

## Linfoma de células T paniculítico

María Rodríguez-Vázquez<sup>a</sup>, Mónica García-Arpa<sup>a</sup>, Francisco Martín<sup>b</sup>, Carmen Calle<sup>c</sup>, Enrique Marchán<sup>d</sup>, Guillermo Romero<sup>a</sup> y Pilar Cortina<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Dermatología. Complejo Hospitalario de Ciudad Real. España.

<sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Ciudad Real. España.

<sup>c</sup>Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Ciudad Real. España.

<sup>d</sup>Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Ciudad Real. España.

**Resumen.**—El linfoma subcutáneo de células T (LSCT) paniculítico es una rara variante agresiva de linfoma cutáneo de células T con menos de 100 casos descritos. El principal problema lo plantea su diagnóstico, ya que tanto la sintomatología como la histología pueden simular una paniculitis benigna. Se presenta el caso de un paciente varón de 34 años, que presentaba desde hacía 4 meses una placa indurada de aspecto esclerodermiforme en la cara anterior de muslo derecho, que posteriormente se acompañó de fiebre y síntomas constitucionales. Inicialmente fue diagnosticado de celulitis, pero no se observó mejoría clínica a pesar de la antibioticoterapia sistémica. Tras practicar dos biopsias cutáneas se diagnosticó de linfoma cutáneo de células T paniculítico. El paciente fue tratado con ocho ciclos de ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (CHOP) con resolución del cuadro.

**Palabras clave:** linfoma subcutáneo, linfoma paniculítico, células T.

## PANNICULITIC T-CELL LYMPHOMA

**Abstract.**—Panniculitic T-cell lymphoma is a rare, aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma, with fewer than 100 cases described. The main problem is its diagnosis, as both the clinical and the histological features may simulate benign panniculitis.

We present the case of a 34-year-old male patient, who had presented with an indurated plaque, sclerodermiform in appearance, on the front of the right thigh for 4 months, later accompanied by fever and constitutional symptoms. The initial diagnosis was cellulitis, but no clinical improvement was seen despite systemic antibiotic therapy. After two skin biopsies, the patient was diagnosed with panniculitic cutaneous T-cell lymphoma. The patient was treated with 8 cycles of CHOP chemotherapy, with resolution of the symptoms.

**Key words:** subcutaneous lymphoma, panniculitic lymphoma, T cells.

## INTRODUCCIÓN

El linfoma subcutáneo de células T (LSCT) paniculítico es una rara variante de linfoma cutáneo de células T citotóxicas. Afecta preferentemente al tejido celular subcutáneo, y simula una paniculitis. Se ha incluido como una entidad clinicopatológica provisional por la Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL) en 1994 y posteriormente ha sido incorporada en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como entidad propia<sup>1</sup>.

No se tenía claro si esta clase de linfoma incluía una o varias características clinicopatológicas diferentes, pero a partir de la última reunión de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) en septiembre de 2004, se piensa que sólo hay un tipo bien definido. Todavía no se conoce cuál es el tratamiento más adecuado.

### Correspondencia:

María Rodríguez-Vázquez. Departamento de Dermatología. Hospital del Carmen. Ronda del Carmen, s/n. 13002 Ciudad Real. España. mrodvaz@yahoo.es

Recibido el 16 de julio de 2004.

Aceptado el 27 de diciembre de 2004.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un varón de 34 años, sin antecedentes de interés, presentó en julio de 2003 una lesión asintomática en cara anterior de muslo derecho, de crecimiento excéntrico y sin antecedentes de traumatismo o picadura. Un mes después, la lesión alcanzaba un gran tamaño, y se hizo dolorosa, asociándose a fiebre de 38 °C de predominio vespertino, escalofríos, sudoración profusa, pérdida de peso y astenia. Acudió a urgencias en varias ocasiones y fue tratado con doxiciclina (100 mg/12 h) durante 2 semanas, sin mejoría. En septiembre de 2003, con el diagnóstico de celulitis, se inició tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico (1 g/8 h), levofloxacino (500 mg/24 h) y antiinflamatorios no esteroideos. El paciente mejoró de su lesión cutánea y la fiebre se resolvió. Sin embargo, en octubre fue remitido a consultas de dermatología por el empeoramiento de la lesión cutánea. En la exploración física se observaba, en cara anterior de muslo derecho, una placa de unos 20 cm, indurada, con borde eritematoso activo, y centro marrón esclerodermiforme, con pérdida de vello que no fluctuaba ni crepitaba (fig. 1).

En las pruebas complementarias destacaba una leucopenia de 2.700/ $\mu$ l (neutrófilos 1.200/ $\mu$ l, linfocitos

1.000/ $\mu$ l), con serie roja y plaquetas normales, así como una lactato deshidrogenasa de 638 U/l. Se realizó una biopsia cutánea, en la que se observó una paniculitis predominantemente lobulillar a expensas de un infiltrado mixto linfocitario, y no se detectaron microorganismos con las técnicas de Giemsa, ácido peryódico de Schiff y Ziehl-Neelsen. Los cultivos de la biopsia cutánea para bacterias, hongos y micobacterias fueron negativos. Se realizó una segunda biopsia de una nueva lesión nodular eritematosa en cara anterior, de pierna izquierda aparecida 15 días después. En esta se observaba un infiltrado en el tejido celular subcutáneo, predominantemente lobulillar, compuesto por una población polimorfa que incluía principalmente linfocitos con atipia nuclear, núcleos hiper cromáticos y contorno irregular, junto con células macrofágicas que contenían restos nucleares en sus citoplasmas. Se observaban abundantes figuras de mitosis y prominente cariorrexis (fig. 2). Llamaba la atención la disposición de los linfocitos atípicos que, junto con los restos nucleares, rodeaban a las vacuolas lipídicas, formando un anillo alrededor de ellas (fig. 3). Las células linfocitarias neoplásicas expresaban CD43, CD3, CD8 y eran negativas para CD20, CD79 alfa, CD4, CD56 y CD30. El índice proliferativo era de alrededor del 25 %. El estudio molecular mediante reacción en cadena de la polimerasa de los genes del receptor  $\gamma$  de las células T no fue valorable. Los estudios de extensión fueron normales y en la médula ósea no se encontraron infiltraciones ni hemofagocitosis.

Con el diagnóstico de LSCT sin afectación de médula ósea se inició precozmente tratamiento quimioterápico con ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (CHOP). Tras ocho ciclos, el paciente presentaba buen estado general, la fiebre había remitido. No ha vuelto a tener nuevas lesiones de linfoma. La lesión inicial en cara anterior de muslo derecho remitió, dejando una atrofia residual, principalmente a expensas del tejido celular subcutáneo.

## DISCUSIÓN

El LSCT es un linfoma no hodgkiniano de células T citotóxicas que afecta al tejido celular subcutáneo<sup>2,3</sup>. Es una entidad poco frecuente con menos de 100 casos descritos, que representan menos del 1 % de todos los linfomas no hodgkinianos extraganglionares.

Normalmente, el LSCT afecta a adultos jóvenes entre 30 y 50 años, aunque se han descrito casos en niños<sup>4,5</sup>. Algo más de la mitad de los pacientes son mujeres. Clínicamente se manifiesta como nódulos o placas, únicos o múltiples, usualmente no ulcerados (80 %). Se localiza principalmente en miembros inferiores y con menor frecuencia en tronco, extremidades superiores y cara<sup>6-8</sup>. Clínicamente puede simular un eritema nudoso o una paniculitis crónica inespecífica.

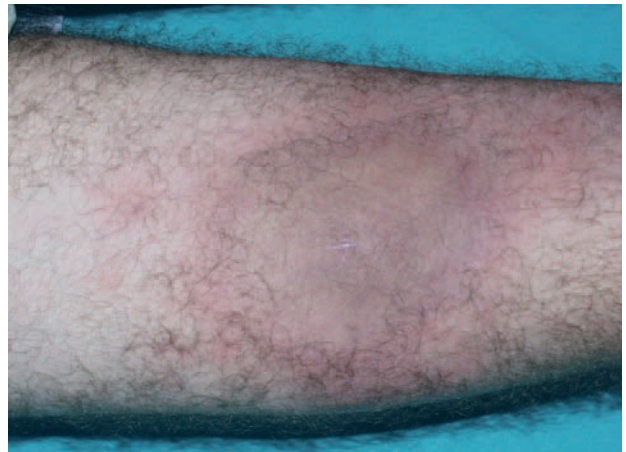


Fig. 1.—Placa indurada de unos 20 cm en cara anterior de muslo derecho.

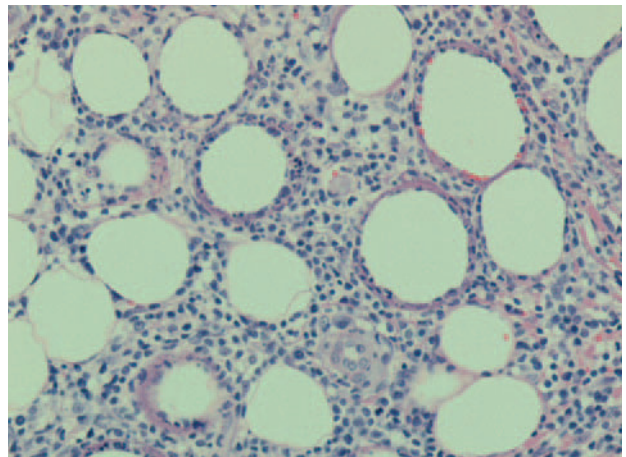


Fig. 2.—Infiltrado del tejido celular subcutáneo, predominantemente lobulillar, compuesto por una población polimorfa que incluye principalmente linfocitos atípicos, con núcleos hiper cromáticos y contorno irregular, junto con células macrofágicas que contienen restos nucleares en sus citoplasmas. Se observan abundantes figuras de mitosis y prominente cariorrexis. (Hematoxilina-eosina,  $\times 100$ .)

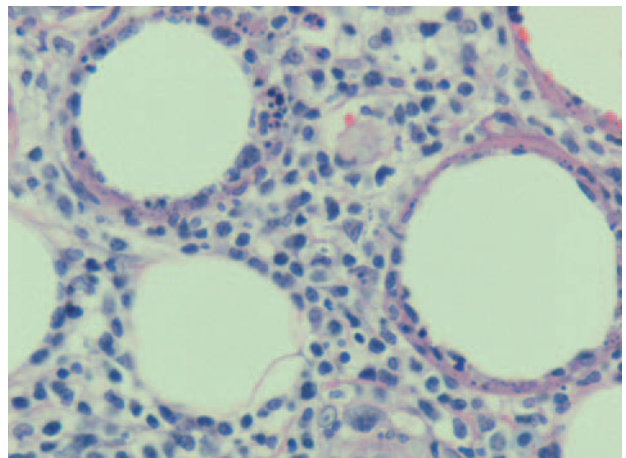


Fig. 3.—Llama la atención la disposición de los linfocitos atípicos que, junto con los restos nucleares, rodean a las adipocitos, formando un anillo alrededor de ellos. (Hematoxilina-eosina,  $\times 200$ .)

fica, celulitis e incluso puede manifestarse como una placa de alopecia en cuero cabelludo<sup>9</sup>. Las lesiones pueden regresar de forma espontánea o persistir. Hasta una tercera parte de los pacientes son diagnosticados erróneamente de paniculitis, lo que conlleva retrasos en el diagnóstico de hasta 14 años, a pesar de realizar múltiples biopsias cutáneas. Todo esto hace que se asocie a un peor pronóstico<sup>10</sup>. En algo menos de la mitad de los casos se asocia a síndrome constitucional. Se detecta citopenia en el 20 % y un aumento de transaminasas en el 10 %. Las adenopatías suelen aparecer en estadios finales. Lo mismo ocurre con la médula ósea que, si se encuentra afectada, generalmente por hemofagocitosis, implica un mal pronóstico con curso mortal<sup>11</sup>. Se ha descrito transformación leucémica del LSCT en un caso<sup>12</sup>.

El diagnóstico del LSCT es histológico. Puede ser difícil porque, en los estadios iniciales, no hay atipia y en las biopsias de larga evolución puede simular una paniculitis en resolución. Histológicamente en el LSCT se observa un infiltrado inflamatorio que afecta principalmente a los lobulillos grasos, compuesto por linfocitos T que muestran una marcada atipia, con núcleos grandes y cariorrexis. Es característico encontrar los linfocitos atípicos alrededor de los adipocitos necróticos formando un anillo. La mayor parte de los linfocitos atípicos expresan CD3, TIA-1 y CD8; ocasionalmente expresan CD4 y en pocos casos existe coexpresión CD8/CD4 o son ambos marcadores negativos. En el 50 % de los casos de LSCT en los que se han realizado estudios genotípicos se ha observado reordenamiento monoclonal del receptor  $\gamma$  de las células T<sup>6,7,13</sup>.

Desde el punto de vista de la evolución el LSCT se clasificaba en dos subtipos diferentes. Un LSCT de curso indolente (82 %), parecido a una paniculitis histiocítica citofágica, con fenotipo de células T citotóxicas  $\alpha/\beta$ , CD8+, CD56-, y supervivencia 5-10 años, y un LSCT de curso agresivo (18 %), fenotipo T citotóxico  $\gamma/\delta$ , CD8-, CD56+, EBV+, con supervivencia de un año<sup>11,14,15</sup>. Sin embargo, desde la última reunión de la EORTC en 2004, se considera sólo LSCT aquellos casos con fenotipo  $\alpha/\beta$ , habitualmente CD3+, CD4-, CD8+, CD30-, CD56-, restringidos al tejido celular subcutáneo, en los que el síndrome hemofagocítico es poco frecuente y que, en general, presentan un curso indolente, con supervivencia a los 5 años del 80 %. El segundo subtipo de LSCT se engloba ahora dentro de un grupo aparte denominado linfomas T cutáneos  $\gamma/\delta$ .

La localización subcutánea del infiltrado por sí misma no es una característica distintiva de este subtipo de linfoma. Puede observarse una sintomatología cutánea exactamente igual a la del LSCT en el grupo de linfomas T cutáneos  $\gamma/\delta$  y en otros, como el linfoma de células *natural killer*/T (NK/T), linfoma T CD30+, linfoma de células B y micosis fungoide, entre otros<sup>16-18</sup>. Entre ellos el diagnóstico diferencial debe realizarse principalmente con el linfoma NK/T y con el  $\gamma/\delta$ . Son

difíciles de distinguir de los LSCT porque a veces se superponen en las manifestaciones clínicas, en la histología y en las características inmunofenotípicas<sup>19,20</sup>. Por otro lado, muchos pacientes que han sido diagnosticados de paniculitis histiocítica citofágica, son en realidad, verdaderos LSCT, ya que estas patologías se solapan<sup>21</sup>. La paniculitis histiocítica citofágica es una verdadera paniculitis en la que se observa un infiltrado lobulillar de histiocitos y linfocitos T maduros junto a fenómenos de citofagocitosis, que se manifiestan como macrófagos «en bolsas de judías» (*beanbags*). Según los diferentes autores, la paniculitis histiocítica citofágica podría ser un síndrome preneoplásico o un proceso reactivo a una enfermedad neoplásica, o bien que se trate de un linfoma de bajo grado al inicio y que puede evolucionar a un LSCT<sup>22-24</sup>.

El tratamiento del LSCT es controvertido. En la serie de Weening et al<sup>3</sup>, la mayor parte de los casos fueron tratados con quimioterapia obteniéndose remisiones completas en la mitad de los pacientes. Otros tratamientos realizados fueron radioterapia aislada o asociada a quimioterapia, con mejores respuestas, pero la diferencia no fue significativa por ser pequeño el número de pacientes. En los últimos años parece que los mejores resultados se han obtenido con tratamiento quimioterápico agresivo seguido de trasplante autólogo o alogénico de médula ósea<sup>25,26</sup>. Este último está indicado en los casos con fenotipo agresivo y fenómeno de hemofagocitosis, actualmente incluidos en el grupo de linfomas T cutáneos  $\gamma/\delta$ . La ciclosporina A también se ha propuesto como tratamiento coadyuvante en estos últimos casos con afectación de la médula ósea, con buenos resultados<sup>27</sup>. El tratamiento de las formas menos agresivas debe ser quimioterápico, normalmente CHOP o variaciones del CHOP combinado o no con radioterapia<sup>28</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting. *Histopathology*. 2000;36:69-86.
- Gonzalez CL, Medeiros LJ, Brazier RM, Jaffe ES. T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue. A clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome. *Am J Surg Pathol*. 1991;15:17-27.
- Weening RH, Ng CS, Pernicario C. Subcutaneous panniculitis T-cell lymphoma. An elusive case presenting as lipomembranous panniculitis and a review of 72 cases of literature. *Am J Dermatopathol*. 2001;23:206-15.
- Imaizumi M, Ichinohasama R, Sato A, et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma involving the cheek: an infant case with a unique clinicopathologic feature. *Leuk Lymphoma*. 1998;31:225-9.
- Chan YF, Lee KC, Llewellyn H. Subcutaneous T-cell lymphoma presenting as panniculitis in children: report of two cases. *Pediatr Pathol*. 1994;14:595-608.

6. Hoque SR, Child FJ, Whittaker SJ, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a clinicopathological, immunophenotypic and molecular analysis of six patients. *Br J Dermatol.* 2003;148:516-25.
7. Mehregan DA, Su WP, Kurtin PJ. Subcutaneous T-cell lymphoma: a clinical, histopathologic, and immunohistochemical study of six cases. *J Cutan Pathol.* 1994;21:110-7.
8. Tan SH, Sim CS, Ong BH. Cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides in Singapore: a clinicopathological analysis using recent classification system. *Br J Dermatol.* 2003;149:542-53.
9. Török L, Gurbity TP, Kirschner A, Krenacs L. Panniculitis-like T-cell lymphoma clinically manifested as alopecia. *Br J Dermatol.* 2002;147:785-8.
10. Wang H, Medeiros LJ, Jones D. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma.* 2002;3:181-3.
11. Takeshita M, Okamura S, Oshiro Y, et al. Clinicopathologic differences between 22 cases of CD56-negative and CD56-positive subcutaneous panniculitis-like lymphoma in Japan. *Hum Pathol.* 2004;35:231-9.
12. Romero LS, Goltz RW, Nagi C, Shin SS, Ho AD. Subcutaneous T-cell lymphoma with associated hemophagocytic syndrome and terminal leukemic transformation. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:904-10.
13. Salhany K, Macon W, Choi J, Swerdlow S. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:881-93.
14. Burg G, Dummer R, Nestle F. Distinct subtypes of subcutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol.* 1994;130:1073.
15. Perniciaro C, Zalla MJ, White JW Jr, Menke DM. Subcutaneous T-cell lymphoma. Report of two additional cases and further observations. *Arch Dermatol.* 1993;129:1171-6.
16. Marzano AV, Alessi E, Berti E. CD30-positive multilobated peripheral T-cell lymphoma primarily involving the subcutaneous tissue. *Am J Dermatopathol.* 1997;19:284-8.
17. Kiyohara T, Kumakiri M, Kobayashi H, Shimizu T, Ohkawara A, Ohnuki M. A case of intravascular large B-cell lymphoma mimicking erythema nodosum: the importance of multiple skin biopsies. *J Cutan Pathol.* 2000;27:413-8.
18. Proctor MS, Price NM, Cox AJ, Hoppe RT. Subcutaneous mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* 1978;114:1326-8.
19. Dargent JL, Roufosse C, Delville JP, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: further evidence for a distinct neoplasm originating from large granular lymphocytes of T/NK phenotype. *J Cutan Pathol.* 1998;25:394-400.
20. Kim YC, Kim SC, Yang WI, Go JH, Vandersteen DP. Extranodal NK/T-cell lymphoma with extensive subcutaneous involvement, mimicking subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma. *Int J Dermatol.* 2002;41:919-21.
21. Marzano AV, Berti E, Paulli M, Caputo R. Cytophagic histiocytic panniculitis and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Arch Dermatol.* 2000;136:889-96.
22. Peters MS, Winkelmann RK. Cytophagic panniculitis and B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13:882-5.
23. Wang CY, Su WP, Kurtin PJ. Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma. *Int J Dermatol.* 1996;35:1-8.
24. Requena L, Sánchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:325-61.
25. Mukai HY, Okoshi Y, Shimizu S, et al. Successful treatment of a patient with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with high-dose chemotherapy and total body irradiation. *Eur J Haematol.* 2003;70:413-6.
26. Go RS, Gazelka H, Hogan JD, Wester SM. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: complete remission with fludarabine. *Ann Hematol.* 2003;82:247-50.
27. Shani-Adir A, Lucky AW, Prendiville J, et al. Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma in children: response to combination therapy with cyclosporine and chemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:18-22.
28. Nguyen NQ. Subcutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol online J.* 2003;9:42.