

## Linfoma primario cutáneo agresivo epidermotrópico de células T citotóxicas CD8 positivo. Caso clínico

MARVILA INTRIAGO B.<sup>1,a</sup>, CAMILA PEÑA O.<sup>1</sup>, ANA MARÍA GRAY H.<sup>1</sup>,  
MARÍA ELENA CABRERA C.<sup>1</sup>, VIRGINIA MARTÍNEZ C.<sup>2</sup>

### Primary cutaneous aggressive epidermotropic cytotoxic CD8 positive T cell lymphoma. Report of one case

*Primary cutaneous aggressive epidermotropic cytotoxic CD8 positive T cell lymphoma, is an uncommon disease, with an aggressive clinical behavior. Differentiation with other types of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) that express a CD8+ cells, is based only on clinical grounds and in certain morphological characteristics, such as a marked epidermotropism with squamous cell necrosis. We report a 50-year-old male presenting with painless cutaneous lesions appearing in trunk, limbs, scalp and face, suggestive of cutaneous lymphoma. He was admitted to the hospital in bad conditions, with confluent papules and tumors, some of them ulcerated and with foul smelling honey-colored crusts, involving the complete body surface. Cutaneous biopsy demonstrated a CD8 positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphoma. He was treated with chemotherapy with an excellent initial response, but cutaneous lesions reappeared after four cycles. He did not respond to rescue chemotherapy and died seven months after diagnosis.*

(Rev Med Chile 2012; 140: 368-372).

**Key words:** Antineoplastic protocols; Epidermis; Primary cutaneous CD8+ lymphoma.

<sup>1</sup>Sección Hematología  
Hospital del Salvador.  
Santiago de Chile.

<sup>2</sup>Instituto Anatomía  
Patológica.

<sup>a</sup>Becario de Hematología.

Recibido el 23 de diciembre  
de 2010, aceptado el 18 de  
octubre de 2011.

Correspondencia a:  
Dra. María Elena Cabrera C.  
Sección Hematología  
Hospital de Salvador.  
Santiago de Chile.  
Teléfono: 575 3583  
E-mail: mecabrera@vtr.net

La mayoría de los linfomas cutáneos T tienen un fenotipo CD4+ y presentan un curso relativamente indolente. En raros casos se presenta un fenotipo CD8+. Existe un grupo de curso clínico indolente y otro muy agresivo. La clasificación de los linfomas cutáneos primarios publicada el año 2005, fue un consenso entre las clasificaciones de EORTC y WHO y constituyó un ordenamiento necesario para este heterogéneo grupo de enfermedades<sup>1</sup>. Luego la WHO en su edición 2008 de tumores hematopoyéticos y linfoides, incluyó los linfomas cutáneos primarios, dentro de las neoplasias maduras T y NK<sup>2</sup>. Hay 3 subtipos de linfoma T periférico primario cutáneo, subtipos raros: linfoma cutáneo primario T gamma-delta, linfoma primario cutáneo epidermotropo T cito-

tóxico agresivo CD8+ y linfoma cutáneo primario T, CD4+ de células pequeñas/medianas. Las dos últimas consideradas aún entidades provisionales.

El linfoma primario cutáneo epidermotropo T citotóxico agresivo CD8+, constituye menos del 1% de los linfomas primarios de la piel, ocurre principalmente en adultos entre los 40 y los 60 años, es 2,2 veces más frecuente en el sexo masculino y no existen factores predisponentes conocidos. En 1999, Berti y cols. describieron 8 de 17 casos de linfomas cutáneos T epidermotropo CD8 positivo, como una entidad diferente<sup>3</sup>. La presentación clínica es de extrema agresividad, con pápulas generalizadas, nódulos y tumores con ulceración central, progresión a sitios poco frecuentes como pulmón, testículo o sistema nervioso central, sin

compromiso ganglionar y una corta sobrevida, a pesar de quimioterapia sistémica<sup>2-5</sup>. La sobrevida media es de 32 meses. La histología muestra un infiltrado de células pleomórficas de mediano a gran tamaño, con una epidermis acantótica o atrófica, ampollas intraepidérmicas y necrosis. Hay marcado epidermotropismo. Puede haber invasión y destrucción de anexos cutáneos, al igual que angioinvasión. Las células neoplásicas expresan CD3, CD8, CD45 RA, bF1 y TIA1, y son negativas para CD45RO, CD2, CD4, CD5 y CD7. Las células neoplásicas T muestran reordenamiento clonal del gen que codifica el receptor de células T (TCR). No se asocia con virus Epstein Barr.

Se presenta el caso clínico de un paciente con una evolución clínica agresiva característica, que ingresó con lesiones cutáneas generalizadas de rápida instalación, respondió transitoriamente a quimioterapia, con progresión durante tratamiento.

### Caso clínico

Paciente de 50 años, proveniente de Copiapó, con antecedentes de tabaquismo activo (30 paquetes/año). En julio de 2009 presentó lesiones cutáneas, indoloras, inicialmente en extremidad superior derecha, luego en dorso, cara, cuero cabelludo, tronco y extremidades inferiores, por lo que consultó a dermatólogo, quien diagnosticó pitiriasis rubra, recibió prednisona 60 mg/día y retinoides hasta el 10 de septiembre de 2009. Por progresión y agravamiento de su cuadro, se hospitalizó en Copiapó, le realizaron biopsia de piel el 25 de septiembre de 2009 sugeriendo de linfoma cutáneo

El 23 de octubre de 2009, fue trasladado al Hospital del Salvador, para manejo en centro de mayor complejidad. Ingresó en malas condiciones, taquicárdico, afebril, con dolor EVA 8/10, lesiones de la piel constituidas por pápulas y tumores con tendencia a confluir, algunas ulceradas, costras melicéricas con secreción de mal olor, que comprometían toda la superficie corporal, incluido cuero cabelludo, respetando sólo manos, pies, genitales y mucosas (Figuras 1 y 2). Se trasladó a la Unidad de Cuidados Intermedios por la extensión de las lesiones e importante pérdida de la barrera cutánea, riesgo de sepsis, probables alteraciones electrolíticas y necesidad de manejo de paciente crítico, se instaló vía venosa central, requirió

hidratación endovenosa generosa, electrolitos, antibióticos y analgésicos incluida morfina. Los exámenes de laboratorio incluyendo hemograma, electrolitos, función hepática y renal, uricemia, LDH y b2-microglobulina fueron normales. Proteína C reactiva 147 mg/L (0,1-8,2) proteinemia total 4,3 g/dL, albúmina 1,7 g/dL, electroforesis de proteínas, leve aumento de alpha 2 y beta-globulinas, y cuantificación de inmunoglobulinas normales. Serología para VHB, VHC, HTLV-1 y VIH fueron negativas. Estudio de citometría de flujo de líquido de las flictenas de la piel mostró linfocitos policlonales. *Scanner* de cuello, tórax, abdomen y pelvis normales. La biopsia de piel mostró intenso epidermotropismo (Figura 5),



**Figura 1.** Lesiones cutáneas del cuello y tórax constituidas por pápulas y tumores con tendencia a confluir, algunos ulceradas, costrosas.



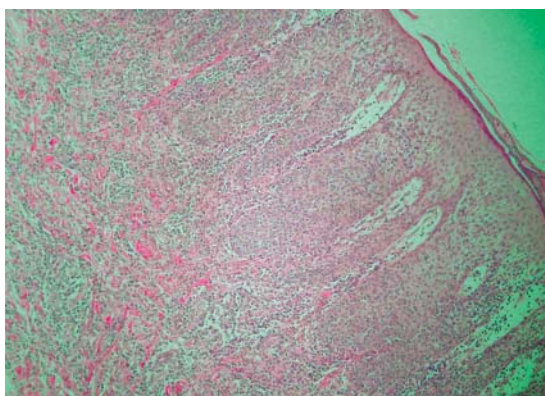
**Figura 2.** Extensas lesiones papulares, tumorales necrosadas y algunas flictenas en antebrazo.



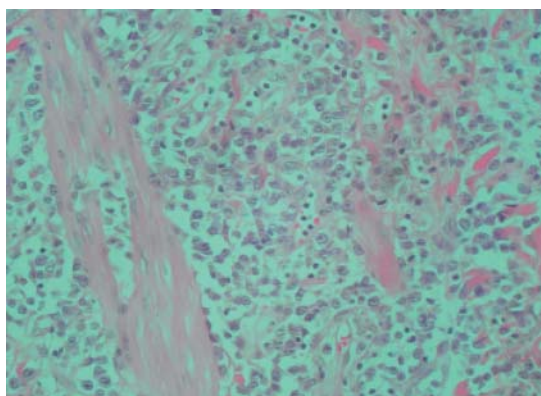
**Figura 3.** Desaparición de todas las lesiones de la piel del tórax después de 2 ciclos de quimioterapia CHOP.



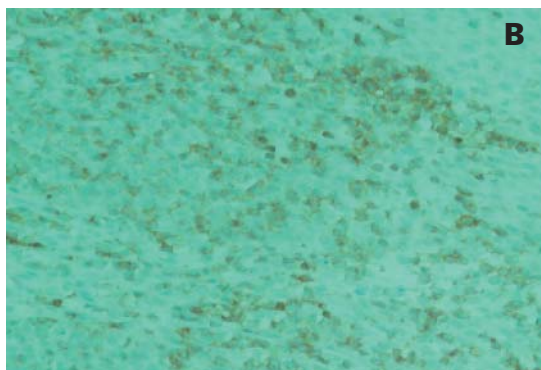
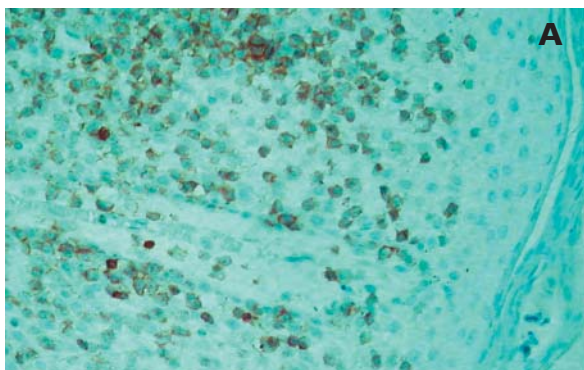
**Figura 4.** Desaparición de las lesiones del antebrazo después de 2 ciclos de quimioterapia CHOP, dejando pigmentación de la piel.



**Figura 5.** Biopsia de piel con intenso epidermotropismo y abundante infiltrado de linfocitos atípicos en la dermis superior. (HE 250 x, aumento original).



**Figura 6.** Biopsia de piel que muestra infiltración de la dermis por células linfoides grandes (HE 400 x).



**Figura 7.** El infiltrado linfoide atípico muestra positividad para CD8 (**A**, 400 x) y CD30 (**B**, 400 x).

dermis infiltrada en forma difusa por población linfoide atípica de gran tamaño, escaso citoplasma y núcleos grandes irregulares, polilobados, cromatina fina, numerosos nucléolos, elevada tasa mitótica y frecuente apoptosis (Figura 6). El estudio de inmunohistoquímica reveló positividad intensa en células neoplásicas para CD3, CD8 y CD30 (Figura 7) y negatividad para CD56, CD4, CD7 y CD15 y ALK. Conclusión: Linfoma cutáneo T epidermotropo CD8 positivo.

El 30 de octubre de 2009 recibió primer ciclo de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) con excelente respuesta clínica, disminución importante de las lesiones cutáneas, 1 mes después recibió segundo ciclo de quimioterapia. Evolucionó con neutropenia febril de alto riesgo que requirió manejo en aislamiento protector y antibióticos. Fue dado de alta el 02 de diciembre de 2009 en buenas condiciones y en remisión completa de todas las lesiones cutáneas, apreciándose una piel de aspecto acartonado e hiperpigmentada (Figuras 3 y 4). Completó 4 ciclos CHOP en forma ambulatoria (último, 11 de enero de 2010), Sin embargo, inmediatamente después de 4 ciclos, reaparecieron lesiones papulares, algunas ulceradas, que se generalizaron en 4 semanas, sin llegar a necrosarse, catalogándose como recaída intratratamiento. Se realizó un ciclo de quimioterapia de rescate ESHAP (etopósido, metilprednisolona, cisplatino, citarabina) con breve respuesta, falleciendo el 27 de mayo de 2010, 7 meses después del diagnóstico.

## Discusión

El caso presentado constituye el primer reporte de un linfoma primario cutáneo agresivo epidermotropo CD8+ en la literatura chilena. Las características clínicas de extrema agresividad llamaron la atención a su ingreso, como un cuadro desconocido. Sin embargo, la revisión de la histopatología y el cuadro clínico, hicieron evidente la concordancia con los casos descritos por Berti et al hace una década<sup>3</sup>, descrito como cuadro provisional por la clasificación WHO 2008<sup>2</sup>. La refractariedad al tratamiento de esta enfermedad es usual como sucedió en nuestro paciente, incluida la prednisona en dosis altas y quimioterapia de primera y segunda línea. Además fue llamativa la agravación del cuadro con el uso de retinoides,

tal como está descrito con terapias propias de linfomas cutáneos<sup>2,3</sup>. Sólo un caso publicado ha tenido una sobrevida menor al nuestro<sup>6</sup>, aunque la sobrevida media es de 32 meses. Histológicamente, el epidermotropismo es intenso y el tamaño de las células neoplásicas según Berti, puede ser pequeño, mediano o grande. En nuestro caso las células eran de gran tamaño, en concordancia con la agresividad clínica. Diwan e Ivan<sup>7</sup>, en 2009, hacen una revisión de esta enfermedad, destacando sus características inmunohistoquímicas. La positividad de CD3, CD7 y CD8 son la regla, aunque también las células T pueden expresar CD30, como el caso presentado, al igual que el descrito por Magro et al<sup>8</sup>. Estos autores sugieren que los casos de linfoma cutáneo epidermotropo citotóxico CD8 positivo que expresan CD30, podrían ser una variante de curso clínico más agresivo. Por otra parte, Yoshizawa y cols<sup>9</sup>, describieron un caso de curso igualmente agresivo, sobrevida de 7 meses, cuyo fenotipo de las células del linfoma eran CD15 positivo/CD30 negativo, sugiriendo que la expresión de CD15 estaría asociada a agresividad. Sin embargo, nuestro caso tuvo una evolución muy agresiva siendo CD15 negativo. En suma, aún no están completamente definidas las características fenotípicas de este linfoma.

El caso clínico descrito constituye un cuadro característico de un linfoma primario cutáneo agresivo epidermotropo CD8+, de muy corta sobrevida, a pesar de respuesta inicial a quimioterapia.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Referencias

1. Willenze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768-85.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer. Lyon 2008.
3. Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJ, Alessi E, Willemze R. Primary cutaneous CD8 positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behaviour. *Am J Pathol* 1999; 155: 483-92.
4. Lu D, Patel KA, Duvic M, Jones D. Clinical and pa-

- thological spectrum of CD8 positive cutaneous T-cell lymphomas. *J Cutan Pathol* 2002; 29: 465.
5. Marzano AV, Ghislanzoni M, Gianelli U, Caputo R, Alessi E, Berti E. Fatal CD8+ epidermotropic cytotoxic primary cutaneous T-cell lymphoma with multiorgan involvement. *Dermatology* 2005; 211: 281-5.
  6. Benetatos L, Dova L, Baxevanos G, Kolaitis NI, Bourantas KL, Vartholomatos G. Peripheral blood flow cytometry based diagnosis in primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma: implications for more extensive use. *Cytometry B Clin Cytom* 2009; 76: 102-6.
  7. Diwan H, Ivan D. CD8-positive mycosis fungoides and primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8-positive cytotoxic T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol* 2009; 36: 390-2.
  8. Magro CM, Crowson AN, Morrison C, Merati K, Porcu P, Wright ED. CD8+ lymphomatoid papulosis and its differential diagnosis. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 490-501.
  9. Yoshizawa N, Yagi H, Horibe T, Takigawa M, Sugiura M. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma with a CD15(+) CD30(-) phenotype. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 441-2.