

Linfoma cutáneo paniculitoide de células T asociado a síndrome hemofagocítico, a propósito de un caso

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with haemophagocytic syndrome, about a case

Ana Paula Giraldo¹, Delsy Yurledy del Río², Ana Cristina Ruíz³

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia
2. Médica dermatóloga, Hospital Pablo Tabón Uribe, Medellín, Colombia
3. Médica dermatopatóloga; docente, Universidad CES, Hospital Pablo Tabón Uribe, Medellín, Colombia

RESUMEN

El linfoma cutáneo de células T hace parte de las neoplasias linfoides crónicas, que pueden afectar múltiples órganos, además de la piel. La forma subcutánea (paniculitoide) comprende sólo el 1 % de los casos y su presentación es variable.

Se presenta el caso de una mujer de 16 años, con un año de evolución de fiebre intermitente, pérdida de peso, diaforesis y lesiones induradas en la piel. En el examen físico presentaba múltiples placas difusas, eritemato-violáceas y de consistencia dura, en el tronco, los muslos y los antebrazos. Se tomó biopsia de piel para estudio con hematoxilina y eosina, inmunohistoquímica y 'clonalidad' de linfocitos, confirmándose el diagnóstico de linfoma subcutáneo paniculítico de células T. Asociados a este cuadro clínico, la paciente presentaba criterios para síndrome hemofagocítico, por lo que se inició manejo con poliquimioterapia y se obtuvo mejoría clínica.

PALABRAS CLAVE: linfoma cutáneo de células T, panniculitis, síndrome de activación macrofágica.

SUMMARY

Cutaneous T cell lymphoma is part of the chronic lymphocytic neoplasms and could affect skin and some other organs. The subcutaneous form (panniculitis) comprises only 1% of cases and the presentation is variable. We present the case of a 16-year-old woman with a 1 year history of intermittent fever, weight loss, sweating and indurated skin lesions. At the physical examination she presents diffuse, hard and erythematous nodules on trunk, thighs and forearms. With these findings skin biopsy is taken for histological studies, immunohistochemistry and molecular analysis, reporting subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. Associated with that, the patient presents criteria for hemophagocytic syndrome, so begins polychemotherapy management with improved disease.

KEY WORDS: T- cell lymphoma, panniculitis, macrophage activation syndrome.

Correspondencia:

Ana Paula Giraldo

Email:

paula88_2@hotmail.com

Recibido: 9 de julio de 2015

Aceptado: 23 de diciembre de 2015

No se reportan conflictos de interés.



FIGURAS 1 Y 2. Placas eritemato-violáceas, difusas en abdomen y muslos.

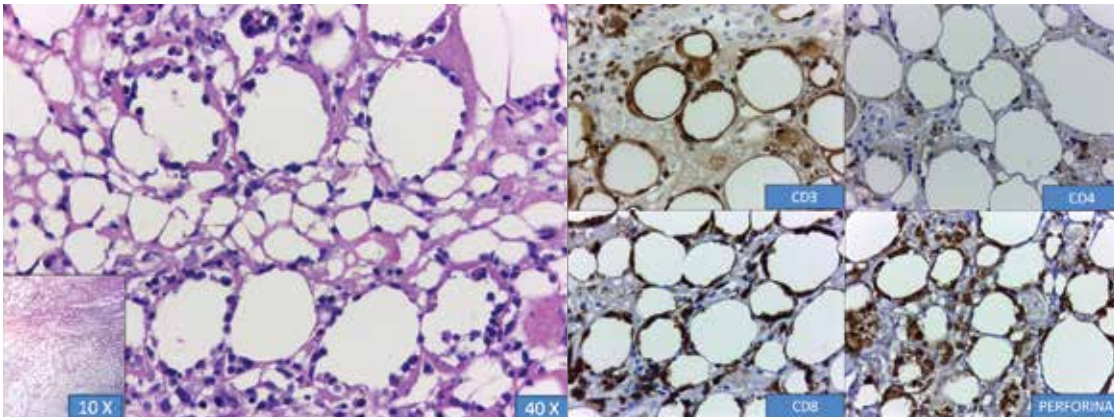


FIGURA 3. A menor aumento (10X) se observa un infiltrado linfoide que rodea los adipocitos, y a mayor aumento (40X) se observa la disposición de estos en forma de "anillo". Hematoxilina y eosina.

FIGURA 4. Se observa la presencia de CD3, alteración de la relación CD4 sobre CD8 y reacción para la perforina. Inmunohistoquímica, 100 x.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de 16 años de edad, con un cuadro clínico de un año de evolución de fiebre intermitente, pérdida de peso, diaforesis nocturna y lesiones en piel que se iniciaron en la región inguinal y posteriormente se extendieron a abdomen y antebrazos. Había sido tratada previamente como una paniculitis lobulillar con esteroides sistémicos, con persistencia de los síntomas.

En el examen físico se observaban múltiples placas difusas, eritemato-violáceas y de consistencia dura en el abdomen, la región submamaria, la espalda y los muslos; en el brazo y en el antebrazo derecho, presentaba nódulos (FIGURAS 1 Y 2). Asociada al cuadro clínico, tenía alopecia difusa.

Con base en estos hallazgos, se tomó una biopsia de piel en la cual no se observaron cambios en la epidermis ni en la dermis. Los principales hallazgos estuvieron en el tejido celular subcutáneo, donde se observó extensa necrosis y proliferación de linfocitos de tamaño intermedio e hiper cromáticos, los cuales rodeaban los adipocitos (con disposición en "anillo") (FIGURA 3) y numerosos histiocitos fagocitando detritos celulares y eritrocitos (leucofagocitosis y eritro fagocitosis). El infiltrado linfoide era predominantemente de células T con expresión de CD3, con un franco predominio de CD8 sobre CD4 y reacción a la perforina (FIGURA 4). No hubo expresión de CD56.

Se realizó estudio de 'clonalidad' (*clonality assay*) de linfocitos en el bloque de parafina de la biopsia, y se demostró un rearreglo monoclonal del TCR (*T cell re-*

ceptor) y, además, en sangre periférica se hizo estudio de 'clonalidad' α/β de células T de tipo paniculítico, en el cual se reportaron linfocitos T doblemente negativos para TCR α/β positivos. los cultivos y las tinciones especiales para hongos y micobacterias se informaron como negativos, y también se hicieron estudios para *Histoplasma* sp., *Brucella* spp. y virus de Epstein-Barr, los cuales fueron negativos.

En vista de la sintomatología sistémica, se solicitaron exámenes paraclínicos, y se encontró una prueba de Coombs directa positiva, la ferritina mayor de 2.000 $\mu\text{g/l}$, y elevación de la proteína C reactiva, de la velocidad de sedimentación globular, de los triglicéridos y de la vitamina B₁₂, y alteración de las pruebas de función hepática. Con una alta sospecha de síndrome hemofagocítico, se solicitó aspirado de médula ósea el cual finalmente confirmó el diagnóstico. Se inició manejo con poliquimioterapia (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) con mejoría del cuadro clínico, pero con recaída a los pocos meses, por lo cual requirió aumento de los inmunosupresores y se consideró la posibilidad de un trasplante de médula ósea.

DISCUSIÓN

El linfoma subcutáneo de células T de tipo paniculitis hace parte de las neoplasias linfoides cutáneas primarias crónicas^{1,2}. Cabe destacar que otros linfomas T o B, primarios o secundarios, pueden comprometer el tejido celular subcutáneo, siendo necesaria la estricta clasificación y diferenciación con el verdadero linfoma T subcutáneo paniculitoide.

Los primeros reportes de esta entidad se iniciaron en los 90, momento en el cual se describió como un tipo de linfoma cutáneo con características histopatológicas que simulan una paniculitis, y frecuentemente asociado a síntomas sistémicos, como el síndrome hemofagocítico, con un curso clínico agresivo³. En el 2008, la Organización Mundial de la Salud definió esta entidad como un linfoma de células T citotóxicas con fenotipo α/β que infiltra exclusivamente el tejido celular subcutáneo y está compuesto por linfocitos atípicos de tamaño variable, típicamente con cariorexis y necrosis grasa^{3,5}. La etiopatogenia de esta entidad permanece desconocida; se cree que un proceso autoinmunitario, en particular, el lupus eritematoso sistémico (presente hasta en el 20 % de los pacientes)⁵ puede encontrarse en un numeroso grupo de pacientes e, incluso, se ha encontrado asociación con el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), como el etanercept, después del trasplante alogénico de médula ósea y el trasplante cardíaco⁵.

También, se ha reportado que podrían estar involu-

crados factores ambientales (físicos, químicos y biológicos), como en la mayoría de neoplasias⁶.

Su presentación es variada y el rango de edad es amplio, aunque es raro en niños, con un promedio de edad de 39 años³. En algunas series se demuestra un ligero predominio en el sexo femenino¹, pero la mayoría no reportan diferencias entre los sexos³.

Clínicamente se caracteriza por nódulos, placas eritematosas y tumores en las extremidades (principalmente inferiores) y en el tronco, aunque pueden comprometer la cara y el cuello^{1,3,7}. Pueden presentarse, además, lesiones atípicas, como placas alopecicas o úlceras⁸.

Los síntomas sistémicos están presentes en una minoría de pacientes, siendo los más importantes la fiebre, los escalofríos, el malestar general y la pérdida de peso (simulando enfermedades reumatológicas). Incluso, puede haber compromiso sistémico grave como el síndrome hemofagocítico, hasta en 32 % de los casos¹; no obstante, se presenta más frecuentemente en estadios tardíos de la enfermedad y rara vez como parte de las manifestaciones iniciales⁵. El síndrome hemofagocítico se caracteriza por la activación de histiocitos como reacción al aumento del factor de necrosis tumoral alfa, el interferón gamma, el factor estimulante de colonias de granulocitos y una infiltración histiocitaria de múltiples órganos, la cual lleva a hepatoesplenomegalia con elevación de las enzimas hepáticas, linfadenopatías, aumento de los reactantes de fase aguda (ferritina, PCR, VSG) e infiltración de la médula ósea⁸. El síndrome hemofagocítico se considera un factor de pobre pronóstico con altas tasas de mortalidad^{3,9}.

La diseminación ganglionar y a órganos viscerales es rara, pero puede presentarse en los estadios tardíos de la enfermedad¹. Histológicamente se caracteriza por infiltrados nodulares densos o difusos, de linfocitos pequeños y medianos, confinados al tejido celular subcutáneo con un patrón de paniculitis lobulillar, por lo que en sus fases iniciales puede confundirse con entidades benignas¹. Típicamente, no se encuentra presente el epidermotropismo y las células neoplásicas en el tejido celular subcutáneo se organizan en pequeños nidos o como unidades solitarias alrededor de los adipocitos (también llamado "anillado de adipocitos"). La necrosis puede ser muy prominente e, incluso, en ocasiones puede ocultar las características histológicas específicas, caso en el cual deben tenerse en cuenta los agregados pequeños de células atípicas entre las áreas de necrosis⁵.

La inmunohistoquímica puede facilitar la tipificación de cada entidad¹⁰, mostrando un fenotipo de células T citotóxicas α/β neoplásicas βF1^+ (marcador del TCR- β esencial en el diagnóstico), CD3^+ , CD8^+ y CD4^- . Una tinción negativa para TCR- γ puede ser de ayuda en casos

en los cuales el TCR- β se encuentre débilmente positivo.

Los marcadores de citotoxicidad se encuentran siempre en estos casos (antígeno T intracelular-1, granzima B, perforina), pero el CD56 se encuentra negativo⁵.

Los estudios moleculares muestran un rearrreglo monoclonal en la mayoría de los casos.

El diagnóstico diferencial de esta entidad es en ocasiones difícil por la atípica localización del infiltrado linfocítico, además de la clínica inespecífica y la presencia de síntomas sistémicos, por lo que se deben excluir siempre las panculitis reactivas o las formas autoinmunitarias, como la panculitis lúpica y la dermatomiositis.

En cuanto a la panculitis lúpica, en ocasiones es complicado excluir una u otra entidad, ya que pueden coexistir y su presentación clínica es generalmente difícil de diferenciar; algunas claves que ayudan en su diferenciación en la biopsia, son la presencia de células plasmáticas en la panculitis lúpica y los agregados nodulares de células B que forman centros germinales en la periferia de los lóbulos, mientras que, en los estudios moleculares, en el linfoma T subcutáneo paniculitoide se evidencia, la mayoría de las veces, la presencia de un rearrreglo clonal⁵.

El tratamiento de este linfoma está basado en el fenotipo y en la agresividad de la enfermedad. De esta forma, la mayoría de veces es suficiente el manejo con esteroides sistémicos a dosis diarias de 1 mg/kg o, en casos seleccionados, puede combinarse con hidroxicloroquina o colchicina con adecuada reacción terapéutica¹¹; se han reportado también casos de reacción terapéutica completa y largas tasas de remisión, con ciclosporina como monoterapia o en combinación con metotrexato¹².

En las formas agresivas, resistentes o asociadas al síndrome hemofagocítico, se hace necesario el manejo poli-quimioterapéutico y con radioterapia, con el cual se obtiene una adecuada reacción terapéutica solo en la mitad de los casos. El tratamiento se basa en la aplicación de prednisona, doxorubicina, ciclofosfamida y vincristina. Más recientemente, se ha sugerido la adición de alemtuzumab para mejorar las tasas de recurrencia¹. En casos resistentes al tratamiento, el trasplante alogénico de médula ósea puede ser de utilidad, aunque se ha reportado una tasa de supervivencia de tan sólo dos años y debe reservarse únicamente para la enfermedad progresiva con afección extracutánea¹.

El pronóstico de la entidad es variable; sin embargo, el linfoma cutáneo paniculitoide de células T se considera una entidad lentamente progresiva, con buen pronóstico y supervivencia a cinco años de más del 50 %, pero, cuando se asocia con el síndrome hemofagocítico, el pronóstico es desalentador¹⁻⁵.

CONCLUSIÓN

El linfoma cutáneo paniculitoide de células T es una forma rara de linfoma, en ocasiones agresiva, que tiene ciertas dificultades diagnósticas, por lo cual se debe tener siempre presente entre los diagnósticos diferenciales de las lesiones nodulares subcutáneas asociadas a síntomas sistémicos. Aunque la forma de progresión lenta es la más frecuente, cuando se acompaña del síndrome hemofagocítico se puede comprometer la supervivencia del paciente, lo cual hace necesario el tratamiento sistémico con poliquimioterapia e, incluso, puede requerirse un trasplante de médula ósea, con pobre pronóstico a corto plazo.

Agradecimientos

Al Grupo de Hemato-Patología del Hospital Pablo Tobón Uribe, por su oportunidad en el diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Magliano J, Mazzei M, DeBoni D, Martínez M. Linfoma cutáneo de células T paniculítico. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2011;39:220-5.
2. Jiang Q, Xu Y, Li X, Peng Q, Cai H, Wang J. Progressive and painful wound as a feature of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (SPTCL): Report of a case and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8:735-42.
3. Hu Z, Sang H, Deng L, Li Z. Subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma in children: A review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2015;32:526-32.
4. Campo E, Swerdlow S, Harris N, Pileri S, Stein H, Jaffe E. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117:5019-32.
5. Cerroni L. *Skin lymphoma: The illustrated guide*. Fourth edition. Oxford: Wiley-Blackwell; 2014. p. 120-32.
6. Michot C, Costes V, Gerard-Dran D, Guillot B, Combes B, Deure O. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in a patient receiving etanercept for rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol*. 2009;160:889-90.
7. Pérez B, Suárez J. Linfomas cutáneos de células T. Revisión de los aspectos histopatológicos más relevantes. *Rev Esp Patol*. 2004;37:181-94.
8. Parveen Z, Thompson K. Subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma redefinition of diagnostic criteria in the recent World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer Classification for Cutaneous Lymphomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:303-8.
9. Huppmann AR, Xi L, Raffeld M, Pittaluga S, Jaffe ES. Subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma in the pediatric age group: A lymphoma of low malignant potential. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1165-70.
10. Alvela-Suárez L, Novo-Veleiro I, Sabio JM, Jiménez-Alonso J. Linfoma T tipo panculitis en paciente con lupus cutáneo discoide crónico. *Galicía Clin*. 2012;73:37-8.
11. Guenova E, Schanz S, Hoetzenecker W, DeSimone J, Mehra T, Voykov B, et al. Systemic corticosteroids for subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2014;171:891-4.
12. Lee WS, Hwang J-H, Kim MJ, Go S-I, Lee A, Song H-N, et al. Cyclosporine A as a primary treatment for panniculitis-like T cell lymphoma: A case with a long-term remission. *Cancer Res Treat*. 2014;46:312-6.