

# Síndromes linfoproliferativos CD30+. Serie de 26 casos y revisión de la literatura

CD30(+)-lymphoproliferative disorders. Report of a 26-case-series and literature review

Alejandra Abeldaño,<sup>1</sup> Adriana Benedetti,<sup>2</sup> Matías Maskin,<sup>2</sup> Mariana Arias,<sup>3</sup> Karina Ochoa,<sup>2</sup> Pablo Brea<sup>2</sup> y María Cristina Kien<sup>4</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** Los síndromes linfoproliferativos que expresan CD30+ en la piel (SLP CD30+) incluyen las formas cutáneas primarias (SLP-CP) CD30+ (papulosis linfomatoide (LyP), linfoma anaplásico a células grandes primario cutáneo (PC-ALCL) y casos *borderline*) que tienen un buen pronóstico y las secundarias a otro linfoma (linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) secundario a micosis fungoide (MF-T), síndrome de Sézary, LyP, enfermedad de Hodgkin), así como tipos infrecuentes de linfomas primarios que expresan este marcador, cuyo comportamiento es más agresivo (leucemia/linfoma de células T del adulto o el linfoma angiocéntrico cutáneo de células T de la infancia tipo hidroa). También hay que considerar a las infiltraciones cutáneas secundarias a un ALCL sistémico de origen nodal. Es evidente que basándose sólo en los hallazgos histopatológicos es virtualmente imposible diferenciar estas entidades, y por lo tanto los datos de la presentación clínica e incluso muchas veces de la evolución, son cruciales para establecer un diagnóstico definitivo.

**Objetivos.** Describir las características clínicas, histopatológicas y el pronóstico de los pacientes asistidos en la Unidad de Dermatología del Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich con diagnóstico de SLP CD30+, y realizar una revisión de la literatura.

**Materiales y métodos.** Estudio retrospectivo de revisión de la base de datos de pacientes con diagnóstico histológico e inmunohistoquímico confirmado de SLP CD30+ desde noviembre de 1995 hasta septiembre de 2010. Se evaluó diagnóstico, edad al inicio de la enfermedad, sexo, estadio, tiempo de evolución, respuesta al tratamiento y sobrevida.

**Resultados.** Fueron evaluados 26 pacientes con diagnóstico confirmado de SLP CD30+. De los 26 casos incluidos, 19 (73%) correspondieron a SLP-CP CD30+, 11 (58%) LyP (de las cuales 4 se asociaron a MF), 3 (16%) *borderline*, y 5 (26%) PC-ALCL. La edad media de inicio en este grupo fue de 56 años (rango 27-84 años), 13 de sexo masculino (68%). El tiempo medio de seguimiento fue de 52 meses. De los pacientes que recibieron tratamiento sistémico, la respuesta fue completa en 7 pacientes (37%), parcial en 9 (47%) y 3/19 presentaron autoinvolución. La mortalidad fue del 10%, y los dos pacientes que fallecieron tenían diagnóstico de PC-ALCL. Los SLP CD30+ secundarios correspondieron a MF-T (n=7, 27%). La edad media al momento de transformación fue de 57 años; el 86% de sexo masculino, y el tiempo medio de seguimiento fue de 71 meses. Todos requirieron poliquimioterapia. La mortalidad fue del 57% (4 pacientes) y en 3 de ellos, la transformación ocurrió en los dos primeros años de la enfermedad. El análisis estadístico de sobrevida global entre ambos grupos fue significativo (p=0,028).

**Conclusiones.** El pronóstico de los SLP-CP CD30+ suele ser favorable, y en algunos casos puede incluso observarse regresión espontánea. Si bien en esta serie los PC-ALCL tuvieron una mortalidad superior (40%) a la descripta, las muertes fueron causadas por enfermedades no relacionadas con el linfoma. A diferencia de lo que ocurre con los casos primarios, los SLP CD30+ cutáneos secundarios tienen un curso más agresivo, peor pronóstico y evolución rápida. En esta serie la mortalidad de estos pacientes fue superior al 50%, y en todos los casos se requirió poliquimioterapia sistémica (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(4): 284-293).

## Palabras clave:

*linfomas, CD30+, papulosis linfomatoide, linfoma anaplásico de células grandes primario cutáneo, borderline, micosis fungoide transformada.*

**ABSTRACT**

**Background.** CD30(+)-lymphoproliferative disorders (CD30(+)-LPD) constitute a heterogeneous group of neoplasms with different therapeutic approaches and outcomes. They can be primary cutaneous, including lymphomatoid papulosis (LyP), primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (PC-ALCL) and *borderline* cases. A second group is secondary to another lymphoma, such as anaplastic large cell lymphoma (ALCL) occurring after mycosis fungoides (MF-T), Sezary syndrome, LyP, and Hodgkin's disease. Another different group of disorders showing CD30(+) expression, not belonging to the groups above mentioned, must be kept in mind in order to perform a differential diagnosis, including rare primary lymphomas, such as adult T cell leukemia/lymphoma, or angiocentric cutaneous T-cell lymphoma of childhood (hydroa-like lymphoma), and secondary skin involvement due to a systemic ALCL. As differential diagnosis among them is virtually impossible based on histologic features alone, data on the clinical presentation and evolution are crucial to establish a correct diagnosis.

**Objectives.** The aim of this study is to review the clinicopathologic characteristics and to evaluate the prognosis of patients with confirmed CD30(+)-LPD evaluated and treated at the Department of Dermatology, Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich".

**Methods.** We performed a retrospective analysis of the database from our Department. All patients meeting the clinicopathologic criteria of CD30(+)-LPD from November 1995 to September 2010 were included. A review of the clinical data was performed to assess the following parameters: diagnosis, sex, age at diagnosis, response to treatment and time of survival.

**Results.** A total of 26 patients with diagnosis CD30+ LPD were included. Nineteen (73%) were primary CD30(+)-LPD: 11 (58%) were LyP (4 associated to MF), 3 (16 %) were *borderline* cases, and 5 (26%) were PC-ALCL. Mean age at diagnosis was 56 years (range 27-84 years), 13 (68%) were male. Mean follow up time was 52 months. Among patients who received systemic treatment, remission was considered complete in 7 (37%), partial in 9 (47%) patients, and 3/19 patients showed spontaneous resolution. Two patients died (10%), both belonging to the PC-ALCL group. Seven patients (27%) were secondary CD30(+)-LPD, all of them related to MF-T, while 6 (86%) were male. Mean age at transformation was 57 years, and mean follow up time was 71 months. All patient required polychemotherapy. Death occurred in 4 patients (57%), and in 3 patients delay from initial diagnosis to transformation was less than 2 years. Overall survival time between both groups was statistically significant ( $p=0.028$ ).

**Conclusions.** Primary cutaneous CD30(+)-LPD have good prognosis, where spontaneous resolution has been observed in some patients. Even though in our report PC-ALCL had an unusually high mortality rate (40%), we have reasons to believe those deaths were not directly related to the lymphomas. Opposite to what is observed in primary CD30(+)-LPD, secondary disorders show a more aggressive course with much lower survival rates. In our series mortality rate was higher than 50%, and every patient required systemic polychemotherapy (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(4): 284-293).

**Keywords:**

*lymphomas, CD30+, lymphomatoid papulosis, primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, borderline, transformed mycosis fungoides.*

**Fecha de recepción:** 25/10/2010 | **Fecha de aprobación:** 18/11/2010

<sup>1</sup> Jefa de Unidad de Dermatología. Docente adscripta de Dermatología. Facultad de Medicina UBA

<sup>2</sup> Médicos dermatólogos

<sup>3</sup> Médica de planta

<sup>4</sup> Médica dermatóloga. Jefa de Sección Dermopatología

Unidad de Dermatología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Alejandra Abeldaño, Unidad Dermatología - Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Pi y Margal 750, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. [dermatoargerich@gmail.com](mailto:dermatoargerich@gmail.com)

## Introducción

El espectro de síndromes linfoproliferativos (SLP) CD30+ representa el segundo tipo más frecuente de linfomas cutáneos primarios de células T (CTCL), y aproximadamente el 25-30% de los casos diagnosticados, después de la micosis fungoide (MF).<sup>1-2</sup>

Es un grupo muy heterogéneo de entidades, constituido por cuadros primarios y secundarios. Entre los primeros, se encuentran el linfoma anaplásico a células grandes primario cutáneo CD30+ (PC-ALCL), la papulosis linfomatoide (LyP) y los cuadros *borderline*. Todas estas entidades tienen superposición clínica e histológica, en muchos casos difícil de diferenciar, y son consideradas hoy un espectro de la misma enfermedad. Se caracterizan por presentar una evolución benigna, con escasa mortalidad, y cuadros clínicos recurrentes con involución espontánea de las lesiones en algunos casos.<sup>3</sup> A diferencia de los cuadros primarios, existen entidades donde las células grandes CD30+ también están presentes pero que tienen una evolución mucho más agresiva. Se trata de transformaciones a linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) CD30+ de un linfoma previo como MF, LyP, síndrome de Sézary (SS) y enfermedad de Hodgkin (HD). En estos casos se conocen como ALCL secundarios. Además, los infiltrados de células grandes CD30+ pueden ser la consecuencia de una manifestación de un ALCL primario sistémico de origen nodal con compromiso cutáneo secundario; la distinción entre ambas entidades es importante por el comportamiento biológico tan distinto, lo cual implica un abordaje terapéutico más agresivo en estas últimas entidades respecto de los cuadros cutáneos primarios.

También es importante reconocer que el marcador CD30+ puede estar presente en muchas otras formas de linfomas, como la leucemia/linfoma de células T del adulto, la reticulosis pagetoide, el linfoma angiocéntrico cutáneo de células T de la infancia (linfoma tipo hidroa) y el linfoma de Hodgkin.<sup>4</sup> Es evidente que basándose sólo en los hallazgos histopatológicos es virtualmente imposible diferenciar estas entidades, y por lo tanto los datos de la presentación clínica e incluso muchas veces de la evolución son cruciales para establecer un diagnóstico definitivo.

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas, histológicas, respuesta terapéutica y evolución de todos los SLP CD30+ evaluados en nuestro hospital durante un período de 15 años.

## Materiales y métodos

Fueron incluidos en forma retrospectiva todos los pacientes asistidos en la Unidad de Dermatología del Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich entre noviembre de 1995 y septiembre de 2010. Los linfomas fueron clasificados (WHO-EORTC) y reestadificados (ISCL-EORTC) de acuerdo con las últimas recomendaciones internacionales para linfomas cutáneos.<sup>5-7</sup> La transformación de MF (MF-T) fue definida de acuerdo con los criterios previamente publicados.<sup>8</sup>

En todos los casos se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, respuesta terapéutica, sobrevida y tiempo de seguimiento. Se consideró respuesta completa (RC): desaparición de todos los signos y síntomas clínicos y de laboratorio de la enfermedad activa por un mínimo de 12 semanas. Respuesta parcial (RP): reducción en el tamaño de las lesiones mayor al 25% que perdura por un mínimo de 12 semanas. Enfermedad progresiva (EP): aumento objetivable en cualquiera de las lesiones medibles mayor al 25% o aparición de nuevas lesiones o de enfermedad extracutánea.

Todos los pacientes fueron examinados clínicamente en intervalos de 3 a 6 meses durante el tratamiento, una vez por año si se encontraban libre de enfermedad o en cualquier momento cuando presentaran cambios. En todos los casos se realizó hemograma con frotis, función renal y hepatograma, de inicio y en cada cambio de estadificación. En los pacientes con PC-ALCL y SLP CD 30+ secundarios se realizaron además: LDH, beta 2 microglobulina, tomografías de tórax, abdomen y pelvis con y sin contraste, en busca de compromiso extracutáneo. Ante la presencia de adenopatías en el examen físico, se realizó biopsia quirúrgica para estudio histopatológico e inmunohistoquímico. Se realizaron biopsias de médula ósea en todos los pacientes con cuadros CD30+ secundarios. En el caso de los pacientes con PC-ALCL, se realizaron biopsias de médula ósea en algunos casos

## ABREVIATURAS

**SLP:** síndromes linfoproliferativos

**CTCL:** linfomas cutáneos primarios de células T

**SLP-CP CD30+:** síndromes linfoproliferativos cutáneos primarios CD30+

**SLP-CS CD30+:** síndromes linfoproliferativos cutáneos secundarios CD30+

**WHO:** Organización Mundial de la Salud

**EORTC:** Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer

**ISCL:** Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos

**MF:** micosis fungoide

**PC-ALCL:** linfoma anaplásico de células grandes CD30+ cutáneo primario

**ALCL:** linfoma anaplásico de células grandes CD30+

**LyP:** papulosis linfomatoide

**HD:** enfermedad de Hodgkin

**SS:** síndrome de Sézary

**MF-T:** micosis fungoide transformada

**RC:** respuesta completa

**RP:** respuesta parcial

**EP:** enfermedad progresiva

**PUVA:** fototerapia con luz ultravioleta A con psoralenos

**IFN:** interferón

**TNF:** factor de necrosis tumoral

**LDH:** láctico deshidrogenasa

iniciales, pero esta práctica fue reevaluada de acuerdo con las nuevas recomendaciones internacionales, y ya no es una práctica de rutina en nuestro servicio en linfomas de bajo grado.<sup>5-7,9</sup> Los estudios histopatológicos se realizaron sobre muestras de tejido fijadas en formol al 10%, con hematoxilina y eosina, y técnicas de inmunohistoquímica convencional, utilizando como sistema de detección polímero de dextran. Se usaron anticuerpos anti CD3 (Policlonal Dako®), CD4, CD8, CD20 y CD30 (Monoclonal Leica® ex Novocastra®) en todos los casos. Los resultados se expresaron como proporciones. Para comparar la sobrevida global entre SLP-CP y SLP-CS se calculó desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha del óbito y se utilizó la técnica de Kaplan-Meier.

## Resultados

Entre noviembre de 1995 y septiembre de 2010 fueron evaluados en nuestro servicio 138 casos de linfomas cutáneos primarios. En su mayor parte (133) fueron diagnosticados como CTCL, de los cuales 100 fueron MF y 19 correspondieron a SLP CD30+ cutáneos primarios. Dentro del grupo de MF, 7 pacientes tuvieron transformación a linfoma anaplásico CD30+ y son considerados SLP CD30+ cutáneos secundarios, conformando la muestra de 26 pacientes con diagnóstico de SLP CD30+ (gráfico 1).

En el grupo de SLP CD30+ cutáneos primarios (SLP-CP CD30+) encontramos 11 LyP, 5 PC-ALCL, y 3 *borderline* (gráfico 2) La media de edad de este grupo fue de 56 años y la distribución por sexo, 13:6 masculino:femenino. La sobrevida global del grupo fue del 89%, con un tiempo medio de seguimiento de 52 meses.

Entre los pacientes con PC-ALCL, la edad media al inicio de la enfermedad fue de 63 años (rango 33-84), con una relación masculino:femenino de 4:1. El tiempo medio de seguimiento fue de 72 meses. La estadificación al inicio de la enfermedad fue: T1a, T1b, T2a, y en 2 casos T2c (cuadro 1). Tres/5 pacientes recibieron interferón (IFN) y dos poli-quimioterapia. La respuesta al tratamiento fue: RC en 2/5 y EP en 2/5. Un caso presentó autoinvolución. La mortalidad fue del 40%, pero las dos muertes fueron clasificadas como no relacionadas con la enfermedad, aunque en los dos casos los pacientes presentaron RP con posterior EP y requerimiento de poli-quimioterapia. En un caso se trataba de un paciente con enfermedad coronaria severa, que falleció debido a un infarto agudo de miocardio, y el segundo caso correspondió a un paciente anciano, cuya causa de muerte se relacionó con el deterioro general por edad avanzada. La mortalidad de este grupo corresponde al 100% de los casos fatales de esta serie de SLP-CP CD30+.

En el grupo de las LyP: 11/19 pacientes, se vio una edad media al inicio de la enfermedad de 56 años y una relación masculino:femenino de 8:3. Cuatro/11 pacientes presenta-

GRÁFICO 1. Frecuencia relativa de CTCL

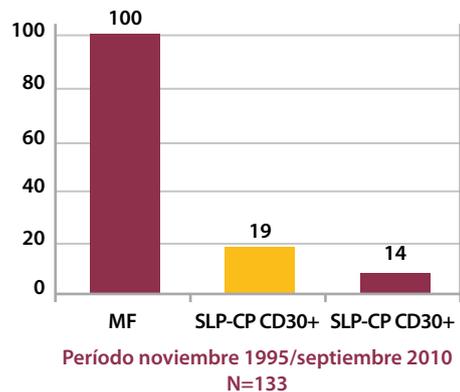


Foto 1. PC-ALCL – Lesiones tumorales eritematosas en región frontal.



Foto 2. LyP – Múltiples pápulas ulceradas en región inguinal.



**Foto 3.** MF + LyP – Pápulas eritematosas adyacentes a máculas eritematoescamosas.



**Foto 4.** Borderline – Lesión tumoral levemente eritematosa con telangiectasias retroauricular izquierda.

ron LyP precedida por MF, con un tiempo medio entre los dos diagnósticos de 12 meses. Todos los pacientes eran de sexo masculino, y la edad media de inicio de la enfermedad fue de 64 años (55-75 años). Los cuatro casos presentaron MF estadio IB y LyP estadio T3b. En todos la histopatología correspondió a LyP tipo A. Todos los pacientes recibieron PUVA en combinación con IFN alfa y la respuesta fue: RC en dos pacientes y RP en los otros dos. La supervivencia de este grupo fue del 100%. En 7/11 pacientes con LyP no asociadas a MF la relación masculino:femenino fue 4:3, y la edad media de inicio de 49 años. La histopatología mostró: 2 casos tipo A, 2 tipo B, y 3 tipo C. Los estadios al inicio de la enfermedad fueron: T3b en 3 pacientes, T2a en 2, T2b y T2c los restantes. En cuanto al tratamiento, dos pacientes presentaron autoinvolución, y todos los demás fueron tratados con PUVA. Se observaron dos RC y tres RP, de los cuales un paciente recibió además corticoides sistémicos y dos IFN alfa. La supervivencia de este grupo fue del 100%.

Los casos clasificados como SLP-CP CD30+ *borderline* (3/19) presentaron una edad media al diagnóstico de 48 años (rango 45-52). Dos casos fueron de sexo femenino y uno masculino. Fueron estadificados como T1b, T2b y T3b. El tiempo medio de seguimiento fue de 30 meses. Un paciente recibió monoterapia con IFN y presentó RC. Los otros dos pacientes presentaron RP, y requirieron PUVA asociado a IFN alfa o metotrexato. En uno de ellos, dado que tampoco se logró alcanzar RC, recibió poliquimioterapia también con RP. La supervivencia de este grupo fue del 100%.

En el grupo de SLP CD30+ secundarios (SLP-CS CD30+) sólo se observaron casos de MF-T. Fueron evaluados 7 pacientes con una relación masculino:femenino de 6:1, y una media de seguimiento de 71 meses. La media de edad al diagnóstico de la transformación fue de 57 años (rango 44-70), con un tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad hasta la transformación de 48 meses. El estadio al momento del diagnóstico de MF fue: 4/7 IIB, 2 estadio II y 1 IB, y todos presentaron enfermedad tumoral al momento de la transformación. Cuatro pacientes presentaron MF clásica, 2 MF folicular y 1 ampollar. Un paciente presentó RC luego de recibir tratamiento con radioterapia, IFN y poliquimioterapia. Se observó un caso de RP luego de recibir tratamiento con poliquimioterapia. Cinco/7 pacientes recibieron tratamiento con poliquimioterapia por presentar EP, luego de ser tratados con radioterapia, PUVA o bexarotene, y cuatro murieron a pesar del tratamiento. En estos cuatro pacientes, la edad media al inicio de la transformación fue de 53 años, en 3/4 pacientes el estadio fue IIB y 1 IVA2, y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de MF hasta la transformación fue en promedio de 22 meses. La mortalidad del grupo de MF-T fue del 57%. La probabilidad de supervivencia en este grupo respecto de los SLP-CP fue significativamente menor ( $p=0,028$ ) (gráfico 3) (cuadro 2).

## Discusión

Los SLP-CP CD30+ conforman un grupo bien definido de linfomas, que tiene como expresión común la presencia del marcador CD30 en la superficie de las células grandes del infiltrado. Este conjunto de enfermedades representa el segundo tipo más frecuente de linfomas cutáneos primarios, superado en número sólo por la MF.<sup>2,4-5</sup> Sin embargo, el espectro de enfermedades que pueden expresar CD30 es amplio (cuadro 3) y las manifestaciones clínicas, y el pronóstico, muy diferente, lo cual conlleva implicancias terapéuticas. Para poder clasificar y analizar de manera adecuada la presente serie de casos, hemos optado por dividirlos en los cuadros primarios y secundarios.

Los SLP-CP CD30+ representan aproximadamente del 25 al 30% de los linfomas cutáneos.<sup>5</sup> Es un grupo de enfermedades infrecuentes y de difícil diagnóstico, que requiere una estrecha correlación clínico-histológica. Aun así, muchas veces el diagnóstico es confirmado según la evolución de la enfermedad, ya que son linfomas de curso indolente, muchas veces con involución espontánea de las lesiones y en determinados casos tienen evolución recurrente.<sup>10</sup> En el extremo más benigno de este espectro de enfermedades se ubica la LyP, y en el maligno el PC-ALCL.

Todos estos cuadros tienen en común la expresión del CD30, una glicoproteína transmembrana que pertenece a la familia de receptores del TNF. Desde su descubrimiento, la expresión de CD30 se ha considerado un marcador confiable para identificar este grupo de linfomas debido a que está ausente en tejidos normales excepto en algunos linfoblastos aislados, localizados alrededor de los folículos de células B. Se expresa con intensidad en células de la HD y en células de Reed-Sternberg, y promueve fenómenos de activación, proliferación, diferenciación y muerte celular.<sup>11</sup>

Los PC-ALCL representan aproximadamente el 9% de los linfomas cutáneos. Afectan principalmente adultos en la sexta década de la vida y rara vez se muestran en pacientes pediátricos.<sup>12-13</sup> Clínicamente se presentan como lesiones solitarias o en número escaso agrupadas en un área anatómica, pero puede observarse compromiso multifocal en el 20% de los pacientes (foto 1).<sup>14</sup> Hasta en un 10% pueden tener manifestaciones extracutáneas, habitualmente como compromiso ganglionar regional. Son de muy buen pronóstico, con una supervivencia a 5 años que excede el 90%, incluso las lesiones pueden involucionar en forma espontánea, sin necesidad de realizar tratamiento alguno.<sup>15-16</sup> Sin embargo, Woo *et al.*<sup>17</sup> describieron una forma de compromiso extenso en miembros que evoluciona con compromiso extracutáneo, y en contados casos se ha demostrado compromiso sistémico, por lo cual distintos estudios han intentado encontrar factores predictores de mal pronóstico y marcadores moleculares que permitan diferenciar en forma más precisa al PC-ALCL de la LyP y de la MF-T. Se utilizaron dis-

**CUADRO 1. Clasificación TNM para CTCL no MF y SS. Kim Y. *et al.*<sup>7</sup>**

<b>T1</b>	<b>Compromiso cutáneo solitario</b>
	T1a: lesión solitaria < 5 cm diámetro
	T1a: lesión solitaria > 5 cm diámetro
<b>T2</b>	<b>Compromiso cutáneo regional: múltiples lesiones limitadas a una región anatómica o dos regiones contiguas</b>
	T2a: toda la enfermedad circunscrita a un área circular < 15 cm diámetro
	T2b: toda la enfermedad circunscrita a un área circular > 15 cm y < 30 cm diámetro
	T2c: toda la enfermedad circunscrita a un área circular > 30 cm diámetro
<b>T3</b>	<b>Compromiso cutáneo generalizado</b>
	T3a: múltiples lesiones que comprometen dos regiones no contiguas
	T3b: múltiples lesiones que comprometen ≥ tres regiones
<b>N0</b>	<b>Sin compromiso clínico ni patológico de GL</b>
<b>N1</b>	<b>Compromiso de una región linfática periférica que drena un área de compromiso cutáneo actual o previo</b>
<b>N2</b>	<b>Compromiso de dos o más regiones linfáticas periféricas o compromiso de cualquier región linfática que no drena un área de compromiso cutáneo actual o previo</b>
<b>N3</b>	<b>Compromiso de GL centrales</b>
<b>M0</b>	<b>Sin evidencia de enfermedad extracutánea no linfática</b>
<b>M1</b>	<b>Presencia de enfermedad extracutánea no linfática</b>

tintos marcadores como el TRAF1, MUM 1, BCL2 y CD15, pero no han encontrado diferencias significativas concluyentes en la expresión de estas moléculas en las distintas entidades.<sup>18-19</sup>

Los pacientes con PC-ALCL presentaron características similares a las descritas en otros estudios: edad media (63 años) y predominancia del sexo masculino (4:1). La supervivencia a 5 años fue del 60%, lo cual difiere significativamente de los estudios realizados en Europa y los Estados Unidos. Los únicos 2 pacientes que se murieron presentaron comorbilidades severas, eran mayores de 70 años, y si bien la causa de muerte parecería no tener relación directa con su enfermedad de base, fueron los únicos que tuvieron progresión extracutánea de la enfermedad y requirieron tratamiento con quimioterapia sistémica. Dado el bajo número de casos, no es posible establecer si se trata de una relación casual, ya que la mortalidad de estos pacientes y la progresión extracutánea (40% en ambos casos) es muy superior a la previamente descrita: supervivencia a 5 años mayor al 90% y compromiso extracutáneo en el 10% de los casos.<sup>14</sup>

La LyP es una enfermedad linfoproliferativa, descrita por primera vez en 1968 por Macaulay.<sup>20</sup> Si bien se consideró inicialmente como una enfermedad inflamatoria, en la actualidad se clasifica como un linfoma cutáneo de bajo grado. Es una enfermedad infrecuente (incidencia: 0,1-0,2 casos/100.000 habitantes), que afecta primariamente a adultos en la quinta década, aunque se han descrito casos

GRÁFICO 2. Frecuencia relativa de los SLP CD30+

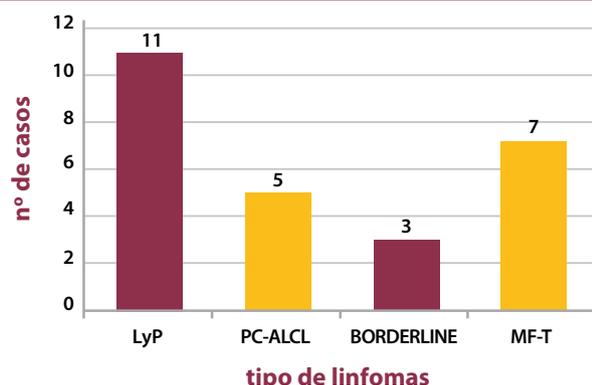
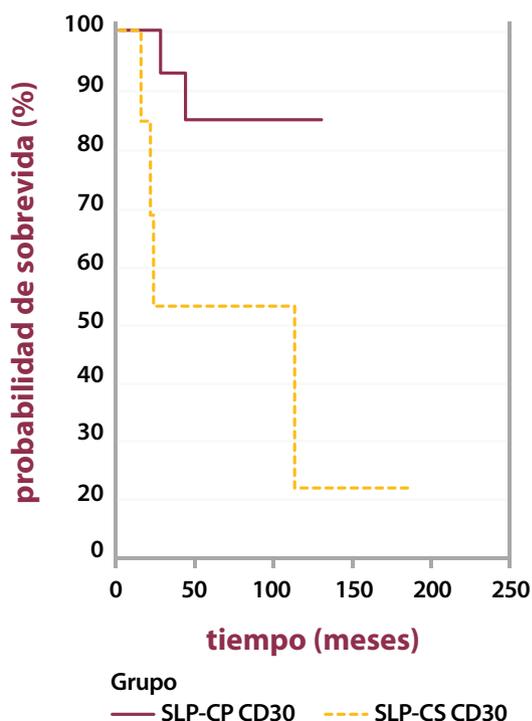


GRÁFICO 3. Curva de Kaplan-Meier. Diferencias en la probabilidad de supervivencia de los síndromes linfoproliferativos CD30+ primarios y secundarios (p=0,028)



pediátricos.<sup>21</sup> Existe un predominio por el sexo masculino con una relación hombre:mujer 2:1, y tiene un curso benigno en casi todos los casos, aunque en algunas ocasiones se asocia con otros linfomas cutáneos o sistémicos.<sup>10,22</sup> Clínicamente se caracteriza por la aparición de pápulas asintomáticas, algunas veces ulceradas, que comprometen con frecuencia miembros y que tienen una evolución autolimitada (foto 2). La asociación a otras enfermedades malignas hematológicas es variable, pero se han descrito en el 10 al 61% de los casos.<sup>22</sup> La enfermedad asociada con mayor frecuencia es la MF (foto 3), y estas entidades pueden presentarse en forma simultánea o una preceder a la otra. Algunos autores sugieren que los pacientes con MF que asocian LyP tendrían un curso menos agresivo de la enfermedad.<sup>23-24</sup> La evolución de la LyP es benigna, con resolución espontánea de la enfermedad a los 10 a 20 años del inicio, y la supervivencia a 5 años es del 100%.<sup>5</sup> Por esta razón es muy importante diferenciarla de los otros procesos linfoproliferativos CD30+, para evitar tratamientos agresivos innecesarios. De los 3 tipos histológicos denominados A, B y C, el más frecuente es el A. El tipo B es similar a la MF e incluso puede presentar epidermotropismo y ausencia de expresión de CD30, por lo que el diagnóstico diferencial entre las dos entidades puede ser muy difícil. El tipo C se asemeja al ALCL, por lo que también es importante diferenciarlo en cuanto al pronóstico y tratamiento.<sup>25</sup> (cuadro 4)

En los 11 pacientes con diagnóstico de LyP, la edad media de inicio de la enfermedad fue de 56 años, similar a la previamente descrita. El 36% (4/11) de los casos se asoció a MF, que fue precedente en todos ellos. Entre estos dos grupos no hubo diferencias en cuanto a la edad al inicio o la supervivencia. El tiempo medio de seguimiento en el caso de las asociadas a MF (n=4) fue de 33 meses, y se evidenciaron 2 RP y 2 RC. La supervivencia del grupo fue del 100% y las MF, diagnosticadas como estadio IB en todos los casos, tampoco presentaron progresión del estadio. En otros estudios se describió una mejor evolución en las MF asociadas a LyP.<sup>23-24,26</sup> En los casos sin otras asociaciones (7/11), la supervivencia también fue del 100%, con una media de seguimiento de 72 meses. Todos los pacientes con LyP fueron tratados con PUVA, con la excepción de los casos que presentaron involución espontánea (n=2).

CUADRO 2. Cuadro comparativo de los cuatro grupos de SLP-CP CD30+ y SLP-CS

	SLP-CP				SLP-CS	p
	PC-ALCL	LyP	LyP + MF	Borderline		
N	5	7	4	3	19	7
Edad media (años)	63	49	63	48	56	57
Hombres	4	4	4	1	13	6
Mujeres	1	3	0	2	6	1
Sobrevivencia (%)	60	100	100	100	89	43
Tiempo de seguimiento (meses)	72	72	33	30	52	71

Los casos que presentaron asociación a MF recibieron además IFN alfa. Este análisis permitiría confirmar la naturaleza benigna de la enfermedad, aun en los casos asociados a otro linfoma cutáneo en esta serie.

Los SLP-CP CD30+ pueden presentar desafíos diagnósticos, ya que existe una importante superposición de las características clínicas e histológicas de la LyP y los PC-ALC, particularmente en la LyP tipo C. El término *borderline* se reserva para los casos en los cuales no pueden clasificarse como PC-ALCL o LyP.<sup>27</sup>

Los 3 casos clasificados como *borderline* en la presente serie fueron recurrentes y presentaron, en diferentes momentos de su evolución, histopatologías compatibles con LyP o con PC-ALCL. La forma de presentación fueron nódulos no ulcerados, aislados, en áreas diferentes, recurrentes y a veces autorresolutivos (foto 4). Un paciente debutó con múltiples lesiones en un área y ulceración, recurrencias y extensión a otras áreas no contiguas, por lo cual recibió poliquimioterapia con recaída a los tres meses de suspender. Si bien es un número pequeño para obtener conclusiones, consideramos que deben ser monitoreados detenidamente a lo largo de su evolución, y el tratamiento conservador debería ser la primera opción.

La MF-T se define histopatológicamente por la presencia de células grandes que exceden el 25% de la población de linfocitos, o forma nódulos microscópicos. Estos linfocitos tienen un tamaño al menos cuatro veces mayor al normal (foto 5). La incidencia de la transformación varía en las distintas series, pero es de alrededor del 11 al 23% de los casos de MF.<sup>28</sup>

La MF, en sus estadios iniciales, es una enfermedad crónica que suele tener un curso indolente y una mortalidad muy baja a cinco años. Sin embargo, los pacientes que sufren transformación a células grandes suelen tener un pronóstico peor, con una supervivencia a cinco años disminuida respecto del resto de los pacientes con MF. En un estudio realizado por Diamandidou *et al.*,<sup>29</sup> la supervivencia media desde el diagnóstico de MF/SS en pacientes con transformación fue de 37 meses, comparado con 163 meses de la población total de MF/SS. En este estudio, la mortalidad de las MF-T fue del 62%.

La mayoría de los pacientes sufre manifestaciones clínicas de progresión de la enfermedad al momento de la transformación (foto 6), y son muy pocos los casos en los cuales la misma se diagnostica primero por alteraciones histológicas. Si bien el estadio avanzado (T3) ya les confiere a estos pacientes peor pronóstico, la transformación a células grandes empeora aún más la evolución.<sup>30</sup> En varios estudios se ha intentado encontrar factores predictores de mal pronóstico al momento del diagnóstico de la enfermedad. Se observó que la edad mayor de 60 años y el estadio avanzado (mayor a IV), identificaban a un grupo de pacientes con mayor mortalidad.<sup>29</sup> Otra serie de casos evidenció también un peor curso en la enfermedad en pacientes con estadio avanzado (estadio II) y en los pacientes cuya transformación ocurría en los primeros dos años del diagnóstico de la MF.<sup>31</sup> Inde-

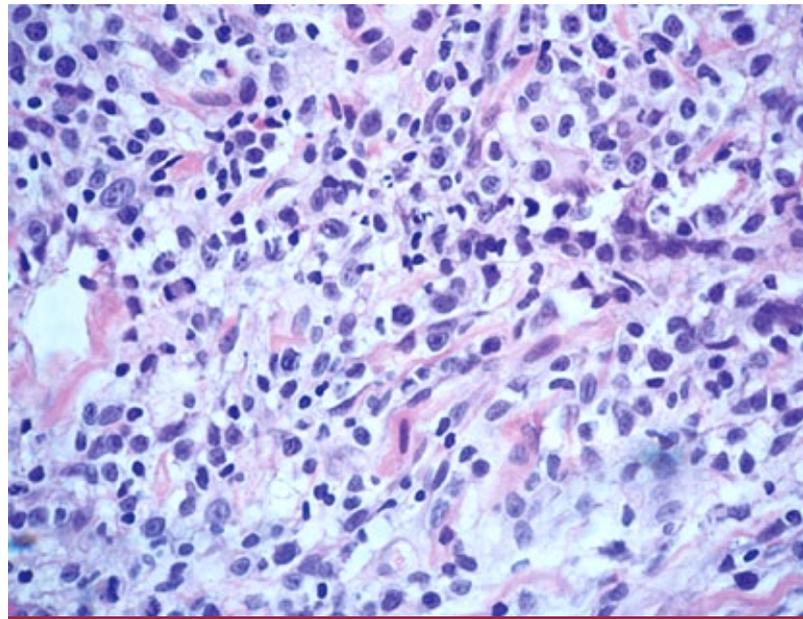


Foto 5. MF-T – Histopatología (HyE) - Dermis difusamente infiltrada por linfocitos pequeños y grandes; se identifican figuras mitóticas.



Foto 6. MF-T – Tumoración con áreas de ulceración y necrosis en región glútea sobre placa eritematoescamosa de MF.

pendientemente de estas variables, este grupo de pacientes tiene una elevada mortalidad, por lo cual requieren un tratamiento más agresivo. Por esta razón es muy importante la diferenciación con otras entidades que expresan CD30, y otras variantes de la MF que también tienen una importante población de células grandes. Éste es el caso de la MF granulomatosa, que tiene mejor pronóstico que la MF-T y presenta una considerable población de histiocitos. Sin una adecuada evaluación histológica, con marcación de CD30 y CD68, se podría arribar a un diagnóstico equivocado y a un innecesario tratamiento con poliquimioterapia.<sup>31</sup> En el período del estudio fueron evaluados 100 pacientes con

### CUADRO 3. Linfomas con expresión de CD30. Modificado de Kempf W.<sup>4</sup>

#### SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CD30+ PRIMARIOS CUTÁNEOS

Papulosis Linfomatoide

Linfoma anaplásico de células grandes primario cutáneo

Síndromes linfoproliferativos CD30+ *borderline*

#### OTROS TIPOS DE LINFOMAS CUTÁNEOS Y SISTÉMICOS

Micosis fungoide/síndrome de Sézary con transformación a células grandes

Reticulosis pagetoide

Leucemia/linfoma a células T del adulto

Linfoma de Hodgkin

Linfoma anaplásico de células grandes primario sistémico

Infiltración cutánea secundaria a linfoma anaplásico de células grandes primario sistémico

Linfoma cutáneo a células T angiocéntrico de la infancia tipo hidra

Reacciones cutáneas a células T atípicas CD30+ asociadas a linfomas y leucemias

MF, el 7% presentó transformación a células grandes. La edad media al momento de la transformación fue de 57 años, con un período entre el diagnóstico de la MF y la transformación de 48 meses. En 6 pacientes el estadio fue IIB y uno IVA2. Si bien esto coincide con los datos observados en otras publicaciones, todos nuestros pacientes fueron diagnosticados por la progresión clínica, por lo que no observamos casos de transformación en estadios tempranos de la enfermedad. Todos los pacientes recibieron poli quimioterapia, uno con RC, otro con RP y de los 5 pacientes que presentaron EP, 4 murieron, lo cual representa una mortalidad del 57%. En los pacientes que fallecieron, la edad al diagnóstico de la transformación fue de 53 años, lo cual difiere de estudios previos, que observaron una peor evolución en los pacientes mayores de 60 años. El intervalo medio entre el diagnóstico de la MF y la transformación fue de 22 meses, lo cual sí coincide con datos de otras series de casos en las cuales los pacientes con una rápida transformación a células grandes (menor a 24 meses) tienen peor evolución. Sin embargo, sólo en un caso de este grupo el intervalo entre las dos patologías fue superior a 2 años (80 meses). Si se excluye a este paciente del análisis, el tiempo medio transcurrido entre la MF y la transformación fue de 3 meses, por lo que podemos concluir que en nuestros pacientes la mortalidad de este grupo se asoció a un intervalo muy corto entre las dos patologías, por lo que es posible que estos pacientes deban recibir tratamientos agresivos en forma precoz.

## Conclusiones

En conclusión, hemos observado que en esta serie la población de SLP CD30+ representa el segundo grupo de linfomas cutáneos. La mayor parte de los casos diagnosticados correspondió a SLP-CP CD30+, y éstos tuvieron una evo-

lución mucho menos agresiva que los secundarios. La alta mortalidad observada en el grupo de PC-ALCL podría corresponder a una asociación casual, ya que se trató de 2 pacientes de edad avanzada con importantes comorbilidades. Dada la alta mortalidad en el grupo de MF-T, es fundamental realizar una correcta correlación clínico-histológica, ya que los distintos cuadros pueden mostrar grandes similitudes. La edad al momento del diagnóstico de la transformación (menor a 60 años) y el intervalo entre el diagnóstico de MF y la transformación (menor a dos años) caracterizaron al grupo de MF-T con peor pronóstico.

El diagnóstico preciso y precoz de estas entidades es fundamental para la toma de decisiones terapéuticas adecuadas en forma temprana o para evitar intervenciones agresivas innecesarias.

## Bibliografía

1. Calzado-Villarreal L., Polo-Rodríguez I., Ortiz-Romero P.L. Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders, *Actas Dermosifiliogr.*, 2010, 101: 119-128.
2. Abeldaño A., Blaustein A., Azcune R., Ruiz Lascano A. *et ál.* Frecuencia relativa de varias formas de linfomas cutáneos primarios de células T. Una serie retrospectiva de 91 pacientes, *Dermatol. Argent.*, 2004, 10: 215-227.
3. Yu J.B., Blitzblau R.C., Decker R.H., Housman D.M. *et ál.* Analysis of primary CD30+ cutaneous lymphoproliferative disease and survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database, *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26: 1483-1488.
4. Kempf W. CD30+ lymphoproliferative disorders: histopathology, differential diagnosis, new variants, and simulators, *J. Cutan. Pathol.*, 2006, 33 (Suppl1): 58-70.
5. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., Cerroni L. *et ál.* WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas, *Blood*, 2005, 105: 3768-3785.
6. Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N., Willemze R. *et ál.* Revision to the staging and classification of MF and SS: a proposal of the ISCL and the cutaneous lymphoma task force of the EORTC, *Blood*, 2007, 110: 1713-1722.
7. Kim Y., Willemze R., Pimpinelli N., Whittaker S. *et ál.* TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the ISCL and the cutaneous lymphoma task force of the EORTC, *Blood*, 2007, 110:479-484.
8. Salhany K.E., Cousar J.B., Greer J.P., Casey T.T. *et ál.* Transformation of cutaneous T-cell lymphoma to large cell lymphoma: a clinicopathologic and immunologic study, *Am. J. Pathol.*, 1988, 132: 265-277.
9. Benner M.F., Willemze R. Bone marrow examination has limited value in the staging of patients with an anaplastic large cell lymphoma first presenting in the skin. Retrospective analysis of 107 patients, *Br. J. Dermatol.*, 2008, 159: 1148-1151.
10. Paulli M., Berti E., Rosso R., Boveri E. *et ál.* CD30/Ki-1-Positive Lymphoproliferative Disorders of the Skin-Clinicopathologic Correlation and Statistical Analysis of 86 Cases: A Multicentric Study From the European Organization for Research and Treatment of Cancer Cutaneous Lymphoma Project Group, *J. Clin. Oncol.*, 1995, 13: 1343-1354.
11. Schwab U., Stein H., Gerdes J., Lemke H. *et ál.* Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed

**CUADRO 4. Tipos histopatológicos de LyP**

	<b>TIPO A</b>	<b>TIPO B</b>	<b>TIPO C</b>
<b>INFILTRADO</b>	Superficial y profundo. Perivascular e intersticial	Superficial	Profundo sin o con escaso compromiso del celular subcutáneo
<b>ARQUITECTURA</b>	Cuneiforme	En banda	Nodular o difuso
<b>Nº DE CÉLULAS GRANDES</b>	Escasas	Ausentes o escasas	Más del 75% y con atipia nuclear
<b>OTRAS CÉLULAS EN EL INFILTRADO</b>	Linfocitos pequeños, neutrófilos, eosinófilos	Linfocitos pequeños y medianos con escaso epidermotropismo. Menos frecuente neutrófilos y eosinófilos	Linfocitos pequeños escasos, neutrófilos y eosinófilos
<b>IHQ</b>	CD2,3,5,45Ro+ CD4, CD30++ CD8- CD15, EMA-	CD3+ CD4+, CD30-/+ CD8-	CD2,3,5,45Ro+ CD4, CD30++ CD8- CD15, EMA-
			Requiere correlación clinicopatológica para un correcto diagnóstico

- cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells, *Nature*, 1982, 299: 65-67.
- Querfeld C., Khan I., Mahon B., Nelson B.P. *et al.* Primary cutaneous and systemic anaplastic large cell lymphoma: clinicopathologic aspects and therapeutic options, *Oncology*, (Williston Park), 2010, 24: 574-587.
  - Abeldaño A., Pelegrina M.P., Neglia V., Kien M.C., *et al.* Linfoma cutáneo de células grandes CD30+. Tratamiento con interferón alfa 2B, *Dermatol. Argent.*, 2003, 9: 268-272.
  - Bekkenk M.W., Geelen F.A.M.J., Van Voorst Vader P.C., Heule F. *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: 3653-3661.
  - Stein H., Foss H.D., Dürkop H., Marafioti T. *et al.* CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features, *Blood*, 2000, 96: 3681-3695.
  - Azcune R., Barbarulo A.M., Gavazza S., Arra A. Linfomas cutáneos de células T, CD30 (+), *Dermatol. Argent.*, 2001, 1: 36-44.
  - Woo D.K., Jones C.R., Vanoli-Storz M.N., Kohler S. *et al.* Prognostic factors in primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: characterization of clinical subset with worse outcome, *Arch. Dermatol.*, 2009, 145: 667-674.
  - Benner M.F., Jansen P.M., Meijer C.J., Willemze R. Diagnostic and prognostic evaluation of phenotypic markers TRAF1, MUM1, BCL2 and CD15 in cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders, *Br. J. Dermatol.*, 2009, 161: 121-127.
  - Kempf W., Kutzner H., Cozzio A., Sander C.A. *et al.* MUM1 expression in cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a valuable tool for the distinction between lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma, *Br. J. Dermatol.*, 2008, 158: 1280-1287.
  - Macaulay W.L. Lymphomatoid papulosis. A continuing selfhealing eruption, clinically benign, histologically malignant, *Arch. Dermatol.*, 1968, 97: 23-30.
  - Drews R., Samel A., Kadin M.E. Lymphomatoid Papulosis and Anaplastic Large Cell Lymphomas of the Skin, *Semin. Cutan. Med. Surg.*, 2000, 19: 109-117.
  - Liu H.L., Hoppe R.T., Kohler S., Harvell J.D. *et al.* CD30 cutaneous lymphoproliferative disorders: The Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2003, 49: 1049-1058.
  - Gallardo F., Costa C., Bellosillo B., Solé F. *et al.* Lymphomatoid Papulosis Associated with Mycosis Fungoides: Clinicopathological and Molecular Studies of 12 Cases, *Acta. Derm. Venereol.*, 2004, 84: 463-468.
  - Zackheim H.S., Jones C., Leboit P.E., Kashani-Sabet M. *et al.* Lymphomatoid papulosis associated with mycosis fungoides: a study of 21 patients including analyses for clonality, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2003, 49: 620-623.
  - El Shabrawi-Caelen L., Kerl H., Cerroni L. Lymphomatoid papulosis: reappraisal of clinicopathologic presentation and classification into subtypes A, B, and C, *Arch. Dermatol.*, 2004, 140: 441-447.
  - Basarab T., Fraser-Andrews E.A., Orchard G., Whittaker S. *et al.* Lymphomatoid papulosis in association with mycosis fungoides: a study of 15 cases, *Br. J. Dermatol.*, 1998, 139: 630-638.
  - Ponte P., Serrão V., Viana I., Vale E. *et al.* Borderline CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorder: report of a case with expression of cytotoxic markers and response to clarithromycin, *J. Cutan. Pathol.*, 2011, 38: 301-305.
  - Arulogun S.O., Prince H.M., Ng J., Lade S. *et al.* Long-term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma and large cell transformation, *Blood*, 2008, 112: 3082-3087.
  - Diamandidou E., Colome-Grimmer M., Fayad L., Duvic M. *et al.* Transformation of mycosis fungoides/Sézary syndrome: clinical characteristics and prognosis, *Blood*, 1998, 92: 1150-1159.
  - Edinger J.T., Clark B.Z., Pucevich B.E., Geskin L.J. *et al.* CD30 expression and proliferative fraction in nontransformed mycosis fungoides, *Am. J. Surg. Pathol.*, 2009, 33: 1860-1868.
  - Vergier B., De Muret A., Beylot-Barry M., Vaillant L. *et al.* Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas, *Blood*, 2000, 95: 2212-2218.