



PAMPLONA

MUJER DE 59 AÑOS CON ERITRODERMIA

Lucía Martín Rodríguez¹, Silvia Saumell Tutusaus², Julia Montoro Gómez², Carlos Palacio García², Laura Gallur Cuenca², Bárbara Tazón Vega², Adoración Blanco Álvarez², Margarita Ortega Blanco², Josep Castellví Vives³, Francesc Bosch Albareda¹, Pau Abrisqueta Costa¹, Ana Marín Niebla¹

¹ Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona; ² Unidad de Diagnóstico Hematológico. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona; ³ Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

+ MOTIVO DE CONSULTA

Eritrodermia.

+ HISTORIA CLÍNICA

Se trata de una mujer de 59 años sin alergias medicamentosas conocidas, fumadora (exposición: 40 paquetes-año), sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés, natural de Barcelona.

La enfermedad actual comenzó en el año 2007 con presencia de prurito generalizado que, tras la toma de una biopsia cutánea, se orientó como dermatitis atópica. Recibió tratamiento

con corticoides, ciclosporina y fototerapia, con empeoramiento de la clínica. Desde 2016, la paciente añadió al cuadro clínico astenia, artralgias y eritrodermia. Debido a la evolución y, bajo sospecha de un síndrome de Sézary, se solicitó un estudio al microscopio del frotis y un estudio inmunofenotípico de sangre periférica.

+ EXPLORACIÓN FÍSICA

En la consulta, la paciente presentaba un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 1, eritrodermia (**Figura 1**) y múltiples adenopatías de 1 cm en los territorios supraclavicular, axilar e inguinal bilateral, sin visceromegalias.



Figura 1. Eritrodermia.



+ PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La analítica evidenció un hemograma conservado, con hemoglobina de 130 g/L, leucocitos de $7,8 \times 10^9/L$ (neutrófilos: $5,6 \times 10^9/L$; linfocitos: $1,1 \times 10^9/L$; monocitos: $0,7 \times 10^9/L$; eosinófilos: $0,3 \times 10^9/L$; basófilos: $0,1 \times 10^9/L$) y plaquetas de $200 \times 10^9/L$, función renal y hepática dentro de la normalidad y aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) con un valor de 800 UI/L (VN: 208-378).

La tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominopélvica confirmó las adenopatías de pequeño tamaño que se palpaban en la exploración física en los territorios ya descritos, sin otros hallazgos.

En el frotis de sangre periférica (Figura 2) se observó un 7% de linfocitos de mediano tamaño, con una relación núcleo/citoplasma muy aumentada, escaso citoplasma agranular, núcleo de contorno irregular con numerosos pliegues.

Por inmunofenotipo se identificó una población linfocitaria patológica (6,2%) que tenía un tamaño discretamente mayor al de los linfocitos normales. La población aberrante era positiva para CD3, CD4, CD5, CD10 y CD2, y habían perdido la expresión de CD26 y CD7.

En el estudio citogenético se detectó un clon tetraploide con cariotipo complejo: 82, XXXX, +1, der(1)add(1)(p21)dup(1)(q21q31), der(1)add(14)(p36)del(1)(q21), -2, del(3)(p11), -6, +8, +9, -10, -10, -11, -12, -13, -14, -15, add(16)(p13), -17, -22[15]/46, XX[5].

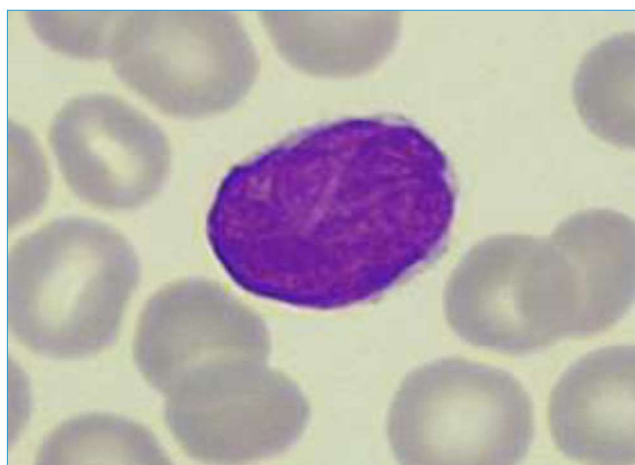


Figura 2. Sangre periférica: linfocito de morfología aberrante con pliegues nucleares. Tinción: May-Grünwald Giemsa $\times 100$.

Se analizó el receptor de células T (TCR) en sangre mediante análisis de fragmentos en la biopsia cutánea y en la adenopática, y se observó un único pico monoclonal en cada una de las muestras a los 207 pares de bases.

Se estudiaron mediante secuenciación Sanger los genes *IDH-2* y *RHOA* en ADN extraído a partir de células mononucleadas aisladas de sangre periférica, que no estaban mutados.

En el aspirado de médula ósea la celularidad era normal para la edad de la paciente y había representación de las 3 series hematopoyéticas en todos los estadios madurativos. En el conteo celular se identificó un 1% de linfocitos de las mismas características que los descritos en el estudio de sangre periférica (Figura 3).

En la biopsia cutánea había un infiltrado linfocitario T (CD3 y CD4 positivo) dérmico que respetaba la epidermis y que había perdido la expresión de CD7 mediante inmunohistoquímica (Figuras 4 y 5).

En la biopsia adenopática se evidenció un infiltrado linfocitario masivo que borraba por completo la arquitectura del ganglio con expansión de la zona paracortical. Estos linfocitos eran positivos para CD3, CD4, bcl-6, CD10 y PD1, y negativos para CD7 (Figuras 6 y 7).

+ DIAGNÓSTICO

Linfoma T nodal de origen *follicular helper* (TFH).

+ EVOLUCIÓN

La paciente recibió una primera línea de tratamiento con esquema EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina), sin obtener respuesta. Se intentó rescate con brentuximab vedotina, también sin obtener respuesta, y posteriormente se añadió bendamustina, que se interrumpió por toxicidad cutánea sobre la piel infiltrada previamente por el linfoma. Cabe destacar que, tras los primeros ciclos de brentuximab vedotina-bendamustina, la paciente alcanzó una respuesta parcial, pero cada vez la respuesta era de menor duración y, debido a la toxicidad de la combinación, la

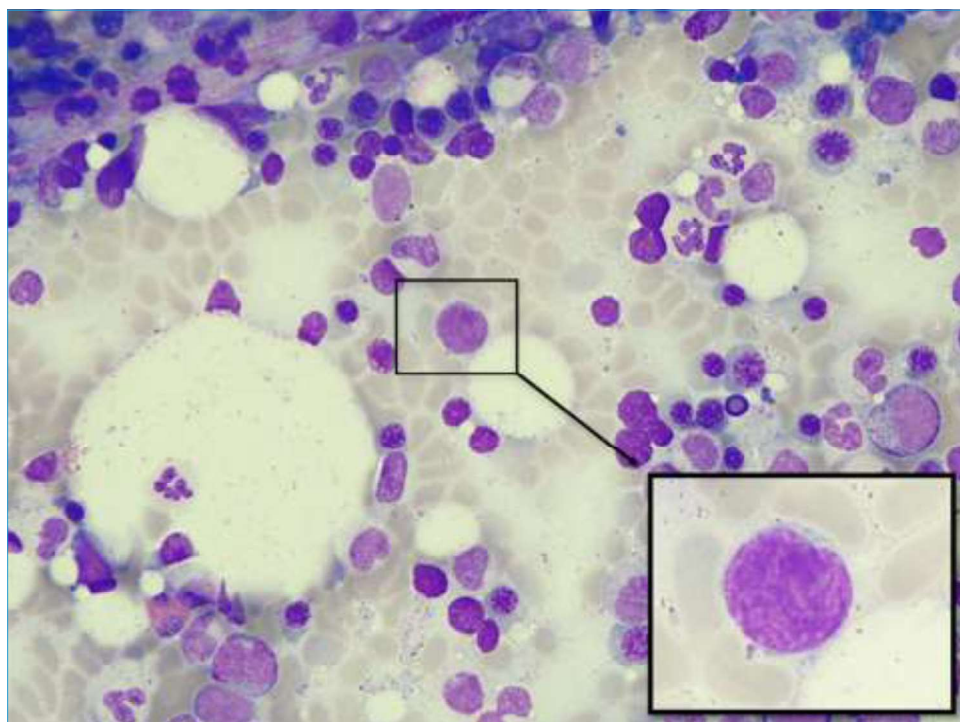


Figura 3. Aspirado de médula ósea con un linfocito similar a los aberrantes observados en sangre periférica. Tinción: May-Grünwald Giemsa $\times 10$.

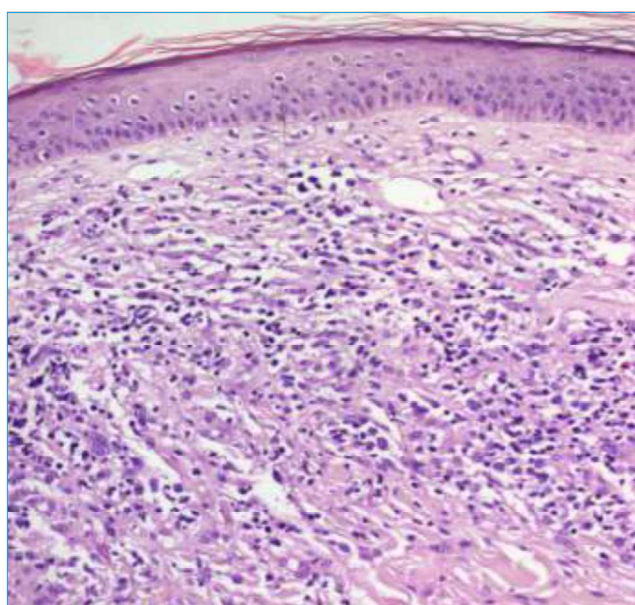


Figura 4. Biopsia cutánea con infiltrado linfocitario dérmico. Tinción: hematoxilina-eosina $\times 10$.

paciente precisó varios ingresos por neutropenia febril de foco cutáneo, algunos con inestabilidad hemodinámica. Posteriormente, recibió nivolumab con la intención de consolidar la eventual respuesta con un alotrasplante, si bien fue refractaria al tratamiento y, tras 4 ciclos, fue

exitus por progresión de la enfermedad hematológica. La paciente falleció en menos de un año desde el diagnóstico.

+ DISCUSIÓN

Los linfomas T periféricos (PTCL) constituyen un grupo heterogéneo e infrecuente de neoplasias linfoides T maduras de difícil diagnóstico que se asocian a un pronóstico infausto⁽¹⁾. Los PTCL pueden clasificarse en 4 grandes grupos⁽²⁾: los cutáneos, a destacar la micosis fungoide/síndrome de Sézary, los nodales, los extranodales y los leucemizados. Entre los nodales se distinguen los linfomas anaplásicos, los de origen *T follicular helper* (TFH), que agrupan los angioinmunoblásticos y los TFH nodales y foliculares, y los linfomas no especificados (NOS)⁽³⁾.

Los linfomas TFH nodales no fueron reconocidos como una entidad propia hasta el cambio de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016. En la clasificación de la OMS de 2008 las neoplasias maduras T-NK nodales incluían 3 tipos: los linfomas anaplásicos, los linfomas T angioinmunoblásticos y los PTCL NOS. En 2016 se establecieron como entidad



PAMPLONA

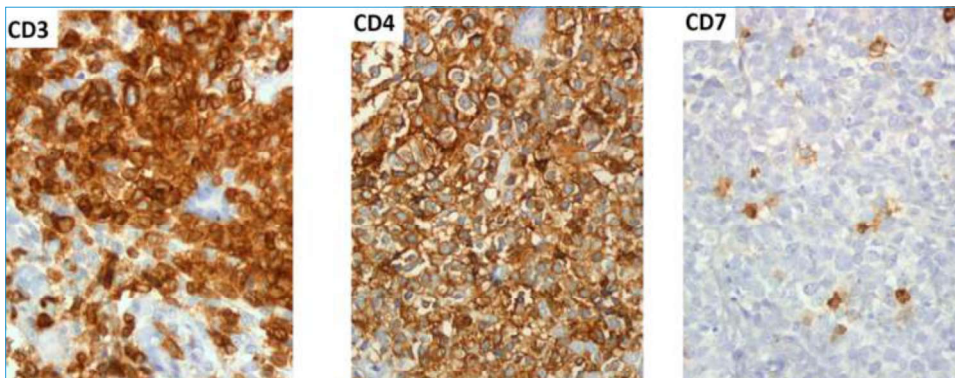


Figura 5. Técnicas inmunohistoquímicas realizadas en biopsia cutánea.

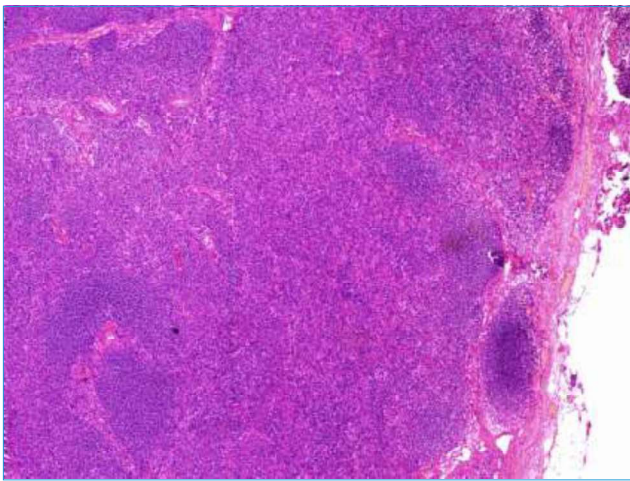


Figura 6. Biopsia adenopática con pérdida de la arquitectura por el infiltrado linfocitario. Tinción: hematoxilina-eosina $\times 10$.

los linfomas de origen TFH, agrupando los angioinmunoblásticos y 2 entidades no descritas previamente: los linfomas foliculares TFH y los linfomas nodales de fenotipo TFH⁽³⁾, como el de nuestra paciente. Para llevar a cabo este cambio fueron fundamentales los estudios de perfil de expresión génica realizados por Iqbal *et al.* Analizaron la firma genética de los linfomas T y

concluyeron que había un 14% de linfomas incluidos en la categoría PTCL-NOS que tenían una firma genética común con los angioinmunoblásticos, pero anatomopatológicamente carecían de rasgos morfológicos similares⁽⁴⁾. Estos linfomas fueron los que hoy constituyen los de origen TFH (nodales y foliculares).

Nuestra paciente presentaba eritrodermia, adenopatías y febrícula, junto con clonalidad del TCR y pérdida de expresión de los marcadores CD7 y/o CD26, características comunes a la micosis fungoide/síndrome de Sézary y a los linfomas TFH nodales y angioinmunoblásticos⁽³⁾. Se plantea el diagnóstico diferencial entre estas 3 entidades que se resume en la **Tabla 1**. El linfoma T angioinmunoblástico se descartó debido a la ausencia de proliferación de vénulas endoteliales y de células dendríticas en las muestras de anatomía patológica y por la negatividad mediante inmunohistoquímica del virus de Epstein-Barr⁽⁵⁾. En los PTCL nodales TFH es preciso demostrar las mutaciones de *RHOA* y de genes implicados en la regulación epigenética (*TET2*, *DNMT3A*, *IDH2*...) para clasificarlos como tal. Sin embargo, este rasgo tampoco es distintivo,

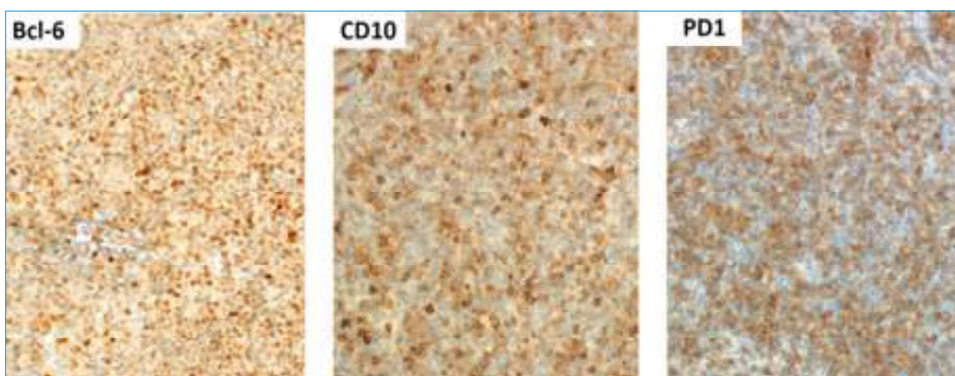


Figura 7. Técnicas inmunohistoquímicas realizadas en biopsia adenopática.

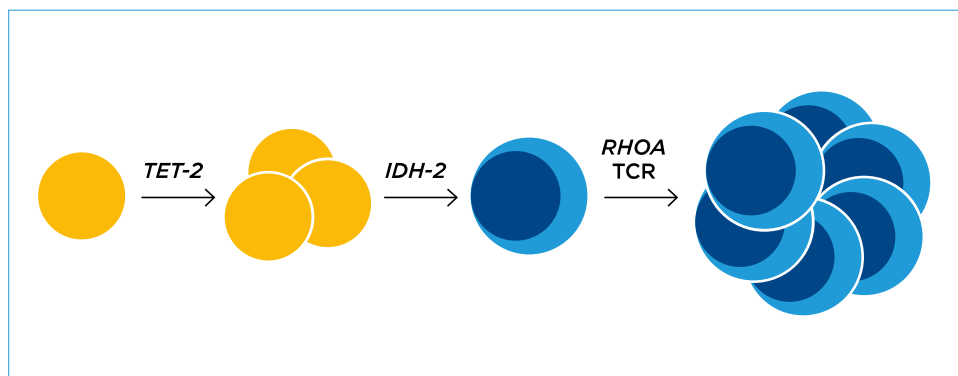


Figura 8. Se cree que las mutaciones en los genes epigenéticos son el primer *hit* y la mutación en *RHOA* el segundo.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA PACIENTE Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Características	MF/S. Sézary	PTCL nodal TFH	PTCL AITL	Paciente
Eritrodermia	✓	✓	✓	✓
Adenopatías	✓	✓	✓	✓
Clonalidad T por TCR	✓	✓	✓	✓
Pérdida expresión CD7 y/o CD26	✓	✓	✓	✓
Cél. (IF) anómalo SP > 1 × 10 ⁹ /L	✓	✗	✗	✗
Epidermotropismo	✓	✗	✗	✗
Célula origen TFH CD10, Bcl-6, PD-1	✗	✓	✓	✓
Mutaciones <i>RHOA</i> y genes epigenéticos	+/-	✓	✓	<i>RHOA</i> ✗ G. epigenéticos (?)
Proliferación vénulas endoteliales y cél. dendríticas	✗	✗	✓	✗
EBV	✗	✗	✓	✗

AITL: linfoma T angioinmunoblástico; EBV: virus de Epstein-Barr; MF: micosis fungoide; SP: sangre periférica; TFH: *T follicular helper*

ya que en las micosis fungoides también puede haber mutaciones en genes epigenéticos⁽⁶⁾. En nuestra paciente se estudiaron *RHOA* e *IDH-2*, que resultaron no mutados, pero no se analizaron otros genes epigenéticos como *TET2* o *DNMT3A*.

En el Comité de Diagnóstico Integrado de nuestro centro la paciente se diagnosticó de linfoma T nodal fenotipo TFH por 2 aspectos fundamentales: la ausencia de epidermotropismo en la biopsia cutánea, que hacía muy poco probable que se tratase de una micosis fungoide⁽⁷⁾, y el conjunto de marcadores inmunohistoquímicos de las muestras analizadas (CD10, Bcl-6, PD-1 positivos), que apoyaba que el origen celular fuera el linfocito TFH⁽⁸⁾.

La firma genética típica que caracterizó lqbal consistía en un perfil de expresión génica que aunaba las mutaciones en el gen *RHOA* y en los

genes epigenéticos. *RHOA* es un gen esencial en la fisiología del linfocito T que está mutado en el 70% de los linfomas angioinmunoblásticos (en su mayoría con la variante G17V)⁽⁹⁾ y que influye en la remodelación del citoesqueleto, la migración y la señalización del TCR. La mutación de los reguladores epigenéticos como *TET2* e *IDH2* se postula que ocurre como un primer *hit* en la evolución de los linfomas TFH (Figura 8).

Los linfocitos TFH, descubiertos hace más de una década, son linfocitos T-CD4 localizados en el centro germinal de los ganglios que colaboran con la maduración de los linfocitos B⁽¹⁰⁾ y que tienen una serie de marcadores inmunohistoquímicos característicos como Bcl-6, CD10, PD1, CXCL13/CXCR5, SAP, ICOS y MAF.

Hoy en día se considera que los linfomas TFH surgen a partir del linfocito TFH y, por tanto,



PAMPLONA

tienen mínimo 2 (idealmente 3) marcadores inmunohistoquímicos que caracterizan su origen celular y presentan una firma genética con mutaciones de *RHOA* y genes epigenéticos⁽⁸⁾. Si bien nuestra paciente no presentaba mutaciones en *RHOA*, a falta de completar el estudio con otros genes epigenéticos, se consideró que el diagnóstico más probable era el de linfoma nodal fenotipo TFH, dada la conjunción de marcadores inmunohistoquímicos y las características clínico-patológicas.

+ PARA RECORDAR

- Los linfomas TFH se caracterizan por la presencia de marcadores específicos y de mutaciones en genes epigenéticos y en *RHOA*.
- Han supuesto un cambio en la clasificación de los PTCL de la OMS de 2016.
- El diagnóstico de esta paciente con eritrodermia, clonalidad T y células T-CD4 circulantes fue complejo, ya que hay varias entidades con características clínicas, biológicas y anatomopatológicas superponibles.
- Este caso pone de manifiesto la importancia del diagnóstico integrado en hematología.

+ BIBLIOGRAFÍA

1. Foss FM, Zinzani PL, Vose JM, Gascoyne RD, Rosen ST, Tobinai K. Peripheral T-cell lymphoma. *Blood*. 2011 Jun 23;117(25):6756-67.
2. Rodríguez J, Gutiérrez A, Martínez-Delgado B, Perez-Manga G. Current and future aggressive peripheral T-cell lymphoma treatment paradigms, biological features and therapeutic molecular targets. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009 Sep;71(3):181-98.
3. Dobay MP, Lemonnier F, Missiaglia E, Bastard C, Vallois D, Jais JP, et al. Integrative clinicopathological and molecular analyses of angioimmunoblastic T-cell lymphoma and other nodal lymphomas of follicular helper T-cell origin. *Haematologica*. 2017 Apr;102(4):e148-e151.
4. Iqbal J, Wright G, Wang C, Rosenwald A, Gascoyne RD, Weisenburger DD, et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood*. 2014;123:2915-23.
5. Federico M, Rudiger T, Bellei M, Nathwani BN, Luminari S, Coiffier B, et al. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 10;31(2):240-6.
6. My cancer genome (Genetically informed cancer medicine). Most commonly altered genes and top alterations in Mycosis Fungoides. Disponible en: <https://www.mycancergenome.org/content/disease/mycosis-fungoides/>.
7. Kuo YH, Chang CH. Erythrodermic mycosis fungoides treated with low-dose methotrexate and 311 nm UV-B: a case report with 3-year follow up and literature review. *Dermatologica Sinica*. 2016;34:37-41.
8. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
9. Van Arnam JS, Lim MS, Elenitoba-Johnson KSJ. Novel insights into the pathogenesis of T-cell lymphomas. *Blood*. 2018 May 24;131(21):2320-30.
10. Crotty S. T Follicular Helper cell differentiation, function and roles in disease. *Immunity*. 2014;41:529-42.