



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.  
**GACETA MEXICANA  
 DE ONCOLOGÍA**

www.gamo-smeo.com



ARTÍCULO ORIGINAL

# Linfoma anaplásico de células grandes: estudio clínico-patológico e inmunohistoquímica de 20 casos clasificados de acuerdo a la revisión de la Organización Mundial de la Salud de neoplasias linfoides de 2016

Diana Brisa Sevilla-Lizcano y Carlos Ortiz-Hidalgo

Departamento de Biología Celular y Tisular, Universidad Panamericana, Ciudad de México, México

Recibido el 17 de marzo de 2017; aceptado el 8 de agosto de 2017  
 Disponible en Internet el 4 de diciembre de 2017

## PALABRAS CLAVE

Linfoma anaplásico de células grandes;  
 ALK;  
 CD30;  
 Inmunohistoquímica

## KEY WORDS

Anaplastic large cell lymphoma;  
 Anaplastic lymphoma kinase;  
 CD30;  
 Immunohistochemistry

**Resumen** El linfoma anaplásico de células grandes (LACG) es un tipo de linfoma no Hodgkin (LNH) caracterizado por presentar células neoplásicas que son CD30+. La clasificación de las neoplasias linfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016 incluye el LACG ALK+, el ALK- y el asociado a implantes mamarios. El LACG presenta características pronósticas y clínicas diferentes entre los casos positivos y los negativos a ALK. Los ALK-1+ comúnmente se presentan en las primeras décadas de la vida, mientras que los ALK-1- ocurren en pacientes mayores. El LACG presenta un rango muy amplio de aspecto citológico que incluye el patrón común, el linfohistiocítico, el de células pequeñas, el tipo Hodgkin y el patrón compuesto. Por definición, los LACG muestran una reacción positiva al CD30 en la membrana celular y la zona del aparato de Golgi, la mayoría son positivos para el antígeno epitelial de membrana (EMA), expresan uno o más marcadores de células T y *natural killer* (NK), y son negativos para el virus de Epstein-Barr (VEB). Presentamos el análisis clínico-patológico de 20 casos de LACG estudiados en una misma institución y clasificados de acuerdo a la revisión de 2016 de los tumores linfoides hematopoyéticos. Hubo nueve casos ALK-1+, diez ALK-1- y uno se asoció a implantes mamarios ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

**Abstract** Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) is a type of non-Hodgkin lymphoma composed of CD30-positive neoplastic cells. The 2016 revision of the WHO classification of lymphoid neoplasms includes anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive, ALK negative and breast implant associated ALCL. ALCL have distinct clinical and prognostic features between positive and negative cases. ALK-1 positive cases mostly occur in the first three decades of life while patients with ALK-1 negative are older. ALCL exhibit a very broad range of cytology appearances that include common pattern, lymphohistiocytic pattern, small-cell pattern, Hodgkin-like pattern and composite pattern. By definition, ALCL show strong CD30 staining on the cell membrane and in the Golgi region and the majority are epithelial membrane antigen positive, express one

\*E-mail para correspondencia: [ortizhidalgocarlos@gmail.com](mailto:ortizhidalgocarlos@gmail.com) (C. Ortiz-Hidalgo)

doi:10.24875/j.gamo.M17000075

1665-9201 / © 2017 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

or more T-cell or Natural Killer antigens and are constantly negative for Epstein-Barr virus. We present the clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 20 cases of ALCL studied at a single institution, classified according to the 2016 revision of lymphoid neoplasms. Nine cases were ALK-1 positive, ten ALK-1 negative, and one case as a breast implant associated ALCL ALK-1 negative.

## INTRODUCCIÓN

El LACG, descrito originalmente por Stein, et al. en 1985, es un linfoma agresivo con inmunofenotipo T o nulo que expresa característicamente CD30 (*TNF receptor-associated factor/Ki-1-BerH2*) en la membrana y la zona paranuclear de las células neoplásicas. Corresponde al 1-2% de los LNH del adulto y hasta al 15% de los linfomas en los niños<sup>1,2</sup>. Algunos LACG presentan la translocación t(2;5)(p23;q35), que fue clonada en 1994 por Morris; posteriormente, en 1997, se produjo el anticuerpo que detecta su gen, que es la cinasa del linfoma anaplásico (*anaplastic lymphoma kinase* [ALK]), lo que permitió con posterioridad dividir este linfoma en dos entidades: aquéllos que expresan ALK y aquéllos que no lo expresan<sup>3-6</sup>.

El LACG se manifiesta en dos formas clínicas: cutánea y sistémica. La forma cutánea corresponde a la categoría conocida como «alteración linfoproliferativa CD30+ cutánea», que incluye, por un lado del espectro, la papulosis linfomatosa y, por el otro, el LACG primario cutáneo<sup>12</sup>. La forma sistémica es un linfoma agresivo en que clínicamente los pacientes se presentan en estadios avanzados de la enfermedad (estadios III o IV) y principalmente afecta a los ganglios linfáticos, pero también puede afectar al hueso, la piel, los tejidos blandos y el pulmón<sup>7</sup>. La OMS en la última revisión de la clasificación de neoplasias linfoides de 2016 incluye en el LACG sistémico tres variantes: LACG ALK-1+, LACG ALK-1- y LACG ALK-1- asociado a implantes mamarios<sup>6</sup>.

El objetivo de este trabajo es presentar el estudio clínico-patológico e inmunohistoquímico de 20 casos analizados en una misma institución, haciendo énfasis en la nueva división propuesta por la OMS de este tipo de linfomas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se buscaron en el archivo del Departamento de Patología Quirúrgica y Molecular del Centro Médico ABC (CMABC) los casos codificados con el diagnóstico de LACG en un periodo de 16 años (de 2000 a 2016), excluyendo los localizados en la piel. Se encontraron 20 casos, de los cuales se obtuvieron los datos clínicos de sexo, edad y localización, y la hoja de diagnóstico histológico. De estos 20 casos, 16 (16/20 [80%]) correspondieron a materiales externos recibidos para consulta y 4, a pacientes que ingresaron al CMABC.

Para el diagnóstico de LACG, los criterios utilizados (de acuerdo a la OMS) fueron los siguientes: por hematoxilina-eosina la presencia de grupos cohesivos de células grandes, pleomórficas, con citoplasma abundante y núcleos irregulares, reniformes o en herradura, que se han llamado «células características», o *hallmark cells*, que presentaran cromatina dispersa, vesicular y nucléolo único o dos o más nucléolos pequeños, acompañadas de abundantes mitosis en un fondo inflamatorio o fibrótico. Estas células tenían

que estar presentes al menos en una mínima proporción en cualquier variante del LACG. Además, las células neoplásicas debían expresar CD30 en la membrana celular y en la región del aparato de Golgi en forma difusa e intensa<sup>6</sup>. La expresión de marcadores T era variable, así como la de EMA y de ALK. La OMS indica que el LACG puede tener varios patrones histológicos: clásico o común (60%), linfocitocítico (10%), de células pequeñas (5-10%) y de tipo Hodgkin (3%) (*vide infra*)<sup>6</sup>.

Se realizaron cortes de 3 µm de los 20 bloques de parafina y se tiñeron con hematoxilina y eosina. Para el diagnóstico se realizó inmunohistoquímica con CD20 (BioSB / L26 / 1:500), CD30 (BioSB / BerhH2 / 1:100), EMA (Dako / Ep5 / 1:200), Ki67 (BioSB / EP5 / 1:50), ALK-1 (Dako / ALK-1 / 1:30) y CD3 (BIOCARE / M / 1:50), y en algunos se realizó CD45R0 (BioSB / UCHL-1 / 1:50), CD4 (BioSB / RBT-CD4 / 1:50), CD8 (BioSB / 144B / 1:200), CD5 (BioSB / RBT-CD5 / 1:100) y CD43 (BioSB / MT1 / 1:30).

## RESULTADOS

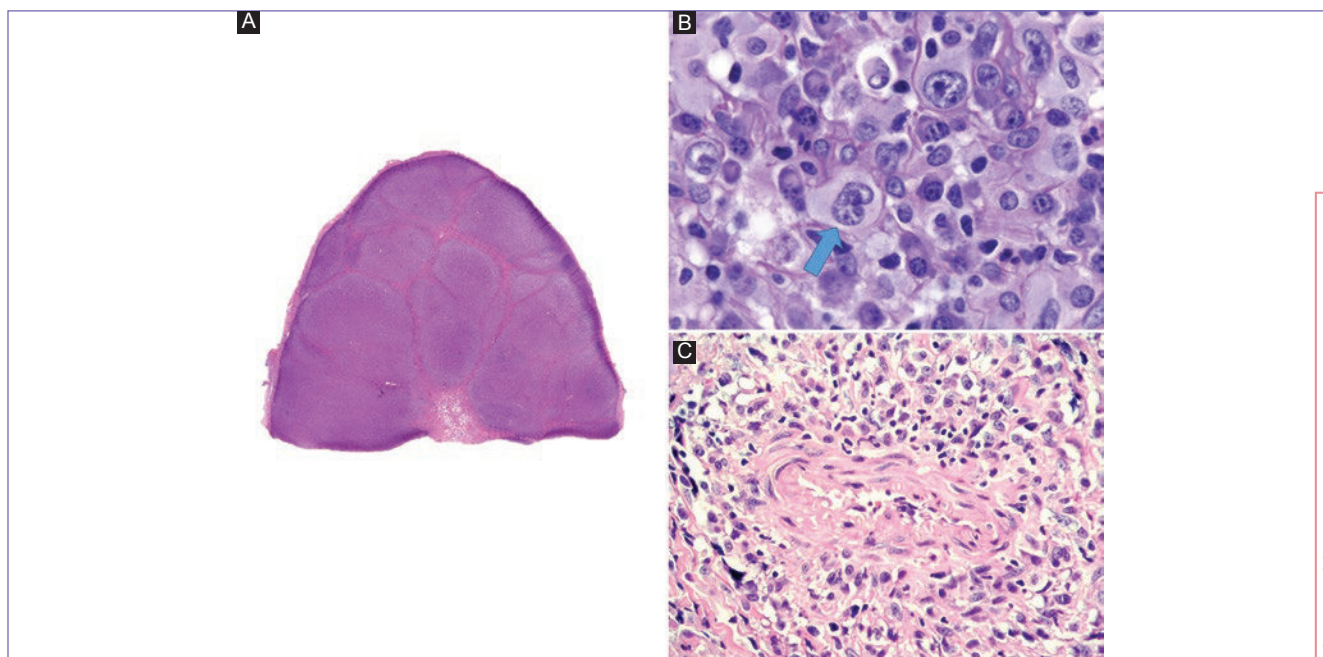
De los 20 casos de LACG, 9 (9/20 [45%]) fueron ALK+ y 11 (11/20 [55%]), ALK-. De los casos de LACG ALK+, 6 (6/9 [66%]) fueron mujeres y 3 (3/9 [33%]), hombres, con un rango de edad de 9 a 68 años (promedio: 26 años). De los casos de LACG ALK-, 4 (4/11 [37%]) fueron mujeres y 7 (7/11 [63%]) hombres, con un rango de edad de 17 a 79 años (promedio: 46 años) (Tabla 1).

Respecto a la localización de los nueve casos de linfomas ALK+, la más frecuente fueron los ganglios linfáticos (7 [78%]); hubo cuatro casos en los ganglios linfáticos cervicales, uno en el ganglio linfático del retroperitoneo, dos en el ganglio linfático (en la hoja de envío no se especificó su localización), uno en los tejidos blandos de la región costal y uno en el pulmón.

Con relación a los 11 casos de ALK-, la localización fue en los ganglios linfáticos en siete casos (dos en los cervicales, dos en los supraclaviculares, dos en los inguinales y uno en el ganglio linfático sin especificar la localización) y hubo cuatro casos de localización extraganglionar (uno en el seno maxilar, uno en el pulmón, uno en el intestino y uno estuvo relacionado con un implante mamario); este último caso correspondió a una mujer de 52 años de edad (*vide infra*).

## Características morfológicas

Todos los casos LACG ALK+ presentaron las características morfológicas del tipo común o clásico (7/9), a excepción de dos casos, que presentaron la variante linfocitocítica. En todos los casos hubo necrosis geográfica y esclerosis focal con una apariencia multinodular (Fig. 1 A). Las células neoplásicas eran grandes, ovals o pleomórficas, y tenían abun-



**Figura 1.** LACC de tipo común. **A:** arquitectura multinodular. **B:** las células neoplásicas son grandes, ovales o pleomórficas, y presentan abundante citoplasma pálido a eosinofílico, algunas con núcleos excéntricos, irregulares, con cromatina dispersa y nucléolos ocasionales prominentes y células con núcleos en forma de herradura y una región eosinofílica paranuclear, que son las llamadas células características o *hallmark cells* (flecha). **C:** las células neoplásicas se pueden disponer alrededor de los vasos sanguíneos.

**Tabla 1.** Casos de LACC

Sexo	Edad	Localización	Variante histológica	Expresión de ALK
Femenino	19	Ganglio linfático cervical	Linfohistiocítica	Positivo
Femenino	13	Ganglio linfático cervical	Clásica	Positivo
Femenino	26	Ganglio linfático cervical	Clásica	Positivo
Femenino	68	Ganglio linfático sin especificar	Clásica	Positivo
Femenino	35	Parrilla costal (tejidos blandos)	Linfohistiocítica	Positivo
Masculino	37	Pulmón	Clásica	Positivo
Masculino	12	Ganglio linfático sin especificar	Clásica	Positivo
Femenino	9	Ganglio linfático cervical	Clásica	Positivo
Masculino	21	Ganglio linfático retroperitoneal	Clásica	Positivo
Masculino	36	Ganglio supraclavicular	Sarcomatoide	Negativo
Masculino	79	Seno maxilar	Clásica	Negativo
Masculino	32	Ganglio supraclavicular	Linfohistiocítica	Negativo
Femenino	64	Ganglio linfático inguinal	Clásica	Negativo
Masculino	70	Ganglio linfático cervical	Clásica	Negativo
Femenino	38	Ganglio linfático inguinal	Clásica	Negativo
Masculino	51	Ganglio linfático cervical	Clásica	Negativo
Masculino	17	Pulmón	Clásica	Negativo
Masculino	21	Intestino	Clásica	Negativo
Femenino	49	Ganglio linfático sin especificar	Clásica	Negativo
Femenino	52	Mama (implante)	Clásica	Negativo

dante citoplasma pálido a eosinofílico y núcleos excéntricos, irregulares, con cromatina dispersa y nucléolos ocasionales prominentes (Fig. 1 B). En algunas áreas, las células neoplá-

sicas eran epitelioides con núcleos en forma de herradura y una región eosinofílica paranuclear, en correspondencia con las llamadas células características o *hallmark cells* (Fig. 1 B

flecha). En algunos casos las células neoplásicas se agrupan alrededor de los vasos sanguíneos (Fig. 1 C), las mitosis eran frecuentes y en el entorno celular había un grado variable de infiltrado inflamatorio mixto compuesto de linfocitos pequeños, histiocitos y eosinófilos (Fig. 2). En los casos con afectación al ganglio linfático, había escasos centros germinales residuales dispersos entre las células neoplásicas que predominaban en la paracorteza y se extendían hasta el espacio subcapsular, simulando un carcinoma metastásico. Otros casos mostraron una pérdida total de la arquitectura ganglionar con infiltración difusa de grupos cohesivos de células neoplásicas. La variante linfohistiocítica estuvo presente en dos casos, uno de ellos en el ganglio linfático y el otro en los tejidos blandos de la parrilla costal, que se

caracterizaron por presentar mayor número de histiocitos y células inflamatorias, que predominaban y oscurecían las células linfoides malignas, simulando procesos histiocíticos reactivos inflamatorios o síndrome hemofagocítico (Fig. 3 A).

Los casos LACG ALK- compartieron características morfológicas con los ALK+, y predominó la variante común o clásica (9/11), con un solo caso de tipo linfohistiocítico. A diferencia de los linfomas ALK+, en nuestra serie de casos ALK- hubo un caso de tipo sarcomatoide con sustitución parcial del ganglio linfático por fascículos entremezclados de células neoplásicas pleomórficas fusiformes y otras epiteloides pleomórficas con núcleos en forma de herradura y mitosis frecuentes. Estos dos tipos de células predominaban en los sinusoides y en la región subcapsular en un fondo in-

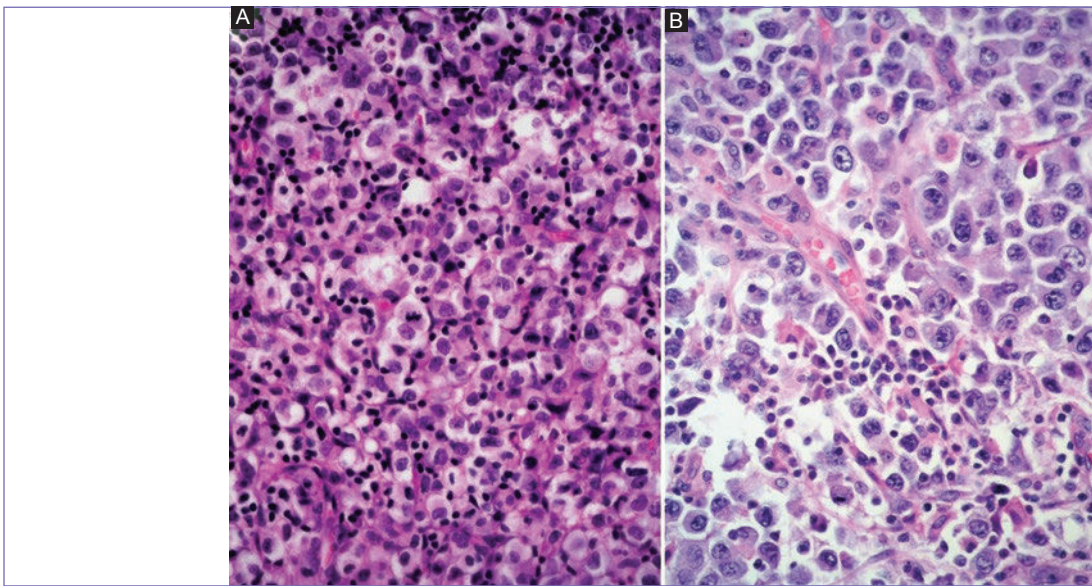


Figura 2. LACG de tipo clásico donde hay mitosis frecuentes y en el entorno celular un grado variable de infiltrado inflamatorio mixto compuesto de linfocitos pequeños, histiocitos y eosinófilos.

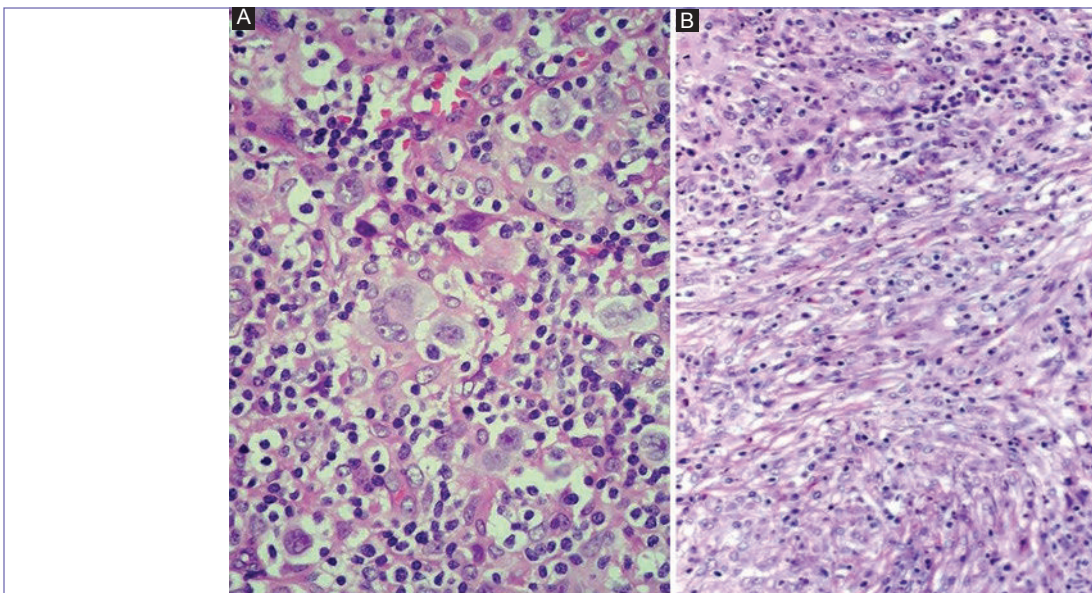


Figura 3. A: variante histológica linfohistiocítica donde predominan los histiocitos y células inflamatorias que pueden oscurecer las células linfoides malignas. Pueden simular procesos histiocíticos reactivos inflamatorios o un síndrome hemofagocítico. B: variante sarcomatoide. Hay fascículos entremezclados de células neoplásicas pleomorfas fusiformes y otras epiteloides pleomorfas con núcleos en forma de herradura y mitosis frecuentes. Esta variante puede simular un sarcoma de tejidos blandos metastásico.

flamatorio simulando un sarcoma de tejidos blandos metastásico (Fig. 3 B).

Por inmunohistoquímica todos los casos fueron positivos a CD30 en la membrana de las células neoplásicas de manera difusa e intensa y en forma de punto en la zona del aparato de Golgi. La expresión de EMA fue positiva en el citoplasma y la membrana de las células neoplásicas con expresión variable (a un caso no se le realizó) (Figs. 4 A y B). Todos los casos fueron negativos a CD20.

De los 20 casos, 4 fueron CD3+ (todos ALK-) y 16 fueron CD3- (9 ALK+ y 7 ALK-). Estos 16 casos fueron variablemente positivos para otros marcadores de linfocitos T como CD45RO (8 casos), CD4 (5 casos) y CD5 (3 casos) (Figs. 4 C y D).

La expresión del índice de proliferación celular medido con Ki67 en los LACG ALK+ tuvo un rango del 30-90%, con un promedio del 70% (en cuatro casos no se cuantificó el Ki67). En los LACG ALK- el Ki67 fue del 20-80%, con un promedio del 47.5% (en tres casos no se cuantificó el Ki67).

De los nueve casos positivos a ALK-1, 7 (77%) fueron positivos en el citoplasma y el núcleo, y 2 (23%) sólo en el citoplasma (uno de ellos granular) (Figs. 5 A, B y C).

## DISCUSIÓN

El LACG es un linfoma de alto grado que fue descrito por el grupo de Karl Lennert en 1985<sup>1</sup>, quienes informaron de 45 casos de una neoplasia linfoide con morfología pleomórfica que expresaba Ki-1 (BerH2 / CD30)<sup>1,7</sup>. El Ki-1, que había sido previamente descrito como selectivo para las células de Reed-Sternberg (R-S), también se expresaba en este tipo de linfomas, que presentaban características morfológicas semejantes a histiocitos o a células epiteliales, con pleomorfismo nuclear acentuado, afección a ganglios linfáticos predominante en la zona paracortical con focos de necrosis y diseminación sinusoidal<sup>1,8</sup>. Este linfoma originalmente fue llamado «linfoma Ki-1»<sup>4</sup> y posteriormente se reclasificó

como neoplasia de origen linfoide activada, y no de histiocitos como se había descrito previamente<sup>1,9,10</sup>. En 1988 en la clasificación de Kiel se denominó LACG. Posteriormente, en 1994, Morris, et al. descubrieron que la translocación t(2;5)(p23;q35), resultado de la fusión de nucleofosmina (*nucleophosmin* [NPM]) y ALK, estaba asociada hasta en el 80% de este tipo de linfomas<sup>3,4</sup>. Unos años después, Pulford, et al. produjeron el anticuerpo que detecta la proteína del gen *ALK*, que fue de mucha utilidad diagnóstica<sup>2,5</sup>.

En la revisión de 2016 de la clasificación de neoplasias linfoides de la OMS el LACG está subclasificado en: LACG ALK+, LACG ALK- y LACG ALK- asociado a implantes mamarios<sup>7</sup>. El linfoma anaplásico cutáneo primario es una enfermedad diferente, estrechamente relacionada con la papulosis linfomatosa, y se clasifica dentro de la llamada «alteración linfoproliferativa CD30+», que no presenta anomalías en el gen *ALK*<sup>9,11,12</sup>.

Actualmente el linfoma anaplásico con inmunofenotipo B ALK+ no pertenece a esta categoría y se clasifica dentro de los linfomas difusos de células grandes B (LDCG-B)<sup>9,12</sup>.

## Linfoma anaplásico de células grandes ALK+

El LACG ALK+ representa aproximadamente el 1-2% de los LNH en los adultos<sup>2</sup> y el 10-15% de los linfomas en los niños<sup>7</sup>. Se presenta más frecuentemente en las primeras tres décadas de la vida y muestra un ligero predominio por los hombres<sup>13</sup>. En nuestra serie, el LACG ALK-1+ fue más frecuente en las mujeres, con una relación 2:1, con un promedio de edad de 28 años (rango: 9-68 años); en los hombres el promedio de edad fue de 23 años (rango: 12-37 años). Hasta en el 70% de los pacientes en el momento del diagnóstico se encuentra en estadios avanzados (III-IV) con compromiso principalmente de los ganglios linfáticos intraabdominales y mediastinales, asociados a síntomas B. Hay una diseminación extraganglionar frecuente hacia la piel (30%), seguida del hígado, el pulmón, los tejidos blandos y el hueso<sup>2,9,12</sup>.

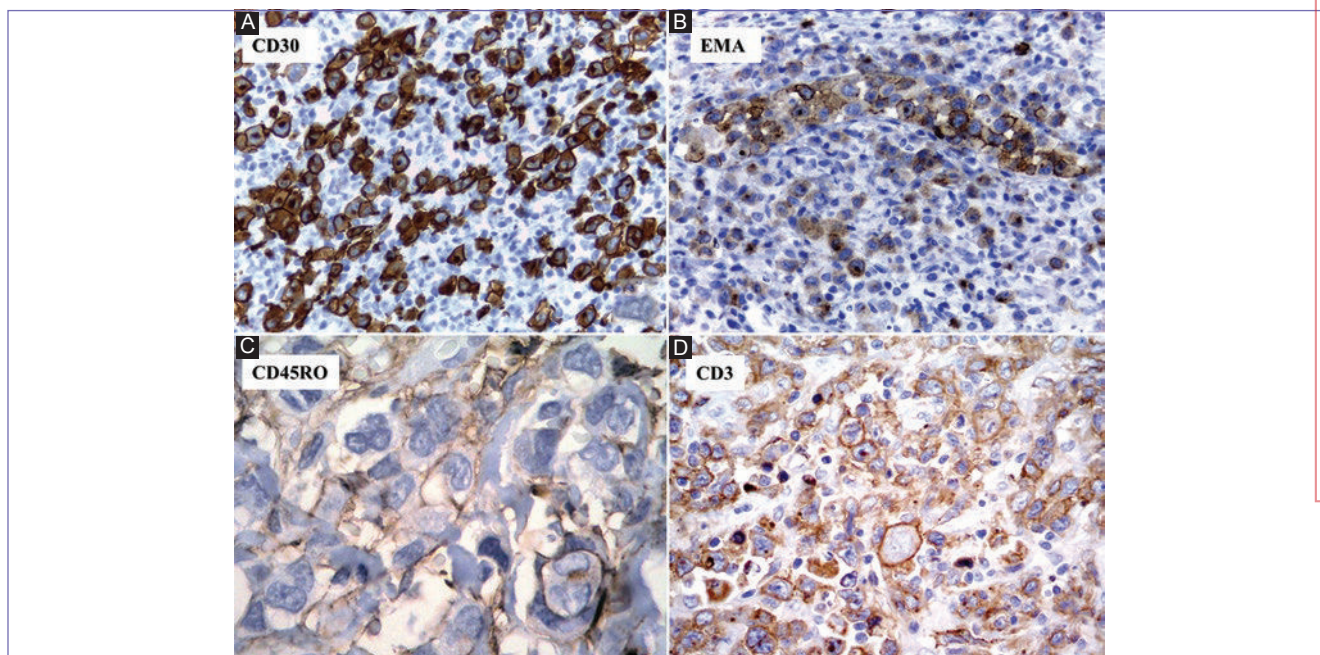
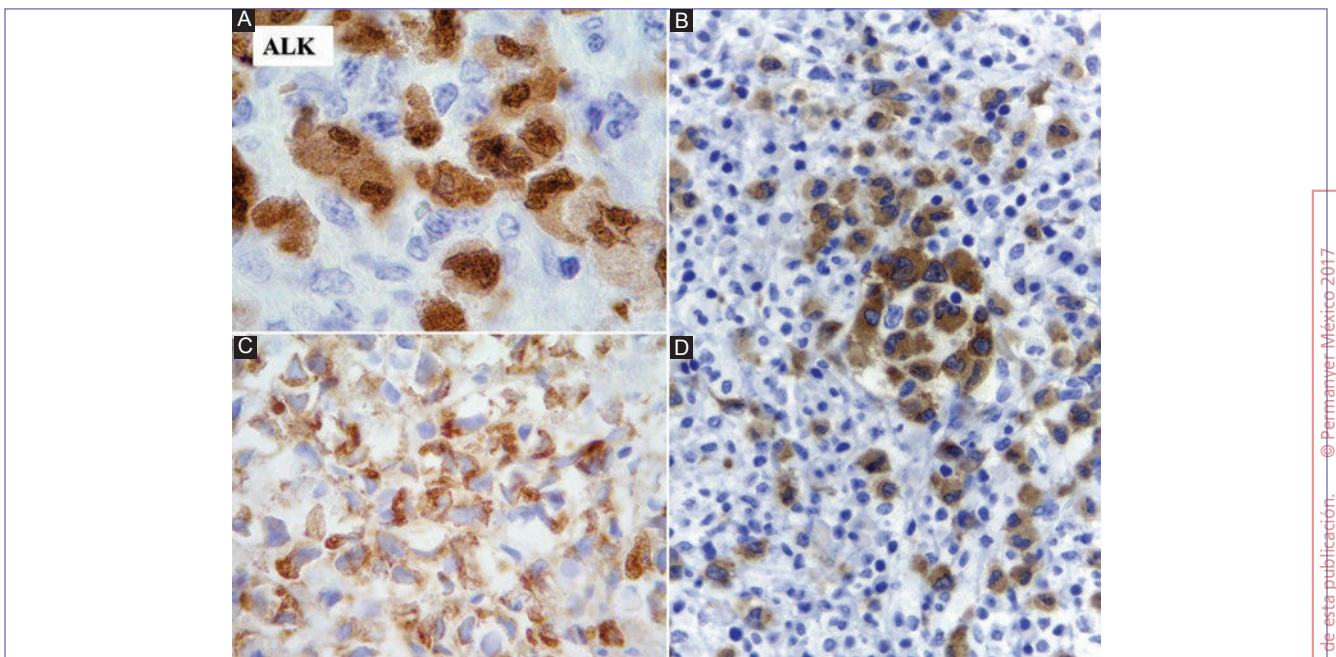


Figura 4. Por inmunohistoquímica los LACG son positivos a CD30 (A) y EMA (B), y a marcadores T como CD45RO (C) y CD3 (D).



**Figura 5.** Los LACG ALK+ están asociados con la translocación cromosómica t(2;5)(p23;q35) (ALK/NPM). En la translocación clásica la expresión inmunohistoquímica de ALK se produce característicamente en el núcleo y el citoplasma (A); sin embargo, en las variantes de la translocación donde están involucrados otros cromosomas los patrones de marcación pueden ser citoplásmico (B) o granular fino citoplásmico (C).

En nuestros casos la afección predominante fue en los ganglios cervicales y uno se presentó primario en el pulmón y otro primario en los tejidos blandos de la parrilla costal. La afección del sistema nervioso central y el aparato gastrointestinal es poco frecuente<sup>2,9,14,15</sup>.

La OMS reconoce cinco variantes morfológicas del LACG ALK+: clásica o común (70-75%), de células pequeñas (10%) (Fig. 6 A), linfohistiocítico (10%), de tipo Hodgkin (1-3%) (Fig. 6 B) y con patrón compuesto<sup>2</sup>. La variante más frecuente en nuestro trabajo fue la clásica (77%), seguida del patrón linfohistiocítico (23%). No hubo ninguna otra variante.

También se han descrito otros patrones histológicos menos frecuentes, que incluyen el LACG rico en células gigantes (abundantes células gigantes multinucleadas, algunas de tipo R-S)<sup>4</sup>, el patrón sarcomatoide (puede simular un sarcoma de Kaposi metastásico en el ganglio linfático), con estroma mixoide (tipo fascitis), con células en anillo de sello (Fig. 6 C) y con vacuolizaciones citoplásmicas (Fig. 6 D). La importancia de reconocer estas variantes inusuales radica en evitar un diagnóstico erróneo con consecuencias clínicas graves.

Una de las principales características morfológicas del LACG clásico o común es que presenta un crecimiento sinusoidal con necrosis frecuente, lo que puede simular un carcinoma metastásico. Las células características, o *hallmark cells*, son frecuentes y se encuentran inmersas en un fondo inflamatorio, y puede haber células semejantes a las R-S, así como abundantes mitosis<sup>4</sup>. Las células neoplásicas cuando se extienden a la paracorteza se distribuyen de manera cohesiva formando mantos celulares<sup>16</sup>. El diagnóstico diferencial de este patrón en pacientes adultos abarca el carcinoma metastásico (es positivo a diversas citoqueratinas y a EMA), el melanoma metastásico (es positivo a la proteína S100, HMB45, Melan A y MITF1), el carcinoma embrionario (también es positivo a CD30, pero morfológicamente tiene mayor grado de pleomorfismo que el LACG y expresa diver-

sas queratinas, OCT3/4 y SALL4) y el linfoma T periférico sin otra especificación (LTP-NOS) (son positivos a CD3 y BCL2 débiles o negativos a CD30) (Fig. 7).

El LACG de patrón linfohistiocítico se caracteriza por tener células neoplásicas a menudo agrupadas alrededor de los vasos sanguíneos y presentar un gran número de histiocitos (macrófagos). Los histiocitos tienen típicamente citoplasma eosinófilo finamente granular y núcleos uniformes redondos y pequeños, y están rodeados de numerosas células inflamatorias que incluyen neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas. Ocasionalmente los histiocitos muestran eritrofagocitosis. Hay que tener cuidado con esta variedad pues esta inflamación tan intensa puede enmascarar las células malignas, que son a menudo más pequeñas que en el patrón común, lo que puede conducir a un diagnóstico incorrecto de una lesión reactiva/inflamatoria. La clave para el diagnóstico es sospechar esta neoplasia y utilizar inmunohistoquímica con anticuerpos contra CD30 y ALK. Por lo general, no hay granulomas bien formados ni grupos extensos de células epitelioides<sup>17</sup>.

El LACG de células pequeñas presenta una población predominante de células pequeñas/medianas con núcleos irregulares y abundante citoplasma claro semejando células en «huevo frito» (*fried egg cells*); las células características (*hallmark cells*) están presentes, pero no son tan numerosas, y se encuentra frecuentemente alrededor de los vasos sanguíneos. Esta variante es diagnosticada a menudo como LTP-NOS, pero la distribución perivascular de las células características, o *hallmark cells*, puede ser de utilidad para hacer el diagnóstico. En esta variante las células tumorales pueden ser sólo débilmente positivas o incluso negativas para CD30, y la positividad para ALK suele estar restringida al núcleo de las células neoplásicas. En esta situación, la positividad a CD4, CD43 y EMA puede ayudar al diagnóstico (Tabla 2).

Tabla 2. Tabla diagnóstico diferencial

Entidad	Inmunohistoquímica	Comentarios
LACG de tipo común	CD30+, EMA+, ALK+ (85%), CD45-/+ , CD3-/+ , CD43+, CD2-/+ , CD4-/+ , CD5-/+ , CD7-/+ , CD8-/+ , proteínas citotóxicas+/- , BCL2- (la mayoría de los casos)	Patrón de crecimiento sinusoidal, células <i>hallmark</i>
Metástasis Carcinoma Melanoma	Citoqueratina +, EMA+, CD30-, CD45-S-100+, EMA-/+ , HMB45+, PNL2+, CD45-	Casos raros de CD30+ Se ha reportado CD30 débil
LTP-NOS con células grandes predominantes	CD30-/+ , EMA-/+ , ALK-, CD3+, CD2-/+ , CD4-/+ , CD5-/+ , CD7-/+ , CD8-/+ , proteínas citotóxicas * +/- , BCL2	Casos raros con patrón de crecimiento y células pleomorfas
LDCG ALK+	CD30-, EMA+, ALK+, CD20/CD79a-, citoplásmica IgA	Patrón de crecimiento sinusoidal Inmunoblastos o células plasmablasticas
LDCG-B variante anaplásica	CD30-/+ , EMA-/+ , ALK-, CD20/CD79a+	Algunos con patrón sinusoidal Pero ALK-
Sarcoma histiocítico LACG linfocítico	CD30-, EMA-, ALK-, CD68+, CD163+, lisozima + CD30+, EMA+, ALK+, CD68-, CD45-/+ , CD3-/+ , CD43+, CD2-/+ , CD4-/+ , CD5-/+ , CD7-/+ , CD8-/+ , proteínas citotóxicas +/-	Puede estar ausente el patrón de crecimiento sinusoidal, pero en todos los casos está presente el patrón perivascular Sólo los histiocitos reactivos son CD68+
Linfadenitis rica en histiocitos	CD30-, EMA-, ALK-	Raros inmunoblastos CD30+ Sin patrón perivascular
LACG variante de células pequeñas	CD30+, EMA+, ALK+, CD45-/+ , CD3+ (la mayoría de los casos), CD43+, CD2+/- , CD4+/- , CD5+/- , CD7+/- , CD8+/- , proteínas citotóxicas +	Puede estar ausente el patrón de crecimiento sinusoidal, pero el patrón perivascular se observa en todos los casos. ALK es nuclear
LTP-NOS con células de tamaño intermedio a pequeño	CD30-/+ , EMA-/+ , ALK-, CD45+/- , CD3+ (la mayoría de los casos), CD43+, CD2-/+ , CD4-/+ , CD5-/+ , CD7-/+ , CD8-/+ , proteínas citotóxicas +/-	Se pueden observar células CD30+, pero sin patrón perivascular
Otros LACG	D30+, EMA+, ALK+, CD45-/+ , CD3-/+ , CD43+, CD2-/+ , CD4-/+ , CD5-/+ , CD7-/+ , CD8-/+ , proteínas citotóxicas +/- , BCL2- (la mayoría de los casos)	Patrón sinusoidal. Células <i>hallmark</i> Raros casos de LACG ALK+ pueden expresar CD15+ paranuclear
Linfoma de Hodgkin	CD30+, EMA-, CD15+/- , ALK-, CD45-, CD3-, PAX5-, CD43-, CD20-/+ (heterogéneo), EBV/LMP-1+/- (60%), BCL2 variable	Patrón de crecimiento sinusoidal raro. Sin patrón perivascular
Tumor miofibroblástico inflamatorio Rabdomiosarcoma	CD30-, EMA-, ALK+ (citoplasma) CD30-, EMA-, ALK-/+ (citoplasma), desmina +	El LACG con morfología sarcomatosa es siempre CD30+, EMA+ y ALK+ Casos raros de rabdomiosarcoma pueden mostrar células positivas para CD30 y EMA

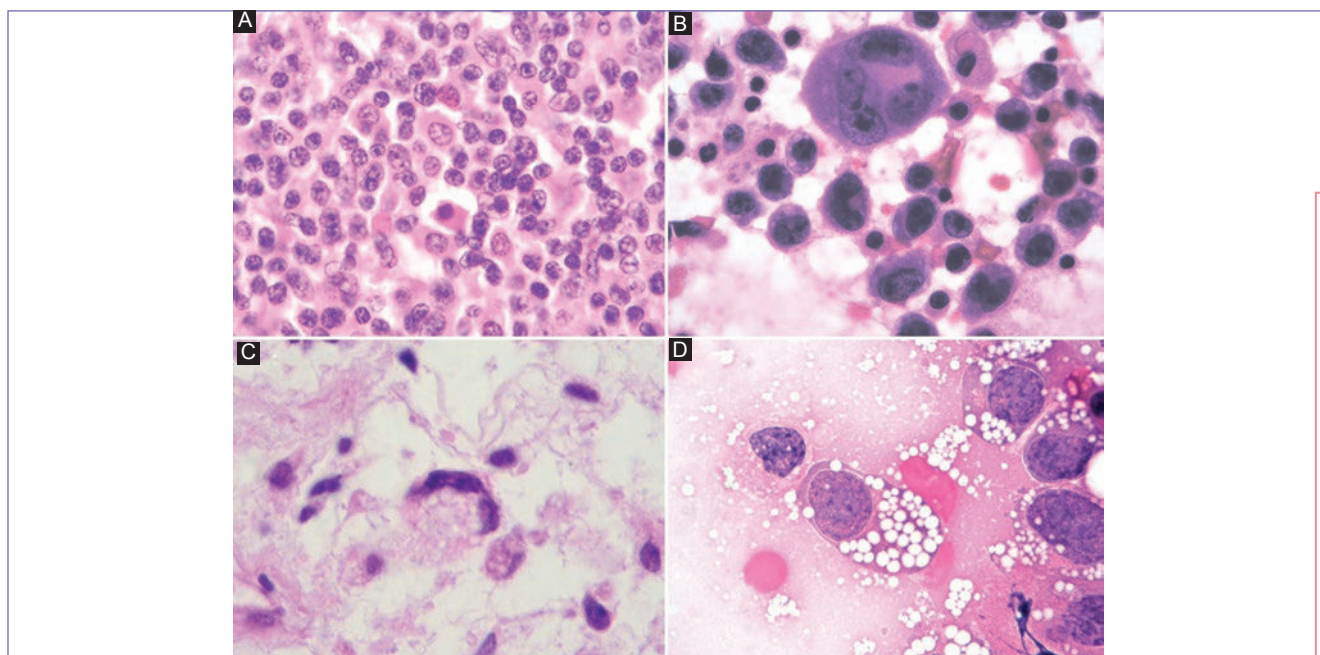
Adaptado de Jaffe E, et al. Hematopathology. 2.<sup>a</sup> ed. p. 687.

El LACG tipo Hodgkin se caracteriza por presentar rasgos morfológicos similares a la variante esclerosis nodular del linfoma de Hodgkin clásico. Estos casos presentan fibrosis nodular con engrosamiento capsular y células que semejan a las células R-S, entremezcladas con células características, o *hallmark cells*. La expresión de CD30 y ALK, así como algunos marcadores T como CD4, CD43 y EMA, corroboran el diagnóstico de LACG tipo Hodgkin<sup>18</sup> (Tabla 2).

El LACG, por definición, es positivo para CD30 (100% en la membrana y la región del aparato de Golgi), aunque en la variante de células pequeñas algunas células neoplásicas pueden ser negativas, con expresión de EMA focal en la mayoría de los casos<sup>2,9</sup>. La proteína ALK es positiva usualmente

en el núcleo y el citoplasma de las células neoplásicas, como ocurrió en la mayoría de nuestros casos, pero esta expresión es variable y puede ocurrir sólo en el citoplasma o en la membrana celular, pues depende del tipo de translocación presente (Tabla 3).

El LACG ALK+ se considera un linfoma T; sin embargo, más del 75% de los casos de éste son CD3-, lo que concuerda con el total de nuestros nueve casos ALK+, que fueron todos CD3-<sup>2,10</sup>. De estos casos CD3-, más del 90% presentaron un reordenamiento clonal de los receptores de linfocitos T (TCR)<sup>16</sup>. El CD4 es el marcador T que se conserva en la mayoría de los casos LACG ALK+ al comparar con otros marcadores T como CD2, CD3, CD5 y CD7, y también las células



**Figura 6.** Dentro de las variantes que puede tener el LACG se incluyen las siguientes: de células pequeñas (A), de tipo Hodgkin (B), con células en anillo de sello (C) y con vacuolizaciones citoplásmicas (D). Es importante reconocer estas variantes inusuales para evitar un diagnóstico erróneo con consecuencias clínicas graves.

**Tabla 3.** Tabla de translocaciones

Anormalidad cromosómica	Proteína asociada a ALK	Patrón de tinción de ALK	Porcentaje de presentación en la literatura
t(2;5)(p23;q35)	<i>NPM</i>	Citoplásmica difusa, nuclear	84
t(1;2)(q25;p23)	<i>TPM3</i>	Citoplásmica difusa	13
inv(2)(p23q35)	<i>AT1C</i>	Citoplásmica difusa	1
t(2;3)(p23;q11)	<i>TFG<sub>xlong</sub></i> <i>TFG<sub>long</sub></i> <i>TFG<sub>short</sub></i>	Citoplásmica difusa	< 1
t(2;17)(p23;q23)	<i>CLTC</i>	Citoplásmica granular	< 1
t(2; X)(p23;q11-12)	<i>MSN</i>	Membrana celular	< 1
t(2;19)(p23;p13.1)	<i>TPM4</i>	Citoplásmica difusa	< 1
t(2;22)(p23;q11.2)	<i>MYH9</i>	Citoplásmica difusa	< 1
t(2;17)(p23;q25)	<i>ALO17</i>	Citoplásmica difusa	< 1

Adaptado de Jaffe E, et al. *Hematopathology*. 2.<sup>a</sup> ed. p. 682.

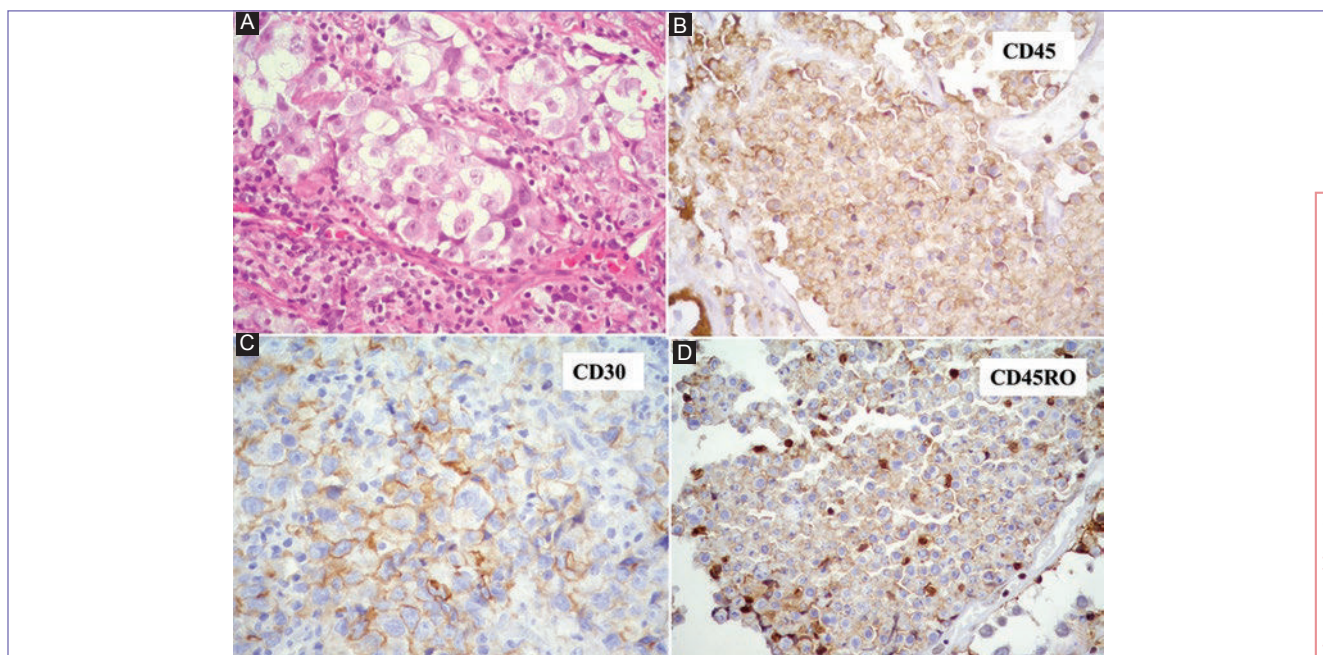
neoplásicas son positivas para CD45, CD45RO y CD25<sup>19</sup>. En nuestros casos utilizamos CD4, CD45RO y CD5 para corroborar la estirpe T de las lesiones. Cuando no hay expresión por algún marcador T en los casos de LACG (corroborado con positividad a CD30, EMA y ALK), éste se clasifica como de fenotipo nulo (*null-cell phenotype*) y se considera la misma enfermedad que el LACG T<sup>10</sup>. La mayoría de los LACG ALK+ expresan uno o más marcadores para células NK, como CD56, cuya expresión, como se ha demostrado, conlleva un peor pronóstico<sup>14,16</sup>. Hay también expresión para proteínas citotóxicas como perforina, TIA-1 y granzima B, y CD43 es positivo en más del 75% de los casos, pero, aunque su expresión puede favorecer el inmunofenotipo T, es inespecífica, puesto que se expresa también en algunos linfomas B<sup>10</sup>. En nuestros casos realizamos CD43 a cinco casos, y fue positivo en cuatro de ellos. El CD8 es usualmente negativo, pero hay

informes de casos positivos. Algunos casos son positivos para CD68/KP1, pero no para CD68/PGM1, y la mayoría de los LACG ALK+ son negativos para BCL2<sup>2,19</sup>. Además, se ha informado de que estos linfomas pueden presentar inmunorreactión a marcadores mieloides como CD33 y CD13, y también a p63<sup>2</sup>. Hay positividad para la clusterina en el 80-100% de los LACG, no así en los LACG primarios de piel<sup>11</sup>.

Ni los LACG ALK+ ni los ALK- tienen inmunorreactión para el VEB, tanto por inmunohistoquímica (*latent membrane protein-1* [LMP-1]) como por hibridación *in situ* y *EBV-encoded small RNA* (EBER)<sup>19</sup>.

Los LACG ALK+ están asociados con una translocación cromosómica específica, la t(2;5)(p23;q35), con fusión del gen de cinasa, *ALK*, a un gen de la proteína nucleolar, *NPM 1*. El producto génico de punto de ruptura de la translocación es el gen de fusión *NPM-ALK*, que es oncogénico, debido a





**Figura 7.** LACG con patrón histológico de tumor germinal. A: hematoxilina y eosina que muestran grupos de células neoplásicas rodeadas de delgados tabiques fibrosos e inflamación crónica simulando un seminoma. Sin embargo, por inmunomarcación las células neoplásicas son positivas a CD45 (B), CD30 (C) y CD45RO (D).

las funciones estructurales<sup>10</sup>. En esta translocación clásica t(2;5)(p23;q35), la expresión inmunohistoquímica del ALK es característicamente en el núcleo y el citoplasma; sin embargo, en las variantes de la translocación donde están involucrados otros cromosomas los patrones de marcación son diferentes (Fig. 5 y Tabla 2)<sup>19,20</sup>.

La importancia en el diagnóstico de LACG ALK+ radica en que éste tiene mejor pronóstico que los negativos a ALK, sin que haya diferencias pronósticas significativas entre cada variante de las translocaciones que afectan al gen *ALK*. Los LACG ALK+ son sensibles a la quimioterapia y la terapia con anticuerpos monoclonales anti-ALK como crizotinib, pero, a pesar de esto, las recaídas ocurren hasta en el 30% de los casos<sup>2</sup>. La supervivencia global a cinco años varía del 70 al 80%, a diferencia de lo que ocurre con los ALK-, en donde es menor del 50%<sup>17</sup>.

La t(2;5)(p23;q35) y/o la positividad para ALK no son específicas del linfoma anaplásico ALK+. Raramente algunos LDCG-B pueden tener la translocación t(2;5)(p23;q35), y éstos tienen morfología plasmablastica, son positivos para ALK en el núcleo y el citoplasma, y expresan inmunoglobulina A (IgA), pero pueden ser negativos (o expresar débilmente) a CD30<sup>21</sup>. EL ALK también puede ser expresado en algunos casos de neuroblastoma, tumor miofibroblástico inflamatorio y rhabdomyosarcoma (alveolar)<sup>22</sup>. Es de interés que se haya detectado la translocación t(2;5)(p23;q35) en los ganglios linfáticos y la sangre periférica de personas sin evidencia de linfoma (pocas copias de NPM-ALK cADN y negatividad para la proteína ALK), pero no se ha precisado su significado<sup>22</sup>.

### Linfoma anaplásico de células grandes ALK-

En la cuarta edición de la clasificación de neoplasias linfoides de la OMS el LACG ALK- es una entidad provisional definida como «una neoplasia indistinguible de su contraparte ALK+»<sup>18</sup>. Al igual que en el LACG ALK+, las células neoplá-

cas características de este linfoma ALK- son las células características, o *hallmark cells*, las cuales también son positivas a CD30 con un fenotipo que puede ser T o nulo y además expresan gránulos citotóxicos. El LACG ALK- corresponde a 15-50% de los linfomas anaplásicos; en nuestra serie de 20 casos el linfoma anaplásico ALK- representó el 55%<sup>19</sup>.

EL LACG ALK+ y el ALK- se clasifican como dos entidades distintas, puesto que su comportamiento clínico es diferente. Como se indicó en párrafos anteriores, los ALK- tienen peor pronóstico que aquéllos que expresan ALK. La edad de presentación del ALK- es diferente a su contraparte positiva, pues predomina en hombres de edad media (de 55 a 60 años)<sup>19</sup>; esto es similar a lo que encontramos en nuestra serie, donde hubo un predominio en hombres (66%) con un promedio de 46 años de edad.

Los pacientes generalmente se presentan con una linfadenopatía periférica o una afección extraganglionar, principalmente en la piel, el hígado y el aparato digestivo (esta última localización es menos común que en el LACG ALK+)<sup>19</sup>. Del total de nuestros 11 casos de LACG ALK-, sólo tres fueron extraganglionares: uno afectó al seno maxilar, otro al pulmón y otro al intestino. EL LACG ALK- exhibe un espectro morfológico similar al ALK+, pero no se ha descrito la variante de células pequeñas<sup>18</sup>.

Por inmunohistoquímica el CD30 es positivo intenso (en la membrana y la zona del aparato de Golgi) en todos los casos y en más de la mitad se expresan uno o más marcadores de linfocitos T. La marcación positiva para CD3 es más común que en el LACG ALK+. Todos nuestros casos CD3+ fueron LACG ALK-, que representó el 36% de los LACG ALK-, y el 20% del total de nuestra serie. En la mayoría de casos CD2 y CD4 son positivos, mientras que los casos positivos a CD8 son raros<sup>2,11,19</sup>. En nuestra serie en todos los casos encontramos expresión de marcadores T: en cuatro casos a CD3, en tres a CD45RO, en dos a CD4 y en uno a CD5, que también fue positivo a CD8.

El diagnóstico de LACG ALK<sup>-</sup> es un poco más complejo que el de ALK<sup>+</sup>. Se debe diferenciar del linfoma de Hodgkin rico en células R-S, que es negativo a ALK, pero éste es positivo a CD30, CD15 y LMP-1, y expresa PAX5 débil nuclear en la mayoría de los casos. Sin embargo, hay que considerar que puede haber una expresión aberrante de PAX5 en los LACG ALK<sup>-</sup>. A diferencia de los LACG ALK<sup>+</sup>, la expresión de EMA es variable en los ALK<sup>-</sup>, por lo que en estos casos se sugiere diagnosticar LACG ALK<sup>-</sup> sólo en aquellos casos con características morfológicas típicas y que tengan una expresión inmunohistoquímica difusa e intensa de CD30 y EMA. Los marcadores citotóxicos asociados, TIA-1, granzima B y perforina, también pueden ser positivos. Tanto los LACG ALK<sup>+</sup> como los ALK<sup>-</sup> son siempre negativos para el VEB, ya sea por inmunohistoquímica o por hibridación *in situ* (LMP-1 o EBER)<sup>19</sup>.

El reordenamiento de los TCR está presente en la mayoría de los casos, independientemente de la expresión de marcadores T<sup>9,19</sup>. Aunque no hay anomalías citogenéticas primarias recurrentes, en un estudio reciente se ha descrito la sobreexpresión de genes *CCR7*, *CNTFR*, *IL22* e *IL21*, y se ha informado de la activación de la vía JAK/STAT3<sup>6,9</sup>.

El LACG ALK<sup>-</sup> tiene poca respuesta a la quimioterapia a base de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP)<sup>14,19</sup>. La terapia con anti-CD30, como brentuximab vedotin, promete ser una buena alternativa terapéutica para el LACG ALK<sup>-</sup><sup>14,19</sup>. En el reciente estudio de Ferreri, et al<sup>18</sup>, la supervivencia global a los cinco años de los pacientes con LACG ALK<sup>-</sup> fue sólo del 49%, en comparación con el 70% para aquellos con LACG ALK<sup>+</sup>, y del 19% de los LTP-NOS sin importar el tipo de tratamiento<sup>2,19</sup>.

## Linfoma anaplásico de células grandes ALK- asociado a implantes mamarios

El LACG ALK<sup>-</sup> asociado a implantes fue descrito por primera vez en 1997 por Keech y Creech, y hasta el momento existen poco menos de 90 casos publicados<sup>23,24</sup>. Este linfoma corresponde al 0.01-0.5% de los tumores malignos que afectan a la mama<sup>23,25</sup>.

En la revisión de 2016 de la clasificación de neoplasias hematopoyéticas de la OMS se incluye el LACG ALK<sup>-</sup> asociado a implantes mamarios como una entidad diferente por sus características clínico-patológicas específicas<sup>6</sup>. Se han descrito dos variantes de presentación clínica: el LACG relacionado con seroma, donde las células neoplásicas cubren la cápsula de los implantes y considerado por algunos autores la forma *in situ* de esta entidad, y el LACG asociado a un tumor palpable, que es la forma infiltrante de la enfermedad sin predilección por alguna lateralidad (a diferencia de otros linfomas que predominan en la mama derecha).

El LACG asociado a implantes mamarios frecuentemente ocurre 9-11 años después de la colocación de los implantes, pero se presenta en sólo el 0.1-0.3% de las mujeres con estos implantes. En nuestra serie tuvimos un caso de este tipo de linfoma, el cual correspondió a una mujer de 52 años que se presentó con enfermedad infiltrante avanzada de la mama derecha con extensión a la región axilar. El linfoma de esta paciente se desarrolló 15 años después de haberse sometido a una mamoplastia de aumento, lo cual ocasionó edema e hiperemia local, con extensión secundaria a la piel adyacente. El inmunofenotipo es el mismo que el del LACG ALK<sup>-</sup>,

como ocurrió en nuestro caso, positivo a CD30, EMA, CD4, con Ki67 del 60% y negativo a ALK.

Ramos-Gallardo, et al. realizaron un metaanálisis de 80 LACG ALK<sup>-</sup> asociados a implantes mamarios y los relacionaron con el tipo de material utilizado en cada paciente: silicón (41% de los casos), salina (42.19%) y en el 15.8% de los casos no se conocía el tipo de material utilizado; las marcas más comunes utilizadas en estas pacientes fueron McGhan y Mento<sup>26</sup>. El tratamiento de esta entidad varía desde la capsulectomía y remoción del implante hasta la terapia adyuvante a base de quimioterapia (CHOP) y radioterapia. Frecuentemente la forma *in situ* tiene un buen pronóstico<sup>26</sup>.

En resumen, se presentan 20 casos de LACG clasificados de acuerdo a la nueva clasificación de la OMS de 2016, como ALK-1+ (9), ALK-1- (10) y ALK-1- asociado a implantes mamarios (1). Es importante conocer la variabilidad morfológica de estas neoplasias e incluir CD30, EMA y ALK en el análisis diagnóstico de los LACG.

## BIBLIOGRAFÍA

- Stein H, Mason DY, Gerdes J, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood*. 1985;66(4):848-58.
- Turner SD, Laurence L, Kenner L, Brugières L. Anaplastic large cell lymphoma in paediatric and young adult patients. *Br J Haematol*. 2016;173(4):560-72.
- Morris SW, Bullrich F, Hummel M, Pileri S, Stein H, Croce CM. Nucleophosmin (NPM) gene Rearrangements in Ki-1-positive lymphomas. *Cancer Res*. 1994;54(11):2873-77.
- Pileri SA, Piccaluga A, Poggi S, et al. Anaplastic Large Cell Lymphoma: Update of findings. *Leuk Lymphoma*. 1995;18(1-2):17-25.
- Pulford K, Lamant L, Morris SW, et al. Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and nucleolar protein nucleophosmin (NPM)-ALK proteins in normal and neoplastic cells with the monoclonal antibody ALK1. *Blood*. 1997;89(4):1394-404.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
- Jacobsen E. Anaplastic large-cell lymphoma, T-/null-cell type. *Oncologist*. 2006;11(7):831-40.
- Schwab U, Stein H, Gerdes J, et al. Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells. *Nature*. 1982;299(5878):65-7.
- Kinney MC, Higgins RA, Medina EA. Anaplastic large cell lymphoma: twenty-five years of discovery. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(1):19-43.
- Malcolm TIM, Hodson DJ, Macintyre EA, Turner SD. Challenging perspectives on the cellular origins of lymphoma. *Open Biol*. 2016;6(9).
- Bekkenk NV, Geelen FA, van Voorst Vader PC, et al. Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 2000;95(12):3653-61.
- Kempf W. A new era for cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34(1):22-35.
- Laurent C, Do C, Gascoyne RD, et al. Anaplastic lymphoma kinase positive diffuse large B-cell lymphoma: a rare clinicopathologic entity with poor prognosis. *J Clin Oncol*. 2009;27(25):4211-6.
- Eyre TA, Khan D, Hall GW, Collins GP. Anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: current and future perspectives in adult and paediatric disease. *Eur J Haematol*. 2010;93(6):455-68.
- Kodama K, Hokama M, Kawaguchi K, Tanaka Y, Hongo K. Primary ALK-1-negative anaplastic large cell lymphoma of the brain: Case report and review of the literature. *Neuropathology*. 2009;29(2):166-71.
- Stein H, Foss HD, Dürkop H, et al. CD30+ anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood*. 2000;96(12):3681-95.

17. Falini B, Martelli MP. Anaplastic large cell lymphoma: changes in the World Health Organization classification and Perspectives for targeted therapy. *Haematologica*. 2009;94(7):899-900.
18. Ong DM, Cummins KD, Pham A, Grigoriadis G. PAX5-expressing ALK-negative anaplastic large cell lymphoma with extensive extranodal and nodal involvement. *BMJ Case Rep*. 2015;2015.
19. Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;85(2):206-15.
20. Liang X, Meech SJ, Odom LO, et al. Assessment of t(2;5)(p23;q35) Translocation and Variants in Pediatric ALK+ Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2004;121(4):496-506.
21. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science*. 1994;263(5151):1281-4.
22. Minoi P, Wang HY. ALK-immunoreactive neoplasms. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5(5):397-410.
23. Laurent C, Delas A, Gaulard P, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol*. 2016;27(2):306-14.
24. Xu J, Wei S. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. review of a distinct clinicopathologic entity. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(6):842-6.
25. De Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA*. 2008;300(17):2030-5.
26. Ramos-Gallardo G, Cuenca-Pardo J, Rodríguez-Olivares E, et al. Breast Implant and Anaplastic Large Cell Lymphoma Meta-analysis. *J Invest Surg*. 2017;30(1):56-65.