

Inicio cutáneo de un linfoma anaplásico CD 30+ ALK negativo primario sistémico

Skin Involvement as the Presenting Feature of Primary Systemic Anaplastic Lymphoma Kinase-Negative CD30+ Anaplastic Lymphoma

Sr. Director:

Presentamos el caso de un varón de 66 años que consultó por la aparición en la mejilla izquierda de una lesión de tres semanas de evolución, de curso asintomático y con un crecimiento rápidamente progresivo que impedía la apertura ocular desde la última semana (fig. 1).

El paciente había sido diagnosticado dos años antes en otro centro de un LACG (linfoma anaplásico de célula grande) CD30+ primario sistémico, con lesiones cutáneas en la misma localización que las actuales y afectación ganglionar cervical homolateral en el momento del diagnóstico. Había recibido tratamiento quimioterápico (CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) y radioterapia externa, consiguiendo la remisión completa cutánea y ganglionar de la enfermedad.

A la exploración se observaba una placa de 15 x 12 cm que afectaba a la hemicara izquierda en las áreas malar, infraocular y preauricular hasta el ángulo mandibular. La lesión tenía bordes mal definidos y estaba formada por la confluencia de múltiples tumores (fig. 1).

El estudio histológico mostraba una marcada espongirosis epidérmica que en algunos puntos daba lugar a vesículas intraepidérmicas, y un importante edema de la dermis papilar (fig. 2A). El resto de la dermis estaba ocupada por una proliferación linfocitaria densa que alcanzaba el tejido celular subcutáneo (fig. 2A). El infiltrado neoplásico estaba formado por células de gran tamaño, pleomórficas, de citoplasma amplio y claro. Los núcleos eran arriñonados u ovalados, con cromatina irregularmente distribuida y nucleolos prominentes (fig. 2B).

El estudio inmunohistoquímico mostraba positividad para CD3 y CD30 (fig. 2C) en un 95% de las células neoplásicas. La expresión de CD5 y CD15 era focal y marcaba un 30 y



Figura 1 Placa cutánea de superficie irregular y brillante, con algunos puntos ulcerados. La lesión impedía la apertura ocular.

un 20% de las células respectivamente. El antígeno Ki-67 fue positivo entre un 80 y 90% del infiltrado neoplásico. Asimismo, se encontró un 30% de células CD4+ y un 15% de células CD8+ mientras que el ALK-1 (*anaplastic lymphoma kinase*), el CD56 y el EMA (antígeno epitelial de membrana) fueron negativos. El estudio genético del receptor de células T mostró reordenamiento monoclonal.

Se realizó un estudio analítico que incluyó poblaciones linfocitarias y niveles de inmunoglobulinas, una tomografía axial cerviceo-toracoabdominopélvica y una biopsia de médula ósea. Todos los resultados fueron normales o negativos.

Con estos datos se estableció el diagnóstico de recidiva cutánea por LACG CD30+ ALK negativo, y se instauró tratamiento quimioterápico. El paciente mostró una remisión parcial después de dos ciclos completos de CHOP. Un mes después presentó una nueva recaída y se inició tratamiento con ESHAP (citarabina, metilprednisolona, cisplatino, etopósido) obteniendo una marcada reducción del tamaño lesional al finalizar el primer ciclo.

Los LACG pueden dividirse en dos grandes grupos¹. El primero lo constituyen los LACG primarios cutáneos que, junto a la papulosis linfomatoide, forman parte de los procesos linfo-proliferativos cutáneos primarios CD30 positivos². El segundo grupo integra a los LACG sistémicos (nodales) que a su vez pueden dividirse en ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) positivos y ALK negativos.

El diagnóstico diferencial entre las distintas formas de LACG CD30+ es complicado, y resulta fundamental dado su distinto pronóstico y manejo terapéutico. La expresión de la proteína ALK, positiva en el 80% de los LACG sistémicos y negativa en casi el 100% de los LACG cutáneos primarios, puede ser útil para diferenciar el origen cutáneo o nodal³⁻⁵. Dicha expresión se debe a translocaciones cromosómicas, habitualmente t(2;5) (p23;q35).

Recientemente se ha descrito en los LACG primarios cutáneos la presencia de translocaciones que afectan al gen MUM1/IRF4. Está pendiente de establecer la especificidad de estas translocaciones y su utilidad como marcador diferencial entre las distintas proliferaciones linfoides CD30 positivas⁶.

El curso evolutivo también puede servir para orientar el diagnóstico. La supervivencia a los 5 años de los LACG primarios cutáneos es de un 95%, mientras que los LACG primarios sistémicos tienen un peor pronóstico, con supervivencias a los 5 años del 80% en el subgrupo ALK+ y del 30% en los casos ALK negativos^{3,4,7}. Existen series de LACG ALK negativos con afectación simultánea cutánea y ganglionar en el momento del diagnóstico, como sucedía en nuestro caso, cuya supervivencia fue similar a la de los LACG primarios cutáneos^{3,8}. Dado que la frecuencia de afectación cutánea por los LACG sistémicos ALK negativos es rara, se ha sugerido el origen cutáneo con extensión ganglionar precoz como explicación del curso indolente de estos casos^{7,8}.

El tratamiento de elección de los LACG primarios sistémicos, tanto en los casos ALK positivos como negativos, es la poliquimioterapia⁹, mientras que el tratamiento de los LACG primarios cutáneos incluye opciones menos agresivas como la abstención terapéutica inicial esperando su autoinvolución, el metotrexato a dosis bajas, la radioterapia local o la resección quirúrgica¹⁰. En nuestro caso, dado el diagnóstico

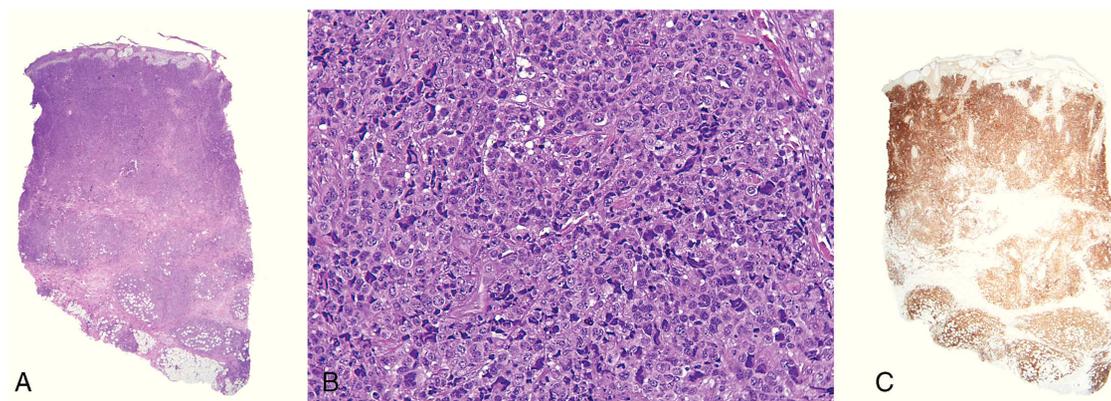


Figura 2 A. Denso infiltrado linfocitario que ocupa totalmente el espesor de la dermis hasta el tejido celular subcutáneo (hematoxilina-eosina, x20). B. Células linfoides de citoplasma amplio con importante pleomorfismo, actividad mitótica y atipia (hematoxilina-eosina, x200). C. Positividad intensa con el marcador CD30 en casi toda la muestra (x20).

inicial de LACG primario nodal, se optó por la quimioterapia como tratamiento de su recidiva.

En conclusión, se describe un caso inusual de LACG ALK negativo con afectación simultánea cutánea y ganglionar locorregional en el momento del diagnóstico. Serán necesarios futuros estudios genéticos e inmunohistoquímicos que permitan esclarecer si casos como el presentado, diagnosticados actualmente como LACG sistémicos, son en realidad primarios cutáneos.

Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Hea S. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press; 2008. p. 312–6.
2. Calzado-Villarreal L, Polo-Rodríguez I, Ortiz-Romero PL. Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:119–28.
3. Ten Berge RL, Dukers DF, Oudejans JJ, Pulford K, Ossenkoppele GJ, de Jong D, et al. Adverse effects of activated cytotoxic T lymphocytes on the clinical outcome of nodal anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 1999;93:2688–96.
4. Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J. *The World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press; 2001. p. 230–5.
5. Ten Berge RL, Oudejans JJ, Ossenkoppele GJ, Meijer CJ. ALK-negative systemic anaplastic large cell lymphoma: differential diagnostic and prognostic aspects—a review. *J Pathol*. 2003;200:4–15.
6. Pham-Ledard A, Prochazkova-Carlotti M, Laharanne E, Vergier B, Jouary T, Beylot-Barry M, et al. IRF4 gene rearrangements define a subgroup of CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma: a study of 54 cases. *J Invest Dermatol*. 2010;130:816–25.
7. Ten Berge RL, Oudejans JJ, Ossenkoppele GJ, Pulford K, Willemze R, Falini B, et al. ALK expression in extranodal anaplastic large cell lymphoma favours systemic disease with (primary) nodal involvement and a good prognosis and occurs before dissemination. *J Clin Pathol*. 2000;53:445–50.
8. 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;95:3653–61.
9. Falini B, Martelli MP. Anaplastic large cell lymphoma: changes in the World Health Organization classification and perspectives for targeted therapy. *Haematologica*. 2009;94:897–900.
10. Weaver J, Mahindra AK, Pohlman B, Jin T, Hsi ED. Non-mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphoma: reclassification according to the WHO-EORTC classification. *J Cutan Pathol*. 2010;37:516–24.

F. Messeguer^{a,*}, C. Requena^a, V. Traves^b, P. Lorente^c y C. Guillén-Barona^a

^a Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^c Servicio de Hematología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: francescmb@comv.es (F. Messeguer).

doi:10.1016/j.ad.2010.09.015