

CASO CLÍNICO

Linfoma cutáneo primario periférico de células T no especificado: reporte de caso

Primary cutaneous peripheral T-cell unspecified lymphoma: case report

Juan Aguilar¹, Evelyn Castro², Javier Tolentino², Maritza Hipólito³, Victor Delgado⁴, María Esther Sanz⁵.

RESUMEN

El linfoma cutáneo primario periférico de células T no especificado representa un grupo de linfomas que por sus características clínicas, histológicas e inmunofenotípicas no pueden ser clasificados dentro de las categorías de linfomas cutáneos primarios de células T, es por lo tanto un diagnóstico de exclusión. Estos linfomas presentan un curso desfavorable, con un pronóstico muy pobre. Presentamos el caso de un paciente varón de 79 años con diagnóstico de linfoma cutáneo de células T periférico, sin antecedente de micosis fungoides y con evolución desfavorable.

Palabras claves: Linfoma cutáneo primario periférico de células T no especificado, Linfoma cutáneo primario.

SUMMARY

Primary cutaneous peripheral T-cell not unspecified lymphoma represents a group of lymphomas that cannot be classified among primary cutaneous T cells by their clinical, histological and immunophenotypic features, it is therefore a diagnosis of exclusion. These lymphomas have an unfavorable course with a poor prognosis. We report the case of a 79 year old male patient diagnosed with peripheral cutaneous T-cell lymphoma with no history of mycosis fungoides and unfavorable outcome.

Keywords: Primary cutaneous peripheral T-cell unspecified lymphoma, Primary cutaneous lymphoma.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos primarios (PTL) difieren en su comportamiento biológico y pronóstico de otros linfomas nodales o extranodales con características histológicas e inmunofenotípicas similares. Este hecho tiene un importante impacto sobre la clasificación y tratamiento de los linfomas cutáneos¹.

Los linfomas cutáneos primarios periféricos de células T no especificados (de las siglas en inglés PTL-NOS) son raros y aún están pobremente caracterizados²; a menudo se presentan como nódulos múltiples que evolucionan rápidamente sin ser precedidos por lesiones en parches o

en placas, como en la micosis fungoides (MF). Por definición son CD30 negativos, limitados a un pequeño número de células tumorales y expresan proteínas citotóxicas.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente varón de 79 años de edad, natural y procedente de Huaral, con antecedentes de HTA y enfermedad cerebro vascular (ECV) isquémica. Acude a la consulta refiriendo un tiempo de enfermedad de cinco meses, caracterizado por la aparición de tumor en región torácica, de color rojizo, no doloroso, ni pruriginoso y

¹ Residente de dermatología. Hospital Alberto Sabogal-EsSalud. Callao-Perú.

² Médico asistente del Servicio de Dermatología. Hospital Alberto Sabogal-EsSalud. Callao-Perú.

³ Médico asistente del Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Alberto Sabogal-EsSalud. Callao-Perú.

⁴ Médico asistente del Servicio de Patología Quirúrgica y Necropsias. Hospital Guillermo Almenara-EsSalud. Lima-Perú.

⁵ Médico patólogo. Instituto de Patología y Biología Molecular Arias Stella. Lima-Perú.

Correspondencia: Juan Aguilar a carlosaguilar70@hotmail.com

de crecimiento lento. Cuatro semanas antes de la consulta refiere la aparición de una nueva lesión de características similares, motivo por el cual acude al hospital. No refiere otras molestias.

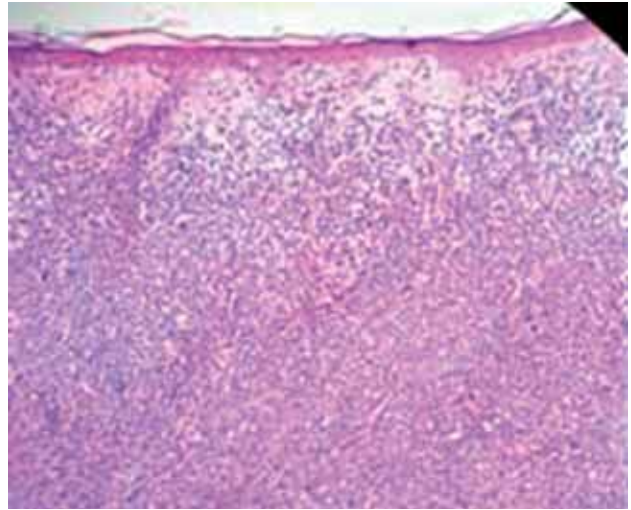
Al examen se apreció paciente en regular estado general, colaborador con el interrogatorio y en adecuado estado de nutrición. A nivel de región torácica anterior se apreció tumor de 4cm de diámetro, bien delimitado, de color rojo-marrón, no doloroso a la palpación, de consistencia blanda y no adherida a planos profundos, además de otra lesión nodular eritematosa de 2cm de diámetro a nivel de tercio inferior de esternón (**Fotografía 1**). No se palparon adenopatías ni visceromegalia.



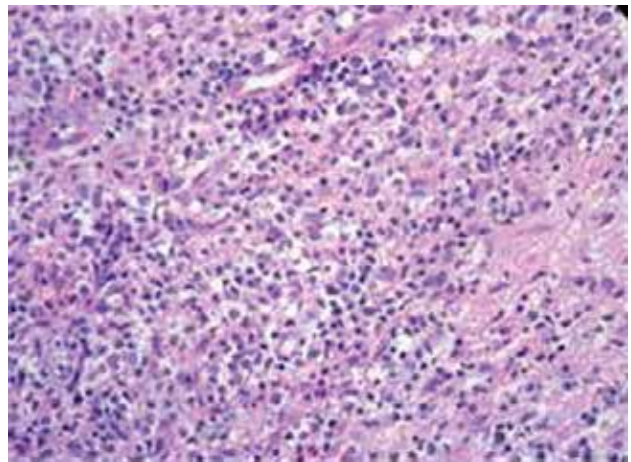
Fotografía 1. Lesión tumoral en región torácica anterior y nódulo a nivel de tercio inferior de esternón.

Entre los exámenes auxiliares practicados se observó discreta eosinofilia, VSG: 28mm/h, perfil hepático normal y proteinograma electroforético normal. Las pruebas para VIH y HTLV-1 fueron no reactivas. En la tomografía espiral multicorte cérvico-tóraco-abdomino-pélvica no se evidenciaron adenopatías ni visceromegalia y en el aspirado de médula ósea y sangre periférica no se detectó infiltrado de células tumorales. La citometría de flujo de la lesión tumoral y sangre periférica mostraron ser positivas para CD2, CD3 y CD28, este último fuerte, positiva débil para CD3 y CD7, positiva débil a negativa para CD45 y CD8 y negativa para CD4, TCR g/d, CD56 y CD57.

La histopatología de la lesión tumoral mostró una epidermis adelgazada, edema a nivel de dermis papilar y un infiltrado linfóide difuso que cubría toda la dermis superficial y reticular. A mayor aumento se apreciaron linfocitos atípicos pequeños y ausencia de epidermotropismo sin angiodestrucción (**Fotografías 2 y 3**).



Fotografía 2. Edema en dermis papilar e infiltrado linfóide difuso que cubre toda la dermis. HE 10X.

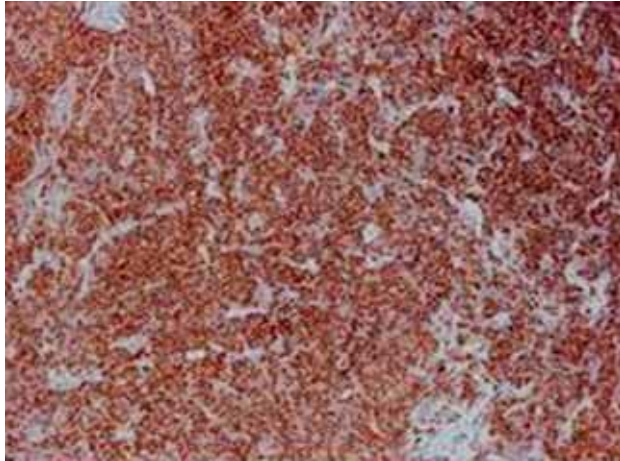


Fotografía 3. Linfocitos atípicos de pequeño tamaño en toda la dermis, no se observa angiodestrucción. HE 40X.

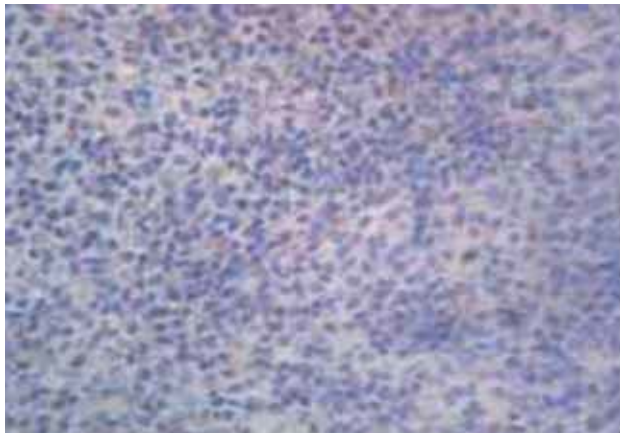


Fotografía 4. Inmunohistoquímica CD3 positiva. CD3 10X.

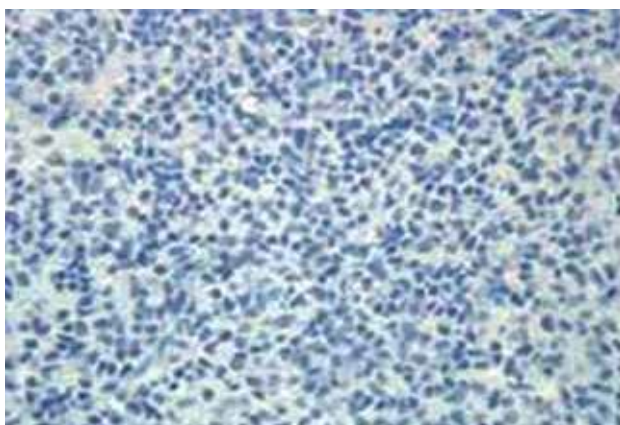
La inmunohistoquímica de la biopsia mostró ser positiva para CD3, CD4 y CD45 y negativa para CD8, CD20, CD30 y CD56. Igualmente la hibridación *in situ* para VEB fue negativa. (Fotografías 4 a 7)



Fotografía 5. Inmunohistoquímica CD4 positiva. CD4 40X.



Fotografía 6. Inmunohistoquímica CD56 negativa. CD56 40X.



Fotografía 7. Hibridación *in situ* para VEB negativa. 40X.

Realizando un correlato clínico, histopatológico e inmunohistoquímico se realizó el diagnóstico de PTL-NOS.

En la evolución del paciente las lesiones aumentaron de tamaño rápidamente, presentando necrosis y ulceración (Fotografía 8), así mismo aumentaron en número, localizándose en brazos y muslos, dichas lesiones también presentaron necrosis y ulceración.



Fotografía 8. Se aprecia el crecimiento rápido de la lesión tumoral con necrosis y ulceración ocho semanas después de la consulta inicial.

El paciente presentó un nuevo evento de ECV isquémico, motivo por el cual fue hospitalizado, agregándose al cuadro una neumonía intrahospitalaria y trastorno hidroelectrolítico, los cuales retrasaron el tratamiento con quimioterapia. Una vez compensado el paciente recibió gemcitabina a dosis de 1gr EV, notándose una reducción del tamaño de las lesiones en un 50% al quinto día post-tratamiento, lamentablemente el paciente presentó un cuadro de insuficiencia respiratoria que le produjo la muerte.

DISCUSIÓN

Los linfomas cutáneos primarios son la segunda forma más común de presentación de los linfomas no Hodgkin extranodales y representan un grupo heterogéneo de neoplasias con un amplio espectro clínico, histológico y características inmunofenotípicas². De ellos los linfomas cutáneos de células T (LCCT) representan el 65% de casos de PTL, siendo la micosis fungoides la forma más común, así representa aproximadamente el 50% de todos los PTL¹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) incluyen en su clasificación un grupo de linfomas cutáneos primarios de células T que no pueden ser clasificados dentro de las otras categorías, dando a este grupo el nombre de linfoma cutáneo primario periférico de células T no especificado (PTL-NOS)³. En la nueva clasificación de

la OMS de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides, estos casos son agrupados en la categoría de linfomas de células T periféricos no especificados⁴, siendo excluidos los LCCT gamma/delta, LCCT citotóxico epidermotrópico agresivo CD8+ (provisional) y LCCT pleomórfico de pequeño/mediano tamaño CD4+ (provisional) (Cuadro 1).

<p>Neoplasias de células T maduras y células NK</p> <p>Micosis fungoides (MF)</p> <p>MF variantes y subtipos</p> <p>MF foliculotrópica</p> <p>Reticulosis pagetoide</p> <p>Piel granulomatosa laxa</p> <p>Síndrome de Sézary</p> <p>Leucemia/linfoma de células T del adulto</p> <p>Desórdenes linfoproliferativos de células T cutáneos primarios CD30+</p> <p> Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes</p> <p> Papulosis linfomatoide</p> <p>Linfoma de células T subcutáneo tipo paniculítico</p> <p>Linfoma de células T/NK extraganglionar, tipo nasal</p> <p>Linfoma cutáneo primario de células T cutáneo primario citotóxico CD8+ epidermotrópico agresivo (provisional)</p> <p>Linfoma cutáneo primario de células T de pequeño/mediano tamaño CD4+ (provisional).</p> <p>Linfoma cutáneo primario de células T gamma/delta</p> <p>Linfoma de células T periférico, no especificado (PTL-NOS)</p> <p>Neoplasias de Células B maduras</p> <p>Linfoma extraganglionar de la zona marginal (linfoma MALT)</p> <p>Linfoma cutáneo primario centro folicular</p> <p>Linfomacutáneoprimario decélulasBgrandesdifuso,delapierna</p> <p>Linfoma de células B grandes intravascular</p> <p>Neoplasias precursoras</p> <p>Neoplasia de células dendríticas blástica plasmocitoide</p>
--

Cuadro 1. Clasificación de la OMS 2008 de los linfomas cutáneos primarios^{2,3}.

Los PTL-NOS son un diagnóstico de exclusión, así la transformación de la MF o el síndrome de Sézary pueden mostrar características idénticas observadas en estos pacientes, lo que implica que la realización de una buena anamnesis y examen clínico son cruciales para el diagnóstico³. En el pasado algunos de estos casos fueron designados como *tumeur d'emblee* para referirse a aquellas MF que debutaban con lesiones tumorales sin pasar por los estadios previos de parches y placas. Estos pacientes no tienen historia de MF o lesiones clínicamente sospechosas de dicha patología⁴.

Los PTL-NOS afectan comúnmente a adultos de ambos sexos y se presentan como nódulos, placas o tumores solitarios, localizados o generalizados, color rojizo a marrón-violáceo, a menudo ulcerados^{1,3,5,6}, pudiendo afectar a cualquier región del cuerpo².

El estudio histopatológico muestra un infiltrado nodular o difuso que compromete toda la dermis y el TCSC, y

se caracteriza por la predominancia de células pleomórficas de mediano y gran tamaño o similares a inmunoblastos; el epidermotropismo es leve o ausente y las células neoplásicas grandes representan más del 30% del total de la población tumoral^{1,3,7}.

El estudio inmunohistoquímico revela un fenotipo característico de células neoplásicas caracterizado por CD2+, CD3+, CD4+/-, CD5+, CD8-, CD30- (o restringidas a escasas células tumorales), CD56- y ALK-. En la gran mayoría de casos expresan proteínas citotóxicas (TIA-1, granzima B y perforina), demostrando que estas lesiones deberían ser llamadas linfomas cutáneos citotóxicos^{8,9}. No se ha encontrado asociación con el virus de Epstein-Barr³, como en el caso que presentamos.

El pronóstico es generalmente muy pobre⁶, los pacientes mueren dentro de los pocos meses de iniciada la enfermedad. Se ha estimado una sobrevida a los cinco años menor al 20%¹. No hay diferencia estadística significativa en la sobrevida en relación a la presentación clínica de las lesiones solitarias y localizadas frente a los casos con lesiones cutáneas generalizadas⁶.

El tratamiento de elección es la quimioterapia sistémica con múltiples agentes, usando esquemas para linfomas de células T no Hodgkin de alto grado^{1,3}. La gemcitabina como agente único a dosis de 1.2g/m² administrada los días uno, ocho y 15 de un periodo de 28 días por seis ciclos ha mostrado ser efectiva y bien tolerada en el tratamiento de los LCCT, entre ellos los PTL-NOS¹⁰.

Como se ha descrito aproximadamente el 50% de los PTL corresponden a MF, la cual es considerada de comportamiento indolente, sin embargo existe un grupo de linfomas, los PTL-NOS, cuyo comportamiento es agresivo y se caracterizan por expresar proteínas citotóxicas, TCR α/β + y CD8-. En el caso que presentamos el inicio de las lesiones no estuvo precedido de parches o placas, por lo que el diagnóstico de MF clásica descrita por Alibert-Bazin fue desvirtuado; por otro lado la evolución de las lesiones nos hizo sospechar de un tipo de linfoma agresivo el cual fue corroborado con los estudios de histopatología e inmunohistoquímica.

Es importante señalar que el diagnóstico de PTL-NOS es un diagnóstico de exclusión, tomando en consideración las características clínicas, histopatológicas e inmunofenotípicas; este paso es importante porque nos permite caracterizar y clasificar adecuadamente los linfomas cutáneos. El paciente respondió favorablemente a la gemcitabina con la primera dosis, tal como se ha reportado en la literatura, no presentó leucopenia ni trombocitopenia en el examen de control. Es probable que el pobre pronóstico se asocie al curso agresivo del linfoma, así como a las comorbilidades que presentaba el paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. WILLENZE 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. KEMPF W, SANDER CA. Classification of cutaneous lymphomas—an update. *Histopathology*. 2010;56(1):57-70.
3. CERRONI L, GATTER K, KERL H. *Skin Lymphoma: the illustrated guide*. 3a ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009. 276 p. doi: 10.1002/9781444316742.fmatter
4. SWERDLOW SH, CAMPOS E, HARRIS NL, JAFFE ES, PILERI SA, STEIN H, et al. WHO/IARC Classification of Tumours. 4a ed. Vol. 2, WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; c2008. 439 p.
5. GRANGE F, HEDELIN G, JOLY P, BEYLOT-BARRY M, D'INCAN M, DELAUNAY M, et al. Prognostic factors in primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and the Sézary syndrome. The French study group on cutaneous lymphomas. *Blood*. 1999;93(11):3637-42.
6. BEKKENK MW, VERMEER MH, JANSEN PM, VAN MARION AM, CANNINGA-VAN DIJK MR, KLUIN PM, et al. Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood*. 2003;102(6):2213-9.
7. BELJAARDS R, MEIJER C, VAN DER PUTTE S, HOLLEMA H, GEERTS ML, BEZEMER PD, et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma: clinicopathological features and prognostic parameters of 35 cases other than mycosis fungoides and CD30-positive large cell lymphoma. *J Pathol*. 1994;172(1):53-60.
8. MASSONE C, CHOTT A, METZE D, KERL K, CITARELLA L, VALE E, et al. Subcutaneous, blastic natural killer (NK), NK/T-cell, and other cytotoxic lymphomas of the skin: a morphologic, immunophenotypic and molecular study of 50 patients. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(6):719-35.
9. HAGIWARA M, TAKATA K, SHIMOYAMA Y, YAMAMOTO K, TAKAHASHI E, ASANO N, et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma of unspecified type with cytotoxic phenotype: clinicopathological analysis of 27 patients. *Cancer Sci*. 2009;100(1):33-41.
10. MARCHI E, ALINARI L, TANI M, STEFONI V, PIMPINELLI N, BERLI E, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma. Phase II study of 32 patients. *Cancer*. 2005;104 (11):2437-41.