

## **Curso Corto**

### **Linfoma Anaplásico de Célula Grande**

Francisco Vega

Department of Hematopathology

MD Anderson Cancer Center

Houston, Texas

#### **Introducción**

El linfoma anaplásico es un linfoma sistémico de células T reconocido inicialmente por Harald Stein en 1985. En la última clasificación de la World Health Organization (WHO) está subclasificado en ALK (anaplastic lymphoma kinase) positivo y ALK negativo (grupo heterogéneo y controvertido). Linfomas con un fenotipo B están excluidos de esta categoría. El linfoma anaplásico cutáneo primario es una enfermedad diferente, estrechamente relacionada con la papulosis linfomatoide y con identidad propia en la clasificación de la WHO. En mi opinión, el término linfoma anaplásico secundario no debería ser usado para referirse a la transformación anaplásica de otros linfomas como linfoma de Hodgkin, micosis fungoides (MF) u otros linfomas de células T.

#### **Linfoma Anaplásico ALK Positivo**

##### **Características Clínicas**

Adultos jóvenes y niños (3% de linfomas no Hodgkin del adulto y 25-30% en niños).

Frecuente afectación extraganglionar ( $\approx$ 60%) (piel, médula ósea 5-30%).

Más frecuente en varones. Síntomas B frecuentes. Aunque clínicamente agresivos, mejor pronóstico que linfomas anaplásicos ALK - y que otros linfomas T periféricos.

##### **Características Morfológicas**

No todos son anaplásicos. Variantes morfológicas reconocidas por la WHO: clásico (75%), de célula pequeña (10%) y linfocítico (10%). Hay también una variante monomorfa y otros subtipos histológicos menos frecuentes: sarcomatoide, con estroma mixoide (fasciitis-like), rico en células gigantes, rico en neutrófilos y en anillo de sello. Los diferentes tipos morfológicos no son importantes del punto de vista clínico.

Principales características morfológicas del tipo clásico: crecimiento paracortical e intrasinusoidal. Necrosis frecuente. Hallmark cells (células grandes irregulares, núcleo

reniforme excéntrico, citoplasma basófilo y destacada región golgi eosinófila). Presencia de ocasionales células Reed-Sternberg-like. Background inflamatorio.

### Inmunofenotipo

ALK+ (100%), CD30+ (100%, membrana y golgi), clusterin+ (80-90%), EMA frecuentemente positivo, proteínas citotóxicas (TIA-1, granzyme B y perforin) frecuentemente positivas, LCA+ (50%), BCL-2 frecuentemente negativo, EBV negativo. Linfoma anaplásico con fenotipo T (≈75% de los casos): Positividad para CD2, CD4, CD7, CD43 y CD45RO. A menudo CD3 negativo. Marcadores de células B negativos. Linfoma anaplásico “null” (≈25% de los casos): Negativo para marcadores B y T.

### Molecular

La mayoría tienen reordenamientos monoclonales del receptor de células T. Los linfomas anaplásicos ALK+ tienen recurrentes translocaciones cromosómicas en 2p23:

Translocación	Genes implicados	Localización de la Proteína de Fusión
t(2;5)(p23;q35)	<i>alk npm</i>	núcleo y citoplasma
t(1;2)(q25;p23)	<i>tpm3 alk</i>	citoplasma
t(2;3)(p23;q21)	<i>alk tfg</i>	citoplasma
inv(2)(p23;q35)	<i>alk atic</i>	citoplasma
t(2;X)(p23;q11-12)	<i>msn alk</i>	membrana citoplasmática
t(2;17)(p23;q23)	<i>alk cltcl</i>	citoplasma ( <u>granular</u> )
t(2;19)(p23;p13)	<i>tpm4 alk</i>	citoplasma
t(2;17)(p23;q35)	<i>alo17 alk</i>	citoplasma
t(2;22)(p23;q11)	<i>myl9 alk</i>	citoplasma

La t(2;5)(p23;q35) es la más frecuente (75% de los casos). Diversas técnicas de biología molecular permiten identificar estas translocaciones cromosómicas, sin embargo del punto de vista práctico, la inmunohistoquímica (usando anticuerpos frente a ALK) es la técnica más útil para el diagnóstico del linfoma anaplásico y aporta información molecular. El patrón de tinción inmunohistoquímico usando anticuerpos anti-ALK indica, en parte, el tipo de translocación cromosómica. Si la t(2;5) está presente, ALK es detectada en el citoplasma y en el núcleo. Si una de las otras translocaciones está presente, ALK es detectada en el citoplasma; excepto en la t(2;X) en la que ALK es detectada en la membrana citoplasmática (MSN, moesin es una proteína de la membrana citoplasmática). En la t(2;17) la positividad es granular

citoplasmática (CLTC, clathrin heavy chain, proteína de membrana de vesículas de endocitosis).

La t(2;5) y/o la positividad para ALK no son específicas de linfoma anaplásico ALK+: Raros linfomas B difusos de célula grande tienen la t(2;5) (morfología plasmablástica, CD30-, ALK+ (núcleo y citoplasma), IgA+). Otros linfomas B difusos tienen la t(2;17), fueron considerados inicialmente como linfomas con expresión completa de la proteína ALK, (morfología plasmablástica, CD138+, IgA+/-, ALK+ (granular citoplasmática) y CD20-/+) . Positividad para ALK no es específica de linfomas: También presente en neuroblastomas, tumores miofibroblásticos, rhabdomyosarcomas (alveolar). La t(2;5) ha sido detectada en ganglios linfáticos y sangre periférica de personas sin evidencia de linfoma (pocas copias de *npm-alk* cDNA y negatividad para la proteína ALK) .

### **Pronóstico**

En la mayoría de las series los linfomas anaplásicos ALK+ (independiente de la translocación) tienen un mejor pronóstico que los linfomas anaplásicos ALK negativos.

<b>Supervivencia a los 5 años</b>	ALK+	ALK-
Shiota <i>et al</i> , 1995	80%	33%
Falini <i>et al</i> , 1999	71%	15%
Gascoyne <i>et al</i> , 1999	79%	46%

Es importante determinar la expresión de ALK (inmuno).

### **Patogénesis**

La proteína ALK está sobreexpresada como resultado de las diferentes translocaciones cromosómicas. ALK tiene actividad tirosin quinasa y es importante en la patogénesis del linfoma anaplásico ALK+. Moléculas y pathways implicadas: phospholipase C $\gamma$ , STAT3, PI3 kinase/AKT, ...

### **Diagnóstico Diferencial**

Principalmente con linfoma de Hodgkin (CD15+, PAX-5+, EMA-). El linfoma anaplásico Hodgkin-like de la clasificación REAL es un linfoma Hodgkin esclerosis nodular y ha desaparecido de la clasificación WHO. Linfomas B difusos CD30+ pueden ser morfológicamente indistinguibles de linfomas anaplásicos. PAX-5 es útil en el diagnóstico diferencial (linfomas B son PAX-5+).

### **Linfoma Anaplásico ALK Negativo**

Grupo heterogéneo de linfomas y aunque considerados un subtipo de linfoma anaplásico tienen características que los asemejan más a los linfomas T periféricos que a linfomas anaplásicos ALK+. Estudios a nivel molecular ayudarán a clarificar estos linfomas.

#### **Características Clínicas**

Adultos y personas mayores. No diferencia varones/mujeres. International prognosis index alto. En general, peor pronóstico (similar a otros linfomas T periféricos) que los linfomas anaplásicos ALK+.

#### **Características Morfológicas**

Las mismas que el linfoma anaplásico ALK+ (tipo clásico).

#### **Inmunofenotipo**

Similar al del linfoma anaplásico ALK+ excepto: ALK es negativo, CD3 y BCL-2 son frecuentemente positivos y EMA es frecuentemente negativo. Los linfomas anaplásicos ALK- se asemejan más a los linfomas T periféricos que a los ALK+: peor pronóstico que el linfoma anaplásico ALK+; más bajo índice de apoptosis que el linfoma anaplásico ALK+; frecuentemente son BCL-2 + (lo mismo que los linfomas T periféricos; los linfomas anaplásicos ALK+ son raramente BCL-2+); y falta de recurrentes translocaciones cromosómicas.

### **Linfoma Cutáneo Primario Anaplásico**

Separado del linfoma anaplásico sistémico en la clasificación de la WHO. ≈10% de los linfomas primarios cutáneos. La mayoría son clínicamente indolentes. Relacionado estrechamente con la papulosis linfomatoide (en ocasiones, difícil diagnóstico diferencial). No anormalidades en *alk* (son ALK-).

#### **Características Clínicas**

Adultos y personas mayores. Muy raro en niños y jóvenes (aunque descritos). Nódulo en la piel de crecimiento rápido (a veces múltiples lesiones, a veces ulcerado).

Extremidades, cabeza y cuello. Puede regresar parcial o completamente. Habitualmente limitado a la piel; ganglios linfáticos regionales afectados en el 20% de los casos.

### **Características Morfológicas**

Denso infiltrado linfoide en la dermis y subcutis sin marcado epidermotropismo. Agregados de células grandes atípicas (frecuente distribución perivascular) con morfología similar a la vista en los linfomas anaplásicos sistémicos. En la papulosis linfomatoide las células atípicas no suelen formar agregados o están formados por unas pocas células. Frecuente background inflamatorio (plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos).

### **Inmunofenotipo**

Similar al linfoma anaplásico sistémico excepto: ALK- y EMA -/+. Clusterin + ( $\approx$ 50%), no es de ayuda en el diagnóstico diferencial con linfoma anaplásico sistémico. ALK+ indica afectación cutánea por linfoma anaplásico ALK+ (sistémico).

### **Diagnóstico diferencial**

Correlación clínica y estudios de extensión son importantes para el diagnóstico. Seguimiento clínico del paciente es también importante. El diagnóstico diferencial incluye: papulosis linfomatoide, linfoma anaplásico sistémico con afectación cutánea, transformación “*anaplásica*” de otros linfomas (MF, Hodgkin), proliferaciones linfoides reactivas tipo pseudomicosis fungoides (ej. reacción cutánea a drogas: inhibidores de la ECA, benzodiacepinas,  $\alpha$  y  $\beta$  bloqueantes...).