



Introducción

Los linfomas cutáneos representan un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides derivadas de las células T y B, que pueden afectar a la piel de forma primaria o secundaria. El término de "linfomas cutáneos primarios" se refiere a los procesos linfoproliferativos malignos cuyas primeras manifestaciones son cutáneas, no pudiéndose objetivar afectación extracutánea en el momento del diagnóstico. Para la infiltración cutánea secundaria de los linfomas de origen extracutáneo se reserva el nombre de linfomas cutáneos secundarios.

La incidencia de linfomas cutáneos va en aumento; dentro de los linfomas extranodales, son el segundo grupo más frecuente, después de los primarios gastrointestinales.

Linfomas Cutáneos de Células T (CTCL)
Micosis fungoide (MF)
Variantes o subtipos de MF
MF foliculotrópica
Reticulosis pagetoide
Cutis laxa granulomatosa
Síndrome de Sèzary (SS)
Desórdenes linfoproliferativos CD30+ cutáneos primarios
Linfoma anaplásico de células grandes primariamente cutáneo (PCALCL)
Papulosis linfomatoide (LyP)
Linfoma de células T subcutáneo simil paniculitis
Linfoma de células T extranodal NK/T, tipo nasal
Linfomas T periféricos cutáneos primarios no especificados (PTL-NOS)
Linfoma T epidermotropo agresivo CD8+ (provisional)
Linfoma T gamma/delta (provisional)
Linfoma T pleomórfico de células pequeñas/medianas (provisional)
Linfoma/leucemia a células T del adulto (ATLL)
Linfomas Cutáneos de Células B (CBCL)
PCBCL de la zona marginal
PCBCL centrofolicular
PCBCL difuso a células grandes, de la pierna
PCBCL difuso a células grandes, otro
PCBCL a células grandes intravascular
Neoplasia de Precursores Hematológicos
Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (Linfoma NK blástico)

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	10/06	25/06



Linfomas Cutáneos de Células T

Los linfomas cutáneos primarios de células T (CTCL) pueden definirse como una proliferación clonal de linfocitos T cooperadores / de memoria CD4+, CD45 RO+, que afectan a la piel sin evidencia de compromiso extracutáneo al momento del diagnóstico.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza en función de la clínica, la histopatología, la inmunohistoquímica y el examen inmunogenotípico. Mediante la clínica se diagnostica el 50% de los linfomas; si agregamos la histología llegamos al 75%; sumando la inmunohistoquímica se arriba al 80% y, mediante el estudio inmunogenotípico, el 85% a 90%.

La anatomía patológica se vale de la inmunohistoquímica (también llamada inmunofenotipo). Es el análisis inmunológico de la expresión antigénica celular. Se estudia con anticuerpos y se refiere a células (en este caso linfocitos). El genotipo es el análisis de biología molecular de los receptores antigénicos de los genes. Se refiere a genes y se realiza, entre otros, mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Otra forma de determinar el inmunofenotipo es el análisis por citometría de flujo, que es más eficaz en muestras de sangre periférica y médula ósea que en las biopsias de piel, las cuales frecuentemente son pequeñas y no puramente linfoides.

Técnicas Auxiliares de Diagnóstico

Todos los pacientes deberían tener un adecuado diagnóstico histopatológico e inmunofenotípico y, en los casos necesarios, estudios de biología molecular. En ocasiones se requieren biopsias múltiples; a menudo, es oportuna la revisión por patólogos con experiencia en linfomas cutáneos primarios.

El paciente requiere un examen físico completo y el estudio de toda adenopatía palpable, preferentemente por escisión. Los estudios de imágenes comprenden: tomografía de tórax, abdomen y pelvis en todos los tipos no MF, o en las MF en estadios IIA a IV.

La punción aspiración y la biopsia de médula ósea están indicadas en todos los pacientes con variantes de CTCL (excepto LyP) y deberían considerarse en estadios IIB, III y IV de MF, así como en enfermos con compromiso de sangre periférica (>5% de células de Sèzary del total de linfocitos). Las muestras de sangre periférica deben procesarse para hematología, bioquímica, lactato deshidrogenasa (LDH), beta 2 microglobulina, células de Sèzary, subtipos de linfocitos por citometría de flujo, retrovirus (HTLV-1), análisis genéticos del TCR.



En el estudio histopatológico es importante reconocer la presencia o ausencia de epidermotropismo, el patrón del infiltrado, la morfología y citología de las células atípicas y presencia de células grandes, foliculotropismo,iringotropismo, formación de granulomas, angiocentricidad e infiltración del celular subcutáneo.

El inmunofenotipo en muestras en parafina debe incluir los marcadores T (CD2, CD3, CD4, CD8), marcadores B (CD20) y el marcador de activación CD30. Los marcadores citotóxicos (TIA-1), de proliferación monocito/macrófago (CD68) y de células NK (CD56) pueden ser útiles en ciertas variantes.

La histopatología, después de una correlación con la clínica, se estratifica acorde con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud y la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (WHO/EORTC).

MF

La MF es el linfoma primario de la piel más frecuente. Fue descrito en 1806 por Alibert, quien lo denominó así por el aspecto de setas de las lesiones nodulares y tumorales de los estadios avanzados de la enfermedad. La media de incidencia es de 0.3 casos cada 100 mil habitantes, representando el 2.2% de todos los linfomas. Afecta principalmente a adultos mayores de 50 años, con mayor frecuencia en varones (relación hombre/mujer: 2.2/1), aunque también se han descrito casos en niños y adolescentes. La etiología es desconocida. Se han implicado factores genéticos, virales, estimulación antigénica crónica y persistente, posible relación con exposición ambiental u ocupacional a productos químicos, metales, herbicidas, pesticidas, entre otros. La MF tiene un curso clínico con progresión lenta que puede durar años e incluso décadas antes del diagnóstico.

Clásicamente la MF presenta 3 fases clínico-patológicas, que se suceden con intervalo de meses o años que, en ocasiones, se superponen. Las lesiones de la fase o estadio maculoso se caracterizan clínicamente por ser eritematosas, ligeramente elevadas, con descamación fina y frecuentemente pruriginosas. En general son múltiples y se localizan con frecuencia en áreas no fotoexpuestas (tronco y raíz de miembros). Las lesiones en placas se desarrollan a partir de las anteriores o *de novo*; son eritematoescamosas, infiltradas, de bordes bien definidos que dejan recortes de piel sana. Afectan una mayor superficie cutánea y, cuando aparecen a nivel facial, pueden producir facies leonina, así como alopecia si lo hacen en zonas pilosas. En esta fase, el prurito suele ser intenso. Las lesiones tumorales son eritematosas, exofíticas, con aspecto “fungoide”, superficie lisa, que generalmente se ulceran. Aparecen sobre lesiones en placas, pero también sobre piel sin lesiones previas. Se localizan preferentemente en la cara y pliegues cutáneos.



Histopatología

- Lesiones tempranas: infiltrados liquenoides superficiales en banda, de linfocitos e histiocitos. Pocas células atípicas pequeñas a medianas, con núcleo cerebriforme y a veces hiper cromático y confinadas en la epidermis a nivel basal, como células aisladas, a menudo con halo, o con configuración lineal.
- Lesiones en placas: epidermotropismo pronunciado. Presencia de microabscesos de Pautrier, son muy característicos pero se observan en una minoría de los casos.
- Lesiones tumorales: infiltrados dérmicos más difusos y pérdida del epidermotropismo. Células aumentadas en número y de tamaño variable: pequeñas, medianas o grandes con núcleo cerebriforme, hasta blastos con núcleo prominente y formas intermedias.
- La transformación a un linfoma difuso a células grandes es de mal pronóstico, más aún si expresa el antígeno CD30.

Inmunofenotipo

El fenotipo más frecuente de las células neoplásicas es CD2+, CD3+, CD5+, CD4+, CD45RO+, CD8-, TCRb +, CD30-. Con la evolución de la enfermedad, se puede presentar la pérdida de algunos de estos antígenos de célula T. El marcador CD7 se expresa en un tercio de los casos. Es más rara la presencia de CD8 y TCRd. A diferencia de los desórdenes linfoproliferativos primarios CD30+, la presencia evolutiva de este marcador no tiene valor pronóstico. En la infancia y adolescencia es más frecuente la expresión CD8+, TIA1+, CD2+, CD7-.

La inmunohistoquímica no siempre ayuda al diagnóstico en estadios tempranos. El patrón funcional de las células neoplásicas es Th2.

Genética

El rearrreglo molecular que expresa la clonalidad tiene un valor relativo en el diagnóstico, ya que, al menos, en un 20% de los casos se observan 2 ó más clones celulares en piel y es menos frecuente en estadios iniciales. También puede expresarse clonalidad en afecciones no malignas (dermatosis clonales)

Revisión ISCL/EORTC para la clasificación para la MF y el síndrome de Sézary	
Piel	
T1	Parches limitados, pápulas o placas que cubren <10% de la superficie de la piel. Podría estratificarse más aún en T1a (parche solo) contra T1b (placa ± parche).
T2	Parches, pápulas, o placas que cubren ≥10% de la superficie de la piel. Podría estratificarse más aún en T2a (parche solo) contra T2b (placa ± parche).
T3	Uno o más tumores (≥1 cm de diámetro).
T4	Confluencia de eritema que cubre ≥80% del área de la superficie corporal.
Ganglios	
N0	No hay ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos; no se requiere biopsia.
N1	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos; histopatología grado de Dutch 1 o NCI LN0–2
N1a	Clon negativo.
N1b	Clon positivo.
N2	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos; histopatología grado 2 de Dutch o NCI LN3.
N2a	Clon negativo.
N2b	Clon positivo.
N3	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos; histopatología grado 3–4 de Dutch o NCI LN4; clon positivo o negativo.
NX	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos; sin confirmación histológica.
Visceral	
M0	No hay compromiso de órgano visceral.
M1	Compromiso visceral (debe contar con confirmación patológica, y se debe especificar el órgano comprometido).
Compromiso de sangre periférica	
B0	Ausencia de compromiso sanguíneo significativo: ≤5% de linfocitos sanguíneos periféricos son células atípicas de Sézary.
B0a	Clon negativo.
B0b	Clon positivo.
B1	Carga tumoral baja de sangre: > 5% de linfocitos sanguíneos periféricos son células atípicas de (Sézary) pero no cumple con el criterio de B2.
B1a	Clon negativo.
B1b	Clon positivo.
B2	Carga tumoral sanguínea alta: ≥1 000/μL células de Sézary con clon positivo.

Estadificación				
	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>B</i>
<i>I_A</i>	1	0	0	0-1
<i>I_B</i>	2	0	0	0-1
<i>II_A</i>	1-2	1-2	0	0-1
<i>II_B</i>	3	0-2	0	0-1
<i>III</i>	4	0-2	0	0-1
<i>III_A</i>	4	0-2	0	0
<i>III_B</i>	4	0-2	0	1
<i>IV_{A1}</i>	1-4	0-2	0	2
<i>IV_{A2}</i>	1-4	3	0	0-2
<i>IV_B</i>	1-4	0-3	1	0-2

El pronóstico de los pacientes con MF depende del estadio y, en particular, del tipo y extensión de las lesiones cutáneas, como así también del compromiso extracutáneo. Los enfermos con un estadio maculas/placas limitado tienen una expectativa de vida similar a la población general. La supervivencia a los 10 años en pacientes con compromiso menor al 10% de superficie corporal es del 97% a 98%, pero para los enfermos con más del 10% (maculas/placas generalizadas) es de 83%, se estima en 42% para los que tienen estadio tumoral de la enfermedad y sólo un 20% para aquellos con compromiso ganglionar. Los pacientes con compromiso sistémico y transformación a linfoma de células grandes poseen un curso clínico más agresivo. En general fallecen por su enfermedad o infecciones.

Tratamiento

Existen múltiples opciones terapéuticas para la MF. La elección se basa principalmente en el estadio clínico del paciente, pero se consideran también otros factores (edad, estado general, accesibilidad a los tratamientos). En los estadios iniciales de la enfermedad, la terapia sistémica (más agresiva) dirigida a las lesiones cutáneas no ha demostrado mayor eficacia, por lo que es recomendable una actitud conservadora.

Los objetivos de los tratamientos son reducir la sintomatología, alcanzar y mantener la remisión, prevenir la progresión de la enfermedad y preservar la calidad de vida. Las alternativas terapéuticas se grafican en la tabla siguiente.

Estadio	1° Elección	2° Elección
<i>I_A</i>	Corticoides tópicos Bexarotene gel Mostaza nitrogenada tópica PUVA/UVB PUVA +INF	TSEB Bexarotene oral
<i>I_B/II_A</i>	Corticoides tópicos Bexarotene gel/oral Mostaza nitrogenada tópica PUVA/UVB PUVA +INF TSEB	Inhibidor de la histona deacetilasa (HDAC) (vorinostat- romidepsina) Toxina de fusión Anticuerpos monoclonales
<i>II_B</i>	Bexarotene gel/oral Mostaza nitrogenada tópica PUVA PUVA +INF/otros TSEB	HDAC Toxina de fusión Anticuerpos monoclonales Quimioterapia
<i>III</i>	Fotoféresis extracorpórea PUVA PUVA +INF/otros TSEB Bexarotene oral	HDAC Toxina de fusión Anticuerpos monoclonales Quimioterapia
<i>IV_A/IV_B</i>	PUVA +INF/otros TSEB Bexarotene oral HDAC Toxina de fusión Anticuerpos monoclonales Quimioterapia	Trasplante de médula ósea



Síndrome de Sézary

Definición

Se define por la triada eritrodermia, linfadenopatías generalizadas y células T neoplásicas (células de Sézary) en piel, ganglios linfáticos y sangre periférica. El síndrome de Sézary (SS) corresponde a la expresión leucémica de los CTCL eritrodérmicos, caracterizada por numerosas células de Sézary en piel, sangre y otros tejidos, con evidencia de clonalidad T, asociada con mal pronóstico. Otros signos clínicos, que no son esenciales para el diagnóstico incluyen linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, queratodermia, prurito, ectropion y alopecia. Las manifestaciones se desarrollan *de novo* (SS clásico), a veces precedidas por dermatitis inespecíficas pruriginosas. Raramente los signos clínicos y patológicos del SS pueden ser precedidos por MF (SS precedido por MF).

Para ser diagnosticado como SS deben llenar alguno de los siguientes criterios de compromiso "leucémico" (B2):

1. Recuento absoluto de células de Sézary de $1000/\text{mm}^3$ o más. Estas células son linfocitos atípicos con núcleo convoluto (muescas y pliegues, cerebriforme) que pueden ser pequeñas ($< 12 \mu\text{m}$, es decir el tamaño de un linfocito normal), grandes ($> 12 \mu\text{m}$) o muy grandes ($> 14 \mu\text{m}$, claramente neoplásicas). No es patognomónica de CTCL.
2. Índice de $\text{CD4}/\text{CD8} \geq 10$ por incremento de células CD3^+ o CD4^+ por citometría de flujo.
3. Expresión aberrante de marcadores pan-T (CD2 , CD3 , CD4 , CD5) por citometría de flujo. Deficiente expresión de CD7 en células T (o población $\text{CD4}^+ \text{CD7}^-$)
4. Linfocitosis con evidencia de clonalidad T en sangre por PCR o *Southern blot*.
5. Clon de células T con anormalidad cromosómica.

Con propósito de estadificación estos criterios definen el compromiso B_2 (leucémico), considerado equivalente al compromiso nodal, siendo el estadio por lo tanto el IV_A .

Clínica

Se observa eritrodermia exfoliativa generalizada, eritema difuso rojo brillante, con manifiesta y fácil descamación, pero, en forma característica, pueden presentarse islotes simétricos de piel indemne. Se desarrolla *de novo* o como progresión de lesiones de CTCL preexistente. Se destacan linfadenopatías generalizadas con estudio histológico positivo y específico.



Otros signos y síntomas incluyen fiebre, escalofríos, pérdida de peso, malestar general, insomnio secundario a un prurito intolerable, mala homeostasis de la temperatura corporal, *facies* leonina, hiperqueratosis, descamación y fisuras en palmas y plantas, alopecia, ectropion, distrofia ungueal y edema duro y brillante de los tobillos (resultando en dolor al caminar y extrema dificultad con la actividad manual).

Estos pacientes se convierten en inválidos cutáneos y quedan debilitados en forma grave por las manifestaciones cutáneas de esta enfermedad.

Histopatología

Existe gran variabilidad en los hallazgos histológicos. El patrón más frecuentemente observado es un infiltrado en banda que compromete la dermis papilar y, en ocasiones, también la dermis reticular superior. Se verifica epidermotropismo en algunos de estos casos y se pueden encontrar nidos de Pautrier. El infiltrado es de densidad variable; se compone de linfocitos pequeños mezclados con células grandes con núcleo indentado o muy convoluto.

Generalmente hay acantosis irregular de la epidermis, con paraqueratosis focal. A veces se puede observar una ligera espongirosis. La dermis papilar contiene melanófagos dispersos y algunas bandas de colágeno engrosadas. Se han descrito ocasionales células gigantes. En aproximadamente un tercio de los pacientes la biopsia es inespecífica.

Inmunofenotipo

La mayoría de los casos de SS son expansiones clonales de células T TCR ab+, CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD8- circulantes, con fenotipo maduro. Sin embargo se han encontrado casos de SS con expresión de CD8 en vez de CD4, coexpresión de CD4 y CD8, pérdida de CD2, CD3, CD4 ó CD5. Además, la expresión de CD7, que en general se observa en un 90% de células CD4+, es deficiente en células T malignas circulantes en aproximadamente un 60% a 70% de casos de SS. Las células T circulantes a veces muestran pérdida de CD26. Se han utilizado también para definir a las células T malignas, anticuerpos que reaccionan contra la región variable de las cadenas A o B del TCR (anticuerpos anti-V a o anti-Vb).

Genética

Se evidencia rearreglo clonal del TCR. Un criterio diagnóstico importante es la demostración de clonalidad de células T en sangre periférica, que permite la diferenciación entre SS y formas benignas reactivas de eritrodermia.

Pronóstico

Suele asociarse con una evolución más rápidamente agresiva que la de la MF. La enfermedad es resistente a la mayor parte de los tratamientos y el pronóstico es generalmente malo, con una mediana de supervivencia de entre 2 y 4 años.

Tratamiento

- **Fotoféresis:** se cree que induce la apoptosis de las células de Sézary circulantes y que el antígeno tumoral es luego procesado por las células dendríticas periféricas, favoreciendo así la respuesta antitumoral sistémica.
- **Fotoféresis, interferón (IFN) y retinoides:** modalidad de régimen combinado, con IFN alfa 3 a 5 millones de unidades subcutáneas 3 veces a la semana, en dosis gradualmente mayores si la tolerancia del paciente lo permite, pero nunca excediendo los 10 millones de unidades por dosis. Se asocia bexaroteno oral 150 a 300 mg/m²/día.
- **Quimioterapia sistémica**
 - **Quimioterapia combinada:** puede utilizarse sola o en asociación con otras terapias dirigidas a la piel (radiación) o modificadores de la respuesta biológica (IFN alfa). En la mayoría de los casos, la respuesta de duración media es menor a un año y, en muchos pacientes, sólo de meses. Las combinaciones más frecuentemente utilizadas son:
 - CHOP: ciclofosfamida, vincristina, prednisona y adriamicina
 - CVP: ciclofosfamida, vincristina y prednisona
 - CAVE: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y etopósido
 - COMP: CVP + metotrexato
 - El IFN alfa, los retinoides sistémicos o la fotoféresis pueden utilizarse como adyuvantes, una vez completado el régimen de quimioterapia.
 - **Monoquimioterapia:** metotrexato 5 a 50 mg semanales. Otros agentes incluyen doxorubicina, gemcitabina, etopósido, ciclofosfamida y fludarabina.
- **Otros tratamientos:** comprenden el trasplante de células hematopoyéticas, el uso de alemtuzumab y las proteínas recombinantes de fusión. La doxepina es el único antipruriginoso que ha sido beneficioso de forma sistemática y que además también ayuda con la depresión.

Otras Formas de CTCL-E

Dependiendo de la historia clínica y los hallazgos hematológicos pueden ser:

- MF-E: es un CTCL-E que se desarrolla en el curso de una MF y carece de los hallazgos hematológicos descriptos en el SS.
- CTCL-E no específico: casos que no cumplen los criterios diagnósticos de MF-E o SS. Podrían corresponder a los previamente designados “pre-SS”.
- Leucemia-linfoma de células T del adulto con signos de SS: estos casos pueden mimetizar los hallazgos hematológicos del SS. El diagnóstico requiere la presencia de ADN del HTLV-1 en el genoma de la célula tumoral.

Desórdenes Linfoproliferativos CD30+ Cutáneos Primarios

El espectro de enfermedades linfoproliferativas CD30+ cutáneas incluyen la LyP, el PCALCL y los casos *borderline*. Estos desórdenes constituyen cerca del 30% de los CTCL, 12% PCALCL y 18% LyP. Actualmente se acepta que la LyP y el PCALCL son los extremos de un espectro de enfermedades que no pueden diferenciarse sólo por la histología, siendo la clínica y la evolución los factores decisivos para definir el diagnóstico y el tratamiento. El término *borderline* se refiere a casos en los que, a pesar de una cuidadosa correlación clínico-patológica, no puede realizarse una definitiva diferenciación entre LyP y PCALCL.

Linfoma Cutáneo Anaplásico de Células Grandes CD30+

Definición

Este linfoma se compone de células grandes con citomorfología anaplásica, pleomórfica o inmunoblástica y expresión del antígeno CD30 en más del 75% de las células tumorales. No hay evidencia clínica o historia de LyP, MF u otro tipo de CTCL. El mecanismo de desarrollo de los PCALCL 30+ es desconocido; no se ha podido encontrar un agente causal. Los fenómenos de regresión de los casos de LyP y de PCALCL se deberían a la interacción del CD30 y su ligando (CD30L), con la consecuente apoptosis tumoral y regresión del tumor.

Clínica

Afecta principalmente a adultos de 35 a 45 años con una relación de hombre-mujer de 2-3:1, La mayor parte de los pacientes presenta un nódulo o tumor, a veces pápulas, que frecuentemente se ulceran. Pueden localizarse en miembros o en tronco. En el 20% de los casos la presentación puede ser multifocal. Las lesiones cutáneas pueden evolucionar con resolución parcial o total, como en la LyP, hasta en un 25% de los pacientes. La



diseminación extracutánea se ve en el 10% de los pacientes y generalmente afecta los ganglios linfáticos regionales.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con el pioderma gangrenoso, histológicamente con los linfomas de células grandes difusos CD30 negativos T o B. Otros tipo de linfomas cutáneos que pueden expresar CD30 son:

1. casos de MF que se transforman en linfomas de células grandes CD30+, que tienen peor pronóstico que los de PCALCL de inicio
2. otros tipos de CTCL bien definidos que, a veces, expresan CD30, como los CTCL epidermotropos CD8+ con fenotipo citotóxico, el linfoma T tipo paniculitis subcutánea, la reticulosis pagetoide y raros casos de MF
3. compromiso cutáneo secundario de linfomas CD30+ sistémicos o de enfermedad de Hodgkin clásica
4. linfomas B CD30+ (generalmente con virus de Epstein Barr [VEB] positivo en inmunocomprometidos).

Inmunofenotipo

Se verifica CD30+ en por lo menos el 75% de las células grandes. Se citan también CD2+, CD4+, CD45-RO+, CD25+, CD71+. El marcador CD3 se expresa en niveles más bajas que en otros LCCT. Menos del 5% son CD8+. Hay pérdida variable de CD2, CD5 o CD3.

En la mitad de los casos se expresa al menos una proteína citotóxica como TIA-1, granzima B y perforina. La mayoría de los LCGA CD30+ son de células T o nulas. A diferencia del linfoma anaplásico sistémico, el LCGA CD30+ cutáneo primario es EMA-, ALK- (indicativa de traslocación cromosómica específica t(2;5)), CD15-.

Genética

Se describe rearrreglo del gen del TCR en muchos casos. La traslocación (2;5) (p22;q35), característica de los ALCL sistémicos, es rara o está ausente en las formas cutáneas.

Pronóstico

Es favorable, con un 80% a 90% de supervivencia a los 10 años. Los pacientes con compromiso de ganglios regionales sin afectación sistémica tienen similar pronóstico que aquellos con lesiones cutáneas puras. No hay diferencia en la presentación clínica, el comportamiento o el pronóstico entre los sujetos con morfología anaplásica o no anaplásica (pleomórfica o inmunoblástica), o con diferentes edades, sexo, origen étnico, tipo de lesión primaria ni respuesta inicial al tratamiento.



Tratamiento

- Como cerca del 25% remite en forma espontánea, se puede tener una conducta expectante de 4 a 6 semanas.
- Radioterapia o escisión quirúrgica: de primera elección en pacientes con uno o pocos nódulos, o tumores localizados pequeños.
- Radioterapia o bajas dosis de metotrexate (5 a 20 mg por semana) o etopósido: pacientes con pocas lesiones cutáneas multifocales. De segunda elección se puede utilizar IFN o bexaroteno.
- Retinoides, IFN gamma o pentostatina: ante lesiones refractarias al metotrexate o múltiples lesiones multifocales.
- Quimioterapia sistémica a base de doxorubicina como, por ejemplo, CHOP: cuando hay compromiso ganglionar, si se presenta con enfermedad extracutánea de inicio o se desarrolla enfermedad progresiva que no responde al metotrexate
- Anticuerpos anti CD30
- A causa del riesgo potencial de linfoma sistémico, se requiere un seguimiento a largo plazo en los pacientes con desórdenes linfoproliferativos cutáneos CD30+.

Papulosis Linfomatoide

Definición

Es una enfermedad cutánea pápulo-nodular o pápulo-necrótica crónica, recurrente y auto-resolutiva, con características histológicas sugestivas de linfoma cutáneo CD30+. Está posicionado en el extremo benigno del espectro de los procesos linfoproliferativos cutáneos CD30+ de células grandes.

Clínica

Se presenta con pápulas diseminadas a predominio de tronco y miembros inferiores, menos frecuentemente en cara, palmas, plantas, cuero cabelludo y genitales. Pueden ser pápulo-necróticas, pápulo-nodulares o nodulares, en diferentes estadios de evolución, a veces pruriginosas, que regresan espontáneamente en 1 ó 2 meses, dejando cicatrices e hipo/hiperpigmentación. Las lesiones pueden ser desde escasas hasta más de 100.

La duración de la enfermedad oscila entre unos meses hasta 40 años. Hasta en el 20% a 25% de los pacientes puede estar precedida, asociada o seguida por otro linfoma cutáneo, generalmente MF/SS, linfoma cutáneo anaplásico de células grandes o linfoma de Hodgkin. En la mayoría de estos casos, la MF precede el diagnóstico de LyP. Puede aparecer a cualquier edad pero generalmente lo hace entre la cuarta y quinta décadas de la vida.

Histopatología

Se describen 3 patrones histopatológicos con un espectro de rasgos de superposición:

- LyP tipo A: células multinucleadas o símiles Reed-Sternberg, aisladas o agrupadas, CD30+, mezcladas con numerosas células inflamatorias como histiocitos, linfocitos pequeños, neutrófilos y/o eosinófilos.
- LyP tipo C: población monótona de grupos de células grandes CD30+ con infiltrado inflamatorio mixto escaso. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con el linfoma anaplásico de células grandes.
- LyP tipo B: es poco frecuente (< 10%), con infiltrado epidermotropo de células atípicas pequeñas con núcleo cerebriforme, similar a lo observado en MF.

Inmunofenotipo

CD3+, CD4+, CD8-, CD30+ (en células grandes atípicas de la PL tipo A y C), CD25+, HLA-DR+, CD7-. Algunos expresan moléculas citotóxicas: TIA-1+ y granzima B+ y se han descrito pocos casos CD56+.

Genética

Se observa clonalidad del TCR en 60% a 70%. La traslocación (2;5) (p23;q35) no se ha detectado en LyP.

Pronóstico

En un estudio reciente de 118 pacientes con LyP, sólo el 5% desarrolló un linfoma sistémico y sólo 2 enfermos (2%), murieron de enfermedad sistémica durante un seguimiento de 77 meses. Los factores de riesgo para linfoma sistémico se desconocen.

Tratamiento

Se pueden utilizar bajas dosis de metotrexato, 5 a 20 mg por semana, PUVA, mecloretamina o carmustina tópicos. Al discontinuar la terapéutica, en general las lesiones reaparecen en semanas o meses.



Linfoma Cutáneo de Células T Subcutáneo Símil Paniculitis

Definición

Es una enfermedad linfoproliferativa que se origina y se presenta primariamente en el tejido adiposo subcutáneo, con diferentes variantes fenotípicas.

Clínica

La presentación habitual es en forma de placas induradas o infiltradas, o tumores, de localización habitual en piernas y, con menos frecuencia en el tronco, que pueden ulcerarse. El infiltrado neoplásico simula una paniculitis. Son comunes las manifestaciones sistémicas como fiebre, decaimiento, fatiga, escalofríos y pérdida de peso. Afecta por igual a ambos sexos en la quinta década de la vida.

Histopatología

La característica histológica de este tipo de linfoma es su localización subcutánea y su patrón de crecimiento usualmente no epidermotropo. Los infiltrados neoplásicos simulan una paniculitis lobular con cariorrexis y necrosis grasa como características prominentes. Las células son de tamaño variado con núcleos con cromatina densa. Suele ser común hallar adipocitos rodeados por células neoplásicas. Pueden hallarse histiocitos y eritrofagocitosis. Con la evolución puede afectarse la dermis. En etapas tempranas puede faltar atipia significativa y predomina un infiltrado inflamatorio denso que dificulta el diagnóstico, por lo cual ante la sospecha de LCCT símil paniculitis se debe efectuar seguimiento con biopsias repetidas.

Inmunofenotipo

Las células tumorales expresan antígenos asociados con linfocitos T: CD2+, CD3+, CD5+, CD4-, CD8+, CD43+, y expresión de proteínas citotóxicas como TIA-1, granzima B y perforina. Raramente se puede encontrar CD56+, CD4+/-, CD30+.

Genética

Hay rearreglo clonal para TCR en la mayoría de los casos. El fenotipo TCR a/b se halla más frecuentemente que el TCR g/d. Algunos casos pueden estar asociados con el VEB, especialmente en pacientes de origen asiático.



Pronóstico

La enfermedad puede evolucionar de 2 formas diferentes. Una es más habitual, indolente, crónica, lentamente progresiva o en algunos casos con remisiones espontáneas. Estos casos se asocian a expresión de TCR a/b+. En cambio, cuando la evolución es rápida y agresiva (con invasión a médula ósea, pulmón, hígado y predisposición a la sepsis y el síndrome hemofagocítico), se halla expresión de TCR g/d+.

Tratamiento

En casos con un curso agresivo (especialmente con expresión TCR g/d+ ó CD56+), la quimioterapia sistémica con trasplante alogénico de médula ósea pueden ser útiles. En los casos indolentes se recomiendan opciones más conservadoras, como radioterapia localizada o metotrexate a bajas dosis.

Linfoma NK/T Extranodal Tipo Nasal

Definición

Es un linfoma compuesto principalmente por células NK que expresan el antígeno CD56, células de diferentes tamaños y más raramente por células T citotóxicas, asociado con frecuencia con el VEB. Después de la cavidad nasal y la nasofaringe, la piel es el segundo sitio de compromiso, que puede ser primario o secundario.

Clínica

Se presenta como placas o tumores múltiples, preferentemente en el tronco y extremidades, o como un tumor destructivo de la zona centrofacial (antes llamado granuloma letal de la línea media) con tendencia a ulcerarse. Pueden coexistir síntomas sistémicos como fiebre, malestar general, pérdida de peso, y algunos casos se acompañan de síndrome hemofagocítico. Es más frecuente en Asia, América Central y Sudamérica y afecta principalmente a adultos del sexo masculino.

Histopatología

Se caracteriza por un infiltrado denso localizado en dermis y a veces en hipodermis, con patrón angiocéntrico y angiodestructivo prominente. Está formado por células pequeñas a grandes de núcleo irregular y citoplasma pálido. Puede observarse epidermotropismo, así como un infiltrado acompañante de histiocitos, plasmocitos y eosinófilos.



Inmunohistoquímica

Se caracteriza por CD2+, CD56+, CD3 citoplasmático pero falta CD3 de superficie, TIA-1+, granzima B+ o perforina+ y proteína latente de membrana-1 (LMP-1)+. El VEB es generalmente positivo.

Genética

Puede encontrarse rearrreglo del TCR en tumores raros con fenotipo T citotóxico. Se halla asociación con VEB en la mayoría de los casos secundarios, especialmente en la población asiática, pero es raro en las formas cutáneas primarias.

Pronóstico

El comportamiento es altamente agresivo, con una supervivencia media de 27 meses para aquellos casos que sólo presentan lesiones cutáneas al momento del diagnóstico. La diseminación a órganos internos como hígado, bazo, pulmones y tracto gastrointestinal es común e implica peor pronóstico.

Tratamiento

La poliquimioterapia es el tratamiento de primera línea con resultados no alentadores, seguido por el trasplante autólogo o heterólogo de médula ósea.

Linfoma Cutáneo de Células T Símil Hidroa Vacciniforme

Es un tipo raro de linfoma asociado con el VEB. Afecta de preferencia a niños, casi exclusivamente en América latina y Asia. Los pacientes presentan una erupción papulovesiculosa con edema, ampollas, úlceras costras y cicatrices que remeda la *hidroa vacciniforme*, particularmente en la cara y los miembros superiores (áreas fotoexpuestas). Las lesiones consisten en un infiltrado de células T afectando la piel y el celular subcutáneo con exocitosis y angiocentricidad variable. El pronóstico es sombrío.

Linfomas Cutáneos Periférico de Células T No Especificados

En la clasificación de la WHO, los PTL-NOS representan un grupo heterogéneo de linfomas que incluyen todas las neoplasias de células T que no encuadran en ninguno de los bien definidos subtipos de linfomas/leucemias de células T.

Recientes estudios sugieren que algunos casos podrían representar entidades específicas y, de acuerdo con ello, se le ha dado el status de entidades provisionales en la clasificación de WHO-EORTC que incluye:

- Linfoma primario cutáneo de células T CD8 + epidermotropo agresivo
- Linfoma cutáneo de células T gamma/delta +
- Linfoma cutáneo primario de células T CD4+ pleomórfico de células pequeñas/ medianas
- Linfoma primario cutáneo de células T CD 8+ epidermotropo agresivo (CD8 + CTCL)

Definición

Son linfomas que se definen inmunológicamente como linfomas de linfocitos T maduros postímicos con expresión PAN-T aberrante. Al contrario de lo que ocurre en la mayoría de los linfomas de células T, en esta variedad los linfocitos son citotóxicos y expresan el marcador CD8. Son raros, agresivos y de mala evolución.

Clínica

Se asocia con lesiones papuloides o tumores nodulares localizados o diseminados, que muestran ulceración o necrosis central, o bien parches y placas hiperqueratósicos superficiales que en ocasiones simulan una RP diseminada (Ketrón Goodman), linfomas gamma / delta + o MF en estadio tumoral.

Al ser procesos de gran agresividad, pronto muestran diseminación metastásica a sitios no usuales como pulmón, testículos, sistema nervioso central y cavidad oral, pero no a los ganglios linfáticos.

Histopatología

Este linfoma presenta acantosis o atrofia epidérmica, necrosis de queratinocitos, ulceración, espongirosis y a veces ampollas. El epidermotropismo es marcado con distribución linear o pagetoide. Puede tener patrón angiocéntrico y angioinvasivo. Las células linfoides son pequeñas a medianas o grandes, con núcleos pleomórficos.

Inmunofenotipo

CD3+, CD8+, TIA-1+, granzima B+, perforina+, CD45-RA+, CD45-RO-, betaF1+, CD2-, CD4-, CD5-, CD7+/- . El VEB es generalmente negativo.



Genética

No se describieron anomalías genéticas específicas. Las células neoplásicas muestran reordenamiento clonal del TCR.

Pronóstico

A pesar de la poliquimioterapia, la enfermedad muestra evolución agresiva con una media de supervivencia de 32 meses, sin diferencias en función de la morfología pequeña o grande de las células.

Tratamiento

Consiste en la poliquimioterapia basada en la doxorubicina.

Linfoma Cutáneo de Células T Gamma-Delta (CGD-TCL)

Definición

Es una neoplasia de células linfoides T que expresan un gen de la región variable del receptor de células T delta (TCR δ), con un fenotipo citotóxico. Este grupo incluiría casos previamente conocidos como linfoma cutáneo a células T subcutáneo símil paniculitis (SPTL) con TCR fenotipo gd. Condiciones similares estarían presentes en linfomas primarios de mucosas gd+.

La categoría SPTL en la nueva clasificación WHO-EORTC se restringe a los casos con TCR fenotipo ab y los casos gd son ubicados en la nueva categoría CGD-TCL, pero no está claro si los linfomas de mucosas gd formarían una misma entidad con los CGD-TCL.

Clínica

Se presentan bajo el aspecto de placas, nódulos o tumores ulceronecroticos diseminados particularmente en las extremidades. Se observa con frecuencia compromiso de mucosas u otros sitios extraganglionares, pero es poco común la aparición en ganglios linfáticos bazo o médula ósea. El síndrome hemofagocítico ocurriría en pacientes con linfoma símil paniculitis.



Histopatología

Tiene 3 patrones histológicos (epidérmico, dérmico y subcutáneo). Citológicamente son células medianas a grandes con cromatina densa y en ocasiones presenta células blásticas con núcleos vesiculares y nucléolos prominentes. Son frecuentes la necrosis, la apoptosis y la invasión vascular.

Inmunofenotipo

CD3+, CD2+, CD5-, CD7+/-, CD56+ con fuerte expresión de proteínas citotóxicas, betaF1-, CD4-, CD8+/-.

Genética

Las células muestran reordenamiento clonal del TCR g. No se expresa TCR. El VEB es generalmente negativo.

Pronóstico

Actualmente no está claro si la presentación en mucosa y la presentación primaria cutánea son parte de la misma enfermedad, pero el pronóstico es malo en los ambos tipos. Hay una tendencia a la disminución de la supervivencia en pacientes que tienen mayor compromiso del tejido graso subcutáneo. La mayoría de los enfermos tienen una enfermedad agresiva resistente a poliquimioterapia o radiación, con una media de supervivencia de 15 meses.

Tratamiento

Poliquimioterapia sistémica (altamente insatisfactoria)

Linfoma Cutáneo de Linfocitos T Pleomorfos Pequeños o Medianos CD4+

Definición

Son linfomas que se caracterizan por una forma clínica de comienzo diferente a la MF clásica, ya que no manifiestan parches o placas con un predominio de células pequeñas o medianas CD4+. En la mayoría de los casos, el curso es favorable.



Clínica

Se caracteriza por tumores o placas solitarias, con menor frecuencia múltiples, de color rojo violáceo, localizados en la cara cuello o la mitad superior del cuerpo.

Histopatología

El infiltrado denso nodular o difuso abarca la dermis con tendencia a la progresión en hipodermis. Está formado por células pequeñas y medianas con algunas células grandes pleomórficas e infiltrado linfo-histiocítico reactivo. Puede presentar epidermotropismo focal

Inmunofenotipo

CD3+, CD4+, CD8- y CD30- con pérdida de marcadores pan-T.

Genética

Hay reordenamiento genético clonal. No se identificaron anomalías genéticas.

Pronóstico

Es favorable, con tasas de supervivencia a los 5 años de 60% a 90%, en especial en casos con lesiones solitarias o localizadas.

Tratamiento

- lesiones solitarias o localizadas: radioterapia o cirugía.
- lesiones diseminadas: PUVA + IFN alfa, ciclofosfamida.

Linfomas Cutáneos Primarios Periféricos No Especificados (PTL-NOS)

Definición

Se aplica a linfomas de células grandes neoplásicas, que representan más del 30% del infiltrado, con CD30 negativo o restringido a pocas células diseminadas; cuando se excluyen las 3 categorías provisionales de la nueva clasificación WHO EORTC y la MF.

Clínica

Los pacientes son comúnmente adultos, con presencia de nódulos o tumores solitarios localizados o más frecuentemente generalizados. No hay sitios de predilección.

Histopatología

Las lesiones cutáneas muestran infiltrados nodulares o difusos, con número variable de células de mediano o gran tamaño pleomórficas o símil inmunoblastos, en raros casos epidermotropismo. Las células grandes neoplásicas representan más del 30% del total de la población celular.

Inmunofenotipo

CD4+ aberrante con pérdida variable de marcadores PAN-T. El CD30 es negativo o restringido a pocas células diseminadas. Ocasionalmente se describe CD56+. No es común la expresión de proteínas citotóxicas.

Pronóstico

Es generalmente pobre, con supervivencia menor a 20% a los 5 años.

Tratamiento

Poliquimioterapia

Bibliografía

1. Willemze R, Jaffe E, Burg G, Cerroni L et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005; 105:3768-3785.
2. Izu Belloso R, Díaz Ramón J y Díaz Pérez J. Linfomas cutáneos de células T. Micosis fungoide. Síndrome de Sézary. Diagnóstico. Estudio de extensión. Tratamiento. Monogr. Dermatol.2001; 14:149-162.
3. Viglioglia P. Linfomas cutáneos primitivos (1º parte). Act. Terap. Dermatol. 2002; 25:156-168.
4. Kadin M: Pathobiology of CD30+ cutaneous T-cell lymphomas. J Cutan Pathol 2006; 33: 10–17
5. Juárez Navarrete L, Rincón Pérez C: Linfomas cutáneos: fisiopatología y clasificación (primera parte). Dermatología Rev Mex 2005;49:109-22