

# LINFOMA DE CÉLULAS GRANDE ANAPLÁSICO ALK POSITIVO. DESCRIPCIÓN DE UN CASO

**A. Arrieta; A. Ferrán; N. Papaleo; CM. Blázquez.**

*Parc Taulí Hospital Universitari; Institut d'investigació i Innovació Parc Taulí; Universitat Autònoma de Barcelona; Sabadell.*

## INTRODUCCIÓN

El linfoma anaplásico de células grandes ALK positivo (ALK+ALCL) es un linfoma de células T maduras poco frecuente (10-15 % de todos los linfomas no Hodgkin (LNH) pediátricos y adolescentes y el 5 % de todos los LNH en adultos) y se origina como consecuencia de una expresión anómala de la proteína ALK con actividad kinasa que se encuentra constitutivamente activada secundariamente a reordenamientos del gen ALK [1]. Los ganglios linfáticos están comúnmente afectados, aunque no es infrecuente la localización extraganglionar [2], siendo más rara la afectación del SNC al diagnóstico [3]. Existen distintas variantes morfológicas, pero la variante clásica se caracteriza por células con núcleos grandes, anisonucleosis, nucleolo evidente, en ocasiones múltiple, con abundante citoplasma anfófilo. Inmunohistoquímicamente se caracteriza por presentar positividad para CD30 y ALK de manera intensa y difusa y para marcadores citotóxicos (TIA-1, granzima B y perforina).

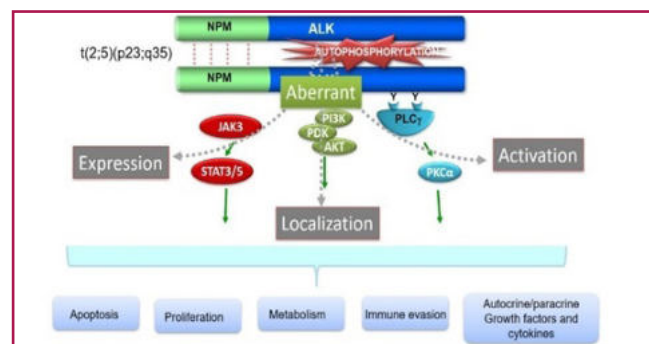
## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 59 años con consumo leve de alcohol de 1UBE/día, sin otros antecedentes médicos de interés. Consulta en nuestro centro en agosto del 2021 por cuadro de dolor abdominal con aparición progresiva de ictericia y síndrome tóxico, motivo por el que se decide ingreso. Se le realiza TAC de abdomen evidenciándose una neoplasia mal delimitada de 5 cm en cabeza de páncreas, con afectación de tejidos peripancreáticos y con intensa captación de FDG en el PET. Se decide realizar Ecoendoscopia con PAAF de la masa pancreática.

## Hallazgos citológicos

Se obtienen extensiones y bloque celular de fondo hemático constituidas por abundante celularidad de tamaño grande que se dispone predominantemente aislada, con núcleo irregular, algunas bi o

multinucleadas, con ocasional nucleolo, y citoplasma claro de bordes mal definidos en cantidad variable y escasos linfocitos de tamaño pequeño. (Figura 1)



**Figura 1.** Patogénesis (Oncogenic role of NPM-ALK in ALK-ALCL)

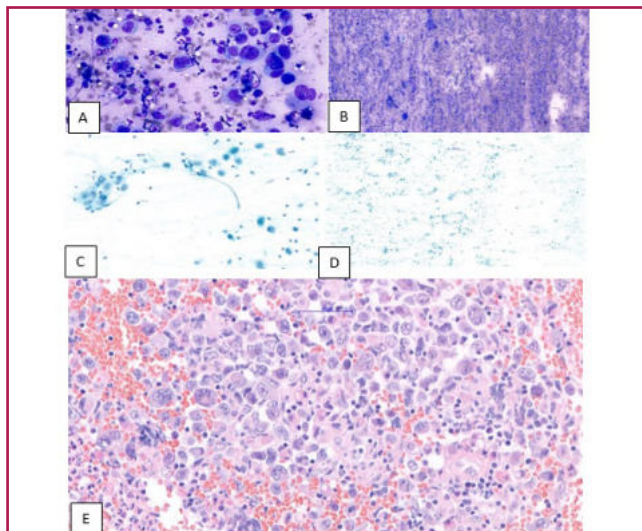
Realiza estudio inmunohistoquímico sobre el bloque celular observándose negatividad para citoqueratinas (CK7, CK20, CAM 5.2 y CK AE1/AE3), marcadores neuroendocrinos (sinaptofisina y cromogranina), marcadores vasculares (ERG, D2-40, CD34 y FVIII), y marcadores melánicos (S100 y Melan-A), además de DOG1, CKIT y CDX2. Las células neoplásicas presentan positividad para CD45, EMA y CD4 (focal), CD25 (débil), vimentina, CD30, ALK1 y CD31 (intensa y difusa), y los marcadores linfoides de linaje B (CD20 y PAX5) resultaron negativas. (Figura 2)

## Diagnóstico

Con los resultados obtenidos del estudio inmunohistoquímico se realiza el diagnóstico de "Compatible con proceso linfoproliferativo de probable fenotipo T con expresión CD30 y ALK", recomendándose la realización de biopsia para una confirmación histológica.

Debido a la inaccesibilidad de la masa y a la situación clínica del paciente, se desestima toma de biopsia y se opta por una nueva PAAF guiada por ecoendoscopia en donde se obtienen extensiones y bloque celular representativas de características similares a la

muestra previa y en la que se amplía el panel inmunohistoquímico observándose positividad para CD3 (focal), CD4, CD25, CD30, ALK, EMA y granzima B, y negatividad para CD5, CD7, CD8, CD20, CD138, EBER y TIA1.



**Figura 2.** Extensiones citológicas y bloque celular A: DQ (20x), B: DQ (10x), C: PAP (20x), D: PAP (10x) y E: HE (40x)

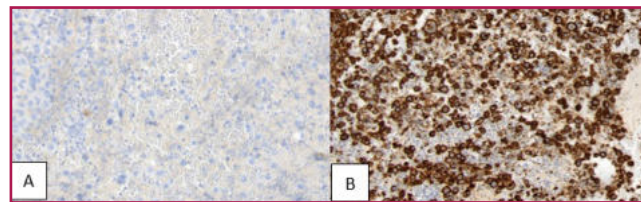
Ante estos resultados se realiza un diagnóstico definitivo de "Compatible con proceso linfoproliferativo de fenotipo T, más sugestivo de linfoma anaplásico de células grande, ALK positivo".

Se diagnostica clínicamente ALK+ALCL de estadio IV con estudio de médula ósea negativo y recibe tratamiento de quimioterapia basada en esquema brentuximab-ciclofosfamida-adriamicina-prednisona (B-CHP) por 6 ciclos, encontrándose actualmente en remisión completa.

## DISCUSIÓN

El linfoma ALK+ALCL es un linfoma de células T maduras aceptado como una entidad definitiva en la clasificación de neoplasias hematológicas de la WHO del 2008 y ratificado sus últimas actualizaciones, así como en la Clasificación Consenso Internacional de neoplasias linfoides maduras del 2022[4]. Es un linfoma

poco frecuente que afecta principalmente ganglios linfáticos, pero que se puede presentar como lesión extraganglionar. Etiopatogénicamente se origina por una activación constitutiva del dominio quinasa de la proteína ALK secundaria a un reordenamiento del gen ALK (Figura 3). Morfológicamente existen diferentes variantes, pero la variante clásica obliga a descartar otras entidades como carcinoma pobremente diferenciado, melanoma, sarcoma u otros procesos linfoproliferativos de células grandes, ya sean de fenotipo T o B, como el linfoma de Hodgkin clásico, linfoma plasmablastico, el linfoma de derrame primario, o el linfoma de células B grandes ALK positivo. [5]



**Figura 3.** (A) Marcadores negativos: CK7, CK20, CAM 5.2 y CK AE1/AE3, sinaptofisina, cromogranina, ERG, D2-40, CD34 y EVIL.CD20, PAX5, S100, Melan-A), DOG1, CKIT Y CDX2. (B) Marcadores positivos: CD45, EMA, CD4, CD25, Vimentina, CD30, ALK1 y CD31.

En nuestro caso, al tratarse de una única lesión en órgano sólido extraganglionar, sin presencia de adenopatías en los estudios de imagen, el diagnóstico diferencial se plantea con muchas de las entidades mencionadas y el perfil inmunohistoquímico realizado sobre material de bloque celular ha de ser amplio para permitir una aproximación diagnóstica certera. La PAAF permite una buena aproximación diagnóstica, y todo que es recomendable el estudio histológico para intentar hacer un diagnóstico de certeza, en casos en los que la situación clínica del paciente y las características de la enfermedad no lo permiten, es posible llegar a un diagnóstico definitivo mediante la valoración citomorfológica e inmunohistoquímica.

Aunque los pacientes generalmente se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad, las tasas de supervivencia con tratamiento adecuado son aproximadamente del 80 %. ■

## Bibliografía

- Leventaki V, Bhattacharyya S, Lim MS. Pathology and genetics of anaplastic large cell lymphoma. *Semin Diagn Pathol.* 2020 Jan;37(1):57-71. doi: 10.1053/j.semdp.2019.12.002. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31882178.
- Stein H, Foss HD, Dürkop H, Marafioti T, Delsol G, Pulford K, Pileri S, Falini B. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood.* 2000 Dec 1;96(12):3681-95. PMID: 11090048.
- Grewal JS, Smith LB, Winegarden JD 3rd, Krauss JC, Tworek JA, Schnitzer B. Highly aggressive ALK-positive anaplastic large cell lymphoma with a leukemic phase and multi-organ involvement: a report of three cases and a review of the literature. *Ann Hematol.* 2007 Jul;86(7):499-508. doi: 10.1007/s00277-007-0289-3. Epub 2007 Mar 30. PMID: 17396261.
- Montes-Mojarro IA, Steinhilber J, Bonzheim I, Quintanilla-Martinez L, Fend F. The Pathological Spectrum of Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL). *Cancers (Basel).* 2018 Apr 4;10(4):107. doi: 10.3390/cancers10040107. PMID: .