

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i1.9479>

Linfoma cutáneo primario acral CD8+ recidivante con seguimiento durante 12 años

Primary cutaneous acral CD8+ lymphoma recurrent with 12-year follow-up.

John Nova Villanueva,¹ Alejandro Ospina,² Xavier Rueda,³ Samuel Morales⁴

Resumen

ANTECEDENTES: El linfoma cutáneo primario de células T acral CD8 positivo es un linfoma cutáneo primario de células T, infrecuente, con menos de 50 casos publicados. Esta afección puede confundirse con enfermedades más frecuentes, como los pseudolinfomas, linfomas B y linfomas CD8 epidermotropo agresivo. A diferencia de este último, el linfoma acral CD8+ tiene excelente pronóstico. Establecer el diagnóstico correcto es fundamental para no sobretratar al paciente, evitar efectos secundarios de los tratamientos prescritos y evitar la ansiedad del paciente.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 62 años con una lesión tumoral en la piel de la oreja izquierda, con datos clínicos, histológicos e inmunohistoquímicos característicos de linfoma T acral CD8 positivo, con buena respuesta a la radioterapia e interferón pero con 4 recaídas a lo largo de 12 años de seguimiento.

CONCLUSIONES: El linfoma cutáneo primario de células T CD8 positivo es una afección infrecuente con buen pronóstico, que puede confundirse con numerosos padecimientos inflamatorios y granulomatosos. Los pocos casos publicados tienen, en general, excelente respuesta al tratamiento; sin embargo, los seguimientos son cortos. Reportamos un caso con una manifestación típica, con largo tiempo de seguimiento y comportamiento especial debido a las múltiples recurrencias.

PALABRAS CLAVE: Linfoma cutáneo de células T; pseudolinfomas; interferón; nariz; pronóstico.

Abstract

BACKGROUND: Primary cutaneous CD8-positive acral T-cell lymphoma is a rare primary cutaneous T-cell lymphoma, with less than 50 published cases. This entity can be confused with more frequent diseases, such as pseudolymphomas, B lymphomas and aggressive epidermotropic CD8 lymphomas. Unlike the latter, acral CD8+ lymphoma has an excellent prognosis. Making the correct diagnosis is essential in order not to overtreat the patient, avoid side effects of the established treatments and avoid patient anxiety.

CLINICAL CASE: A 62-year-old male patient with a tumor lesion on the skin of the left ear, with clinical, histological and immunohistochemical characteristics of CD8-positive acral T-cell lymphoma, with a good response to radiotherapy and interferon but with 4 relapses over 12 years of treatment.

CONCLUSIONS: CD8-positive primary cutaneous T-cell lymphoma is a rare entity with a good prognosis, which can be confused with numerous inflammatory and granulomatous illnesses. The few published cases generally have an excellent response to treatment; however, follow-up is short. We report a case with a typical presentation, with a long follow-up time and a special behavior due to multiple recurrences.

KEYWORDS: Cutaneous T-cell lymphoma; Pseudolymphomas; Interferon; Nose; Prognosis.

¹ Dermatólogo, fellow dermatología oncológica.

² Hematólogo.

³ Dermatólogo oncólogo.

⁴ Patólogo.

Servicio de Dermatología y Hematología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, ESE, Bogotá, DC, Colombia.

Recibido: julio 2022

Aceptado: octubre 2022

Correspondencia

John Nova Villanueva
jnovav1@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Nova-Villanueva J, Ospina A, Rueda X, Morales S. Linfoma cutáneo primario acral CD8+ recidivante con seguimiento durante 12 años. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (1): 90-95.

ANTECEDENTES

El linfoma cutáneo primario de células T acral CD8 positivo (LCACD8) es una enfermedad que se describió hace poco tiempo, en 2007.¹ El LCACD8 está incluido en la clasificación de linfomas cutáneos de la OMS-EORTC del 2018 entre los linfomas cutáneos primarios de células T infrecuentes.² Hasta la fecha, hay menos de 50 casos publicados.³

En este reporte, comunicamos el caso de un paciente con una lesión típica de LCACD8, pero con varias recidivas a lo largo de un seguimiento de varios años.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 62 años, quien consultó por padecer una lesión en la oreja izquierda que apareció en 2009; el paciente mencionaba que la lesión apareció a los pocos días de un traumatismo contundente con la puerta de un vehículo. Negó antecedentes médicos de importancia. En la biopsia de piel se observó infiltración difusa en sábanas que dejaba una zona de Grenz, sin epidermotropismo. A mayor aumento las células eran monótonas de núcleos de contornos irregulares, escotados e hiper cromáticas. Las células tumorales fueron positivas para CD3, CD43 y CD8, negativas para CD4, ALK, CD30, CD56 y granzima. Se tomaron tomografías computadas de cuello, tórax, abdomen y pelvis y no se reportaron datos patológicos. Con diagnóstico de linfoma no Hodgkin de células T periférico CD8 el paciente recibió radioterapia, con lo que logró alivio de la lesión.

La lesión reapareció 5 años más tarde, se observó nuevamente una placa eritematosa, infiltrada, en el lóbulo auricular de la oreja izquierda (**Figura 1**). Se tomó una nueva biopsia que reportó daño por neoplasia linfoide, linfoma cutáneo de células TCD8+, no epidermotropo. La inmunohistoquímica fue negativa para marcadores



Figura 1. Placas eritemato-violáceas, infiltradas, localizadas en el lóbulo y el pabellón auricular. **A.** Lesión de mayo de 2015. **B.** Lesión de enero de 2018. **C y D.** Lesiones de marzo de 2021.

citotóxicos CD56 (-), granzima (-), CD30 (-), CD3 (+), CD20 (-), PAX 5 (-), CD8 (+), CD4 (-).

En el segundo semestre de 2014 se realizaron infiltraciones de la lesión con interferón alfa, con lo que se logró su alivio.

La lesión reapareció 5 años más tarde, en 2019. El nuevo estudio histopatológico confirmó la recidiva. Se realizaron estudios de inmunohistoquímica que mostraron fuerte reactividad de las células de la proliferación para CD3 y CD8, siendo negativas para CD2, CD5, CD4, CD7 y marcadores citotóxicos de perforina y granzima; el CD30 fue igualmente negativo y el índice de proliferación celular Ki67 fue de un orden intermedio de alrededor del 30%. Los hallazgos

inmunofenotípicos fueron concluyentes con el diagnóstico de linfoma primario cutáneo de células T CD8 positivo de tipo acral. En ese momento se realizó resección de la lesión. Ese mismo año al paciente le diagnostican un carcinoma papilar de tiroides.

Por último, en marzo de 2021 el paciente refirió una nueva lesión en la oreja izquierda por lo que se tomó una nueva biopsia, que confirmó nuevamente un linfoma T acral CD8 positivo (**Figura 2**). Las imágenes complementarias (TAC

de cuello, tórax, abdomen y pelvis) no evidenciaron anomalías, tampoco se encontraron alteraciones en el hemograma ni en los demás exámenes de laboratorio solicitados.

DISCUSIÓN

El linfoma cutáneo primario de células T acral CD8 positivo es una afección infrecuente y, por tanto, poco conocida. Se hizo una búsqueda de casos reportados en la bibliografía usando como fuentes PubMed y Lilacs; se obtuvieron

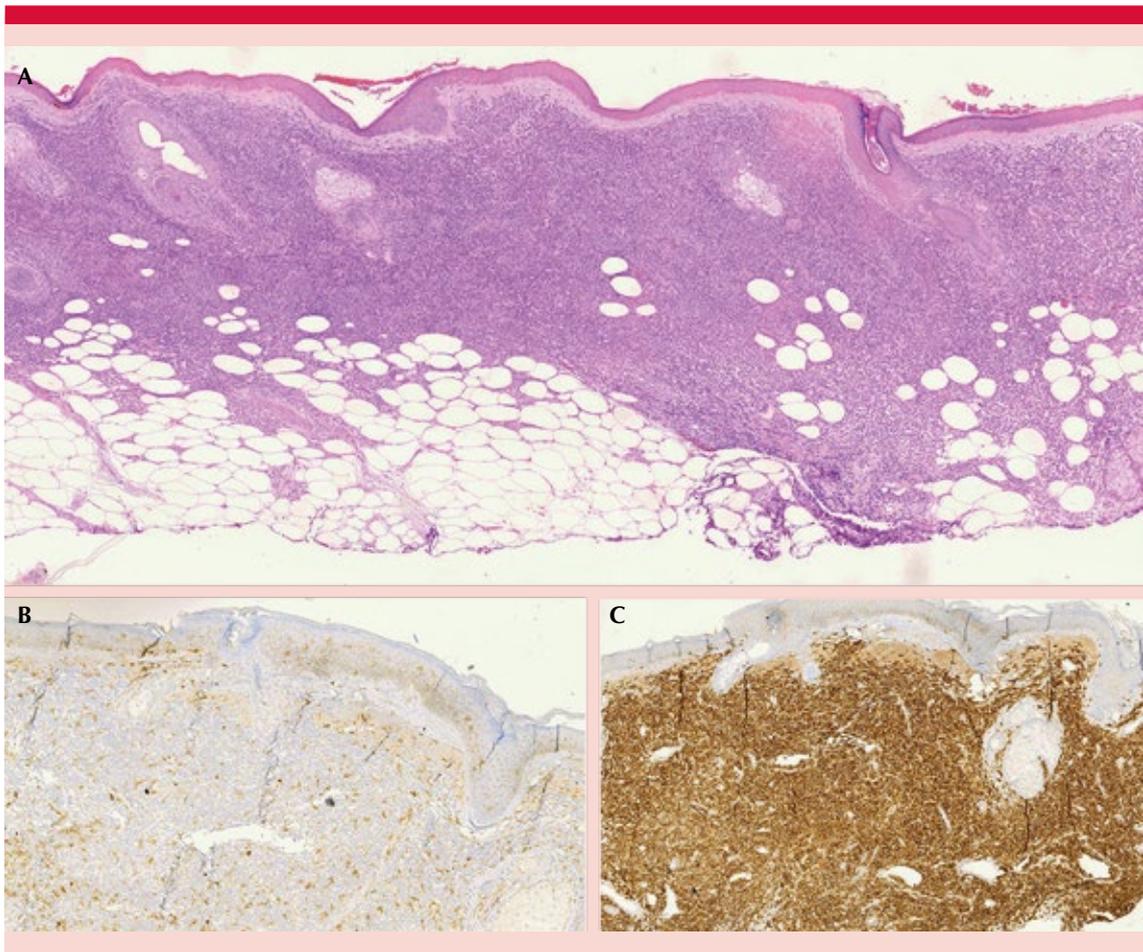


Figura 2. Características histológicas de las lesiones del paciente descrito. **A.** Hematoxilina-eosina, 10x. Infiltración difusa en sábanas que deja una zona de Grenz y no demuestra epidermotropismo. **B** y **C.** El estudio de inmunohistoquímica mostró ausencia de reactividad de CD4 (**B**) y positividad fuerte y difusa para CD8 (**C**).

19 artículos que reportaron 46 casos. De los 19 artículos, 7 provenían de Europa, 5 de Estados Unidos, 4 del Reino Unido, uno de Turquía, uno de Israel y uno de Sudamérica. En el **Cuadro 1** se resumen las características más importantes de los casos reportados.¹⁻²⁰

La edad promedio de manifestación fue de 52 años, el paciente más joven tenía 20 años y el de mayor edad 87. No se encontraron casos en niños. Como en el caso de nuestro paciente, existe un leve predominio por el sexo masculino en los casos publicados (63%; 29/46).

Cuadro 1. Características generales de los casos comunicados previamente

Autor, referencia	Año de publicación	Núm.	Sexo	Edad	Tiempo de evolución en meses	Localización
Prieto-Torres ⁴	2021	1	M	53	12	Pierna
Moliner ³	2021	1	M	30	1	Oreja
Tjahjono ⁵	2019	3	3H	49, 62 y 50	27, 18 y 6	Oreja*
Omerod ⁶	2018	1	H	75	30	Oreja
Beggs ⁷	2018	1	M	43	16	Mano
Alberti ⁸	2017	1	H	69	35	Oreja, muslos, glúteos, pies, hueso nasal
Baykal ⁹	2017	1	M	20	2	Mano
Parra-Medina ¹⁰	2017	3	3H	52, 46 y 48	1, 10 y 12	2 orejas, 1 nariz
Virmani ¹¹	2016	3	3H	45, 45 y 45	No especificado	2 orejas, 1 párpado
Kluk ¹²	2016	4	2 H 2 M	37, 55, 55 y 47	14*	2 oreja, 1 nariz, la cuarta paciente tuvo lesiones en la mano, la nariz, los pies y el muslo
Li ¹³	2014	7	5 H 2 M	42, 64, 41, 54, 82, 55 y 41	14, 1, 3, 24, 24 y 36	4 oreja, 2 nariz, 1 párpado inferior
Hagen ¹⁴	2014	2	2 H	36 y 38	8 y 6	2 párpados
Wobser ¹⁵	2013	1	1 M	61	4	Talones
Kempf ¹⁶	2013	3	2H 1M	48, 87 y 52	No especificado	Glúteo, pierna, hombro
Greenblatt ¹⁷	2013	6	2H 4M	70, 68, 47, 37, 70 y 73	9, 14, 18 y 25**	1 oreja izquierda, 2 talón izquierdo, 3 nariz (uno de éstos tenía en la nariz, las manos y los pies)
Butsch ¹⁸	2012	1	H	73	36	Oreja
Suchak ¹⁹	2010	2	1 H 1 M	35, 45	3*	Oreja, nariz
Petrella ¹	2007	4	3 H 1 M	61, 29, 60 y 51	12, 4, 4 y 6	Oreja
Khamayasi ²⁰	2006	1	M	55	18	Pie

* Sólo describen el tiempo de evolución en un paciente.

** No lo mencionan en 2 casos.

A pesar de lo infrecuente de la enfermedad, el diagnóstico se establece relativamente rápido. En los casos estudiados, el tiempo de evolución promedio fue de 14 meses (se menciona para 33 pacientes), con un tiempo mínimo reportado de un mes y máximo de 36 meses.

Desde el punto de vista clínico el linfoma cutáneo primario de células T acral CD8 positivo se caracteriza por pápulas y nódulos violáceos, infiltrados, usualmente únicos.^{13,17} De manera similar a nuestro caso, la localización más frecuente fue la oreja (43%, 20/46), seguido de la nariz (19%) y los pies (15%). Aunque la manifestación clásica es de una única lesión, tres pacientes tuvieron lesiones en múltiples sitios anatómicos: nariz, manos, muslos y pies. El caso que aquí comunicamos inició con una sola lesión en el lóbulo auricular, que recidivó años más tarde.

En la histología se observa un infiltrado difuso a través de toda la dermis compuesto por células blásticas pequeñas-medianas, separadas de la epidermis por una clara zona de Grenz. Estas células atípicas muestran un fenotipo CD3, CD4, CD8 y CD30 con una pérdida variable de antígenos panT (CD2, CD5, CD7). Usualmente el índice de proliferación es muy bajo.² El epidermotropismo es un hallazgo infrecuente, lo que permite diferenciar esta afección de linfomas más agresivos, como el linfoma de células T citotóxicas CD8-positivas epidermotrópicas cutáneas agresivas primarias, las variantes CD8 de la micosis fungoide, la papulosis linfomatoide tipo D o el linfoma periférico de células T.⁴ El reordenamiento clonal del TCR se encontró en el 59% (27/46) de los casos comunicados, el 24% (11/46) no mostró clonalidad y en el 17% (8/46) no se reportó este dato.

No se conoce un desencadenante claro; una publicación reciente comunica el caso de un linfoma cutáneo primario de células T acral CD8 positivo localizado en la oreja que apareció después del uso prolongado de aretes de oro, luego

de pruebas de hipersensibilidad la lesión se produjo cuando hubo una nueva exposición al oro.³ Nuestro paciente refirió una clara asociación entre un traumatismo contundente y la aparición de la lesión tumoral; sin embargo, no encontramos casos que describieran tal asociación.

Los tratamientos más prescritos son la radioterapia y la cirugía. En los casos revisados, el 48% de los pacientes recibieron radioterapia seguida de cirugía (39%). Cinco pacientes (11%) tuvieron alivio espontáneo de las lesiones, 2 pacientes fueron manejados con metotrexato y uno con interferón. Cuatro pacientes requirieron más de un tratamiento, por lo general radioterapia y ante la recaída cirugía; a dos pacientes, además del tratamiento estándar, se les adicionó metotrexato a bajas dosis. Como en el caso de nuestro paciente, el único caso reportado tratado con interferón recayó.

El pronóstico es excelente. El 78% de los casos revisados (36/46) no recidivaron, el 15% mostraron nuevas lesiones, pero sólo un paciente tuvo progresión a enfermedad sistémica.⁸

El tiempo de seguimiento es corto, en la serie de casos de Li¹³ el seguimiento fue de 2 años, lapso en el que no encontraron recidivas. En los casos comunicados, el 63% de los pacientes recibió seguimiento promedio de 13 meses. En este promedio no se encontró un caso que fuera seguido por 13 años. Lo corto del seguimiento en general puede impedir identificar casos de recaída. En nuestro paciente, la respuesta a la radioterapia fue completa y si no se hubiera seguido se consideraría un caso de remisión completa; sin embargo, 5 años más tarde la lesión reapareció y volvió a aparecer 5 años después con una lesión adicional.

CONCLUSIONES

Comunicamos el caso de un paciente con una manifestación clínica típica de linfoma cutáneo

acral CD8+ que, a diferencia de la mayoría de casos reportados, recidivó en varias ocasiones, luego de estar en remisión por algunos años. Es una enfermedad con excelente pronóstico que, hasta ahora, está confinada únicamente a la piel. El reconocimiento de la clínica, la histología y la inmunohistoquímica de este padecimiento favorecerá un diagnóstico más acertado y oportuno.

REFERENCIAS

- Petrella T, Maubec E, Cornillet-Lefebvre P, Willemze R, Pluot M, Durlach A, et al. Indolent CD8-positive lymphoid proliferation of the ear: a distinct primary cutaneous T-cell lymphoma?. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1887-92. <https://10.1097/PAS.0b013e318068b527>.
- Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO- EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019; 133: 1703-1714. <https://10.1182/blood.2019002852>.
- Molinero J, Sánchez J, Marcoval J, Muniesa C, Climent J, Servitje B. Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma induced by persistent delayed hypersensitivity to gold earrings. *Actas Dermosifiliogr* 2021; 112: 649-653. <https://10.1016/j.ad.2020.08.012>.
- Prieto-Torres L, Camacho-García D, Piris M, Requeña L, Rodríguez-Pinilla S. Atypical BCL6/GATA3+ primary cutaneous acral CD8-positive T-cell lymphoma: A diagnostic challenge. *Am J Dermatopathol* 2021; 43 (2): 137-140. <https://10.1097/DAD.0000000000001737>.
- Tjahjono L, Davis M, Witzig T, Comfere N. Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma—A single center review of 3 cases and recent literature review. *Am J Dermatopathol* 2019; 41 (9): 644-48. <https://10.1097/DAD.0000000000001366>.
- Ormerod E, Murigu T, Pawade J, Beasley M, Dunnill G. Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma of the ear: A case report. *J Cutan Pathol* 2019; 46 (10): 790-93. <https://10.1111/cup.13517>.
- Beggs S, Friedman B, Kornreich D, Okon L, Alpdogan O, Shi W, et al. Primary cutaneous CD8+ T-cell lymphoma, an indolent and locally aggressive form mimicking paronychia. *Am J Dermatopathol* 2018; 40: e52-e56. <https://10.1097/DAD.0000000000001017>.
- Alberti-Violetti S, Fanoni D, Provasi M, Corti L, Venegoni L, Berti E. Primary cutaneous acral CD8 positive T-cell lymphoma with extra-cutaneous involvement: A long-standing case with an unexpected progression. *J Cutan Pathol* 2017; 44: 964-968. <https://10.1111/cup.13020>.
- Baykal C, Büyükbabani N, Seckin D, Ekinci A, Yilmaz Z, Kempf W. Cutaneous atypical papular CD8+ lymphoproliferative disorder at acral sites in a renal transplant patient. *Clin Exp Dermatol* 2017; 42 (8): 902-5. <https://10.1111/ced.13220>.
- Parra-Medina R, Olaya N, Villamizar-Rivera N, Morales S. Proliferación linfoide indolente cutánea CD8 positiva a propósito de tres casos con compromiso facial. *Rev Col Cancerología* 2017; 21: 38-43. <https://10.1016/j.rcan.2016.04.004>.
- Virmani P, Jawed S, Myskowski P, Horwitz S, Skripnik A, Moskowitz A, et al. Long-term follow-up and management of small and medium-sized CD4+ T cell lymphoma and CD8+ lymphoid proliferations of acral sites: a multicenter experience. *Int J Dermatol* 2016; 55: 1248-54. <https://10.1111/ijd.13340>.
- Kluk J, Kai A, Koch D, Taibjee S, O'Connor S, Persic M, et al. Indolent CD8-positive lymphoid proliferation of acral sites: three further cases of a rare entity and an update on a unique patient. *J Cutan Pathol* 2016; 43 (2): 125-36. <https://10.1111/cup.12633>.
- Li J, Guitart J, Pulitzer M, Subtil A, Sundram U, Kim Y, et al. Multicenter case series of indolent small/medium-sized CD8+ lymphoid proliferations with predilection for the ear and face. *Am J Dermatopathol* 2014; 36: 402-8. <https://10.1097/DAD.0b013e3182a74c7a>.
- Hagen J, Magro C. Indolent CD8+ lymphoid proliferation of the face with eyelid involvement. *Am J Dermatopathol* 2014; 36: 137-41. <https://10.1097/DAD.0b013e318297f7fd>.
- Wobser M, Petrella T, Kneitz H, Kerstan A, Goebeler M, Rosenwald A, et al. Extrafacial indolent CD8-positive cutaneous lymphoid proliferation with unusual symmetrical presentation involving both feet. *J Cutan Pathol* 2013; 40: 955-61. <https://10.1111/cup.12213>.
- Kempf W, Kazakov D, Cozzio A, Kamarashev J, Kerl K, Plaza T, et al. Primary cutaneous CD8+ small- to medium-sized lymphoproliferative disorder in extrafacial sites: Clinicopathologic features and concept on their classification. *Am J Dermatopathol* 2013; 35: 159-66. <https://10.1097/DAD.0b013e31825c3a33>.
- Greenblatt D, Ally M, Child F, Scarisbrick J, Whittaker S, Morris S, et al. Indolent CD8 (+) lymphoid proliferation of acral sites: a clinicopathologic study of six patients with some atypical features. *J Cutan Pathol* 2013; 40: 248-58. <https://10.1111/cup.12045>.
- Butsch F, Kind P, Bräuninger W. Bilateral indolent epidermotropic CD8-positive lymphoid proliferations of the ear. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 195-6. <https://10.1111/j.1610-0387.2011.07859>.
- Suchak R, O'Connor S, McNamara C, Robson A. Indolent CD8-positive lymphoid proliferation on the face: part of the spectrum of primary cutaneous small-/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma or a distinct entity?. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 977-81. <https://10.1111/j.1600-0560.2009.01448.x>.
- Khamaysu Z, Ben-Arieh B, Epelbaum R, Bergman R. Pleomorphic CD8+ small/medium size cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Dermatopathol* 2006; 28: 434-7. <https://10.1097/01.dad.0000210389.36724.dd>.