

Eritrodermia difusa y crioglobulinemia concomitante con linfoma cutáneo primario anaplásico de células T CD30+, una asociación poco común

Diffuse erythroderma and concomitant cryoglobulinemia with CD30+ primary cutaneous anaplastic lymphoma, a unusual association.

Adriana Zapata-González,¹ Itzel Ariadna Cerón-García,³ Ángela Dayana Williams-Jacquez²

Resumen

ANTECEDENTES: Los trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30+ son un grupo raro de linfoma no Hodgkin extranodal y representan 25% de todos los linfomas cutáneos de células T; el linfoma cutáneo primario anaplásico de células T representa 9% de los casos. La crioglobulinemia es una forma especial de vasculitis sistémica secundaria a la existencia de inmunoglobulinas (Igs) circulantes que se precipitan a temperaturas menores de 37°C y se solubilizan nuevamente con el aumento de la temperatura. Se relacionan con enfermedades autoinmunitarias, infecciones y trastornos linfoproliferativos.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 31 años de edad con antecedente de síntomas por crioglobulinemia y diagnóstico final de linfoma cutáneo primario anaplásico de células T CD30+ (una inusual asociación), de rápida evolución y desenlace fatal.

CONCLUSIONES: Se hace necesaria la publicación de este caso por su rareza y porque su exposición obliga a realizar diagnósticos diferenciales en la práctica clínica.

PALABRAS CLAVE: Linfoma cutáneo; crioglobulinemia; eritrodermia.

Abstract

BACKGROUND: CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders are a rare group of extranodal non-Hodgkin's lymphoma and account for 25% of all cutaneous T-cell lymphomas, with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma being 9% of cases. Cryoglobulinemia is a special form of systemic vasculitis secondary to the presence of circulating immunoglobulins that precipitate at temperatures below 37°C and are solubilized again with the increase in temperature. They are associated with autoimmune diseases, infections and lymphoproliferative disorders.

CLINICAL CASE: A 31-year-old female patient with a history of symptoms due to cryoglobulinemia and a final diagnosis of primary cutaneous anaplastic lymphoma of CD30+ T cells (a unusual association) with rapid evolution and fatal outcome.

CONCLUSIONS: The publication of this case is necessary because of its rarity and because its exposure requires differential diagnoses in clinical practice.

KEYWORDS: Cutaneous lymphoma; Cryoglobulinemia; Erythroderma.

¹ Residente de segundo año de Medicina Interna.

² Anatomopatóloga.

Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Mérida, Yucatán, México.

³ Dermatóloga, Centro Dermatológico de Yucatán, Mérida, Yucatán, México.

Recibido: enero 2019

Aceptado: marzo 2019

Correspondencia

Adriana Zapata González
adrianazg9@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Zapata-González A, Cerón-García IA, Williams-Jacquez AD. Eritrodermia difusa y crioglobulinemia concomitante con linfoma cutáneo primario anaplásico de células T CD30+, una asociación poco común. Dermatol Rev Mex. 2020 marzo-abril;64(2):176-182.

ANTECEDENTES

La eritrodermia se distingue por eritema y escama en más de 90% de la superficie cutánea. El origen neoplásico o paraneoplásico representa en la mayor parte de las series 1% de los casos de eritrodermia.¹ Los linfomas cutáneos de células T representan 25 a 40% de los casos asociados con malignidad.¹ La vasculitis, sin embargo, es una de las enfermedades paraneoplásicas más infrecuentes, especialmente en concomitancia con trastornos linfoproliferativos.² La vasculitis sistémica más comúnmente encontrada en enfermedades linfoproliferativas es la crioglobulinemia. Ésta se define como la existencia de inmunoglobulinas circulantes que precipitan con temperatura menores de 37°C y se disuelven de nuevo al calentarlas.³ El porcentaje de pacientes que padecen síntomas varía de 2 a 50%. Se distingue por la tríada clínica de púrpura, astenia y artralgias. Pueden manifestarse como resultado de la precipitación de las crioglobulinas y la activación inmunitaria del trastorno linfoproliferativo subyacente.⁴

La crioglobulinemia se ha vinculado con gran cantidad de enfermedades, que incluyen, en orden de frecuencia, infecciones, enfermedades autoinmunitarias y neoplasias linfoproliferativas; el linfoma no Hodgkin de células B es la neoplasia más frecuente en la vasculitis crioglobulinémica.⁵

A continuación, comunicamos una manifestación infrecuente de linfoma cutáneo primario anaplásico de células T (PC-ALCL) revelado por eritrodermia y crioglobulinemia.

El reconocimiento de estas enfermedades paraneoplásicas es importante porque pueden ser los primeros signos de malignidad.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 31 años de edad sin antecedentes de importancia que acudió por un cuadro

de cinco meses de evolución caracterizado por artralgias y mialgias de predominio en las rodillas y los codos, así como dermatosis diseminada en la cabeza, el tronco y las extremidades, constituida por pápulas de aspecto liquenoide, violáceas, que confluían formando placas, muy pruriginosas. Refirió pérdida de peso no intencionada de aproximadamente 10 kg. Un mes previo a su ingreso la paciente sufrió disminución de la agudeza visual en el ojo derecho acompañada de miodesopsias. Con la orientación de una vasculitis cutánea, recibió de forma externa azatioprina 50 mg y prednisona 200 mg al día, que se suspendió gradualmente con exacerbación de la dermatosis; se agregaron úlceras en los pulpejos de ambas manos, así como aumento del dolor articular que impedía la deambulación. Se realizó una primera biopsia cutánea durante el tratamiento inmunosupresor, que reportó dermatitis crónica superficial y profunda perianexial y perivascular con atrofia epidérmica.

En la exploración física encontramos a la paciente con composición endomórfica, orientada, pupila derecha hiporrefléctica, mucosas deshidratadas, apertura bucal limitada. Se encontró una dermatosis diseminada en la cabeza, el tronco y las extremidades con tendencia a la generalización, constituida por placas infiltradas confluentes que adoptaban un aspecto empedrado, bordes bien definidos e irregulares, de coloración violáceo, que no desaparecían a la digitopresión, y en algunas áreas con descamación; las extremidades superiores con isquemia digital en el segundo, tercer y cuarto dedos izquierdos, así como en el cuarto y quinto dedos derechos, fuerza muscular conservada, pulso presente (**Figuras 1 a 4**). No se encontraron organomegalias o linfadenopatías.

En los estudios paraclínicos destacó la existencia de anemia normocítica hipocrómica, gasometría inicial con hiperlactatemia (6.20 mmol/L) DHL 1897 U/L, Ca corregido con albúmina 11.8 mg/dL, β -2-microglobulina 7.37 mg/L,



Figura 1. Eritema y descamación generalizados en la cara.



Figura 2. Eritema y descamación generalizados en el tronco.



Figura 3. Necrosis en los pulpejos.

VSG, ferritina y procalcitonina dentro de límites normales. PTH 4.3 pg/mL y 25-(OH)D < 8.00. La paciente ingresó para abordaje diagnóstico como eritrodermia adquirida a descartar un síndrome linfoproliferativo. Una segunda biopsia reportó hiperqueratosis, acantosis irregular moderada con exocitosis moteada. En la dermis superficial se observó un denso infiltrado linfocítico que mostraba hiper cromatismo y cierto grado de pleomorfismo nuclear (**Figuras 5 y 6**). La inmunohistoquímica reportó positividad para anticuerpos CD3, CD4 y CD30 > 75%, así como Ki67+. Anticuerpos CD8, CD 20, antígeno de membrana epitelial y ALK-1 negativos (**Figuras 7 y 8**). Los datos histológicos

e inmunohistoquímicos fueron concordantes con linfoma de células T anaplásico de células grandes primario cutáneo. Se realizó tomografía simple y contrastada de cuello, tórax, abdomen,



Figura 4. Livedo reticularis.

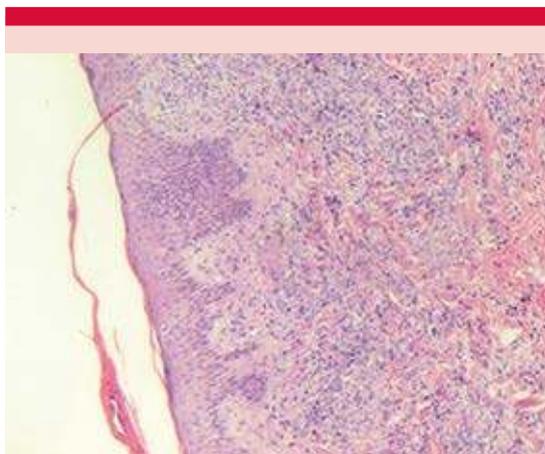


Figura 5. Dermis superficial y profunda con infiltrado linfocitoide difuso.

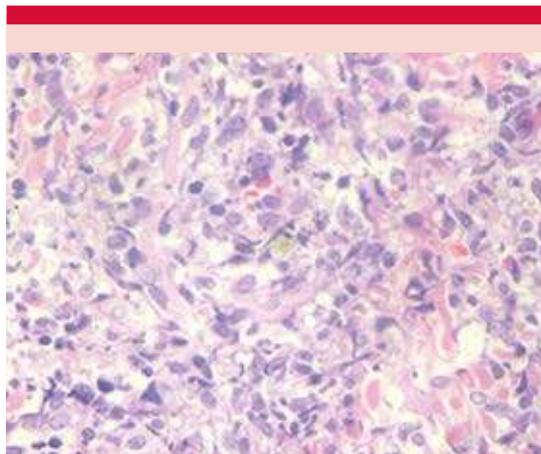


Figura 6. Linfocitos neoplásicos con núcleos grandes, irregulares, hendidos de cromatina granular nucléolo evidente. Mitosis frecuentes.

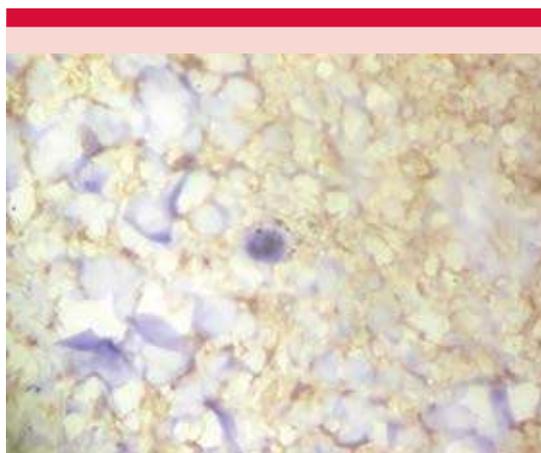


Figura 7. Inmunomarcación con CD-30 positivo en la membrana celular en linfocitos neoplásicos.

inmunofenotipo, así como frotis de sangre periférica para descartar afección sistémica, que se encontraron sin alteraciones. Se recabaron autoanticuerpos, se encontró anti jo-2, ANA, anti-dsDNA negativos, crioglobulina positiva y normocomplementemia. Factor reumatoide negativo. Anticuerpos anti-VIH y antiviruses de hepatitis B y C negativos. Se administraron pulsos de metilprednisolona 1 g cada 24 horas durante tres días, sin alivio del cuadro clínico. La paciente evolucionó tórpidamente; en el día 4 de estancia intrahospitalaria padeció hipoten-

sión y déficit neurológico. Se realizó protección avanzada de la vía aérea y se inició manejo de sepsis con tratamiento antibiótico de amplio espectro, identificando crecimiento en hemocultivo para *Staphylococcus aureus* sensible a oxacilina. Se recabó nueva procalcitonina de

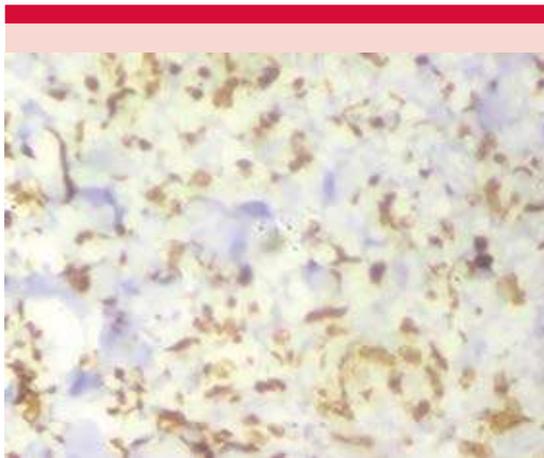


Figura 8. Inmunomarcación con KI-67 (marcador de proliferación celular) con positividad nuclear en 50% de los linfocitos neoplásicos.

26.1 ng. A pesar del tratamiento, la paciente tuvo choque séptico resistente, se agregó vasopresina e hidrocortisona; sin embargo, no tuvo respuesta. La paciente falleció al día 12 en la unidad de cuidados intensivos.

DISCUSIÓN

Los trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30+ son un grupo raro de linfoma no Hodgkin extranodal y representan 25% de todos los linfomas cutáneos de células T. De acuerdo con la clasificación de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer de la OMS, la papulosis linfomatoide y el linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes conforman este grupo, este último representa 9% de los casos.⁶

Se manifiesta comúnmente como nódulos tumorales únicos, placas o pápulas; sin embargo, puede ocurrir afectación cutánea generalizada y ulceraciones incluso en 20% de los casos, lo que conlleva peor pronóstico.⁶ En términos histológicos, se caracteriza por denso infiltrado

de linfocitos de gran tamaño compuesto por células grandes con citomorfología anaplásica con alta actividad mitótica. Por definición, el CD30 debe expresarse al menos en 75% de los linfocitos aberrantes. El epiermotropismo suele estar ausente o ser sutil.⁷ A diferencia del linfoma anaplásico sistémico, en el cutáneo raramente encontramos la expresión del antígeno de membrana epitelial y de la proteína cinasa ALK. Para la exclusión de S-ALCL se requiere realizar estadificación completa, sin ser necesario el aspirado de médula ósea, en caso de que los estudios de imagen sean negativos, como ocurrió en este caso.⁷

La supervivencia a cinco años para la etapa temprana de linfoma cutáneo primario anaplásico de células T varía entre 90 y 97.5% en la enfermedad T1, 93% en T1 y T2 combinado y 77% en T3. Sin embargo, la extensión general de las lesiones cutáneas se correlaciona de forma independiente con peor pronóstico.⁸

En este caso nos encontramos ante la peculiar manifestación clínica en la que hubo síntomas por crioglobulinemia previamente a la aparición de eritrodermia secundaria a linfoma cutáneo primario anaplásico de células T. De igual forma, se manifiesta en ausencia del virus de la hepatitis C como es habitual en los pacientes en quienes coexisten crioglobulinemia y síndrome linfoproliferativo, tal es el caso reportado por Kawakami (2004) de un paciente anciano con antecedente de crioglobulinemia secundario a virus de hepatitis C y la posterior aparición de linfoma cutáneo primario anaplásico de células T tratado con quimioterapia sistémica.⁹

Entre las manifestaciones clínicas destacan las cutáneas; en orden de frecuencia se encuentran: púrpura (que se reporta desde 55 hasta el 100% de los casos, generalmente es leve, intermitente y de alivio espontáneo), livedo reticularis, úlceras y gangrena.¹⁰

Los síntomas vasomotores, como el fenómeno de Raynaud, neurológicos, musculoesqueléticos y la afección renal constituyen el amplio espectro clínico.

Los cánceres hematológicos representan menos de 25% de todos los casos de crioglobulinemia.¹⁰ Sidana y su grupo reportaron en la serie más grande de pacientes con crioglobulinemia tipo I asociación en 94% con trastornos linfoproliferativos, los más comunes fueron gammapatía monoclonal no especificada, seguida de mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldenström.¹¹

En México, en una serie retrospectiva realizada por Rangel (2016) en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, se describieron las características de 116 pacientes con crioglobulinemia; en 35% de los pacientes se encontró asociación con neoplasias hematológicas, específicamente linfoma no Hodgkin de zona marginal de bajo grado y con un linfoma con características intermedias entre linfoma difuso de células B grandes y linfoma de Burkitt. En este mismo estudio encontraron que 27% de los pacientes tenía manifestaciones cutáneas, la púrpura fue la más frecuente en 87% de los casos, seguida del fenómeno de Raynaud y úlceras cutáneas en 6%,¹² Esto concuerda con lo encontrado en otras series. Foessel y su grupo (2015), en su serie de 33 pacientes con crioglobulinemia sin VHC, reportaron cuatro casos relacionados, las neoplasias encontradas fueron linfoma no Hodgkin de células B, linfoma angioinmunoblástico de células T y linfoma MALT.¹³

Si bien se relaciona con hemopatías malignas linfoides B, se han descrito en la bibliografía casos previos relacionados con estirpe de células T, específicamente linfoma angioinmunoblástico de células T y trastorno de reorganización de células T clonales.¹⁴

A nuestro saber, éste es el primer caso reportado de un linfoma anaplásico cutáneo primario de células grandes y crioglobulinemia concomitante.

En el caso comunicado en este artículo, fue llamativa la existencia de síntomas constitucionales, neurológicos y cutáneos no explicados por la neoplasia encontrada. Sin embargo, debido a la rara asociación, no es del todo imposible descartar la existencia de otra enfermedad hematolinfoidea de estirpe B que contribuya a la crioglobulinemia. Se han reportado cinco casos de linfoma cutáneo primario anaplásico de células T concomitante con otras neoplasias hematológicas, cuatro casos de leucemia linfocítica crónica y un caso de síndrome mielodisplásico.¹⁵ En este caso no hubo anomalías en el examen físico o estudios de imagen que hicieran sospechar infiltración. Sin embargo, el aspirado de médula ósea no se realizó.

De igual forma, no se realizó ningún tipo de inmunofijación para determinar el tipo de crioglobulina, por lo que se desconoce el carácter monoclonal o policlonal; sin embargo, se sabe que la tipo I se relaciona principalmente con trastornos hematológicos.

Este caso demuestra que las neoplasias linfoides asociadas con microglobulinemia son muy diversas. Por ello, es difícil que exista una estrategia diagnóstica única.

Recomendamos considerar a la crioglobulinemia diagnóstico diferencial de lesiones ulceradas o vasculíticas y, a su vez, recordar las neoplasias hematológicas como causa de la misma.

Se hace necesaria la publicación de este caso por su rareza y porque su exposición obliga a realizar diagnósticos diferenciales en la práctica clínica. El conocimiento de esta entidad debe motivar al dermatólogo, así como al internista, hematólogo,

oncólogo y a los médicos de atención primaria, donde el diagnóstico temprano cobra primordial importancia. Es, pues, de interés en general para la comunidad médica y, sobre todo, para el personal en formación.

REFERENCIAS

- Maldonado CA, Orozco AP Abordaje diagnóstico de la eritrodermia en el adulto. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2017;55(3):353-360.
- Wooten MD, Jasin HE. Vasculitis and lymphoproliferative diseases. *Sem Arthr Rheum* 1996;26(2):564-574. [https://doi.org/10.1016/S0049-0172\(96\)80044-8](https://doi.org/10.1016/S0049-0172(96)80044-8).
- Saadoun D, Desbois AC. Vasculitis crioglobulinémicas. *EMC-Tratado de Medicina* 2015;19(4):1-7. Doi : 10.1016/S1636-5410(15)74692-1.
- Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18(1):54-63. DOI: 10.1097/01.bor.0000198002.42826.c2.
- Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P, Crecel R, Piette JC, et al. Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med* 2006;166(19):2101-2108. doi:10.1001/archinte.166.19.2101.
- Werner K, Katrin K. Cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders—clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Sem Cutan Med Surg* 2018;37:24-29. doi: 10.12788/j.sder.2018.001.
- Brown RA, Fernandez S, Kim J. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *J Cutan Pathol* 2017;44(6):570-577. doi: 10.1111/cup.12937.
- Wieser I, Tetzlaff MT, Torres CA, Duvic M. Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14(8):767-782. doi: 10.1111/ddg.13117.
- Kawakami T, Soma Y, Kaminishi K, Kimura S, Tutumi Y, et al. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma in an elderly patient with cryoglobulinaemic hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol* 2004;151(4):941-943. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.06232.x.
- Muchtar E, Magen, H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood* 2017;129(3):289-298. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-719773>.
- Sidana S, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, et al. Clinical presentation and outcomes of patients with type 1 monoclonal cryoglobulinemia. *Am J Hematol* 2017;92(7):668-673. doi: 10.1002/ajh.24745.
- Rangel J. Características clínicas, serológicas y factores etiológicos de 116 pacientes con crioglobulinemia en un centro de tercer nivel en México (tesis de posgrado) Universidad Autónoma de México. Ciudad de México, México, 2016.
- Foessel L, Besancenot JF, Blaison G, Magy-Bertrand N, Jaussaud R, et al. Clinical spectrum, treatment, and outcome of patients with type II mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C infection. *J Rheumatol* 2011 Apr;38(4):716-22. doi: 10.3899/jrheum.100898.
- Mazzaro C, Maso LD, Mauro E, Gattei V, Ghersetti M, et al. Survival and prognostic factors in mixed cryoglobulinemia: Data from 246 cases. *Diseases* 2018;6(2):35. doi: 10.3390/diseases6020035.
- Sato H, Nakamura Y, Takahashi T, Otsuka F. Concordant lymphoma of cutaneous anaplastic large cell lymphoma and systemic B-cell leukaemia. *Br J Dermatol* 2007;157(5):1060-1061. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.08174.x.