

Expresión de FOXP3 en linfomas de células T: estudio de 47 casos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú

FOXP3 expression in T-cell lymphoma: a 47-case study in Edgardo Rebagliati-Martins Hospital; EsSalud, Lima, Peru

Brady Beltrán Gárate¹, Pilar Quiñones Ávila², Domingo Morales Luna², Esther Cotrina Montenegro³

RESUMEN

Introducción: Foxp3 es un gen regulador clave requerido para el desarrollo y función de las células T regulatorias CD25+ y CD4+, una subpoblación de células T especializadas en el mantener el balance entre la inmunidad y la tolerancia (Treg)

Objetivo: determinar la especificidad y el valor pronóstico de la expresión de Foxp3 en el linfoma de células T.

Material y método: estudio retrospectivo en 47 pacientes con Linfoma T en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud durante el periodo 1997- 2004.

Resultados: la expresión de Foxp3 en células tumorales fue detectado en 8/33 (24%) casos de la Leucemia /Linfoma T del Adulto (ATLL) y en 2/8 (28%) linfomas T periféricos no especificados (LTPNE) . No hubo diferencia estadística en sobrevida global entre el ATLL Foxp3 (+) y el ATLL Foxp3 (-). El Foxp3 está expresado en diferentes Linfomas T y no es un marcador específico para la identificación de ATLL.

Conclusión: la expresión de Foxp3 puede darse en ATLL como en LTPNE.

Palabras clave: Foxp3, Linfoma de células T, ATLL

ABSTRACT

Introduction: Foxp3 is a key regulatory gene required for CD25+ and CD4+ regulatory T-cells development and function (Treg), a cell subpopulation specialized in maintaining a balance between immunity and tolerance.

Objective: To determine the specificity and prognostic value of Foxp3 expression in T-cell lymphoma.

Material and Methods: A retrospective study carried out in 47 patients with T-cell lymphoma in Edgardo Rebagliati-Martins Hospital, EsSalud (Peruvian Social Security), from 1997 to 2004.

Results: The expression of Foxp3 in tumoral cells was detected in 8/33 (24%) ATLL (adult t-cell leukemia/lymphoma) cases and in 2/8 (29%) LTPNE cases. There was no statistically significant difference in overall survival between ATLL Foxp3 (+) and ATLL Foxp3 (-). Foxp3 is expressed in different T-cell lymphoma types, and it is not a specific marker for the identification of ATLL cases.

Conclusion: Foxp3 expression can be seen both in ATLL as in LTPNE

Keywords: Foxp3, T-cell lymphoma, ATLL

INTRODUCCIÓN

Reportes recientes han identificado a las células T regulatorias conocidas como Treg, las cuales expresan marcadores CD4 y CD25¹. Bajo la estimulación del receptor de células T, las células T reguladoras (T-reg) suprimen tanto la proliferación como la activación de los otros linfocitos CD4 y CD8 de una manera no específica²; in vivo son útiles para protegernos de la autoinmunidad³⁻⁵.

En algunas neoplasias sólidas como el cáncer de páncreas y el carcinoma mamario⁶, las células T-reg suprimen la reacción de los linfocitos a los antígenos tumorales e inducen la progresión de la neoplasia.

Foxp3 es un nuevo marcador de célula T considerado como específico de las células T-reg. La transferencia del dicho gen convierte a la célula T CD4+ CD25+ en un fenotipo regulador tanto en humanos como en ratones, de esta forma, ésta molécula se constituye en un excelente marcador funcional de la población T-reg⁷⁻⁹.

Existe evidencia que la Leucemia /Linfoma T del Adulto (ATLL), entidad linfoproliferativa muy agresiva asociada al retrovirus HTLV-1 tendría su origen en un linfocito Treg¹⁰⁻¹³.

Roncador et al¹² reporta que Foxp3 sería un marcador específico del ATLL.

En este estudio, mostramos la expresión de Foxp3 en diferentes Linfomas de células T.

MATERIAL Y MÉTODOS

La población de estudio consistió en 47 pacientes con linfoma de células T, reclutados entre el periodo 1997-2004 en el Hospital Edgardo Rebagliati. La información clínica fue obtenida de las historias clínicas. Todos los casos contaron con estudios de serología para HTLV-1 por ELISA y Western Blot. La evaluación de todos los casos la realizó un panel de dos expertos anatomopatólogos.

La prueba de inmunohistoquímica empleada fue Foxp3 de laboratorio Abcam. Ver Figura 1. La positividad fue definida cuando la expresión fuera mayor al 50% de células tumorales. Tabla 1.

RESULTADOS

De los 47 casos, 33 fueron ATLL; 17 de la forma linfomatosa, 11 de la forma aguda, 1 de la forma latente o lenta (*smouldering*), 1 de la forma crónica, 1 de la forma cutánea y 2 de forma clínica desconocida; 7 fueron linfomas T periféricos no especificados (LTPNE), 6 micosis fungoides (MF) y 1 Linfoma T epidermotrópico CD8 citotóxico (LTECC). Ver Tabla 2.

De los 33 ATLL, 8/33 (24%) tuvieron expresión de Foxp3 (24%); 6/17 (35%) con la forma linfomatosa fueron positivos para Foxp3 y de 2/11 (18%) de la forma aguda. Foxp3 no fue detectado en la forma crónica, cutánea y *smouldering*

No hubo diferencia en sobrevida entre los Linfomas ATLL Foxp3 positivos y Foxp3 negativos (p<0,05).

1. Departamento de Oncología-Radioterapia, hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima Perú
2. Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
3. Departamento de Enfermería, del hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

Tabla 1. Expresión de foxp3 en linfomas de células T

FOXP3	ATLL		LTPNE	MF	LTECC	
	Linfomatosa	Agudo				Otros
Positivo	6(35%)	2(18%)	0	2(28%)	0	0
Negativo	11(65%)	9(82%)	6(100%)	5(72%)	6(100%)	1(100%)
Total	17	11	6	7	6	1

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con linfoma células T FOXP3 (+)

	Diagnóstico	Edad	Sexo	Forma	Estadio	Sobrevida meses
1	ATLL	66	F	Linfomatosa	IV	9,7
2	ATLL	55	F	Linfomatosa	IV	6,1
3	ATLL	40	M	Agudo	IV	6
4	ATLL	56	F	Linfomatosa	IV	9
5	ATLL	66	F	Linfomatosa	III	13,4
6	ATLL	38	M	Agudo	IV	5,8
7	ATLL	44	M	Linfomatosa	IV	6
8	ATLL	46	M	Linfomatosa	IV	2
9	LTPNE	65	M	Nodal	IV	36
10	LTPNE	48	F	Extranodal cavum	II	24

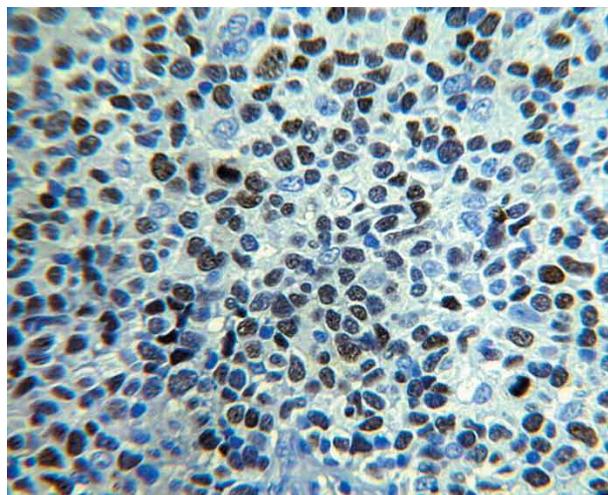


Figura 1. Positividad a Foxp3 en LTPNE

Con respecto a la MF, ningún caso expresó el marcador y sorprendentemente 2/8(28%) casos de LTPNE, sí lo expresaron.

Ambos casos LTPNE Foxp3(+), fueron pacientes que respondieron al tratamiento inicial con régimen CHOP y recayeron; uno a los 3 años falleciendo y otro al año, actualmente en cuarta línea de tratamiento.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, el marcador Foxp3 se expresó en algunos LTPNE y ATLL, lo que sugiere que el fenotipo Treg se presenta en estos tipos de Linfoma T.

El 24% de los ATLL presentaron positividad para el marcador Foxp 3, porcentaje similar descrito por otros autores¹²⁻¹⁵. Esto plantea una heterogeneidad en esta entidad.

En el estudio de Iellem et al. se reportó que quimioquinas como CCR4 y CCR8 son expresadas en células Treg¹⁶. La expresión de CCR4 y CCR8 en células ATLL fue reportado en asociación con invasión cutánea¹⁷ o en estimulación autocrina y antiapoptótica de las células ATLL¹⁸.

Se sugiere que el ATLL debería ser dividido en ATLL Foxp3(+) y ATLL Foxp3(-). Se señala un mayor número de células infectadas con el virus Epstein Barr en el grupo de ATLL Foxp3 (+) comparado con el ATLL Foxp3 (-)¹⁴, lo que sugiere un rol inmunosupresor de las células Foxp3 sobre las células EBV(+) favoreciendo su proliferación.

Existiría una mayor tasa de anomalías citogenéticas complejas en ATLL Foxp3 (-) que en los casos Foxp3(+)^{19,20}, lo que puede indicar un estadio más temprano en la carcinogénesis del subgrupo Foxp3 (+). Eventualmente podría plantearse que es posible la pérdida de expresión de fenotipo Foxp3 en formas avanzadas de la enfermedad.

En nuestro estudio no existe diferencia en supervivencia entre el grupo Foxp3 (+) y el Foxp3 (-), tal como lo establece un estudio japonés previo¹⁴. Sin embargo Roncador et al.¹² reporta un curso clínico más agresivo del ATLL Foxp3 (+) comparado con el Foxp3 (-) pero la diferencia no fue significativa. El mecanismo de inmunosupresión en ATLL es objeto de discusión.

Una producción debilitada de linfocitos T vírgenes en individuos infectados con el virus fue reportado recientemente²¹.

Los individuos infectados con HTLV-1 tienen un riesgo incrementado de desarrollar infecciones específicas: asociaciones del HTLV-1 con estrogilondiasis, dermatitis infecciosa, escabiosis, lepra, tuberculosis e infecciones renales y vesicales han sido reportadas²²⁻²⁵.

Las células del ATLL pueden funcionar como células Treg like e inducir inmunosupresión especialmente en el subgrupo Foxp3 (+).

El fenotipo Treg no ha sido demostrado en el LTPNE; sin embargo un reporte mostró la expresión de Foxp3 por inmunohistoquímica en un caso de 63 pacientes con LTPNE. Dicho caso presentaba un patrón de crecimiento peculiar con escasas células T/B en el microambiente explicado por la función inmunosupresora de las células tumorales y un curso clínico agresivo²⁶.

Nuestro estudio detectó dos LTPNE Foxp3 (+), uno con estadio III-B ganglionar que respondió al régimen CHOP y recayó al segundo año falleciendo. El segundo caso corresponde a un estadio I-A primario de cavum con respuesta al régimen CHOP y radioterapia, que se encuentra con enfermedad activa luego de dos años del diagnóstico. Curiosamente dicho paciente tuvo una biopsia que demostró presencia del Epstein Barr en células Stemeroideas acompañantes.

De esta forma, la expresión de Foxp3 y el fenotipo regulatorio podrían ser un factor clínico y biológico adverso en linfomas T periféricos raros, lo que contribuiría a la agresividad del tumor.

Ishida et al., determinó que los LTPNE CCR4⁺, expresaban Foxp3 por PCR a tiempo real, sin embargo no se estableció si dicha expresión correspondía al tumor o a las células acompañantes²⁷.

Matsubara et al. encuentra en 1 de 3 casos con Leucemia Prolinfocítica T, la expresión de Foxp3 por PCR a tiempo real en células tumorales²⁸.

Considerando que el grupo de LTPNE es muy heterogéneo, la identificación de un fenotipo Treg en esta identidad podría permitir en el futuro plantear una entidad nueva y la necesidad de establecer estrategias terapéuticas dirigidas a este grupo.

El estudio contempló un número pequeño de pacientes y la naturaleza del estudio fue retrospectiva, ambos factores limitantes del estudio.

En conclusión, la expresión de Foxp3 puede darse en ATLL como en LTPNE. Nuevos estudios prospectivos deberán valorar el rol pronóstico de la expresión de fenotipo Treg en ATLL y LTPNE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995;155: 1151–1164.
2. Takahashi T, Kuniyasu Y, Toda M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25⁺CD4⁺ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. *Int Immunol* 1998;10:1969–1980.
3. Shevach EM, McHugh RS, Piccirillo CA, et al. Control of T-cell activation by CD4⁺ CD25⁺ suppressor T cells. *Immunol Rev* 2001;182:58–67.
4. Shevach EM. Certified professionals: CD4⁺CD25⁺ suppressor T cells. *J Exp Med* 2001;193:F41–F46.
5. North RJ, Bursucker I. T cell-mediated suppression of the concomitant antitumor immune response as an example of transplantation tolerance. *Transplant Proc* 1984;16:463–469.
6. Liyanage UK, Moore TT, Joo HG, et al. Prevalence of regulatory T cells is increased in peripheral blood and tumor microenvironment of patients with pancreas or breast adenocarcinoma. *J Immunol* 2002;169: 2756–2761.
7. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003;4: 330–336.
8. Khattry R, Cox T, Yasayko SA, et al. An essential role for Scurfin in CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells. *Nat Immunol* 2003;4:337–342.
9. Hori S, Sakaguchi S. Foxp3: a critical regulator of the development and function of regulatory T cells. *Microbes Infect* 2004;6:745–751.
10. Karube K, Ohshima K, Tsuchiya T, et al. Expression of FoxP3, a key molecule in CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells, in adult T-cell leukaemia/lymphoma cells. *Br J Haematol* 2004;126:81–84.
11. Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, et al. CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Clin Cancer Res* 2004;10:5494–5500.
12. Roncador G, Garcia JF, Maestre L, et al. FOXP3, a selective marker for a subset of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Leukemia* 2005;19:2247–2253.
13. Kohno T, Yamada Y, Akamatsu N, et al. Possible origin of adult T-cell leukemia/lymphoma cells from human T lymphotropic virus type-1-infected regulatory T cells. *Cancer Sci* 2005;96:527–533.
14. Karube K. et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma and FOXP3. *Modern Pathology* 2008: 1–9
15. Matsubara Y, Hori T, Morita R, et al. Phenotypic and functional relationship between adult T-cell leukaemia cells and regulatory T cells. *Leukemia* 2005;19: 482–483.
16. Lellem A, Mariani M, Lang R, et al. Unique chemotactic response profile and specific expression of chemokine receptors CCR4 and CCR8 by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *J Exp Med* 2001;194:847–853.
17. Yoshie O, Fujisawa R, Nakayama T, et al. Frequent expression of CCR4 in adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia virus type 1-transformed T cells. *Blood* 2002;99:1505–1511
18. Ruckes T, Saul D, Van Snick J, et al. Autocrine antiapoptotic stimulation of cultured adult T-cell leukemia cells by overexpression of the chemokine I-309. *Blood* 2001;98:1150–1159.
19. Sanada I, Tanaka R, Kumagai E, et al. Chromosomal aberrations in adult T cell leukemia: relationship to the clinical severity. *Blood* 1985;65:649–654.
20. Shimoyama M, Abe T, Miyamoto K, et al. Chromosome aberrations and clinical features of adult T cell leukemia-lymphoma not associated with human T cell leukemia virus type I. *Blood* 1987;69:984–989.
21. Yasunaga J, Sakai T, Nosaka K, et al. Impaired production of naive T lymphocytes in human T-cell leukemia virus type I-infected individuals: its implications in the immunodeficient state. *Blood* 2001;97: 3177–3183.
22. Manns A, Hisada M, La Grenade L. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet* 1999;353: 1951–1958 p.
23. Marsh BJ. Infectious complications of human T cell leukemia/lymphoma virus type I infection. *Clinical Infectious Diseases* 1996; 23: 138–145. q.
24. Murphy EI, et al. Respiratory and urinary tract infections, arthritis and asthma associated with HTLV-I and HTLV-II infection. *Emerging Infectious Diseases* 2004; 10: 109–116.
25. Verdonck K, Gonzalez E, Schrotten W et al. HTLV-I infection is associated with a history of active tuberculosis among family members of HTLV-1-infected patients in Peru. *Epidemiol. Infect.* (2008), 136, 1076–1083.
27. Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, et al. CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in

T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Clin Cancer Res.* 2004;10:5494-5500.

28. Matsubara Y, Hori T, Morita R, et al. Phenotypic and functional relationship between adult T-cell leukemia cells and regulatory T cells. *Leukemia.* 2005;19:482-483.

family members of HTLV-1-infected patients in Peru. *Epidemiol. Infect.* (2008), 136, 1076-1083.

27. Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, et al. CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Clin Cancer Res.* 2004;10:5494-5500.

28. Matsubara Y, Hori T, Morita R, et al. Phenotypic and functional relationship between adult T-cell leukemia cells and regulatory T cells. *Leukemia.* 2005;19:482-483.

CORRESPONDENCIA

Brady Beltrán Gárate

bbrady@hotmail.com

Recibido: 01/04/09

Sistema: revisión por pares

Aprobado: 06/06/09

Consulte las ediciones anteriores de la
Revista ACTA MÉDICA PERUANA en



www.scielo.org.pe



www.redalyc.vaemex.mx



www.sisbib.unmsm.edu.pe