

# Linfoma anaplásico de células grandes ALK-1 positivo, primario de pulmón. Informe de un caso pediátrico

A. Georgina Siordia-Reyes,<sup>a\*</sup> Floribel Ferman-Cano,<sup>a</sup> y Alicia Rodríguez-Velasco<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Patología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F., México

Recibido en su versión modificada: 25 de enero de 2005

Aceptado: 25 de enero de 2005

## RESUMEN

*El linfoma no Hodgkin anaplásico de células grandes, positivo al antígeno Ki-1, es una entidad bien reconocida. La característica clínica usual es la linfadenopatía con extensión mediastinal y en la enfermedad extranodal, que ocurre en la mitad de los casos, es la piel el sitio más común, con afección poco frecuente a médula ósea, pulmón y sistema nervioso. La mayor frecuencia de presentación del linfoma anaplásico de células grandes es en la población joven, con pronóstico más favorable que en la población adulta. El linfoma anaplásico de células grandes primario de pulmón es una entidad clínica rara. Su comportamiento clínico corresponde a un linfoma de alto grado y en la mayoría de los casos se presentan al diagnóstico como una enfermedad en estadio avanzado. Se informa un caso pediátrico de linfoma anaplásico de células grandes primario de pulmón, ALK-1 positivo, que es un marcador pronóstico y específico de esta entidad.*

## Palabras clave:

*Linfoma anaplásico de células grandes, ALK-1 positivo, pulmón, niños.*

## SUMMARY

*Ki-1 anaplastic large cell non-Hodgkin lymphoma is a well recognized clinical entity. The main clinical feature includes lymphadenopathy with mediastinal sparing. In the extranodal disease, which occurs in approximately half of the cases, the skin is the most common site; bone marrow, lung and central nervous system are generally not involved. Anaplastic large cell lymphoma is more common among young people, in whom the prognosis is more favorable. Primary anaplastic large cell lymphoma of the lung is a rare clinical entity. Its clinical expression is similar to a high grade malignant lymphoma, and in most cases the diagnosis is made in advanced stages. We present a pediatric case with ALK-1 positive anaplastic large cell lymphoma of the lung.*

## Key words:

*Anaplastic large cell lymphoma, ALK-1 positive, lung, children.*

## Introducción

El linfoma anaplásico de células grandes primario de pulmón es un tumor extremadamente raro y aunque comprende varios criterios para su definición, en la actualidad el criterio conservado por la mayoría de los autores requiere demostrar la ausencia de compromiso extraparenquimatoso al momento del diagnóstico o en un periodo posterior de tres meses. No existe acuerdo sobre la afección de ganglios linfáticos mediastinales o la pleura, lo cual invalida el diagnóstico.<sup>1-2</sup> El linfoma anaplásico de células grandes (LACG),

también llamado linfoma Ki-1, es un linfoma morfológica e inmunológicamente distinto. Fue originalmente descrito por Stein y cols., en 1985.<sup>3</sup> Aproximadamente 30% de los linfomas en el niño son clasificados como LACG.<sup>4</sup> Este tipo de linfoma no Hodgkin se caracteriza por ser Ki-1 (CD30) positivo con expresión de otros antígenos de activación linfoides no específicos de esta entidad, porque se han identificado en otras neoplasias linfoides y no linfoides. Actualmente, la translocación t(2;5)(p23;q35) es un marcador específico de esta entidad, la cual involucra el gen que codifica nucleofosminas (NFM), una fosfoproteína nuclear no ribosomal en el cromosoma 5 y un

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. AG Siordia-Reyes. Av. Cuauhtémoc No. 354 Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, México, D.F. Fax: 56-88-0576, Tel: 56-27-69-00 Ext. 22350. Correo electrónico: georginasiordia@hotmail.com

gen que codifica una cinasa transmembranal de linfoma anaplásico (ALK) localizado en el cromosoma 2. La translocación da como resultado un producto de fusión química NPM-ALK.<sup>3</sup> Es a partir de la clonación de este gen cuando se han identificado tres entidades clínicas como factor pronóstico: linfoma anaplásico sistémico ALK +, linfoma anaplásico sistémico ALK (-) y linfoma anaplásico cutáneo.<sup>3</sup>

En este artículo se presenta un caso de linfoma anaplásico de células grandes (Ki-1+) primario de pulmón en un niño, fenotípicamente "null", ALK-1 positivo y se revisan los casos de LACG primarios de pulmón publicados en la literatura mundial.

## Caso clínico

El caso correspondió a un niño de 10 años de edad originario de Cuernavaca, Morelos, México, adoptado y con antecedente de hipoxia perinatal que dejó como secuela parálisis cerebral. Se refirieron dos internamientos hospitalarios previos por crisis convulsivas y en tres ocasiones por neumonía.

Su padecimiento lo inició en noviembre del año 2001 con un cuadro infeccioso respiratorio que ameritó hospitalización por un mes y que fue catalogado como bronquitis. En mayo del año 2002 se inició tos, atendido en forma particular con el diagnóstico de asma y tratado como tal sin presentar ninguna mejoría con el tratamiento. Dos semanas previas a su ingreso al hospital presentó exacerbación de los síntomas (tos productiva, fiebre e hiporexia). La radiografía de tórax mostró radioopacidad homogénea con dos áreas radiolúcidas en su interior, pérdida del trayecto del bronquio principal izquierdo y atelectasia del mismo lado con sobredistensión pulmonar contralateral, con sospecha de neumonía complicada y derrame pleural, por lo que se realizaron tres punciones pleurales, todas ellas traumáticas. Fue tratado con antibióticos sin obtener mejoría, por lo que fue enviado al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Al momento de su ingreso se recibió a un paciente desnutrido, con desarrollo alterado, palidez de tegumentos, FC: 140x', FR: 32x', TA: 120/70 mm/Hg y T: 37.4°C. Mostraba evidencia de hipoplasia mandibular con extrusión de la lengua y múltiples caries molares. La faringe era normal y había tos productiva con expectoración hialina. A la exploración física mostró disminución de la amplexión y amplexación de hemitórax izquierdo con ausencia de vibraciones vocales, matidez a la percusión de este mismo lado y ausencia de murmullo vesicular. El abdomen estaba blando y sin visceromegalias. La biometría hemática mostró anemia hipocrómica, microcitica, con leucocitosis hasta 72,000/ $\mu$ L fue a expensas de neutrófilos. La deshidrogenasa láctica fue de 205 UI y la fosfatasa alcalina de 202 UI.

El TAC de tórax mostró gran destrucción de todo el parénquima pulmonar izquierdo, con presencia de cavitaciones secundario a neumonía abscedada y derrame pleural (Figura 1).

Se realizó broncoscopia que reveló la presencia de una masa que obstruía el bronquio izquierdo y que se montaba en la carina, fluctuando con la respiración, de color blanquecino, cilíndrico, de 5 x 2 cm con mucosa hiperémica, friable y sangrante. Se procedió a realizar una biopsia incisional para su estudio, el cual informó carcinoma indiferenciado, por lo que se sometió a neumectomía izquierda. El espécimen pesó 470 g, era bilobulado con pleura café-amarillenta y zonas de adherencias fibrolaxas. El bronquio principal midió 2 x 1 cm con 70% de obstrucción de su luz. Al corte era blando, mostrando neoplasia perihilial con dimensiones de 10 x 8 x 4 cm, aparentemente bien delimitada, blanco-amarillenta de aspecto cerebroide y friable, que afectaba otros lóbulos y se extendía a través del bronquio en forma polipoide. El parenquima residual estaba condensado, con aspecto granular y dilatación del árbol bronquial secundario a bronquiectasias.

Microscópicamente se identificó una neoplasia de células grandes monomorfas, con núcleos hipercrómaticos y nucléolo evidente; su citoplasma era levemente eosinófilo, sin cohesividad; se encontraba alternando con células pleomórficas tipo

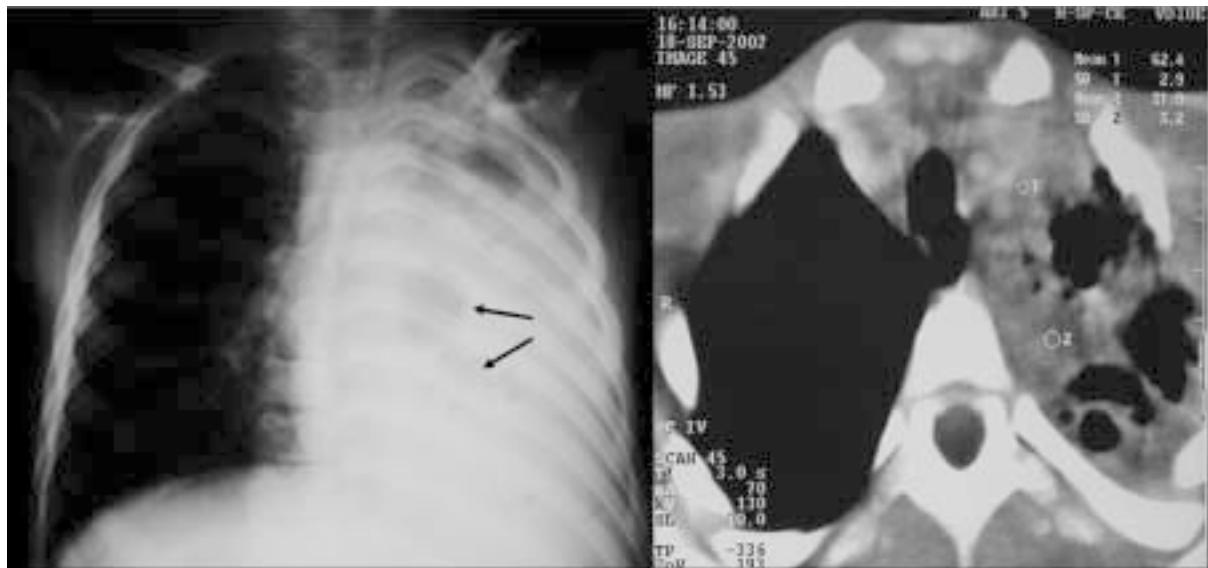
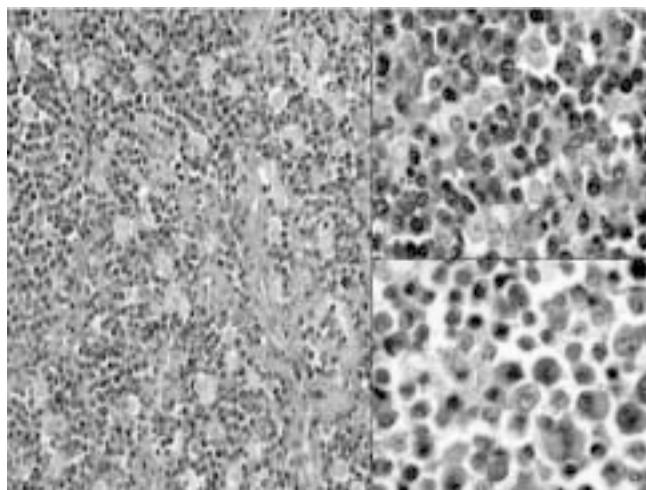


Figura 1. Radiografía de tórax AP con evidencia de radioopacidad homogénea con dos áreas radiolúcidas en su interior. Se observa sobredistensión pulmonar contralateral (izquierda). Tomografía de tórax mostrando extensas zonas de destrucción pulmonar (derecha).

Reed-Sternberg, binucleares o multinucleadas acompañándose de un componente reactivo constituido por eosinófilos, neutrófilos y escasas células plasmáticas. El tumor se extendía hacia la luz bronquial, obstruyéndolo y con evidencia de tumor en el borde quirúrgico (bronquio principal). Los bronquios y bronquiolos mostraron dilatación y necrosis de su pared con tapones de moco y material purulento en su luz. El resto del parénquima presentó espacios alveolares ocupados por macrófagos espumosos con neutrófilos e infiltrados linfoides peribronquiolares. La arteria y vena no mostraban evidencia de neoplasia (Figura 2).



**Figura 2.** Microfotografías que muestran a la izquierda el patrón difuso de invasión con aspecto de "cielo estrellado" por la gran cantidad de macrófagos espumosos (H&E) y células neoplásicas monomorfas con núcleo hiperchromático y citoplasma esonífilo, algunas de ellas con aspecto plasmocitoide (superior derecha). Acercamiento que muestra pleomorfismo celular (inferior derecha).

Se realizó estudio de inmunohistoquímica con el sistema peroxidasa y antiperoxidasa con complejo avidin-biotina y diferentes inmunosueros. Los resultados fueron los siguientes: el antígeno común leucocitario, CD30 (Ki-1), el antígeno membrana epitelial y el ALK-1 fueron positivos; CD20 (L26), CD45 RO (UCHL-1), CD3, CD15, CD68, Cromogranina, Vimentina, Proteína S100, Desmina y Citoqueratinas (AE1/AE3) resultaron negativos (Cuadro I). Fue tratado con quimioterapia presentando daño renal secundario a cisplatino. Después de 20 meses de seguimiento el paciente se encuentra libre de enfermedad.

## Comentario

El linfoma anaplásico de células grandes es un linfoma no Hodgkin morfológicamente e inmunológicamente distinto. Estudios recientes han mostrado que el LACG es un grupo heterogéneo de enfermedades que difieren en su histología, fenotipo, citogenética y curso clínico.<sup>1,5,6</sup>

La clasificación euroamericana del linfoma (REAL) clasifica a los LACG de extirpe B dentro de la variante morfológica del linfoma difuso de células grandes de tipo B, limitando el término de LACG sólo aquellos casos que expresan células T

o nulo.<sup>7</sup> En los últimos cinco años ha habido grandes progresos en la caracterización molecular del LACG y de la enfermedad de Hodgkin, entidad con la que más frecuentemente hay dificultad diagnóstica, permitiendo de esta manera un diagnóstico más exacto de estas entidades. Uno de ellos es la expresión del marcador tumoral específico ALK-1; a partir de la clonación de este gen se han identificado tres entidades clínicas como factor pronóstico: linfoma anaplásico sistémico ALK (+), linfoma anaplásico sistémico ALK (-), linfoma anaplásico cutáneo.<sup>3</sup> De acuerdo con las evidencias publicadas, más de la mitad de los casos sistémicos de LACG (70%) tiene anomalías cromosómicas t(2;5)(p23;q35).<sup>1</sup> Su expresión ha marcado importancia en su pronóstico entre LACG ALK+ y el LACG ALK-. Shiota y colaboradores<sup>8</sup> describieron mayor expresión del ALK en los pacientes jóvenes, con pronóstico favorable y supervivencia a cinco años de  $71 \pm 6\%$ , a diferencia de los casos ALK- que es de  $15 \pm 11\%$ . Este mismo comportamiento favorable ha sido informado en los casos pediátricos ALK+ sistémicos.<sup>9-12</sup>

La afectación secundaria del LACG a pulmón es un evento conocido. Nosari y cols.,<sup>13</sup> en un estudio realizado en una serie de pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida con LACG, CD30+ (10 pacientes) y CD30- (28 pacientes), concluyeron que la afectación pulmonar es más frecuente (40 vs. 21%) en aquellos pacientes con HIV+ CD30+. Sin embargo, la presentación primaria del LACG en pulmón es una entidad rara con frecuencia menor a 1% de todos los linfomas, siendo la mayoría de estos linfomas no Hodgkin de bajo grado de malignidad de estirpe B.<sup>14</sup> Se identificaron, publicados en la literatura sólo ocho casos, cinco de los cuales fueron informados por Rush,<sup>1</sup> uno por Chott y colaboradores,<sup>15</sup> un caso por Beltrán<sup>2</sup> y un caso por Chardburn,<sup>16</sup> este último asociado a HIV+. Todos ellos fueron en adultos, no habiéndose informado hasta la fecha ningún caso pediátrico como el nuestro.

## Cuadro I. Resultados de los estudios de inmunohistoquímica

| Anticuerpos                 | Resultados en células neoplásicas |                   |
|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| CD30/ Ber H2                | Positivo                          | 1:30, monoclonal  |
| ALK-1                       | Positivo                          | 1:30, monoclonal  |
| Antígeno Membrana epitelial | Positivo                          | 1:75, monoclonal  |
| CD45/ACL                    | Positivo                          | 1:100, monoclonal |
| CD45 RO/UCHL-1              | Negativo                          | 1:75, monoclonal  |
| CD20/L26                    | Negativo                          | 1:75, monoclonal  |
| CD15                        | Negativo                          | 1:40, monoclonal  |
| CD3                         | Negativo                          | 1:50, monoclonal  |
| CD68                        | Negativo                          | 1:75, monoclonal  |
| Cromogranina                | Negativo                          | 1:75, monoclonal  |
| Vimentina                   | Negativo                          | 1:25, monoclonal  |
| Proteína S100               | Negativo                          | 1:100, policlonal |
| Desmina                     | Negativo                          | 1:75, monoclonal  |
| Citoqueratinas              | Negativo                          | 1:40, policlonal  |

**Cuadro II. Características clínico-patológicas de los casos con linfoma anaplásico primario de pulmón**

| Caso           | Edad/Sexo/<br>Raza | Tamaño<br>del tumor (cm.) | Extripe | Expresión<br>ALK-1 | Sobrevida                                     |
|----------------|--------------------|---------------------------|---------|--------------------|-----------------------------------------------|
| 1 Rush (1)     | 27a/F/C            | 3 cm                      | T       | Negativo           | Sin enfermedad- 100 meses                     |
| 2 Rush (1)     | 38a/F/C            | 4 cm                      | Nulo    | ND                 | Recurrencia local-38 m, sin enfermedad -51 m. |
| 3 Rush (1)     | 34a/M/H            | 5 cm                      | T       | Negativo           | Recurrencia 4 m, Vivo- 42 m.                  |
| 4 Rush (1)     | 66a/M/N            | 1.1 cm                    | T       | Negativo           | Falleció a los 21días                         |
| 5 Rush (1)     | 58a/F/D            | Desconocido               | Nulo    | ND                 | Falleció a los 6 meses                        |
| 6 Chadburn(16) | 40a/M/D            | Desconocido               | T       | ND                 | Falleció a los 3 meses                        |
| 7 Chott(15)    | 57a/M/D            | Desconocido               | -----   | ND                 | Falleció a los 2 meses                        |
| 8 Beltrán(2)   | 18a/F/C            | 5 cm.                     | Nulo    | ND                 | Sin enfermedad- 46 meses                      |
| 9              | 10a/M/H            | 10 cm                     | Nulo    | Positivo           | Sin enfermedad-20 meses                       |

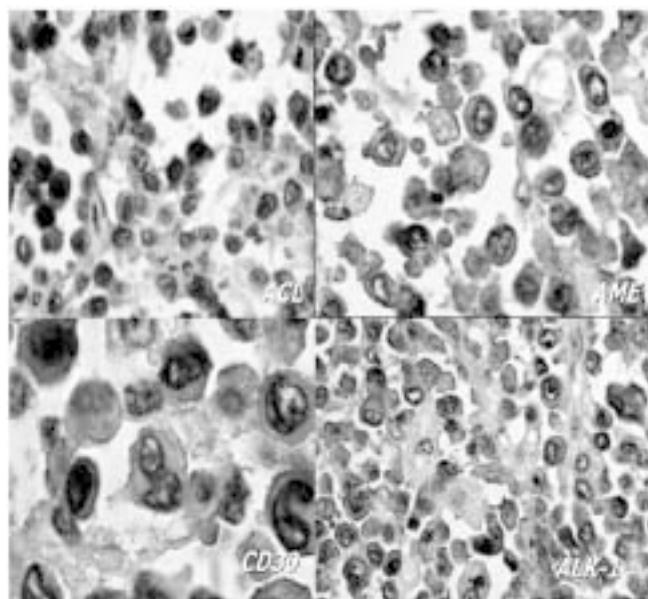
ND = No determinada, D = Desconocido, F = Femenino  
C = Caucásico, H = Hispano, M = Masculino  
N = Negro

Incluyendo a nuestro caso, cinco fueron del sexo masculino y cuatro del femenino, con edades de presentación de 9 a 66 años (media de 38.6 años). Todos ellos fueron considerados de tipo sistémico. El tamaño del tumor pudo ser recabado en seis casos, con diámetros de 1.1 a 10 cm (media de 4.7cm) el de mayor tamaño fue el encontrado en nuestro caso. Fueron de extripe T cuatro casos, 4 de tipo nulo (relación 1:1) y en un caso no se documentó la extripe linfoide. La expresión del gen ALK-1 se realizó en 4/9 de los casos, de los cuales sólo nuestro caso expresó positividad (Cuadro II). La supervivencia de los pacientes fue muy amplia, de 21 días hasta 100 meses de edad con media de 51.5 meses. Tomando en cuenta aquellos casos a los que se les realizó la detección del anticuerpo ALK-1 (4 casos), mostraron supervivencia de 40.7 meses en promedio, tres de los cuales fueron ALK-1 negativo

y un solo caso positivo. Debido al escaso número de casos de LACG primario de pulmón no se puede determinar la correlación de la expresividad del gen ALK-1 con el comportamiento del tumor ni con el tamaño de la lesión, asociación característica en los LCG nodal de la edad pediátrica.

## Referencias

1. Rush WL, Andriko JA, Taubenberger JK, Nelson AM, Abbondanzo SL, Travis WD, et al. Primary anaplastic large cell lymphoma of the lung: a clinicopathologic study of five cases. *Mod Pathol* Dec 2000;13(12):1285-1292.
2. Beltran BS, Tomas L M y Ferreras FP. Linfoma no Hodgkin pulmonar primario anaplásico de células grandes Ki-1 positivo. Estudio de un caso y revisión de la literatura. *An Med Interna* 2001;18(11):587-590.
3. Stein H, Foss H-D, Durkop H, Marafioti T, Delsol G, Pulford K, et al. HCD30+ anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic and clinical features. *Blood* 2000;96:3681-3695.
4. Phade SM, Chini BA, Patton D, Goyal RK. Relapsed non-Hodgkin's lymphoma diagnosed by flexible bronchoscopy. *Pediatric Pulmonology* 2002;34:488-490.
5. Chittal SM, Delsol G. The interface of Hodgkin's disease and anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Surv* 1997;39:87-105.
6. Stein H. Diagnosis of Hodgkin disease. Hodgkin-like anaplastic large cell lymphoma and T cell histiocyte-rich B cell lymphoma in human lymphoma. Clinical implications of the REAL classification. *Mason DY, Harris NL, ed London Springer* 1999;52:0-4.
7. Harris NL, Jaffe ES, Stain H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms. A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
8. Shiota M, Nakamura S, Ichinohasama R, Abe M, Akagi T, Takeshita M, et al. Anaplastic large cell lymphoma expressing the chimeric protein p80 NPM/ALK, a distinct clinicopathologic entity. *Blood* 1995;86:1954-1960.
9. Falini B, Pulford K, Pucciarini A, Carbone A, De Wolf-Peeters C, Cordell J, et al. Lymphomas expressing ALK fusion protein(s) other than NPM-ALK. *Blood* 1999;94(10):3509-3515.
10. Vecchi V, Burnelli R, Pileri S. Anaplastic large cell lymphoma (Ki-1/CD30+) in childhood. *Mod Pediatr Oncol* 1998;21:402-410.
11. Murphy SB. Pediatric lymphomas. Recent advances and commentary on Ki-1 positive anaplastic large cell lymphoma on childhood. *Ann Oncol* 1994;5 (suppl 1):31
12. Reiter A, Schrappe M, Tiermann M, Parwaresch, Zimmerman, Yakisan E, et al. Successful treatment strategy for Ki-1 anaplastic large cell lymphoma of childhood: A prospective analysis of 62 patients enrolled in three consecutive Berlin-Frankfurt-Munster Group Studies. *J Clin Oncol* 1994;12:899-898
13. Nosari A, Cantoni S, Oreste P, Schiantarelli C, Landonio G, Alexiadis S, et al. Anaplastic large cell (CD30/Ki-1+) lymphoma in HIV+ patients: clinical and pathological findings in a group of ten patients. *British Journal Hematology* 1996;95:508-512.
14. Menárguez J, Carrión JR. Linfomas pulmonares. *Med Clin* 1995;105:301-302.
15. Chott A, Kaserer K, Augustin I, Vesely M, Heinz R, Oehlinger W, Hanak H, et al. Ki-1 positive large cell lymphoma. A clinicopathology study of 41 cases. *Am J Surg Pathol* 1990;14(5):439-448.
16. Chadburn A, Ceserman E, Jagirdar J, Subar M, Mir RN, Knowles DM. CD30 (Ki-1) positive anaplastic large cell lymphoma in individuals infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer* 1993;72:3078-90.



**Figura 3.** Microfotografías que muestran la reactividad del tumor a diferentes inmunosueros: Antígeno común leucocitario (ACL), Antígeno membrana epitelial (AME), CD30 (Ki-1) y ALK-1.