Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes CD30+ relacionado con micosis fungoide. Informe de un caso

Primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma coexisting in a patient with micosis fungoide. Case report

Melisa Corball^{1*}, Virginia García¹, Florencia Monti², María Kurpis¹ y Alejandro Ruiz-Lascano¹

¹Servicio de Dermatología; ²Servicio de Patología. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Universidad Católica de Córdoba. Córdoba, Argentina

Resumen

La micosis fungoide es la variante más frecuente del linfoma cutáneo de células T, seguido por los trastornos linfoproliferativos CD30+. Es difícil diferenciar esta entidad desarrollada en un paciente con micosis fungoide de una transformación de micosis fungoide, lo cual representa un desafío para el dermatólogo al interpretar el cuadro y decidir la terapéutica adecuada; estas anomalías son diferentes en pronósticos y supervivencias. Se presenta el caso de una mujer que durante el curso de su enfermedad (micosis fungoide) desarrolla una tumoración, un linfoma cutáneo anaplásico de células grandes CD30+.

Palabras clave: Micosis fungoide. Linfoma cutáneo CD30+

Abstract

Mycosis fungoides is the most frequent type of cutaneous T-cell lymphoma, being the second most prevalent type the primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders. It is hard to differentiate this entity developed in a patient with mycosis fungoides from a transformed mycosis fungoides, therefore it is a challenge for a dermatologist to analyze the case and decide a suitable treatment, being both pathologies different in terms of prognosis and survival. We report a case of a woman who in the course of her disease (mycosis fungoides) developed a tumor, which results to be a CD30+ anaplastic large cell lymphoma.

Key words: Mycosis fungoides. Cutaneous lymphoma CD30+

Introducción

La micosis fungoide (MF) es la variante más frecuente del linfoma cutáneo de células T y suele aparecer entre las edades mediana y avanzada de la vida, con un predominio en los hombres en proporción de 2:1. Las enfermedades linfoproliferativas cutáneas

primarias CD30+ son la papulosis linfomatoide (PL) y el linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes (LCPACG). En la actualidad, estas entidades se consideran los extremos de un espectro que incluye casos limítrofes que no pueden clasificarse con claridad como PL o LCPACG con base sólo en los signos histomorfológicos¹.

Correspondencia:

*Melisa V. Corball
E-mail: melisacorball@gmail.com

Fecha de recepción: 10-07-2020

Fecha de aceptación: 02-03-2021

DOI: 10.24875/MCUT.20000097

Disponible en internet: 16-07-2021

Med Cutan Iber Lat Am. 2021;49(2):121-126

www.MedicinaCutaneaLA.com

0210-5187/© 2021 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Estos trastornos pueden desarrollarse en el contexto de un paciente con MF. Es difícil distinguir entre una alteración linfoproliferativa CD30+ (DLP CD30+) en pacientes con MF y una transformación de una micosis fungoide (TMF). Es necesario un diagnóstico preciso, ya que el pronóstico y por ende las decisiones terapéuticas varían en estas distintas afecciones; el pronóstico de la primera entidad es excelente, mientras que el de la TMF es pobre².

Caso clínico

Se notifica el caso de una paciente de 40 años de edad, de sexo femenino, con fototipo de Fitzpatrick IV, que consulta por una dermatosis de 12 años de evolución en zonas no fotoexpuestas, de inicio insidioso, en glúteos y región proximal de miembros inferiores con posterior extensión gradual a abdomen, tórax y miembros superiores, asintomáticas. No había síntomas sistémicos. Además de esta dermatosis mostraba múltiples informes histopatológicos de años previos sobre eccema crónico y parapsoriasis.

La exploración física dermatológica mostró varias placas de color, pardas y oscuras, descamativas, de bordes irregulares e induradas que comprometían más de un 10% de la superficie corporal (Fig. 1). Asimismo, se identificaron máculas hipopigmentadas mal delimitadas en los muslos, sin linfadenopatía palpable ni visceromegalia.

Se realizaron los siguientes estudios complementarios: estudios de laboratorio con hemograma, función renal, hepática y LDH; y ecografía abdominal de cadenas ganglionares yugulocarotídeas, axilares e inguinales, todos dentro de límites normales.

Ante la sospecha de micosis fungoides, se realizaron tres biopsias incisionales de las lesiones de la piel con estudio histopatológico (protocolo num. 1024/19), en las cuales se observaron infiltrados linfocitarios difusos en dermis con epidermotropismo (Fig. 2), cuyos linfocitos tenían apariencia cerebriforme y halos claros circundantes, que formaban microabscesos de Pautrier en una epidermis hiperplásica e hiperqueratósica. Estas células atípicas eran positivas para CD4 y CD5 y negativas para CD7, CD8 y CD20. Se observaban aislados linfocitos CD30 positivos, cuya morfología era normal. El Ki67 fue del 10%. Acorde a los hallazgos clínico-patológicos se estableció el diagnóstico de micosis fungoide en estadio IB. Se inició el tratamiento con fototerapia PUVA.

En el curso de dos meses, la paciente desarrolló una lesión en el dorso de la mano derecha asintomática.

Figura 1. Lesiones correspondientes a MF: múltiples placas de color marrón oscuro, parduzcas, descamativas, de bordes difusos e induradas, que comprometen más del 10% de la superficie corporal total.

Figura 2. Tinción con H-E (20x): infiltrado linfocitario con epidermotropismo (biopsia de placa en la zona glútea).

Figura 3. Tumoración eritematosa en la mano derecha, cuya biopsia informó linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes CD30+.

Figura 4. Inmunohistoquímica que muestra positividad para CD30 en más del 75% de las células grandes (biopsia de tumoración de la mano).

Dicha lesión era diferente respecto de las máculas y placas desarrolladas con anterioridad y consistía en una tumoración eritematosa de 11 mm de diámetro, indurada y elevada (Fig. 3).

Las sospechas clínicas pasaron de MF a una forma clínica tumoral, un proceso linfoproliferativo CD30+ relacionado con la MF y una transformación de la micosis fungoide.

Se realizó biopsia incisional de la lesión en la mano, cuyo análisis histopatológico (protocolo núm. 8517/19) reveló en la dermis linfocitos de tamaño mediano a grande, con núcleos marcadamente macrocarióticos e hiper cromáticos y pleomórficos, sin epidermotropismo. Estas células fueron inmunorreactivas para CD4 y positivas de manera sólida y difusa para CD30 con

Figura 5. Control clínico a los tres meses en el que se observa una resolución completa de la lesión del LCPACG CD30+.

predominio de estas últimas en más del 75% (Fig. 4). El Ki67 fue del 70%. Los linfocitos acompañantes fueron CD7+ y CD8+. Se realizaron los siguientes marcadores: GATA-3, granzima B y MUM-1. El marcador GATA-3 fue negativo y positivos la granzima B y el MUM-1. Estos hallazgos se relacionaron con linfoma anaplásico de células grandes CD30+.

Se extendieron los estudios imagenológicos a tomografías de tórax, abdomen y pelvis con contraste, las cuales no mostraron compromiso de órganos internos. La paciente experimentó resolución espontánea de la tumoración en la mano correspondiente a LCG CD30+ en el curso de tres meses (Fig. 5). Continuó el tratamiento fototerápico PUVA con franca mejoría de las lesiones de MF durante un año (Fig. 6).

Discusión

La MF es la variante más frecuente del linfoma cutáneo de células T y suele aparecer entre las edades mediana y avanzada de la vida, con un predominio en los hombres en proporción de 2:1. En términos clínicos revela diversas formas de presentación, como máculas, placas o tumores, pero es posible que los pacientes presenten de manera simultánea más de un tipo de lesión. Por lo regular se localizan en zonas no fotoexpuestas y durante las primeras fases de la

Figura 6. Control clínico al año del tratamiento con fototerapia PUVA, en el que se puede observar una franca mejoría de las lesiones; en la actualidad ocupa menos del 10% de la superficie corporal total.

enfermedad predominan en las áreas bajas del tronco, caderas y pliegues. Con frecuencia, el paciente refiere una “dermatitis crónica” previa de 10 o 20 años de evolución, quizá diagnosticada como una dermatitis de contacto, una placa de psoriasis, una dermatitis atópica o un eccema crónico (como esta paciente). Los tumores de MF suelen localizarse en la cara y los pliegues corporales.

El segundo grupo más frecuente de linfomas cutáneos de células T son los síndromes linfoproliferativos CD30+, por detrás del grupo de la micosis fungoide (MF) y sus variantes. Éstos engloban la papulosis linfomatoide (PL) y el linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes (LCPACG) CD30+, polos de un espectro que dejan en su zona central casos intermedios, en los cuales no es posible establecer con seguridad un diagnóstico a partir sólo de criterios clínicos o histopatológicos¹.

Estos trastornos pueden desarrollarse en el contexto de un paciente con MF. Es difícil distinguir entre un proceso linfoproliferativo CD30+ en pacientes con micosis fungoide de una transformación de una MF. Es necesario un diagnóstico preciso ya que el pronóstico y por ende las decisiones terapéuticas varían en estas distintas afecciones; el pronóstico de la primera entidad es excelente, en tanto que el de la TMF es pobre².

En la actualidad se define el LCPACG como un tumor cutáneo de células grandes anaplásicas, pleomórficas e inmunoblásticas en la dermis que expresan el antígeno CD30 en la mayor parte (>75%) de las células neoplásicas³. Afecta a adultos en la sexta década de la vida, con una proporción entre géneros de 2-3:1 (hombres: mujeres). En clínica se manifiesta en la forma de nódulos o tumores, únicos o agrupados, localizados por lo general en miembros superiores o la cabeza, que pueden ser multifocales hasta en un 20% de los casos. La afectación extracutánea ocurre en el 10%, casi siempre con infiltración de ganglios regionales⁴. Se considera hoy día un linfoma de bajo grado de malignidad y se ha descrito en un 25% de los casos la resolución espontánea parcial o completa de los nódulos⁵. Su supervivencia a los cinco años es del 95%⁶. En el plano histológico, la célula tumoral es de los tipos A y C de PL. Estas células, en su mayoría CD30+ (> 75%), se disponen en un infiltrado difuso en la dermis, sin epidermotropismo, junto con algunos linfocitos reactivos. A diferencia de la PL, el infiltrado en el LCPACG CD30+ suele ser más profundo y afecta al tejido celular subcutáneo. Desde el punto de vista inmunofenotípico, las células tumorales son células T CD4+, con pérdida variable de CD2, CD5 y CD3. A diferencia del linfoma de Hodgkin, el CD15 es negativo y, al contrario de los linfomas sistémicos o ganglionares CD30+, que son más frecuentes en niños, se relacionan con el virus de Epstein-Barr y poseen peor pronóstico, los LCPACG primariamente cutáneos expresan el antígeno linfocitario cutáneo (ALC) y no el antígeno de membrana epitelial (AME) ni la cinasa del linfoma anaplásico (AL[[[K)]⁴.

La papulosis linfomatoide es otro trastorno linfoproliferativo CD30+. Es una enfermedad rara (incidencia: 0.1-0.2 casos/100,000 habitantes) que afecta a adultos con una media de inicio de 45 años⁷. Se diferencia del LCPACG porque son lesiones diseminadas que comprometen varios segmentos corporales y consisten en múltiples pápulas eritematosas, algunas veces hemorrágicas o necróticas, característicamente polimórficas, es decir, en diferentes estadios de desarrollo. Se autolimitan en tres a 12 semanas y a menudo dejan al resolverse una lesión cicatrizal superficial varioliforme⁸. De acuerdo con la clasificación actualizada en 2018 de la WHO-EORTC³ se distinguen seis tipos de PL:

- Tipos A (80%) y C: se superponen al LCPACG, con células atípicas de gran tamaño, anaplásicas, de núcleo irregular, nucleolo prominente, y citoplasma eosinófilo y abundante. El tipo A tiene escasas células tumorales, en un escenario de células

mayoritariamente inflamatorias (neutrófilos, eosinófilos, histiocitos, linfocitos de pequeño tamaño), que forman un infiltrado similar a una cuña con la base dirigida hacia la epidermis. La PL de tipo C (o tipo linfoma anaplásico de células grande) se caracteriza por infiltrados más extensos dérmicos de células atípicas y, en menor medida, de células inflamatorias acompañantes.

- Tipo B: es infrecuente (<10% de los casos) y se distingue por células atípicas de pequeño tamaño, de núcleo cerebriforme, en un infiltrado con marcado epidermotropismo, similar a la MF (tipo similar a la micosis fungoide).
- Tipo D: se asemeja a un linfoma T primario cutáneo agresivo citotóxico epidermotrópico.
- Tipo E: angiocéntrico y angiodestructivo, caracterizado en clínica por una lesión similar a una escara necrótica extensa.
- Un nuevo subtipo caracterizado por reordenamientos cromosómicos incluidos en el *locus* DUSP-IRF4 en 6p25.3.

En un paciente puede haber lesiones de distintos tipos histológicos. En la TMF también hay células CD30+. Por lo tanto fue otro diagnóstico a considerar en esta paciente y se definió como un infiltrado linfocítico atípico de células grandes (>4 veces el tamaño de un linfocito pequeño) que representan un 25% o más del infiltrado dérmico, en el cual las células grandes pueden ser CD30 positivas o negativas⁹. La transformación en la MF puede aparecer en la fase de placas, pero aparece con mayor frecuencia en fases más avanzadas. En apariencia, el estadio y la elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH) y la β 2-microglobulina son factores predictivos para la transformación de una MF en un linfoma de células grandes⁴. El pronóstico es malo, con una supervivencia media de dos a 37 meses^{9,10}. Se ha notificado la aparición de tumores LCPACG CD30+ en pacientes con MF,^{11,12} pero no representan una transformación de ésta^{13,14}.

Fauconneau, et al.¹⁵ intentaron identificar algunas claves clínicas, histopatológicas y moleculares para diferenciar al LCPACG que complica a una MF de una TMF. Estos especialistas concluyeron que la clínica y la evolución son los parámetros más significativos para diferenciar estas dos entidades. La edad temprana de inicio de la enfermedad, lesiones escasas y localizadas tuvieron una sólida relación con LCPACG CD30+, así como una evolución clínica benigna (regresión espontánea). Sin embargo, la recidiva de éstas, el compromiso extracutáneo y la baja supervivencia se vincularon con la TMF. Los autores también describieron que las

atipias en el fenotipo de las células T y en su expresión citotóxica se relacionan más a menudo con progresión y transformación de MF.

En virtud de su buen pronóstico, en general se acepta una actitud conservadora en el tratamiento del LCPACG. Se pueden indicar una conducta expectante o un tratamiento dirigido a la piel; la escisión simple o la radioterapia son la primera opción terapéutica¹³.

El seguimiento de esta paciente durante un año fue considerable, suficiente para poder concluir que la enfermedad experimentó un curso indolente. La tumoración en el dorso de mano derecha era un LCPACG CD30+ desarrollado en el contexto de una paciente con MF, y no una transformación de una MF, ya que la evolución fue excelente, con remisión completa y sin ningún compromiso extracutáneo. Además, se concluyó que el diagnóstico era de LCPACG, y no una papulosis linfomatoide (consistente en el plano histopatológico con la tipo C), debido a que esta última se manifiesta con lesiones múltiples, polimórficas y disseminadas en la superficie cutánea que comprometen varios segmentos corporales, con frecuente ulceración y necrosis. Esta paciente presentaba una lesión única, monomorfa y limitada al dorso de la mano derecha.

La mujer respondió bien al tratamiento con fototerapia PUVA y tuvo una mejoría de las lesiones de MF con la terapéutica instituida. El interés de la presentación reside en la importancia que tiene el diagnóstico y la interpretación clínica-histopatológica de estas dos enfermedades que pueden presentarse en pacientes con MF; ambas representan un desafío para el dermatólogo al interpretar el cuadro y decidir la terapéutica, dado que los pronósticos y supervivencias de estas entidades son muy distintos.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se ajustaron a las normas éticas del comité de experimentación

humana responsable y a la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Fitzpatrick. Dermatología en medicina general. 8va ed., cap. 145. México: Editorial Médica Panamericana 1745-1762:2014.
2. Talpur R, Sui D, Gangar P, Dabaja BS, Duvic M. Retrospective analysis of prognostic factors in 187 cases of transformed mycosis fungoides. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2016;16(1):49-56.
3. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2018;133(16):1703-1714.
4. Calzado-Villarreal L, Polo-Rodríguez I, Ortiz-Romero PL. Síndrome linfoproliferativo CD30+ cutáneo primario. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2010;101(2):119-128.
5. Primary cutaneous CD30 + T-cell lymphomas: hypothesis for a highly distinctive clinicobiological behaviour. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2001;15(2):108-9.
6. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. 2016;127(20):2375-2390.
7. Kang SK, Chang SE, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. Coexistence of CD30-positive anaplastic large cell lymphoma and mycosis fungoides. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2002;27(3):212-215.
8. Cieza-Díaz DE, Prieto-Torres L, Rodríguez-Pinilla SM, Mascuñano RC, Alonso RM, Machan S. et al. Mycosis fungoides associated with lesions in the spectrum of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: the same process or 3 coexisting lymphomas? *The American Journal of Dermatopathology*. 2019;41(11):846-850.
9. Kadin ME, Hughey LC, Wood GS. Large-cell transformation of mycosis fungoides—differential diagnosis with implications for clinical management: a consensus statement of the US Cutaneous Lymphoma Consortium. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(2):374-376.
10. Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;119(7):1643-1649.
11. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *The Lancet*. 2017;390(10094):555-566.
12. Kim YH, Tavalae M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, Hoppe RT, et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 expression level: a multi-institution collaborative project. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(32):3750.
13. Kempf W. A new era for cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders. In *Seminars in diagnostic pathology*. 2017;34(1):22-35.
14. Ruiz-Arriaga LF, Landgrave-Gómez I, Toussaint-Caire S, Lacy-Niebla RM., Vega-Memije ME. Linfoma anaplásico de células T grandes primario cutáneo CD30+. Serie de nueve casos. *Gaceta Médica de México*. 2019;155(2):130-135.
15. Fauconneau A, Pham-Ledard A, Cappellen D, Frison E, Prochazkova-Carlotti M, Parrens M, et al. Assessment of diagnostic criteria between primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma and CD 30-rich transformed mycosis fungoides; a study of 66 cases. *British Journal of Dermatology*. 2015;172(6):1547-1554.