

## CASO CLÍNICO

# Linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario con involución espontánea. Reporte de caso

## *Anaplastic large cell lymphoma with primary cutaneous involution. Case report*

Claudia Salas<sup>1</sup>, Antonio Paredes<sup>2</sup>, Mirtha Pacheco<sup>3</sup>, Hugo Monroy<sup>2</sup>, Gadwyn Sánchez<sup>2</sup>, Celia Moisés<sup>2</sup>, Jorge Coronado<sup>2</sup>, María Pajuelo<sup>2</sup>, Tomás Carbajal<sup>4</sup>, Pilar Quiñones<sup>4</sup>

### RESUMEN

El linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario está, junto con la papulosis linfomatoide, entre los linfomas cutáneos más frecuentes luego de la micosis fungoides siendo, en algunos casos, difícil hacer el diagnóstico diferencial entre ambas, así como con otras entidades CD30+, con implicancias en el manejo y pronóstico. Reportamos el caso de un paciente varón de 79 años quien presentó dos lesiones nodulares en cuero cabelludo, de aparición brusca, en los últimos cuatro meses y desarrolló adenopatías cervicales, teniendo como antecedente importante el estar en tratamiento con ciproterona luego de una orquiectomía bilateral por adenocarcinoma de próstata. Se sospechó de una metástasis cutánea, dado el antecedente, pero el curso clínico con involución luego de la biopsia y la histología e inmunohistoquímica nos permitieron hacer el diagnóstico de linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario con compromiso ganglionar. Es importante tener en cuenta todas las posibilidades diagnósticas en el caso de lesiones solitarias, benignas y malignas, primarias o secundarias, dada la implicancia que tendrá esto en el manejo y pronóstico de nuestros pacientes, siendo necesario realizar los estudios de inmunohistoquímica y análisis genético, en algunos casos, además de tomar en cuenta el curso clínico de la enfermedad.

**Palabras clave:** Linfoma, Linfoma anaplásico, Papulosis linfomatoide.

### SUMMARY

The anaplastic large cell primary cutaneous lymphoma and lymphomatoid papulosis are the most frequent cutaneous lymphomas, after mycosis fungoides; being, in some cases, difficult to make differential diagnosis between them and with other CD30+ disorders; with implications for management and prognosis. We report the case of a 79-year-old male patient who presented two nodular lesions on the scalp, of abrupt onset in the last 4 months, and developed cervical lymphadenopathy; the patient was in treatment with cyproterone after bilateral orchiectomy for prostatic adenocarcinoma. We suspected of a cutaneous metastasis, given his history, but the clinical course, with regression after biopsy, histology and immunohistochemistry allowed us to make the diagnosis of primary anaplastic large cell cutaneous lymphoma with nodal involvement. It is important to consider all diagnostic possibilities in the case of solitary lesions, benign and malignant, primary or secondary; given the implications this will have on the management and prognosis of patients, being necessary to perform immunohistochemical studies, and genetic analysis in some cases, in addition to taking into account the clinical course of the disease.

**Keywords:** Lymphoma, Anaplastic lymphoma, Lymphomatoid papulosis.

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

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

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

<sup>4</sup> Médico asistente del Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud. Lima-Perú.

Correspondencia: Claudia Salas Ortega a clau\_aqp@hotmail.com

## INTRODUCCION

Los linfomas anaplásicos de células grandes cutáneos primarios son, junto con la papulosis linfomatoide, el segundo linfoma cutáneo en frecuencia luego de la micosis fungoides (MF), con una presentación clínica muy similar, siendo en algunos casos difícil distinguir ambas entidades, el diagnóstico se complica más aún cuando se debe hacer la diferenciación de otras entidades CD30+<sup>1</sup>. Entre todas las patologías CD30+ el linfoma anaplásico de células grandes sistémico con compromiso cutáneo secundario es el que representaría el mayor reto, y la importancia de esto se da en el manejo que deben recibir ambas entidades, conservador en el caso de las lesiones cutáneas primarias y más agresivo en los casos sistémicos, con implicancias también en el pronóstico del paciente<sup>2</sup>.

## CASO CLÍNICO

Reportamos el caso de un paciente varón de 79 años, jubilado, natural y procedente de Lima. Operado en octubre del 2008 por orquiectomía bilateral debido a adenocarcinoma de próstata medianamente diferenciado infiltrante, actualmente en tratamiento con ciproterona; en sus controles el antígeno prostático específico (PSA) estaba en rangos normales. El paciente presentaba, desde aproximadamente cuatro meses antes de la consulta, dos lesiones en cuero cabelludo, nodulares de 2x2cm, eritematosas, de consistencia firme y centro costroso (**Fotografía 1**); se realizó biopsia de una de las lesiones, luego de lo cual ésta involucionó, cursaba además con adenopatías en la cadena ganglionar cervical.

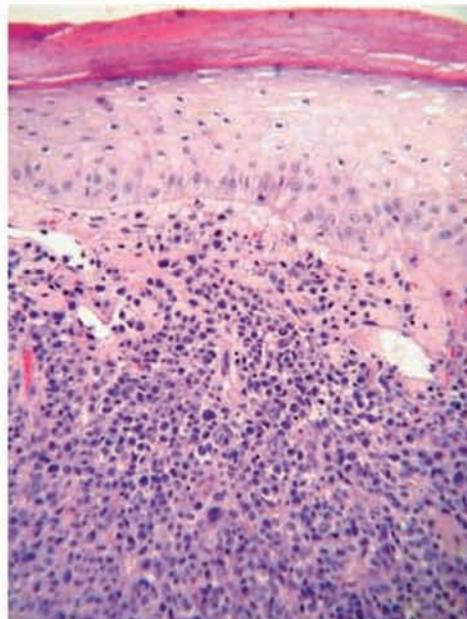
En la biopsia se encontraron hallazgos compatibles con adenocarcinoma pobremente diferenciado a descartar metástasis cutánea; nosotros sospechamos de una metástasis del adenocarcinoma de próstata, debido al antecedente. Se realizó otra biopsia, en esta oportunidad de la segunda lesión, con hallazgos similares (**Fotografía 2**). La inmunohistoquímica mostró fosfatasa ácida negativa, pero positividad para PSA (**Fotografía 3**), además las citoqueratinas fueron negativas (**Fotografía 4**), y para HMB45 también fue negativa. Se solicitó S100, siendo éste negativo, y LCA el cual fue positivo; se solicitaron otros marcadores y hallamos CD3 positivo (**Fotografía 5**), CD20 negativo (**Fotografía 6**) y CD30 positivo (**Fotografía 7**).

La BAAF del ganglio cervical mostró células neoplásicas, siendo positivas para LCA, CD3 y negativas para CD20, con todos estos hallazgos se hizo el diagnóstico de linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario con extensión ganglionar.

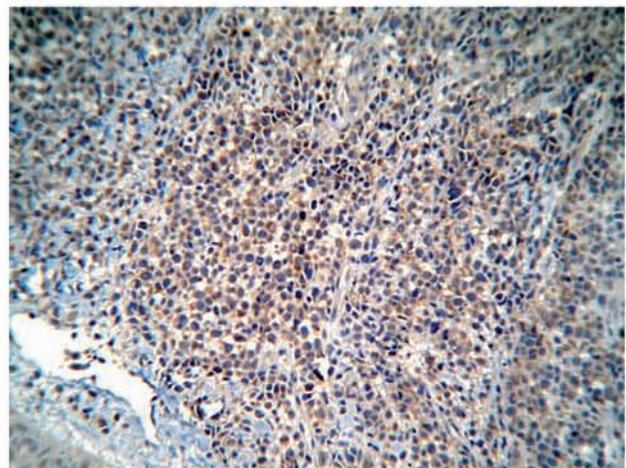
La segunda lesión también disminuyó de tamaño luego de realizársele la biopsia de piel.



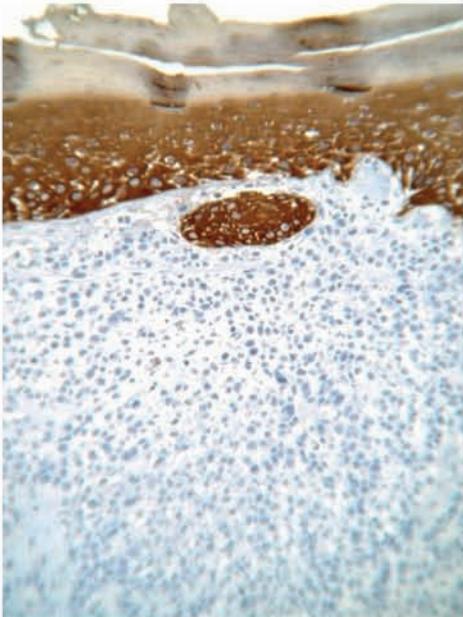
Fotografía 1. Lesión nodular en cuero cabelludo de 2x2cm de bordes definidos.



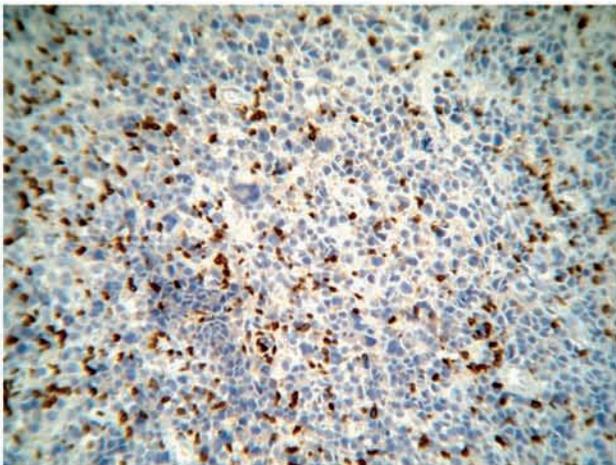
Fotografía 2. Infiltrado difuso de células grandes con características anaplásicas. HE 10X.



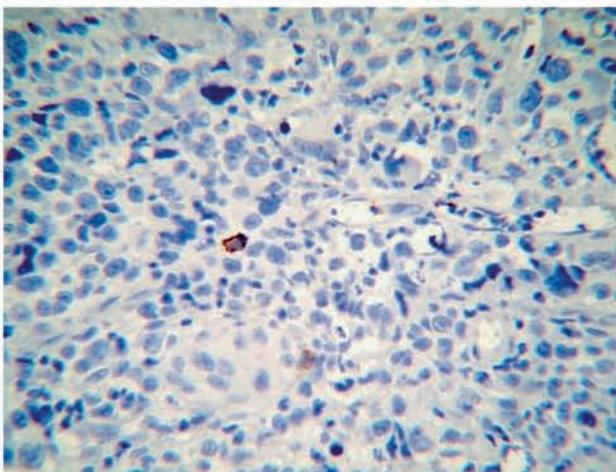
Fotografía 3. Infiltrado difuso positivo para PSA. 10X.



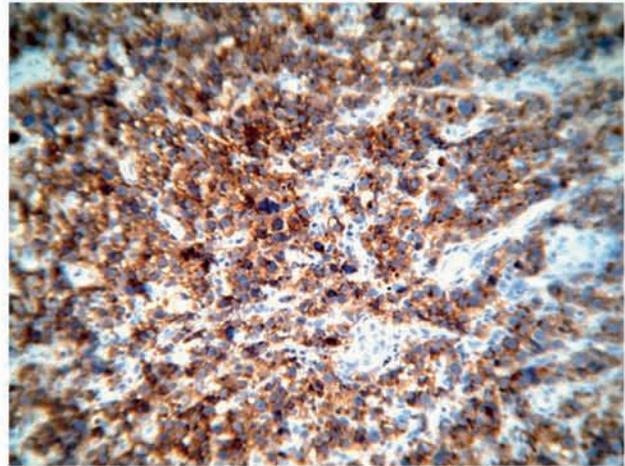
Fotografía 4. Infiltrado negativo para citoqueratina. Citoqueratina 10X.



Fotografía 5. Inmunohistoquímica CD3 positivo. CD3 40X.



Fotografía 6. Inmunohistoquímica CD20 negativo. CD20 40X.



Fotografía 7. Inmunohistoquímica CD30 positivo. CD 30 40X.

## DISCUSION

En el marco de patologías cutáneas que se presentan como nódulos, pápulas o tumores solitarios se encuentra la papulosis linfomatoide y el linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario, representando un problema al tratar de diferenciarlos, histológicamente esto es casi imposible en algunos casos (desórdenes borderline); además también puede confundirse con lesiones de micosis fungoides transformada<sup>3</sup>. Otros diagnósticos diferenciales de lesiones solitarias sugestivas de linfomas son: picaduras de insectos, linfoma cutáneo B, otros linfomas B (centroblástico o centrocítico, inmunoblástico), hiperplasia linfoide cutánea (foliculitis pseudolinfomatosa), histiocitosis de células de Langerhans, hiperplasia linfoide con eosinofilia, linfoma linfocítico, micosis fungoide, reticulosis pagetoide, linfoma T pleomórfico de células grandes y medianas<sup>4</sup>.

Por el antecedente de neoplasia en próstata el diagnóstico diferencial debía hacerse también con metástasis cutánea de esta patología, ya que el cuero cabelludo es la zona más frecuente de metástasis en piel; el hallazgo en la biopsia inicial fue inespecífico, siendo imposible descartar dicha posibilidad, aclarándose luego el diagnóstico con la ayuda del estudio con inmunohistoquímica.

En la papulosis linfomatoide la lesión típica es una pápula o nódulo eritematoso con el centro deprimido que regresa espontáneamente en unas semanas, en su proceso involutivo puede haber descamación, formación de costra, úlcera o cicatrices con hiperpigmentación y atrofia<sup>1</sup>. Las lesiones usualmente se presentan en brotes o como una erupción generalizada, comprometiendo el tronco y áreas proximales de extremidades, menos comúnmente se halla como una lesión solitaria. Se le debe diferenciar clínicamente de las picaduras de artrópodos, pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda, foliculitis, prurigo nodular y linfomas

cutáneos<sup>1</sup>. Puede cursar con recurrencias por muchos años, y un 10 a 20% se asocia a otros síndromes linfoproliferativos, incluyendo la micosis fungoides, linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario y enfermedad de Hodgkin<sup>1</sup>.

En un estudio realizado por el grupo de Stanford y publicado en el 2003 la asociación de la papulosis linfomatoide con otras malignidades linfohematológicas fue más frecuente que en otros reportes, llegando al 61%<sup>5</sup>. Se dio tratamiento por razones cosméticas o síntomas asociados y fueron efectivos los corticoides tópicos, mecloretamina tópica, antibióticos orales, fototerapia, metotrexate a dosis bajas, interferón  $\alpha$  y retinoides sistémicos<sup>6-8</sup>.

El linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario se define como un linfoma con células grandes anaplásicas, pleomórficas o con morfología inmunoblástica y expresión del antígeno CD30 en más del 75% de las células tumorales<sup>8</sup>. Se presenta usualmente con lesiones de mayor tamaño, desde pápulas hasta tumores grandes, las lesiones pueden regresionar igual que en la papulosis linfomatoide, y la localización es variable. La mayoría de casos se presentan como lesiones solitarias, sin embargo puede haber compromiso generalizado<sup>1</sup>. Tienen un pronóstico excelente con tasas de supervivencia a los diez años de aproximadamente 90%<sup>1,9-11</sup>.

En la histología se debe diferenciar de la papulosis linfomatoide, compromiso cutáneo de un linfoma anaplásico sistémico, MF transformada o linfomas T/NK CD30+. Una característica que puede ayudar es la expresión de la proteína ALK1 (ALCL tirosina kinasa) presente más frecuentemente en los linfomas anaplásicos sistémicos, así como en la traslocación t(2;5), y la presencia del antígeno epitelial de membrana (EMA)<sup>5</sup>.

Se ha relacionado la presencia de hiperplasia pseudoepiteliomatosa con un mejor pronóstico en los casos de linfoma anaplásico de células grandes en la histología<sup>9</sup>. En cuanto a la inmunohistoquímica estos son comúnmente CD4+, aquellos con un fenotipo CD8+/CD4- se asocian con un curso más agresivo y mayor compromiso de mucosas y áreas acrales<sup>10</sup>.

Es importante ya que en los casos de linfomas cutáneos primarios no se usa la quimioterapia multiagente, la cual sí es apropiada para los casos sistémicos ya que conlleva gran toxicidad y pérdida de su efecto en la historia natural de la enfermedad. También es necesario hacer la distinción entre la forma cutánea primaria y la sistémica con compromiso cutáneo, el estudio de inmunohistoquímica y los estudios de genética contribuyen en este sentido. Los linfomas anaplásicos

cutáneos primarios de células grandes son ALK-, CLA+, EMA/MUC1- en su mayoría, aunque hay casos reportados ALK+ y otros CLA- y EMA/MUC1+<sup>12</sup>.

En el caso del linfoma anaplásico cutáneo primario CD30+ la regresión espontánea se llega a ver entre 6 y 22% de los casos, siendo las lesiones solitarias las más comunes<sup>5</sup>.

El tratamiento para los casos de lesiones solitarias, en su mayoría, es la escisión quirúrgica y radioterapia, o bajas dosis de metotrexate; la quimioterapia sistémica se requiere sólo en casos excepcionales<sup>11</sup>.

El estudio realizado por el grupo de Stanford para analizar los factores pronósticos en los linfomas anaplásicos de células grandes cutáneos primarios encontró que aquellos con enfermedad en estadio T3 o enfermedad diseminada se correlacionaban con un peor pronóstico y curso clínico más agresivo, recomendando en los casos de enfermedad T1 o T2 (lesiones solitarias o regionales típicas) el tratamiento local con escisión o radioterapia, y en aquellos con estadios T3 usar tratamientos locales, si la enfermedad progresa o es extensa se debe considerar la terapia sistémica<sup>13</sup>. Otros tratamientos usados son metotrexate intralesional, bexaroteno y fotoféresis en el caso de enfermedad multicéntrica, imiquimod tópico, talidomida, anticuerpos monoclonales anti CD30 también en el caso de enfermedad multisistémica<sup>14-17</sup>.

Se recomienda manejo conservador en las lesiones solitarias de papulosis linfomatoide o linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario, hasta que se pueda determinar el curso clínico de la enfermedad, especialmente porque la quimioterapia no siempre es curativa en estos casos<sup>4</sup>.

## CONCLUSIÓN

Es importante tener en cuenta todas las posibilidades diagnósticas en el caso de lesiones solitarias, benignas y malignas, primarias o secundarias, dada la implicancia que tendrá esto en el manejo y pronóstico de nuestros pacientes, siendo necesario llevar a cabo los estudios necesarios de inmunohistoquímica, análisis genético en algunos casos y tomar en cuenta el curso clínico de la enfermedad. El manejo debe ser conservador en las lesiones solitarias de linfoma anaplásico cutáneo primario de células grandes luego de haber descartado otras posibilidades diagnósticas. En el caso de nuestro paciente el manejo fue expectante dada la involución de la primera lesión, sugiriendo un curso clínico indolente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WILLEMZE R, JAFFE ES, BURG G, CERRONI L, BERTI E, SWEDLOW SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768-85.
2. BEKKENK MW, GEELEN FA, VAN VOORST VADER PC, HEULE F, GEERTS ML, VAN VLOTEN WA, 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(12):3653-61.
3. LIU HL, HOPPE RT, KOHLER S, HARVELL JD, REDDY S, 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.
4. SETYADI HG, NASH JW, DUVIC M. The solitary lymphomatous papule, nodule, or tumor. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57(6):1072-83.
5. DECOTEAU JF, BUTMARC JR, KINNEY MC, KADIN ME. The t(2;5) chromosomal translocation is not a common feature of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: comparison with anaplastic large-cell lymphoma of nodal origin. *Blood* 1996;87(8):3437-41.
6. PAUL MA, KROWCHUK DP, HITCHCOCK MG, JORIZZO JL. Lymphomatoid papulosis: successful weekly pulse superpotent topical corticosteroid therapy in three pediatric patients. *Pediatr Dermatol*. 1996;13(6):501-6.
7. VONDERHEID EC, SAJJADIAN A, KADIN ME. Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(3):470-81.
8. GELFAND JM, WASIK MA, VITTORIO C, ROOK A, JUNKINS-HOPKINS JM. Progressive epidermotropic CD8+/CD4- primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorder in a patient with sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(3):304-8.
9. WYSS M, DUMMER R, DOMMANN SN, JOLLER-JEMELKA HI, DOURS-ZIMMERMANN MT, GILLIET F, et al. Lymphomatoid papulosis-treatment with recombinant interferon alpha-2a and etretinate. *Dermatology*. 1995;190(4):288-91.
10. ZAYOUR M, GILMORE E, HEALD P, ROSE M, POLIGONE B, LAZOVA R. A distinct entity in the spectrum of the CD30+ cutaneous lymphoproliferative diseases: oligoclonal nodules with pseudoepitheliomatous hyperplasia followed by spontaneous resolution. *Am J Dermatopathol*. 2009;31(1):37-43.
11. KADIN ME, PINKUS JL, PINKUS GS, DURAN IH, FULLER CE, ONCIU M, et al. Primary cutaneous ALCL ith phosphorylated/activated cytoplasmic ALK and novel phenotype: EMA/MUC1+, cutaneous lymphocyte antigen negative. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(9):1421-6.
12. WOO DK, JONES CR, VANOLI-STORZ MN, KOHLER S, REDDY S, ADVANI R, et al. Prognostic factors in primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma characterization of clinical subset with worse outcome. *Arch Dermatol*. 2009;145(6):667-74.
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):229-30
14. SHEEHY O, CATHERWOOD M, PETTINGELL 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.
15. 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.
16. LEE JH, CHENG AL, LIN CW, KUO SH. Multifocal primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma responsive to thalidomide: the molecular mechanism and the clinical application. *Br J Dermatol*. 2009;160(4):887-9.
17. SHEHAN JM, KALAAJI AN, MARKOVIC SN, AHMED I. Management of multifocal primary cutaneous CD30 anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(1):103-10.