

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i3.8053

Linfoma cutáneo primario de células T citotóxico epidermotrópico agresivo CD8+ con manifestación atípica

Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma with atypical manifestation.

Viridiana Montes-Hernández,¹ Fernanda Alicia Baldeón-Figueroa,² Adrián Morales-Maravilla,³ Benny Alejandro Cuautle-Mercado,⁴ Eliot Cuahutencos-Sandoval,⁴ Georgina Loyola-Rodríguez⁵

Resumen

ANTECEDENTES: El linfoma cutáneo primario de células T citotóxico epidermotrópico agresivo CD8+ es extremadamente raro, representa el 1% de los linfomas cutáneos de células T. Se caracteriza por la proliferación de células T CD8+ con comportamiento clínico agresivo.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 60 años, con dermatosis generalizada, erupción morbiliforme, lesiones ampollosas y escaras de 1 a 2 cm de diámetro en el tronco, el abdomen y las extremidades. Con la biopsia de piel y los hallazgos clínicos se estableció el diagnóstico de linfoma cutáneo primario de células T citotóxico epidermotrópico agresivo CD8+. Recibió esquema de quimioterapia con ciclofosfamida, etopósido, metotrexato, con rescate con ácido fólico y dexametasona. Decidimos administrar rituximab como inmunoterapia para tratar el proceso inflamatorio acompañante, con lo que se logró disminución del proceso inflamatorio y alivio de las lesiones y del prurito.

CONCLUSIONES: Consideramos que es importante no solo el tratamiento del proceso neoplásico, sino también del proceso inflamatorio subyacente, como se ha visto en otros padecimientos oncológicos. En nuestro caso hubo mejoría clínica e histopatológica tratando esta condición.

PALABRAS CLAVE: Linfoma cutáneo de células T; células T CD8+; eosinofilia; CD8; KI 67.

Abstract

BACKGROUND: Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma is extremely rare, representing 1% of cutaneous T-cell lymphomas. It is characterized by an evolution of CD8+ T cells with an aggressive clinical behavior.

CLINICAL CASE: A 60-year-old male patient, with generalized dermatosis, morbiliform rash, bullous lesions and eschars 1-2 cm in diameter on the trunk, abdomen and extremities. Based on the skin biopsy and the clinical findings, the diagnosis was primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma. Patient received chemotherapy scheme with cyclophosphamide, etoposide, methotrexate, with rescue with folic acid and dexamethasone. We decided to administer rituximab as immunotherapy for the accompanying inflammatory process, showing a decrease in the inflammatory process, relieve in lesions and itching.

CONCLUSIONS: We consider that it is important not only to treat the neoplastic process, but also the underlying inflammatory process, as has been seen in other oncological conditions. In our case there was clinical and histopathological improvement treating this condition.

KEYWORDS: Cutaneous T-cell lymphoma; CD8+ T cells; Eosinophilia; CD8; KI 67.

¹ Residente de segundo año de la Especialidad de Medicina Interna.

² Patóloga pediatra. Departamento de Anatomía Patológica.

³ Hematólogo, Departamento de Medicina Interna.

⁴ Residente de tercer año del servicio de Medicina Interna.

⁵ Jefa del Departamento de Anatomía Patológica.

Hospital de Especialidades, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP), Puebla, México.

Recibido: septiembre 2022

Aceptado: noviembre 2022

Correspondencia

Viridiana Montes Hernández
viridianamontez@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Montes-Hernández V, Baldeón-Figueroa FA, Morales-Maravilla A, Cuautle-Mercado BA, Cuahutencos-Sandoval E, Loyola-Rodríguez G. Linfoma cutáneo primario de células T citotóxico epidermotrópico agresivo CD8+ con manifestación atípica. Hematol Méx 2022; 23 (3): 222-229.

ANTECEDENTES

Los linfomas cutáneos primarios constituyen el segundo grupo más común de linfomas extraganglionares; los linfomas cutáneos de células T representan hasta un 65-75% de todos ellos.¹

Los linfomas cutáneos de células T son un grupo heterogéneo de linfomas no Hodgkin extraganglionares, en los que los linfocitos T monoclonales se infiltran en la piel, mostrando gran variabilidad histológica e inmunofenotípica,^{2,3} con comportamiento clínico, evolución y pronóstico completamente distintos de los linfomas sistémicos.^{4,5}

El linfoma cutáneo primario de células T citotóxico epidermotrópico agresivo CD8+ (PCAET-CL) es un subtipo extremadamente raro, que representa el 1% de los linfomas cutáneos de células T. Se ha clasificado como una afección provisional inespecífica según la quinta edición de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2022⁶ y la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) en 2018.^{1,4,7}

Se caracteriza histológicamente por un epidermotropismo por linfocitos CD8 atípicos, que conduce a proliferación epidérmica agresiva de células T CD8+ y que clínicamente se manifiesta como una dermatosis generalizada, con lesiones ulceradas y necrosis de queratinocitos, mostrando un comportamiento agresivo, alta tendencia a la diseminación de sitios extraganglionares, además de mala respuesta a las terapias convencionales de CD4 clásico, lo que implica un pronóstico desfavorable.⁸⁻¹¹

Comunicamos un caso de linfoma T cutáneo citotóxico CD8+ epidermotrópico agresivo con manifestación atípica en un paciente masculino en la sexta década de la vida, que padeció una dermatosis generalizada caracterizada por

erupción morbiliforme, con lesiones ampollosas y escaras de 1 a 2 cm de diámetro en el tronco, el abdomen y las extremidades.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 60 años con malas condiciones de vida, quien como antecedentes de importancia refería alergia al tramadol y padecer esquizofrenia paranoide diagnosticada 8 meses previos a su ingreso, tratada con risperidona y clonazepam; negó otras comorbilidades.

Ingresó a nuestro hospital refiriendo una dermatosis de 5 años de evolución, que inicialmente se localizaba en la región anterior de ambas rodillas que se caracterizaba por pápulas eritematosas, no confluentes de 0.5 cm de diámetro, que se acompañaban de prurito. Posteriormente se agregaron pápulas de mayor diámetro, alcanzando hasta 1 cm y lesiones ampollosas de 2 cm de diámetro, de contenido seroso que se rompían a la digitopresión.

En el examen físico inicial se encontró una dermatosis diseminada al tronco, el abdomen y las extremidades, caracterizada por una erupción morbiliforme generalizada, que incluía lesiones ampollosas, friables y lábiles, y escaras de 1-5 cm de diámetro Nikolsky negativo, además de costras de aspecto melicérico y escaras de 1-2 cm de diámetro. **Figura 1**

Como parte del abordaje diagnóstico se realizó biopsia de piel de lesión en la cara posterior del brazo derecho, que se envió para su estudio histopatológico, obteniendo el siguiente reporte: biopsia de piel de dermatosis activa compatible con linfoma cutáneo de células T, inmunofenotipo positivo para CD3 y CD8, ki67 positivo en el 90% de los linfocitos CD3 positivos, negativo CD20 y CD 4. El inmunofenotipo es sugerente de linfoma cutáneo primario de células T citotóxico epidermotrópico agresivo CD8+. Los hallazgos



Figura 1. Paciente masculino de 60 años de edad con lesiones morbiliformes confluentes iniciales. **A.** Afectación del puente nasal. **B.** Dorso de las manos afectado con lesiones papulares y úlceras. **C.** Daño de los miembros pélvicos y los genitales. **D.** Abdomen con múltiples escaras.

histopatológicos y la clínica del paciente permitieron establecer el diagnóstico definitivo de esta enfermedad con una categoría T3bN0M0, utilizando la estadificación de metástasis en ganglios para linfomas cutáneos y con base en la clasificación actualizada de la EORTC de 2018¹ y de la OMS de 2022.⁶ **Figuras 2, 3 y 4**

DISCUSIÓN

El linfoma cutáneo primario de células T citotóxico epidermotrópico agresivo CD8+ afecta a pacientes adultos mayores, en su mayoría a hombres, como en nuestro caso.

Ahmad Nofal y su grupo describen que la enfermedad clínicamente se manifiesta como pápulas, parches, placas, nódulos y tumores de rápida progresión y amplia distribución, a menudo con necrosis central, ulceración o formación de costras que se caracteriza por una historia corta y, a diferencia de la micosis fungoide (MF) clásica, no sigue la progresión típica de las lesiones: parche, luego placa y finalmente tumor. No existe una distribución específica de las lesiones; sin

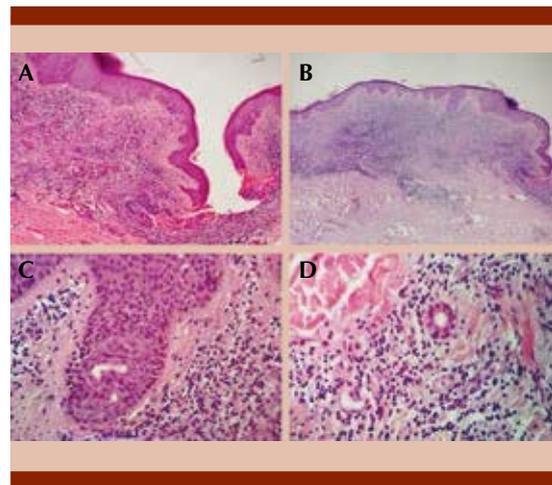


Figura 2. Fotomicrografías con tinción de hematoxilina y eosina. **A y B.** 20x. Epidermis con acantosis a expensas de hiperparaqueratosis, agranulosis y aplanamiento de las crestas epidérmicas; en la dermis papilar se observa infiltrado inflamatorio en banda. **C.** 40x. Se observa epidermotropismo en la capa basal sin oscurecimiento de la unión dermoepidérmica. **D.** Eventuales eosinófilos entre el infiltrado linfocítico.

embargo, es común observar acentuación acral, como en el caso de nuestro paciente.^{10,13,14,15}

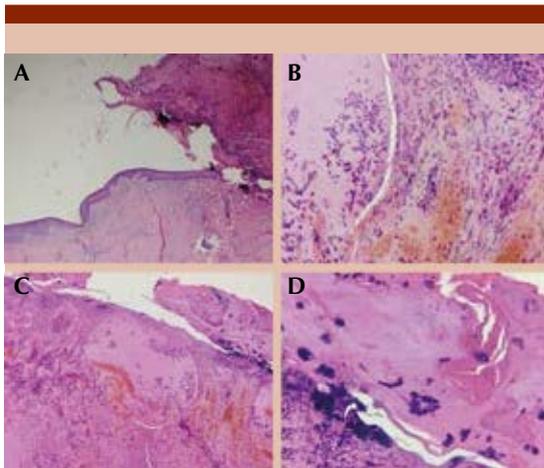


Figura 3. Fotomicrografías con tinción de hematoxilina y eosina. Impetiginización de las pápulas. **A.** 20x. Epidermis que muestra área de úlcera. **B.** 40x. Se observa pápula con abundante infiltrado inflamatorio agudo a expensas de neutrófilos. **C.** Papila en la dermis superficial conformada por un fondo de aspecto proteináceo con neutrófilos y detritos en su interior, además, grupos de colonias bacterianas. **D.** Colonias bacterias.

Con menos frecuencia estos pacientes pueden tener parches hiperqueratósicos que semejan a la reticulosis pagetoide de Ketrón-Goodman,¹³ erupción maculopapular múltiple en la cara, las manos y los pies¹⁶ y lesiones similares al pioderma gangrenoso.¹⁵

Debido a que es un padecimiento extremadamente raro, la clasificación de la EORTC no permite una mayor subdivisión de este grupo de linfomas en función de criterios como la extensión y localización de las lesiones cutáneas, el tamaño de las células o el fenotipo de las células T, y todavía falta establecer sus características moleculares, datos de expresión genética y perfiles de mutación.

Si bien las características histopatológicas de este tipo de linfomas no son patognomónicas, existen

dos características histopatológicas presentes y constantes, en todos los reportes de caso. La primera característica es el epidermotropismo prominente, particularmente en la capa de células basales, observado en todos los estadios de la enfermedad, que sigue un patrón pagetoide o lineal y la segunda característica es la existencia de infiltrado dérmico que consiste en linfocitos atípicos de tamaño variable, dispuestos en un patrón nodular o difuso y que generalmente se extienden profundamente en la dermis llegando hasta el tejido celular subcutáneo.^{4,10,13,17}

Respecto a la inmunohistoquímica, la expresión del fenotipo CD8+/CD4- es el único hallazgo inmunohistoquímico constante en todos los casos de linfoma cutáneo epidermotrópico CD8+; sin embargo, es de hacer notar que la positividad de CD8 está presente en otros subtipos de linfomas cutáneos de células T, como reticuloso pagetoide y micosis fungoide CD8+.^{11,13,18}

Por tales razones, basarse solo en la positividad de CD8 no es posible y deben tomarse en cuenta los hallazgos clínicos y criterios histopatológicos adicionales. A pesar de no reportarse en todos los casos la positividad de CD3 y otros como CD45RA, BF-1 y el antígeno intracelular-1 usualmente son positivos en PCAE-TCL.¹¹ Asimismo, se ha demostrado un alto índice de proliferación de Ki67 en todos los casos.^{10,4,17} En el caso de nuestro paciente se obtuvo positividad de CD8 en el 40% de las células neoplásicas, Ki67 en el 90% de las células neoplásicas y CD3 en el 100% de las células neoplásicas, así como negatividad de CD4 y CD20.

Nuestro paciente mostró lesiones ampollasas y escaras de 1 a 2 cm de diámetro diseminadas en el tronco, el abdomen y las extremidades. Con los hallazgos anatomopatológicos de infiltrados intraepidérmicos de células linfoides atípicas y el inmunofenotipo de estas células pudimos establecer el diagnóstico de linfoma cutáneo

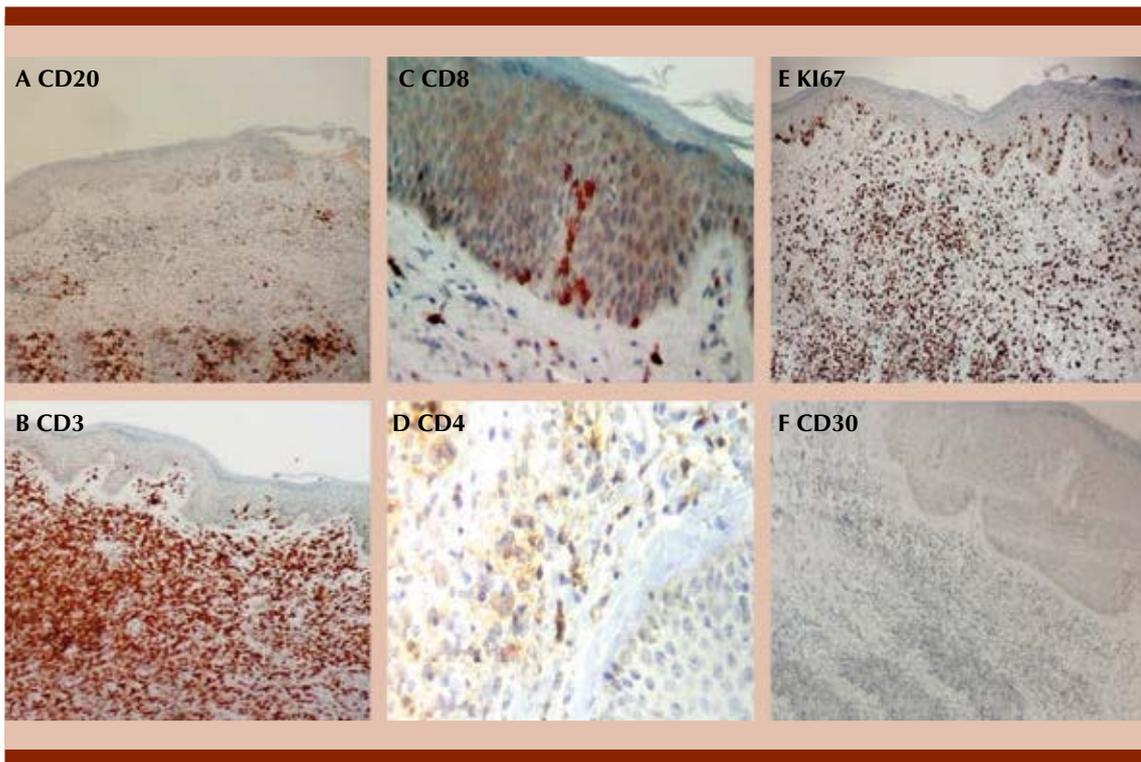


Figura 4. Fotomicrografías con inmunoreacción a anticuerpos. **A.** CD20 que marcan linfocitos tipo B los cuales se encuentran en la dermis profunda, infiltrado inflamatorio crónico acompañante a linfoma. **B.** CD3 que marca para linfocitos tipo T, los cuales tienen distribución en banda y se aprecia epidermotropismo. **C.** CD8 linfocitos T citotóxicos en epidermotropismo. **D.** Negatividad para el grupo de linfocitos T CD4 cooperadores en la epidermis. **E.** KI67 elevado en más del 90% de las células neoplásicas. **F.** Linfoma CD30 negativo.

primario de células T citotóxicas epidermotrópico agresivo CD8 positivo, un linfoma raro del que hay aproximadamente 34 casos descritos en la bibliografía.⁸

La enfermedad es resistente a todos los tratamientos (interferón alfa, PUVA-terapia, quimioterapia local, retinoides, radioterapia, poli quimioterapia).¹⁹

Aún se está investigando el tratamiento óptimo de la afección, con diversos protocolos de quimioterapia y radiación que no muestran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia.⁸ Recientemente se informó un caso de linfoma citotóxico CD8+, CD52+ que

fue tratado con éxito con alemtuzumab (anticuerpo humanizado anti-CD52) tras el fracaso de varios tratamientos de poli quimioterapia.²⁰

Bertí y su grupo aconsejan evitar las terapias que potencian la respuesta inmunitaria de tipo Th1 (interferón alfa, retinoides) en vista del probable perfil de secreción citocinética de tipo Th1 de estos linfomas tumorales CD8+ debido a que al exhibir un perfil citocinético Th1, la administración de terapias que activan o aumentan la respuesta de tipo Th1 incrementa el reclutamiento y proliferación de CD8+, esto favorece la rápida progresión de la enfermedad y restringe las opciones terapéuticas disponibles.¹⁰



Figura 5. Paciente con diagnóstico de PCAE-TCL, después del tercer ciclo de quimioterapia y segunda dosis de rituximab. **A.** Escaras de 1 cm de diámetro en el puente nasal y el dorso de la nariz. **B.** Máculas hipopigmentadas de 1 cm de diámetro postlesionales. **C.** Zonas denudadas en la región anterior y posterior de ambos miembros pélvicos.

Aunque sigue siendo estadísticamente insignificante ($PAG = 0.06$), se encontró que el alotrasplante de células madre tuvo éxito en extender la supervivencia en una paciente reportado por Liu y su grupo, quien permaneció viva sin manifestar nuevas lesiones en la piel 17 meses después del procedimiento.¹⁴ Esta opción terapéutica podría considerarse en pacientes aptos, particularmente en sujetos que no responden o en recaída después de múltiples tratamientos.

Algunos autores han recomendado la administración temprana de quimioterapia intensiva y trasplante de células T particularmente en pacientes jóvenes que pueden tolerar el procedimiento para alcanzar un pronóstico más favorable. Nuestro paciente no fue apto para recibir este tratamiento debido a la edad y a la existencia en ese momento de múltiples procesos infecciosos.

Por tanto, aunque no es probable que sean curativas, ambas terapias, tanto CMED como CHOP prescritas en este caso redujeron notablemente el dolor, lo que le permitió mejorar su calidad de vida, por lo que la quimioterapia con esquema CMED o CHOP podría considerarse en el tratamiento paliativo del PCAE-TCL. Respecto a la administración de rituximab, medicamento cuya utilidad no se ha reportado previamente en el tratamiento de este padecimiento, se consideró medida terapéutica debido a los hallazgos histopatológicos con la finalidad de actuar en el estado proinflamatorio subyacente en este padecimiento.

El rituximab permitió controlar el infiltrado inflamatorio que se perpetuó por el traumatismo repetitivo debido al rascado, y a la “siembra” de bacterias por el mismo mecanismo, estos eventos propiciados por el trastorno psiquiátrico

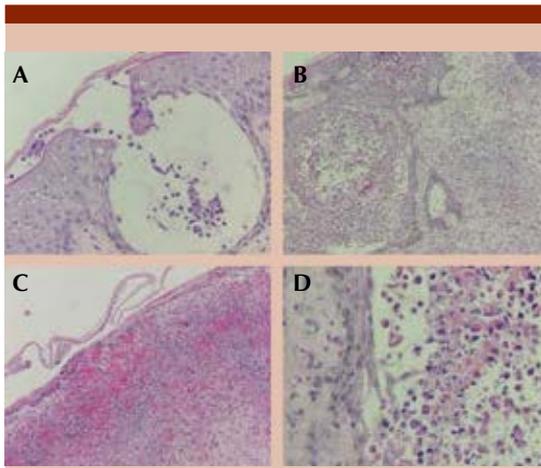


Figura 6. Fotomicrografías con tinción de hematoxilina y eosina. Síndrome de Wells. **A.** 40x. Epidermis con lesión papular con detritos celulares y neutrófilos; no se identifican células acantolíticas. **B.** 20x. Pápula con abundante infiltrado inflamatorio a expensas de eosinófilos. **C.** Lecho de úlcera en reparación que muestra epitelio escamoso discontinuo con angiogénesis e infiltrado inflamatorio previamente descrito. **D.** Abundantes eosinófilos intraepidérmicos.

previamente descrito. También hay que mencionar el hecho de que estuvo con infusión de tramadol a pesar de reporte previo de alergia al mismo, lo que pudo condicionar persistencia del estímulo inflamatorio e, incluso, la infiltración eosinofílica.

La supervivencia global a 5 años tras el diagnóstico de PCAE-TCL es del 31% con mediana de supervivencia de 12 meses tras el diagnóstico.^{1,8}

Debido a la respuesta clínica e histopatológica observada en nuestro paciente consideramos que otorgar un tratamiento contra el linfoma y para controlar la inflamación subyacente podría controlar la progresión de este padecimiento; sin embargo, se requieren estudios posteriores para evaluar la eficacia de dicha intervención terapéutica.

Debido a la manifestación clínica e histológica cambiante, los linfomas cutáneos citotóxicos CD8+ siguen representando uno de los mayores retos diagnósticos y terapéuticos dentro del campo de la dermatología, hematología e histopatología. Ya que son pocos los reportes de caso, estos padecimientos deben publicarse en la bibliografía médica con el objetivo de encontrar la mejor opción terapéutica para futuros casos.

Agradecimientos

Al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP) por el apoyo incondicional.

REFERENCIAS

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Steven H. Actualización de la clasificación de los linfomas cutáneos primarios OMS-EORTC 2018. *Blood* 2019; 133 (16): 1703-1714.
2. Willemze R, Meijer C. Clasificación del linfoma cutáneo de células T: de Alibert a la EORTC de la OMS. *J Cutan Pathol* 2006; 33: 18-26.
3. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. La patogenia de la micosis fungoide. *N Engl J Med* 2004; 350: 1978-1988.
4. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. Clasificación OMS-EORTC para linfomas cutáneos. *Sangre* 2005; 105: 3768-85.
5. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al. Clasificación EORTC para linfomas cutáneos primarios: una propuesta del grupo de estudio de linfomas cutáneos de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer. *Sangre* 1997; 90: 354-71.
6. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos L, Attygalle A, Barreto I, Berti E. The 5th edition of the world Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022.
7. Asher RG, Hollowood K. Linfoma cutáneo primario: una descripción general basada en la clasificación de la EORTC de la OMS. *Diagnóstico Histopathol* 2010;16: 168-81.
8. Guitart J, Martínez-Escala ME, Sutil A, et al. Primario Linfomas de células T citotóxicos epidermotrópicos agresivos cutáneos: reevaluación de una entidad provisional en la clasificación de linfomas cutáneos de la OMS de 2016. *Mod Patol* 2017; 30 (5): 761-772.
9. Geller S, Myskowski PL, Pulitzer M. NK/Linfoma nasal de células T tipo, discos compactos. *Linfoma de células T y*

- linfoma de células T epidermotrópico positivo para CD8: características clínicas e histopatológicas, diagnóstico diferencial y tratamiento. En: Seminarios en Medicina y Cirugía Cutánea 2018; 37.
10. Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJLM, Alessi E, Willemze R. Linfomas de células T citotóxicos epidermotrópicos positivos para CD8 cutáneos primarios: una entidad clinicopatológica distinta con un comportamiento clínico agresivo. *Soy J Pathol* 1999;155 (2): 483-492.
 11. Paulli M, Berti E. Cutaneous T-cell lymphomas (including rare subtypes): current concepts, II. *Haematologica* 2004; 89: 1372-88.
 12. Ahmad Nofal. Linfoma de células T cutáneo primario epidermotrópico agresivo: criterios diagnósticos propuestos y evaluación terapéutica 2012; 67: 748-59.
 13. Diwan H, Evan D. Micosis fungoide positiva para CD8 y linfoma de células T citotóxico CD8 positivo epidermotrópico agresivo cutáneo primario. *J Cutan Pathol* 2009; 36: 390-2.
 14. Liu V, Cutler CS, Young AZ. Expedientes del Hospital General de Massachusetts, caso 38-2007: mujer de 44 años con lesiones cutáneas generalizadas, dolorosas y ulceradas. *N Engl J Med* 2007; 357: 2496-505.
 15. Wang Y, Li T, Tu P, Wu LS, Zhu XJ. CD8 epidermotrópico agresivo cutáneo primario 1 linfoma de células T citotóxicas clínicamente simulando pioderma gangrenoso. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 261-2.
 16. Kim SK, Kim YC, Kang HY. CD8 epidermotrópico agresivo cutáneo primario 1 Linfoma de células T citotóxico con presentación atípica. *J Dermatol* 2006; 33: 632-4.
 17. Asher RG, Hollowood K. Linfoma cutáneo primario: una descripción general basada en la clasificación de la EORTC de la OMS. *Diagnóstico Histopathol* 2010; 16: 168-81.
 18. Kempf W, Sander CA. Classification of cutaneous lymphomas an update. *Histopathology* 2010; 56: 57-70.
 19. Poszepczynska-Guine E, Jagou M, et.al. Linfoma T cutáneo epidermotrópico CD8+ citotóxico de evolución muy agresivo. *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133: 253-6.
 20. Gutierrez A, Rodriguez J, Ramos R, Gines J, Sampol A, Galmes B, et al. Tratamiento con alemtuzumab en un caso de linfoma citotóxico de células T grandes CD30 negativo CD8 positivo primario cutáneo refractario. *Eur J Haematol* 2004; 75: 377-8.