

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
Departamento De Dermatología Oncológica

**EXPERIENCIA DE LINFOMAS CUTANEOS ENTRE ENERO DE 1995 Y ABRIL
DE 2008 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA**

CAROLINA CORTÉS CORREA
Residente III de Dermatología

TRABAJO DE GRADO

COINVESTIGADOR: Xavier Rueda Cadena
Dermatólogo Oncólogo
Instituto Nacional de Cancerología
TUTOR: Dr. Álvaro Acosta de Haart.
Jefe Servicio Dermatología Instituto Nacional de Cancerología
Profesor Asociado Universidad Nacional de Colombia

Bogotá, D.C; febrero 3 de 2010

TITULO GENERAL DEL PROYECTO:

EXPERIENCIA DE LINFOMAS CUTANEOS ENTRE 1980 Y ABRIL DE 2008 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. Carolina Ivette Cortés Correa.

INVESTIGADORES SECUNDARIOS:

Dr. Xavier Rueda Cadena

TUTOR:

Dr. Álvaro Acosta

Duración de proyecto en meses:

12 meses.

Palabras clave:

Linfomas cutáneos, micosis fungoides, clasificación WHO-EORTC.

LINFOMAS CUTANEOS

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los linfomas cutáneos son aquellos procesos linfoproliferativos malignos –de linfocitos T ó B- cuya primera manifestación clínica es la presencia de lesiones cutáneas sin existir enfermedad extracutánea en el momento del diagnóstico, pudiéndose observar afectación ganglionar o visceral en el curso de la enfermedad.

Después de los linfomas gastrointestinales, la piel es la segunda localización en frecuencia de linfomas no Hodgkin extranodales, siendo en el 65% de casos linfomas T y otro 25% linfomas B, ¹ Presentan una incidencia anual a nivel mundial de 0,5 a 1 por 100 000 habitantes.²

En un principio los hematólogos y los oncólogos incluían en sus clasificaciones a los linfomas cutáneos dentro de los ganglionares. En los últimos años, diversos estudios demostraron que los linfomas cutáneos primarios y los linfomas ganglionares no Hodgkin, aunque idénticos desde el punto de vista morfológico, constituyen entidades diferentes tanto desde el punto de vista clínico como biológico. Por lo cual fue requerida una nueva clasificación de esta patología. La clasificación aceptada mundialmente en la actualidad es la propuesta por la WHO-EORTC publicada en el 2005.

2. IMPACTO ESPERADO

Desde el punto de vista práctico, el mejoramiento de los datos epidemiológicos acerca de los linfomas cutáneos nos permitirá no solo conocer los datos de nuestra población, sino que adicionalmente nos permitirá formar una base de datos para futuros trabajos de investigación en este tópico

Esperamos aportar en la tipificación de las características clínicas de los pacientes con linfomas cutáneos de la clínica de piel del Instituto Nacional de Cancerología.

3. JUSTIFICACIÓN

Este es un estudio descriptivo, retrospectivo, el cual realizara un aproximación epidemiológica de los linfomas cutáneos en nuestro país, datos que nunca han sido estudiados y que son de fundamental importancia para conocer la incidencia y prevalencia de esta patología maligna en nuestra población. Se tomara como base el INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA centro de de remisión y referencia nacional.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas, respuesta al tratamiento y evolución de los pacientes con diagnostico de linfoma cutáneo tratados en el Instituto Nacional de Cancerología desde enero de 1995 hasta abril de 2008.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las variables demográficas de los pacientes con diagnostico de linfoma cutáneo diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.
- Definir, apoyándome en la nueva clasificación de la WHO-EORTC, las formas de presentación clínica de los pacientes.
- Describir las manifestaciones clínicas al momento del diagnostico de los pacientes.
- Describir los tratamientos ofrecidos a los pacientes y su respuesta.
- Describir la evolución clínica de la enfermedad en nuestra población, así como enumerar los fallecimientos presentados dentro del grupo en estudio y definir si estas fueron consecuencia de la patología o complicación del tratamiento.
- Comparar resultados obtenidos con los que se encuentran de referencia en la literatura, para así definir y describir las diferencias encontradas en nuestra población.

5. MARCO TEORICO

5.1 INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos son procesos linfoproliferativos malignos –de linfocitos T, NK ó B- cuya primera manifestación clínica es la presencia de lesiones cutáneas sin existir enfermedad extra cutánea en el momento del diagnóstico, pudiéndose observar afectación ganglionar o visceral en el curso de la enfermedad.

Diversos estudios han demostrado que los linfomas cutáneos primarios y los linfomas ganglionares no Hodgkin, aunque idénticos desde el punto de vista morfológico, constituyen entidades diferentes tanto desde el punto de vista clínico como biológico, razón por lo cual fue requerida una nueva clasificación de esta patología. La clasificación aceptada mundialmente en la actualidad es la propuesta por la WHO-EORTC publicada en el 2005.

En la presente revisión, nos basaremos en esta última clasificación y nos centraremos con particular detalle en la Micosis Fungoides que es el linfoma cutáneo más frecuente y con el que el dermatólogo está más familiarizado.

5.2 EPIDEMIOLOGIA

Los linfomas cutáneos (LC), ocupan el segundo lugar en frecuencia, dentro de los linfomas no Hodgkin extranodales, su incidencia anual a nivel mundial es de 0,5 a 1 por 100 000 habitantes y solo son precedidos en este grupo por los linfomas gastrointestinales ¹. El 65% de los casos corresponden a linfomas T, el 25% a linfomas B y el resto a otros linfomas (NK y precursores).²

Estas neoplasias aparecen fundamentalmente entre los 40 y los 60 años y es 2,2 veces más frecuente en el sexo masculino que en el femenino. Las presentaciones clínicas más comunes son la micosis fungoides (MF) y el síndrome de Sézary (SS). ^{1, 2}

5.3 CLASIFICACIÓN DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS

A lo largo de la historia han surgido muchas clasificaciones de los linfomas basadas en los conocimientos de la época en que fueron escritas. Las clasificaciones modernas surgen con el advenimiento de la inmunohistoquímica que permitió distinguir entre los diferentes tipos de linfocitos, indistinguibles desde el punto de vista morfológico. ^{3,4} Inicialmente, los linfomas cutáneos se incluían dentro de los linfomas nodales. ⁵

Rápidamente y bajo el liderazgo de la organización europea para la investigación y tratamiento del cáncer (EORTC por sus siglas en inglés) resultó evidente que se

debía realizar una clasificación específica de los linfomas cutáneos por su comportamiento biológico diferente de los linfomas nodales. En la clasificación EORTC de 1997 se enumeran un número bien definido de linfomas cutáneos de células T y B y algunas entidades clasificadas como provisionales.^{6, 7, 8} También se hacía distinción entre las entidades indolentes, intermedias o con un comportamiento clínico agresivo. Esta clasificación permitió al clínico un esquema mental organizado para la evaluación y estadificación clínica, escogencia del mejor tratamiento y pronóstico de los pacientes.

En el 2005, aparece la nueva clasificación WHO/EORTC para los linfomas cutáneos, la cual no solo complementa las clasificaciones de la organización mundial de la salud y la EORTC sino que unifica conceptos en pro del clínico. Es de anotar que se incluyen entidades sistémicas con afectación cutánea frecuente, a diferencia de la clasificación de la EORTC que solo incluye linfomas exclusivamente cutáneos (TABLA 1)⁹

La clasificación WHO-EORTC se divide en 3 grupos según la célula tumoral afectada: 1. Linfomas cutáneos de células T- NK 2. Linfomas cutáneos de células B 3. Neoplasias de precursores hematológicos.⁹

El primer grupo (linfomas T-NK) se puede subdividir a su vez en:

A. Linfomas cutáneos primarios de células T de núcleo cerebriforme:

Micosis Fungoides y variantes, síndrome de Sézary y linfoma/leucemia de células T del adulto por HTLV1. Estos linfomas corresponden al 65% de todos los linfomas T-NK.^{9, 10}

B. Linfomas cutáneos primarios CD30 positivos:

Comprenden aproximadamente el 25% de los linfomas cutáneos de células T; Este grupo incluye al linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes (C-ALCL), la papulosis linfomatoide (LyP) y los casos intermedios. En este grupo es importante hacer el diagnóstico diferencial con micosis fungoides que presentan transformación a C-ALCL, linfomas nodales con compromiso cutáneo secundario y con otras patologías que pueden presentar linfocitos CD30 positivo como infecciones virales, reacciones medicamentosas y reacciones a picadura de artrópodos.^{9,11} Recordemos que por el contrario de los ALCL sistémicos, los cutáneos expresan antígeno linfocitario cutáneo (CLA) pero no expresan antígeno de membrana epitelial (EMA) ni kinasa de linfoma anaplásico.^{12,13}

C. Otros linfomas cutáneos de células T:

Comprenden el 10% de los linfomas cutáneos de células T-NK. Este último grupo incluye entidades clínico-patológicas bien definidas (linfoma de células T subcutáneos paniculitis-like (SPTL), linfoma extranodal NK/T tipo nasal) y un grupo de entidades provisionales agrupados bajo el término de linfomas T periféricos inespecíficos (linfoma cutáneo de células T agresivo epidermotrópico

CD8, linfoma cutáneo de células T gamma/delta, y los linfomas cutáneos de células T pequeño/mediano CD4+).^{9, 14}

El segundo grupo (linfomas B) se divide en:

A. Linfomas B de bajo grado como los linfomas cutáneos B de la zona marginal de tipo MALT y los linfomas cutáneos centrofoliculares.

B. Linfomas B de alto grado como los linfomas B difusos de células grandes y los linfomas B intravasculares.

El tercer grupo (neoplasias precursoras hematológicas) esta representado por la neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+.

5.4 LINFOMAS CUTANEOS DE CÉLULAS T y NK

5.4.1. Mycosis fungoides (MF)

Es el tipo más común de linfomas cutáneos de células T, se considera responsable del 50% de todos los linfomas cutáneos primarios y se caracteriza por la proliferación de linfocitos T pequeños – medianos de núcleo cerebriforme.^{2,}

^{9, 14}

Clínica:

Clásicamente afecta a adultos mayores (edad media 55-60 años), pero también puede presentarse en niños y adolescentes. Tiene predilección por el género masculino con un ratio de 2 / 1.^{2, 10, 14}

Es una entidad crónica, indolente que inicia con la formación de parches y placas que evolucionan lentamente a tumores. Los estadios iniciales son particularmente difíciles de diagnosticar y requieren una estricta correlación clínico patológica. De manera característica, los parches y placas (figuras 1 y 2) tienen predilección inicial por las áreas no foto expuestas, tienen formas variadas y tamaños que van de 2-3 centímetros a 10-15 centímetros. Los tumores (figuras 3 y 4) aparecen posteriormente en la evolución de la enfermedad y se definen actualmente por lesiones que sean mayores de 1 centímetro. Los tumores pueden ulcerarse y esto constituye un factor de mal pronóstico. Los pacientes pueden progresar también a eritrodermia y en estadios avanzados comprometer ganglios y órganos internos.^{9,}

¹⁴

Histología

Las lesiones en parche tempranas presentan un infiltrado perivascular compuesto por linfocitos con tendencia a alinearse en la membrana basal y comienzan a invadir la epidermis en ausencia de espongirosis (epidermotropismo). Las células atípicas (núcleo cerebriforme) no son fácilmente detectables en esta etapa. ^{9, 12}

En las placas, el infiltrado es más denso y de tipo liquenoide. El epidermotropismo es más pronunciado; se observa colecciones intraepidérmicas de células atípicas, (microabscesos de Pautrier), las cuales son características (un tercio de los casos). ^{2, 9}

Cuando las lesiones evolucionan a tumores, el infiltrado dérmico se torna difuso y el epidermotropismo se pierde progresivamente. Las células tumorales aumentan en número y tamaño. Cuando histológicamente se observa transformación a linfoma de células grandes la enfermedad es de pobre pronóstico. ^{15, 16}

Inmunohistoquímica:

Las células neoplásicas tienen un fenotipo de células T ayudadoras maduras: CD 3+, CD 4+, CD45RO+, CD8-. En raras ocasiones puede evidenciarse un fenotipo CD8+, CD4-. La pérdida de antígenos PAN-T como CD2, CD3, CD 5 y CD7 ayuda en el diagnóstico. En el 10% de los pacientes puede presentarse la expresión de TIA-1 (antígeno 1 intracelular de células T) y Granzyma B, marcadores de cito toxicidad sin que esto afecte el pronóstico general de la enfermedad. ^{9, 17,18}

Biología molecular

Se detecta rearreglo clonal del receptor de las células T, en la mayoría de los casos, incluyendo los estadios tempranos. ^{9, 19}

Estadificación:

El TNM de la MF ha presentado diversas actualizaciones a través del tiempo. El TNM original con el que se había trabajado hasta el 2007 fue realizado por el Grupo Cooperativo de Mycosis Fungoides (MFCG) en 1979. Esta estadificación fue revisada en el año 2007 por la sociedad internacional de linfomas cutáneos (ISCL por sus siglas en ingles) y la EORTC, y es la que debemos usar en la actualidad. (TABLA 2) ^{20, 21}

T: Tumor

El sistema de clasificación original se incluía el estadio T0 que se aplicaba a las lesiones sospechosas clínica e histológicamente; este estadio es eliminado en la nueva estadificación ya que se requiere un diagnóstico confirmado para el estadiaje.

El nuevo TNM hace más claridad acerca de la clasificación clínica de las lesiones en parches, placas o tumores ya que esta distinción es de suma importancia para

el pronóstico de los pacientes, e incluyen un sub estadio a o b según el compromiso de parches solamente o la presentación mixta de parches y placas. ²⁰

En la clasificación inicial, el 1% de la superficie corporal era definido como el equivalente a la superficie palmar. Actualmente la superficie palmar incluyendo la superficie de los dedos es menor al 1% de la superficie corporal total (0.8%), y excluyendo las superficie de los dedos es del 0.5%.

Hasta el momento no se conoce a ciencia cierta el valor pronóstico del número de tumores, su tamaño, o su localización anatómica. En el TNM original se requerían mínimo 3 tumores para clasificar la enfermedad en estadio tumoral. La ISCL/EORTC propone que para clasificar un paciente en estadio tumoral se requiera de un solo tumor que presente un tamaño igual o mayor a 1cm para ser T3. ²⁰

N: Node (ganglios)

La revisión de la ISCL/EORTC define los ganglios periféricos anormales como aquellos que miden igual o más de 1.5 cm, o cualquier ganglio periférico que sea palpable en el examen físico, que sea irregular, firme y de consistencia dura.

La ISCL/EORTC recomienda la realización de biopsia excisional como método evaluativo de los ganglios linfáticos. Adicionalmente en el estudio histológico de rutina debe realizarse inmunohistoquímica, citometría de flujo y/o análisis citogenético. ²⁰

M: Metástasis

La ISCL/EORTC considera metástasis cuando un órgano diferente a la piel, ganglios o sangre está comprometido. La esplenomegalia con o sin confirmación histológica se considera como compromiso visceral. El compromiso hepático puede ser sospechado por el examen físico, alteraciones en el perfil hepático pero este sí debe ser confirmado por medio de una biopsia. La nueva clasificación recomienda realizar biopsia de médula ósea si el paciente con MF/SS presenta compromiso sanguíneo clasificado como B2. ²⁰

B: Blood (sangre)

B0 representa el compromiso de 5% o menos de células de Sézary.

B1 es definido como más del 5% de células de Sézary pero menos de 1000 células /microlitro en el conteo absoluto.

B2 es definido como compromiso sanguíneo de más de 1000 células/microlitro con rearrreglo clonal del receptor de células T (TCR) o con uno de los dos criterios

establecidos por la ISCL: 1) Relación CD4/CD8 de 10 o más o 2) incremento en las células CD4+ con un fenotipo anormal.

Según el TNM, la nueva estadificación de la MF es la descrita en la tabla 3.

Pronóstico

La MF, en la mayoría de las ocasiones evoluciona lentamente. Esta evolución puede llevar años e incluso décadas. Además sólo una pequeña proporción de pacientes con afectación exclusivamente cutánea desarrollará compromiso extracutáneo y su causa de fallecimiento será la MF.^{20, 22}

Las variables que más influyen, son el tipo de lesión, la extensión cutánea, el compromiso ganglionar y extracutáneo. Todas estas variables están recogidas en la clasificación TNM.

Los pacientes con enfermedad limitada en forma de parches/placas (T1, estadio IA) tienen un excelente pronóstico, con una sobrevida similar a la esperada en la población normal para su edad y sexo. El riesgo de progresión para estos pacientes dentro de los 10 primeros años es del 5-10%.^{2, 20, 23}

Los pacientes con afectación de más del 10% de su superficie (T2) tienen una sobrevida media algo mayor de 11 años, lo cual es menor a la población control. Aun así no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sobrevida con el estadio IA, pero si presentan una mayor frecuencia de progresión de la enfermedad (20-24%).^{9, 20}

Los pacientes con tumores cutáneos (T3) tienen un peor pronóstico, con una supervivencia media de 4-6 años. No obstante varios estudios indican que pacientes con afectación tumoral sin afectación extracutánea tienen una sobrevida a los 5 años del 70-80%.^{2, 9}

Los pacientes con eritrodermia (T4) tienen supervivencias del 40% a los 5 años y del 20% a los 10 años. Kim y cols han publicado recientemente varios factores pronósticos dentro de estos pacientes eritrodérmicos. Edad de presentación >65 años, estadiaje (IV mayor que III) y células de Sézary circulantes (>5%) se asociaban a peor pronóstico. De este modo distingue tres subgrupos: A) pronóstico desfavorable (2/3 factores pronósticos) con una supervivencia entre 1 a 5 años, B) intermedio (1 factor pronóstico desfavorable) con una media de 3 a 7 años, C) favorable (ningún factor pronóstico) con sobrevida media de 10 años.⁹

Los pacientes con afectación extracutánea en el diagnóstico, tanto ganglionar (IVA), como visceral (IVB) tienen una sobrevida media menor de 2 años. Todavía es objeto de debate el papel pronóstico de las adenopatías palpables pero

histológicamente no afectas por MF. Algunos trabajos reportan una menor supervivencia en estos casos, mientras que en otros esta no se ve modificada.

2, 9, 20

Tratamiento

Los linfomas de bajo grado como la MF no son curables en etapas tempranas con tratamientos agresivos y es por esto que se recomienda internacionalmente un tratamiento secuencial por estadios. Las diferentes opciones terapéuticas pueden clasificarse en tres grupos: tratamientos locales, tratamientos sistémicos y terapias experimentales.

En el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia usamos un esquema de tratamiento basado en la estadificación del paciente, siempre utilizando en primer lugar los tratamientos menos agresivos, aumentando la complejidad conforme a la respuesta del paciente y utilizando en último lugar la poliquimioterapia y los tratamientos experimentales. A continuación y a manera de ejemplo comentaremos nuestro protocolo que puede servir como una guía de manejo práctico no estricta y que posee muchas excepciones.

Estadios tempranos: Estados IA, IB, IIA

Primera opción: PUVAterapia

El esquema de tratamiento que usamos comprende dos fases: aclaramiento y mantenimiento. La fase de aclaramiento dura 4 meses a razón de tres sesiones por semana. Usualmente al final de esta fase tenemos un control completo de la enfermedad y pasamos a la fase de mantenimiento utilizando durante toda esta fase la dosis de aclaramiento del paciente. Iniciamos con un mantenimiento de una sesión por semana durante 6 meses y posteriormente disminuimos el número de sesiones a 2 por mes y finalmente a una por mes. La duración completa del tratamiento es de 5 años, para un total de sesiones acumuladas alrededor de 140. Este esquema varía según la respuesta del paciente. En la actualidad no existe consenso sobre cual es el mejor esquema de PUVAterapia y sobre todo sobre la duración completa del mismo. En pacientes jóvenes con lesiones tipo parche o en pacientes con intolerancia al psoraleno puede utilizarse otros tipos de fototerapia como UVB pero la respuesta es menor que con PUVA.^{24,25} Esta terapia puede ser complementada con el uso de esteroides tópicos de alta potencia.

Segunda opción: Mostaza nitrogenada tópica o Carmustina tópica.

Es otra alternativa, con tasas de remisión similares a la PUVAterapia, pero son de consecución más difícil en nuestro medio. La mostaza nitrogenada induce remisión completa entre el 30-60% de los pacientes.^{24, 25} Los efectos adversos más comunes de la mostaza nitrogenada son la dermatitis alérgica e imitativa de

contacto, prurito e hiperpigmentación. Los pacientes pueden presentar reacciones de hipersensibilidad en el 35-58 % de los casos. La Carmustina tópica (BCNU) tiene una eficacia similar. ²⁴

Tercera opción: Terapias experimentales

Se ha usado, el bexaroteno tópico y el imiquimod. Estas terapias son onerosas y requieren seguimientos a largo plazo. Es posible que ocupen un puesto como terapias adyuvantes similares a los esteroides tópicos en lesiones localizadas. ^{24, 26}

Casos resistentes:

De manera secuencial usamos interferon alfa sistémico, monoquimioterapia con metotrexate o clorambucil según los casos. ^{24, 27}

Estadio tumoral: Estado IIB

Primera opción: radioterapia

Si el número de tumores es relativamente limitado la primera opción es la radioterapia convencional. Posteriormente utilizamos terapia de mantenimiento con PUVAterapia dadas las altas tasas de progresión de la enfermedad. En los casos avanzados, la terapia ideal es la irradiación corporal total con electrones que desafortunadamente no disponemos. ²⁴

Segunda opción: quimioterapia sistémica

En los casos en que no es posible irradiar o en los casos resistentes utilizamos la quimioterapia sistémica. En primera instancia usamos la monoquimioterapia a altas dosis como el metotrexate o la doxorubicina liposomal. La terapia CHOP (ciclofosfamida, hidroxidoxorubicina, vincristina, y prednisolona) o EPOCH (etoposido, prednisona, vincristina, doxorubicina, y ciclofosfamida) son reservadas para el final. Como en el caso anterior completamos el tratamiento inicial con un mantenimiento con PUVA terapia.

Tercera opción: terapias experimentales

El bexaroteno es un retinoide de alta afinidad por el RXR (receptor X de retinoides) fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en 1999 para el tratamiento de pacientes con MF refractaria a dosis de 300 mg/m² por día, con tasas de respuesta reportadas entre el 20% al 67%. Combinado con PUVA en pacientes en estadio IA a IIB requiere dosis más bajas (150-300 mg/día) con tasas de respuesta más altas. ^{24, 26}

Estado eritrodermico: Estado III

Primera opción: Fotoféresis extracorpórea

Internacionalmente el tratamiento de elección es la fotoféresis extracorpórea que no disponemos en nuestra institución. En esta terapia se remueven los leucocitos por leucoféresis después de la ingestión o exposición a 8-metoxipsoraleno (8-MOP) y se irradian las células con UVA. Presenta tasas de respuestas adecuadas en pacientes que no presentan un gran compromiso de células sanguíneas. ²⁴

Segunda opción: PUVATERAPIA + interferon alfa

El interferón más utilizado en el tratamiento de la MF es el interferón alfa subtipo 2a. La dosis óptima de este medicamento no ha sido determinada todavía pero se recomienda el uso de bajas dosis (3- 12 millones de unidades subcutáneas tres veces por semana. Los efectos adversos reportados son fiebre, escalofríos, letargia, hepatotoxicidad, leucopenia y disfunción tiroidea. ^{24, 26}

Tercera opción: monoquimioterapia

Se utiliza la clásica combinación de clorambucil + prednisona o bajas dosis de metotrexato.

Estado avanzado por compromiso sistémico: Estado IV

Primera opción: poliquimioterapia

La Quimioterapia como tratamiento en pacientes con enfermedad avanzada requiere de la utilización de múltiples agentes. Dosis semanales de metotrexate, clorambucilo oral y etoposido intravenoso ha reportado tasas de respuesta completa del 33%. La terapia CHOP (ciclofosfamida, hidroxidoxorubicina, vincristina, y prednisolona) o EPOCH (etoposido, prednisona, vincristina, doxorubicina, y ciclofosfamida) pueden presentar tasas de respuesta hasta del 80% con resolución completa.

Segunda opción: terapias experimentales

Denileukin diftotox es una toxina de fusión que consiste en secuencias de interleuquina 2 (IL-2) y fragmentos de toxina difterica. Fue aprobada por la FDA como tratamiento para MF y otros desordenes linfoproliferativos que expresen alta afinidad por el receptor de IL-2 (CD25).

Anticuerpos monoclonales de CD52 (alemtuzumab), y CD4 han sido utilizados en el tratamiento de pacientes con MF avanzadas y refractarias con resultados optimistas, pero existe el debate del riesgo/beneficio ya que tienen efectos adversos serios como cardiotoxicidad. Estos nuevos medicamentos se continúan estudiando. ^{24, 28}

5.4.2 Mycosis Fungoides infantil

Se ha estimado que del 0,5 al 5% de los casos de MF se desarrollan en la infancia y adicionalmente pacientes que han sido diagnosticados en su juventud, con frecuencia refieren síntomas desde la niñez o la adolescencia.. En la infancia, la MF presenta predilección por el género femenino en contraste con los adultos. La mayoría de los pacientes con MF diagnosticados durante la niñez y la adolescencia tienen una enfermedad limitada. La presentación más frecuente es en estadio de placa limitada o generalizada sin compromiso extracutáneo. Formas clínicas atípicas son frecuentes y entre estas la variante hipopigmentada. Afecta principalmente a pacientes con fotos tipos de piel 4 y 5 por lo cual puede confundirse con pitiriasis alba, eczemas, vitiligo o hipopigmentación postinflamatoria. Clínicamente se observan placas o parches hipopigmentados de bordes netos. En contraste con al MF de los adultos los pacientes no refieren prurito ni ningún otro síntoma. El motivo de consulta de los padres es simplemente estético. ²

El estudio histopatológico e inmunohistoquímico es idéntico al de la MF en el adulto, aunque en los pacientes con MF hipopigmentada las células neoplásicas pueden presentar fenotipo CD8+ y/o citotóxico sin que esto afecte el pronóstico. ^{2,}

^{9, 10}

5.4.3. Variantes y subtipos de la MF

Han sido descritas múltiples variantes clínicas e histológicas de la micosis fungoides, algunas con un comportamiento similar a la forma clásica por lo cual no son consideradas por separado. Por el contrario las variantes foliculotrópica, reticulosis pagetoide y la variante piel laxa granulomatosa tienen unas características clínicas y hallazgos histopatológicos únicos que deben ser considerados por aparte.

Mycosis fungoides foliculotropica

Se caracteriza por la presencia de infiltrados linfoides atípicos foliculotropicos. Muchos de los casos presentan degeneración mucinosa de los folículos pilosos. Se ha evidenciado que la presencia o no de mucinosis folicular no altera el comportamiento ni el pronóstico de la enfermedad.

Se presenta en la mayoría de los casos en adultos pero también puede afectar a niños y adolescentes. Los hombres son más afectados que las mujeres. Clínicamente se caracteriza por la presencia de pápulas foliculares, lesiones acneiformes, placas induradas y ocasionalmente tumores que de manera

preferencial afecta la cabeza y el cuello. Las áreas afectadas presentan alopecia.

9, 28

El infiltrado dérmico es perivascular y perianexial con un compromiso del epitelio folicular por células hipercromáticas con núcleos cerebriformes de pequeño y mediano tamaño. La mayoría de los casos presenta degeneración mucinosa del epitelio folicular (mucinosi folicular).

El estudio con inmunohistoquímica es similar al de la MF: CD3+, CD4+, CD8- y adicionalmente pueden observarse células blásticas CD30+. 9, 13

La sobrevida a 5 años es del 70-80%. La radioterapia con electrones es el tratamiento más exitoso, ya que el compromiso profundo de los folículos se escapa a la acción de la PUVA o tópicos como la mostaza nitrogenada. Se han propuesto terapias alternativas como el uso combinado de PUVA y retinoides. 2, 9, 28

Reticulosis pagetoide

Es una variante de la MF caracterizada por la presencia de una placa única con una proliferación intraepidérmica de linfocitos neoplásicos. El término reticulosis pagetoide debe ser utilizado únicamente para la variante localizada (Woringer-Kolop) y no para la generalizada (Ketrón-Goodman)

Se caracteriza por la presencia de una placa solitaria psoriasiforme, la cual se localiza usualmente en extremidades. En contraste con la MF clásica el compromiso extracutáneo nunca ha sido reportado. 9

Se observa una epidermis hiperplásica con marcada infiltración de células pagetoides atípicas. Estas células presentan un núcleo cerebriforme, citoplasma vacuolado y son de tamaño mediano a grande. La dermis papilar presenta un abundante infiltrado de linfocitos e histiocitos reactivos y no se observan células T neoplásicas. La inmunohistoquímica revela que las células tumorales son linfocitos T. 2, 9

El tratamiento de elección es la cirugía. En pacientes en los cuales la cirugía este contraindicada los tratamientos tópicos con mostaza nitrogenada, corticoesteroides o radioterapia están indicados. 9

Piel laxa granulomatosa

Es un subtipo muy raro de MF, caracterizado por la presencia de áreas de piel laxa e histológicamente infiltrados granulomatosos asociados a células T clonales.

El paciente presenta áreas circunscritas de piel laxa en exceso, con predilección de las axilas y las ingles.

En el estudio histopatológico se observa un infiltrado dérmico denso granulomatoso dérmico, el cual contiene células atípicas de núcleo cerebriforme, histiocitos, macrófagos, células gigantes multinucleadas con fenómeno de emperipolesis (células T tumorales dentro de los macrófagos). La destrucción del tejido elástico es demostrada gracias a las coloraciones especiales. Las células tumorales son CD3+, CD4+, CD8-, los macrófagos CD68+. Cambios clásicos de MF pueden encontrarse también en los cortes histológicos. ^{2,9}

Ya que los casos son extremadamente raros no hay mucha experiencia, pero la radioterapia ha sido descrita como tratamiento útil. Los casos manejados con cirugía han presentado altas tasas de recidiva.

5.4.4. Síndrome de Sézary (SS)

Es definido como un linfoma cutáneo con hallazgos clínicos característicos como eritrodermia, hiperqueratosis palmo plantar, linfadenopatías, prurito y diseminación leucémica de células neoplásicas T en sangre periférica.

En la WHO/EORTC lo definen como la triada de eritrodermia, adenopatías generalizadas y la presencia de células de Sézary en piel, ganglios y sangre periférica. La ISCL recomienda que para la realización del diagnóstico se deben incluir uno o mas de los siguientes criterios: conteo absoluto de Células de Sézary de al menos 1000 células / mm³; evidencia de alteraciones inmunofenotípicas, o la presencia de células T clonales en sangre periférica por métodos citogenéticos. ^{9, 20}

Clínica

Se presenta casi de manera exclusiva en adultos. Es caracterizada por eritrodermia, con marcada exfoliación, edema y liquenificación. Se asocia con intenso prurito. Otras manifestaciones clínicas comunes son las linfadenopatías, alopecia, onicodistrofia e hiperqueratosis palmo plantar.

Histología

Los hallazgos son similares a los de la MF aunque el infiltrado es más monomorfo y el epidermotropismo puede estar ausente. En más de un tercio de las biopsias tomadas en pacientes con SS los hallazgos son inespecíficos, por lo cual se requiere de la toma de varias biopsias antes de establecer el diagnóstico preciso. Las células tumorales expresan fenotipo de Células T ayudadoras: CD3+, CD4+, CD8-, CD30-, CD45RO+. Las células circulantes pueden presentar pérdida del CD 7 y CD 26. ^{2,9}

El receptor de células T presentan un rearreglo clonal y este es uno de los hallazgos característicos que diferencian al SS de otras formas de eritrodermia. ^{9, 29}

Pronóstico y tratamiento:

El pronóstico es generalmente pobre, con una supervivencia promedio entre 2 a 4 años.

La fotoféresis extracorpórea sola o en combinación con otras modalidades de tratamiento como interferón alfa, ha sido reportado como tratamiento efectivo en SS y MF eritrodérmica, con tasas de respuesta entre 30-80%. También se puede utilizar monoquimioterapia sistémica con clorambucil o con metotrexato. Las terapias con PUVA y corticoides tópicos potentes han sido establecidas como tratamiento adyuvante. Estudios recientes han incluido bexaroteno y alemtuzumab, pero los efectos a largo plazo todavía no han sido establecidos.²⁴

5.4.5 Linfoma /leucemia de células T del adulto

Es un linfoma asociado al virus HTLV-1. La presencia de lesiones en piel son generalmente manifestaciones de enfermedad diseminada. Aun así, se han reportado pacientes en los cuales solo existe compromiso cutáneo.²

Clínica

Se presenta de manera endémica en áreas con alta prevalencia de HTLV-1 como Japón, Sudamérica, islas del caribe y África central.

Se desarrolla entre el 1 al 5% de la población después de 2 décadas de ser seropositivos al virus. Se han descrito varias formas clínicas de la enfermedad. Los pacientes que presentan la enfermedad aguda se caracterizan por la presencia de leucemia, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y 50% manifestaciones cutáneas en 50% de ellos, las cuales pueden variar entre nódulos y tumores 33%, pápulas generalizadas 22%, placas 19% o cuadro eritrodérmico. Es frecuente la hipoalbuminemia, hipergamaglobulinemia y la hipercalcemia. La presentación crónica tiene manifestaciones cutáneas en casi la totalidad de los pacientes y clínicamente recuerdan a la MF clásica.^{2,9}

Histología

Se observa un infiltrado difuso dérmico superficial de células T de tamaño mediano con núcleo pleomórfico o poli lobulado (células con núcleo en forma de flor) que presentan marcado epidermotropismo. Son positivas para CD3, CD4 y CD25.⁹

Pronóstico y tratamiento:

La sobrevida depende de la variante clínica. En la enfermedad aguda puede variar de 2 semanas a más de 1 año; en la crónica la sobrevida es larga pero existe el riesgo de progresar a una forma aguda lo cual acorta la vida del paciente. Requiere manejo sistémico con quimioterapia. Sesenta por ciento de los pacientes responden a la combinación de zidovudina e interferon alfa. ²

5.4.6 Desordenes linfoproliferativos cutáneos primarios CD30+

Este es el segundo grupo más frecuente de linfomas cutáneos y engloban aproximadamente el 30% de la totalidad de los linfomas cutáneos. Este grupo comparte la expresión en sus células neoplásicas del CD30, que es uno de los receptores celulares del factor de necrosis tumoral (TNF). ^{2, 8, 14}

Se incluyen aquí el linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásico, la papulosis linfomatoide y los casos intermedios o borderline entre las dos entidades anteriores.

Linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásico (figuras 5 y 6)

Es un linfoma cutáneo compuesto principalmente por células grandes, atípicas asociadas a una expresión del CD30+ mayor al 75% de la población celular, en pacientes sin historia de MF ni papulosis linfomatoide.

Afecta principalmente a hombres adultos. La mayoría de los pacientes presentan tumores o nódulos únicos, y en ocasiones pápulas que pueden presentar o no ulceración. Las lesiones pueden auto resolverse en el tiempo. En el 20% de los casos las lesiones son multifocales. El compromiso extracutáneo puede presentarse en 10% de los pacientes y consiste en compromiso de ganglios linfáticos en la mayoría de los casos. ^{2,9}

Al estudio histológico, se observa un infiltrado denso nodular de células grandes CD30+ tumorales que compromete la dermis y se extiende hasta la hipodermis con respeto de la epidermis. Estas células son ovaladas, con núcleo irregular, con nucleolo eosinófilo prominente y abundante citoplasma. Se pueden observar linfocitos reactivos en la periferia. Las células tumorales son de fenotipo T activado (CD2+, CD3+, CD4+, CD45RO+, CD25+, CD30+). Menos del 5% presentan CD8+. No expresan EMA ni ALK que son característicos de su contraparte nodal.

^{2,9}

La sobrevida a 10 años es mayor al 90%. En los pacientes que presentan compromiso ganglionar el pronóstico es similar ya que no se altera la sobrevida. Sin embargo 10% de los pacientes pueden fallecer a consecuencia de la enfermedad. ²

Los tratamientos de primera línea son la cirugía y la radioterapia en pacientes con lesiones cutáneas únicas. En pacientes con múltiples lesiones esta indicada la radioterapia o bajas dosis de metotrexate. En paciente con compromiso extracutáneo o con enfermedad rápidamente progresiva el tratamiento de elección es la doxorubicina. ^{2, 24}

Papulosis linfomatoide

Es definida como una enfermedad cutánea pápulo-nodular o pápulo-necrótica crónica, recurrente, la cual presenta hallazgos histológicos sugestivos de linfoma maligno.

Se presenta en la tercera o cuarta década de la vida, con una ligera preferencia por los hombres. También existen casos reportados en la infancia. Se caracteriza por la presencia de pápulas o nódulos, las cuales se pueden ulcerar y desaparecer en el transcurso de 3 a 12 semanas dejando cicatrices superficiales. Se localizan generalmente en el tronco y las extremidades. Las lesiones recurren múltiples veces a través de los años. La papulosis linfomatoide puede asociarse a otros linfomas en un 5 a 20% de los casos (MF, linfomas anaplásicos CD30+ o linfoma de Hodgkin). ^{9, 30}

La histología es variable, se han descrito 3 subtipos histológicos denominados A, B y C, los cuales representan un espectro en el cual pueden sobreponerse algunos hallazgos con otros. ^{9, 30}

Subtipo A: Múltiples células grandes, y algunas veces células similares a las de Reed-Stemberg, se encuentran entremezcladas con numerosas células inflamatorias. Se trata de un infiltrado dérmico en cuña, asociado o no a necrosis epidérmica.

Subtipo B: Variante poco común (menos del 10% de las biopsias). Se caracteriza por presentar un infiltrado epidermotrópico de células pequeñas atípicas con núcleos cerebriformes similares a las observadas en la MF.

Subtipo C: Presenta una población uniforme de células CD30+ en dermis con pocas células inflamatorias.

Las células encontradas en los subtipos histológicos A y B son similares a las células del Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario. Las células atípicas pequeñas del subtipo histológico B son CD3+, CD4+, CD8- y no expresan CD30.

Presenta un buen pronóstico. En el estudio publicado por Bekkenk y col, solo 5 pacientes de 118 (4%) desarrollaron linfomas sistémicos y solo el 2% murieron a causa del compromiso sistémico en un periodo de 77 meses. ³⁰

No se conoce ninguna terapia curativa, y ninguna terapia instaurada cambia el curso de la enfermedad. El metotrexate a bajas dosis (5-20mg/semana) es la terapia que ha sido reportada más efectiva para suprimir el desarrollo de nuevas lesiones. También han sido reportadas con algún beneficio PUVA, interferon alfa, esteroides y quimioterapia tópicos. Aun así posterior a la suspensión de los medicamentos, rápidamente las lesiones recurren. ^{24, 30}

5.4.7. Linfoma de células T subcutáneo (paniculitis like)

Se define como un desorden linfoproliferativo que afecta el tejido celular subcutáneo. Existen varios fenotipos. En el caso de los linfomas T, los linfocitos tumorales pueden expresar el receptor alfa/beta o el receptor gamma/delta. En la clasificación de la WHO/EORTC solo se incluye en este grupo los linfomas alfa/beta. También están descritos raros casos de linfomas B subcutáneos. ^{2,9}

Clínica

La mayoría de los pacientes se afectan en la quinta década, sin predilección de género. La enfermedad se presenta con placas induradas o nódulos subcutáneos múltiples, ulcerados o no, predominantemente localizados en las piernas y el tronco, simulando una paniculitis. También pueden existir síntomas sistémicos como fiebre, malestar, pérdida de peso y escalofríos.

Histología

A primera vista la imagen histológica es la de una paniculitis lobular compuesta por linfocitos. Sin embargo, las células linfoides son atípicas y rodean los adipositos en anillo, hallazgo histológico sugestivo más no específico. Cuando la dermis está comprometida por el infiltrado tumoral, se debe sospechar que se trate de un linfoma de fenotipo gamma/delta o CD56+. ²

Inmunohistoquímica

Las células tumorales expresan antígenos de linaje T, CD2+, CD3+, CD5+, CD4-, CD8+, CD43+ y expresión de proteínas citotóxicas (TIA-1, granzyma B y perforinas). ^{2, 9}

Pronóstico y tratamiento

Curso lentamente progresivo, algunas veces con remisión espontánea en los casos de tipo alfa/beta, pero en ocasiones cursos rápidos agresivos con compromiso sistémico o síndrome hemofagocítico. En los casos agresivos la poliquimioterapia seguida de trasplante de médula es el tratamiento de elección. Los casos más indolentes pueden controlarse con esteroides sistémicos. ^{2,9}

5.4.8. Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal

Los linfomas extranodales de células NK/T se presentan en dos formas: la forma mucosa clásica nasal y la forma cutánea extranasal. Es un linfoma asociado al EBV, que compromete usualmente las células NK o de manera más ocasional células T citotóxicas.

Clínica

Los linfomas NK/T nasales son relativamente frecuentes en Asia, América del Sur y Centro América. Se presenta como un tumor altamente destructivo centro facial conocido antiguamente como granuloma letal de la línea media. Se confunde frecuentemente con otras dermatosis infecciosas (leishmaniasis) o tumorales. Los pacientes pueden desarrollar síntomas sistémicos como fiebre, pérdida de peso, astenia y adinamia. Se han reportado casos asociados a síndromes hemofagocíticos. ⁹

Los linfomas NK/T cutáneos se manifiestan como placas o tumores, ulcerados ubicados en el tronco y extremidades principalmente. En estos casos los síntomas sistémicos son igualmente frecuentes que en los linfomas nasales.

Histología

En el estudio histopatológico, se evidencia un infiltrado denso que compromete la dermis y la hipodermis con importante angiocentrismo y angiodestrucción, razón por la cual se acompaña de necrosis extensa. Pueden observarse linfocitos T pequeños, medianos y grandes, con núcleos ovalados, con la cromatina moderadamente densa y citoplasma pálido. Las células neoplásicas expresan CD2, CD56, CD3 citoplasmático, y proteínas citotóxicas (TIA-1 y granzima B). EBV es expresado en casi todos los casos. ^{9, 31}

Pronóstico y tratamiento

Este linfoma es altamente agresivo con una supervivencia media menor a 12 meses.

El factor pronóstico más importante es la presencia de compromiso extracutáneo. Bekkenk y col, en una revisión de 23 casos nuevos y 130 casos de linfomas CD56+ en la literatura encontraron que la supervivencia media en pacientes con solo compromiso cutáneo era de 27 meses vs. 5 meses cuando el paciente presentaba compromiso extracutáneo. La primera línea de manejo es la quimioterapia sistémica seguida de trasplante de médula, aunque los resultados no son siempre alentadores. ³¹

Variante

El linfoma cutáneo de células T Hidroa Vacciniforme like, es un raro tipo de linfoma asociado a la infección por EBV que presenta linocitos T CD8+ citotóxicos. Afecta casi de manera exclusiva a niños en Asia y América latina. Los pacientes presentan una erupción pápulo-vesicular que clínicamente recuerda la Hidroa Vacciniforme en áreas foto expuestas como extremidades y cara. El pronóstico es muy pobre. ²

5.4.9. Linfomas cutáneos primarios T periféricos, inespecíficos

Este grupo heterogéneo de linfomas que puede dividirse en dos grupos: los linfomas citotóxicos (linfoma cutáneo primario de células T epidermotrópico citotóxico CD8+ agresivo, linfoma de células T cutáneo gamma/delta) y linfomas no citotóxicos (linfoma cutáneo primario de células T pequeño/mediano pleomórfico CD4+, linfoma cutáneo primario de células T grandes pleomórfico) ^{8,9}

Linfoma cutáneo primario de células T epidermotrópico citotóxico CD8+ agresivo

Es caracterizado por la proliferación de linfocitos T CD8+ citotóxicos, con un comportamiento clínico agresivo. ²

Los pacientes presentan múltiples pápulas eruptivas diseminadas o localizadas asociadas a nódulos, placas hiperqueratósicas y tumores que pueden presentar ulceración central. Puede verse diseminación visceral a pulmón, testículos, sistema nervioso central y mucosa oral.

El estudio histopatológico muestra una epidermis acantótica o atrófica, con múltiples queratinocitos necróticos, ulceración, espongirosis variable y en algunos casos ampollas. El epidermotropismo se observa en distribución pagetoide y se caracteriza por presentar destrucción de los anexos. Las células tumorales presentan el siguiente fenotipo: Beta F1+, CD3+, CD8+, granzima B+, perforina+, TIA-1+, CD45RA+, CD45RO-, CD2-, CD4-, CD5-, CD7-. ⁹

La sobrevida media es de 32 meses y el tratamiento se basa en la quimioterapia con doxorubicina.³²

Linfoma de células T cutáneo gamma/delta

Este linfoma se caracteriza por la proliferación de células T que expresan el receptor de tipo gamma/delta.

Se caracteriza por la presencia de placas diseminadas o nódulos ulceronecroticos, de predominio en extremidades. El compromiso de mucosas es frecuente pero el compromiso de ganglios linfáticos, bazo y medula ósea es infrecuente.^{2,9}

Pueden estar presentes: 1) epidermotropismo, 2) compromiso dérmico y 3) compromiso subcutáneo. Más de uno de estos patrones se pueden observar en un solo paciente en diferentes biopsias o en una sola muestra. Las células neoplásicas suelen ser de mediano y gran tamaño. Es común observar apoptosis y necrosis acompañadas de angioinvasión. Las células neoplásicas expresan el TCR delta y son negativas para beta F1. Pueden ser CD4+ o CD8+ pero también ser doble negativas (CD4- CD8-) y sobre todo presentan una marcada expresión de proteínas citotóxicas (TIA1, granzima B y perforina positivas).³³

La mayoría de los pacientes presentan una enfermedad agresiva. Toro y col. estudiaron una serie de 33 pacientes en los cuales reportaron una sobrevida media de 15 meses.³³

El manejo de elección es la quimioterapia sistémica aunque no ha mostrado resultados alentadores.

Linfomas cutáneos primarios de células T periférico no citotóxicos

Dentro de este grupo se incluyen dos entidades poco frecuentes, que se diferencian entre sí por el tamaño de la célula y por su comportamiento biológico. Se trata de dos tipos de linfomas cutáneos no citotóxicos, no epidermotrópicos y usualmente CD4+. Por un lado tenemos el linfoma cutáneo CD4+ pleomórfico de células pequeñas a medianas de buen pronóstico y por el otro tenemos el linfoma cutáneo primario periférico de células pleomórficas grandes, agresivo.^{2,9}

5.5 LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS B

Los linfomas cutáneos de células B han estado relegados a un segundo plano durante mucho tiempo y no poseían una estadificación TNM propia como la MF hasta hace poco. Es por eso la ISCL/EORTC desarrolló una nueva clasificación TNM que espera validación y que busca unificar conceptos para un mejor tratamiento de estos linfomas. Este nuevo TNM también puede aplicarse a los linfomas T-NK no mycosis fungoides. (TABLA 4) ³⁴

5.5.1 Linfomas cutáneos primarios de células B de la zona marginal (LZM)

Según la nueva clasificación de la WHO/EORTC en este grupo de linfomas se incluyen aparte del clásico linfoma de la zona marginal, otras variantes más raras.

Linfoma cutáneo de células B de la zona marginal clásico (figuras 7 y 8)

Afectan frecuentemente adultos mayores de 40 años. Se presentan generalmente como nódulos o placas infiltradas de color rojo violáceo. Los sitios de predilección son el tronco y los brazos. Las formas diseminadas y el compromiso de las piernas son raras. ^{2,35}

En los cortes histológicos se observa un infiltrado dérmico, difuso o nodular, compuesto por linfocitos pequeños a medianos con núcleo ligeramente irregular, nucleolos inconspicuos y citoplasma abundante pálido (células de zona marginal). Algunas células tienen apariencia monocitoide, o muestran diferenciación de células plasmáticas. Es característico el llamado patrón invertido (centros oscuros rodeados por zonas claras). Centros germinales reactivos se encuentran con frecuencia y pueden ser invadidos por las células neoplásicas. Los linfocitos tumorales tienen el siguiente inmunofenotipo: CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD5-, CD10-, CD23-, bcl-6-, bcl-2+. El anticuerpo anti CD 21 revela redes de células dendríticas correspondientes a los folículos que pueden ser regulares o irregulares. ^{2, 9}

La infección por *Borrelia burgdorferi* ha sido identificada en algunos subtipos de linfomas marginales sobre todo en Europa. ^{2,36}

En general los LZM exhiben un pronóstico favorable con una supervivencia a 5 años entre 90 a 100 %. ^{2, 37}

En los pacientes con lesiones solitarias o escasas se puede utilizar la radioterapia o la escisión quirúrgica y en los asociados a infección con *Borrelia burgdorferi* se puede utilizar la doxiciclina a la dosis de 100 mg cada 8 horas por 3 a 6 semanas. En pacientes con lesiones multifocales el clorambucil o el interferón alfa pueden inducir respuestas completas en el 50% de los casos. Buenos resultados han sido reportados con el uso sistémico o intralesional de anticuerpos anti CD20 (rituximab). ^{2, 9}

Variantes de linfomas cutáneos de células B de la zona marginal

En este subgrupo se incluyen las siguientes entidades: el inmunocitoma cutáneo, el plasmocitoma cutáneo y la hiperplasia linfoide folicular con plasmocitos monotípicos. ²

La hiperplasia linfoide folicular con plasmocitos monotípicos es una entidad intermedia entre los linfomas de bajo grado y los pseudolinfomas. Sin embargo la presencia de células clonales, sugieren que se trata de una enfermedad maligna.

El inmunocitoma es un linfoma que se caracteriza por la presencia de células linfoplasmocitoides y plasmocitos en el infiltrado tumoral.

Los plasmocitomas cutáneos deben ser diferenciados de los plasmocitomas secundarios mucho más frecuentes que los anteriores por lo que se requieren estudios de extensión minuciosos para descartar un mieloma.

5.5.2. Linfoma cutáneo primario centro folicular

Se define como un tumor compuesto por células centro foliculares neoplásicas, usualmente una mezcla de centrocitos y un número variable de centroblastos.

Se presentan como nódulos, tumores o placas agrupadas preferencialmente en cuero cabelludo, frente y tronco (figuras 9 y 10). En el pasado, el linfoma centro folicular de la espalda era denominado reticulohistiocitoma del dorso o linfoma de Crosti, que era precedido, a veces por años, por placas induradas y pápulas eritematosas. ^{2, 9}

En el estudio histopatológico se observa un infiltrado dérmico de patrón difuso o folicular (por analogía a los linfomas nodales) con extensión frecuente a la hipodermis, casi siempre respetando la epidermis (zona de Grenz). El cuadro histológico es variable dependiendo del tiempo de evolución, crecimiento y localización. Un patrón de crecimiento folicular es más frecuente en las lesiones del cuero cabelludo que en las del tronco. Las lesiones pequeñas y tempranas contienen una mezcla de centrocitos con escasos centroblastos y muchas células T reactivas. Las células neoplásicas son linfocitos B (CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+), CD10+, CD5-, CD23+/- y CD43-, Bcl-6+. Las células neoplásicas muestran marcadores monotípicos de inmunoglobulinas de superficie, sin embargo la ausencia de inmunoglobulinas de superficie detectables es común en los tumores que muestran una distribución difusa de células centro foliculares grandes. El linfoma centro folicular constantemente expresa bcl-6+, la expresión de CD-10 es particularmente observado en los patrones de crecimiento folicular pero infrecuente en los patrones de crecimiento difuso. CD5 y CD43 son negativos. A diferencia de los linfomas cutáneos secundarios nodales, los linfomas

centro foliculares cutáneos primarios no expresan la proteína bcl-2 o la marcan muy débilmente, a diferencia de su contraparte nodal. ^{9, 15}

Independientemente del patrón de crecimiento (folicular o difuso), el número de células blásticas o la presencia de enfermedad cutánea localizada o multifocal, los linfomas centrofoliculares tienen un excelente pronóstico con una supervivencia a 5 años de más del 95%. ^{2, 9}

En pacientes con enfermedad localizada o escasas lesiones, la radioterapia es el tratamiento de elección. Las recaídas se observan en aproximadamente el 20% de los pacientes, no indican progresión de la enfermedad y pueden ser tratados con radioterapia nuevamente. La quimioterapia basada en ⁹ puede ser requerida en pacientes con enfermedad muy extensa y en los que presenten compromiso extracutáneo de la enfermedad. También se ha empleado anticuerpos antiCD20 (rituximab) en el tratamiento de este linfoma. ^{9, 38}

5.5.3. Linfomas cutáneos primarios de células B grande difusos

Los linfomas cutáneos de células B grande difuso representan el 1 al 3 % de todos los linfomas cutáneos, y aproximadamente el 5 al 10% de los linfomas B cutáneos. Incluyen una gran variedad de entidades, que tienen en común la presencia de células B grandes (inmunoblastos y centroblastos). En la nueva clasificación de los linfomas se distinguen 2 grupos: los linfomas B tipo de las piernas, los más frecuentes y los otros linfomas B de células grandes. ^{2, 9}

Linfoma cutáneo B de células grandes tipo de las piernas

Afecta pacientes ancianos, mayores de 70 años, usualmente de sexo femenino. Se presenta en la mayoría de los casos con lesiones cutáneas en las piernas pero lesiones con morfología y fenotipo similar han sido descritas en otras localizaciones. Al examen clínico se observan nódulos y tumores de color rojo azulado, de consistencia firme, algunas veces con ulceración, generalmente de crecimiento rápido. ^{2, 39}

El estudio histopatológico muestra un infiltrado difuso en la dermis, el cual a menudo se extiende al tejido celular subcutáneo. Este infiltrado muestra generalmente una población monótona de centroblastos e inmunoblastos. Las figuras mitóticas son frecuentemente observadas. Las células B neoplásicas expresan monotípicamente inmunoglobulinas de cadena liviana y los marcadores típicos de las células B (CD19, CD20, CD22 y CD79a). Muestran una fuerte expresión del bcl-2. ^{2, 9}

La supervivencia a 5 años es de aproximadamente 55%. La presencia de múltiples lesiones en la piel en el momento del diagnóstico son un factor de riesgo significativamente adverso. ^{2, 9, 37}

Estos linfomas se tratan, como linfomas de células B grande difuso sistémicos con quimioterapia basada en antraciclinas. Pacientes que presenten una única lesión pueden ser tratados con radioterapia. La administración sistémica de anticuerpos antiCD20 (rituximab), ha sido efectivo en algunos pacientes, pero se carece de seguimiento a largo plazo.

Linfoma cutáneo B de células grande difuso primario, otros

El termino se refiere a los raros casos de linfomas de células B grandes anaplasicos o plasmablasticos y a linfomas de células B grande ricos en células T.

2, 9

Los linfomas plasmablasticos son vistos casi exclusivamente en contextos de pacientes con HIV u otras inmunodeficiencias.

Los linfomas B ricos en células T estan definidos por el predominio (75 a 90%) de células T no neoplásicas mezcladas con células B tumorales. ¹ Los hombres se afectan más frecuentemente que las mujeres, con una media de 58 años. Se presentan generalmente con nódulos cutáneos solitarios o algunas veces tumores subcutáneos profundos, en la cabeza y cuello por lo general. A diferencia de la contraparte nodal, parece que tienen un excelente pronóstico. ^{2, 9}

5.5.4. Linfoma de células B grande intravascular

Antiguamente conocido como angioendoteliomatosis maligna o sistémica, es un subtipo de linfoma de células B grande difuso, definido por una acumulación de células B neoplásicas en la luz de los vasos sanguíneos. Este linfoma afecta preferencialmente la piel, el sistema nervioso central y los pulmones. Raros tumores presentan fenotipo T. ^{2, 9}

Los pacientes a menudo presentan una enfermedad diseminada, pero pueden ocurrir casos con solo compromiso cutáneo. ⁹ Se puede presentar como parches, placas o nódulos violáceos con telangiectasias, en cara, miembros inferiores y tronco. Clínicamente recuerdan el livedo racemosa. Otras lesiones pueden imitar el eritema nodoso. Los pacientes que se presentan con solo lesiones cutáneas tienen mayor sobrevida a 3 años (56% vs. 22%).

La variante asiática es caracterizada por síndrome hemofagocítico, con pancitopenia y hepatoesplenomegalia, sin anomalías cutáneas o neurológicas. La estadificación es mandatoria dada la amplia diseminación sistémica y se debe hacer especial énfasis en el compromiso del sistema nervioso central, pulmón, riñón y suprarrenales. ^{2, 40}

En el estudio histopatológico, se observan vasos sanguíneos dilatados en la dermis y el tejido celular subcutáneo ocupados por una proliferación de células B

grandes neoplásicas. Las células neoplásicas son positivas para CD20, negativas para CD3, CD43, CD23 y ciclina D1 (Bcl- 1).^{2, 9}

Este linfoma tiene mal pronóstico siendo el compromiso de sistema nervioso, el factor de mal pronóstico más importante.⁴¹

La poliquimioterapia (CHOP) en altas dosis es el tratamiento de elección en pacientes con compromiso sistémico y en enfermedad limitada a la piel. El trasplante de medula ósea o células madre autólogo han sido reportados con éxito.^{2, 42, 43}

5.6 NEOPLASIAS PRECURSORAS HEMATOLÓGICAS

Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+

También llamada linfoma de células NK blástico es una neoplasia agresiva con un alto índice de diseminación leucémica.^{2, 9}

Clásicamente se presenta en personas adultas mayores (sexta década) pero también se han descrito casos en pacientes jóvenes. Clínicamente se observan placas o nódulos de color marrón múltiples de aspecto contusiforme asociados a compromiso de la mucosa oral. Cerca de la mitad de los pacientes pueden presentar compromiso de la medula ósea y de ganglios linfáticos.²

Desde el punto de vista histológico, se observa un denso infiltrado de células blastoides de mediano a gran tamaño con cromatina dispersa, sin un nucleolo claramente distinguible, localizado en dermis media y superior pero separada de la epidermis por una delgada zona de Grenz. Abundantes figuras mitóticas y extravasación eritrocitaria son características.^{2, 14}

En el estudio de inmunohistoquímica las células neoplásicas son CD4+, CD56+, CD8-, CD7+/-, CD2+/-, CD45RA+, CD3-. No expresan proteínas citotóxicas ni marcadores mieloides.²

La sobrevida media es de 14 meses La quimioterapia sistémica puede inducir remisión, pero en general los tumores recaen en menos de 2 años.

6. DISEÑO METODOLÓGICO

Estudio retrospectivo descriptivo

6.1 POBLACIÓN

La población blanco estará constituida por los pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo en el Instituto nacional de Cancerología desde enero de 1995 hasta abril de 2008.

6.2 MUESTRA

La muestra serán todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y mantengan estos criterios durante el tiempo de este estudio.

- **Criterios de inclusión:** Historias clínicas de pacientes en el archivo del Instituto Nacional de Cancerología, que presenten diagnóstico de linfoma cutáneo confirmado por estudios de histopatología e inmunohistoquímica en el periodo de tiempo ya descrito, sin distinción de edad ni género.
- **Criterios de exclusión:** Pacientes en cuyas historias clínicas no se encuentre confirmado el diagnóstico por histopatología, y en los cuales no se encuentren registros completos de las variables demográficas estudiadas.

7. METODOS

Reclutamiento de historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo en el Instituto nacional de Cancerología desde enero de 1995 hasta abril de 2008 para incluir en la muestra de estudio.

Se realizó la ubicación de las historias clínicas utilizando la base de datos del departamento de patología la cual se encuentra en físico desde el año 1995 hasta el 2000 y sistematizada desde el 2001 hasta la actualidad, por lo cual esta búsqueda se realizó de manera manual y sistematizada. Las historias se localizaron por medio de los códigos CIE-10 con las cuales están registrados los diagnósticos. Se incluyeron los siguientes códigos para la búsqueda:

- C83.3 Linfoma difuso no-Hodgkin Células grandes (difuso)
- C84.0 Micosis fungoides
- C84.1 Síndrome de Sézary
- C84.2 Linfoma zona-T
- C84.4 Linfoma periférico tipo T
- C85.1 Linfoma de células B, sin especificar
- C44.9 tumor maligno de piel en área no especificada

Las historias seleccionadas se revisaron registrando minuciosamente las variables a estudio. (ANEXO 1. herramienta para registro de datos de historias

clínicas) los datos de las historias clínicas fueron recolectados entre el mes de noviembre y diciembre de 2009, por lo cual el periodo de seguimiento se estableció hasta el 1 de noviembre de 2009. A los pacientes que no continuaron asistiendo al Instituto Nacional de Cancerología por cualquier motivo, se les realizó seguimiento telefónico para evaluar su estado actual de salud, en el caso de un fallecimiento la familia fue la encargada de informar la causa de la muerte.

8. VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	NIVEL OPERATIVO
EDAD	Años al momento del diagnóstico	Numérica	0-10 años 11-20 años 21-30 años 31-40 años 41-50 años 51-60 años 61-70 años 71-80 años
GENERO	Definición de genero	Nominal	Hombre/mujer
IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA AL INGRESO AL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	Diagnóstico principal registrado en la historia clínica de la primera consulta del servicio de dermatología oncológica en el instituto nacional de cancerología.		1. linfomas cutáneos de células T 2. Linfomas cutáneos primarios de células B 3. Neoplasias precursoras hematológicas. (Ver tabla 3₁₃) 4. Otra patología diferente a linfoma

			cutáneo
TIEMPO DE EVOLUCIÓN ANTES DEL DIAGNOSTICO	Tiempo en años transcurridos desde la primera consulta hasta el último control	Numérica	0-3 años 3-6 años 6-9 años Más de 10 años
MANIFESTACIONES CLÍNICAS CUTÁNEAS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO	Descripción semiológica de las lesiones en piel que hace el médico tratante en la historia clínica al hacer el diagnóstico. Basadas en las lesiones elementales descritas en la semiología dermatológica	Nominal	Máculas, parches, Pápulas, placas, nódulos, tumores, úlceras, púrpura, otras.
DISTRIBUCIÓN GENERAL DE LAS LESIONES CUTÁNEAS	Distribución topográfica de las lesiones descritas en piel por el médico tratante al diagnóstico según las áreas más frecuentemente afectadas por la patología.	Nominal	Cuero cabelludo, cara, tronco, miembros superiores, abdomen, miembros inferiores
DISTRIBUCIÓN EN CARA DE LAS LESIONES CUTÁNEAS	Distribución topográfica de las lesiones descritas en La piel del rostro de manera específica consignada por el médico tratante al diagnóstico en la historia clínica., según las áreas	Nominal	Frente párpados región infraorbitaria nariz piel de labio superior piel de labio inferior mentón región preauricular derecha región preauricular

	más frecuentemente afectadas por la patología.		izquierda región malar derecha región malar izquierda
NÚMERO DE LESIONES CUTÁNEAS PARA LINFOMAS CUTÁNEOS DIFERENTES A MICOSIS FUNGOIDES Y SINDROME DE SESARY	Definido como el conteo total de lesiones que registró el médico tratante en la historia clínica al hacer el diagnóstico	Numérico	1 lesión Más de 1
RANGO DE TAMAÑO DE LAS LESIONES CUTÁNEAS PARA LINFOMAS CUTÁNEOS DIFERENTES A MICOSIS FUNGOIDES Y SINDROME DE SESARY	Definido como el tamaño total del conjunto de lesiones que registró el médico tratante en la historia clínica al hacer el diagnóstico	Numérico	< 15 cm 15.1 cm a 29.9 cm >30 cm
SÍNTOMAS INICIALES	Síntomas descritos en la historia clínica por el médico tratante, por los cuales se manifestó la enfermedad inicialmente.	Nominal	Prurito, Dolor, fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso.
DIAGNÓSTICO INICIAL	Diagnóstico descrito en la historia clínica con el cual el paciente fue estudiado por el primer médico que evaluó al paciente antes de ser remitido al instituto nacional de cancerología.	Nominal	Eccema crónico, psoriasis, pitiriasis alba, purpura pigmentaria, infecciones micóticas, otras inflamatorias (granulomatosis de Wegener).
COMPROMISO EXTRA CUTÁNEO AL MOMENTO DEL	Órganos afectados por la enfermedad al hacer el	Nominal	Ganglios, bazo, hígado, pulmón, médula ósea y

DIAGNOSTICO	diagnóstico según lo escrito en la historia clínica. Basados en los órganos más frecuentemente comprometidos por la enfermedad, basados en la clasificación TNM de la ISCL/EORT 2007		sangre periférica.
COMPROMISO DE SANGRE PERIFÉRICA	Presencia de linfocitos atípicos en sangre periférica, basados en la clasificación TNM de la ISCL/EORT 2007	Numérica	< o igual a 5% > A 5.1 % > o igual a 1000 células de Sésary
COMPROMISO EXTRA CUTÁNEO DURANTE EL CURSO DE LA ENFERMEDAD	Órganos afectados por la enfermedad durante su evolución, tratamiento y seguimiento en el instituto nacional de cancerología, según lo escrito en la historia clínica. Basados en los órganos más frecuentemente comprometidos por la enfermedad	Nominal	Ganglios, bazo, hígado, pulmón, médula ósea.
CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DIAGNÓSTICO DEFINITIVO CON HISTOPATOLOGÍA E INMUNO HISTOQUÍMICA	Diagnóstico final de trabajo en el instituto nacional de cancerología posterior al estudio histopatológico y de Inmunohistoquími	Nominal	1. linfomas cutáneos de células T 2. Linfomas cutáneos primarios de células B 3. Neoplasias precursoras hematológicas. (Ver

	ca. Basada en la clasificación de linfomas cutáneos de la WHO-EORTC del 2005.		tabla 3 ¹³⁾
CONCORDANCIA CON DIAGNÓSTICO INICIAL DADO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	Definido como la correspondencia del Diagnóstico principal registrado en la historia clínica de la primera consulta del servicio de dermatología oncológica en el instituto nacional de cancerología y el diagnóstico definitivo posterior al estudio histopatológico y de Inmunohistoquímica	Nominal	Si / No
ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO PARA LINFOMAS CUTÁNEOS: MICOSIS FUNGOIDES Y SÍNDROME DE SÉSARY	Basados en la clasificación TNM de la ISCL/EORT 2007 para micosis fungoides y síndrome de Sésary.	Nominal	IA IIB IIB III IVA IVB IB
ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO PARA LINFOMAS CUTÁNEOS DIFERENTES A MICOSIS FUNGOIDES Y SÍNDROME DE SÉSARY	Basados en la clasificación TNM de la ISCL/EORT 2007 para linfomas cutáneos diferentes a micosis fungoides y síndrome de Sésary.	Nominal	T1/T2/t3 N0/N1/N2/N3 M0/M1
TRATAMIENTOS	Tratamientos ofrecidos para la	Nominal	Corticoides tópicos, corticoides

	enfermedad según lo descrito en la historia clínica		sistémicos, fototerapia (puva, repuva), interferon, monoquimioterapia, poliquimioterapia, radioterapia, otros
SEGUIMIENTO	Años de seguimiento en el instituto nacional de cancerología desde que se realizó el diagnóstico hasta enero de 2008	Numérica	Años
PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD POSTERIOR A TRATAMIENTO	Definido como el tiempo en años transcurrido entre la terminación del tratamiento y los primeros síntomas de la recaída	Numérica	0-3 años 3-6 años 6-9 años Más de 10 años
CURSO DE LA ENFERMEDAD	Evolución que presentó la enfermedad durante el periodo de seguimiento según la historia clínica	Nominal	Enfermedad latente sin progresión Curación sin recurrencia Una a dos recurrencias Tres recurrencias o más Rápidamente progresiva y mortal
ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE	Determinado por la fecha de la última evolución en la historia clínica o por llamada telefónica al paciente o sus familiares	nominal	Vivo Muerto
CAUSA DE LA	Según los	Nominal	Causada por el

MUERTE	diagnósticos registrados en la historia clínica por el médico tratante, o el diagnóstico registrado en el certificado de defunción.		linfoma cutáneo Enfermedad no relacionada No se sabe
---------------	--	--	---

9. ANALISIS

La información registrada en los formularios (anexo 1), se tabulo en Exel office 2007 y se analizó mediante el programa Epi info 2008.

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La realización del presente trabajo se adecua a las recomendaciones para investigación biomédica de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Según la resolución 8430 de 1.993 del Ministerio de Salud se considera esta investigación como de riesgo mínimo. Los procedimientos de la investigación serán efectuados por personas calificadas y competentes desde el punto de vista clínico. La responsabilidad del estudio recae en el investigador principal, quien cuenta con los recursos técnicos y científicos para hacerlo clínicamente competente. No se plantean dilemas irresolubles de conflicto de intereses para los investigadores. Ninguno de los pacientes que van a ser evaluados va a ser sometido a intervenciones experimentales; la práctica de las evaluaciones implica explorar sistemáticamente datos registrados en las historias clínicas durante la consulta especializada en el Instituto Nacional de Cancerología.

En el proyecto no se plantea configuración de grupos que impliquen riesgos exclusivos para sus participantes, ni van a ser sometidos a intervenciones experimentales.

En todo momento de la investigación se tomarán las medidas necesarias para respetar la privacidad del paciente (los datos del trabajo se mantendrán custodiados a través del acceso restringido y el uso de códigos para respetar privacidad).

Cualquier condición médica adicional detectada durante la evaluación será tratada conforme a los protocolos establecidos en el Instituto Nacional de Cancerología. Los resultados serán publicados en revistas de índole académico y científico, preservando la exactitud de los mismos y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes particulares.

Este proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cancerología.

11. RESULTADOS

Se encontraron en los registros del Servicio de patología del Instituto Nacional de Cancerología 252 historias clínicas que correspondían a los códigos de CIE-10 ya descritos. Al realizar la revisión de las mismas 55 fueron excluidas ya que 17 se encontraban mal codificadas y correspondían a otros diagnósticos y 38 correspondían a pacientes que presentaban como diagnóstico clínico linfomas cutáneos, pero que al revisar las patologías no se confirmaba el diagnóstico. Grafica 1. 38 historias clínicas no fueron localizadas en los archivos del Instituto Nacional de Cancerología ya que correspondían a revisiones de láminas histológicas de pacientes que no eran manejados por el Instituto. En total se incluyeron en el estudio 159 historias clínicas.

Para realizar el análisis estadístico y la mejor presentación e interpretación de los resultados se dividieron las historias clínicas según el diagnóstico de cada paciente encontrando los siguientes hallazgos:

Grafica 1.

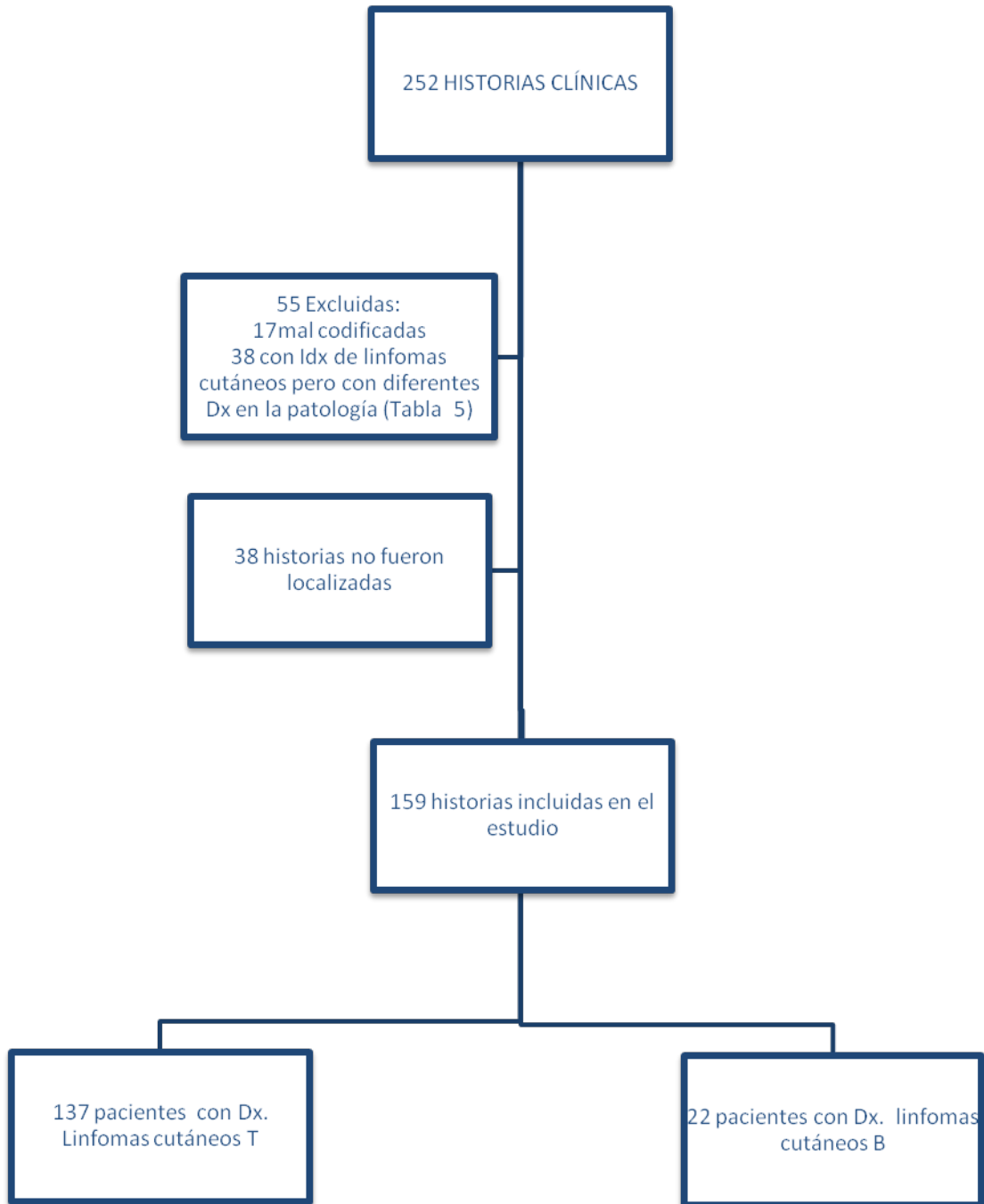


Tabla 5. Diagnóstico histológico de pacientes con diagnóstico clínico de linfoma cutáneo que fueron excluidos del estudio.

BX INESPECIFICA	5
Carcinoma escamocelular	2
DERMATITIS ACTINICA CRONICA	1
ECZEMA CRÓNICO	9
GRANULOMA A CUERPO EXTRAÑO	1
GRANULOMA ANULAR	1
HIPERPIGMENTACION POSINFLAMATORIA	3
HIPERPLASIA LINFOIDE CUTÁNEA BENIGNA	2
LEUCEMIDE	2
LIQUEN SIMPLE CRÓNICO	1
LUES 2°	1
PANICULITIS	1
PITIRIASIS LIQUENOIDE CRONICA	2
PRURIGO	1
PSEUDOLINFOMA	2
PURPURA PIGMENTARIA	2
RX LIQUENOIDE	1
URTICARIA VASCULITICA	1

De los 159 pacientes estudiados, 137 fueron diagnosticados como linfomas T y 22 como linfomas B, la distribución de la población en cada uno de los grupos se puede observar en las gráficas 2 y 3.

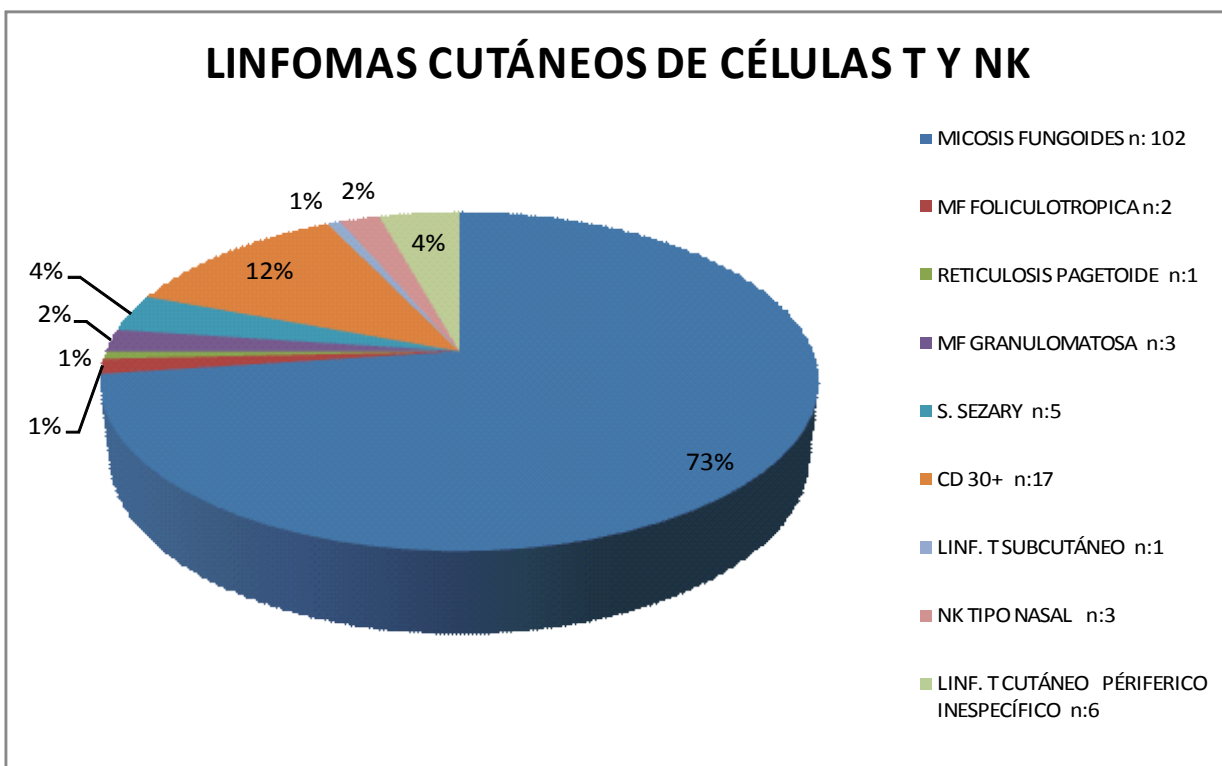
11.1 LINFOMAS CUTANEOS DE CÉLULAS T y NK

11.1.1 Mycosis fungoides (MF)

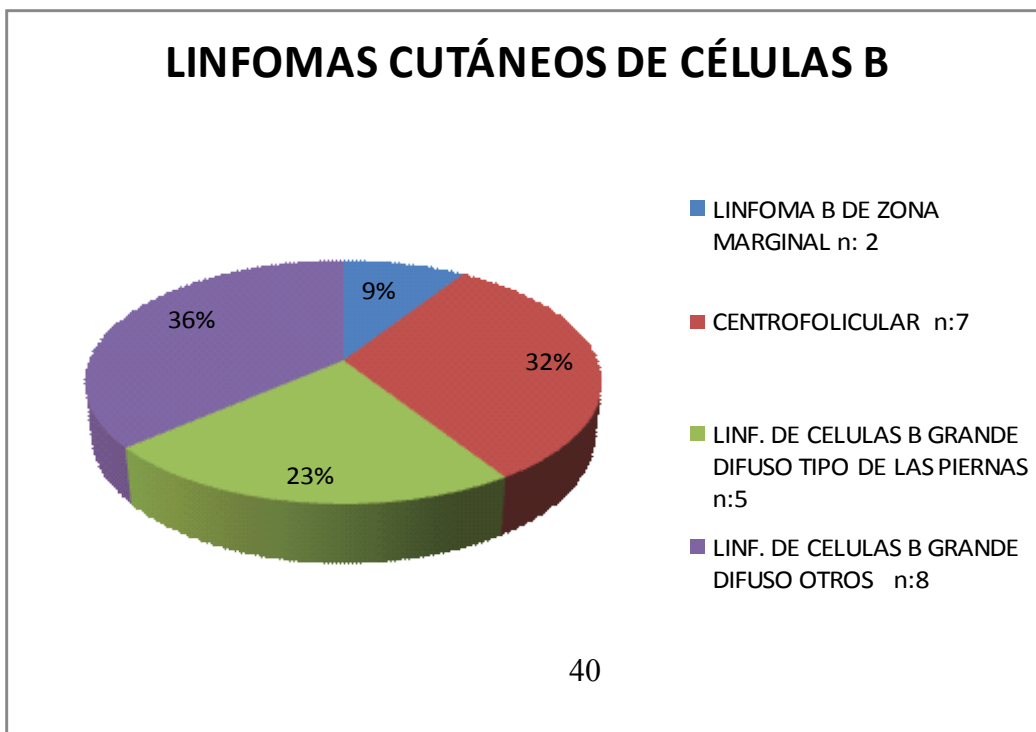
En total se revisaron 102 historias con diagnóstico de MF, que corresponden al 64% de todos los linfomas cutáneos y al 73% de los linfomas cutáneos T.

Los pacientes presentaban un rango de edad entre 5 y 94 años con una mediana de 57.5 años. (Grafica 4), 57 pacientes son de sexo masculino y 45 femenino, para una proporción de 1.2/1.

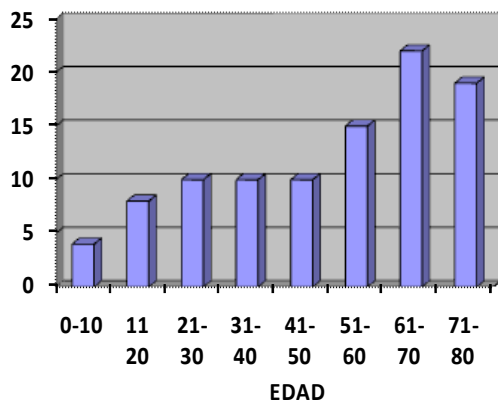
Grafica 2. Distribución de los linfomas T



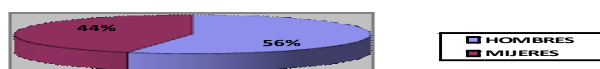
Gráfica 3. Distribución De los linfomas B



Grafica 4. Distribución por edades de pacientes con diagnóstico de MF



Grafica 5. Género de pacientes con diagnóstico de MF

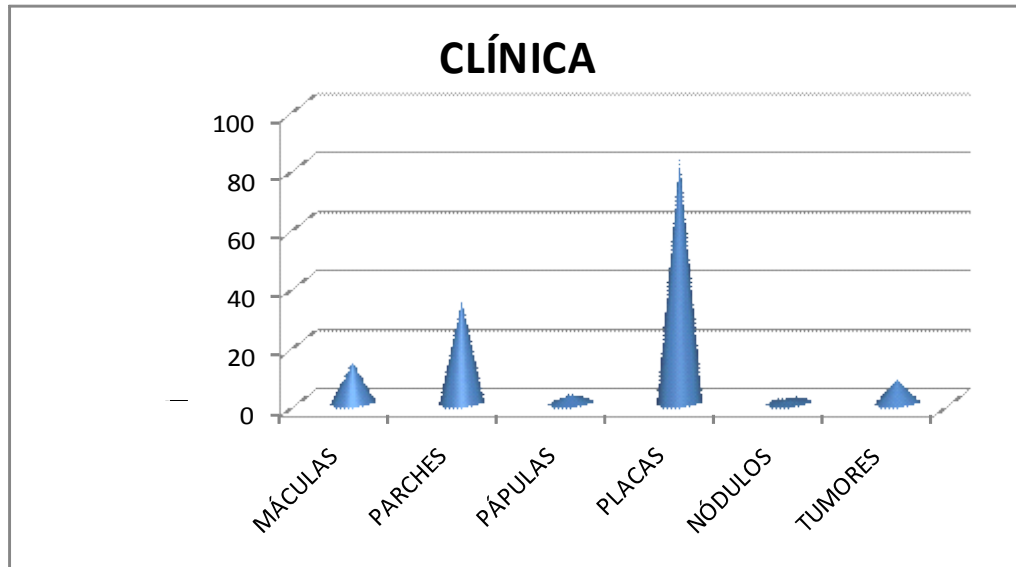


El tiempo de evolución de los síntomas antes del diagnóstico fue entre 1 a 3 años en 39 pacientes, de 4 a 6 años en 25 pacientes, de 7 a 9 años en 15 pacientes y mayor de 10 años en 23 pacientes.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes fueron los parches y las placas con un porcentaje de 35.7% y 84,6% respectivamente. (Grafica 6.) la

localización más frecuente de las lesiones fueron el tronco (n: 71), los miembros superiores (n: 53) y los inferiores (n:73). El principal síntoma asociado fue el prurito, el cual fue reportado en el 51% de los pacientes, en el 49% restante no hay registro en la historia clínica de ninguna otra sintomatología asociada.

Grafica 6. Manifestaciones clínicas de los pacientes con diagnóstico de MF



85 pacientes fueron diagnosticados clínicamente como micosis fungoides desde la primera visita, 17 pacientes fueron diagnosticados como otras patologías y gracias al estudio histopatológico se realizó el diagnóstico de MF. (Tabla 6). 2 de los pacientes fueron diagnosticados como papulosis linfomatoide en otras instituciones y durante el seguimiento en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) viraron a MF 4 y 6 años posteriores al diagnóstico inicial.

1 paciente presentó compromiso ganglionar clínico al momento del diagnóstico; De los 102 pacientes estudiados, 2 pacientes presentaron compromiso ganglionar confirmado histológicamente y otros 2 compromiso de médula ósea, en los 5 primeros años de seguimiento.

Tabla 6. Impresiones diagnósticas previas al Dx. De MF

La estadificación de la enfermedad se realizó basada en TNM ISCL/EORTC para MF/SS como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 7. Estadificación de los pacientes con Dx. MF

ESTADIO	NÚMERO DE PACIENTES
IA	33
IB	51
IIA	5
IIB	7
III	5
IVA	1

De los 33 pacientes en estadio IA 16 pacientes recibieron manejo con fototerapia, 12 pacientes con terapia combinada de fototerapia y corticoides tópicos, 2 pacientes con corticoides tópicos como monoterapia, 1 paciente con interferon intralesional, 1 paciente con mostaza nitrogenada, 1 paciente con poliquimioterapia (CHOP) por no presentar respuesta con fototerapia. 2 pacientes decidieron no iniciar manejo. El paciente manejado con mostaza nitrogenada recayó 3 años después del término del tratamiento.

Los 51 pacientes en estadio IB recibieron manejo con fototerapia 25, 24 pacientes con terapia combinada de fototerapia y corticoides tópicos, 3 pacientes con corticoides tópicos como monoterapia, 2 pacientes con interferon intralesional, 1 paciente con metotrexate, 3 pacientes con poliquimioterapia (CHOP) por no presentar respuesta con fototerapia y 2 pacientes con radioterapia. 1 paciente no recibió tratamiento.

El paciente manejado con metotrexate recayó a los 2 años del término del mismo. Los pacientes en estadio IIA recibieron manejo con fototerapia, terapia combinada de fototerapia y corticoides tópicos, dapsona, poliquimioterapia (CHOP) y radioterapia, en un número de 2, 3, 1, 1 y 1 respectivamente.

IMPRESIÓN DX	Nº DE PACIENTES
Eczema crónico	7
Psoriasis	1
Pitiriasis alba	2
Purpura pigmentaria	2
Infecciones micóticas	2
Dermatitis atópica	1
Reacción liquenoide a medicamentos	1
Enfermedad de Hansen	1

De los 7 pacientes en estadio IIB 5 recibieron fototerapia, 1 paciente terapia combinada de fototerapia y corticoides tópicos de estos pacientes 2 recibieron

manejo coadyuvante con quimioterapia y radioterapia. 1 paciente fue manejado con poliquimioterapia y radioterapia (CHOP) desde el momento del diagnóstico. 2 de los pacientes manejados con fototerapia recibieron adicionalmente interferon intralesional para lesiones únicas que no respondieron al tratamiento.

Los pacientes en estadio III, recibieron manejo con fototerapia y poliquimioterapia (CHOP).

El paciente en estadio IVA recibió como manejo inicial fototerapia y poliquimioterapia (CHOP) y en las lesiones que no resolvieron totalmente radioterapia complementaria.

El seguimiento de los pacientes fue en promedio de 6.3 años (1año-14 años), a 12 paciente no se les realizó seguimiento médico.

27 pacientes se encuentra actualmente en manejo, 22 pacientes presentaron cura de la enfermedad, 36 pacientes presentaron de 1 a 2 recaídas durante el seguimiento de la enfermedad, con una media de 3 años (1-12 años) posteriores al tratamiento. 3 pacientes, 2 en estadio I y 1 paciente en estadio 4, presentaron 3 recurrencias o más, durante 10 años de seguimiento. 2 pacientes en estadios IIB y III presentaron un curso de la enfermedad rápidamente progresivo y mortal.

De los 90 pacientes a quienes se les realizó seguimiento 18 fallecieron, 1 paciente a causa de la evolución de su enfermedad; 4 pacientes murieron por complicaciones derivadas de la terapia: 1 pacientes presento una reactivación de tuberculosis pulmonar con la quimioterapia, 1 paciente desarrolló un carcinoma escamocelular en el sitio donde se realizó la radioterapia para el manejo de la enfermedad y 2 pacientes presentaron complicaciones infecciosas durante los ciclos de poliquimioterapia. 4 pacientes fallecieron por causas no relacionadas: 2 infartos agudos del miocardio, una enfermedad pulmonar obstructiva crónica y un paciente por una neoplasia asociada a MEN IIb. De los restantes 9 pacientes las familias no conocen la causa.

Como hallazgo interesante cabe resaltar que de los 102 pacientes con diagnóstico de MF 13 fueron de la variedad hipopigmentada, todos los pacientes eran menores de 20 años al momento del diagnóstico. 12 presentan una evolución satisfactoria con manejo con fototerapia. Una sola paciente presento una evolución tórpida de su enfermedad que requirió manejo con poliquimioterapia sin respuesta y falleció a causa de la enfermedad 7 años posteriores al diagnóstico.

11.1.2. Variantes y subtipos de la MF

- Micosis fungoides foliculotropica

Representa el 1% de los linfomas cutáneos primarios T, con 2 pacientes en nuestra serie.

Los 2 pacientes son hombres de 53 y 47 años, el primero presenta una evolución de los síntomas antes del diagnóstico menor a 3 años y el segundo de 5 años. Las manifestaciones clínicas reportadas son pápulas foliculares y placas que se distribuyen de manera predominante en tronco, miembros superiores e inferiores en los 2 casos. Uno de los pacientes refiere prurito como sintomatología asociada.

Ninguno de los 2 presento compromiso extracutáneo de la enfermedad al momento del diagnóstico ni durante su seguimiento.

La estadificación fue IA y IB al momento del diagnóstico, recibieron manejo con fototerapia. Actualmente 1 de los pacientes se encuentra en fase de mantenimiento con un seguimiento de 4 años y el segundo posterior a 14 años de seguimiento no presenta recaídas de la enfermedad. No reportamos mortalidad alguna en este grupo de pacientes.

- Reticulosis pagetoide

Durante el periodo de tiempo revisado solo hay 1 paciente con diagnóstico histológico confirmado de reticulosis pagetoide, corresponde al 1% de los linfomas cutáneos T en nuestra muestra.

Es un paciente masculino quien al momento del diagnóstico tenía 55 años, presentó una evolución de más de 10 años de la enfermedad. Al ingreso al INC se observó clínicamente una placa localizada en el tronco, sin síntomas asociados.

El estadio de la enfermedad fue IA, se inicio manejo con fototerapia y corticoides tópicos sin adecuada respuesta por lo cual requirió manejo complementario con radioterapia. Actualmente se encuentra en fase de mantenimiento con fototerapia. El paciente completó 2 años de seguimiento.

- Piel laxa granulomatosa

Representa el 2% de los linfomas cutáneos T de la muestra con 3 pacientes.

Este grupo lo conforman 2 hombre de 17 y 16 años y una niña de 6 años de edad. Presentan una evolución de 2, 10 y 3 años respectivamente.

Las manifestaciones clínicas reportadas son placas y nódulos localizados en cara, tronco y extremidades. No hay reportados en las historias clínicas síntomas asociados.

Uno de los pacientes masculinos presento al momento del diagnóstico compromiso ganglionar clínico, se realizó estudio histopatológico que reporto compromiso ganglionar dermatopático. Ninguno presento compromiso extracutáneo durante el seguimiento.

Los manejos instaurados fueron interferon intralesional y poliquimioterapia (CHOP) en 2 casos. En el caso restante por la gran extensión de la enfermedad se adicionó radioterapia. El seguimiento se realizó en un promedio de 5 años (4-8 años), 2 pacientes respondieron adecuadamente al tratamiento, el tercer paciente falleció por una complicación infecciosa durante un ciclo de quimioterapia.

11.1.3 Síndrome de Sézary (SS)

5 pacientes presentan diagnóstico de síndrome de Sézary, representan el 4% de los linfomas cutáneos de células T.

La mediana de la edad es de 73 años (55-80 años), 2 pacientes son hombres y 3 mujeres con una proporción de 1.5/1. 4 pacientes presentaron una evolución de los síntomas de más de 10 años antes del diagnóstico y 1 entre 3 a 6 años.

Las manifestaciones clínicas se dividieron en placas 4 pacientes y pápulas confluyentes en 1 paciente. Los 5 presentaban eritrodermia al ingreso al INC. Los 5 pacientes referían prurito asociado.

4 pacientes presentaron compromiso clínico ganglionar al momento del diagnóstico. Se confirmó infiltración de médula ósea en 1 paciente durante el seguimiento. 4 pacientes se estadificaron como IVA y uno como IVB.

El promedio de seguimiento fue de 2 años (1-3 años), a un paciente no fue posible realizarle seguimiento. De los 4 pacientes en seguimiento uno no inició ninguna terapia, 2 realizaron manejo con fototerapia y 1 con poliquimioterapia (CHOP). Los 4 pacientes fallecieron, 1 por compromiso de la enfermedad, otro paciente falleció a causa de un carcinoma escamocelular y en los otros dos casos las familias no establecieron la causa específica de la muerte.

11.1.4 Desordenes linfoproliferativos cutáneos primarios CD30+

Se incluyen aquí el linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásico y la papulosis linfomatoide. En total representan el 12% de los linfomas cutáneos primarios de células T con 17 pacientes en la muestra.

- Linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásico

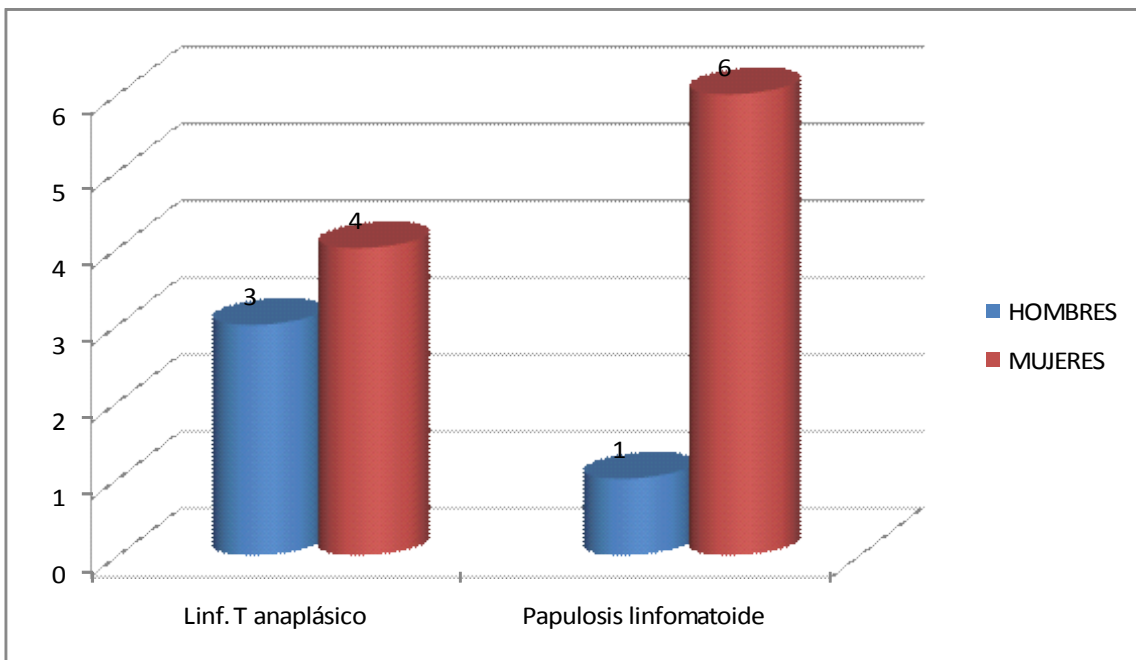
Fue confirmado el diagnóstico en 7 pacientes, con una mediana de edad de 56 años (36-68 años), 3 hombres y 4 mujeres. (Gráfica 7 y 8)

El tiempo de evolución de los síntomas previos al diagnóstico fue menor a 3 años en 5 pacientes, entre 4 y 6 años en 1 paciente, y mayor a 10 años en 1 paciente.

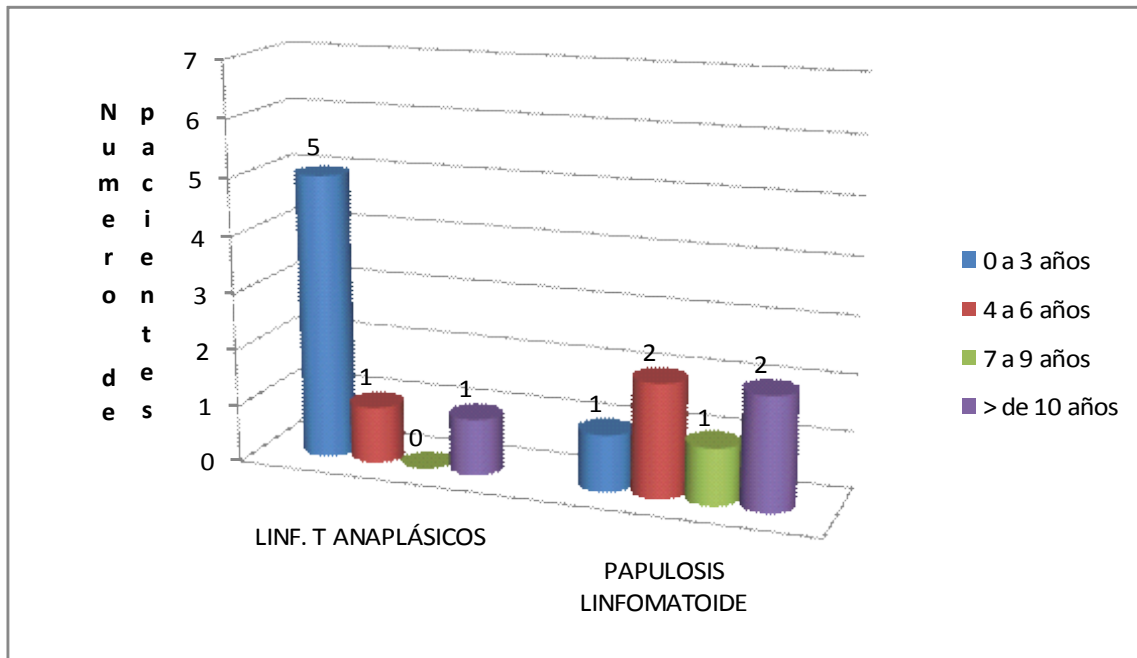
Las manifestaciones clínicas de los pacientes fueron muy variadas presentándose placas en 2 pacientes, nódulos en 2 pacientes, tumores en 2 pacientes y úlceras en un paciente. Solo un paciente refirió como sintomatología asociada prurito.

La localización más frecuente fue en miembros inferiores en 3 pacientes, seguida de abdomen y cara con 2 pacientes en cada una y un paciente presentó las manifestaciones clínicas en miembros superiores.

Grafica 7. Distribución por género de los linfomas t cutáneos CD 30+



Grafica 8. Tiempo de evolución de los síntomas antes del diagnóstico de linfomas cutáneos T Cd 30+



Ninguno de los pacientes presentó compromiso extracutáneo al momento del diagnóstico, un paciente presentó compromiso clínico e histopatológico ganglionar durante el seguimiento.

El promedio de seguimiento fue de 4.6 años (2-8 años). No se pudo realizar seguimiento de uno de los pacientes. Dos pacientes se encuentran actualmente en tratamiento sin recaídas, 3 presentaron curación completa de la enfermedad y 1 presentó una recaída posterior al tratamiento. No hay mortalidad en este grupo de pacientes.

- Papulosis linfomatoide

De este grupo forman parte 7 pacientes, 6 mujeres y 1 hombre, con una proporción de 5:1. La mediana de edad fue de 44.5 años (34-58 años).

El tiempo de evolución de los síntomas fue menor a 3 años en 1 paciente, de 4 a 6 años en 2, de 7 a 9 años en 1 y mayor de 10 años en 2 paciente. Todos los pacientes presentaron pápulas y placas como manifestación clínica de la enfermedad. La localización anatómicas más frecuente fueron los miembros

inferiores en el 100% (n=7) de los pacientes, 42% (n=3) presentaron lesiones en tronco y 42% (n=3) en abdomen. 5 pacientes de los 7 revisados referían prurito asociado al cuadro clínico.

El 57% de los pacientes (n=4) fueron manejados con manejo combinado de fototerapia y corticoides tópicos. 2 pacientes recibieron tratamiento con fototerapia en monoterapia y 1 con corticoides tópicos.

El seguimiento promedio fue de 6.1 años (2-9 años), 3 de los pacientes se encuentran actualmente en tratamiento sin recaídas, 1 paciente ya terminó el curso de fototerapia sin recaída en 2 años de seguimiento. 25% de los pacientes (n=2) evolucionaron a micosis fungoides a los 3 y 7 años posteriores al diagnóstico. Una de las pacientes durante el seguimiento viró a un linfoma anaplásico CD30+ luego de esto no se pudo realizar seguimiento. No se reporta mortalidad en este grupo.

11.1.5 Linfoma de células T subcutáneo (paniculitis like)

Durante la revisión de historias clínicas 1 solo paciente presentó el diagnóstico de linfoma de células T subcutáneo, corresponde al 1% del total de casos de linfomas T.

Es un paciente masculino de 56 años, cuya sintomatología precedió al diagnóstico en menos de 3 años, la historia reporta que la manifestación clínica fue un área atrófica en miembros inferiores sin síntomas asociados.

Se inició manejo con poliquimioterapia (CHOP), y no se pudo realizar seguimiento del mismo.

11.1.6. Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal

Representan el 2% de los linfomas T cutáneos, con 3 pacientes reportados en el estudio.

Los 3 pacientes son hombres, con una mediana de edad de 63 años (5-67), el 100% presentaron un tiempo de evolución de la enfermedad antes del diagnóstico menor a 3 años.

Los 3 pacientes presentaron clínicamente tumores centro faciales, 2 de los cuales fueron diagnosticado clínicamente como linfomas desde la primera visita al INC y uno de ellos fue diagnosticado como una leishmaniosis. Se reporta como sintomatología asociada fiebre en el 66.6% (n=2) de los pacientes y pérdida de peso en el 33.3% (n=1).

Fueron manejados con poliquimioterapia (CHOP) en el 100% de los casos (n=3) y 2 pacientes requirieron radioterapia complementaria. El seguimiento se realizó a 2 pacientes de los 3 evaluados, con un promedio de 1.5 años de seguimiento (1-2 años), el primero se encuentra en observación sin recaídas hasta el momento, el segundo falleció por extensión local de la enfermedad.

11.1.7 Linfomas cutáneos primarios T periféricos, inespecíficos

Este grupo diagnóstico incluye las siguientes patologías provisionales de la clasificación:

- Linfoma de células T citotóxico CD8+ epidermotrópico agresivo cutáneo primario
- Linfoma de células T cutáneo gamma/delta
- Linfoma de células T pequeño/mediano pleomórfico CD4+ cutáneo primario
- Linfoma cutáneo primario periférico de células T, otro los cuales no son clasificables en otros grupos.

A este grupo pertenecen 6 pacientes, los cuales corresponden al 4% de la muestra. 1 paciente pertenece al grupo de linfoma de células T citotóxico CD8+ epidermotrópico agresivo y 5 a los linfomas cutáneos no clasificables en otros grupos.

La primera es una paciente de 79 años de edad, que presentó de 3 años de evolución tumores en las piernas con dolor asociado. Al momento del diagnóstico no presentó compromiso extracutáneo de la enfermedad, durante el año de seguimiento fue manejada con radio y quimioterapia (doxorubicina y CHOP) desarrollo compromiso del sistema nervioso central el cual fue la causa de su fallecimiento.

Los 5 pacientes con linfomas T no clasificables en otros grupos presentan una mediana de edad de 57 años (53-79 años), 4 hombres y 1 mujer con una proporción de 4:1.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las placas en 4 pacientes, un paciente presento tumores y otro un nódulo ulcerado. El 60% de los pacientes (n=3) localizó la enfermedad en cara, 40% (n=2) presento compromiso múltiple en tronco, miembros superiores y miembros inferiores.

2 pacientes presentaron compromiso clínico ganglionar al momento del diagnóstico. Se realizó seguimiento a 3 de los 5 pacientes en un promedio de 3.3 años (1-7 años). Un paciente presento compromiso hepático y gastrointestinal de

la enfermedad, requirió poliquimioterapias múltiples (CHOP, ASHAP) con múltiples recaídas, falleció a causa del linfoma. Otro paciente falleció pero la familia no establece de manera certera la causa. El último paciente se encuentra en seguimiento sin recaídas.

11.2 LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS B

11.2.1 Linfomas cutáneos primarios de células B de la zona marginal (LZM)

Pertencen a este grupo 2 pacientes que representan el 9% de los linfomas B. Son de género femenino con 38 y 47 años.

El tiempo de evolución de la enfermedad antes del diagnóstico fue menor a 2 años en los casos, las manifestaciones clínicas fueron pápulas y nódulos, distribuidos en cara, tronco y miembros superiores. En ninguno de los casos se reportaron síntomas asociados.

El seguimiento de las pacientes fue de 5 y 7 años, ninguna presentó compromiso extracutáneo al momento del diagnóstico ni durante el seguimiento. Fueron manejadas con radioterapia y una de ellas recibió manejo intralesional complementario con interferón. Las 2 pacientes se encuentran en remisión de la enfermedad.

11.2.2 Linfoma cutáneo primario centro folicular

7 pacientes conforman este grupo diagnóstico, representan el 32% de los linfomas cutáneos B.

Mediana de la edad 68.5 años (11-86 años), incluyen 4 pacientes masculinos y 3 femeninas, con una proporción de 1,3:1.

5 pacientes presentaron como manifestación clínica nódulos faciales. 2 pacientes presentaron de manera concomitante tumores y pápulas asociadas de localización extra facial: 1 paciente en tronco y otro en abdomen. No hay reportados en las historias clínicas síntomas asociados.

3 de los 7 pacientes fueron diagnosticados clínicamente como patologías diferentes a linfomas cutáneos. 2 pacientes como pseudolinfomas y 1 como angiosarcoma.

Fueron manejados de la siguiente manera: 4 pacientes recibieron radioterapia, 2 pacientes iniciaron poliquimioterapia (CHOP) pero uno no terminó el tratamiento, 2 pacientes con lesiones únicas fueron llevados a cirugía.

El seguimiento se realizó a 6 pacientes, con un promedio de 4.8 años; 5 presentaron remisión de la enfermedad sin recaídas y 1 presentó múltiples recaídas. 3 pacientes fallecieron uno a causa del linfoma, 1 por complicaciones secundarias a una fractura de cadera y del último no se conoce la causa de la muerte.

11.2.3 Linfomas cutáneos primarios de células B grande difusos

- Linfoma cutáneo B de células grandes tipo de las piernas

Representan el 23% de los linfomas B con 5 pacientes reportados en la muestra.

3 son mujeres y 2 hombres, la mediana de la edad es de 80 años. En el 100% la evolución clínica antes del diagnóstico fue menor a 3 años. La presentación clínica fue variada encontrándose nódulos, placas y úlceras en 3, 2 y 1 pacientes respectivamente. El 100% (n=5) de los pacientes la distribución fue en los miembros inferiores, uno de ellos adicionalmente presentó compromiso en abdomen.

Un paciente presentó compromiso ganglionar al inicio del cuadro confirmado histopatológicamente, durante el seguimiento dos pacientes presentaron compromiso extracutáneo en médula ósea.

El promedio de seguimiento fue de 2,8 años (1-7años), y se realizó a 4 de los 5 pacientes. Los pacientes fueron manejados con poliquimioterapia, uno de los cuales falleció antes de iniciar el tratamiento. El 100% de los pacientes (n=4) a quienes se les realizó seguimiento murieron: 2 por complicaciones infecciosas durante la quimioterapia, un paciente desarrolló un carcinoma escamocelular y del último no se pudo establecer la causa exacta.

- Linfoma cutáneo B de células grande difuso primario, otros

8 pacientes conforman este grupo, 36% de los linfomas cutáneos B. 1 paciente presenta diagnóstico concomitante de HIV (virus de inmunodeficiencia humana) por lo cual fue clasificado como un linfoma plasmablastico el cual se presenta casi de manera exclusiva en pacientes con inmunodeficiencias. Los otros 7 pacientes no fueron clasificables en otro grupo de linfomas B.

La mediana de la edad fue de 46 años (11-64), 2 pacientes masculinos y 5 femeninos. 7 pacientes presentaron una evolución previa al diagnóstico menor de 1 año y 1 entre 4 a 6 años.

Presentaron manifestaciones clínicas de la siguiente manera: 3 pacientes nódulos, 2 pacientes tumores, 2 pacientes placas y 2 pacientes presentaron purpura asociada. Las localizaciones más frecuentes de las lesiones fueron cara y tronco con 3 pacientes cada una. 2 pacientes presentaron las lesiones en miembros superiores e inferiores.

El compromiso extracutáneo de la enfermedad desde el diagnóstico se presentó en 2 pacientes, el primero presentó compromiso del sistema nervioso central (SNC) y el segundo compromiso ganglionar, este último durante el seguimiento desarrolló compromiso de médula ósea.

El 100% de los pacientes (n= 8) recibieron manejo con poliquimioterapia (CHOP) uno de ellos, el paciente con compromiso de SNC recibió ciclos de CHOP y DHAP. 4 de los pacientes requirieron manejo con radioterapia coadyuvante.

El seguimiento se realizó en un promedio de 4.2 años (1-8 años), no fue posible realizar el seguimiento a 3 de los pacientes.

El paciente clasificado como un linfoma plasmablastico asociado a HIV, presentó una evolución favorable de la enfermedad con remisión completa, pero en el seguimiento falleció por su enfermedad de base. Los otros 4 pacientes a quienes se les realizó seguimiento murieron 2 por patologías no asociadas al linfoma, y un paciente por compromiso del SNC secundario.

12. TABLAS

Tabla 1: Clasificación WHO-EORTC de los linfomas cutáneos

CLASIFICACIÓN WHO-EORTC LINFOMAS CUTÁNEOS
LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS T Y NK MF MF, variantes y subtipos MF foliculotropica Reticulosis pagetoide Granulomatosa slack skin Síndrome de Sezary Leucemia/linfoma de células T del adulto Desordenos linfoproliferativos primarios cutáneos CD30+ Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes Papulosis linfomatoide Linfoma T subcutaneo paniculitis like Linfoma extranodal NK/T tipo nasal Linfoma cutáneo primario periferico de células T, inespecífico Linfoma de células T citotóxico CD8+ epidermotrópico agresivo cutáneo primario Linfoma de células T cutáneo gamma/delta Linfoma de células T pequeño/mediano pleomórfico CD4+ cutáneo primario Linfoma cutáneo primario periferico de células T, otro
LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS B Linfoma de células B de zona marginal cutáneo primario (LZM) Linfoma centrofolicular cutáneo primario Linfoma de células B grande difuso cutáneo primario, tipo de las piernas Linfoma de células B grande difuso cutáneo primario, otros Linfoma de células B grande intravascular (LCBGIV)
NEOPLASIAS PRECURSORAS HEMATOLÓGICAS Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (linfoma de células NK blástico)

Tabla 2. Revisión de la clasificación TNM para Mycosis Fungoides y Síndrome de Sézary ISCL/EORTC

<p>T: Piel</p> <p>T₁: parches limitados, pápulas y/o placas que cubran <10% de la superficie de la piel. T_{1a} parches únicamente T_{1b} placas +/- parches.</p> <p>T₂: parches, placas o pápulas que afectan >10% de la superficie de la piel. T_{2a} parches únicamente T_{2b} placas +/- parches.</p> <p>T₃: 1 o más tumores (> a 1 cm de diámetro)</p> <p>T₄: eritema confluyente que afecte una superficie igual o mayor a 80% de la superficie corporal total</p>
<p>N: Ganglios</p> <p>N₀: ausencia de ganglios clínicamente anormales. No requieren biopsia.</p> <p>N₁: ganglios linfáticos clínicamente anormales; clasificación histopatológica Dutch 1 o NCI LN₀₋₂</p> <p style="padding-left: 20px;">N_{1a}: rearreglo clonal de TCR negativo</p> <p style="padding-left: 20px;">N_{1b}: rearreglo clonal de TCR positivo</p> <p>N₂: ganglios linfáticos clínicamente anormales; clasificación histopatológica Dutch 2 o NCI LN₃</p> <p style="padding-left: 20px;">N_{2a}: rearreglo clonal de TCR negativo</p> <p style="padding-left: 20px;">N_{2b}: rearreglo clonal de TCR positivo</p> <p>N₃: ganglios linfáticos clínicamente anormales; clasificación histopatológica Dutch 3-4 o NCI LN₄. Rearreglo clonal positivo o negativo.</p> <p>N_x: ganglios linfáticos clínicamente anormales; sin confirmación histológica</p>
<p>M: Visceras</p> <p>M₀: ausencia de compromiso visceral.</p> <p>M₁: compromiso visceral presente</p>

B: Sangre

B₀: ausencia de compromiso significativo en sangre periférica: <5% de células de Sérsary, y no cumplen criterios para ser B₂

B_{0a}: rearreglo clonal de TCR negativo

B_{0b}: rearreglo clonal de TCR positivo

B₁: bajo compromiso tumoral: >5% de células de Sérsary en sangre periférica pero sin cumplir criterios para ser B₂

B_{1a}: rearreglo clonal de TCR negativo

B_{1b}: rearreglo clonal de TCR positivo

B₂: alto compromiso tumoral: conteo absoluto de células de Sérsary > o igual a 1000/uL con rearreglo clonal positivo.

Tabla 3
 Estadificación ISCL/EORTC para MF/SS

ESTADIO	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
II	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
III	4	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA₁	1-4	0-2	0	2
IVA₂	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

Tabla 4. Propuesta de clasificación TNM de la ISCL/EORTC para linfomas cutáneos diferentes de Mycosis Fungoides y Síndrome de Sézary

<p>T: Piel</p> <p>T₁: compromiso cutáneo solitario.</p> <p> T_{1a} lesión solitaria <5 cm de diámetro.</p> <p> T_{1b} lesión solitaria > 5 cm de diámetro.</p> <p>T₂: compromiso cutáneo regional: múltiples lesiones limitadas a una región corporal o a 2 regiones continuas.</p> <p> T_{2a} toda la enfermedad compromete <15 cm de diámetro en área circular</p> <p> T_{2b} toda la enfermedad compromete >15 y < 30 cm de diámetro en área circular</p> <p> T_{2c} toda la enfermedad compromete > 30 cm de diámetro en área circular</p> <p>T₃: compromiso generalizado</p> <p> T_{3a} múltiples lesiones que comprometen 2 regiones corporales no continuas</p> <p> T_{3b} múltiples lesiones que comprometen 3 o más áreas corporales</p>
--

N: Ganglios

N₀: ausencia de ganglios clínicamente anormales. No requieren biopsia.

N₁: compromiso de 1 ganglio linfático periférico regional ubicado en una zona de drenaje linfático asociada al compromiso cutáneo.

N₂: compromiso de 2 o más ganglio linfáticos periférico regional ubicado en una zona de drenaje linfático asociada al compromiso cutáneo.

N₃: compromiso de ganglios linfáticos centrales.

M: Visceras

M₀: ausencia de compromiso visceral. Excepto compromiso ganglionar.

M₁: compromiso visceral presente

13. ANEXOS.

ENCUESTA PARA REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS

Historia clínica:

RA:

Teléfono:

MARQUE CON UNA X FRENTE AL DATO:

VARIABLE	NIVEL OPERATIVO
EDAD	0-10 años 11-20 años 21-30 años 31-40 años 41-50 años 51-60 años 61-70 años 71-80 años
GENERO	Hombre Mujer
IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA AL INGRESO AL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	1. linfomas cutáneos de células T 2. Linfomas cutáneos primarios de células B 3. Neoplasias precursoras hematológicas. 4. Otra patología diferente a linfoma cutáneo
TIEMPO DE EVOLUCIÓN ANTES DEL DIAGNOSTICO	0-3 años 3-6 años 6-9 años Más de 10 años
MANIFESTACIONES	Máculas Parches

CLÍNICAS CUTÁNEAS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO	Pápulas Placas Nódulos Úlceras Otras.	Tumores Púrpura
DITRIBUIÓN GENERAL DE LAS LESIONES CUTÁNEAS	Cuero cabelludo Cara Tronco Miembros superiores Abdomen Miembros inferiores	
DISTRIBUCIÓN EN CARA DE LAS LESIONES CUTÁNEAS	Frente Párpados Región infraorbitaria nariz piel de labio superior piel de labio inferior mentón región preauricular derecha región preauricular izquierda región malar derecha región malar izquierda	
NÚMERO DE LESIONES CUTÁNEAS PARA LINFOMAS CUTÁNEOS DIFERENTES A MICOSIS FUNGOIDES Y SINDROME DE SESARY	1 lesión Más de 1	
RANGO DE TAMAÑO DE LAS LESIONES CUTÁNEAS PARA LINFOMAS CUTÁNEOS DIFERENTES A MICOSIS FUNGOIDES Y SINDROME DE SESARY	< 15 cm 15.1 cm a 29.9 cm >30 cm	
SUPERFICIE CORPORAL TOTAL PARA MICOSIS FUNGOIDES Y SINDROME DE SÉSARY	<10% 10.1% a 79.9% >80%	
SÍNTOMAS INICIALES ASOCIADOS	Prurito Dolor fiebre diaforesis nocturna pérdida de peso.	
DIAGNÓSTICO INICIAL	Eccema crónico psoriasis pitiriasis alba	

	<p>purpura pigmentaria infecciones micóticas otras inflamatorias (granulomatosis de wegener).</p>								
<p>COMPROMISO EXTRA CUTÁNEO AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO</p>	<p>Ganglios bazo hígado pulmón médula ósea sangre periférica.</p>								
<p>COMPROMISO DE SANGRE PERIFÉRICA</p>	<p>< o igual a 5% > A 5.1 % > o igual a 1000 células de Sésary</p>								
<p>COMPROMISO EXTRA CUTÁNEO DURANTE EL CURSO DE LA ENFERMEDAD</p>	<p>Ganglios bazo hígado pulmón médula ósea sangre periférica</p>								
<p>CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DIAGNÓSTICO DEFINITIVO CON HISTOPATOLOGÍA E INMUNO HISTOQUÍMICA</p>	<p>1. linfomas cutáneos de células T 2. Linfomas cutáneos primarios de células B 3. Neoplasias precursoras hematológicas. (Ver tabla 3₁₃)</p>								
<p>CONCORDANCIA CON DIAGNÓSTICO INICIAL DADO EN EL INSTITUTO NACIOANL DE CANCEROLOGÍA</p>	<p>Si No</p>								
<p>ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO PARA LINFOMAS CUTÁNEOS: MICOSIS FUNGOIDES Y SINDROME DE SÉSARY</p>	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">IA</td> <td style="width: 50%;">IB</td> </tr> <tr> <td>IIA</td> <td>IIB</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>IVA</td> </tr> <tr> <td>IVB</td> <td></td> </tr> </table>	IA	IB	IIA	IIB	III	IVA	IVB	
IA	IB								
IIA	IIB								
III	IVA								
IVB									
<p>ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO PARA LINFOMAS CUTÁNEOS DIFERENTES A MICOSIS FUNGOIDES Y SINDROME DE SÉSARY</p>	<p>T1/T2/T3 N0/N1/N2/N3 M0/M1</p>								
<p>TRATAMIENTOS</p>	<p>Corticoides tópicos Corticoides sistémicos Fototerapia (puva, repuva) Interferon</p>								

	Quimioterapia Radioterapia Otros
SEGUIMIENTO	Años
PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD POSTERIOR A TRATAMIENTO	0-3 años 3-6 años 6-9 años Más de 10 años
CURSO DE LA ENFERMEDAD	Enfermedad latente sin progresión Curación sin recurrencia Una a dos recurrencias Tres recurrencias o más Rápidamente progresiva y mortal
ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE	Vivo muerto
CAUSA DE LA MUERTE	Causada por el linfoma cutáneo Enfermedad no relacionada No se sabe

14. REFERENCIAS

1. Eros N, Karolyi Z, Matolcsy A. Complex histologic, immunophenotypic and molecular genetic investigation in cutaneous T-cell lymphoproliferative diseases. *Orv Hetil* 2004; 1452:75-80.
2. Maxwell A, Fung MD, Michael J. Muphy. MD, Diane M. Hoss, MD, and Jane M Grant-kels, MD. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermat* 2002; 46: 325-360
3. Ellen J. Kim, Stephen Hess, Stephen K. Richardson, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *Jour clinic invest* 2005; 115: 798-812
4. Kenneth A. Arndt, MD, Philip E Leboit, MD, June K. Robinson, MD Bruce u. Wintroub, MD. Cutaneous Lymphomas. *Sem cutan medic surg* 2000; 19:Nº2 71-77.
5. Munksgaard et al. Classification of cutaneous T-cell lymphoma: from Alibert to WHO-EORTC, *J Cutan Pathol* 2006; 33 (Suppl.1): 18–26
6. Lennert K, Feller AC. Non-Hodgkin's lymphomas, (based on the updated Kiel classification). *Verh Dtsch Ges Pathol.* 1992; 76:1-13
7. Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. A proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 1997; 90: 354-362
8. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of hematopoietics and lymphoid tissues. *Histopath.* 2000 Jan;36(1):69-86.
9. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768-3786.
10. Cristine j. Ko, The new world health organization – European organization for cancer classification of cutaneous lymphomas. *Advan Dermat* 2006; 32: 259-277
11. EA Kotz, D Anderson, BH Thierst. Cutaneous T cell lymphoma. *Europ Acad Dermat and Ven,* 2003; 17:131-137
12. Claire E. Dearden, MD, FRCP, MRCPath, Francine M. Foss, MD Peripheral T-cell lymphomas: Diagnosis and management. *Hematol/oncol clinics of North America* 2003; 17:1351-1366

13. Damoiseaux J. Regulatory T cells. *Neth J Med* 2006; 64(1): 4-9.
14. Fink-Puches R, Zenahlik P, Baćck B, Smolle J, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (EORTC, WHO) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood* 2002; 99: 800-809.
15. De Bruin PC, Beljaards RC, van Heerde P, et al. Differences in clinical behavior and immunophenotype between primary cutaneous and primary nodal anaplastic large cell lymphoma of T cell or null cell phenotype. *Histopathology. J Cutan Pathol.* 1993; 23: 127-132.
16. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/Sézary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood*, 1998; 92:1150-1159.
17. Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJLM, Alessi E, et al. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol*, 1999; 155: 483-492.
18. Vermeer MH, Geelen FAMJ, Kummer et al. Expression of cytotoxic proteins by neoplastic T-cells in mycosis fungoides is associated with progression from plaque stage to tumor stage disease. *Am J Pathol* 1999; 154:1203-1210.
19. DeCouteau JF, Butmarc JR, Kinney MC, Kadin ME. The t(2;5) chromosomal translocation is not a common feature of primary cutaneous CD30⁺ lymphoproliferative disorders: comparison with anaplastic large cell lymphoma of nodal origin. *Blood* 1996; 87: 3437-3441.
20. Elise Olsen, Ericc Vonderheil y col. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) *Blood*, 2007; 110 N° 6:1713-1722.
21. Youn H. Kim, Rein Willemze, Nicola Pimpinelli, Sean Whittaker, Elise A. Olsen, Annamari Ranki, Reinhard Dummer. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007; 110: 479-484.

22. Aguliera NS, Tomaszewski MM, Moad JC, Bauer FA, Taubenberger JK et al. Cutaneous follicle center lymphoma: a clinic pathologic study of 19 cases. *Mod Pathol.* 2001; 14 :828-835.
23. Smith BD, Glusac EJ, Mcniff JM, et al. Primary cutaneous B cell lymphoma treated with radiotherapy: a comparison of the European Organization for Research and Treatment on cancer and the WHO classification systems. *J clin Oncol*, 2004;22:634-639.
24. Connie A. Keehn, MD, Iriana P. Belongie, MD, Galina Shistik, MD, Neil A. Fenske, MD, and L. Frank Glass, MD The Diagnosis, Staging, and Treatment Options for Mycosis Fungoides. *Can Cont.* 2007, Vol. 14, No. 2: 102-111.
25. Scheffer E, Meijer CJLM, van Vloten WA, Willemze R. A histologic study of lymph nodes from patients with the Sézary syndrome. *Cancer* 1986;57:2375-2380.
26. Breneman D, Duvic, M, Kuzel T, et al. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol.* 2002;138:325-332.
27. Bunn PA Jr, Hoffman SJ, Norris D, et al. Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides and Sézary syndrome). *Ann Intern Med.* 1994;121:592-602.
28. Olsen E, Duvic M, Frankel A, et al. Pivotal phase III trial of two doses levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2001;19:376-388.
29. Karenko L, Kahkonen M, Hyytinen ER, Lindiof M. Ranki A. Notable loss at specific regions of chromosomes 10q and 13q in Sézary syndrome detected by comparative genomic hybridization, *J Invest Dermatol.* 1999;112: 392-395.
30. Bekkenk M, Geelem FAMJ, van Voorst Vader PC, et al. Primary and secondary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: long term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment: a report from the DUTCH Cutaneous Lymphoma Group. *Blood* 2000; 95:3653-3661.
31. Jaffe Es, Krenacs L, Raffeld M. Classification of Cytotoxic T cell and natural killer cell lymphomas. *Sem Hematol.* 2003; 40:175-184.
32. Bekkenk MW, Vermeer MH, Jansen PM et al. Peripheral T cell lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood* 2003; 102:2213-2219.

33. Toro JR, Liewehr DJ, Pabby N, et al. Gamma delta - T- cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T cell lymphoma. *Blood* 2003; 36: 294-305.
34. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, Dummer R, Hoppe RT; ISCL and the EORTC. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007 15;110(2):479-84.
35. Slater D. Primary cutaneous B cell lymphomas. *Arch Dermatol*. 1997; 133:1604-1605
36. Cerroni L, Zochling N, Putz B. Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B cell lymphomas. *J Cutan Pathol*. 1997; 24: 457-461
37. Servtje O, Estrach T, Pujol RM, Blanco A, Fernández-Sevilla A. et al. Primary Cutaneous marginal zone B cell lymphomas: a clinical, histopathological, immunophenotypic and molecular genetic study of 22 cases. *Br J Dermatol*. 2002; 147:1147-1158.
38. Paul T, Randy P, Krober SM, Paul A, Blaheta HJ, Garbe C. Intralesional rituximab for cutaneous B cell lymphoma . *Br j Dermatol*. 2001; 144:1239-1243.
39. Wechsler J, Bagot M. Primary cutaneous large B cell lymphoma. *Semin Cutan Med Surg*. 2000; 19: 130-132.
40. Murase T, Nakamura S. An Asian variant of intravascular lymphomatosis: And up date review of malignant histiocytosis like B cell lymphoma. *Leuk Lymph* 1999; 33: 459-483.
41. Sepp N, Schuler G, Romani N, Geissler D, Gattringer C, Burg G, et al Intravascular Lymphomatosis: Evidence for a T cell origin in two cases. *Hum Pathol* 1990; 21: 1051-1058.
42. Munakata S, Hirano S, Yoshiyama Y, Koizumi M, Kobayasi T, Hattori T. Beneficial effects o CHOP therapy in a case of intravascular large B cell lymphoma diagnosed by skin biopsy. *Rinsho Shinkeigaku* 2000; 40: 476-479.
43. Rose C, Staumont D, Jouet JP. Successful autologous bone marrow transplantation in intravascular lymphomatosis. *Br J Haematol* 1999; 105: 313-314.