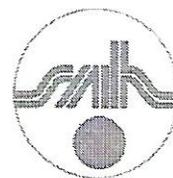


# Linfoma Anaplástico de grandes células (LAGC)

Dra. Norma Tartas



CEH e Instituto Alexander Fleming

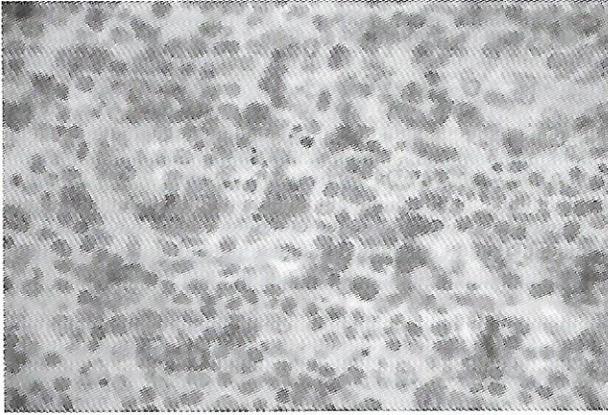
HEMATOLOGIA, Vol. 10 N° 2: 57-59  
Mayo-Agosto, 2006

La entidad conocida como LAGC fue descrita por Stein en 1985 y debe su nombre a la apariencia anaplástica de las células que constituyen el tumor. Éstas células tienen un patrón de crecimiento cohesivo, invaden los senos ganglionares y expresan CD 30 (antiguamente Ki-1). La identificación de la traslocación 2:5 y su consecuencia, la fusión del gen nucleofosmina (NPM) con el gen ALK (quinasa del linfoma anaplástico), significó un paso relevante para definir la heterogeneidad de estos tumores.

**Histopatología e inmunofenotipo:** Los linfomas anaplásticos ALK+ constituyen un subgrupo con características moleculares, patológicas y clínicas. Desde el punto de vista morfológico se reconocen tres grandes variantes de LAGC, *común* que es la más frecuente (70%), *células pequeñas* (5-10%) y la *linfo-histiocítica* (5-10%). Esta última variante se confunde frecuentemente con lesiones inflamatorias, histiocitosis maligna o síndrome hemofagocítico. Existen además otras morfologías infrecuentes tales como sarcomatoide, hipoplástica, en anillo de sello o rico en neutrófilos. La variante común tiene playas de células grandes, con múltiples nucleolos y células multinucleadas que se asemejan a las células de Reed Sternberg. La variante de células pequeñas está constituida por células pequeñas, intermedias y grandes, los núcleos son irregulares. Típicamente las células grandes rodean a los vasos. Puede haber en el mismo ganglio áreas del tipo común antes descrito. En el pasado, éste linfoma se diagnosticaba como T periférico sin las especificaciones actuales. La característica dominante de la variante linfocitocítica, es el gran número de histiocitos que enmascara la población celular anaplástica. Ocasionalmente, los his-

tiocitos pueden mostrar eritrofagocitosis y una apariencia monomórfica, por lo que en el pasado se confundía a ésta variante con la histiocitosis maligna. La característica inmunofenotípica del LAGC es la positividad del CD30, el que se expresa en la membrana celular y en el área del Golgi. La mayoría de las células expresan el antígeno epitelial de membrana (EMA). La inmunohistoquímica permite definir la positividad del ALK. El LAGC primario sistémico usualmente tiene un fenotipo T o null. Los tumores null también tendrían un origen T, ya que expresan perforina, TIA-1 y rearrreglo clonal de receptores T. Los LAGC-B son consideradas por la clasificación de la OMS, como una variante del linfoma difuso de células grandes.

**Características moleculares del LAGC:** El LAGC está asociado con la t(2:5) (p23; q35), la que causa que el gen ALK en el cromosoma 2 se fusione con el gen NPM en el cromosoma 5. El gen NPM codifica una fosfoproteína de 38 kDa localizada en los nucleolos, multifuncional involucrada en el transporte núcleo citoplasmático y que controla la duplicación del centrosoma y por lo tanto el ingreso de la célula a la fase M. El ALK codifica un receptor de tirosina quinasa de 210 kDa. En condiciones fisiológicas el ALK sólo se expresa en células del sistema nervioso central y periférico. El ALK nativo, con toda la longitud de la proteína se expresa en tumores como el rhabdomioma. El gen de fusión NPM-ALK codifica una proteína quimérica de 80 kDa llamada p80. Como consecuencia de la t(2:5) el ALK queda bajo el control del fuerte promotor NPM, llevando a la alta expresión de la proteína de fusión NPM-ALK.



Linfoma Anaplástico de grandes células ALK+

Los datos experimentales avalan el concepto que el NPM-ALK es el oncogen causal en el LAGC, ALK+. El trasplante de células de médula ósea con el gen NPM-ALK en ratones irradiados produce linfoma y además los ratones transgénicos NPM-ALK espontáneamente desarrollan linfomas T y tumores de células plasmáticas.

La detección del NPM-ALK puede hacerse en la actualidad por inmunohistoquímica, con anticuerpos dirigidos a diferentes porciones de la proteína de fusión. Este método por su sencillez, rapidez y bajo costo es preferido sobre otros más caros o más complejos como la hibridización *in situ*. Tiene la ventaja de su aplicabilidad en cortes incluidos en parafina, dando información topográfica útil. En los linfomas la expresión del ALK esta restringida al 60% de los linfomas anaplásticos con fenotipo T o null. En 15% de los LAGC ALK+, el ALK no se une al NPM, en estos casos su expresión es unicamente en el citoplasma.

Otros genes descritos en estos productos de fusión son la tropomiosina no uscular (TPM3) en la t(1;2), el receptor de tropomiosin quinasa (TFG) en la t(2;3) Interesantemente en la inv (2) el ALK se fusiona con el ATIC, el que codifica para una hidrolasa de la aminoimidazol carboxamida.

**Diagnóstico Diferencial:** La variante linfohistocítica debe diferenciarse de procesos inflamatorios o síndrome hemofagocítico. La positividad concomitante del ALK y del CD 30 permiten efectuar el diagnóstico correcto. La variante de pequeñas células debe diferenciarse del linfoma T periférico no especificado. La positividad nuclear del ALK es decisiva en este contexto. El linfoma de Hodgkin escleroso nodular con patron de crecimiento sincicial y la menos frecuente depleción linfocitaria se diferencian por la positividad del ALK y del PAX 5 El ALK positivo descarta el linfoma de Hodgkin. El diagnóstico diferen-

cial con otros tumores no hematopoyéticos CD 30+, puede ser difícil por la expresión de EMA que tiene el LAGC. Las citoqueratinas, siempre negativas, el antígeno común leucocitario y la expresión del ALK contribuyen al diagnóstico diferencial. El tumor miofibroblástico inflamatorio es CD30-/ALK+.

**Presentación Clínica y pronóstico:** Existen dos grandes formas clínicas del LAGC, una forma limitada a la piel y una sistémica. En esta presentación nos referiremos solamente a la segunda. En casos raros, el LAGC puede presentarse secundariamente a otra condición como por ejemplo la papulosis linfomatoide (PL). La presentación más común es la nodal, la que puede infiltrar la piel por contigüidad. Puede presentarse como un síndrome hemofagocítico con fiebre y citopenias dificultando el diagnóstico diferencial. En nuestra casuística, 4/8 pacientes simulaban otra condición clínica, tumores no hematopoyéticos (2) y procesos infecciosos (2). Los ALK + tienden a presentarse en un grupo etario menor, la media de edad de nuestros pacientes fue de 39 años. El compromiso extranodal en nuestros casos fue en piel, pulmón y hueso. Ningún paciente tenía compromiso de médula ósea. Tuvimos un paciente con presentación secundaria a PL. La sobrevida a 5 años en los ALK + es de 80% y esto es sensiblemente menor en los ALK negativos, con compromiso visceral y/o pobre estado de performance. Todos nuestros pacientes ALK + están vivos en RC, con seguimiento superior a los 40 meses. Dos pacientes tuvieron recaída precoz, nodal (1) SNC (1). Fueron satisfactoriamente rescatados con trasplante autólogo de médula ósea (TAMO).

**Tratamiento:** El tratamiento de los adultos con LAGC se efectúa con esquema tipo CHOP o similares.

La tasa de respuesta es del 60 al 90%. Los pacientes con IPI bajo, ALK+ son los que tienen mejor sobrevida. La radioterapia local puede ser requerida en casos particulares, no fue así en ninguno de nuestros pacientes. La administración de anticuerpos anti CD30, ha sido ensayada con éxito en tumores cutáneos resistentes a tratamiento con combinaciones quimioterápicas que incluían antraciclinas.

Creemos que el TAMO debe usarse en el rescate de éstos enfermos y que no hay evidencias que sostengan su empleo en la primera línea de tratamiento.

La curación potencial de los LAGC, principalmente los ALK +, diferencia pronósticamente éstos tumores, de otros linfomas T periféricos. Por ello, creemos relevante efectuar el diagnóstico clínico e inmunohistopatológico, con la precisión que los recursos técnicos actuales permiten.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Gisselbrecht G, Fallini B. Anaplastic large cell lymphoma. En: Non Hodgkin's lymphomas, Eds: Mauch P, Armitage J, Coiffier B, Dalla Favera R, Harris N. Capitulo 25: 389. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
2. Connors J. Anaplastic Large cell Lymphomas. BCCA experience, Comunicación personal.
3. Rosen S. Tcell Lymphomas. State of the art symposium, ASH, Chicago IL 2005.
4. Delsol G, Ralfkiaer E, Stein H, Wright D, Jaffe E. Anaplastic large cell lymphoma. En Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Eds: Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J. IARC press, Lyon, Francia, 2001.
5. Creager A, Geisinger K, Bergman S. Neutrophil rich Ki-1 positive anaplastic large cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 709-715.