

Linfoma anaplásico de células grandes asociado a ictiosis adquirida

Anaplastic Large-Cell Lymphoma Associated with Acquired Ichthyosis

Jorge Santos-Juanes, ^aCarmen Palomo, ^bCristina Galache, ^aCarlos Costas, José Ramón Curto,
José Sánchez del Río, ^cPrimitiva Menéndez, ^cAndrés Ribas, ^dJorge Soto

Servicios de Dermatología II, ^aMedicina Interna II
y ^cAnatomía Patológica II del Hospital Central de Asturias.

^bServicio de Dermatología del Hospital de Cabueñas.

^dDepartamento de Dermatología, Universidad del País Vasco. España.

Correspondencia:

J. Santos-Juanes

Servicio de Dermatología II

Hospital Central de Asturias

c/ Julián Clavería s/n · Oviedo · Asturias · España

e-mail: jocris@terra.com

Resumen

El linfoma anaplásico de células grandes (LAGC) es un linfoma no-Hodgkin de alto grado caracterizado por su morfología celular y la expresión del marcador CD30. Puede dividirse en dos grandes grupos: primario cutáneo y el ganglionar sistémico, el más frecuente.

Presentamos un caso de un paciente que consultó por la aparición de unas lesiones pruriginosas en tronco. En la exploración física se objetivó la presencia de máculas rasposas al tacto en tronco y extremidades y la existencia de una masa a nivel cervical, infiltrada, dura, y recubierta de piel eritematosa. El estudio histológico de ambos procesos reveló: una ictiosis adquirida en la piel y un linfoma anaplásico de células grandes ganglionar con extensión subcutánea, respectivamente. El proceso cutáneo siguió un curso paralelo al linfoma, con una remisión parcial de las lesiones tras la quimioterapia y reaparición de las mismas al extenderse el linfoma ganglionar.

La ictiosis adquirida es un síndrome paraneoplásico raro, se ha descrito asociado a procesos linfoproliferativos, aunque sólo en cinco ocasiones a linfoma anaplásico de células grandes.

(Santos-Juanes J, Palomo C, Galache C, Costas C, Curto JR, Sánchez del Río J, Menéndez P, Ribas A, Soto J. Linfoma anaplásico de células grandes asociado a ictiosis adquirida. Med Cutan Iber Lat Am 2003; 31(3): 187-191)

Palabras clave: ictiosis adquirida, linfoma, linfoma anaplásico de células grandes.

Summay

Anaplastic large cell lymphoma is a high-grade non-Hodgkin's lymphoma recognized by the expression of the CD30 marker and by its morphology. There are two major groups: the primary cutaneous and the systemic nodal, the most common form.

We report a man who developed itchy lesions over the trunk. Physical examination showed hiperkeratotic macules over the extremities and trunk, and a infiltrated cervical tumor. The skin biopsy showed a ichthyosis acquista and the cervical mass biopsy showed a ganglionar anaplastic large cell lymphoma, with extraganglionar spread.

Ichthyosis acquista is a paraneoplastic syndrome rarely observed in patients with malignant diseases, it has been recognized in lymphoproliferative malignancies. This is the five case report of acquired ichthyosis associated with anaplastic large-cell lymphoma.

Key words: *acquired ichthyosis, lymphoma, anaplastic large-cell lymphoma.*

El linfoma anaplásico de células grandes (LAGC) es un subtipo de linfoma no Hodgkin de alto grado que representa entre un 2% y un 8% del total de los linfomas. Se caracteriza por la expresión del marcador CD30, también llamado Ki-1, y por su morfología[1]. Hay dos formas clínicopatológicas primarias, la más común, la sistémica, que afecta a varias cadenas ganglionares y órganos extranodales. La otra es la forma cutánea de linfoma anaplásico de células grandes[2]. Posteriormente se ha comprobado que una proporción elevada de LAGC se asocian con la expresión de la proteína ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) que se activa por una

translocación cromosómica (2:5) (p23:q35). Con el uso de criterios moleculares y clínicos se han identificado tres tipos de LAGC, primario sistémico ALK-positivo, primario sistémico ALK-negativo y primario cutáneo que es habitualmente ALK-negativo[3].

En este artículo presentamos un paciente con el subtipo sistémico, que presentaba afectación ganglionar, y también una ictiosis adquirida, síndrome paraneoplásico que se ha descrito frecuentemente asociado a procesos linfoproliferativos, aunque sólo en cinco ocasiones a linfoma anaplásico de células grandes[2,4-6].

Caso clínico

Un varón de 77 años, sin antecedentes de interés, consultó por la aparición de placas pruriginosas, fijas, no migratorias, en extremidades inferiores de 4 meses de evolución. A pesar del tratamiento realizado con emolientes y corticoides tópicos el cuadro se había extendido a tronco y extremidades superiores aumentando el picor. El paciente refería la aparición hacia tres meses de un nódulo en región infraauricular de crecimiento rápido, que había sido tratado con dos ciclos de antibióticos orales (amoxicilina-clavulanico 500mg/8 horas vía oral 10 días) y antiinflamatorios orales (ibuprofeno 400mg/8 horas vía oral 10 días). El paciente señalaba la aparición de un nuevo nódulo en vecindad del anterior con febrícula vespertina de un mes de evolución.

En la **exploración física** se apreció en tronco y extremidades superiores e inferiores una piel atrófica, en "papel de fumar", con áreas descamativas en grandes escamas con un reborde eritematoso, rasposo al tacto. (Figuras 1 y 2).



Figura 1. En región anterior de tórax placas descamativas, en malla y lineales en el centro.



Figura 2. Patrón en malla. Eritema entre las escamas blancas.

En la región cervical derecha se objetivó una placa eritematosa, caliente de 11 x 12 cm; dentro de esta placa en región parotídea se palpaba en profundidad dos nódulos duros, adheridos a planos profundos (Figura 3). El paciente se hallaba febril (38°C). El hemograma, bioquímica en sangre y orina se hallaban dentro de la normalidad excepto la presencia de 10.570 leucocitos/microlitro, una VSG de 79 mm en la primera hora, un fibrinógeno derivado de 822 mgr/dl (N:140-600) y una fosfatasa alcalina 247 U/l (N:60-240). Entre los marcadores tumorales se objetivó una Beta2-microglobulina de 3,5 mg/l (N<2,4 mg/l).

Se realizó biopsia-extirpación en la masa cervical. La **biopsia** reveló la presencia de una adenopatía repleta de grandes células tumorales de patrón cohesivo, que mostraban un citoplasma abundante bien definido y núcleos ovales, reniformes y en hendidura (Figura 4). Esta proliferación celular infiltraba además el tejido subcutáneo periganglionar y el colágeno en dérmis en su parte más profunda (Figura 5).



Figura 3. Placa eritematoedematosas en región cervical, infiltrada a la palpación.

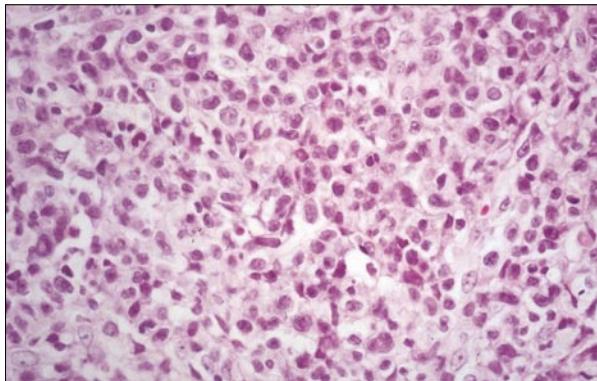


Figura 4. Infiltrado de células grandes con citoplasma eosinófilo. Algunas de ellas con núcleo en hendidura.

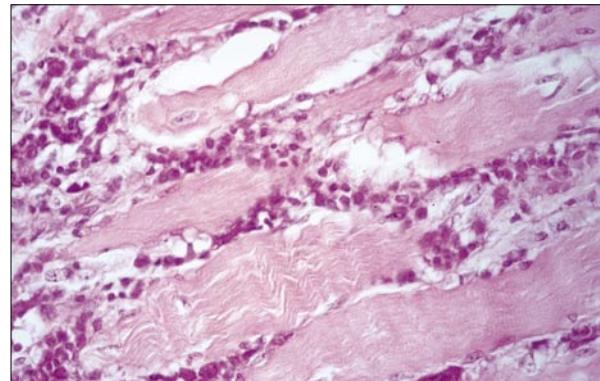


Figura 5. Infiltración de las células tumorales entre los haces de colágeno.

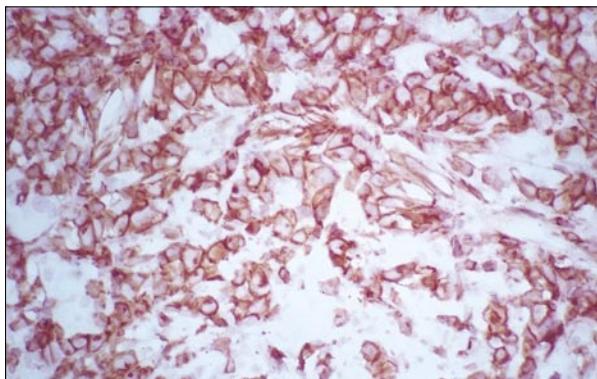


Figura 6. Inmunotinción CD30 + en más del 75% de las células, preferentemente de membrana con refuerzo paranuclear en región golgiana.

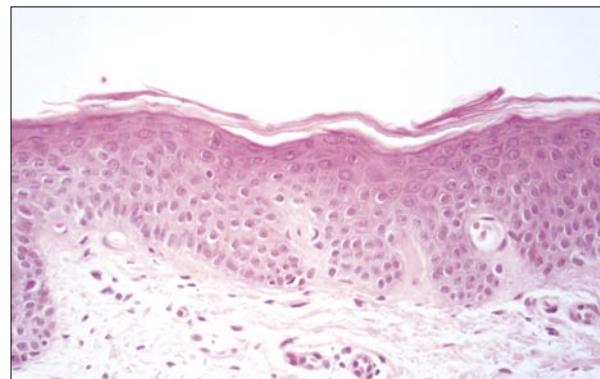


Figura 7. Hiperqueratosis ortoqueratósica más compacta, sobre capilares dilatados.

Se realizó el siguiente estudio inmunohistoquímico: PAN-T (CD45RO clon UCHL1): (++)+, PAN-B (CD20 clon L26): (-), Ki-1: (++)+, CD-34: (-), citoqueratinas AE1 y AE3: (-), Vimentina: (++)+, CD-15 (clon C3D-1): (debilmente+), ALK (clon ALK1): (-), EMA (clon 29): (-) y CD30 (clon Ber-H2): (+) (Figura 6). Se realizó diagnóstico de linfoma anaplásico de células grandes CD 30+ con afectación cutánea secundaria a afectación ganglionar. La biopsia de cresta ilíaca fue negativa para infiltración linfomatosa. El diagnóstico de extensión mediante TAC corporal fue negativo. Se tomó además biopsia de piel que mostraba hiperqueratosis ortoqueratósica laminar con presencia de tapones córneos y ausencia de capa granulosa o hipogranulosis. En otras zonas y a nivel de dermis superficial, dilatación capilar, especialmente en las áreas en que la hiperqueratosis era más intensa y eosinófila, compatible con ictiosis adquirida (Figura 7).

Como tratamiento se realizaron 5 ciclos con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida 450 mg/m², adriamicina 30

mg/m², vincristina 1.5 mg y 6-metilprednisolona 125 mg, x 5 días), reducida por la edad. El paciente presentó respuesta parcial en el tercer ciclo con reducción del 60% de la masa tumoral. Se acompañó de importante mejoría de su proceso cutáneo. Sin embargo, tras el 5º ciclo, se objetivó un rápido crecimiento de la placa cervical y un empeoramiento de las lesiones cutáneas, por lo que se inició tratamiento con radioterapia. El paciente ingresó por insuficiencia respiratoria severa, encontrándose una condensación bilateral en la placa de tórax así como intensa neutrofilia en el recuento hematológico. Con el diagnóstico de sospecha de neumonía bilateral de origen bacteriano se inició tratamiento con amoxicilina-clavulánico 875 mg/8 horas vía oral, a pesar de la cual el paciente falleció al tercer día de iniciado el tratamiento. Los cultivos de esputo no revelaron crecimiento bacteriano o fungico. Al no realizarse necropsia, no pudo descartarse progresión linfomatosa pulmonar o neumonía bilateral de origen infeccioso.

Tabla 1. Enfermedades descritas asociadas a ictiosis adquiridas.

| | |
|---------------------------------------|--|
| Sarcoma de Kaposi | |
| Carcinomatosis | |
| Lupus sistémico | |
| Hiperparatiroidismo | |
| SIDA | |
| Sarcoidosis | |
| Medicamentos | |
| Lepra | |
| Malnutrición | |
| Panhipopituitarismo | |
| Neoplasias linfoproliferativas: | |
| Mieloma múltiple | |
| Linfoma T de célula grande difuso | |
| Papulosis linfomatoide | |
| Linfoma anaplásico de células grandes | |
| Micosis fungoide | |
| Enfermedad de Hodgkin | |

Comentario

El linfoma anaplásico de células grandes, también llamado linfoma Ki-1, se caracteriza por la proliferación de células linfoides neoplásicas grandes pleomórficas que expresan intensamente el antígeno CD 30 (Ki-1 antigen), habitualmente creciendo en un patrón cohesivo y desarrollándose preferentemente en los senos de los ganglios linfáticos[1]. Estudios recientes han mostrado que el linfoma de célula grande anaplásico es un grupo heterogéneo de enfermedades que difiere en su histología, fenotipo, y curso clínico[8]. Con la utilización de anticuerpos antip80^{npm/alk} o ALK1 se detecta la expresión de la proteína ALK (*anaplastic lymphoma kinase*), que nos permite identificar tres tipos de LACG, primario sistémico ALK-positivo, primario sistémico ALK-negativo y primario cutáneo que es habitualmente negativo. La positividad de ALK está fuertemente asociado a linfomas en gente joven, con grupos de riesgo pronóstico bajo y buen pronóstico. La negatividad de ALK implica un fenotipo, clínica y pronóstico muy variables, que obliga a individualizar las estrategias terapéuticas[9]. La mayoría de los casos se pueden clasificar como primarios. Hoy en día, se reconocen dos formas clínicas de LACG primarios, limitados a la piel, y sistémicos[10].

El LACG sistémico tiene un curso agresivo, y los pacientes frecuentemente se presentan con síntomas generales y estadios de la enfermedad avanzados[1], como en nuestro caso.

Desde el punto de vista cutáneo se pueden distinguir cuatro tipos de linfoma anaplásico de células grandes. Se

pueden clasificar como primarios y secundarios. Como primarios casos raros de LACG cutáneo primario, que se presentan generalmente en pacientes ancianos; y como secundarios la forma infantil, que se inicia con lesiones cutáneas y linfadenopatías periféricas, los linfomas que aparecen durante la evolución de otros linfomas de células T de la piel y el compromiso cutáneo secundario de LACG ganglionar, en los que la alta frecuencia de la infiltración cutánea se reconoce como característica de LACG[11]. La distinción clínica entre linfoma primario cutáneo y afectación cutánea de una forma sistémica, no es fácil de establecer[8].

El LACG puramente cutáneo es similar histológicamente a la forma primaria sistémica, además puede ser indistinguible de la papulosis linfomatoide y de la histiocitosis atípica regresiva y como estas dos entidades puede involucionar espontáneamente o seguir un curso clínico indolente[10]. Algunos autores postulan que en el pasado estos LACG fueron descritos erróneamente como histiocitosis atípica regresiva, histiocitosis maligna y como papulosis linfomatoide tipo A[12,13]. En realidad se trataría de variantes clínicas del mismo linfoma que se expresan con una gran variedad biológica.

Existen casos de LACG cutáneos secundarios a linfoma de célula T periférico, enfermedad de Hodgkin y micosis fungoide[12]. Los linfomas que se desarrollan sobre otros linfomas preexistentes, siguen un curso muy agresivo.

En los 5 casos de ictiosis paraneoplásica hallados en la literatura asociados a LACG tres de ellos corresponden a la forma sistémica primaria con afectación cutánea[2,6,7] y dos de ellos a una forma cutánea secundaria por transformación de una micosis fungoide[4,5]. Destacan además en la literatura dos de los casos por la aparición de ictiosis y LACG en el mismo estudio histológico[2,4]. En nuestro paciente el estudio seriado de la pieza remitida para estudio histológico no reveló infiltrado neoplásico en la piel.

La ictiosis adquirida es similar clínica e histológicamente a la ictiosis vulgar. De manera clásica se ha descrito asociada a neoplasias hematológicas aunque aparece asociado a múltiples enfermedades o sin causa aparente[14].

Clínicamente la ictiosis adquirida paraneoplásica, presenta un color rojo, más o menos acentuado, inhabitual en la ictiosis vulgar. Este eritema hace que aparezcan descriptas como eritrodermias. Esta “eritrodermia” no es difusa, y aparece sobre todo entre las escamas adherentes, blancas o grisáceas, donde se remarcán los contornos, dando al conjunto un aspecto que recuerda al “eccema craquelé”, a este respecto las escamas son más grandes que en el eccema craquelé y más estables. Debuta en la superficie de extensión de los brazos, y después se extiende al tronco y las extremidades[15,16]. El estudio dermatopatológico revela

orthoqueratosis laminar, adelgazamiento o ausencia de la capa granulosa y acantosis media de la epidermis[17].

De los criterios que se requieren para que una enfermedad se incluya como síndrome paraneoplásico cutáneo[18], se objetivan en nuestro paciente: 1) que ambos procesos comiencen a la vez; 2) que ambos sigan un curso paralelo, y 3) que la dermatosis sea habitualmente poco frecuente. En nuestro caso no se pudo objetivar la desaparición del cuadro

cutáneo, pero si una importante mejoría tras la respuesta parcial de la masa cervical al tercer ciclo de quimioterapia.

En **resumen**, presentamos esta asociación comunicada en la literatura en solo cinco ocasiones, y por último señalar que en las ictiosis adquiridas hay que descartar, por su fuerte asociación, neoplasias malignas, especialmente hematológicas.

Bibliografía

1. Tilly H, Gaulard P, Lepage E, Dumontet C, Diebold J, Plantier I, et al. Primary anaplastic large-cell lymphoma in adults: clínical presentation, immunophenotype, and outcome. *Blood* 1997;90: 3727-3734.
2. Kato N, Yasukawa K, Kimura K, Yoshida K. Anaplastic large-cell lymphoma associated with acquired ichthyosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:914-920.
3. Kato N, Mizuno O, Ito K, Kimura K, Shimata M. Neutrophil-rich anaplastic large cell lymphoma presenting in the skin. *Am J Dermatopathol* 2003;25:142-147.
4. Zamolo G, Gruber F, Bosner A, Cabrijan L, Petković M, Jonjić N. CD30-Positive cutaneous anaplastic large cell lymphoma with ichthyosis acquisita. *Tumori* 1999;85: 71-74.
5. Virgili A., Corazza M., Lombardi A.R., Altieri E.: Ictiosis acquisita associata a linfoma anaplastico a grandi cellule Ki-1+. *G Ital Dermatol Venereol*, 1995;130:147-150.
6. Kaplinsky C, Toren A, Neumann Y, Mandel M, Kenet G, Sharon N, et al. Central nervous system involvement at diagnosis in a case of pediatric CD30+ anaplastic large cell lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 1997;28: 132-135.
7. Banerje SS, Heald J, Harris. Twelve cases of Ki-1 positive anaplastic large cell lymphoma of skin. *J Clin Pathol* 1991;44:119-125.
8. Kadin ME: Primary Ki-1-positive anaplastic large-cell lymphoma: A distinct clinicopathologic entity. *Ann Oncol*, 1994;5: 25.
9. Berge RL, Oudejans JJ, Ossenkoppele GJ, Meijer CJLM. ALKs-negative systemic anaplastic large cell lymphoma: differential diagnostic and prognostic aspects-a review. *J Pathol* 2003;200:4-15.
10. Kadin ME: The spectrum of Ki-1+ cutaneous lymphoma. *Curr Probl Dermatol*, 1990;19: 132.
11. Feller AC, Sterry W. Large anaplastic lymphoma of the skin. *Br J Dermatol* 1989;121:593.
12. Nakamura S, Shioya M, Nakagawa A, Yotabe Y, Kojima M, Motoori, et al. Anaplastic large cell lymphoma: a distinctive molecular pathologic entity: a reappraisal with special reference to p80 NPK/ALK expression. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1420-1432.
13. Kaudewitz P, Stein H, Dallenbach F, Eckert F, Bieber K, Burg G, Braun-falco O: Primary and secondary cutaneous ki-1+ (CD 30+) anaplastic large cell lymphomas. Morphologic, immunohistologic and clinical characteristics. *Am J Pathol*, 1989;135:359-367.
14. Dykes PJ, Marks R. Acquired ichthyosis multiple causes for an acquired generalized disturbance in desquamation. *Br J Dermatol* 1977;97:327-334.
15. Cohen PR, Kurzrock R. Mucocutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol* 1997;24:334-359.
16. Litoux P, Stalder J, Dreno B. Dermatoses paraneoplasiques. -Editions Techniques-Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Dermatologie, 12-575-A-10, 1994, 8p.
17. Kurzrock R, Cohen PR. Mucocutaneous paraneoplastic manifestations of hematologic malignancies. *Am J Med* 1995;99:207-216.
18. Curth HO: Skin lesions and internal carcinoma. In: *Cancer of the Skin* (Andrade R, Gumpert SL, Popkin GL et al. eds.). WB Saunders, 1976;1308-1341