0,4.

Tabla 4. Relación del estadio de la enfermedad con CMV Ig G

Estadio / IgG	positivo	negativo	Total
IA	0	7	7
IB	2	5	7
IIA	1	4	5
III	2	1	3
IVA	1	0	1
Total	6	17	23

Fuente: Archivos- Consulta de Dermatología CHET

CI =95% *p*: 0,09.

Relacionando los estadios de los LCCT con los niveles serológicos de tipo IgM de CMV, de 23 pacientes, 19 (82,6%) resultaron negativas, 4 (17,4%) resultaron positivas; de este grupo de positividad; 50 % correspondió al estadio IIA, 25 % al los estadio IA y III respectivamente, observándose que no hay relación estadísticamente significativa entre el estadio de la enfermedad y los niveles Ig M de CMV. (Ver tabla 3)

Respecto a los niveles serológicos de tipo IgG de CMV, 17 pacientes (73,9%) resultaron negativos y 6 (26,1) positivas, de este grupo 33,33 % de positividad correspondió a los estadios IB y III respectivamente, 16, 66 % para los estadios IIA y IV A (Ver tabla 4).

Tabla 5. Relación del estadio de la enfermedad con VEB Ig M

Estadio	IgM positivo	Ig M negativo	Total
IA	0	7	7
IB	0	2	7
IIA	3	2	5
III	0	3	3
IVA	0	1	1
Total	3	20	23

Fuente: Archivos- Consulta de Dermatología CHET

CI =95% *p*: 0,014

Al evaluar los niveles serológicos tipo Ig M anti VEB, se pudo evidenciar que 3 (13 %) resultaron positivos y este grupo lo conformo el estadio IIA, mientras que 20 (87 %) resultaron negativos (Ver tabla 5).

Tabla 6. Relación del estadio de la enfermedad- VEB Ig G

Estadio	Ig G positivo	Ig G negativo	Total
IA	6	1	7
IB	5	2	7
IIA	3	2	5
III	3	0	3
IVA	1	0	1
Total	18	5	23

Fuente: Archivos- Consulta de Dermatología CHET.
p: 0,643.

Respecto a los niveles tipo Ig G anti VEB, se demostró que de los 23 pacientes, 18 (78,3 %) resultaron positivas, de este grupo 33,33% de positividad lo tuvo el estadio IA, 27,77% IB, 16,6% los estadios IIA y III, 5,5% el estadio IVA. (Ver tabla 6).

Tabla 7. Niveles de CMV y VEB.

Oncovirus	Ig G		IgM	
	f	FR	F	FR
CMV	6	26,08	4	17,39
VEB	18	78,26	3	13,04

* r =0,545

Al relacionar la frecuencias de los niveles positivos de Ig G, Ig M tanto CMV como VEB, se observo que los mayores niveles de positividad fueron los de Ig G de ambos virus.

Tabla 8. Determinaciones de HTLV-I

Oncovirus	Reactivo		No Reactivo	
	f	FR	f	FR
HTLV I	0	0	23	100

Fuente: Archivos- Consulta de Dermatología CHET

Al determinar los niveles de HTLV-I se observó que el 100% de los pacientes fueron no reactivos.

DISCUSIÓN

Los LCCT constituyen un grupo de enfermedades linfoproliferativas que tienen en común la presencia de un clon maligno de células T en la piel. Dentro de este grupo la forma clínica más frecuente es la micosis fungoide (MF), cuya etiología permanece desconocida a pesar de múltiples investigaciones (8,9).

Una nueva perspectiva de la enfermedad propone los virus con potencial oncogénicos como posibles agentes etiológicos de los LCCT, en vista de la estimulación antigénica crónica que transforma la célula T (10,11).

La incidencia de LCCT es variable en diferentes países; 0,62 x 100000 habitantes Singapore, 0,5 x 100000 en Holanda y 29 x 100,000 en Estados Unidos (12,13). En Venezuela existen pocos reportes epidemiológicos de esta enfermedad, situación que quizás se deba a la dispersión de los datos en las diferentes especialidades (Dermatología, Hematología y Oncología).

Los LCCT clásicamente se presentan en adultos, a partir de la quinta década de la vida (8-10). Sin embargo investigaciones anteriores han relacionado la aparición de esta entidad neoplásica en niños y adolescentes (14). En el estudio de Ball et al, el rango de edad fue de 6 a 78 años (15). Mientras que en el estudio de Kim et al, el rango de edad fue de 12 a 88 años (16). En el presente estudio, el rango de edades fue amplio oscilando entre los 18 y 62 años, predominó el rango comprendido entre 41 a 61 años Dichos reportes indican que la enfermedad se puede presentar en cualquier momento de la vida.

El discreto predominio de la enfermedad en el sexo femenino observado en este estudio, con una relación F:M 1,8:1, coincide con las investigaciones de Ball et al, quienes abordan una casuística venezolana reportando una

relación mujer/hombre de 1,5 a 1 (15). Numerosos reportes a nivel internacional informan mayor incidencia de la enfermedad en el sexo masculino (12, 13,16). Hechos que muestran las particularidad de la población venezolana.

Respecto a los estadios según el TNM de los LCCT, se encontró con mayor frecuencia de estadios iniciales IA y IB 34,78% respectivamente, resultados similares a los hallados por Ball et al y Mansoor et al (15,17), donde prevaleció el estadio IB y IA respectivamente. Estadiar a los pacientes al momento del ingreso es de vital importancia para decidir el tratamiento adecuado y así evitar progresiones a estadios más avanzados.

Se han descrito múltiples factores de tipo infeccioso, como posibles agentes etiológicos de la enfermedad, dentro de los cuales se destacan los oncovirus, partiendo de la premisa que actúan como estimuladores antigénicos persistentes para el desarrollo de neoplasias hematológicas delimitadas al linfocito T, específicamente los linfomas cutáneos de células T (LCCT) (7, 9,10).

Se ha debatido ampliamente el papel del HTLV-I en el desarrollo y la progresión del LCCT. Tomando en consideración la asociación originalmente establecida entre HTLV-1 y la leucemia de células del adulto, algunas variantes de presentación clínica relacionan la micosis fungoide y el síndrome de Sesary con este retrovirus (18). Una de las evidencias más remotas y significativas de esta asociación, la describen Wantzin et al, en un estudio realizado en Dinamarca en pacientes con diagnóstico de MF, quienes reportan la presencia de anticuerpos para HTLV-I, con títulos positivos tanto en estadios iniciales como en avanzados de la enfermedad (19). Así mismo Bonin et al, recientemente informan positividad de este retrovirus en un grupo Europeo de Italia (41 % pacientes con MF y 12 % de los controles sanos), datos relevantes por ser de una zona no endémica para este virus (7). Por el contrario Seirafi et al, durante investigaciones en la india

no encuentran asociación del HTLV-I con la enfermedad (20), lo cual concuerda con los resultados encontrados en el presente estudio, donde 100% de los pacientes resultaron no reactivos para HTLV-I. Todas estas evidencias sugieren que aún es deficiente el papel etiológico del HTLV- I en los LCCT.

Se han descrito los efectos de la infección latente por CMV en los LCCT. Una de las aportes más representativas de esta relación fue la de Herne et al, quienes demuestran a través de ELISA que 97% de los 116 individuos con LCCT tenían títulos más altos de IgG para CMV que los controles sanos (21). Recientemente Ballanger et al, reportan mayor prevalencia del CMV a través de PCR (Reacción en cadena de Polimerasa) en pacientes con diagnósticos MF y Síndrome de Sesary (66,67% y 42,86%) (22).

A pesar de que en este estudio no se realizaron comparaciones con grupo control, claramente se evidencio que los niveles de Ig G anti CMV fueron más representativos que los niveles de Ig M. Estos resultados sugieren que la infección latente por CMV podría tener un papel significativo a largo plazo en el desarrollo de los LCCT.

De todos los oncovirus el que más se ha relacionado con enfermedades linfoproliferativas es el VEB. Originalmente relacionado con el linfoma de Burkitt y carcinoma nasofaríngeo en pacientes VIH positivos (23,24). Una de las descripciones más antiguas de este virus con los LCCT la aportó el grupo de Nikoskelainen et al, quienes inicialmente describieron elevados títulos de anticuerpos anti- VEB en pacientes con MF, posteriormente profundizaron con estudios moleculares en muestras de biopsia de piel del mismo grupo de pacientes y finalmente demostraron la persistencia del genoma del virus en las lesiones cutáneas (25).

Por otro lado, Jumbou et al, mediante técnica de ELISA, indican que los pacientes con LCCT presentan mayores títulos de anticuerpos anti VEB,

respecto a los casos controles (26). Bonin et al, al estudiar múltiples agentes infecciosos, informan positividad de este oncovirus en 19% de los pacientes con MF (Grupo positivo para HTLV-I) y 5% de los casos controles, hechos que indican que este oncovirus sería un cofactor más que un factor directo en la etiología de los LCCT (7). En esta investigación se evidencio mayores títulos de Ig G anti VEB respecto a Ig G anti CMV.

CONCLUSIONES

- o Las características clínico epidemiológicas de los LCCT en Venezuela difieren a las encontradas internacionalmente.
- o Predominó el rango de edades comprendidas entre 40 a 61 años.
- o Prevalcieron los estadios IA y IB 34,78 % respectivamente.
- o Antecedentes infecciosos por HTLV-I resultaron negativos para los LCCT.
- o La latencia inmunológica por VEB y CMV puede estar relacionada con la evolución y progresión de los LCCT

RECOMENDACIONES

- o Consolidar el protocolo de actuación en pacientes con sospecha de LCCT, incluyendo los estudios de oncovirus (HTLV-I, VEB y CMV).
- o Reorganizar la construcción de la historia clínica dermatológica para los pacientes con LCCT.
- o Incentivar la realización de consultas multidisciplinarias que fortalezcan el estudio y seguimiento de los pacientes, y a su vez permitan disminuir los subregistros que se presentan en esta enfermedad.
- o Sensibilizar a las autoridades de salud sobre la importancia de la evaluación inicial de los pacientes con LCCT para incluir la determinación de oncovirus dentro de las pruebas de rutina inicial en los laboratorios generales.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. [McLaughlin-Drubin ME](#), [Munger K](#). Viruses associated with human cancer. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1782 (3):127–150.
2. [Butt AQ](#), [Miggin SM](#). Cancer and viruses: a double-edged sword. *Proteomics* 2012, 13: 2127–2138.
3. Bergonzini V, Salata C, Calistri A, Parolin C, Palú G. View and review on viral oncology research. *Infectious Agents and Cancer* 2010, 5:11.
4. Baltimore D. Viral RNA dependent DNA polymerase: RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses. *Nature*. 1970; 226: 1209-11
5. [Dosne Pasqualini C](#), Neoplasms etiology. Validity of 5 successive paradigms. *Medicina*, 2003; 63 (6): 757-760.
6. Boccardo E, Villa LL. Viral origins of human cancer. *Curr Med Chem* 2007;14(24):2526-39.
7. Bonin S, Tothova. S, Barbazza.R, Brunetti.D, Stanta. G, Trevisan.G Evidence of multiple infectious agents in mycosis fungoides lesions. *Experimental and Molecular Pathology*. 2010; 89: 46–50.
8. Willenze R, Jaffe E, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768-3785.
9. Girardi M, [Heald PW](#), [Wilson LD](#). The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 2004; 350: 1978-1988.
10. Beyer M, Möbs M, Humme D, Sterry W. Pathogenesis of Mycosis fungoides. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010; 9 (8):594-598.
11. Giraldo. V. Lopera M. Linfoma cutáneo de células T. Revisión del tema con énfasis en la inmunopatogénesis. *Iatreia*. 2011; 24 (4): 402 – 414.

12. [Tan ES](#), [Tang MB](#), [Tan SH](#). Retrospective 5-year review of 131 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome seen at the National Skin Center, Singapore. *Australas J Dermatol*, 2006; 47:248-52.
13. Weinstock MA, Gardstein B. Twenty-year trends in the reported incidence of mycosis fungoides and associated mortality. *Am J Public Health* 1999; 89:1240-4.
14. Fernández M, Cervini A, Chantada G, Pierini A. Linfoma cutáneo de células T hidroa vacciniiforme like. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2005, 62:50-56.
15. Ball. E, Martin R, Micosis fungoide estudio clínico prospectivo en una cohorte de pacientes venezolanos. *Dermatologia venezolana*. 2007; 45 (3):4-14.
16. Kim Y, Liu H, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe R. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol*, 2003; 139(7):926-8.
17. Mansoor Salehi, Zhara Azimi, Farahnaz Fatemi, Parvin Rajabi, Incidence rate of mycosis Fungoides in Isfahan, *The Journal Of Dermatology* 2010; 37: 703-707.
18. Arias D, Pignatta S, Canónico V, Herrera L, Gutierrez A, Contreras R et al. HTLV 1 enfermedades asociadas. *Hematologia*. 2004; 8 (1):15-23.
19. WantzinGL, Thomsen K, Nissen N, Saxinger C, Gallo C. Occurrence of human T cell lymphotropic virus typr I antibodies in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*.1986; 15:598-602.

20. Seirafi. H, Farnaghi. F, Firooz. A, Mostafa S, Davari. P, Gorouhi. F, Comparison of seropositivity of humanT lymphotropic virus type 1 in

mycosis fungoides patients and normal volunteers: A case-control study and review of literature, *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009; 75: 363-366.

21. Herne K, Talpur R, Breuer-McHam J, Champlin R, Duvic M. Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood.* Mar 2003; 101(6):2132-6.
22. Ballanger F, Bressollette C, Volteau C, Planche L, Dreno B. Cytomegalovirus: its potential role in the development of cutaneous T-cell lymphoma. *Exp Dermatol.* 2009; 18(6):574-6.
23. Middeldorpp JM. Pathogenic roles for EBV gene products in EBV-associated proliferative disorders. *Critical reviews in Oncology. Hematology.* 2003; 45 (1): 1-36.
24. Sanguenza M. Virus de Epstein Barr y piel. *Dermatol. Argent.* 2011, 17(3): 184-192.
25. Nikoskelainen J, Leikola J, Klemola E. Ig M antibodies specific for Epstein Barr Virus in infectious mononucleosis without heterophil antibodies. *Br Med J.* 1974; 4(5936): 72-75.
26. Jumbou. O, Mollat C, NGuyen. JM, [Billaudel.](#) S, [Litoux.](#) P, [Dreno.](#) B. Increased anti-Epstein-Barr virus antibodies in epidermotropic cutaneous T-cell lymphoma: a study of 64 patients. *Br J Dermatol.* 1997; 136 (2): 212-216.

Instrumento de recolección de datos

Nº Historia _____

Cedula de identidad _____

- 1) Edad: _____
- 2) Sexo: 2.1) Femenino () 2.2) Masculino ()
- 3) Estadio del Linfoma cutáneo:
 - 3.1) IA () 3.2) IB () 3.3) IIA
 - 3.4) II B () 3.5) III () 3.6) IVA
 - 3.6) IV B ()
- 4) Oncovirus:

4.1) HTLV-1: 4.1.1) Reactivo () 4.2.2) No reactivo ()

4.2) Citomegalovirus: 4.2.1) IgG _____ 4.2.2) Ig M _____

4.3) Epstein Barr: 4.3.1) Ig G _____ 4.3.2) Ig M _____