



Hipereosinofilia y elevación de IgE: manifestaciones atípicas de linfoma cutáneo primario de células T

Hypereosinophilia and increased IgE: atypical manifestations of primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma.

Verónica González-Sánchez,¹ Alexis Ku-Macedo,¹ Uriel Gaytán-Robles²

Resumen

ANTECEDENTES: El linfoma cutáneo primario de células T periférico no especificado es un grupo heterogéneo que incluye todas las neoplasias de células T que no encajan en ninguno de los subtipos mejor definidos en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer. Representa solo alrededor del 2 al 6% de los linfomas cutáneos primarios. Muestra un comportamiento agresivo y tiene pronóstico desfavorable; su diagnóstico suele retardarse incluso años debido a los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos no específicos, sobre todo en las biopsias iniciales, por lo que representa un desafío diagnóstico.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 36 años de edad con linfoma cutáneo primario de células T periférico no especificado, cuyo diagnóstico se vio enmascarado por la existencia de hipereosinofilia y elevación de IgE, confirmándose después de siete años.

CONCLUSIONES: Debido a la rareza de los casos, el linfoma cutáneo primario de células T periférico no especificado es una enfermedad que a la fecha no es bien comprendida y consecuentemente faltan algoritmos para su diagnóstico y tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Linfoma cutáneo primario de células T periférico.

Abstract

BACKGROUND: Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified is a heterogeneous group that includes all T cell neoplasms that do not fit into any of the best-defined subtypes in the WHO-EORTC classification. It represents only about 2-6% of primary cutaneous lymphomas and exhibits an aggressive behavior and unfavorable prognosis, and its diagnosis is usually delayed several years due to the non-specific histopathological and immunohistochemical findings, especially in the initial biopsies, so it represents a diagnostic challenge.

CLINICAL CASE: A 36-year-old male patient with primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified whose diagnosis was masked by the presence of hypereosinophilia and IgE elevation, confirmed after 7 years.

CONCLUSIONS: Due to the rarity of cases, unspecified primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma is a disease that to date is not well understood and, consequently, algorithms for its diagnosis and treatment are lacking.

KEYWORDS: Primary cutaneous peripheral T cell lymphoma.

¹ Médico residente de Medicina Interna.

² Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna.

Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Zapopan, Jalisco, México.

Recibido: 17 de septiembre 2019

Aceptado: 14 de febrero 2020

Correspondencia

Verónica González Sánchez
draverogs@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

González-Sánchez V, Ku-Macedo A, Gaytán-Robles U. Hipereosinofilia y elevación de IgE: manifestaciones atípicas de linfoma cutáneo primario de células T. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 636-641.



ANTECEDENTES

El linfoma cutáneo primario de células T periférico no especificado es un grupo heterogéneo que incluye todas las neoplasias de células T que no encajan en ninguno de los subtipos mejor definidos en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer.¹ Los linfomas cutáneos primarios se definen como linfomas que surgen en o afectan principalmente la piel, con escasa o limitada diseminación extracutánea al momento del diagnóstico. Se estima que del 75 al 80% corresponden a linfomas cutáneos de células T y del 20 al 25% a linfomas cutáneos de células B.² Los linfomas de células T periféricos constituyen aproximadamente del 10 al 20% de los linfomas no Hodgkin. Según la manifestación clínica, puede ser nodal, extranodal, leucémico o cutáneo.³ La estatificación completa que integre información radiológica, clínica y de laboratorio (incluido un frotis periférico o médula ósea) es esencial para descartar un linfoma sistémico con afectación cutánea secundaria.²

El linfoma cutáneo primario de células T periférico no especificado es una forma rara de linfomas cutáneos de células T, correspondiendo a menos del 6% de todos los linfomas cutáneos de células T.⁴ Por definición no encaja en ninguno de los subtipos mejor definidos en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (WHO-EORTC por sus siglas en inglés), por tanto, las características clínico-patológicas de este subtipo no están bien establecidas.⁵

Su manifestación es más común en América del Norte y Europa y menos común en Asia. La enfermedad en estadio avanzado es la regla en la manifestación, hasta con el 60% de los pacientes que acuden a consulta en estadio IV.⁶

La manifestación clínica se caracteriza por placas, nódulos o tumores solitarios localizados o, con mayor frecuencia, generalizados. La existencia de úlceras cutáneas es con frecuencia un signo inicial.⁷

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 36 años que acudió a consulta por padecer una dermatosis de 7 años de evolución, diseminada y simétrica, constituida por múltiples nódulos, de 4 a 12 mm de diámetro, de aspecto evolutivo irregular y límites precisos, del color de la piel a eritemato-violáceo, algunos con necrosis central en la superficie, alternando con máculas residuales (**Figura 1**), así como una neoformación en la cara interna del brazo derecho, de forma irregular, del color de la piel, con áreas de necrosis, que medía 2.2 x 2.8 x 1.1 cm y de bordes precisos (**Figura 2**); en el resto de la exploración se observó discreta hepatosplenomegalia. Los estudios paraclínicos arrojaron: eosinófilos $2.17 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, PCR 76 mg/dL, DHL 529 UI/L, inmunoglobulina E 2434.8 UI/mL. Sin evidencia de adenopatías o lesiones infiltrativas por estudio tomográfico de tórax y abdomen. El estudio coproparasitoscópico y el cultivo micológico fueron negativos. Las biopsias iniciales revelaron infiltrado inflamatorio y eosinofílico y leucocitoclasia. Posterior a tratamiento con deflazacort 30 mg al día, la nueva biopsia reportó células linfoides atípicas, con inmunohistoquímica CD3+, CD4+, granuloma B+ y CD20-, CD30-, CD8- y CD56- (**Figuras 3 y 4**). El aspirado de médula ósea fue negativo para malignidad; se estableció el diagnóstico de linfoma cutáneo primario de células T periférico, no especificado, con fenotipo citotóxico. En la valoración subsecuente se evidenció proceso infiltrativo testicular derecho, por lo que se realizó orquiectomía. El estudio histopatológico reportó un tumor mixto de células germinales: seminoma 80% y tumor de saco de Yolk 20%. Se inició quimioterapia de primera línea con



Figura 1. Lesiones múltiples, nodulares, de 4 a 12 mm de diámetro, de aspecto evolutivo irregular, del color de la piel a eritemato-violáceo, algunas con necrosis central en la superficie, alternando con máculas residuales.

carboplatino; sin embargo, el paciente ha tenido evolución tórpida con tuberculosis pulmonar.

DISCUSIÓN

El linfoma cutáneo primario de células T periférico no especificado es un tipo raro, agresivo y fatal, característicamente CD30-. Desde el punto de vista histológico, las lesiones cutáneas muestran infiltrados nodulares o difusos de células T pleomorfas y epidermotropismo ausente. El inmunofenotipo CD4+ es aberrante, con pérdida variable de antígenos Pan de células T (CD2, CD3



Figura 2. Neoformación en la cara interna del brazo derecho, de forma irregular, del color de la piel, con áreas de necrosis, de 2.2 x 2.8 x 1.1 cm.

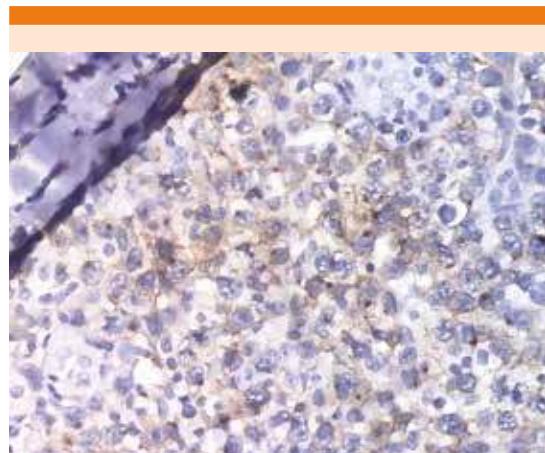


Figura 3. Inmunohistoquímica CD3 positiva citoplasmática en escasas células linfoides atípicas.

CD5 y CD7).² Debido a que el linfoma cutáneo primario de células T periférico no especificado es un diagnóstico de exclusión, otros tipos de linfomas cutáneos de células T deben haberse excluido antes. En particular, la diferenciación de la micosis fungoide transformada puede ser difícil, porque las características histopatológicas del linfoma cutáneo primario de células T periférico no especificado pueden ser idénticas a las de la

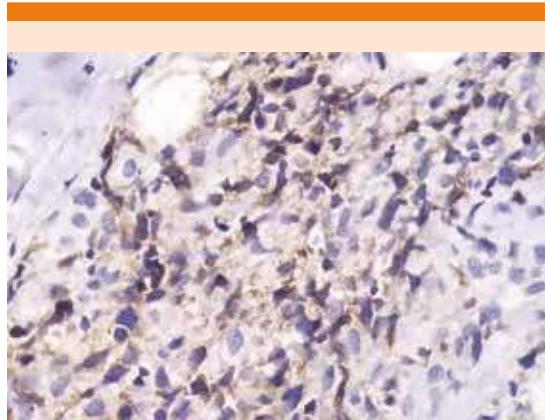


Figura 4. Inmunohistoquímica CD4 positiva 2 (+) citoplasmática en escasas células linfoides atípicas.

micosis fungoide en etapa avanzada,⁸ por tanto, la correlación clínica es muy importante en el diagnóstico y clasificación precisa del linfoma cutáneo, mucho más que en el diagnóstico de otros linfomas extranodales o nodales.²

Se estima que el 10% de las hipereosinofilias son secundarias a causas neoplásicas.⁹ Particularmente el linfoma cutáneo primario de células T se ha asociado como factor de mal pronóstico. Tencréde-Bohin y colaboradores, en una cohorte retrospectiva donde incluyeron 104 pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo de células T, sin tomar como criterio de inclusión la subtipificación del linfoma y con un corte para eosinofilia mayor de $700 \times 10^6/L$, encontraron asociación con mayor riesgo de progresión de enfermedad (cociente de riesgo [hazard ratio, HR] de 7.33, IC95% 2.84-18.91, $p \leq 0.001$), así como para muerte relacionada con la enfermedad (HR 10.57, IC95% 2.28-49.0, $p \leq 0.001$).¹⁰ La eosinofilia tisular puede contribuir a ocultar el diagnóstico por años y se ha sugerido que solo después del tratamiento de la eosinofilia con corticosteroides sistémicos o hidroxiurea, disminuye el infiltrado reactivo, permitiendo reconocer infiltrados linfoides atípicos.¹¹

La elevación de IgE también se ha descrito, se ha relacionado con prurito; el desarrollo de una respuesta inmunitaria dominada por células Th2 induce la producción de IgE a través de la síntesis de citocinas, como IL-4.¹² En estudios realizados en sujetos con atopía, se ha descrito mayor riesgo de padecer linfomas malignos o leucemia. En consecuencia, la estimulación crónica del sistema inmunitario podría generar la aparición de mutaciones prooncogénicas en células hematopoyéticas. Asimismo, los valores altos de IgE igualmente se producen en otros linfomas (como los linfomas de células B, que también afectan la piel), y con frecuencia se diagnostica un linfoma cuando se investiga a los pacientes por hiper-IgE.¹³

En revisiones recientes publicadas en *Oncology* queda un vacío en las recomendaciones para el tratamiento de los linfomas cutáneos periféricos primarios de células T no especificados, ya que solo se hacen recomendaciones en cuanto al linfoma cutáneo periférico primario nodal, estableciendo quimioterapia con CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona), con o sin radioterapia de consolidación, como el régimen más prescripto. La adición de etopósido a CHOP (CHOEP) potencialmente beneficia a un subconjunto de pacientes más jóvenes, lo que se asocia con mejores intervalos libres de enfermedad.³

El último consenso de la Sociedad Alemana de Dermatología y de la Sociedad Alemana de Oncología no contempla el tratamiento de los linfomas cutáneos CD30 negativos.¹⁴ Los pacientes suelen ser tratados con quimioterapia multiagente, con esquemas de tratamiento contra los linfomas de células T agresivos.⁸

Es bien conocido que los trastornos linfoproliferativos de la piel suelen ser difíciles de diagnosticar durante años. El pronóstico es generalmente adverso, con tasa de supervivencia

a 5 años no mayor al 30%.³ En un estudio retrospectivo, Tolkachjov y colaboradores observaron que a los pacientes se les diagnosticaba a una mediana de seis meses desde el inicio de los síntomas, y se encontró que el riesgo de muerte relacionado con enfermedad se incrementaba 53% por cada año de retraso en el diagnóstico desde el inicio de los síntomas.¹⁵

La coexistencia de otro tumor primario, aunque es extremadamente rara, ya se ha descrito previamente. Las células T del linfoma cutáneo que expresan el antígeno 1 asociado con linfoma cutáneo de células T (cTAGE1) expresan también ectópicamente genes de cáncer testicular (como SYCP1, SYCP3, REC8, SPO11, GTSF1), lo que recuerda la importancia de que antes de tratar de manera agresiva a un linfoma cutáneo primario con sospecha de afectación ganglionar, éste sea documentado mediante biopsia.¹⁶

CONCLUSIONES

Debido a la rareza de los casos, el linfoma cutáneo primario de células T periférico no especificado es una enfermedad que a la fecha no es bien comprendida y consecuentemente faltan algoritmos para su diagnóstico y tratamiento.

La existencia o ausencia de múltiples sitios de afectación, antecedentes, afectación en sangre periférica, ritmo y patrón de progresión (agresiva o crónica) y asociación con otras enfermedades locales o sistémicas (dermatitis de contacto o enfermedades autoinmunitarias, como el lupus) son consideraciones importantes no solo para el diagnóstico, sino también para distinguir la lesión de un pseudolinfoma u otros padecimientos.

En particular, el caso comunicado insiste en la dificultad en el diagnóstico diferencial del linfoma cutáneo primario de células T periférico no especificado, con manifestaciones atípicas, como la hipereosinofilia y la elevación de IgE,

siendo éstas implicadas en factores de pronóstico de linfomas cutáneos de células T. Fue difícil considerar el linfoma cutáneo primario de células T periférico no especificado entre los diagnósticos diferenciales debido al análisis inmunohistoquímico no específico en las biopsias iniciales. La expresión de proteínas citotóxicas, como el antígeno-1 intracelular de células T, granzima B y perforina, es poco frecuente, pero se asocia con apoptosis en la epidermis y dermis, manifestándose clínicamente con lesiones diseminadas y ulcerativas.

REFERENCIAS

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019; 133 (16): 1703-1714. doi: 10.1182/blood-2018-11-881268.
2. Dewar R, Andea A, Guitart J, Arber D, et al. Best practices in diagnostic immunohistochemistry: Workup of cutaneous lymphoid lesions in the diagnosis of primary Cutaneous Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139 (3): 338-350. doi: 10.5858/arpa.2014-0018-CP.
3. Zing NPC, Fischer T, Zain J, Federico M, et al. Peripheral T-cell lymphomas: incorporating new developments in diagnostics, prognostication, and treatment into clinical practice-PART 1: PTCL-NOS, FTCL, AITL, ALCL. *Oncology* (Williston Park) 2018; 32 (7): e74-e82.
4. Su C, Nguyen KA, Bai HX, Cao Y, et al. Disease site as a determinant of survival outcome in patients with primary cutaneous peripheral T cell lymphoma, unspecified: an analysis of 4057 cases from the US National Cancer Database. *Leuk Lymphoma* 2018; 59 (9): 2105-2112. doi: 10.1080/10428194.2017.1410886.
5. Lee MH, Choi ME, Won CH, Chang SE, et al. Comparative clinicopathologic analysis of cutaneous peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, according to primary tumor site. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80 (6): 1771-1774. doi: 10.1016/j.jaad.2018.09.051.
6. Oluwasanjo A, Kartan S, Johnson W, Alpdogan O, et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS). *Cancer Treat Res* 2019; 176: 83-98.
7. Obara K, Mii S, Amoh. A case of primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified with cytotoxic phenotype showing multiple ulcers on the entire body. *J Cutan Pathol.* 2019; 46 (2): 148-151. doi: 10.1111/cup.13386.
8. Willemze R. CD30-Negative cutaneous T-cell lymphomas other than mycosis fungoides. *Surg Pathol Clin* 2014; 7 (2): 229-52. doi: 10.1016/j.path.2014.02.006.



9. Guinat M, Rusca M, Stalder M, Praz G. Eosinophilia: from neoplastic disease to anguillulosis. *Rev Med Suisse* 2014; 10 (445): 1853-4, 1856-8.
10. Tancréde-Bohin E, Ionescu MA, De La Salmonière P, Dupuy A, et al. Prognostic value of blood eosinophilia in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Arch Dermatol* 2004; 140 (9): 1057-61. doi. 10.1001/archderm.140.9.1057.
11. Jaque A, Merenik A, Sade S, Lansang P, et al. Eosinophils in the skin- a red herring masking lymphoma: a case series. *SAGE Open Med Case Rep* 2018; 6: 2050313X18773127. doi. 10.1177/2050313X18773127.
12. Suga H, Sugaya M, Miyagaki T, Ohmatsu H, et al. Association of nerve growth factor, chemokine (C-C motif) ligands and immunoglobulin E with pruritus in cutaneous T-cell lymphoma. *Acta Derm Venereol* 2013; 93 (2): 144-9. doi. 10.2340/00015555-1428.
13. Scala E, Abeni D, Palazzo P, Liso M, et al. Specific IgE toward allergenic molecules is a new prognostic marker in patients with Sézary syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157 (2): 159-67. https://doi.org/10.1159/000327553.
14. Dippel E, Assaf C, Becker JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. S2k Guidelines-Cutaneous Lymphomas Update 2016 - Part 2: Treatment and Follow-up (ICD10 C82 - C86). *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16 (1): 112-122. doi. 10.1111/ddg.13401.
15. Tolkachiov SN, Weenig RH, Comfere NI. Cutaneous peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: A single-center prognostic analysis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75 (5): 992-999. doi. 10.1016/j.jaad.2016.06.011.
16. Carton de Tournai D, Deschamps L, Laly P, Zeboulon C, et al. Granulomatous slack skin associated with metastatic testicular seminoma. *Ann Dermatol Venereol* 2017; 144 (6-7): 446-449. doi. 10.1016/j.annder.2017.03.010.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.