

# Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes CD30+ asociado a actinomicosis

## Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma CD30+ Associated with Actinomycosis

Óscar Solano-Anguiano,<sup>1</sup> Josefina Navarrete-Solís,<sup>2</sup> César Peña-Ruelas<sup>3</sup> y Silvia Hernández-Martínez<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Residente de Dermatología

<sup>2</sup> Jefe del Servicio de Dermatología

<sup>3</sup> Departamento de Patología

<sup>4</sup> Departamento de Patología

Centro Médico Nacional del Noreste 25, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

### RESUMEN

El linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes CD30+ se caracteriza por la presencia de linfocitos T atípicos que expresan CD30; se presentan con nódulos solitarios, agrupados o multifocales, eritematomarrones y tienen tendencia a la ulceración. Histopatológicamente se observa infiltrado nodular de células grandes linfoides que expresan CD2, CD4, CD8, CD45RO, y por definición el CD30 debe estar positivo en más del 75%. Se puede optar por el uso de radioterapia local o por escisión quirúrgica, la alternativa de quimioterapia con múltiples agentes ofrece una tasa de curación de hasta 85% con CHOP. El tratamiento más actual disponible es el brentuximab vedotin, un anti CD30.

La actinomicosis es una infección polimicrobiana, *Actinomyces israelii* es la principal causante en la forma cervicofacial, produce masas con presencia de fístulas; el diagnóstico se basa en características histológicas con estructuras filamentosas y granos particulares; la penicilina u otros betalactámicos son una opción de tratamiento por la susceptibilidad presentada. A continuación se presenta el caso de un paciente con linfoma cutáneo primario de células grandes CD30+, el cual presenta asociación con actinomicosis, se analiza cómo abordar esta enfermedad, su tratamiento y evolución.

**PALABRAS CLAVE:** linfoma cutáneo primario, células grandes, CD30+, actinomicosis.

### ABSTRACT

The primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma CD30+ is characterized by the presence of atypical T lymphocytes that express CD30; they present with solitary, grouped or multifocal erythematous-brown nodules that present tendency to ulceration. Histopathologically, a nodular infiltrate of large lymphoid cells expressing CD2, CD4 or CD8, CD45RO and by definition CD30 must be positive in more than 75%. The use of local radiotherapy or surgical excision can be chosen, the option of chemotherapy with multiple agents offers a cure rate of up to 85% with CHOP. The most current treatment available is brentuximab vedotin, an anti CD30.

Actinomycosis is a polymicrobial infection, *Actinomyces israelii* is the main cause in the cervico-facial form, produces masses with the presence of fistulas, the diagnosis is based on histological characteristics with filamentous structures and characteristic grains, penicillin or other beta-lactams are an option of treatment for the presented susceptibility. Next, we present the case of a patient with primary cutaneous lymphoma of large CD30+ cells that has an association with actinomycosis, the approach, treatment and evolution.

**KEYWORDS:** primary cutaneous lymphoma, large cells, CD30+, actinomycosis.

### Introducción

El linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes CD30+ forma parte del grupo de enfermedades linfoproliferativas CD30 positivas, el cual clínicamente presenta grandes nódulos con presencia de deformidad y fístulas que tienden a remitir espontáneamente.<sup>1</sup>

### Presentación del caso

Paciente masculino de 37 años, antecedente de tabaquismo por 14 años, ya suspendido, el resto de antecedentes sin relevancia para su enfermedad actual.

Inicia su padecimiento en agosto de 2018 en el área submandibular derecha con un nódulo eritematoso mal

### CORRESPONDENCIA

Óscar A. Solano-Anguiano ■ alhexx@hotmail.com

Calle Río Guayalejo núm. 221; Col. Mitras Norte; C.P. 64320, Monterrey, Nuevo León

delimitado, el cual presenta ulceración, mes y medio después presenta diseminación y aparición de mayor número de lesiones, comenzó tratamiento con antibiótico no especificado, no tuvo mejoría.

En la exploración física se encontró dermatosis diseminada en la mandíbula y en la parte derecha del cuello, constituida por múltiples nódulos y gomas de 0.5 hasta 3 cm de diámetro, eritematosos, con presencia de exudado fibrino purulento amarillento, algunos con necrosis en su superficie, induración y eritema del tejido adyacente, refirió dolor y prurito como sintomatología acompañante (figura 1).

Con impresión diagnóstica de actinomicosis se decidió iniciar tratamiento empírico con amoxicilina/clavulanato y amikacina, así como drenaje quirúrgico.

Dentro del protocolo de estudio panel viral, citomegalovirus, toxoplasma, VDRL, PCR para tuberculosis, virus de Epstein-Barr, y anticuerpos anticoccidioidomicosis negativos. El cultivo de exudado reportó *Achromobacter xylosoxidans* y *Enterococcus casseliflavus* sensibles a penicilina.

Los hallazgos histopatológicos mostraron un proceso inflamatorio agudo y crónico con presencia de necrosis, fibrosis, tejido de granulación y abundantes colonias bacterianas morfológicamente compatibles con *Actinomyces* (figura 2B), así como necrosis extensa, un infiltrado linfocitario atípico de aspecto neoplásico, con presencia de citoplasma abundante, núcleos pleomórficos y nucleolos prominentes, con tinciones positivas para CD4, CD8 y CD30 en más del 70% y negativo para ALK y CD20, compatible con un linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes CD30+ ALK- (figura 2A).



Figura 1. Lesiones diseminadas en la parte derecha de la mandíbula y el cuello, constituidas por múltiples nódulos y gomas de 0.5 hasta 3 cm de diámetro, eritematosas, presencia de exudado fibrino purulento amarillento, algunas con necrosis en su superficie.

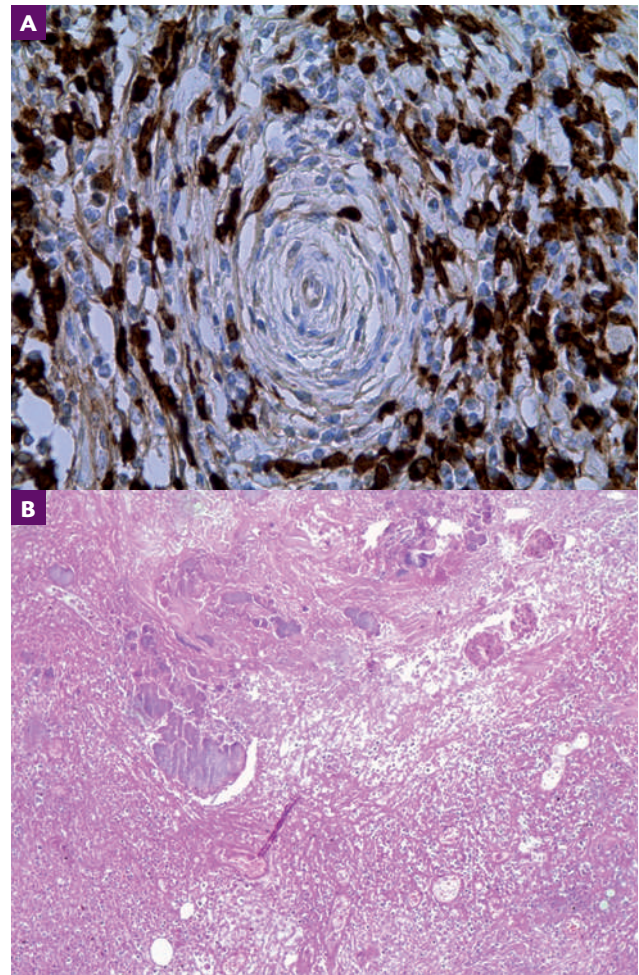


Figura 2. A) Infiltrado linfocítico de aspecto atípico, con núcleos pleomórficos y nucleolo prominente y disposición angiocéntrica (40x); B) proceso inflamatorio agudo y crónico con presencia de necrosis, fibrosis, tejido de granulación y abundantes colonias bacterianas morfológicamente compatibles con *Actinomyces* (10x).

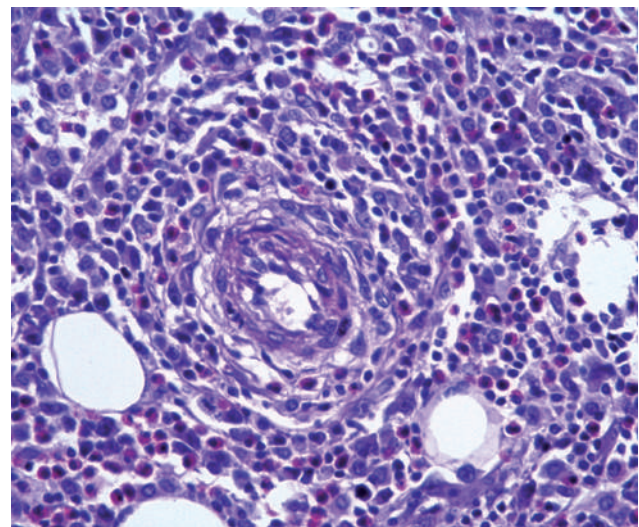


Figura 3. Inmunohistoquímica CD30+.

La tomografía axial computada (TAC) de cuello reportó la región submandibular derecha con engrosamiento cutáneo asociado a trabeculación y aumento de la atenuación del tejido celular subcutáneo adyacente, dicha área mide  $4 \times 2.2 \times 2.8$  cm.

Se decidió valoración por parte del Servicio de Hematología y se hizo biopsia de hueso; se comenzó tratamiento quimioterápico con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona, con posterior aplicación de radioterapia. La respuesta al tratamiento fue adecuada y todas las lesiones remitieron (figura 4).

### Discusión

Los trastornos linfoproliferativos cutáneos CD30 positivos son un grupo heterogéneo que comprende la papulosis linfomatoide, el linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes y la transformación de micosis fungoide, que es la segunda forma más común de linfomas cutáneos, se presenta hasta en 30% de los pacientes.<sup>1</sup>

El linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes CD30+ tiene un buen pronóstico en ausencia de enfermedad avanzada,<sup>2</sup> es distintiva la presencia de linfocitos T atípicos que expresan CD30 en la biopsia de piel, el cual es un receptor transmembrana de la superfamilia del factor de necrosis tumoral.<sup>3</sup>

La mayoría de estos enfermos se encuentran entre la sexta y octava décadas de la vida, aunque se han descrito casos en pacientes pediátricos y congénitos, con ligera predominancia en hombres.<sup>1,3</sup>

Clásicamente se presenta con nódulos solitarios, agrupados o multifocales eritematomarrones en la porción superior del cuerpo, de crecimiento rápido en el transcurso de pocas semanas o meses, con tendencia a la ulceración, afectan sobre todo la cabeza, el cuello y las extremidades, son asintomáticos,<sup>1</sup> no presentan síntomas B, algunos de los tumores pueden llegar a presentar remisión espontánea parcial o completa en hasta 42% de los pacientes,<sup>3</sup> sin embargo las recurrencias son comunes en hasta 39% y la diseminación extracutánea se registra en 13%.<sup>1</sup>

En la histopatología se puede encontrar un infiltrado nodular de células grandes linfoides que se extiende hasta la dermis profunda o el tejido celular subcutáneo. Las células presentan morfología anaplásica, pleomórfica o inmunoblástica, núcleo irregular redondeado y citoplasma pálido abundante, el fenotipo es de célula T activada expresando CD2, CD4, CD8, CD45RO<sup>4</sup>, por definición el CD30 debe estar positivo en más de 75% de las células tumorales y comúnmente ALK negativo.<sup>5</sup>

El diagnóstico se realiza con correlación clínico-patológica, estudios de imagen como tomografía computari-



Figura 4. Respuesta a un mes de la aplicación de quimioterapia y radioterapia.

zada para descartar enfermedad sistémica, es necesario excluir inmunodeficiencias, en particular VIH.<sup>3</sup> Entre los diagnósticos diferenciales se puede encontrar una gran variedad de linfomas cutáneos primarios, incluidos el linfoma de células B y leucemia cutis.<sup>2</sup> Su estadificación se realiza con base en la clasificación TNM propuesta por la EORTC e ISCL.<sup>1</sup>

En este tipo de lesiones, cuando son localizadas, se puede optar por el uso de radioterapia local como primera opción de tratamiento, ya que tiene una tasa de curación de hasta 100%,<sup>6</sup> también se puede realizar escisión quirúrgica, la alternativa de quimioterapia con múltiples agentes ofrece una tasa de curación de hasta 85% con CHOP.<sup>5</sup>

Otras opciones terapéuticas que se pueden ofrecer a los pacientes es el uso de metotrexato, retinoides orales, fototerapia y se han reportado casos con buena respuesta con el uso de interferón e imiquimod.<sup>1</sup> Uno de los medicamentos más actuales para el tratamiento de este linfoma es el brentuximab vedotin, un anti CD30, y el mogamulizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti CCR4.<sup>7</sup>

El pronóstico depende de múltiples factores clínicos e histopatológicos, con supervivencia de 97.5% a cinco años en enfermedad clasificada en T1, de 93% para T2 y de 77% para tumores estadio T3.<sup>11</sup>

La actinomicosis es una infección poco común, poli-microbiana, no presenta dolor y es crónica, causada por *Actinomyces* spp.,<sup>8</sup> requiere la presencia de otras bacterias acompañantes como estreptococos, enterococos y espe-

cies de *Haemophilus*. En las presentaciones cérvico-faciales *Actinomyces israelii* es la principal causante. La pérdida de la integridad en las membranas mucosas y la presencia de tejido desvitalizado, como en el caso de nuestro paciente, puede resultar en la invasión de tejidos más profundos causando infección.<sup>9</sup> En ocasiones se ha infradiagnosticado porque simula otras enfermedades infecciosas o neoplásicas, se ha encontrado relación entre el desarrollo de infección y factores inmunosupresores como VIH, leucemia y otros. Es importante tener como sospecha principal la presencia de un nódulo doloroso y persistente en donde exista antecedente de traumatismo.<sup>12</sup>

Los estudios de laboratorio no correlacionan con el estado clínico del paciente y no son específicos,<sup>8</sup> los hallazgos radiológicos pueden reportar la presencia de masas, abscesos o fístulas, el diagnóstico se basa en características histológicas con estructuras filamentosas y granos particulares, aunque la identificación del patógeno sólo es posible en menos de 50% de los casos.<sup>10</sup>

El tratamiento con antibiótico depende de la duración, localización y severidad de la infección, en algunos casos puede llegar a requerir escisión quirúrgica concomitante. La penicilina u otros betalactámicos son una opción de tratamiento por la susceptibilidad presentada, y se cuenta con otras opciones como clindamicina, eritromicina y linezolid. Actualmente la mortalidad reportada varía de cero hasta 28%.<sup>8</sup>

### Conclusión

Decidimos reportar este caso ya que tras la revisión y búsqueda bibliográfica no se encontraron antecedentes de la asociación de ambas patologías. Es necesario realizar la evaluación completa de los pacientes que se presenten

con este tipo de lesiones ya que ambas tienen características clínicas similares con riesgo de diseminación a otras localizaciones del cuerpo, dar tratamiento antibiótico oportuno, así como valoración e inicio de tratamiento por parte del área de hematología.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Chen C, Gu YD y Geskin LJ, A review of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders, *Hematol Oncol Clin N Am* 2019; 33:121-34.
2. Brown RA, Fernández-Pol S y Kim J, Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, *J Cut Pathol* 2017; 44(6):570-7.
3. Kempf W, Kerl K y Mitteldorf C, Cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment, *Semin Cutan Med Surg* 2018; 37(1): 24-9.
4. Weedon D, Strutton G, Rubin AI y Weedon D, *Weedon's skin pathology*, 3ª ed, Edimburgo, Churchill Livingstone-Elsevier, 2010, pp. 982-3.
5. Hughey LC, Practical management of CD30+ lymphoproliferative disorders, *Dermatologic Clinics* 2015; 33(4): 819-33.
6. Tandberg DJ, Craciunescu O y Kelsey CR, Radiation therapy for cutaneous T-cell lymphomas, *Dermatologic Clinics* 2015; 33(4):703-13.
7. Welborn M y Ducic M, Antibody-based therapies for cutaneous T-cell lymphoma, *Am J Clin Dermatol* 2018; 20:115.
8. Paulo CO, Jordão S, Correia-Pinto J, Ferreira F y Neves I, Actinomycosis, a lurking threat: a report of 11 cases and literature review, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2018; 51(1): 7-13.
9. Sezer B *et al*, Actinomycosis osteomyelitis of the jaws: report of four cases and a review of the literature, *J Dental Sciences* 2013: 1-7.
10. Arenas R, *Micología médica ilustrada*, 5ª ed, México, McGrawHill, 2013, pp. 303-11.
11. Ruiz-Arriaga LF, Landgrave-Gómez I, Toussaint-Caire S, Lacy-Niebla RM y Vega-Memije ME, Linfoma anaplásico de células T grandes primario cutáneo CD30+. Serie de nueve casos, *Gac Med Mex* 2019; 155:130-35.
12. Cuevas-González JC, Zambrano-Galván G, Vega-Memije ME, García-Calderón AG, Donohue-Cornejo A y Cuevas-González MV, Actinomycosis: a propósito de un caso, *Dermatología CMQ* 2016; 14(1):39-41.