

# Linfoma cutáneo agresivo versus linfoma cutáneo T/NK

## Descripción de un caso

Mónica García-Cosío, Almudena Santón, Paloma Martín, Alberto Palmeiro, Natalia Camarasa, Carmen Bellas

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Ramón y Cajal, Madrid. [cbellas.hrc@salud.madrid.org](mailto:cbellas.hrc@salud.madrid.org)

### RESUMEN

Describimos las características clínico-patológicas de un linfoma cutáneo T/NK en un varón de 48 años que debutó con placas engrosadas de coloración violácea en brazo y pierna izquierdas sin otra sintomatología. Histológicamente estas lesiones estaban constituidas por una proliferación difusa con ocasional epidermotropismo de células linfoides pleomórficas de tamaño mediano que inmunohistoquímicamente eran positivas para CD43, CD3 $\epsilon$ , CD56, TIA-1, perforina y granzima y mostraban sobreexpresión de p53. No hubo reordenamiento del gen TCR- $\gamma$  y no se detectó la presencia del virus de Epstein-Barr.

A pesar del tratamiento quimioterápico el curso de la enfermedad fue agresivo y el paciente falleció a los 7 meses del diagnóstico.

Los linfomas de células T/NK son poco frecuentes con características peculiares. Son linfomas extraganglionares, presentándose fundamentalmente en la región nasofaríngea y con menos frecuencia en otras localizaciones, entre ellas la piel. Los linfomas T/NK primitivos de piel pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial con los linfomas cutáneos convencionales aunque tienen un comportamiento más agresivo, por lo que es importante reconocerlos. Se asocian de forma menos constante que el resto de los linfomas T/NK al virus de Epstein Barr y característicamente muestran sobreexpresión de p53.

**Palabras clave:** Citotoxicidad, Linfoma cutáneo T/NK, epidermotropismo, TIA-1, perforina, p53.

## *Aggressive cutaneous lymphoma versus cutaneous T/NK-cell lymphoma. Report of a case*

### SUMMARY

The clinical-pathological features of a primary cutaneous T/NK cell lymphoma in a 48-year-old man who presented thick, violet-colored plaques on his left arm and leg, with no systemic symptoms. Histologically, diffuse proliferation with epidermotropism of medium sized, pleomorphic lymphoid cells was observed and immunophenotyping for CD43, CD3 $\epsilon$ , CD56, TIA-1, perforin and granzyme was positive. Interestingly, overexpression of p53 was found. No clonal rearrangement of TCR- $\gamma$  gene was observed and no positive immunohistochemical and molecular results of identification of Epstein Barr virus (EBV) were seen.

The course of the disease was aggressive and, although the patient received chemotherapy, he died within 7 months of initial diagnosis.

T/NK cell lymphomas are rare neoplasias with distinct clinical-pathological features that predominate in the nasopharyngeal region, being found less frequently at other extranodal sites, such as the skin.

Primary cutaneous T/NK cell lymphomas are more aggressive than other cutaneous lymphomas, are not found associated with EBV as often as the rest of the T/NK lymphomas and characteristically present overexpression of p53.

**Key words:** Citotoxicity, Cutaneous T/NK cell lymphoma, epidermotropism, perforin, p53, TIA-1.

## INTRODUCCIÓN

Los linfomas de células NK y T NK-like son neoplasias poco frecuentes que se han descrito fundamentalmente en países del Este asiático, América Central y Sudamérica. Su incidencia en países occidentales todavía no está bien determinada (1).

Son principalmente linfomas extraganglionares y afectan sobre todo la región nasal y nasofaríngea (1-3), aunque también se pueden presentar en piel, tracto gastrointestinal, testículo, partes blandas, glándula salivar, bazo y sistema nervioso central (1), solíéndose asociar a mal pronóstico (3).

Actualmente este linfoma se clasifica como linfoma nasal o tipo nasal de células T /NK por sus rasgos clínicos e histológicos peculiares (4,5), que reflejan las características específicas de las células NK y T-«NK like» (3). Dichas células son linfocitos grandes con gránulos citoplásmicos azurófilos que contienen moléculas citolíticas que producen citotoxicidad sin previa sensibilización (4). Los linfomas NK y T-«NK like» muestran inmunoreactividad

para CD43, CD56 (el marcador más específico de las células «natural killer»), CD2, CD3ε citoplásmico (policlonal), perforina, granzima B y TIA-1 (antígeno-1 intracelular de células T), siendo negativos para CD3 de superficie, y otros marcadores T tales como CD4 y CD8. No muestran reordenamientos de los genes receptores de células T (TCR) (6) y con gran frecuencia se demuestra en ellos la infección del virus de Epstein Barr (VEB) (4).

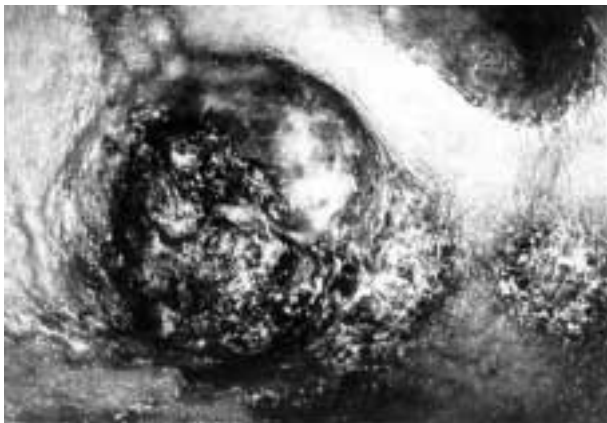
Un porcentaje significativo de estos linfomas se presenta en la piel, habiéndose visto que en esta localización tienen características peculiares y hasta ahora no bien conocidas (1).

Presentamos el estudio clínico, histológico, inmunohistoquímico y molecular de un linfoma cutáneo T/NK, insistiendo en la importancia del diagnóstico diferencial entre este tipo y el resto de los linfomas cutáneos, dada su implicación pronóstica.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 48 años de edad, sin antecedentes personales de interés que acude a consulta por presentar en su brazo y pierna izquierda varias placas ulceradas, engrosadas y de coloración violácea, midiendo la mayor de ellas 6 x 4 cm (fig. 1), que habían crecido rápidamente. Tras un primer punch de una de las lesiones de la pierna, se le hizo el diagnóstico de linfoma B cutáneo. Las pruebas de extensión resultaron negativas. El paciente recibió cuatro ciclos de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) a los que no respondió, por lo que se le realizó una segunda biopsia, siendo esta vez diagnosticada de linfoma T cutáneo con sobreexpresión de p53.

Pocos días después del nuevo diagnóstico, el paciente presentó de forma brusca evidencia de



*Fig. 1: Placa engrosada y ulcerada en pierna izquierda que había sufrido un crecimiento rápido.*

afectación sistémica, con fallo multiorgánico y muriendo a los siete meses del diagnóstico inicial.

El estudio autopsico demostró la presencia de neoplasia no sólo en la piel, sino también en pulpa roja de bazo e hígado, realizándose el diagnóstico definitivo de linfoma primitivo cutáneo T/NK con progresión sistémica.

## ESTUDIO HISTOLÓGICO Y MOLECULAR

Tras la excisión amplia de una de las lesiones de la pierna durante el pocedimiento autopsico, se observó un infiltrado linfoide difuso en dermis papilar y reticular, afectando anejos, con epidermotropismo focal. No se evidenció angiocentrismo, destrucción vascular ni necrosis (fig. 2A). Las células neoplásicas eran de tamaño mediano con atipia nuclear evidente y citoplasma escaso (fig. 2B). El índice mitótico era elevado así como la presencia de células en apoptosis. Inmunohistoquímicamente, la tumoración era positiva para CD43, CD56 (fig. 3A), CD3ε (citoplásmico): Figura 3B, TIA-1, granzima y perforina, siendo negativa para CD20, CD3 de superficie, CD30, CD4 y CD8. Un 40% de las células mostraron expresión nuclear de p53.

En el estudio molecular no se demostró reordenamiento del gen TCRγ y ni el estudio inmunohistoquímico para la proteína latente de membrana-1 (LMP-1) ni la hibridación in situ para EBERs demostraron la presencia del virus de Epstein-Barr.

## DISCUSIÓN

El linfoma de células NK y T-«NK like» es actualmente considerado como linfoma angiocéntrico en la clasificación de la REAL (7) y como linfoma T/NK nasal o tipo nasal según la OMS (5).

Los linfomas T/NK primitivos cutáneos se presentan clínicamente como lesiones localizadas o generalizadas con eritema, pápulas, nódulos o úlceras, afectando sobre todo extremidades y tronco (1,4,6). Histológicamente el infiltrado neoplásico está constituido por células pleomórficas con alto índice mitótico y de apoptosis, fenotipo de célula NK o «T-NK like» (positivas para CD56,

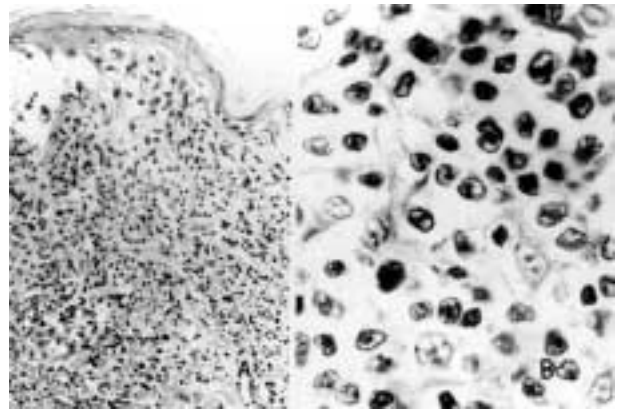


Fig. 2: A) Las células neoplásicas infiltraban la dermis papilar y reticular, con epidermotropismo focal. H&EX25. B) El infiltrado estaba constituido por células de mediano tamaño con núcleos pleomórficos y citoplasmas escasos. H&Ex400.

CD3ε, y gránulos citotóxicos: TIA-1, granzima y perforina), dispuestas en dermis y tejido adiposo subcutáneo (tipo paniculitis) con mayor densidad celular en las porciones más profundas, distribución similar al linfoma B cutáneo. Ansai y col. (9) encontraron epidermotropismo en un 44% de sus casos como ocurrió en el nuestro, pudiendo plantear también diagnóstico diferencial con el linfoma T cutáneo y la micosis fungoides. Un estudio inmunohistoquímico completo y molecular de estas lesiones es necesario para realizar un diagnóstico adecuado.

Aunque se ha demostrado una asociación casi constante entre el linfoma T/NK nasal y tipo nasal con el virus de Epstein-Barr, Natkunam y col. (1) no encontraron tanta frecuencia de presentación

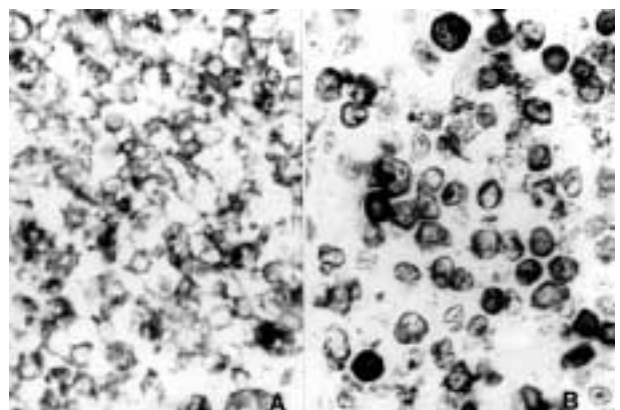


Fig. 3: Las células neoplásicas eran positivas para CD56 (A) y CD3ε (citoplasmático) (B). x400.

en sus linfomas cutáneos. Nosotros tampoco pudimos demostrar la presencia del virus.

Se ha descrito en este tipo de linfomas cutáneos una sobreexpresión de p53, gen supresor tumoral implicado en el control de la proliferación celular, ciclo celular y apoptosis. Aunque el papel de esta sobreexpresión está todavía por determinar, se ha sugerido que pueda estar implicado en un curso clínico adverso (1).

Los linfomas cutáneos que expresan CD56 son poco frecuentes y se asocian a mal pronóstico con progresión clínica rápida, fracaso del tratamiento, recaídas y fallecimiento a los pocos meses del diagnóstico (1,3,4,10), en comparación con los linfomas cutáneos B y T convencionales. Los que afectan al tejido adiposo subcutáneo (infiltración tipo panniculitis) se asocian a un pronóstico incluso peor (11). En los linfomas cutáneos con un curso clínico agresivo y/o sobreexpresión de p53 debería sospecharse un fenotipo T/NK. Sugerimos la incorporación de CD56 en el estudio de rutina de los linfomas cutáneos (3,12,13), dadas las consecuencias pronósticas del diagnóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Natkunam Y, Smoller BR, Zehnder JL, Dorfman RF, Warnke RA. Aggressive cutaneous NK and NK-like T-cell lymphomas. Clinicopathologic, immunohistochemical and molecular analyses of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23: 571-81.
- Kato N, Yasukawa K, Onozuka T, Kikuta H. Nasal and nasal type T/NK-cell lymphoma with cutaneous involvement. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 850-56.
- Chang SE, Huh J, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. Clinicopathological features of CD56+ nasal-type T/natural killer cell lymphomas with lobular panniculitis. *Br J Dermatol* 2000; 142: 924-30.
- Slater DN. Cutaneous CD56 natural killer and natural killer-like T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2000; 142: 853-56.
- Jaffe ES, Chan JKC, Su IJ et al. Report of the workshop on nasal and related extranodal angio-centric T/natural killer cell lymphomas. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 103-11.
- Chan JKC, Sin VC, Wong KF, Ng CS, Tsang WYW, Cheung MMC et al. Non nasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood* 1997; 89: 4501-13.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: a proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 1994; 84: 1361-92.
- Jaffe ES. Classification of natural killer cell and NK-like cell malignancies. *Blood* 1996; 87: 1207-10.
- Ansai SI, Kunihiro M, Yamakawa M, Matsuda M, Saitoh S, Suwa S et al. CD 56-positive (nasal-type T/NK cell) lymphoma arising on the skin. Report of 2 cases and review of the literature. *J Cutan Pathol* 1997; 24: 468-76.
- Cheung MM, Chan JK, Wong KF. Natural killer cell neoplasms: a distinctive group of highly aggressive lymphomas/leukemias. *Semin Hematol* 2003; 40: 221-32.
- Kato N, Aikawa K. Nasal type natural killer/T-cell lymphoma with subcutaneous panniculitis-like involvement: Association with a poor prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: E4.
- Wong KF, Chan JKC, Ng CS. CD56 (NCAM)-positive malignant lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1994; 14: 29.
- Santucci M, Pimpinelli N, Massi D, Kadin ME, Meijer CJ, Muller-Hermelink HK et al. Cytotoxic/natural killer cell cutaneous lymphomas. Report of EORTC cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Cancer* 2003; 97: 610-27.