

## Linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes CD30+

M.D. Marrero-Calvo<sup>a</sup>, M. Rodríguez-Serna<sup>a</sup>, P. Castejón-Calvete<sup>a</sup> y S. Peláez-Malagón<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología y <sup>b</sup>Anatomía Patológica. Hospital San Francisco de Borja. Gandía. Valencia. España.

El linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes CD30+ (LCPCG) forma parte del espectro de las enfermedades cutáneas primarias linfoproliferativas CD30+, junto a la papulosis linfomatoide. Afecta fundamentalmente a pacientes de edad avanzada, en forma de nódulos cutáneos con tendencia a la ulceración. El estudio histológico e inmunohistoquímico demuestra la expresión del antígeno CD30 en más del 75 % de las células neoplásicas. Actualmente se considera un linfoma de bajo grado de malignidad, con buen pronóstico y buena respuesta a tratamientos como la radioterapia local, el metotrexato o la cirugía. Presentamos un caso en una paciente de 93 años con nódulos ulcerados en la pierna derecha. El estudio histológico e inmunohistoquímico confirmó el diagnóstico de LCPCG CD30+, de origen no T no B. La paciente fue tratada con radioterapia local con resolución paulatina de los nódulos cutáneos y sin mostrar recidiva en los 6 meses de seguimiento.

Palabras clave: linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes CD30+, inmunofenotipo, radioterapia.

### PRIMARY CUTANEOUS ANAPLASTIC CD30+ LARGE CELL LYMPHOMA

**Abstract.** Primary cutaneous anaplastic CD30+ large cell lymphoma (PCALCL) is part of the spectrum of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders together with lymphomatoid papulosis. It affects mainly elderly patients and presents as skin nodules that tend to ulcerate. Histological and immunohistochemical study show the expression of CD30 antigen in more than 75 % of neoplastic cells. Currently it is considered a low grade lymphoma with favourable prognosis and good response to treatments such as local radiotherapy, methotrexate or surgery.

We report a 93-year-old patient with ulcerated nodules in her right leg. Histological and immunohistochemical study confirmed the diagnosis of PCALCL, of non-B, non-T origin. The patient was treated with local radiotherapy with progressive resolution of skin nodules and absence of relapse at 6 months follow-up.

**Key words:** primary cutaneous anaplastic CD30+ large cell lymphoma, immunophenotype, radiotherapy.

## Introducción

El linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes CD30+ (LCPCG) suele aparecer en pacientes de edad avanzada, en forma de nódulos cutáneos, localizados preferentemente en cabeza y extremidades<sup>1</sup>. Es considerado un linfoma de bajo grado de malignidad con un pronóstico favorable, por lo que no requiere inicialmente tratamiento quimioterápico<sup>2</sup>. La clave para el diagnóstico histológico es la expresión del marcador CD30 en más del 75 % de las células linfoides tumorales<sup>3</sup>, que suelen ser frecuentemente de estirpe T, siendo más raro el origen B o incierto (no T no B)<sup>4,5</sup>.

Describimos un caso de LCPCG CD30+, de origen no T no B, en una paciente de 93 años que comenzó con nódulos en la pierna derecha. La evolución del cuadro fue tórpidamente por la ulceración, la ausencia de resolución espontánea y los signos inflamatorios perilesionales que acompañaron a la erupción. No obstante, respondió al tratamiento con radioterapia local.

## Caso clínico

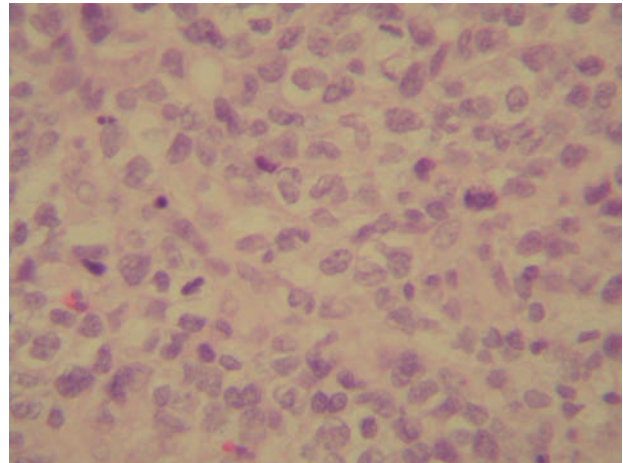
Se trata de una paciente de 93 años con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2, bronquitis asmática, anemia megaloblástica por síndrome mielodisplásico e insuficiencia venosa periférica. Consulta por la aparición progresiva de unas lesiones nodulares asintomáticas en superficie anterior de la pierna derecha de tres meses de evolución. No se acompañaba de sintomatología sistémica ni de pérdida de peso.

Correspondencia:  
M<sup>ª</sup> Dolores Marrero Calvo.  
San Francisco de Borja, nº 1; 1-1. 46701 Gandía. Valencia  
marrero\_mdo@gva.es

Aceptado el 27 de octubre de 2006.



Nódulos eritematosos agrupados y con ulceración superficial en la superficie anterior de la pierna.



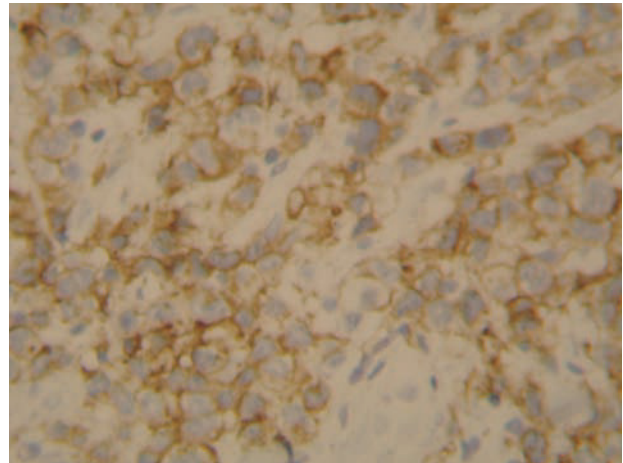
Proliferación neoplásica de linfocitos grandes y anaplásicos. Hematoxilina-eosina,  $\times 40$ .

A la exploración se apreciaban lesiones tumorales en la cara anterior de la pierna derecha. Se trataba de nódulos de superficie eritematosa, duros e infiltrados a la palpación, de tamaño entre 1,5 y 3 cm de diámetro, con tendencia a confluir, asentados sobre piel sana (fig. 1). Algunos elementos estaban ulcerados y presentaban una costra adherida superficial. No se palpaban adenopatías locorregionales.

Se realizó una biopsia que mostró una proliferación neoplásica linfoide densa y difusa, que englobaba las estructuras anexiales de la dermis y alcanzaba el tejido celular subcutáneo, sin epidermotropismo; se constituía por linfocitos anaplásicos de tamaño grande, con núcleos vesiculosos ovoides o arriñonados y nucleolos prominentes (fig. 2). Algunos linfocitos eran multinucleados y presentaban frecuentes mitosis. Además, existía un infiltrado reactivo periférico constituido por linfocitos maduros, histiocitos y eosinófilos. El estudio inmunohistoquímico en las células tumorales fue positivo para CD30 (fig. 3) y negativo para BCL-2 y EMA. La tinción con CD3/UCHL1 y CD20/CD79a, marcadores de células T y B respectivamente, fue negativa en las células tumorales, pero positiva en los linfocitos del infiltrado reactivo periférico. La tinción con CD56 fue también negativa. El diagnóstico histológico fue de linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes CD30+, inmunofenotipo no T no B.

Al mes presentó un aumento en el número y tamaño de los nódulos, estando la mayoría ulcerados en la superficie. La superficie de la pierna afectada estaba eritematosa, caliente y edematosa. Se acompañaba de intenso dolor local, que dificultaba la deambulación (fig. 4).

La paciente fue remitida al Servicio de Hematología, donde se descartó afectación sistémica mediante tomografía axial computarizada (TAC) cervicotorácica-abdominopélvica y aspirado-biopsia de médula ósea. Se realizó tratamiento con radioterapia local, con buena respuesta, de-



Tinción inmunohistoquímica tumoral para el marcador CD30. Marcador CD30,  $\times 40$ .



Evolución de las lesiones cutáneas con gran componente inflamatorio perilesional.

sapareciendo de forma paulatina los nódulos cutáneos. A los 6 meses de concluir el tratamiento la paciente continuaba libre de lesiones.

## Discusión

De acuerdo con la reciente clasificación de consenso de los linfomas cutáneos, aprobada por la Organización Mundial de la Salud y la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (WHO-EORTC), el LCPCG CD30+ se engloba dentro del espectro de las enfermedades primarias cutáneas linfoproliferativas CD30+, junto con la papulosis linfomatoide y lesiones consideradas *borderline*<sup>2</sup>.

El LCPCG se caracteriza por la aparición en adultos de nódulos, ulcerados o no, localizados principalmente en la cabeza o las extremidades<sup>1</sup>. Sólo en un 20 % de los casos existe afectación multifocal<sup>1,2</sup>. Se considera primario cuando en el momento de la presentación no hay evidencia de afectación sistémica mediante las pruebas de imagen oportunas y el aspirado-biopsia de la médula ósea<sup>2</sup>.

La histología muestra una proliferación neoplásica en dermis y tejido celular subcutáneo de linfocitos de tamaño grande. La epidermis suele estar respetada, aunque en ocasiones hay epidermotropismo. Los linfocitos tienen apariencia anaplásica, con núcleos irregulares, nucleolos prominentes, abundante citoplasma y frecuentes mitosis. La clave diagnóstica es la expresión en más del 75 % de las células tumorales del antígeno CD30 (Ki-1)<sup>3</sup>. El inmunofenotipo más frecuente de las células neoplásicas es el de células T, siendo más raro el origen B o el no T no B<sup>4,5</sup>, como el caso que describimos.

Considerado actualmente un linfoma de bajo grado de malignidad, está descrita en un 25 % de los casos la resolución espontánea parcial o completa de los nódulos, aunque son frecuentes las recidivas cutáneas<sup>6,7</sup>.

No precisa de tratamientos agresivos, dado que habitualmente responde bien a radioterapia local<sup>8</sup>, metotrexato a bajas dosis<sup>9</sup> e imiquimoid<sup>10</sup>. El tratamiento quirúrgico se reserva para lesiones aisladas<sup>11,12</sup> y la quimioterapia para aquellos casos con múltiples lesiones cutáneas de gran agresividad local y crecimiento rápido, o si existe afectación extracutánea<sup>6,13,14</sup> (descrita en un 10 % de los pacientes).

Este comportamiento indolente es una de las diferencias que presenta con el linfoma anaplásico sistémico de células grandes CD30+, donde la afectación cutánea es secundaria, y que es casi exclusivo de la infancia y adolescencia<sup>15</sup>. Otras diferencias son un curso más agresivo, peor pronóstico y la necesidad de tratamiento quimioterápico. Además, el 45 % de los linfomas sistémicos de células grandes CD30+ presentan la translocación cromosómica t(2;5) (p23;q35), muy rara en el LCPCG<sup>16</sup>.

La supervivencia en el LCPCG es del 90 % a los 5 años y no se ve modificada ni por la propagación ganglionar secundaria ni por la afectación multifocal<sup>1,2</sup>.

En la literatura los casos de más agresividad local, por el número, la ulceración y la persistencia de las lesiones están descritos en pacientes trasplantados con tratamiento inmunosupresor<sup>6,17,18</sup>. En estos pacientes son frecuentes las recidivas locales, la ausencia de respuesta a tratamientos conservadores y la necesidad de tratamiento quimioterápico.

Nuestra paciente presentó nódulos en la pierna derecha, con ulceración intensa, ausencia de resolución espontánea de las lesiones y aumento del número de las mismas desde el momento del diagnóstico. También se acompañó de intensos signos inflamatorios en la pierna afectada, relacionados en parte con la insuficiencia venosa periférica que padecía. Por otro lado, el estudio histológico demostró que se trataba de un linfoma cutáneo primario de células grandes CD30+, pero de un inmunofenotipo infrecuente, al ser no T no B.

## Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Kempf W. CD30 lymphoproliferative disorders: histopathology, differential diagnosis, new variants, and simulators. *J Cutan Pathol*. 2006;33 Suppl 1:58-70.
2. Slater DN. The new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas: a practical marriage of two giants. *Br J Dermatol*. 2005;153(5):874-80.
3. Willemze R, Beljaards RC. Spectrum of primary cutaneous CD-30(Ki-1)-positive lymphoproliferative disorders: a proposal for classification and guidelines for management and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28:973-80.
4. Akiyama C, Shibagaki N, Yasaka N, Ohtake N, Kubota Y, Takayama O, et al. Primary cutaneous CD30(Ki-1)-positive lymphoma of non-T, non-B origin. *Dermatology*. 1995;190(3):238-41.
5. Chang SE, Park IJ, Huh J, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, et al. CD56 expression in a case of primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2000; 142(4): 766-70.
6. Cooper SM, Turner GD, Hollowood K, Gatter K, Hatton C, Gray D, et al. Primary cutaneous large cell CD30 + lymphoma in a renal transplant recipient. *Br J Dermatol*. 2003; 149(2):426-8.
7. Pimpinelli N. Primary cutaneous CD30 + T-cell lymphomas: hypothesis for a highly distinctive clinicobiological behaviour. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(2):108-9.
8. Sasaki K, Sugaya M, Fujita H, Takeuchi K, Torii H, Asahina A, et al. A case of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma with variant anaplastic lymphoma kinase translocation. *Br J Dermatol*. 2004;150(6):1202-7.
9. Vonderheid EC, Sajjadian A, Kadin ME. Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(3):470-81.

10. Didona B, Benucci R, Amerio P, Canzona F, Rienzo O, Cavalieri R. Primary cutaneous CD30 + T-cell lymphoma responsive to topical imiquimod (Aldara). *Br J Dermatol.* 2004;150(6):1198-201.
11. De Nisi MC, D'Amuri A, Lalinga AV, Occhini R, Biagioli M, Miracco C. Posttransplant primary cutaneous CD30 (Ki-1)-positive anaplastic large T-cell lymphoma. A case report. *Br J Dermatol.* 2005;152(5):1068-70.
12. Wang CH, Nien HC, Hou MF, Chen GS, Cheng ST. Sentinel lymphadenectomy for circumscribed cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Surg.* 2004;30(6):952-6.
13. Kramer KU, Starz H, Balda BR. Primary cutaneous CD30-positive large T-cell lymphoma with secondary lymph node involvement detected by sentinel lymphonodectomy. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(1):73-4.
14. Tomaszewski MM, Moad JC, Lupton GP. Primary cutaneous KI-1(CD30) positive anaplastic large cell lymphoma in childhood. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(5 Pt 2):857-61.
15. Ten Berge RL, Oudejans JJ, Ossenkuppele GJ, Meijer CJ. ALK-negative systemic anaplastic large cell lymphoma: differential diagnostic and prognosis aspects-a review. *J Pathol.* 2003;200(1):4-15.
16. Sarris AH, Luthra R, Papadimitracopoulou V, Waasdorp M, Dimopoulos MA, McBride JA, et al. Amplification of genomic DNA demonstrates the presence of the t(2;5)(p23;q35) in anaplastic large cell lymphoma, but not in other non-Hodgkin's lymphomas, Hodgkin's disease, or lymphomatoid papulosis. *Blood.* 1996;88(5):1771-9.
17. Salama S. Primary «cutaneous» T-cell anaplastic large cell lymphoma, CD30+, neutrophil-rich variant with subcutaneous panniculitic lesions, in a post-renal transplant patient: report of unusual case and literature review. *Am J Dermatopathol.* 2005;27(3):217-23.
18. Yurtsever H, Kempf W, Laeng RH. Posttransplant CD30+ anaplastic large cell lymphoma with skin and lymph node involvement. *Dermatology.* 2003;207(1):107-10.