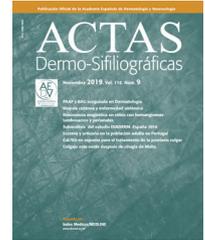




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

[Artículo traducido] Diferencias en el perfil mutacional del linfoma T paniculítico y la paniculitis lúpica. Nueva serie de casos



S. Machan^a, M. Rodríguez^{b,c}, R. Manso^{b,c,*}, J. Borregón^{b,c}, C. Chamizo^{b,c}, R. Alonso-Alonso^{b,c}, J.L. Rodríguez-Peralto^d, M.Á. Torres Nieto^e, C. Monteagudo^f, E. García Toro^g, L. Cerroni^h, C. Garcíaⁱ, T. Estrach^j, A. García Herrera^j, B. Ferrer^k, V. García-Patos^k, N. Segues^l, F.J. Díaz de la Pinta^{b,c}, J.L. Afonso-Martin^m, Y. Peñate^m, M.Á. Limeres-Gonzalezⁿ, M.Á. González-Núñez^o, C. González-Cruz^k, E. García Fernández^p, L. Cereceda^{b,c}, P. Minguez^{q,r,s}, L. de la Fuente^{q,r}, L. Requena^a y S.M. Rodríguez-Pinilla^{b,c}

^a Department of Dermatology, Fundación Jiménez Díaz-IIS, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^b Department of Pathology, Fundación Jiménez Díaz-IIS, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), España

^d Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^e Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

^f Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, Valencia, España

^g Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

^h Dermatopathology Research Unit, Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria

ⁱ Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España

^j Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^k Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^l Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^m Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, España

ⁿ Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

^o Hospital Ciudad de Coria y Hospital San Pedro de Alcántara, San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

^p Department of Hematology, Fundación Jiménez Díaz-IIS, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^q Department of Genetics, Instituto de Investigación Sanitaria - Fundación Jiménez Díaz University Hospital, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM), Madrid, España

^r Bioinformatics Unit, Instituto de Investigación Sanitaria - Fundación Jiménez Díaz University Hospital, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM), Madrid, España

^s Center for Biomedical Network Research on Rare Diseases (CIBERER), ISCIII, Madrid, España

Recibido el 4 de diciembre de 2023; aceptado el 29 de junio de 2024

Disponible en Internet el 19 de noviembre de 2024

Véase contenido relacionado en DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.06.006>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rebeca.manso@quironsalud.es (R. Manso).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.11.006>

0001-7310/© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

PALABRAS CLAVE

Linfoma de células T tipo panniculitis subcutánea; Lupus-panniculitis; Secuenciación de próxima generación; TP53; DNMT3A; HAVCR2

KEYWORDS

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma; Lupus panniculitis; Next-generation sequencing; TP53; DNMT3A; HAVCR2

Resumen

Introducción: El linfoma T paniculítico (LTP) es un linfoma de células T citotóxico poco frecuente, de comportamiento indolente, más frecuente en las mujeres, relacionado con enfermedades autoinmunes, y cuyos antecedentes patogénicos aún no se conocen bien. Se asocia y se confunde histológicamente con la panniculitis lúpica (PL).

Objetivos: El objetivo de nuestro estudio fue identificar mutaciones implicadas en la patogénesis del LTP y de la PL.

Materiales y métodos: Se estudiaron 10 pacientes con LTP y 10 con PL mediante secuenciación masiva (con un panel de genes customizados) y pirosecuenciación dirigida. Se investigaron diferencias en la expresión genética mediante NanoString® entre diferentes subgrupos moleculares encontrados. Se recopilaron los datos clínicos, y se correlacionaron con los datos moleculares obtenidos.

Resultados: El perfil mutacional del LTP y el de la LP son diferentes. El porcentaje de mutaciones encontradas en el subgrupo de LTP fue inferior al ya publicado en la literatura. Solo un paciente con LTP mostraba mutaciones en el gen *HAVCR2*. Curiosamente, el 40% de los LTP mostraron la variante patogénica *TP53* (p.Pro72Arg) (*P72R*). Los pacientes con mutaciones en el gen *HAVCR2* o con la variante *TP53* (*P72R*) sufrían enfermedad sintomática, aunque ninguno desarrolló síndrome hemofagocítico (SPH). El estudio de NanoString® identificó que las muestras con alteración de *TP53* (*P72R*) se caracterizaban por una *down-regulation* de la vía de señalización del metabolismo y de una mayor expresión de los genes de las vías de señalización de CD28 y *Treg* si se comparaban con los casos negativos para *TP53* (*P72R*). Además, el 30% de nuestros casos presentaban la misma mutación (T735C) en el gen modificador epigenético *DNMT3A*. Ninguno de los pacientes con PL mostró mutaciones en ninguno de los genes estudiados.

Conclusiones: Ampliamos el perfil mutacional del LTP, describiendo por primera vez la implicación de la variante patogénica *TP53* (*P72R*) en este subgrupo de tumores. Además, sugerimos el posible papel de un fondo genético en el desarrollo de los LTP. La aparición de PL no parece seguir la misma vía patogénica que la de los LTP.

© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Different Mutational Profiles of Subcutaneous Panniculitis-like T-cell Lymphoma and Lupus Panniculitis: An Additional Case Series

Abstract

Background: Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (SPTCL) is a rare cytotoxic T-cell lymphoma with indolent behavior, mostly present in women and associated with immunological diseases whose pathogenic background is still poorly understood. SPTCL is associated with lupus erythematosus panniculitis (LEP) and histologically misdiagnosed.

Objectives: The aim of our study was to identify mutations affecting the pathogenesis of both SPTCL and LEP.

Materials and methods: We studied a total of 10 SPTCL and 10 LEP patients using targeted next-generation sequencing and pyrosequencing. Differences in gene expression between molecular subgroups were investigated using NanoString® technology. Clinical data were collected, and correlations sought with the molecular data obtained.

Results: The mutational profile of SPTCL and LEP is different. We identified fewer pathogenic mutations than previously reported in SPTCL, noting a single *HAVCR2*-mutated SPTCL case. Interestingly, 40% of our SPTCL cases showed the pathogenic *TP53* (p.Pro72Arg) (*P72R*) variant. Although cases showing *HAVCR2* mutations or the *TP53* (*P72R*) variant had more severe symptomatic disease, none developed hemophagocytic syndrome (HPS). Furthermore, *TP53* (*P72R*)-positive cases were characterized by a lower metabolic signaling pathway and higher levels of CD28 expression and *Treg* signaling genes. In addition, 30% of our cases featured the same mutation (T735C) of the epigenetic modulatory gene *DNMT3A*. None of the LEP cases showed mutations in any of the studied genes.

Conclusions: The mutational landscape of SPTCL is broader than previously anticipated. We describe, for the first time, the involvement of the *TP53* (*P72R*) pathogenic variant in this subgroup of tumors, consider the possible role of different genetic backgrounds in the development of SPTCL, and conclude that LEP does not follow the same pathogenic pathway as SPTCL.

© 2024 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El linfoma subcutáneo de células T de tipo paniculitis (SPTCL) es una enfermedad rara de células T citotóxicas TCR- $\alpha\beta$ que afecta al tejido subcutáneo. En general, aunque el SPTCL es una enfermedad indolente, su asociación con el síndrome hemofagocítico (HPS) empeora su pronóstico^{1,2}. Es más frecuente en las mujeres que en los varones, y suele tener una edad de aparición más temprana que otros linfomas de células T. En el SPTCL existen antecedentes familiares y, además, este se asocia con frecuencia a enfermedades inmunológicas, especialmente el lupus eritematoso^{1,2}. El diagnóstico diferencial con la paniculitis lúpica eritematosa (LEP) es a veces difícil tanto clínica como histológicamente. Morfológicamente, la presencia de folículos con centros germinales, células plasmáticas y grupos de células dendríticas plasmocitoides apoya el diagnóstico de LEP². Sin embargo, se han descrito características superpuestas de LEP y SPTCL en el mismo paciente^{3,4}. Por otro lado, el perfil de expresión génica de ambas enfermedades parece ser diferente⁵, siendo que los casos que presentan características histológicas superpuestas se aproximan más al perfil del LEP que al del SPTCL. Estos datos sugieren un origen diferente en ambas enfermedades.

No obstante, el trasfondo patogénico tanto del LEP como del SPTCL sigue siendo poco conocido. En cuanto al SPTCL, la mayoría de las series destacan el papel de las mutaciones del gen *HAVCR2* en la línea germinal de su patogenia^{6,7}. También se han descrito otros cambios somáticos en genes con funciones epigenéticas o implicados en las vías de señalización PI3K/AKT/mTOR o JAK/STAT sin mutaciones recurrentes en puntos críticos^{8,9}.

Los estudios de hibridación genómica comparada (CGH) también han mostrado un perfil distinto de pérdidas y ganancias¹⁰. Así mismo, los estudios de los perfiles de expresión han revelado la existencia de genes y de vías que se expresan de forma distinta en ambas entidades^{5,11}. Hasta donde sabemos, hasta el momento no se han descrito mutaciones asociadas al desarrollo del LEP.

Realizamos un estudio comparativo del perfil mutacional de 10 casos de SPTCL y 10 ejemplos de LEP mediante secuenciación dirigida y pirosecuenciación para determinar si estas 2 entidades compartían un trasfondo patogénico común.

Material y métodos

Pacientes y muestras

Se estudiaron 10 muestras de biopsias de SPTCL y 10 de LEP de pacientes diagnosticados en diversos centros de España. Se recogieron secciones de tejido fijadas en formol e incluidas en parafina (FFPE) procedentes de biopsias diagnósticas realizadas entre el año 2006 hasta el 2017. El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz-IIS (CEIm-FJD) («Linfoma T paniculítico y simuladores. Marcadores moleculares de diagnóstico y terapia dirigida» PI17/02172. CI: 03/18) y realizado en total conformidad con la Declaración de Helsinki. Para más detalles, consúltese el Apéndice Datos y métodos suplementarios. Las características histológicas de estos 20 casos fueron revisadas por 2 patólogos y dermatopatólogos expertos (SMRP y LR), respectivamente, y ya fueron previamente presentados⁵. En el presente estudio no se han incluido casos con características que coincidieran entre el SPTCL y el LEP.

Inmunohistoquímica

Las características inmunohistoquímicas de todos estos casos ya han sido publicadas. Además, aparte de los marcadores inmunohistoquímicos convencionales necesarios para alcanzar el diagnóstico⁵, se estudiaron el P53 y el FOXP3 en todos los casos de SPTCL. Para el primero, la inmunomarcación intensa de, al menos, el 10% de las células neoplásicas para el p53, o la ausencia completa de tinción para el p53 en las células neoplásicas, era indicativa de positividad. La expresión del FOXP3 se cuantificó en el núcleo de las células linfoides y se clasificó en 2 grupos: positivos ($\geq 50\%$ de células positivas) y negativos ($< 50\%$ de células positivas).

Secuenciación de nueva generación dirigida

El ADN genómico se extrajo de tejido FFPE utilizando un kit de ADN FFPE truXTRAC® (Covaris, Woburn, MA, EE. UU.) siguiendo las instrucciones de uso del fabricante. Se diseñó un panel personalizado de 61 genes implicados en las vías relevantes para la linfomagénesis utilizando la herramienta basada en la web SureDesign (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EE. UU.) (Apéndice tabla suplementaria 1 y datos y métodos suplementarios).

Diseño de cebadores PCR y amplificación PCR

Los cebadores específicos para la PCR se diseñaron utilizando el Entrez Global Query Cross-Database Search System y la Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) del sitio web del National Center for Biotechnology Information (NCBI) y el *software* de análisis de secuencias Lasergene (DNASar, Lasergene®). Se diseñaron cebadores de amplificación específicos para amplificar *HAVCR2* (el gen que codifica TIM3) [GenBank: NG.030444.1, NM.032782.3, NP.116171.3] (Apéndice figura suplementaria 1 y datos y métodos suplementarios).

Ensayo de expresión génica nCounter

Tras la revisión práctica histológica y el control de calidad, se realizaron con éxito los ensayos de expresión génica de 10 casos. El perfil de expresión génica (GEP) se realizó con la tecnología nCounter (NanoString® Technologies, Seattle, WA, EE. UU.). El ARN total de secciones FFPE se aisló a partir de muestras de diagnóstico utilizando un kit truXTRAC FFPE Total NA (Covaris Inc., Woburn, MA, EE. UU.) siguiendo las instrucciones de uso del fabricante⁵.

Resultados

Los hallazgos clínicos de estas series de SPTCL se resumen en la [tabla 1](#). Nueve de los 10 pacientes con SPTCL eran mujeres frente a un varón. Las edades media y mediana al diagnóstico fueron de 41,3 y 37,5 años, respectivamente. Las placas o nódulos solitarios (3/10) o múltiples (7/10) de SPTCL se localizaron en las extremidades superiores (4/9), extremidades inferiores (4/9), cara (2/9) y/o tronco (3/9) (la localización de un paciente no constaba en los registros). Cuatro pacientes recibieron inmunomoduladores, 2 recibieron quimioterapia, uno antiinflamatorios no esteroideos y un paciente falleció antes de haber recibido algún tratamiento (caso n.º 2). Se observaron niveles elevados de LDH y citopenia en 5 y 2 pacientes, respectivamente. Ninguno de nuestros casos presentó HPS. Excluyendo al paciente que murió antes de haber recibido el

Tabla 1 Características clínicas de los casos de linfoma subcutáneo de células T de tipo paniculitis

Caso	Sexo/edad	Exploración física	N.º de lesiones	Localización	Características clínicas sistémicas	HPS	Tratamiento	Respuesta	Estado	Seguimiento (meses)
1.	F/23	Nódulos y aspecto cushingnoide	Múltiple	Brazos y muslos	LDH elevado	No	Prednisona y ciclosporina	RP, recaída	VCE	32
2.	F/69	Nódulo eritematoso	Solitaria	Cara	LDH elevado. Artritis reumatoide	No	No (falleció antes del tratamiento)	EE	MOE	< 12
3.	F/36	Nódulos	Múltiple	Brazos	LDH elevado, pulmones	No	CHOP, gemcitabina, ciclosporina, bendamustina	RC	VSE	120
4.	F/39	Nódulo	Solitaria	Extremidades inferiores	No	No	QT + RT 6 ciclos	RC, no recaída	VSE	107
5.	F/26	Nódulos eritematosos dolorosos (1-3 cm), y contornos de bordes variables	Múltiple	Extremidades, lumbares y abdomen	Esplenomegalia, LDH elevado, citopenia	No	Ciclosporina	RP, no recaída	VCE	23
6.	F/50	Placa eritemato-violácea con zonas de hiperqueratosis, y 5-6 nódulos eritematosos duros (6-7 cm)	Múltiple	Abdomen	Esplenomegalia, LDH elevado, citopenia. Esclerosis múltiple	No	Prednisona y ciclosporina	RP, no recaída	VSE	32
7.	F/53	Nódulos	Múltiple	Extremidades superiores	No	No	Corticoides sistémicos	RC	VCE	110
8.	F/25	Nódulos	Múltiples	Tórax y mejillas	ND	ND	ND	RP	VCE	18
9.	M/68	Nódulo doloroso	Solitaria	ND	No	No	ND	ND	ND	ND
10.	F/24	Nódulos	Múltiple	Extremidades inferiores	ND	ND	AINE	ND	ND	ND

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; EE: enfermedad estable; MOE: muerto por otra enfermedad; ND: no determinado; QT: quimioterapia; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RT: radioterapia; VCE: vivo con enfermedad; VSE: vivo sin enfermedad.

Frecuencia de genes mutados

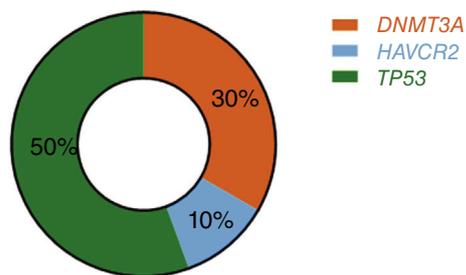


Figura 1 Frecuencia de mutaciones en nuestros casos de linfoma subcutáneo de células T tipo paniculitis.

tratamiento debido a una enfermedad no relacionada, todos los pacientes estaban vivos con la enfermedad activa (4 pacientes) o libres de enfermedad (3 pacientes) en el último seguimiento, que osciló entre uno y 10 años.

Mediante secuenciación de nueva generación (NGS) encontramos que el *TP53* estaba alterado en el dominio rico en prolina (PRD) (figs. 1 y 2) en el 50% (5/10) de los casos, siendo esta la alteración más frecuente en los pacientes estudiados (tabla 2).

El residuo 72 estaba mutado de forma recurrente (*P72R*) en estos 4 casos. No se encontró correlación entre la presencia/ausencia de esta variante y el nivel de expresión proteica. Por el contrario, se encontraron diferencias en el perfil de expresión entre los casos con variante de *TP53* (*P72R*) positiva y los casos con variante negativa identificados mediante la técnica NanoString® (Apéndice figuras suplementarias 2 y 3). Los casos positivos para la variante *TP53* (*P72R*) sobreexpresaban las vías de señalización CD28 y Treg y su vía metabólica estaba regulada a la baja frente a los casos negativos para la variante de *TP53* (*P72R*). El nivel de expresión de FOXP3 fue mayor en el subgrupo positivo para la variante *TP53* (*P72R*) (Apéndice, tabla suplementaria 2). Tres de los 5 casos de *TP53* (*P72R*)-positivos mostraron niveles elevados de LDH y síntomas sistémicos.

Las mutaciones probablemente patogénicas en genes relacionados con la epigenética (*TET2*, *DNMT3A*, *EZH2*, *ARID1A*, *ARID1B*, *NCOR*) solo se encontraron en el 30% de los pacientes con SPTCL (casos n.º 6, 8 y 10). Estos 3 pacientes tenían la misma variante Y735C en *DNMT3A*. El cambio se encontraba en el dominio de la metiltransferasa del gen (fig. 2).

La pirosecuenciación reveló que solo un caso (caso 35) —una mujer de 26 años con síntomas sistémicos sin HPS— presentaba la mutación *HAVCR2* (Y82C) en homocigosis (fig. 3).

Ninguno de los casos de LEP presentaba ninguna de estas mutaciones, incluida la variante *TP53* (*P72R*).

Discusión

Los datos aquí presentados sugieren la presencia de diferencias etiopatogénicas entre el SPTCL y el LEP. Para poder comprender el fondo del LEP sería necesario la utilización de una tecnología con un mayor rendimiento. En cuanto al SPTCL, nuestros datos difieren de estudios anteriores.

La mutación de la línea germinal del receptor celular 2 del virus de la hepatitis A (*HAVCR2*, que codifica para la inmunoglobulina de células T y la proteína 3 que contiene el dominio de la mucina [TIM-3]) parece ser el sello distintivo del SPTCL⁷. En estudios previos se ha informado acerca de un elevado número de pacientes con SPTCL esporádico, oscilando entre el 25 y el 85% de los casos analizados^{6,7,12,13}. El porcentaje más bajo

de casos positivos se comunicó en la serie europea de Sonigo et al.¹². Se pudieron analizar trece de los 53 casos, de los cuales solo 3 eran de origen europeo (es decir, el 23% de los casos positivos y el 6% de toda la serie). Solo un paciente (10%, 1/10) de nuestra serie, y 0 de los 10 casos estudiados con LEP presentaban SPTCL mutado. Estos datos sugieren un trasfondo diferente para los pacientes asiáticos y europeos con respecto al desarrollo del SPTCL. El impacto de los antecedentes genéticos, y el de los factores microambientales, en la distribución mundial de otros subgrupos del SPTCL se ha descrito anteriormente¹⁴⁻¹⁶.

Se han descrito 3 mutaciones principales en el gen *HAVCR2* estrechamente relacionadas con el origen étnico de los pacientes: las variantes Y82C y T101I, que se asocian con la ascendencia asiática y polinesia, y la I97M, que se ha encontrado con mayor frecuencia en pacientes de origen norteafricano o caucásico.

También debemos mencionar que la variante I97M solo se ha descrito muy raramente en poblaciones asiáticas⁷, mientras que la variante Y82C solo se ha encontrado ocasionalmente en poblaciones distintas de la asiática, en la mayoría de los casos en heterocigosis^{6,12}. De hecho, solo se ha encontrado un caso de la variante Y82C de la mutación del gen *HAVCR2* en homocigosis en un paciente sudamericano⁶. Curiosamente, nosotros encontramos la variante Y82C en homocigosis en una mujer española de 26 años sin antecedentes familiares extranjeros conocidos ni antecedentes familiares previos de linfoma o enfermedad autoinmune. Los pacientes con mutaciones en *HAVCR2* tienen una mediana de edad más joven al inicio de la enfermedad, predominio del sexo masculino, una mediana de tiempo más larga hasta el diagnóstico, un curso más grave de la enfermedad, una mayor tasa de autoanticuerpos y más probabilidades de enfermedad sistémica y desarrollo de HPS^{6,13,17,18}. Además, los tumores con mutaciones en *HAVCR2* son ricos en vías de señalización inflamatoria, IL6-JAK-STAT3, TNF- α y NFKB. Por el contrario, los casos no mutados destacan por un perfil autoinmune y de «homing» linfocitario. Nuestra paciente con *HAVCR2*-mutado presentaba síntomas sistémicos, pero no HPS. De hecho, ninguno de los pacientes estudiados en esta serie presentaba HPS.

Las diferencias respecto a estudios anteriores pueden estar asociadas a diferencias de etnia, edad de inicio de la enfermedad, antecedentes familiares de linfoma y porcentaje de casos con SPTCL en la presente serie.

Hemos notificado, por primera vez, la presencia de la mutación del gen *TP53* (*P72R*) en los SPTCL. Se ha informado de que esta mutación es un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) común, con un sesgo étnico significativo, por lo que está presente en homocigosis en hasta el 40% de los estadounidenses caucásicos frente a solo ~8% de los afroamericanos. Sin embargo, no estaba presente en ninguno de los 10 LEP analizados. Aunque se supone que este SNP no influye en el riesgo de cáncer, se ha asociado con un mayor peso, riesgo de diabetes tipo 2 e inflamación¹⁹. Esta propiedad inflamatoria se ha implicado en el aumento de varios subtipos de agresividad tumoral²⁰.

Se encontraron diferencias fenotípicas entre los casos de SPTCL positivos y negativos para la variante *TP53* (*P72R*). Los casos positivos para la variante *TP53* (*P72R*) presentaban una regulación al alza y a la baja de las vías Treg/CD28 y metabólica, respectivamente. Se ha descrito una estrecha relación entre el CD28, el TNF y el desarrollo de Treg²¹. Se ha descrito un aumento del TNF y una menor actividad metabólica en ratones transgénicos R72¹⁹. Además, se ha demostrado que el p53 es un importante modulador de la diferenciación de células T

Tabla 2 Mutaciones detectadas mediante secuenciación de nueva generación en nuestros casos de linfoma subcutáneo de células T similares a paniculitis

Paciente	Gen	Locus	Cambio de aminoácidos	Cambio en el ADN	Cobertura	Frecuencia del alelo mutante (%)	Tipo de mutación	Efecto
1	No mutaciones							
2	<i>TET2</i>	chr4:106164794	p.Cys1221Tyr	c.3662G>A	211	12,0	Cambio de sentido	VSI
	<i>TP53</i>	chr17:7579472	p.Pro72Arg	c.215C>G	112	61,9	Cambio de sentido	Probablemente benigno
3	<i>TP53</i>	chr17:7579472	p.Pro72Arg	c.215C>G	81	55,6	Cambio de sentido	Probablemente benigno
	<i>NCOR1</i>	chr17:16068463	p.Gly41Arg	c.121G>A	182	30,0	Cambio de sentido	Benigno
4	No mutaciones							
5	<i>ARID1A</i>	chr1:27056218	p.Gln405Pro	c.1214A>C	57	43,6	Cambio de sentido	Probablemente benigno
	<i>EZH2</i>	chr7:148544377	p.Gly5Val	c.14G>T	69	12,8	Cambio de sentido	VSI
	<i>TP53</i>	chr17:7579472	p.Pro72Arg	c.215C>G	34	< 1,0	Cambio de sentido	Probablemente benigno
	<i>NCOR1</i>	chr17:16068463	p.Gly41Arg	c.121G>A	116	< 1,0	Cambio de sentido	Benigno
6	<i>TP53</i>	chr17:7579439	p.Ala83Val	c.248C>T	267	60,8	Cambio de sentido	Benigno/probablemente benigno
	<i>TP53</i>	chr17:7579472	p.Pro72Arg	c.215C>G	267	59,9	Cambio de sentido	Probablemente benigno
	<i>PLCG1</i>	chr20:39797465	p.Ile813Thr	c.2438T>C	355	99,7	Cambio de sentido	VSI
	<i>DNMT3A</i>	chr2:25463289	p.Tyr735Cys	c.2204A>G	602	< 1	Cambio de sentido	Probablemente patogénico
7	<i>TP53</i>	chr17:7579472	p.Pro72Arg	c.215C>G	78	58,2	Cambio de sentido	Probablemente benigno
8	<i>DNMT3A</i>	chr2:25463289	p.Tyr735Cys	c.2204A>G	552	2,3	Cambio de sentido	Probablemente patogénico
	<i>EZH2</i>	chr7:148544377	p.Gly5Val	c.14G>T	83	14,1	Cambio de sentido	VSI
9	<i>TET2</i>	chr4:106164794	p.Cys1221Tyr	c.3662G>A	155	26,0	Cambio de sentido	VSI
	<i>ARID1B</i>	chr6:157256650	p.Pro659=	c.1938C>T	105	47,2	Sin sentido	Benigno/probablemente benigno
10	<i>ARID1A</i>	chr1:27056218	p.Gln405Pro	c.1214A>C	62	39,3	Cambio de sentido	Probablemente benigno
	<i>DNMT3A</i>	chr2:25463289	p.Tyr735Cys	c.2204A>G	421	5,4	Cambio de sentido	Probablemente patogénico

VSI: variante de significado incierto.

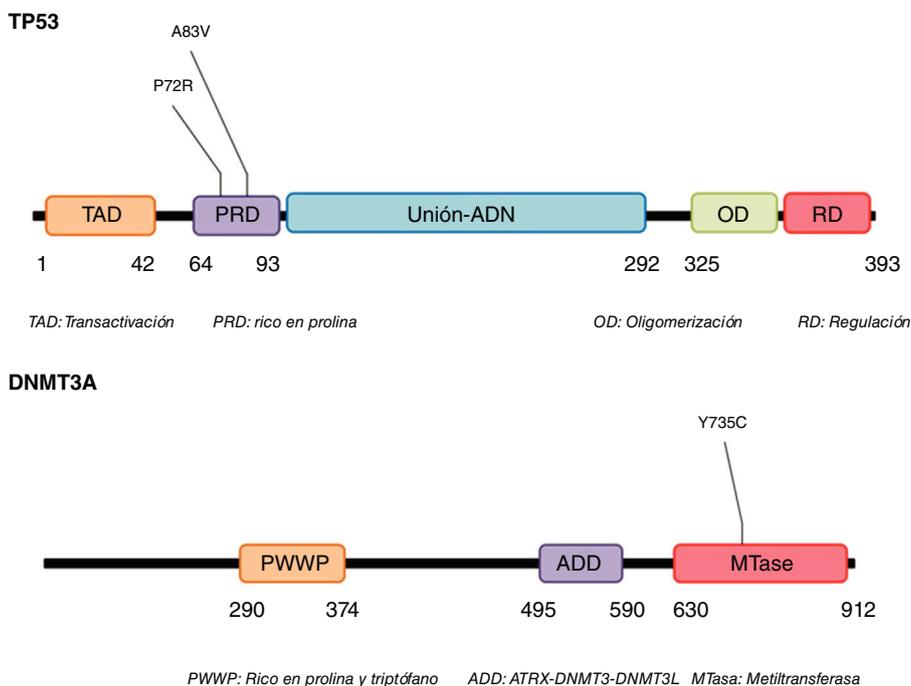


Figura 2 Mutaciones encontradas por NGS en el SPTCL.

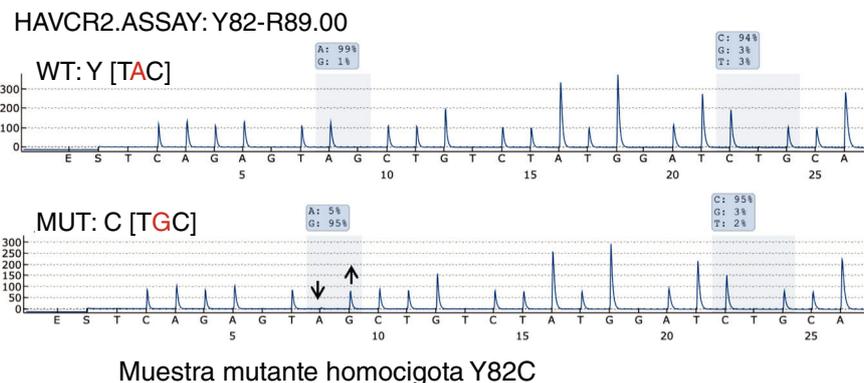


Figura 3 Pirogramas representativos de *HAVCR2* que detectan la mutación Y82C.

CD4⁺, incluidas las células Th17 y Treg²². No se encontraron diferencias en la expresión de la proteína p53 entre los casos positivos y negativos para la variante *TP53* (P72R). Además, se ha propuesto que las células Treg son los «actores clave» en la interacción entre el metabolismo y la inmunidad. Se ha descrito una correlación inversa entre los niveles de leptina (una adipocitoquina producida por el tejido adiposo en respuesta a la cantidad de grasa) y la abundancia de células Treg en enfermedades autoinmunes²³. Se han descrito niveles elevados de leptina en el lupus eritematoso sistémico (LES)²⁴, y un metaanálisis ha descrito que la actividad del p53 no parece correlacionarse con la patogénesis de dicha enfermedad²⁴.

Curiosamente, las mutaciones detectadas aquí podrían ser dianas útiles en relación con el tratamiento. Existen varias estrategias dirigidas contra el *TP53* mutante oncogénico en los cánceres. El polimorfismo en el codón 72 (Arg/Pro) del *TP53*, el factor de transcripción codificado por el *TP53*, afecta a la sensibilidad celular a fármacos anticancerígenos como la doxorubicina a través de la inhibición del p73, una proteína relacionada con el p53²⁵. Además, los fármacos dirigidos a cambios epigenéticos han mostrado resultados prometedores²⁶⁻²⁸.

Romidepsina (un inhibidor de HDAC)⁸ ha demostrado recientemente ser una terapia eficaz para el linfoma subcutáneo de células T similar a la paniculitis, dando una respuesta completa como monoterapia en casos resistentes al tratamiento de la enfermedad²⁹.

Nuestro estudio amplía el panorama mutacional del SPTCL, sugiriendo que existe un importante trasfondo étnico subyacente al desarrollo de esta enfermedad, y resaltando la relevancia de los diferentes trasfondos moleculares en el desarrollo del SPTCL y el LEP. Sin embargo, nuestra serie es limitada y se necesitan más estudios en una serie de casos más amplia para validar nuestros hallazgos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado gracias al apoyo de becas del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) del Ministerio de Economía y

Competitividad de España, cofinanciadas por la Unión Europea (FEDER) (FSE/FEDER, «Una manera de hacer Europa»/«Invertir en tu futuro» [MINECO, ISCIII]), financiado por la Unión Europea Next Generation EU, fondos que respaldan las acciones del Mecanismo de Recuperación y Resiliencia (MRR) (Plan Nacional I+D+i: P117/02172, P121/01724, 15826/004, 41163/005 y PMP21/00015), AECC, la Comunidad de Madrid y STARTUP2020/L2566. R.A.-A. ha recibido una beca predoctoral PFIS; L.T.-R. recibe una beca individual Marie Skłodowska-Curie (n.º 882597); M.R.-M. cuenta con el apoyo de CIBERONC (CB16/12/00291); P.M. tiene un contrato Miguel Servet financiado por el ISCIII (CP16/00116) y L.d.l.F. cuenta con el apoyo del contrato CA18/00017 del ISCIII.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.ad.2024.11.006.

Bibliografía

- Swerdlow SH, Harris CE, Jaffe NL, Pileri ES, Stein SA, Thiele HJ. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (revised 4th edition). Lyon: IARC; 2017.
- Musick SR, Lynch DT. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- Pincus LB, LeBoit PE, McCalmont TH, Ricci R, Buzio C, Fox LP, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with overlapping clinicopathologic features of lupus erythematosus: Coexistence of 2 entities? *Am J Dermatopathol.* 2009;31:520–6.
- Bosisio F, Boi S, Caputo V, Chiarelli C, Oliver F, Ricci R, et al. Lobular panniculitic infiltrates with overlapping histopathologic features of lupus panniculitis (lupus profundus) and subcutaneous T-cell lymphoma: A conceptual and practical dilemma. *Am J Surg Pathol.* 2015;39:206–11.
- Machan S, Rodriguez M, Alonso-Alonso R, Manso R, Perez-Buira S, Borregon J, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, lupus erythematosus profundus, and overlapping cases: Molecular characterization through the study of 208 genes. *Leuk Lymphoma.* 2021;62:2130–40.
- Gayden T, Sepulveda FE, Khuong-Quang DA, Pratt J, Valera ET, Garrigue A, et al. Germline HAVCR2 mutations altering TIM-3 characterize subcutaneous panniculitis-like T cell lymphomas with hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome. *Nat Genet.* 2018;50:1650–7.
- Polprasert C, Takeuchi Y, Kakiuchi N, Yoshida K, Assanasen T, Sitthi W, et al. Frequent germline mutations of HAVCR2 in sporadic subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2019;3:588–95.
- Li Z, Lu L, Zhou Z, Xue W, Wang Y, Jin M, et al. Recurrent mutations in epigenetic modifiers and the PI3K/AKT/mTOR pathway in subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2018;181:406–10.
- Fernandez-Pol S, Costa HA, Steiner DF, Ma L, Merker JD, Kim YH, et al. High-throughput sequencing of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma reveals candidate pathogenic mutations. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2019;27:740–8.
- Hahtola S, Burghart E, Jeskanen L, Karenko L, Abdel-Rahman WM, Polzer B, et al. Clinicopathological characterization and genomic aberrations in subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2008;128:2304–9.
- Maliniemi P, Hahtola S, Ovaska K, Jeskanen L, Vakeva L, Jantti K, et al. Molecular characterization of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma reveals upregulation of immunosuppression- and autoimmunity-associated genes. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:160.
- Sonigo G, Battistella M, Beylot-Barry M, Ingen-Housz-Oro S, Franck N, Barete S, et al. HAVCR2 mutations are associated with severe hemophagocytic syndrome in subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Blood.* 2020;135:1058–61.
- Koh J, Jang I, Mun S, Lee C, Cha HJ, Oh YH, et al. Genetic profiles of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma and clinicopathological impact of HAVCR2 mutations. *Blood Adv.* 2021;5:3919–30.
- Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, MacLennan KA, Muller-Hermelink HK, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: A review of 1028 cases. *Blood.* 2012;120:4795–801.
- Muller AM, Ithor G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): Trends, geographical distribution, and etiology. *Ann Hematol.* 2005;84:1–12.
- Perry AM, Diebold J, Nathwani BN, MacLennan KA, Muller-Hermelink HK, Bast M, et al. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: Review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Haematologica.* 2016;101:1244–50.
- Ou W, Zhao Y, Wei A, Ma H, Zhang L, Lian H, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis: A systematic review of 63 patients reported in the literature. *Clin Exp Med.* 2023;23:4575–83.
- Moonla C, Polprasert C, Komvilaisak P, Rattanathamthee T, Kongkiatkamon S, Wudhikarn K, et al. Germline HAVCR2 mutations and their relation to the clinical spectrum of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma and hemophagocytic lymphohistiocytosis: Results from a multicenter study and meta-analysis. *Haematologica.* 2023.
- Barnoud T, Parriss JLD, Murphy ME. Common genetic variants in the TP53 pathway and their impact on cancer. *J Mol Cell Biol.* 2019;11:578–85.
- De Souza C, Madden J, Koestler DC, Minn D, Montoya DJ, Minn K, et al. Effect of the p53 P72R polymorphism on mutant TP53 allele selection in human cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113:1246–57.
- Bulygin AS, Khantakova JN, Shkaruba NS, Shiku H, Sennikov SS. The role of metabolism on regulatory T cell development and its impact in tumor and transplantation immunity. *Front Immunol.* 2022;13:1016670.
- Takatori H, Kawashima H, Suzuki K, Nakajima H. Role of p53 in systemic autoimmune diseases. *Crit Rev Immunol.* 2014;34.
- De Candia P, Procaccini C, Russo C, Lepore MT, Matarese G. Regulatory T cells as metabolic sensors. *Immunity.* 2022;55:1981–92.
- Villa N, Badla O, Goit R, Saddik SE, Dawood SN, Rabih AM, et al. The role of leptin in systemic lupus erythematosus: Is it still a mystery? *Cureus.* 2022;14:e26751.
- Bergamaschi D, Gasco M, Hiller L, Sullivan A, Syed N, Trigiante G, et al. p53 polymorphism influences response in cancer chemotherapy via modulation of p73-dependent apoptosis. *Cancer Cell.* 2003;3:387–402.
- Herek TA, Bouska A, Lone W, Sharma S, Amador C, Heavican TB, et al. DNMT3A mutations define a unique biological and prognostic subgroup associated with cytotoxic T cells in PTCL-NOS. *Blood.* 2022;140:1278–90.
- Atallah-Yunes SA, Robertson MJ, Dave UP. Epigenetic aberrations and targets in peripheral T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022;22:659–65.
- Scotto L, Kinahan C, Douglass E, Deng C, Safari M, Casadei B, et al. Targeting the T-cell lymphoma epigenome induces cell death, cancer testis antigens, immune-modulatory signaling pathways. *Mol Cancer Ther.* 2021;20:1422–30.
- Jothishankar B, Espinosa ML, Zain J, Parekh V, Di Raimondo C, Abdulla F. Complete response to romidepsin as monotherapy in treatment-resistant subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *JAAD Case Rep.* 2020;6:1245–7.