

# Linfoma cutáneo primario anaplásico de células T: reporte de caso

## Primary Cutaneous Anaplastic T Cell Lymphoma: A Case Report

Ana San Juan Romero,<sup>1</sup> Edgardo Gómez Torres,<sup>2</sup> Judit Pérez Rendón<sup>3</sup> y Rosalba Amaranta Setién Ramírez<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Residente de primer año de la especialidad de Medicina Interna, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)

<sup>2</sup> Dermatólogo, Hospital General, Secretaría de Salud del Estado de Querétaro

<sup>3</sup> Dermatóloga, Hospital General, Secretaría de Salud del Estado de Querétaro

<sup>4</sup> Dermatólogo, Hospital General, Secretaría de Salud del Estado de Querétaro

### RESUMEN

El linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes (LCP-CG) forma parte de los síndromes linfoproliferativos CD30+, junto con la papulosis linfomatoide. Representan el segundo grupo más frecuente de linfomas cutáneos de células T por detrás de la micosis fungoide. Para un diagnóstico certero se debe diferenciar de su homólogo sistémico de origen ganglionar y de otros procesos con proliferación de linfocitos CD30+. Clínicamente afecta a pacientes de edad avanzada, en forma de un nódulo cutáneo con tendencia a la ulceración. Actualmente se considera un linfoma de bajo grado, con buen pronóstico y buena respuesta a tratamientos como la radioterapia local, la cirugía o la quimioterapia. Se ha observado de manera consistente que la prevalencia del linfoma cutáneo de células T ha ido en aumento. Presentamos el caso de un paciente masculino de 74 años, con neiformación ulcerada localizada en el antebrazo derecho. El estudio histológico e inmunohistoquímico confirmó el diagnóstico de LCP-CG.

**PALABRAS CLAVE:** linfoma anaplásico de células T grandes CD30+, linfoma cutáneo primario, informes de casos.

### Introducción

Los síndromes linfoproliferativos CD30+ son el segundo grupo más frecuente de linfomas cutáneos de células T, por detrás de la micosis fungoide. En este grupo se incluyen la papulosis linfomatoide y el linfoma anaplásico de células grandes CD30+, que se deberían considerar como un espectro clínico-patológico, en donde cada uno de éstos se encontraría en un polo, y entre ellos casos no clasificables que la histología y la clínica no permiten una diferenciación clara.

### ABSTRACT

Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (PCALCL) along with lymphomatoid papulosis constitute the CD30+ lymphoproliferative syndromes. These represent the second most frequent group of cutaneous T-cell lymphomas after mycosis fungoidea. Differentiation between PCALCL and other proliferations of lymphocytes that can present CD30+ cells, as well as its systemic counterpart of lymph node origin, is the key in obtaining a precise diagnosis. Clinically it affects the elderly, occurring as a cutaneous nodule with tendency to ulceration. It is currently considered a low-grade lymphoma, with a good prognosis and an adequate response to treatments such as local radiation, surgery or chemotherapy. The prevalence of cutaneous T-cell lymphoma has been consistently increasing. We present the case of a 74-year-old male with an ulcerated tumor located in the right forearm. The histological and immunohistochemical study confirmed PCALCL.

**KEYWORDS:** anaplastic CD30+ large T cell lymphoma, primary cutaneous lymphoma, case reports.

Se deben diferenciar de otros procesos con proliferación de linfocitos que pueden presentar células CD30+, neoplasias como la propia micosis fungoide o linfoma de Hodgkin, e incluso infecciones o procesos inflamatorios, por lo que dicha positividad se debe interpretar con cautela.<sup>1</sup>

El linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes CD30+ (LCP-CG) se debe diferenciar de su homólogo sistémico de origen ganglionar que puede generar metástasis cutáneas. Es esencial determinar el origen, ya que el tratamiento y el pronóstico serán distintos.

### CORRESPONDENCIA

Ana San Juan Romero ■ anasjr@hotmail.com ■ Teléfono: 44 2168 5932

Av. 5 de Febrero núm. 101, Los Virreyes, C.P. 76170 Santiago de Querétaro, Querétaro

### Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente del sexo masculino de 74 años de edad, originario y residente del municipio de Querétaro. No refirió antecedentes personales ni familiares de interés. Fue enviado al Servicio de Dermatología de nuestra unidad porque presentaba una lesión tumoral de seis meses de evolución, de crecimiento rápido. Durante la exploración física se observó dermatosis localizada en el antebrazo derecho, cara anterior, tercio proximal, conformada por una neoformación de aspecto multilobulado, erosionada, eritematosa, con bordes irregulares bien definidos de  $6 \times 5.4$  cm de diámetro. Presentaba exudado maloliente y sangrado fácil (figuras 1 y 2).

No tenía fiebre, pérdida de peso o síntomas sistémicos. No se palparon adenomegalias o hepatomegalia. Los estudios de laboratorio se encontraban dentro de los rangos de normalidad.

Se solicitó el estudio histopatológico de la lesión, con sospecha clínica de carcinoma epidermoide. Se recibió biopsia de piel por sacabocado. En cortes histológicos se evidenció la epidermis sin cambios, con presencia de una zona de Grenz con infiltrado linfoide franco de predominio en la dermis reticular y en la hipodermis. En su mayoría, el infiltrado estaba constituido por células linfoides de gran tamaño con abundante citoplasma



Figura 1. Linfoma cutáneo anaplásico.



Figura 2. Imagen macroscópica de lesiones en la piel del antebrazo derecho.

basofílico, núcleo vesicular pleomórfico, con cromatina agrupada a lo largo de la membrana nuclear y nucleolo eosinófilo prominente; con linfocitos reactivos en la periferia con escasos eosinófilos y neutrófilos. Además de células de aspecto inmunoblástico y algunas binucleadas de apariencia stemberoides (morfología similar a célula Reed-Sternberg). Se planeó un panel de inmunohistoquímica a la pieza donde se encontró inmunorreactividad para CD45+, CD3+, MUM 1+, CD30+, CD4+; y sin reacción a los anticuerpos monoclonales para ALK, EMA, CD15, CD68, EBV, CD79a, CD20 (figuras 3-5).

En el estudio radiológico de extensión (TAC) no se observaron adenopatías axilares ni cambios sugestivos de compromiso sistémico. La biopsia de médula ósea fue normocelular, sin hallazgos patológicos. Una vez integrados los datos anteriores, se concluyó el diagnóstico de LCPCG.

### Discusión

El LCPCG se aplica a una forma de linfoma de células T de presentación cutánea, compuesto por células linfoides anaplásicas que se tiñen mayoritariamente con anticuerpos dirigidos contra el CD30; este último, siendo positivo

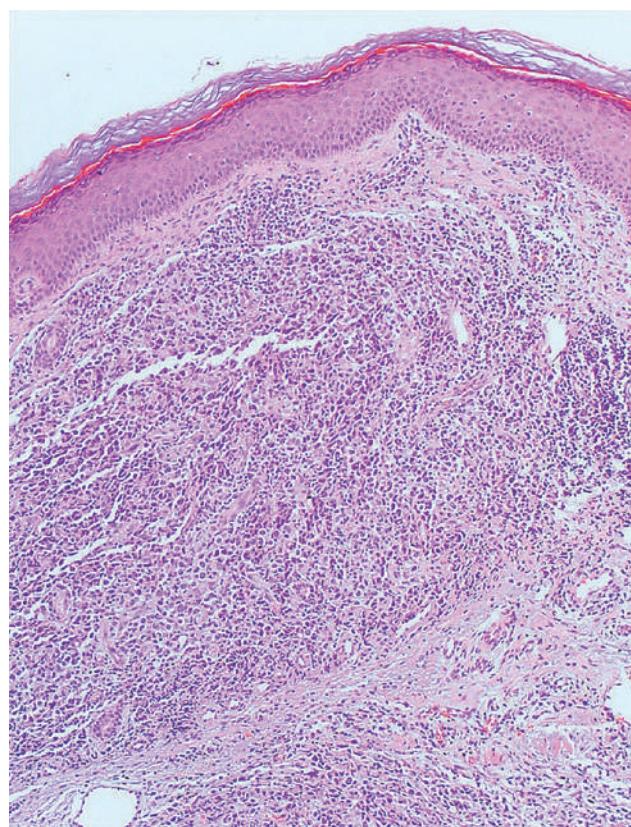
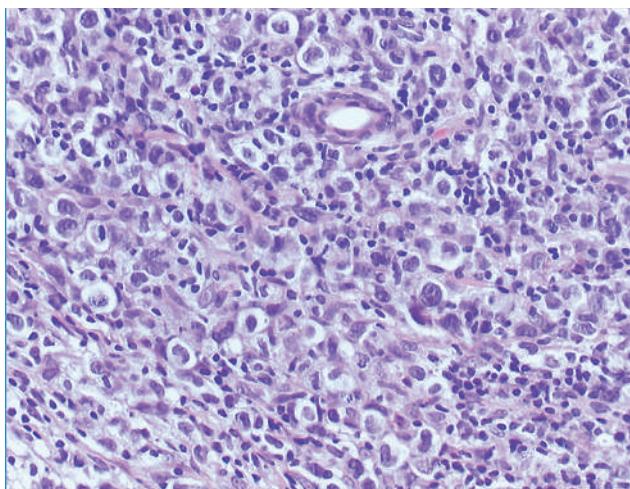
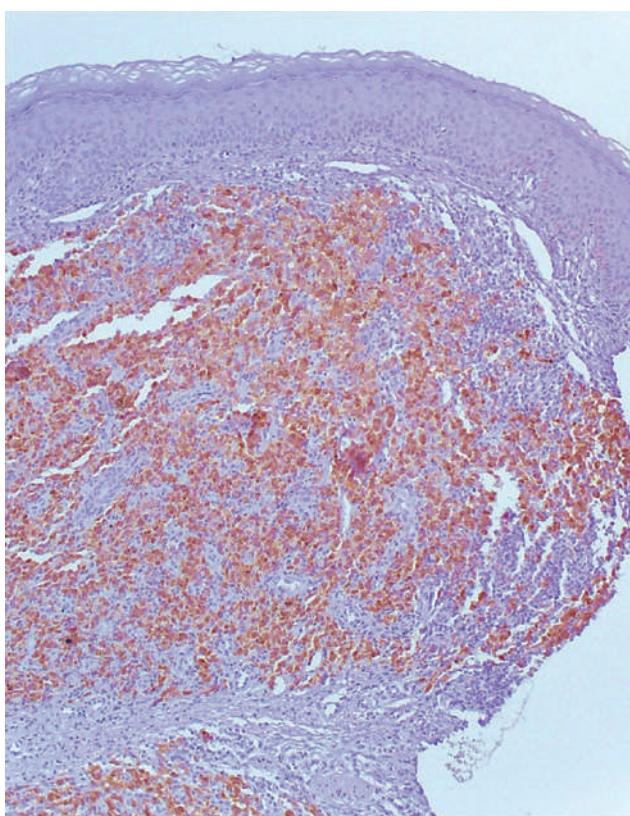


Figura 3. La fotomicrografía del corte histológico teñido con H-E presenta un denso infiltrado de linfocitos de gran tamaño, con predominio en la dermis reticular media y profunda con morfología nodular.

en 75% de la celularidad. Comprende alrededor del 25% de todos los linfomas cutáneos de células T. Con una incidencia anual de 1:500 000. Afecta a pacientes de cualquier edad, aunque predomina en adultos y ancianos. Es



**Figura 4.** El infiltrado está compuesto por células grandes atípicas de núcleo irregular con nucléolo prominente, parecidas a las células de Reed-Sternberg, además se observan células grandes pleomórficas con abundantes figuras mitóticas, e infiltrado inflamatorio mixto 8 linfocitos maduros, neutrófilos, eosinófilos e histiocitos.



**Figura 5.** En la reacción de inmunohistoquímica se identifica la expresión del CD30+ en más de 75% de las células tumorales.

el linfoma cutáneo más común en pacientes infectados por VIH, en los que el pronóstico es malo.<sup>1-3</sup>

El CD30, también conocido como receptor del factor de necrosis tumoral miembro 8 de la super familia, se expresa en linfocitos T y B activados y se manifiesta en infecciones, inflamación y malignidad. El CD30+ se presenta en células de los ganglios linfáticos, el bazo y el timo. Normalmente no se encuentra en células fuera de estos sitios.

Los trastornos dermatológicos CD30+ se indican en la tabla 1. Los trastornos linfoproliferativos cutáneos CD30+ incluyen la papulosis linfomatoide, linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes, lesiones cutáneas de linfoma de Hodgkin y micosis fungoide (transformación a células grandes). Algunos otros padecimientos serían poco probables en el caso de este paciente, como leucemia/linfoma de células T del adulto, en donde el cuadro generalmente es sistémico, en nuestro paciente era localizada; con linfadenopatías, esplenomegalia y osteólisis, además de no encontrarse en un sitio endémico de HTLV. Nuestro paciente de la tercera edad y su etnia mexicana disminuyen la posibilidad de que tenga linfoma de células T hidroa vacciniforme, que se observa en niños asiáticos y nativos americanos. El linfoma de Hodgkin se puede diferenciar fácilmente con inmunohistoquímica (CD15+).<sup>4,5</sup>

La distinción con papulosis linfomatoide puede ser complicada. Ambas presentan morfología e inmunohistoquímica similar, por lo que es esencial la correlación de los hallazgos histopatológicos con la historia clínica. En

**Tabla 1.** Diagnóstico diferencial en los trastornos cutáneos CD30+

#### Causas neoplásicas

- Papulosis linfomatoide
- Linfoma cutáneo anaplásico de células grandes
- Micosis fungoide con transformación a células grandes
- Linfoma B células grandes
- Linfoma células T tipo hidroa vacciniforme (Epstein-Barr)
- Linfoma/leucemia de células T del adulto (HTLV-1)
- Queratoacantomas eruptivos

#### Causas infecciosas

- Herpes simple
- Varicela zóster
- Micobacteria
- Sarna

#### Causas inflamatorias

- Pitiriasis liquenoide
- Erupción por recuperación linfocítica (por ejemplo, posquimioterapia)

#### Causas exógenas

- Hiperplasia linfoide reactiva por medicamentos
- Reacción prolongada por picadura de insecto

contraste con el LCPCG, la papulosis linfomatoide es una condición caracterizada por una erupción papulonodular, que resuelve sola en semanas o meses y es recurrente. Generalmente las lesiones son menores ( $<1$  cm). Las lesiones pustulares o ulceraciones rara vez están presentes y la afección extracutánea ocurre sólo en 10% de los casos.<sup>6-8</sup> El término “borderline” se utiliza para los casos en donde la distinción entre estas dos entidades no se puede realizar a pesar de la evaluación histopatológica y clínica extensa. En la literatura está descrita la sobreposición histológica, inmunofenotípica y clínica del LCPCG y la papulosis linfomatoide.<sup>8</sup>

En general, el número de células CD30+ presentes en el infiltrado de pacientes sin neoplasia es mucho menor que el número en pacientes por malignidad. En estos casos suelen ser células pequeñas o medianas y generalmente no hay rearreglo monoclonal del receptor células T (TCRs).<sup>9</sup>

En la literatura se documenta que este tipo de entidades muestran un infiltrado difuso en la dermis y la hipodermis, con algunos casos donde se reporta epidermotropismo y está asociado a arreglos de DUSP22-IRF4. Es habitual encontrar que el infiltrado presenta extensión a tejidos más profundos. En su mayoría está compuesto por células linfoides de gran tamaño, anaplásicas, con abundante citoplasma basofílico, con núcleo vesicular pleomórfico, con cromatina agrupada a lo largo de la membrana nuclear y nucleolo prominente. Entre 20 a 25% pueden adoptar una morfología pleomórfica inmunoblástica, no anaplásico puro, incluso con presencia de algunas células pequeñas que se acompañan de linfocitos reactivos y otras células inflamatorias en la periferia como eosinófilos, neutrófilos e histiocitos. Es posible encontrar formas atípicas, células gigantes multinucleadas y células tipo Reed-Sternberg, así como necrosis y mitosis atípicas.<sup>9,10-12</sup>

El inmunofenotipo de las células tumorales revela CD4+, antígeno de células T (sólo 5% son CD8+), con pérdida variable de CD2, CD3 y CD5. La expresión de CD56 es rara. En general esta patología no expresa antígeno de membrana epitelial (EMA) en su forma cutánea. De manera similar, la cinasa de linfoma anaplásico (ALK), producto de la translocación t(2;5), es negativa, de forma que un infiltrado ALK+ indicaría la afección cutánea por un linfoma T sistémico. La mayoría de estos linfomas (más de 90%) muestran rearreglo monoclonal TCR positivo.<sup>9,11</sup> En las lesiones en regresión se observa hiperplasia epidérmica con epidermotropismo, edema dérmico y proliferación vascular.<sup>11</sup>

La lesión cutánea del linfoma puede ser primaria o secundaria a enfermedad sistémica. Diferenciarlas es clave para determinar el pronóstico y primordialmente el tra-

tamiento, ya que es distinto para ambos. No existen diferencias histológicas o clínicas entre estas dos entidades, sin embargo, la inmunohistoquímica para ALK o EMA y la translocación t(2;5), cuando son positivas, sugieren afección cutánea secundaria. Igualmente, la expresión de bcl-2 y la fascina apoyan el origen sistémico. En la sistémica típicamente hay adenopatías y síntomas B ( fiebre, sudoración y pérdida de peso), ausentes en nuestro paciente. La piel es el sitio extranodal más común de infiltración, ocurre en 20% de los casos. En general las lesiones tienden a ser múltiples y no involucionan. Tiene peor pronóstico y es indicación de terapia sistémica con CHOP.<sup>1</sup>

El LCPCG se suele presentar en adultos en la sexta o séptima décadas de la vida y muestra preponderancia por el sexo masculino (2-3:1). En 80% de los casos se manifiesta en la cabeza o en las extremidades, generalmente en la mitad superior del cuerpo, pero se ha descrito en cualquier sitio, incluso en la región peneana.<sup>13</sup> Se caractériza por un tumor solitario de rápido crecimiento, nódulo o placa, mayor de 2 cm de diámetro que puede ulcerarse. Suele ser multifocal en 20% de los casos.<sup>14</sup> Se han descrito casos atípicos de presentación que pueden sugerir un diagnóstico erróneo, como herpes labial,<sup>15</sup> criptococosis o alopecia.<sup>14</sup> La afección extracutánea puede ocurrir en 10% de los pacientes y casi siempre es con infiltración a ganglios. En consecuencia, cuando se presentan ambos, es necesario determinar el sitio de origen.<sup>9</sup>

De 20 a 44% de los casos el linfoma puede involucrarse de forma espontánea, lo que no ocurrió en nuestro paciente.<sup>9,17</sup> El CD95(APO-1/Fas) se expresa fuertemente y parece jugar un papel importante en la regresión de las lesiones.<sup>11</sup> La recaída de lesiones cutáneas después de la aplicación de quimioterapia es común, ocurre en 40 a 70% de los casos.<sup>13,16-18</sup> Como resultado, el tratamiento de primera línea es radioterapia local o escisión quirúrgica. Las lesiones son altamente sensibles a la radiación, el rango de tratamiento descrito en la literatura es de 24-30Gy. Dosis bajas pueden ofrecer excelentes resultados, minimizando el costo y la toxicidad. Con radioterapia se ha reportado remisión completa en 66 a 95% de los casos.<sup>13</sup> Con una evaluación integral y conjunta del paciente se decidió iniciar tratamiento con quimioterapia debido a las características de la lesión, el tiempo de evolución y la edad.

Cuando existe enfermedad multifocal se considera metotrexato o radioterapia.<sup>13,20</sup> En caso de que haya diseminación a ganglios o afección extracutánea se inicia quimioterapia con CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisolona).<sup>1</sup> En las dos últimas situaciones también se puede considerar terapia con biológicos, alternativa más reciente y prometedora. Los principales

biológicos utilizados para el tratamiento del linfoma T cutáneo incluyen anticuerpos monoclonales quiméricos anti-CD4+, alemtuzumab (anti-CD52), zanolimumab y brentuximab; este último es el más específico para LCPCG, un anticuerpo monoclonal contra CD30 indicado exclusivamente en linfomas positivos para este marcador.<sup>20</sup> Aunque aún no hay experiencia suficiente que demuestre que inducen remisión y ausencia prolongada de la enfermedad. Zazueta-López y colaboradores utilizaron rituximab para tratar un linfoma anaplásico de células grandes con inmunohistoquímica positiva para CD20+, obtuvieron remisión completa de las lesiones.<sup>21</sup>

Se ha demostrado la efectividad del interferón alfa 2 pegilado en los linfomas cutáneos de células T.<sup>22</sup> También existen proteínas de fusión (etanercept) e inhibición de acetilación de histonas (vorinostat), el primero aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T.<sup>23</sup> Entre los biológicos menos prescritos en el tratamiento de linfomas cutáneos de células T se encuentran las interleucinas 2 y 12, que muestran poca respuesta, y el trasplante de células madre.

El LCPCG tiene una supervivencia mayor a 95%, los tumores múltiples y la afección ganglionar de un único grupo no afecta este porcentaje.<sup>24</sup>

## Conclusión

Se expone el caso de un paciente masculino de 74 años de edad, con neoformación ulcerada y diagnóstico de LCPCG. El paciente fue enviado al Departamento de Hematología de la unidad para el tratamiento integral, donde se indicó quimioterapia a base de CHOP, con resultado de regresión completa de la lesión. Dada la importancia del conocimiento de este tipo de lesiones y su diagnóstico primario por parte del Departamento de Dermatología, se considera trascendente su exposición al gremio médico. En la bibliografía se ha observado de manera consistente que la prevalencia del linfoma cutáneo de células T ha ido en aumento, lo que impulsa a los médicos a realizar los diagnósticos de manera temprana y a los investigadores a encontrar terapias más efectivas que produzcan menos efectos nocivos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Calzado Villarreal L, Polo Rodríguez I y Ortiz Romero P, Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders, *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2009; 101(2):119-28.
- Willemze R y Meijer C, Primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders, *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17(6):1319-32.
- Le Boit PE, Lymphomatoid papulosis and cutaneous CD30+ lymphoma, *Am J Dermatopathol* 1996; 18:221.
- LeBoeuf NJ, McDermott S y Harris N, Case 5-2015, *N Engl J Med* 2015; 372(7):650-9.
- Ponce E, Anguita E, Ramírez R y Candel F, HTLV-1 infection: an emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases, *Rev Esp Quimioter* 2019; 32(6):485-96.
- Brown RA, Fernández-Pol S y Kim J, Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, *J Cutan Pathol* 2017; 44(6):570-7.
- Kempf W, Kerl K y Mitteldorf C, Cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment, *Semin Cutan Med Surg* 2018; 37(1):24-9.
- Dawn G, Morrison A, Morton R, Bilsland D y Jackson R, Co-existent primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma and lymphomatoid papulosis, *Clin Exp Dermatol* 2003; 28(6):620-4.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH et al, WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas, *Blood* 2005; 105:3768-85.
- Liu V y McKee PH, Cutaneous T-cell lymphoproliferative disorders: approach for the surgical pathologist. Recent advances and clarification of confused issues, *Advance Anat Pathol* 2002; 2:79-100.
- Strutton G, Cutaneous infiltrates-lymphomatous and leukemic. En: Weedon D (ed.), *Skin pathology*, Londres, Churchill-Livingstone, 2002, pp. 1095-1138.
- Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, Harvell JD, Reddy S y Kim YH, CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(6):1049-58.
- Piccinno R, Damiani G, Rossi L y Berti E, Radiotherapy of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: our experience in 30 cases, *Int J Dermatol* 2020; 59(4):469-73.
- Moodley N, Nombona P y Mosam A, Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma, *Dermatopathology J* 2019; 6(2):163-9.
- Pereira DF, Costa BS, Da Paz Scardua EF et al, A primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma mimicking labial herpes, *Oral Maxillofac Surg* 2020; 24:239-42.
- Bekkenk MW, Geelen FA, Van Voorst Vader PC et al, Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment, *Blood* 2000; 95:3653-61.
- Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH et al, EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma, *Blood* 2011; 118:4024-35.
- Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, Harvell JD, Reddy S y Kim YH, CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:1049-58.
- Marrero-Calvo MD, Rodríguez-Serna M, Castejón-Calvete P y Peláez-Malagón S, Primary cutaneous anaplastic CD30+ large cell lymphoma, *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98:194-7.
- Duvic M, Tetzlaff M, Clos AL, Gangar P y Talpur R, Phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphomas and lymphoproliferative disorders, presentada en el 55º encuentro anual de la American Society of Hematology, Nueva Orleans, 7-10 de diciembre de 2013.
- Zazueta-López RM, Hierro-Orozco S, Achell-Nava L y Jaimes-Hernández V, Uso de biológicos en linfoma cutáneo de células T. Revisión de la bibliografía y comunicación de un caso, *Dermatol Rev Mex* 2010; 54(4):197-205.
- Stadler R, Gottlieb H, Luger T et al, Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon  $\alpha$ 2a plus acit-retin versus interferon  $\alpha$ 2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II, *Blood* 1998; 92:3578-81.
- Duvic M, Talpur R, Ni X, Zhang C et al, Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), *Blood* 2007; 109:31-9.
- Kempf W, Kerl K y Mitteldorf C, Cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders: clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment, *Semin Cutan Med Surg* 2018; 37(1):24-9.