

# Asociación de carcinoma ductal infiltrante de mama y linfoma no hodgkin anaplásico de células B grandes. Presentación de un caso clínico

## *Association of breast ductal carcinoma and anaplastic Non-Hodgkin Lymphoma of big B cells*

Ximena Cortés\*, Juan Manuel Moncaleano†

### INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso de una paciente de 63 años de edad a quien se le realizó mastectomía radical modificada del seno derecho, con vaciamiento axilar, después de biopsia trucut de mama que reportó carcinoma ductal infiltrante pobremente diferenciado, grado nuclear 3, con receptores de estrógenos y progestágenos positivos, y con estadificación IIIA.

El estudio histopatológico del espécimen quirúrgico confirmó el diagnóstico de la biopsia de carcinoma ductal infiltrante moderadamente a mal diferenciado, grado nuclear 3, encontrándose invasión linfática.

Durante el estudio de los ganglios linfáticos de la base y el piso medio axilar se encontró un ganglio comprometido por linfoma no Hodgkin de alto grado anaplásico B, el cual fue confirmado por estudios de inmunohistoquímica y por consultores del departamento de patología de la Universidad de Miami.

Los linfomas anaplásicos de células grandes representan un grupo de linfomas mal diferenciados que expresan de manera constante el antígeno de membrana CD30, y representan aproximadamente el 5% de todos los linfomas no Hodgkin. La mayoría expresan el gen ALK, y la proteína quimérica NPM/ALK resultante de la translocación cromosómica (2;5). Estos linfomas pueden ser de fenotipo T o B, siendo los prime-

ros los más frecuentes. Pueden ser primarios o secundarios, sistémicos o localizados en piel.

Son raros los casos reportados de asociación entre el carcinoma ductal infiltrante de seno y los linfomas anaplásicos de alto grado; se han descrito casos de linfomas anaplásicos de células grandes que semejan carcinomas primarios de mama pobremente diferenciados, principalmente aquellos de variante sarcomatoide.

### REPORTE DEL CASO

Paciente de 63 años de edad quien consultó por presentar cuadro clínico de varios meses de evolución con aparición de múltiples nódulos palpables en ambos senos. Se le realizaron dos mamografías (una normal y una magnificada) que reportaron fibroadenomas bilaterales (BI-RADS 2 y 3), y micro y macrocalcificaciones en ambos senos (BI-RADS 3 y 4). Una ecografía mamaria mostró alteración de la ecogenicidad normal en la mama derecha, con una masa hipoeoica de 15x12x15 cm, de bordes mal definidos espiculados, y una adenopatía a nivel axilar inferior. Se le practicó una biopsia trucut del seno

Recibido: junio de 2005

Aceptado: agosto de 2005

\* Médica patóloga, Clínica San Pedro Claver, ESE Luis Carlos Galán Sarmiento, Bogotá. Correo electrónico: cortesximena@hotmail.com

† Médico residente, III año de patología, Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Departamento de Ciencias Básicas.

derecho que fue reportada como carcinoma ductal infiltrante pobremente diferenciado (Bloom-Richardson grado III), grado nuclear 3. Los receptores para estrógenos fueron positivos en un 5%, y los de progestágenos en un 80%. Se le hizo una gammagrafía ósea en busca de posibles metástasis, que solamente mostró cambios degenerativos en hombros, rodillas y en columna vertebral, a nivel de L2 y L5. Se le diagnosticó con carcinoma de seno IIIA (T3, N1, M0) y se programó para cirugía (mastectomía radical modificada seno derecho + vaciamiento axilar, y biopsia guiada por arpón en seno izquierdo). En el departamento de patología de la Clínica San Pedro Claver de la ciudad de Bogotá se recibió un espécimen de mastectomía que medía 29x27x7, acompañado de elipse de piel provisto de pezón y areola macroscópicamente usuales. Al corte se identificó masa en cuadrante superior y externo. El estudio histológico demostró un carcinoma ductal infiltrante, moderadamente y mal diferenciado (Bloom-Richardson grado III), grado nuclear 3, con invasión linfática. Los bordes de sección fueron negativos. Del vaciamiento axilar se disecaron 11 ganglios linfáticos, de los cuales uno fue positivo para compromiso por tumor de alto grado, de apariencia histológica diferente a la del tumor primario de seno. Después de estudios de inmunohistoquímica con citoqueratina y antígeno común leucocitario (ACL) se llegó a un posible diagnóstico de linfoma no Hodgkin de alto grado. Los otros ganglios linfáticos fueron negativos para compromiso tumoral. El bloque de parafina del ganglio linfático positivo fue enviado para consulta al departamento de patología de la Universidad de Miami, donde le realizaron estudios de inmunohistoquímica adicionales, encontrando ACL, CD79, cadena liviana lambda y CD30 positivos; y queratinas, receptores de estrógenos, ca-

dena liviana kappa y CD20 negativos. Con todo lo anterior se hizo un diagnóstico, en el ganglio linfático, de linfoma maligno, anaplásico del tipo de células B grandes.

## DISCUSIÓN

El linfoma no Hodgkin de células grandes anaplásico (ALCL) es un tipo de linfoma, descrito por primera vez en 1985 (Stein y colaboradores), que está constituido por células linfoides usualmente grandes, con abundante citoplasma y núcleos pleomórficos, y que expresan de manera constante en su membrana el antígeno CD30 (ki-1+). Corresponden al 3-5% de todos los linfomas no Hodgkin de los adultos y al 10-30% de los linfomas en niños (1, 2).

La mayoría son positivos para la kinasa del linfoma de células grandes anaplásico (ALK), pero los casos que son negativos para ALK también se incluyen en esta categoría (1, 2, 3).

El gen ALK (de la kinasa del linfoma de células grandes anaplásico) localizado en el cromosoma 2 (2p23), codifica un receptor tirosin-kinasa de la superfamilia de los receptores de insulina, y está normalmente silenciado en las células linfoides (1). La expresión posnatal de este gen está restringida fisiológicamente a algunas células del sistema nervioso central (algunas células gliales, escasas células endoteliales y algunos pericitos) (3, 4, 5).

El gen ALK puede ser demostrado con el uso de anticuerpos monoclonales específicos (ALK1 y ALKc) en los linfomas anaplásicos de células grandes, tanto en el citoplasma como en el núcleo (4, 6, 7, 8).

A finales de los años ochenta y comienzos de los noventa, varios grupos de investigadores, entre los que se destacan Morris y colaboradores (3, 4, 5), notaron que la mayoría de los linfomas anaplásicos de células grandes (50-90%) se aso-

ciaban a una translocación cromosómica balanceada (2;5) (p23;q35). Los genes afectados eran el gen ALK y el gen NPM (que codifica nucleofosmina) localizados en el cromosoma 5 (5q35). El resultado es una proteína quimérica (p80) en la que la porción N Terminal del NPM está unida a la porción intracitoplasmática del ALK. Esta proteína es muy específica, y dentro del linaje de los linfomas no Hodgkin, se encuentra restringida a los linfomas anaplásicos de células grandes (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

La proteína NPM/ALK activa varias proteínas transductoras de señal y activadores de transcripción, por lo que actúa como una oncoproteína, disparando la transformación maligna vía fosforilación constitutiva de blancos intracelulares (1, 3, 4, 5).

Algunos autores consideran a la proteína de fusión NPM/ALK como el hallazgo más característico de los linfomas anaplásicos de células grandes, y probablemente el mayor factor etiológico (2).

Se han demostrado otras proteínas de fusión que comprometen al ALK y que están asociadas al linfoma de células grandes anaplásico, entre las que se incluyen aquellas que envuelven el gen de la tropomiosina 3 (TPM3), el gen de fusión TRK (TFG), el gen ATIC (5-aminoimidazol-4-carboximide-1-beta-D-ribonucleotido transformilasa/inosin monofosfato ciclohidrolasa), y el de la cadena pesada de clatrina (CLTC), todas las cuales se originan por translocaciones cromosómicas, y actúan de forma similar a como lo hace la proteína NPM/ALK (1, 4, 5, 6).

Los linfomas anaplásicos de células grandes ALK positivos son más frecuentes en las primeras tres décadas de la vida, muestran predominio masculino y tienen un pronóstico favorable. Los ALK negativos son más prevalentes en personas mayores de 60 años, afectan ambos géneros por igual, y se asocian a un pronóstico pobre (1, 3, 4, 8).

Estos linfomas pueden ser divididos en subformas primarias y secundarias. A su vez, las formas primarias se subclasifican en formas sistémicas y cutáneas, y formas asociadas al HIV. De todas, predominan las formas sistémicas y cutáneas (3). Todas las formas expresan fuertemente el antígeno de membrana celular CD30 (3, 4).

Las formas primarias sistémicas ALK positivas tienden a comprometer tanto los ganglios linfáticos, así como a tener localizaciones extranodales en piel, hueso, tejidos blandos, pulmón e hígado. El compromiso intestinal y del sistema nervioso central es raro, y la incidencia del compromiso de la médula ósea es de aproximadamente el 30% (1, 2, 3, 4). Las formas ALK negativas tienen un compromiso similar, pero el compromiso extranodal es menos frecuente (1).

La mayoría de los casos se presentan en estados avanzados de la enfermedad (III o IV), con linfadenopatías periféricas y abdominales, a menudo con infiltrados extranodales y compromiso de la médula ósea. Los pacientes se presentan generalmente con síntomas B, principalmente con fiebre alta (1, 3, 4). Los exámenes paraclínicos demuestran niveles elevados de lactato deshidrogenasa (> 250 IU/L), anemia y pancitopenia (2).

Los linfomas anaplásicos sistémicos ALK negativos se presentan en individuos mayores, y tienen peor pronóstico que los ALK positivos (4, 6, 7, 10).

Las formas cutáneas primarias tienden a manifestarse como nódulos eritematosos localizados, algunos con ulceración superficial, los cuales pueden regresar espontáneamente hasta en un 25% de los casos. Raras veces se presenta como enfermedad diseminada, con alto riesgo de desarrollar extensión a otros órganos. Estas formas cutáneas, aunque son ALK negativas, tienen mejor pronóstico que las formas sistémicas (3, 4, 8).

Las formas secundarias, a su vez, se originan de otros linfomas, tales como linfomas de células

T periféricos, micosis fungoide, enfermedad de Hodgkin, o papulosis linfomatosa. Estas formas tienden a originarse en adultos mayores, son ALK negativas, y tienen mal pronóstico (3, 4).

Histológicamente se caracterizan por sabanas y cordones sólidos de células grandes pleomórficas, con abundante citoplasma, núcleos redondeados, lobulados o en forma de herradura, y múltiples nucleolos prominentes que tienden a infiltrar a los ganglios linfáticos en un patrón sinusoidal o paracortical (2, 4). Se pueden presentar células multinucleadas con apariencia similar a las células de Reed-Sternberg, y son frecuentes las figuras mitóticas atípicas (1, 2, 3, 4). Mezclados con la células tumorales, pueden observarse linfocitos, plasmocitos y eosinófilos (2). Pueden observarse, además, áreas de necrosis, y la cápsula del ganglio tiende a estar engrosada, enviando bandas fibrosas al interior del mismo, y dividiéndolo en nódulos, en un patrón similar al de la esclerosis nodular de la enfermedad de Hodgkin (2).

Existen diversas variantes morfológicas, entre las que se incluyen la de células pequeñas, la variedad linfocítica, la de tipo Hodgkin-like, y las variantes sarcomatoide, monomórfica, rica en neutrófilos, rica en eosinófilos, y la de células en anillo de sello (3, 4).

Inmunofenotípicamente, los linfomas anaplásicos de células grandes anaplásicos son heterogéneos. La mayoría tienen fenotipo de células T o nulas. La expresión del fenotipo de células B es rara, generalmente se asocia a la infección por el virus de Epstein-Barr, y con frecuencia se observa en pacientes con HIV (2, 3, 4, 9).

La mayoría de los casos de linfomas anaplásicos de células grandes con fenotipo T ocurren en personas jóvenes, y expresan ALK y la proteína quimérica NPM/ALK (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). La mayoría de los casos expresan CD30 (80-100%) y pan-marcadores para células T (CD2, CD3, CD5,

CD7, CD43). El antígeno común leucocitario (ACL) se expresa en un 54% de los casos, y un 58% de éstos, además, son positivos para el antígeno de membrana epitelial (EMA) (1, 2).

La mayoría de los linfomas anaplásicos de células grandes de fenotipo T/nulo presentan rearreglo clonal de los genes TCR  $\alpha$  y  $\beta$ , y expresan las moléculas citotóxicas perforina, granzima B, y el antígeno 1 intracelular restringido a las células T (TIA-1) (4).

La expresión de EMA (MUC 1) en las neoplasias linfocíticas fue descrita por Delsol y colaboradores en 1984 (10). Su expresión es fuertemente positiva en los linfomas anaplásicos de células grandes, y es más frecuente en las variantes clásica, de células pequeñas y linfocítica. Su expresión se observa sobre todo entre las formas sistémicas primarias ALK positivas, con muy escasa o ninguna expresión en las otras formas clínicas (3, 10).

Los linfomas de células grandes con morfología anaplásica que expresan antígenos de células B son relativamente raros, y se consideran una variante de los linfomas difusos de células B grandes (4). Son frecuentes en pacientes con inmunodeficiencias, y generalmente se asocian a infección por EBV (1, 11).

Los linfomas difusos de células B grandes son neoplasias agresivas compuestas de células linfocíticas grandes, que pueden originarse de novo o a través de la transformación de un linfoma de bajo grado, tal como un linfoma folicular, un linfoma linfocítico de células pequeñas/leucemia linfocítica crónica de células B (BCLL/SLL), un linfoma de células B de la zona marginal, o un linfoma linfoplasmocítico (1, 12). Son tumores de crecimiento rápido, que usualmente se presentan con linfadenopatías, pero también tienen presentación extranodal (12).

Existen múltiples variantes morfológicas, entre las que se destacan las variantes mixoide, con

células fusiformes, de células en anillo de sello, de células claras, de células grandes microvellosas, interfolicular, de células grandes multilobuladas, con diferenciación de células plasmáticas, y el tipo de células grandes anaplásico (12).

La variante de células B grandes anaplásica está constituida por células grandes con citoplasma voluminoso y núcleos grandes en herradura o bizarros, morfológicamente indistinguibles de los linfomas anaplásicos de células grandes de fenotipo T o nulo (1, 12).

Una forma muy rara de linfoma de células B grandes es la variante ALK positiva, que se caracteriza por la expresión de la proteína ALK, no asociada a la translocación (2;5) que caracteriza a los linfomas de células grandes anaplásicas de fenotipo T (12). Este tipo de linfomas ocurre con mayor frecuencia en hombres adultos, y sigue un curso clínico agresivo (1).

Los linfomas difusos de células B grandes expresan marcadores pan-B (CD19, CD20, CD75, y CD79a), inmunoglobulinas citoplasmáticas y de superficie (IgM > IgG > IgA) (75%), BCL6 (80% de los casos), CD10 (30-50%), CD5 (10%) y bcl2 (75%). El CD30 se expresa débilmente en los subtipos de células anaplásicas. Se puede observar expresión aberrante del CD43 en un 20% de los casos. La expresión de los marcadores B puede ser aberrante; y algunos estudios sugieren que la pérdida de expresión de CD20 o CD22 se correlaciona con un peor pronóstico (1, 11, 12).

Menos del 0,5% de todos los linfomas malignos involucran la mama de manera primaria, y de éstos la mayoría son de fenotipo B, aunque se han descrito casos muy raros de linfomas de células T (13, 14). Con mayor frecuencia, el seno es comprometido por linfomas secundarios (14).

La mayor incidencia de linfomas primarios de mama se da en mujeres con edades comprendidas entre los 13 y los 90 años, con una edad promedio

de presentación de 55 años (13). Generalmente se presentan en forma unilateral, pero hasta en un 10% se presentan en forma bilateral (13).

El seno se puede ver comprometido tanto por linfomas no Hodgkin, como de tipo Hodgkin, aunque estos últimos son infrecuentes (14).

El subgrupo más grande de linfomas primarios mamarios corresponde al linfoma no Hodgkin difuso de células grandes (13, 14). Éste puede semejar la variante difusa de un carcinoma lobulillar (14).

A veces es difícil distinguir entre un linfoma de células grandes y un carcinoma mal diferenciado, ya que las células tumorales pueden adoptar patrones de crecimiento sólido, difuso y algunas veces alveolar, que semejan la morfología de un carcinoma (13). Además, se han reportado unos pocos casos en la literatura de positividad de receptores de estrógenos y progestágenos en los linfomas primarios de mama (13, 14). El uso de marcadores de inmunohistoquímica para citoqueratinas y marcadores linfocitarios es de gran valor para hacer la distinción en estos casos difíciles (14).

Se han descrito muy pocos casos de asociación entre carcinoma de mama y linfomas no Hodgkin anaplásicos. En nuestra revisión bibliográfica encontramos una sola referencia a esta asociación, en la página web de la Sociedad Española de Anatomía Patológica. Pereira y colaboradores reportaron, además, un caso de linfoma anaplásico de células grandes de variante sarcomatoide que se parecía un carcinoma de seno (15).

## ASPECTOS ÉTICOS

Este artículo se elaboró siguiendo las normas éticas establecidas por la declaración de Helsinki, con lo que se busca resguardar la intimidad de la paciente y la confidencialidad de la información, por lo tanto no se incluyen el nombre de la paciente, sus iniciales, ni el número de su historia clínica.

## REFERENCIAS

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization. Classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC-Press; 2001.
2. Ioachim HL, Ratech H. Ioachim's lymph node pathology. 3 ed. US: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
3. Krishnan K. Lymphoma, malignant anaplastic (Ki 1 +). eMedicine World Medical Library; 2004.
4. Stein H, Foss H-D, Durkop H, Marafioti T, Delsol G, Pulford K et al. CD30+ anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood* 2000;96(12):3681-3695.
5. Kutok JL, Aster JC. Molecular biology of anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology* 2002;20(17):3691-3702.
6. Falini B, Pulford K, Pucciarini A, Carbone A, De Wolf-Peeters Ch, Cordell J et al. Lymphomas expressing ALK fusion protein(s) other than NPM-ALK. *Blood* 1999;94(10):3509-3515.
7. Falini B, Bigerna B, Fizzotti M, Pulford K, Pileri SA, Delsol G et al. ALK expression defines a distinct group of T/null lymphomas (ALK lymphomas) with a wide morphological spectrum. *The American Journal of Pathology* 1998;153:875-886.
8. Ten Berge RL, Oudejans JJ, Ossenkuppele C-J, Pulford K et al. ALK expression in extranodal anaplastic large cell lymphomas favours systemic disease with (primary) nodal involvement and good prognosis and occurs before dissemination. *Journal of Clinical Pathology* 2000;53(6):445-451.
9. Pileri SA, Pulford K, Mori S, Mason DY et al. Frequent expression of the NPM-ALK chimeric fusion protein in anaplastic large-cell lymphoma, lympho-histiocytic type. *The American Journal of Pathology* 1997;150(4):1207-1212.
10. Ten Berge RL, Snijdwint FGM, Von Mensdorff-Pouilly S, Poort-Keesom RJJ, Oudejans JJ, Meijer JWR et al. MUC1 (EMA) is preferentially expressed by ALK positive anaplastic large cell lymphoma, in the normally glycosylated or only partly hypoglycosylated form. *Journal of Clinical Pathology* 2001;54:933-939.
11. Dominis M, Dzebro S, Gasparov S, Pesut A, Kusec R. Diffuse large B-cell lymphoma and its variants. *Croatian Medical Journal* 2002;43(5):535-540.
12. Fletcher C. Diagnostic Histopathology of Tumors. 2 ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000.
13. Rosen PP. Patología mamaria de Rosen. 2 ed., New York: Amolca; 2005.
14. Tavassoli FA. Pathology of the breast. 2 ed., USA: Appleton & Large; 1999.
15. Pereira EM, Maeda SA, Reis-Filho JS. Sarcomatoid variant of anaplastic large cell lymphoma mimicking a primary breast cancer. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2002;126(6):723-726.