

Infiltración cutánea por linfoma-leucemia de células T CD56+

Almudena Hernández^a, Diana P. Ruiz-Genao^a, Javier Fraga^b, Amaro García-Díez^a y Jesús Fernández-Herrera^a
Servicios de ^aDermatología y ^bAnatomía Patológica. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

Resumen.—Los linfomas de células T periféricos CD56+ son un amplio y heterogéneo grupo de trastornos linfoproliferativos. La molécula de adhesión CD56 se utiliza como marcador de linfocitos T y de un subgrupo celular mal definido, las células *natural killer* (NK). El linfoma T periférico de células CD56+ es un linfoma no hodgkiniano de localización extranodal, siendo la piel el lugar más frecuente de presentación (62 % casos) y de recidiva. El conocimiento de la sintomatología y las técnicas de inmunohistoquímica, citogenética y estudios moleculares han llevado a una mejor identificación de estos linfomas. Se presenta el caso de un paciente con un linfoma periférico de células CD56+ de tipo nasal con importante afectación cutánea.

Palabras clave: linfomas no Hodgkin, células *natural killer*, linfomas CD56+.

Hernández A, Ruiz-Genao DP, Fraga J, García-Díez A, Fernández-Herrera J. Infiltración cutánea por linfoma-leucemia de células T CD56+. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(4):251-4.

CUTANEOUS INFILTRATION BY T-CELL CD56+ LYMPHOMA-LEUKEMIA

Abstract.—T-cell CD56+ peripheral lymphoma represents a broad and heterogeneous group of lymphoproliferative disorders. CD56 is an adhesion molecule used as a marker of T lymphocytes and of an ill-defined cell subgroup called natural killer cells (NK). T-cell CD56+ peripheral lymphoma is an extranodal non-Hodgkin's lymphoma which has the skin as the most frequent site of presentation (62 %) and recurrence. The knowledge of the clinical features and the techniques of immunohistochemical, cytogenetics, and molecular studies have led to a better detection of these lymphoproliferative disorders. We present a patient with a nasal type T-cell CD56+ peripheral lymphoma with important cutaneous involvement.

Key words: non-Hodgkin's lymphomas, natural killer cells, CD56+ lymphomas.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas T CD56+, también denominados linfomas de células naturales asesinas (*natural killer*, NK) o linfomas citotóxicos, son un amplio y heterogéneo grupo de trastornos linfoproliferativos. La principal característica de estos linfomas es la presencia de células NK CD56+ en el infiltrado¹. Las células NK son un tercer subgrupo de linfocitos que median reacciones de citotoxicidad sin necesidad de sensibilización previa². Estas células se desarrollan en la médula ósea, al parecer a partir de un precursor bipotencial para células T y NK. El marcador más frecuentemente expresado por estas células y que prácticamente se considera identificador de las mismas, es la molécula de adhesión natural CD56². No obstante, este anticuerpo no es un marcador específico de las células NK, pues también lo pueden expresar linfocitos T citotóxicos³.

Los linfomas de células T/NK tienen un inmunofenotipo característico, expresando CD56, CD2 y la cadena epsilon (o citoplasmática) del CD3. No expresan CD3 de membrana o superficial ni

reordenan para el receptor de células T². Estos tumores representan el 10-15 % de los linfomas no hodgkinianos⁴. Debido a sus características inmunofenotípicas, se denominan de forma general linfomas CD56+.

Estos linfomas han sufrido diversas clasificaciones, y posiblemente seguirán teniéndolas en el futuro, debido a la complejidad que entrañan. Actualmente se dividen en: linfoma nasal de células T/NK, que son los más frecuentes; linfoma extranasal de células T/NK, que son generalmente linfomas extraganglionares; y linfoma-leucemia de células NK (tabla 1).

Se presenta el caso de un paciente con una enfermedad linfoproliferativa de células CD56+ correspondiente a un linfoma extranasal de células NK con evolución en el tiempo hacia un linfoma-leucemia blástico de células NK.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un varón de 48 años de edad, sin antecedentes de interés, fue ingresado en diciembre de 2001 en el servicio de medicina interna por un cuadro de artralgias, astenia, anorexia, malestar general, fiebre de predominio nocturno, pérdida de aproximadamente 10 kg de peso y eritema y edema conjuntival de 2 meses de evolución. En este contexto,

Correspondencia:

Almudena Hernández. Servicio de Dermatología. Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.

Correo electrónico: almudenahernandez@hotmail.com

Aceptado el 6 de febrero de 2003.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN GENERAL DE LOS LINFOMAS DE CÉLULAS T/NK

	<i>Linfoma nasal T/NK</i>	<i>Linfoma extranasal T/NK</i>	<i>Linfoma-leucemia NK</i>
Sexo/edad	Varones/50-60 años	Varones/50-60 años	Varones/30-40 años
Localización	Nariz, vía aérea superior	Piel, testículo, digestivo	Diseminado (ganglios, médula ósea, órganos)
Histopatología	Polimorfismo celular, necrosis y angiocentricidad	Polimorfismo celular, necrosis y angiocentricidad	Células monomorfas, con gránulos azurófilos
Inmunofenotipo	CD56+, CD2+, CD3 épsilon+, CD3/Leu-, CD16-	CD56+, CD2+ CD3 épsilon+, CD3/Leu-, CD16-	CD56+, CD2+ CD3 épsilon+, CD3/Leu-, CD16+/-
Evolución	Agresivo. Supervivencia media < 12 meses	Muy agresivo. Supervivencia media < 4 meses	Muy agresivo. Supervivencia media < 2 meses

NK: *natural killer*.



Fig. 1.—Máculas eritematovioláceas infiltradas, mal delimitadas, en cara anterior de tronco.



Fig. 2.—Eritema y edema palpebral y conjuntival con proptosis ocular.

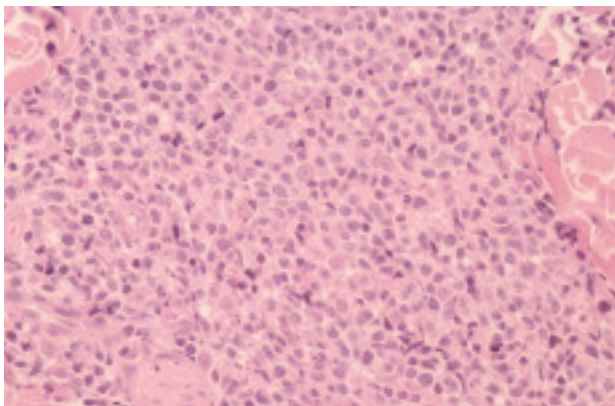


Fig. 3.—Infiltrado denso linfocitario monomorfo en dermis (H-E, x40).

aparecieron de forma súbita unas lesiones cutáneas asintomáticas en el tronco del paciente. En la exploración física se observaban varias lesiones maculosas eritematovioláceas, de 1-2 cm, mal delimitadas, en la cara anterior de tórax y abdomen, algunas de ellas muy poco evidentes, sin componente epidérmico y discretamente infiltradas a la palpación

(fig. 1). Llamaba la atención además un intenso edema y eritema conjuntival con proptosis ocular bilateral importante (fig. 2). No se palpaban adenopatías, masas ni visceromegalias. Con la sospecha de linfoma, se realizó una biopsia de piel en la cual se observaban unos infiltrados de células linfoides de tamaño intermedio, con núcleos de contornos irregulares sin nucléolo patente y con escaso citoplasma, que se extendían por la dermis papilar y reticular hasta el tejido celular subcutáneo (fig. 3). No se apreciaban fenómenos de necrosis tumoral ni angioinvasión. El estudio inmunohistoquímico mostraba positividad de las células a nivel citoplasmático para CD3 (con antisuero frente a la cadena épsilon), CD8, CD56 y granzima B (fig. 4). Los marcadores para células B eran negativos, así como el TDT y la proteína latente de membrana del virus de Epstein-Barr (VEB).

En los días sucesivos, el paciente sufrió como complicaciones un aumento brusco de la presión intraocular y un aumento de tamaño del testículo derecho. La tomografía computarizada (TC) orbitaria mostró infiltración difusa del tejido periorbitario y la ecografía del testículo era compatible con proceso

inflamatorio o infiltrativo. En el estudio de extensión realizado destacaban discretas anemia y trombopenia, 87 % de neutrófilos (con leucocitos normales), hipoalbuminemia, aumento marcado en las cifras de lacticodehidrogenasa (LDH) (2.163 U/l; normal, 240-480) y de triglicéridos (411 mg/dl; normal, 50-200). El aspirado y la biopsia de la médula ósea mostraban infiltración polimorfa de la misma, con mitosis frecuentes y hemofagocitosis; el inmunofenotipo era CD56, CD3, CD38 y granzima B positivo.

Se inició tratamiento quimioterápico según protocolo HyperCVAD (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona más triple quimioterapia intratecal), pautado por el servicio de hematología, con el cual se obtuvo muy buena respuesta con el primer bloque en 24-48 h. A pesar de ello, en enero de 2002 tuvo una recidiva tras el primer ciclo, que fue en progresión a pesar de iniciar un segundo ciclo de quimioterapia, por lo cual en febrero de 2002 fue sometido a un trasplante alogénico de médula ósea procedente de un hermano HLA (antígeno de histocompatibilidad) idéntico. La respuesta inicial fue buena, pero en el día +35 postrasplante aparecieron nuevamente lesiones cutáneas, y el día +45 presentó de nuevo aumento de tamaño del testículo derecho, con aparición *de novo* de inflamación de la mucosa nasal y de unas lesiones maculosas eritematosas, de aspecto reticulado en el tronco y en la raíz de los muslos (fig. 5). Se realizaron biopsias de ambos tipos de lesiones, que mostraron alteraciones similares a las previamente descritas. Se instauró nuevamente quimioterapia HyperCVAD con progresión de la afectación cutánea, ocular, testicular y de médula ósea, por lo que en julio de 2002 se inició tratamiento con alemtuzumab, un anticuerpo IgG₁ kappa humanizado contra CD52. El paciente falleció varios días después por progresión del tumor.

DISCUSIÓN

Los linfomas CD56+ son entidades muy difíciles de clasificar debido a su gran polimorfismo clínico, histológico e inmunohistoquímico. Estos linfomas se consideran citotóxicos, y se caracterizan por la presencia de linfocitos con gránulos azurófilos intracitoplasmáticos, los cuales contienen proteínas citotóxicas como TIA-1 (antígeno intracelular de restricción de las células T), granzimas A y B y perforina. Estos gránulos están presentes en las células NK y en una pequeña población de células T^{5,6}. Desde el punto de vista molecular, los linfomas CD56+ presentan diferentes anomalías cromosómicas que demuestran que se trata de entidades biológicamente relacionadas, siendo la alteración más frecuente la delección del brazo largo del cromosoma 6, aunque existen muchas otras en estudio^{7,8}.

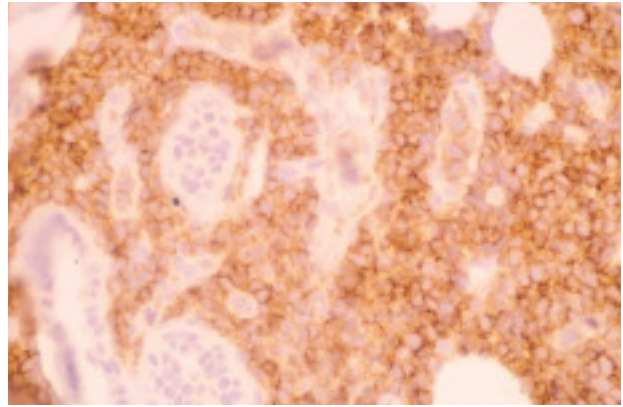


Fig. 4.—Inmunohistoquímica. Células del infiltrado positivas para CD56.

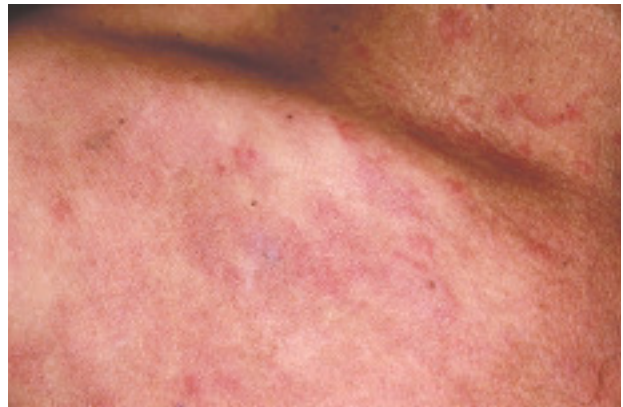


Fig. 5.—Día +45 postrasplante de médula ósea. Lesiones maculosas, confluentes, de aspecto reticulado en tronco.

Los linfomas T/ NK extranasales cutáneos consisten posiblemente en un espectro de procesos linfoproliferativos entre los cuales existen características solapadas, lo cual hace muy difícil la individualización en algunos casos. El subtipo más común es el linfoma extranasal de tipo nasal^{9,10}. Estos linfomas afectan principalmente a varones en edad media de la vida. La piel es el lugar más frecuente de aparición y recidiva, y la mayoría de los casos se relacionan con el VEB. Su curso clínico es muy agresivo, con frecuentes recidivas a pesar de tener buena respuesta inicial a los tratamientos, a los cuales acaban haciéndose resistentes.

El linfoma-leucemia de células NK es otro raro grupo de linfomas extranasales de células T/ NK^{10,11}. Afecta a adultos jóvenes o de edad media con ligero predominio por los varones. Se manifiesta con síntomas sistémicos como fiebre y malestar general, con afectación de médula ósea y sangre periférica. En este grupo es más frecuente encontrar linfadenopatías y es menor la incidencia de afectación cutánea. Histológicamente, la población tumoral es más monomorfa y es menos típico encontrar fenómenos

de angiocentricidad y necrosis. Sigue un curso fulminante, y produce el fallecimiento de los pacientes en semanas o meses².

Una entidad menos frecuente es el linfoma de células NK blástico¹². Aparece en pacientes de edad avanzada y ya desde el principio existe infiltración blástica de la médula ósea. Son infrecuentes los fenómenos de angiocentricidad y necrosis, y el inmunofenotipo es CD56+ y CD4+. Tienen muy mal pronóstico y no se relacionan con el VEB.

En nuestro caso, se trata de un paciente con un linfoma CD56+ extranasal de tipo nasal con afectación ocular, cutánea, testicular y de médula ósea, con mal pronóstico a pesar de los tratamientos y de la buena respuesta inicial a éstos. La progresión del cuadro hace pensar en su evolución hacia un linfoma-leucemia blástico de células NK.

Queremos llamar la atención sobre este grupo de linfomas no hodgkiniano, poco frecuentes pero muy agresivos, con tendencia a afectar a la piel. Como ya se ha mencionado previamente, su gran polimorfismo clínico, histológico e inmunofenotípico hace que sean entidades muy difíciles de clasificar y que presenten, como en el presente caso, características solapadas entre los distintos subgrupos que hagan muy compleja su correcta ubicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ohshima K, Suzumiya J, Kikuchi M. The World Health Organization classification of malignant lymphoma: Incidence and clinical prognosis in HTLV-1-endemic area of Fukuoka. *Pathol International* 2002;52:1-12.
2. Siu LLP, Chan JKC, Kwong YL. Natural killer cell malignancies: Clinicopathologic and molecular features. *Histo Histopathol* 2002;17:539-54.
3. Rakozy CK, Mohamed AN, Vo TD, Khatilo G, Long PM, Eilender D, et al. CD56+/ CD4+ lymphomas and leukemias are morphologically, immunophenotypically, cytogenetically and clinically diverse. *Am J Clin Pathol* 2001;116: 168-76.
4. Kluin PM, Gaulard P, Jaffe ES, Meijer CJLM, Müller-Hermelink HK, Pileri S. Peripheral T/ NK lymphoma: A report of the IXth Workshop of the European Association for Haematopathology. *Histopathology* 2001;38:250-70.
5. El Shabrawi-Caelen L, Cerroni L, Kerl H. The clinicopathologic spectrum of cytotoxic lymphomas of the skin. *Sem Cut Med Surg* 2000;19:118-23.
6. Kinney MC. The role of morphologic features, phenotype, genotype and anatomic site in defining extranodal T-cell and NK-cell neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1999;111S:104-8.
7. Tien H, Su I, Liu M, Lee F, Chen Y, Chuang S. Clonal chromosomal abnormalities as direct evidence for clonality in nasal T/ natural killer cell lymphoma. *Br J Haematol* 1997; 97:621-5.
8. Wong KF, Chan JKC, Kwong YL. Identification of del(6)(q21q25) as a recurring chromosomal abnormality of putative NK cell lymphoma/ leukaemia. *Br J Haematol* 1997; 98:922-6.
9. Kato N, Yasukawa K, Onozuka T, Kikuta H. Nasal and nasal-type T/ NK-cell lymphoma with cutaneous involvement. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:850-6.
10. Chan JKC, Siu VC, Wong Kf, Ng ES, Tsang WY, Chan CH et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood* 1997;89:4501-13.
11. Imamura N, Kusunoki Y, Kawa-Ha K, Yumura K, Hara J, Oda K, et al. Aggressive natural killer cell leukaemia/ lymphoma: report of four cases and review of the literature. Possible existence of a new clinical entity originating from the third lineage of lymphoid cells. *Br J Hematol* 1990;75: 49-59.
12. Ginarte M, Abalde MT, Peteiro C, Fraga M, Alonso N, Toribio J. Blastoid NK cell leukemia/ lymphoma with cutaneous involvement. *Dermatology* 2000;201:268-71.