

CASOS CLÍNICOS

Linfoma cutáneo anaplásico de células grandes CD30+ asociado a papulosis linfomatoide en un paciente con antecedente de micosis fungoides

Cutaneous anaplastic large cell lymphoma CD30+ associated with lymphomatoid papulosis in a patient with history of mycosis fungoides

Karen Rojas¹, Antonio Paredes², Gadwyn Sánchez², Mirtha Pacheco³, Tomás Carbajal⁴

RESUMEN

Los desórdenes linfoproliferativos CD30+ cutáneos primarios (PCLPD), la papulosis linfomatoide (LyP) y el linfoma cutáneo anaplásico de células grandes primario (C-ALCL), pueden asociarse entre sí o coexistir con otras entidades linfoproliferativas malignas. La distinción clínico-patológica entre LyP y C-ALCL o entre la LyP tipo B y la micosis fungoides (MF) puede resultar un gran desafío. Presentamos el caso de un paciente con antecedente de MF en quien diagnosticamos LyP tipo B y C-ALCL asociados. El empleo de CD30 y MUM1 nos permitió confirmar el diagnóstico final. Planteamos el empleo de metotrexate intralesional como tratamiento de las lesiones tumorales de C-ALCL en nuestro paciente.

Palabras clave: Papulosis linfomatoide, Linfoma cutáneo anaplásico de células grandes primario, Micosis fungoides, MUM1, Metotrexate.

SUMMARY

Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders (PCLPD), lymphomatoid papulosis (LyP) and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (C-ALCL) may be associated between them or with another malignant lymphoproliferative disorders. The clinicopathological distinction between LyP and C-ALCL or LyP type B and mycosis fungoides (MF) can be a great challenge. We present the case of a patient with a previous diagnosis of MF in whom we make the diagnosis of associated LyP and C-ALCL. The use of CD30 and MUM1 allowed us to confirm the final diagnosis. We propose the use of intralesional methotrexate as a treatment for the tumoral lesions of C-ALCL in our patient.

Keywords: Lymphomatoid papulosis, Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, Mycosis fungoides, MUM1, Methotrexate.

INTRODUCCIÓN

Los PCLPD son el segundo grupo más frecuente de linfomas cutáneos de células T (CTCL), representando aproximadamente el 30% de ellos. Este grupo incluye al C-ALCL, la LyP y casos borderline. Se considera que el C-ALCL y la LyP forman parte del espectro de una misma enfermedad y que los criterios histológicos aislados frecuentemente son insuficientes para diferenciarlos. El aspecto clínico y el curso de la enfermedad son criterios decisivos para el diagnóstico definitivo y elección del tratamiento. El término "borderline" se emplea cuando a pesar de un correlato clinicopatológico

adecuado, no puede hacerse una distinción definitiva entre C-ALCL y LyP. Ambas entidades pueden asociarse entre sí o asociarse a otras entidades linfoproliferativas, siendo la más frecuente la micosis fungoides¹. El inmunomarcador MUM1 se ha propuesto recientemente como herramienta en el diagnóstico de los PCLPD^{2,3}.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 80 años, natural de Jauja y procedente de Lima, con antecedente de MF-IA diagnosticada en el 2005

¹ Médico residente de Dermatología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud. Lima-Perú.

² Médico asistente del Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud. Lima-Perú.

³ Médico jefe del Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud. Lima-Perú.

⁴ Médico asistente del Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud. Lima-Perú.
Correspondencia: Karen Rojas krojaspp@yahoo.es

en otra institución, diabetes mellitus tipo II en tratamiento con glibenclamida, metformina e insulina NPH, y síndrome depresivo en tratamiento con sertralina, además de prostatectomía convencional.

El paciente ingresa al servicio de dermatología con un tiempo de enfermedad de cuatro años presentando, inicialmente, lesiones papulares eritematosas en extremidades (**Fotografía 1**), algunas confluentes, las cuales fueron biopsiadas y catalogadas como MF, teniendo en cuenta el antecedente de la enfermedad y el hallazgo de un infiltrado linfocítico extenso con marcado epidermotropismo, CD3+ y CD20-. Al poco tiempo después estas lesiones involucionaron espontáneamente. Posteriormente el paciente presentó episodios recurrentes de aparición y autorresolución espontánea de lesiones cutáneas similares, hasta seis meses previos al ingreso en que presenta lesiones tumorales violáceas en hipogastrio y antebrazo izquierdo, motivo por el cual es hospitalizado en nuestro servicio.



Fotografía 1. Lesión papular en muslo izquierdo.

Al examen físico evidenciamos dos tumoraciones violáceas de 2cm de diámetro, de superficie ulcerocostrosa y consistencia firme, localizadas en el tercio distal del antebrazo izquierdo (**Fotografía 2**), y otra en fosa iliaca derecha, adyacente a cicatriz mediana infraumbilical, de 2.5cm de diámetro (**Fotografía 3**). Presentaba así mismo adenopatía inguinal derecha de 2cm de diámetro.

Los exámenes auxiliares se encontraban dentro de límites normales, incluyendo pruebas para HTLV1, VIH y hepatitis viral, las cuales resultaron no reactivas. El estudio por imágenes no reveló compromiso sistémico. En la biopsia de piel de las lesiones tumorales identificamos un infiltrado linfoide difuso a predominio de células grandes CD3+ (**Fotografía 4**), CD30+ (**Fotografía 5**) y MUM1+ (**Fotografía 6**) por lo cual concluimos que se trataba de un C-ALCL. De igual modo, reevaluamos las biopsias previas, diagnosticadas

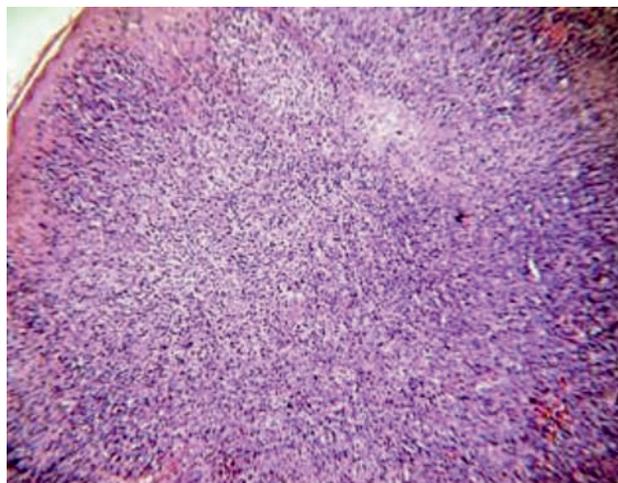
en nuestra institución como MF, encontrando un infiltrado linfocítico extenso de células atípicas pequeñas en dermis superficial y marcado epidermotropismo (**Fotografía 7**) con fenotipo CD3+, CD30- y MUM1+, por lo cual creemos que en realidad se trataba de una LyP con patrón histológico tipo B, la cual presentó resolución espontánea. Las biopsias del ganglio inguinal y el aspirado de médula ósea resultaron negativos. Las lesiones cutáneas tumorales de C-ALCL que presentaba el paciente al momento de redactar el presente artículo, fueron tratadas con metotrexate intralesional.



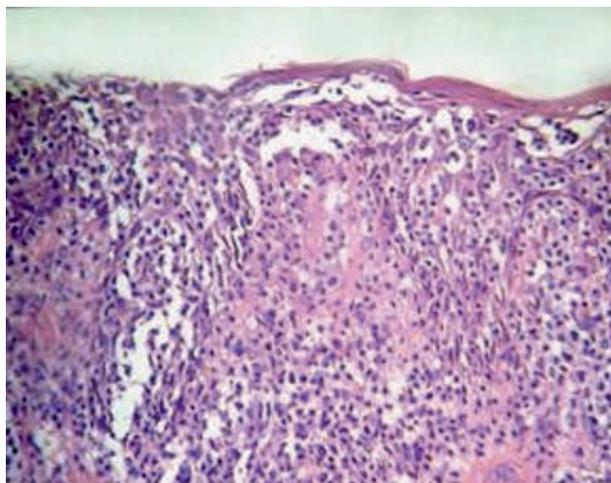
Fotografía 2. Tumoración violácea de 2cm de diámetro, de superficie ulcerocostrosa y consistencia firme, en antebrazo izquierdo.



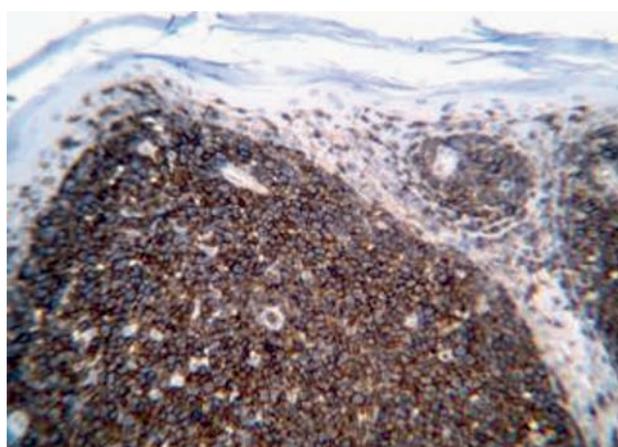
Fotografía 3. Tumoración de 2.5cm de diámetro en fosa iliaca derecha.



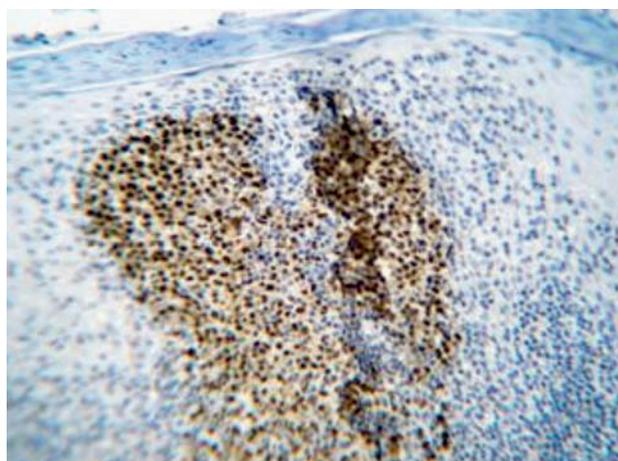
Fotografía 4. Infiltrado difuso de células grandes. HE10X.



Fotografía 7. Infiltrado linfocítico con marcado epidermotropismo. HE 40X.



Fotografía 5. Antígeno CD30+ en más de 75% de células grandes. CD30 40X.



Fotografía 6. MUM1+ en células grandes. MUM1 40X.

DISCUSIÓN

El C-ALCL está compuesto de células grandes con morfología anaplásica, pleomórfica o inmunoblástica, además de expresión del antígeno CD30 por la mayoría de las células tumorales (más del 75%). Afecta principalmente a varones adultos presentándose como nódulos o tumores solitarios o localizados, y algunas veces como pápulas; la ulceración es también frecuente. Las lesiones multifocales pueden presentarse en 20% de los casos. Las lesiones cutáneas pueden presentar regresión espontánea completa o parcial, como en la LyP. La diseminación extracutánea ocurre en 10% de pacientes y compromete principalmente ganglios regionales. La histopatología muestra un infiltrado difuso no epidermotrópico de células tumorales grandes CD30+. En la mayoría de los casos las células tumorales tienen la morfología característica de células anaplásicas. El pronóstico suele ser favorable con más del 90% de supervivencia a los 10 años¹.

La LyP se define como una enfermedad cutánea papulonecrótica o papulonodular, crónica, recurrente, con características histológicas compatibles con un linfoma CD30+. Generalmente se presenta en adultos de mediana edad pero puede ocurrir también en niños. Afecta predominantemente el tronco y las extremidades, y las lesiones cutáneas individuales pueden desaparecer en tres a 12 semanas, aunque la enfermedad puede persistir por meses o más de cuarenta años. En el 20% de pacientes la LyP puede ser precedida, asociada o seguida por otra forma de linfoma cutáneo maligno, generalmente MF, C-ALCL o linfoma Hodgkin. La histología de LyP es extremadamente variable, existiendo tres subtipos histológicos (tipos A, B y C); el tipo B es muy infrecuente (menos del 10% de casos) y se caracteriza por un infiltrado epidermotrópico de células pequeñas atípicas con núcleo cerebriforme, similar al observado en MF. Las células

atípicas grandes en los tipos A y C tienen el mismo fenotipo que las células tumorales en C-ALCL. Las células atípicas en el tipo B tienen un fenotipo CD3+, CD4+, CD8- y no expresan el antígeno CD30. La LyP tiene un pronóstico excelente¹.

La asociación, simultánea o no, de los PCLPD ha sido reportada por diversos autores. Aoki reportó una paciente con C-ALCL que cursaba con compromiso sistémico el cual respondió inicialmente a quimioterapia pero posteriormente desarrolló LyP⁴. McCarthy también reportó dos pacientes con C-ALCL que presentaron recurrencia de enfermedad en asociación a LyP⁵. Así mismo se ha observado la coexistencia de ambas entidades⁶. También se ha reportado la asociación de los PCLPD y otros desórdenes linfoproliferativos, principalmente MF. Es así que Kang⁷ y Marschalkó⁹ reportaron la coexistencia de C-ALCL y MF, en el segundo caso asociado a leucemia linfocítica crónica de células B. En la universidad de Stanford se reportaron 21 casos de papulosis linfomatoide asociada a MF, en la mayoría (67%) la LyP precedía a MF y el 95% era de tipo A, reportándose sólo un paciente con LyP tipo B⁹. En el MD Anderson Cancer Center reportaron la asociación entre LyP y MF (19%), LyP y C-ALCL (17%), LyP, MF y C-ALCL en dos casos, y LyP y MF transformada en un caso¹⁰.

En nuestro paciente existía el antecedente de micosis fungoides IA, diagnóstico planteado, según el paciente, con biopsia de lesiones cutáneas papulares eritematosas en extremidad superior, las cuales regresaron espontáneamente. Probablemente se haya tratado de lesiones cutáneas compatibles con LyP tipo B o con MF papular, una forma de MF temprana, la cual es clínicamente muy similar a LyP. Sin embargo, a diferencia de LyP, la micosis fungoides papular no regresa espontáneamente¹¹, dato que por el contrario, ha sido insistentemente expuesto por el paciente y se correlaciona con el hecho de no haber recibido ningún tratamiento en el transcurso de los cuatro años de enfermedad, presentando resolución espontánea.

El marcador CD30 es expresado en varios tipos de linfomas incluyendo LyP, C-ALCL y algunos casos de MF con transformación a células grandes o ALCL sistémicos con compromiso cutáneo. Sin embargo, la diferenciación entre estas entidades no es siempre posible basándonos sólo en los hallazgos histológicos. Es por ello que se ha propuesto la utilidad de diversos marcadores, incluyendo MUM1, TRAF1 y BCL2 en el diagnóstico de desórdenes linfoproliferativos CD30+ cutáneos primarios². El inmunomarcador MUM1 (Multiple Myeloma oncogen 1) se expresa en el ALCL sistémico y linfoma de Hodgkin clásico, además se ha reportado como una herramienta útil en la distinción entre LyP y C-ALCL³, aunque resultados contradictorios han sido también emitidos¹². En el presente caso clínico el MUM1 fue

empleado para distinguir entre micosis fungoides y papulosis linfomatoide tipo B, debido a que es negativo en la forma clásica de MF. Además corroboró el diagnóstico de C-ALCL en nuestro paciente.

Se han reportado diversas modalidades de tratamiento en C-ALCL, siendo los principales la escisión quirúrgica o radioterapia en enfermedad localizada y radioterapia o metotrexate a bajas dosis en lesiones cutáneas multifocales¹. Se ha reportado además el empleo de metotrexate intralesional en un paciente con papulosis linfomatoide coexistente. El tratamiento se aplicó en una lesión nodular del brazo, inyectándose 0.5cc de metotrexate (25mg/cc) en la primera sesión, seguido de una aplicación de 0.4cc (25mg/cc) una semana después. El área tratada mejoró dramáticamente tras una semana de tratamiento, y dos meses después de la segunda inyección intralesional no había evidencia de lesión¹³. Se ha reportado además, entre otras alternativas, el uso de imiquimod¹⁴, bexaroteno y fotoféresis¹⁵ entre otras alternativas. Aquellos pacientes con enfermedad extracutánea o enfermedad cutánea rápidamente progresiva son candidatos a poliquimioterapia considerando el uso de doxorubicina¹.

No existe un tratamiento definitivo para LyP ya que ningún medicamento puede alterar el curso natural de la enfermedad. El metotrexate oral a bajas dosis es la terapia más efectiva para suprimir el desarrollo de nuevas lesiones, sin embargo, los efectos adversos potenciales deberían tenerse en cuenta frente al beneficio a corto plazo que ofrece el tratamiento de esta enfermedad¹.

CONCLUSIÓN

Los PCLPD son un grupo de linfomas cutáneos con características clinicopatológicas particulares. Consideramos que para alcanzar una adecuada tipificación de los casos de linfoma cutáneo que enfrentemos, un buen correlato clinicopatológico es imprescindible, siendo importante además el empleo adecuado de la inmunomarcación. De esta forma el tratamiento planteado podrá ser la mejor alternativa para nuestros pacientes.

Presentamos este caso clínico porque resalta la necesidad de realizar una adecuada diferenciación entre micosis fungoides y papulosis linfomatoide tipo B, las cuales pueden ser histológicamente indistinguibles pero las características clínicas y evolución de la enfermedad apoyan la diferenciación entre ambas. Finalmente, podemos sugerir el empleo de inmunomarcadores como el CD30 o MUM1 en la diferenciación de ambas entidades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WILLEMZE R, JAFFE ES, BURG G, CERRONI L, BERTI E, SWERDLOW SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768-85.
2. BENNER MF, JANSEN PM, MEIJER CJ, WILLEMZE R. Diagnostic and prognostic evaluation of phenotypic markers TRAF1, MUM1, BCL2 and CD15 in cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *Br J Dermatol*. 2009;161(1):121-7.
3. KEMPF W, KUTZNER H, COZZIO A, SANDER CA, PFALTZ MC, MÜLLER B, et al. MUM1 expression in cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a valuable tool for the distinction between lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2008;158(6):1280-7.
4. AOKI M, NIIMI Y, TAKEZAKI S, AZUMA A, SEIKE M, KAWANA S. CD30+ lymphoproliferative disorder: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma followed by lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol*. 2001;145(1):123-6.
5. MCCARTY MJ, VUKELJA SJ, SAUSVILLE EA, PERRY JJ, JAMES WD, JAFFE ES, et al. Lymphomatoid papulosis associated with Ki-1-positive anaplastic large cell lymphoma. A report of two cases and a review of the literature. *Cancer*. 1994;74(11):3051-8.
6. DAWN G, MORRISON A, MORTON R, BILSLAND D, JACKSON R. Co-existent primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma and lymphomatoid papulosis. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(6):620-4.
7. KANG SK, CHANG SE, CHOI JH, SUNG KJ, MOON KC, KOH JK. Coexistence of CD30-positive anaplastic large cell lymphoma and mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(3):212-5.
8. MARSCHALKÓ M, CSOMOR J, EROS N, SZIGETI A, HÁRSING J, SZAKONYI J, et al. Coexistence of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma and mycosis fungoides in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol*. 2007;157(6):1291-3.
9. ZACKHEIM HS, JONES C, LEBOIT PE, KASHANI-SABET M, MCCALMONT TH, ZEHNDER J. Lymphomatoid papulosis associated with mycosis fungoides: a study of 21 patients including analyses for clonality. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(4):620-3.
10. KUNISHIGE JH, MCDONALD H, ALVAREZ G, JOHNSON M, PRIETO V, DUVIC M. Lymphomatoid papulosis and associated lymphomas: a retrospective case series of 84 patients. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(5):576-81.
11. KODAMA K, FINK-PUCHES R, MASSONE C, KERL H, CERRONI L. Papular mycosis fungoides: a new clinical variant of early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(4):694-8.
12. HERNANDEZ-MACHIN B, DE MISA RF, MONTENEGRO T, RIVERO JC, BASTIDA J, FEBLES C, et al. MUM1 expression does not differentiate primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma and lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol*. 2009;160(3):713.
13. BLUME JE, STOLL HL, CHENEY RT. Treatment of primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma with intralesional methotrexate. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(5 Suppl):S229-30.
14. EHST BD, DRÉNO B, VONDERHEID EC. Primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma responds to imiquimod cream. *Eur J Dermatol*. 2008;18(4):467-8.
15. SHEEHY O, CATHERWOOD M, PETTENGELL R, MORRIS TC. Sustained response of primary cutaneous CD30 positive anaplastic large cell lymphoma to bexarotene and photopheresis. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(8):1389-91.