

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**UNIDAD DE POSTGRADO**

**Características clínicas de los linfomas primarios  
cutáneos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati  
Martins**

**TESIS**

para optar el título de Especialista en Oncología Médica

**AUTOR**

Karem Yaneth Portugal Valdivia

**ASESOR**

Brady Beltrán Gárate

Lima – Perú

2007

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS LINFOMAS PRIMARIOS  
CUTÁNEOS EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI  
MARTINS.**

**AUTOR:** Dra. Karem Portugal Valdivia

**ASESOR:** Dr. Brady Beltrán Gárate. Médico Asistente del Servicio de Oncología Médica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

**RESUMEN:**

Los Linfomas Cutáneos son la segunda forma de afectación extraganglionar por Linfoma no Hodgkin. La clasificación de consenso WHO-EORTC contribuye a realizar un diagnóstico y tratamiento más uniforme a estos pacientes. Teniendo en cuenta que no se han realizado trabajos en este sentido en nuestro medio es que se plantea realizó un trabajo descriptivo retrospectivo.

Se identificaron 67 pacientes con diagnóstico de Linfoma Cutáneo Primario en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 1997 – 2006, de los que la mayoría tuvieron edades por encima de los 50 años, pertenecieron al sexo masculino, tuvieron un buen Zubrod, no tuvieron síntomas B ni valores elevados de DHL y se presentaron con enfermedad localizada al diagnóstico. Las entidades más frecuentes fueron Micosis Fungoide y Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto, habiéndose descrito también casos individuales poco frecuentes como Linfoma Intravascular, Linfoma Paniculítico y Linfoma de la Pierna. Se identificó además el ATLL Cutáneo como una forma clínica independiente con características clinicopatológicas diferentes.

**PALABRAS CLAVE:** Linfoma, cutáneo, ATLL.

# CAPITULO I

## DATOS GENERALES

1. **TITULO:**

**Características Clínicas de los Linfomas Primarios Cutáneos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.**

2. **AREA DE INVESTIGACION: Oncología Médica.**

3. **AUTOR:** Dra. Karem Portugal Valdivia

4. **ASESOR:** Dr. Brady Beltrán Gárate. Médico Asistente del Servicio de Oncología Médica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

5. **INSTITUCION:** Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

## CAPITULO II

### PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

#### 1. PROBLEMA DE INVESTIGACION:

##### A. DESCRIPCION:

Los Linfomas no Hodgkin constituyen una amplia gama de entidades que pueden afectar el tejido ganglionar como el extraganglionar. Dentro de los linfomas extraganglionares, los segundos en frecuencia son los que afectan en forma primaria a la piel.

##### B. FUNDAMENTO DEL PROBLEMA

###### a. MARCO TEORICO

Los linfomas cutáneos (LC) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizadas por una expansión monoclonal de células B ó T con compromiso de la piel, con diferentes patrones histopatológicos, conducta biológica y curso clínico; desde enfermedades indolentes con larga sobrevida, hasta tumores agresivos de rápida evolución.<sup>1,2</sup> Después del tracto gastrointestinal, la piel es el segundo sitio mas común de afección extraganglionar del Linfoma no Hodgkin con una incidencia anual estimada de 1/100.000.<sup>2,3,4</sup> La primera manifestación clínica es la aparición de lesiones cutáneas sin enfermedad extracutánea, aunque esta pueda presentarse durante el curso de la enfermedad. Tienen una conducta clínica y por tanto pronóstico diferente de los ganglionares histológicamente similares y por lo tanto

requieren tratamiento diferente.<sup>5</sup> Antes de la introducción de la inmunohistoquímica a finales de los 70's, la mayoría se consideraban proliferaciones malignas de células T, siendo el ejemplo clásico el de Micosis Fungoide/Síndrome de Sezary, encontrándose luego que por lo menos el 25% corresponden a linfomas B e incluso se ha identificado un pequeño grupo con que expresa CD56 y fue clasificado como linfoma cutáneo de células natural killer.<sup>4</sup>

La clasificación ha evolucionado a través del tiempo. La clasificación anterior de EORTC se publicó hace 10 años, seguida por la clasificación WHO de los tumores de origen hematopoyético y linfoide, que incluyen los linfomas cutáneos como entidades separadas<sup>6,7,8</sup> basadas en la combinación de criterios clínicos, histológicos, inmunohistoquímicos y genéticos. En la clasificación EORTC la distinción se hizo entre linfomas cutáneos con conducta clínica indolente, intermedia o agresiva. La validez clínica de esta clasificación se ha probado a través de una serie de estudios incluyendo la data de seguimiento de más de 1300 de linfomas cutáneos primarios.<sup>7,9,10</sup>

**TABLA 1. CLASIFICACION WHO/EORTC DE LOS LINFOMAS CUTANEOS**

<b>LINFOMAS CUTANEOS DE CELULAS T Y NK</b>	<b>LINFOMAS CUTANEOS DE CELULAS B</b>
MICOSIS FUNGOIDES	LINFOMA PRIMARIO CUTANEO B MARGINAL
SINDROME DE SÉZARY	LINFOMA FOLICULAR PRIMARIO CUTANEO
LINFOMA/LEUCEMIA DE CELULAS T DEL ADULTO	LINFOMA PRIMARIO CUTANEO DE CÉLULAS GRANDES B, TIPO DE LA PIERNA
DESORDENES LINFOPROLIFRATIVOS PRIMARIOS CUTANEOS CD30 +	LINFOMA PRIMARIO CUTANEO DE CÉLULAS GRANDES B, OTRO
• LINFOMA PRIMARIO ANAPLSICO DE CELULAS GRANDES	• LINFOMA DE CELUAS GRANDES B INTRAVASCULAR
• PAPULOSIS LINFOMATOIDE	
LINFOMA T PANICULITICO	NEOPLASIA HEMATODERMICA CD4+/CD56+
LINFOMA T/NK EXTRANODAL, TIPO NASAL	

Las diferencias entre los dos sistemas, resultaba en constante debate y confusión.<sup>5</sup> Es así que se llevaron a cabo las reuniones de consenso en Lyon (Setiembre 2003) y Zurich (enero 2004) en las que estas diferencias fueron resueltas por representantes de los dos sistemas, desarrollándose una clasificación de consenso (Tabla 1), que luego fue incluida en el WHO Blue Book series en el 2005.<sup>5</sup>

La distribución y frecuencia de los linfomas cutáneos tiene una gran variación geográfica, incluso en el mismo país.

Se tomó la data de frecuencia y sobrevida de 1905 pacientes con linfoma primario cutáneo derivados del registro de Linfomas Cutáneos de Alemania y Austria (DACLG) 1986 a 2002, para ilustrar el significado clínico de la clasificación WHO-EORTC (Tabla 2).<sup>5,6</sup>

Usando data del National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, se aplicó la clasificación WHO-EORTC para comparar los resultados con los de DACLG. Este estudio identificó 310 casos de linfoma primario cutáneo de 1992 a 2002 en pacientes de 13 registros poblacionales de cáncer. La frecuencia de linfomas cutáneos T y B fue de 76.9% y 22.7% respectivamente,<sup>11</sup> siendo MF la entidad mas frecuente (45%) y el Síndrome de Sézary relativamente raro (1.3%); resultados comparables con los de DACLG. Los linfomas de células grandes B tuvieron una frecuencia relativa del 12% en SEER, los que se asociaron con una sobrevida a 5 años de 81.7%, en comparación con menos del 6% en DACLG, con una sobrevida específica a 5 años de 50% a 65%. En este estudio se menciona que las discrepancias podrían deberse no sólo a diferencias geográficas entre las dos poblaciones, sin conocer a ciencia cierta en que grado influirían errores en la clasificación, diagnóstico y tratamiento.<sup>11</sup>

**TABLA 2: Frecuencia relativa y sobrevida especifica a 5 años de 1905 linfomas primarios cutáneos de acuerdo a la nueva clasificación WHO/EORTC. <sup>5</sup>**

CLASIFICACIONWHO/EORTC	Numero	Frecuencia (%)	SV 5 años
<b>LINFOMA CUTANEO DE CÉLULAS T</b>			
<b>Conducta clínica indolente</b>			
Micosis fungoide	800	44	88
MF foliculotrópica	86	4	80
Reticulosis pagetoide	14	<1	100
Granulomatous slack skin	4	<1	100
Linfoma primario cutáneo de células grandes	146	8	95
Papulosis linfomatoide	236	12	100
Linfoma T paniculítico	18	1	82
Linfoma primario cutáneo de células T pleomórficas pequeñas y medianas	39	2	75
<b>Conducta clínica Agresiva</b>			
Síndrome de Sézary	52	3	24
Linfoma primario cutáneo T/NK, tipo nasal	7	<1	NR
Linfoma primario cutáneo T CD8+ epidermotrópico	14	<1	18
Linfoma Primario cutáneo T $\gamma/\delta$	13	<1	NR
Linfoma cutáneo T periférico no especificado	47	2	16
<b>LINFOMA CUTANEO DE CÉLULAS B</b>			
<b>Conducta clínica indolente</b>			
Linfoma cutáneo B marginal	127	7	99
Linfoma cutáneo B centrofolicular	207	11	95
<b>Conducta clínica intermedia</b>			
Linfoma primario cutáneo células grandes B de la pierna	85	4	55
Linfoma primario cutáneo de células grandes B, otro	4	<1	50
Linfoma primario cutáneo B intravascular	6	<1	65

A su vez, un estudio del Japan Lymphoma Treatment Study Group entre 1980 y 1995, que incluyó Linfomas no Hodgkin cutáneos excluyendo Micosis

Fungoide y Síndrome de Sezary, reclutó 39 pacientes, de los cuales 24 fueron hombres y 15 mujeres con una edad media de 72 años (rango de 29 a 87). Este estudio encontró 32 linfomas difusos, 5 anplásicos de células grandes y 2 angiocéntricos, correspondiendo 22 a linfomas T, 12 a células B. 31 pacientes fueron tratados con quimioterapia combinada, 7 con radioterapia y 1 con resección quirúrgica, de los que el 56,4% alcanzaron respuesta completa. La sobrevida global fue del 49,9% a 5 años, mencionando además que los pacientes con linfomas B tuvieron mejores tasas de respuesta.<sup>12</sup>

## **CLASIFICACION DE LOS LINFOMAS CUTANEOS**

### **A. LINFOMAS CUTANEOS DE CÉLULAS T (LCT)**

**1. MICOSIS FUNGOIDE (MF):** es el tipo mas común de LCT, con una frecuencia relativa de aproximadamente 50% (Tabla 2). Fue inicialmente descrita en 1806 por Alibert.<sup>5</sup> Típicamente afecta a adultos mayores con una edad media al diagnóstico de 55 a 60 años y predominio en el sexo masculino (relación varón / mujer de 1.6-2.0/1), pudiendo presentarse también en niños y adolescentes.<sup>5,9</sup> Tiene un curso indolente con progresión lenta de las lesiones cutáneas a través de los años, a menudo décadas, de parches a infiltrado en placas y eventualmente tumores. En algunos pacientes, los ganglios y vísceras pueden ser comprometidos en etapas avanzadas de la enfermedad. Las lesiones cutáneas iniciales tienen una predilección por las nalgas y otras áreas protegidas del sol, mientras que en la fase tumoral, se presenta una combinación de parches, placas y tumores, que a menudo se ulceran.<sup>5</sup>

Las lesiones tempranas en placa muestran infiltrados superficiales en banda o liquenoides, mayormente formados por linfocitos e histiocitos. Las células atípicas son de tamaño pequeño a intermedio, con núcleos cerebriformes hiperpigmentados y epidermotropismo,<sup>14</sup> que es más pronunciado en las placas típicas que en los



parches.<sup>5</sup> La presencia de colecciones intraepidérmicas de células atípicas (microabscesos de Pautrier) son característicos, pero se observan en una minoría de casos. Con la progresión a etapa tumoral, los infiltrados se vuelven difusos y el epidermotropismo puede perderse. Las células tumorales aumentan en número y tamaño, mostrando variables proporciones de células cerebriformes pequeñas e intermedias, blastos con núcleos prominentes y formas intermedias.<sup>14</sup> Puede transformar a linfoma de células grandes difuso CD30- o CD30+, con pobre pronóstico.<sup>15</sup> Las células neoplásicas tienen fenotipo de célula T de memoria CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8- y en raros casos el de célula T madura CD4-, CD8+, con igual curso clínico y pronóstico.<sup>16</sup> También puede encontrarse un fenotipo aberrante con pérdida de los antígenos pan-T (CD2, CD3, CD5) o la expresión de proteínas citotóxicas como TIA-1, granzima B (en el 10% de placas de MF, pero es más común en tumores con transformación blástica).<sup>5,16</sup> Se detectan reordenamientos clonales del gen del receptor de célula T en la mayoría de casos, habiéndose descrito también anormalidades cromosómicas estructurales y numéricas, en particular en estadios avanzados, pero no se han identificado translocaciones específicas y recurrentes. Se encuentra pérdida de 10q y anormalidades en p15, p16 y p53.<sup>14</sup>

El pronóstico depende del estadio y en particular del tipo y la extensión de las lesiones de piel y la presencia de enfermedad extracutánea. La supervivencia a 10 años es de 97-98% para pacientes con enfermedad en estadio de parche/placa limitada (menos del 10% de la superficie corporal), 83% para pacientes con enfermedad generalizada en parche/placa (más del 10% de la superficie), 42% para pacientes con estadio tumoral y alrededor del 20% para pacientes con compromiso ganglionar documentado. En caso de afección ganglionar, visceral y transformación a linfoma T de células grandes el curso clínico es agresivo. Los pacientes usualmente fallecen de

compromiso sistémico por la enfermedad o infecciones.<sup>14</sup> Mientras la enfermedad esta limitada a la piel, la terapia local como fototerapia (PUVA), aplicación tópica de mostaza nitrogenada o BCNU o radioterapia son preferidas.<sup>17,18</sup> En estadio de placa limitado, el uso de corticoides tópicos o gel de bexarotene pueden usarse. Los agentes biológicos como interferón alfa y otras citoquinas (p.e. IL-12), retinoides tradicionales y nuevos como Bexarotene, y proteínas de fusión (p.e. denileukin diftitix), se están usando con mayor frecuencia.<sup>17,19</sup> Sin embargo el rol exacto de estos tratamientos solos o en combinación aún esta por establecerse. La quimioterapia combinada se usa en caso de compromiso ganglionar o sistémico o en casos de estadio tumoral diseminado refractario a terapia tópica, pero no debe considerarse en estadio de parche/placa.<sup>19</sup>

Además del tipo clásico se describen variantes clínicas como la bulosa, hiper o hipopigmentada con un comportamiento similar a la forma clásica y no deben considerarse en forma separada. En contraste, la forma foliculotrópica, la reticulosis pagetoide y la piel laxa granulomatosa tienen hallazgos clinicopatológicos diferentes y deben considerarse en forma separada.<sup>5</sup>

**2. SINDROME DE SEZARY (SS):** Se define clásicamente por la triada de eritrodermia, linfadenopatía generalizada y la presencia de células T neoplásicas (células de Sézary) en la piel, nódulos linfáticos y sangre periférica.<sup>20</sup> Recientemente la Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos, recomienda los siguientes criterios: recuento absoluto de células de Sézary de por lo menos 1000 células/mm<sup>3</sup>, demostración de anormalidades del inmunofenotipo (población expandida de células T CD4+, resultando en una tasa de CD4/CD8 mayor de 10, pérdida de uno o todos de los antígenos T CD2, CD3, CD4, CD5); demostración de una clona de células T en la sangre periférica por métodos moleculares o citogenéticos.<sup>20</sup> Es una enfermedad rara

y ocurre exclusivamente en adultos. Se caracteriza por eritrodermia, que puede estar asociada a marcada exfoliación facial, edema y liquenificación, intensamente pruriginosa. También pueden presentarse linfadenopatías, alopecia, onicodistrofia e hiperqueratosis palmoplantar.<sup>20</sup> Los hallazgos histológicos pueden ser similares a los de MF, sin embargo los infiltrados celulares son más monótonos y el epidermotropismo puede estar ausente. En más de un tercio de las biopsias de pacientes con SS clásico, el cuadro histológico puede no ser específico.<sup>21,22</sup> Los ganglios linfáticos comprometidos muestran un infiltrado denso y monótono de células de Sézary con pérdida de la arquitectura normal.<sup>23</sup> La medula ósea puede estar comprometida, pero los infiltrados son a menudo dispersos y predominantemente intersticiales.<sup>24</sup> Las células T neoplásicas tienen un fenotipo CD3+, CD4+, CD8- . Las células de Sézary circulantes a menudo muestran pérdida de CD7 y CD26.<sup>20,22</sup> Existe reordenamiento de los genes del receptor de célula T. La demostración de las células T clonales en sangre periférica se considera un importante criterio diagnóstico permitiendo la diferenciación entre SS y formas benignas de eritrodermia.<sup>20,22</sup> No se han detectado translocaciones cromosómicas recurrentes, pero la presencia de cariotipos complejos es común.<sup>25</sup> Algunos estudios han identificado un patrón consistente de anormalidades cromosómicas en SS, que era casi idéntico a los de MF sugiriendo que ambas entidades representan el mismo espectro de enfermedad con una patogénesis similar.<sup>26</sup> La amplificación cromosómica de JUNB, un miembro del complejo de factor de transcripción AP- involucrado en la proliferación celular y la expresión de citoquinas Th2, han sido identificadas en el SS.<sup>27</sup>

El pronóstico es generalmente pobre, con una sobrevida media entre 2 y 4 años.<sup>17</sup> La sobrevida a 5 años de 52 pacientes con SS incluidos en el registro Alemán

/ Austriaco fue del 24% (Tabla 2).<sup>5</sup> La mayoría de pacientes mueren de infecciones oportunistas debidas a inmunosupresión.<sup>17</sup> La fotoféresis extracorpórea, sola o en combinación con otras modalidades de tratamiento (p. e. Interferón alfa) se ha reportado como tratamiento efectivo de SS y MF eritrodérmica, con tasas de respuesta global de 30-80% y respuesta completa de 14-25%.<sup>28</sup> Esta gran variación reflejaría diferencias en la selección de pacientes y/o uso de terapias concurrentes. La superioridad sugerida de la fotoféresis sobre los regímenes de quimioterapia a bajas dosis no ha sido demostrada por trabajos randomizados.<sup>28</sup> Se han reportado resultados beneficiosos con el uso de interferón alfa, solo o en combinación con PUVA, con tratamiento prolongado con una combinación de dosis bajas de clorambucil (2-4 mg/d) y prednisona (10-20 mg/d) o con metotrexate (5-25mg/semana), pero las respuestas completas son raras. Las terapias dirigidas a la piel como PUVA o esteroides tópicos potentes pueden usarse como adyuvante. Estudios recientes reportan efectos beneficiosos de bexarotene y alemtuzumab (anti-CD52), pero el efecto a largo plazo de estos tratamientos aun no han sido establecidos.<sup>17,29</sup>

### **3. LINFOMA/LEUCEMIA DE CÉLULAS T DEL ADULTO (ATLL)**

Es una neoplasia de células T asociada estrechamente con el virus linfotrópico humano 1 (HTLV-1). Este virus es el primer retrovirus humano asociado a malignidad; ya que todos los pacientes con ATLL tienen anticuerpos contra HTLV-1, las áreas de alta incidencia de ATLL corresponden con las de alta incidencia de portadores de HTLV-1, es capaz de inmortalizar células T humanas *in vitro* y la integración monoclonal del DNA proviral del HTLV-1 se ha demostrado en las células de ATLL.<sup>30</sup> Las lesiones cutáneas son generalmente una manifestación de enfermedad diseminada, sin embargo una forma lentamente progresiva con lesiones

limitadas solo a la piel ha sido descrita.<sup>30,31</sup> La enfermedad es endémica en áreas con una alta prevalencia de HTLV-1, como el sudeste de Japón, el Caribe, América del Sur y partes del África central.<sup>30</sup> En Perú es endémico en zonas de sierra central y sur. ATLL se desarrolla en 1% a 5% de los pacientes seropositivos luego de más de veinte años de infección viral persistente. Clásicamente se distinguen cuatro formas clínicas:<sup>30,31</sup>

- Aguda: leucocitosis, células en flor en sangre periférica, linfadenopatía generalizada, lesiones cutáneas semejantes a las de MF, hepatoesplenomegalia, infiltrados pulmonares intersticiales, hipercalcemia, lesiones líticas en el cráneo y huesos largos e infecciones oportunistas. A pesar del tratamiento intenso, más de la mitad fallecen antes de los 6 meses.
- Linfomatosa: de localización tisular, en particular ganglionar con ausencia de grandes números de células malignas circulantes.
- Smouldering: con pocas células leucémicas circulantes, lesiones cutáneas y compromiso pulmonar; con un curso clínico más indolente.
- Crónica: con presencia de células leucémicas circulantes en número creciente con infiltración de piel, hígado, bazo y pulmón.

Puede ocurrir transformación de las formas crónica y smoldering a la forma aguda puede en cualquier momento de la enfermedad en el 25% de pacientes.

Un estudio demostró la presencia de compromiso cutáneo en más de la mitad de pacientes con ATLL. De 168 casos con manifestaciones cutáneas, 21 pertenecían a la forma aguda, 22 a la crónica, 25 a la linfomatosas y 60 a la smoldering. Estos pacientes se presentaron con placas eritematosas (35,9%), pápulas eritematosas (14,1%), nódulos o tumores (29,7%).<sup>32</sup> En un análisis clinicopatológico de 124 casos de ATLL con manifestaciones cutáneas, el tipo smoldering con

manifestaciones cutáneas mostró un peor pronóstico que en los casos sin manifestaciones cutáneas. En este grupo la forma aguda tuvo una sobrevida de 4 meses, la crónica de 14 meses, la linfomatosa de 7 meses y la smoldering de 16 meses. Dentro del último grupo, los que mostraban un patrón de infiltración cutánea más profundo tuvieron menor sobrevida (14 versus 24 meses). Estos hallazgos llevaron a la conclusión que algunos casos de tipo smoldering con manifestaciones cutáneas específicas deberían ser clasificados dentro en otro grupo de peor pronóstico.<sup>33</sup> Finalmente se distingue el ATLL cutáneo primario como una nueva forma, de difícil diferenciación de la MF, caracterizada por presentar lesiones cutáneas sin compromiso de sangre periférica ni ganglios linfáticos por los menos por 6 meses; distinguiéndose a su vez dos formas clínicas: tumoral y eritematopapular. La presencia de la integración clonal de el DNA proviral del HTLV1 en las biopsias de lesiones cutáneas es de gran valor para el diagnóstico definitivo.<sup>31</sup>

Un estudio en Japón describió las características fisiopatológicas de las lesiones cutáneas de ATLL en 46 pacientes que mostraron integración del DNA proviral del HTLV1, observándose menor sobrevida en comparación con pacientes sin integración del DNA proviral (14 versus 72 meses). De éstos, 21 se presentaron con lesiones nodulares únicas o múltiples, 8 con pápulas múltiples y 17 con eritrodermia. Al analizar la sobrevida, se encontró que aquellos con lesiones papulonodulares tuvieron peor pronóstico. Histológicamente el pronóstico fue peor en pacientes con infiltración nodular o difusa de células de tamaño intermedio a grande en comparación con aquellos que mostraron infiltración perivascular de células de tamaño pequeño a intermedio.<sup>34</sup>

Las lesiones cutáneas muestran un infiltrado superficial difuso de células de tamaño mediano a grande con núcleos pleomórficos o polilobulados que a menudo muestran marcado epidermotropismo. El cuadro histológico puede ser indistinguible de MF: las lesiones cutáneas en la forma smoldering pueden mostrar infiltrados dérmicos dispersos con pocas células atípicas. Las células T neoplásicas expresan un fenotipo CD3+, CD4+, CD8-, CD25.<sup>30,33</sup> Se encuentra reordenamiento del gen del receptor de célula T e integración clonal del DNA proviral del HTLV-1; sin embargo no se han detectado anormalidades cariotípicas específicas, pero se ha encontrado que las variantes más agresivas tenían anormalidades cromosómicas mas complejas. Se han descrito trisomía total o parcial 3, 7, 21, compromiso de los cromosomas 6 y 14, pérdida de cromosomas y pérdida de heterocigosidad de 6q en 50% de la forma aguda.<sup>33</sup>

El principal factor pronóstico es el subtipo histológico. La sobrevida en las formas aguda y linfomatosa varía de 2 semanas a más de un año. Las formas crónica y smouldering tienen un mejor curso clínico y mayor sobrevida, siendo la forma cutánea un grupo intermedio con una sobrevida de 19 meses para la forma tumoral y de aproximadamente 60 meses para la forma eritematopapular. La transformación en la forma aguda o leucémica trae un peor pronóstico.<sup>30,33</sup> En la mayoría de casos se requiere quimioterapia sistémica, sin embargo, los resultados son insatisfactorios, ya que aunque los tratamientos iniciales a menudo resultan en remisiones completas (40%), todos recaen y mueren, usualmente en menos de un año. Se han intentado nuevas alternativas de tratamiento como el uso de quimioterapia de altas dosis seguido de transplante de precursores hematopoyéticos, la combinación de zidovudina e interferón, trióxido de arsénico e interferón, ácido transretinoico o antiangiogénicos.<sup>30,35</sup>

#### **4. DESORDENES LINFOPROLIFERATICOS PRIMARIOS CUTANEOS**

**CD30+:** Son el segundo grupo en frecuencia de LTC, constituyendo el 30% (Tabla 2)<sup>5</sup> e incluyen el Linfoma Cutáneo Anaplásico de Células Grandes, Papulosis Linfomatoide y casos border line, que forman un espectro de enfermedad en el que el criterio histológico solo es insuficiente para diferenciarlas.<sup>36</sup> El examen clínico durante el seguimiento generalmente distinguirá las entidades.

**A. Linfoma Anaplásico de Células Grandes Primario Cutáneo:** Se compone de células grandes con morfología anaplásica, pleomórfica o inmunoblástica y expresión de CD30 por más del 75% sin historia clínica de papulosis linfomatoide, MF u otro tipo de LTC.<sup>5</sup> Afecta primariamente a adultos con predominio en hombres (2-3:1). La mayoría se presenta con nódulos o tumores localizados y a veces pápulas que a menudo se ulceran;<sup>101</sup> son multifocales en alrededor del 20% y pueden mostrar regresión parcial o completa espontáneamente. Frecuentemente se presentan recaídas en piel. La diseminación extracutánea ocurre en 10% y es principalmente a ganglios regionales.<sup>37</sup>

Histológicamente existe un infiltrado difuso, no epidermotrópico de bandas cohesivas de células tumorales CD30+, en la mayoría de casos con morfología característica de células anaplásicas mostrando núcleos redondeados, ovalados o irregulares, con nucleolos prominentes eosinofílicos y abundante citoplasma. Con menos frecuencia (20-25%), tienen una apariencia pleomórfica o inmunoblástica. A menudo se encuentran linfocitos reactivos en la periferie de las lesiones. Las lesiones ulceradas pueden mostrar una histología de papulosis linfomatoide con infiltrado abundante inflamatorio. En esos casos la hiperplasia epidérmica puede ser prominente.<sup>37</sup> Generalmente las células son células T CD4+ activadas con pérdida variable de CD2, CD5 y/o CD3 y expresión frecuente de proteínas citotóxicas



(granzima B, TIA-1, perforina) y algunos casos (<5%) tienen un fenotipo de célula T CD8+. El CD30 debe ser expresado por más del 75% de células T neoplásicas.<sup>38</sup> A diferencia de los linfomas sistémicos CD30+, la mayoría de éstos expresan el antígeno cutáneo linfocitario pero no EMA y ALK (quinasa del linfoma anaplásico), indicadora de la translocación 2,5 ó sus variantes.<sup>7,39</sup> El CD15 es generalmente negativo. La coexpresión de CD56 se observa en casos raros, pero no parece estar asociada a un pronóstico desfavorable. La mayoría de casos muestra reordenamientos de los genes del receptor de la célula T. la translocación t(2;5)(p23;q35) y sus variantes, característica de la forma sistémica, es rara.<sup>39</sup>

El pronóstico es usualmente favorable con una supervivencia a 10 años mayor del 90%. Los que se presentan con lesiones cutáneas multifocales y compromiso ganglionar regional tienen un pronóstico similar al de los pacientes con compromiso cutáneo solamente. No existen diferencias en la presentación clínica, comportamiento y pronóstico entre casos con morfología anaplásica y no anaplásica.<sup>37</sup> La radioterapia o escisión quirúrgica es la primera opción de tratamiento en casos con una lesión solitaria o con pocas lesiones nodulares o tumorales localizadas. Los pacientes que se presentan con lesiones cutáneas multifocales deben tratarse con radioterapia o dosis bajas de metotrexato.<sup>37</sup> En enfermedad extracutánea o curso rápidamente progresivo debe usarse quimioterapia combinada basada en antraciclinas.

**B. Papulosis linfomatoide:** Es una enfermedad cutánea crónica recurrente con lesiones papulonodulares o papulonecróticas con curación espontánea y hallazgos histológicos sugestivos de un linfoma maligno CD30+.<sup>5</sup> Generalmente se presenta en adultos con una edad media de 45 años y una relación varón a mujer de 1.5-:1, pero puede ocurrir también en niños.<sup>37</sup> Se caracteriza por la presencia de lesiones

cutáneas papulares, papulonecróticas y/o lesiones nodulares en diferentes estadios de desarrollo, predominantemente en el tronco y extremidades. Las lesiones cutáneas individuales desaparecen en 3 a 12 semanas y pueden dejar cicatrices superficiales. La duración de la enfermedad varía de meses a más de 40 años. En más del 20% puede ser precedida por, asociada a o seguida por otro tipo de linfoma cutáneo, generalmente MF, Linfoma Cutáneo Anaplásico o Linfoma Hodgkin.<sup>37</sup> El cuadro histológico es variable y se correlaciona con la edad de la lesión cutánea biopsiada. Tres subtipos histológicos (A, B y C) han sido descritos y representan un espectro de hallazgos superpuestos.<sup>36,37</sup> En las lesiones de tipo A se encuentran escasos o pequeños grupos de células grandes multinucleadas a veces con apariencia de Reed-Sternberg CD30+ sumergidas en células inflamatorias. En el tipo C, las lesiones muestran una población monótona de grandes grupos de células T CD30+ con células inflamatorias escasas. El tipo B es menos frecuente (<10%) y se caracteriza por un infiltrado epidermotrópico de células pequeñas atípicas con núcleos cerebriformes similares a los de MF.<sup>37</sup> Las células grandes atípicas de los tipos A y C tienen el mismo fenotipo de las células tumorales en el linfoma cutáneo anaplásico; en el tipo B tienen un fenotipo CD3+, CD4+, CD8- y no expresan CD30.<sup>37</sup> Se detecta reordenamiento del gen del receptor de la célula T en 60 a 70% de lesiones.<sup>101,114</sup> La translocación t (2;5)(p23;q35) no está presente.<sup>40</sup> Tiene un pronóstico excelente. En un estudio reciente de 118 pacientes con papulosis linfomatoide, sólo el 4% desarrolló un linfoma sistémico y el 2% murió a causa de enfermedad sistémica con una media de seguimiento de 77 meses.<sup>37</sup> Los factores de riesgo para el desarrollo de linfoma sistémico son desconocidos.<sup>5</sup> Ya que no se dispone de una terapia curativa y dado que ninguno de los tratamientos disponibles afecta el curso natural de la enfermedad, los beneficios a corto plazo de un

tratamiento activo deben ser evaluados cuidadosamente junto a los potenciales efectos adversos. Dosis bajas de metotrexate oral (5-20 mg/semana) es el tratamiento más efectivo para suprimir el desarrollo de nuevas lesiones cutáneas. Efectos beneficiosos se han reportado con PUVA y quimioterapia tópica, pero luego de la suspensión del tratamiento la enfermedad generalmente recurre en meses o semanas. Sin embargo, en pacientes con relativamente pocas lesiones y no productoras de cicatriz, el seguimiento sin tratamiento activo debería ser considerado.<sup>37</sup>

**5. LINFOMA T PANICULÍTICO:** Es un linfoma T citotóxico caracterizado por la presencia de infiltrados subcutáneos de linfocitos T pequeños, medianos o grandes pleomórficos y macrófagos, predominantemente afectando las piernas y a menudo complicadas con síndrome hemofagocítico.<sup>5</sup> Estudios recientes sugieren que existen por lo menos dos grupos de linfoma T paniculítico con histología, fenotipo y pronóstico diferentes. Los casos con un fenotipo  $\alpha/\beta+$  son usualmente CD89+ están restringidos al tejido subcutáneo (sin compromiso dérmico o epidérmico) y a menudo son indolentes. En contraste, los del fenotipo  $\gamma/\delta$  (25%), son típicamente CD4 -, CD8 - y a menudo coexpresan CD56; los infiltrados neoplásicos no están confinados al tejido subcutáneo y pueden comprometer la epidermis o dermis y tienen invariablemente un mal pronóstico.<sup>41,42</sup> En la clasificación WHO-EORTC el término de linfoma T paniculítico se usa para los casos con fenotipo  $\alpha/\beta+$  mientras que los casos con fenotipo  $\gamma/\delta+$  están incluidos en la categoría de linfoma cutáneo T  $\gamma/\delta$ .<sup>5</sup>

Ocurre en adultos y en niños, y ambos sexos son afectados por igual. Generalmente se presenta con lesiones solitarias o múltiples nódulos y placas que pueden comprometer las piernas o pueden estar más diseminadas. La ulceración es rara. Los síntomas sistémicos como fiebre, fatiga y baja de peso pueden estar presentes. Puede complicarse con síndrome hemofagocítico que generalmente se

acompaña de un curso rápidamente progresivo; sin embargo es menos común que en linfomas cutáneos  $\gamma/\delta$  con lesiones paniculíticas. La diseminación a extracutánea es rara.<sup>41,42</sup>

Histológicamente, se observan infiltrados subcutáneos simulando paniculitis, mostrando células T pequeñas, medianas o a veces grandes, pleomórficas con núcleos hipercromáticos y frecuentemente muchos macrófagos. La epidermis y dermis generalmente no están comprometidas.<sup>16</sup> Es frecuente la cariorrexis y citofagocitosis. En los estadios iniciales los infiltrados neoplásicos pueden tener poca atipia y un infiltrado inflamatorio abundante que puede ser predominante.<sup>42,43</sup> Muestra un fenotipo de célula T  $\alpha/\beta+$ , CD3+, CD4-, CD8+ con expresión de proteínas citotóxicas. El CD30 y CD56 son raros.<sup>41,42</sup> Las células T neoplásicas muestran reordenamiento clonal de TCR. No se han identificado anomalías genéticas específicas. VEB está ausente.<sup>41</sup>

En contraste con reportes previos indicando que los pacientes con linfoma T paniculítico tienen un pobre pronóstico, estudios recientes sugieren que muchos pacientes con Linfoma T Paniculítico (con fenotipo CD8+,  $\alpha/\beta+$ ) tienen un curso clínico recurrente pero sin diseminación extracutánea o desarrollo de hemofagocitosis.<sup>42</sup> Basados en los pocos reportes publicados en los que un adecuado fenotipo fue desarrollado, la supervivencia a 5 años de esos pacientes es de alrededor del 80%<sup>32</sup>, lo que es consistente con los datos presentados en la Tabla 2.<sup>5</sup> Los pacientes han sido generalmente tratados con quimioterapia basada en antraciclinas y radioterapia.<sup>41,42,43</sup> Sin embargo, estudios recientes sugieren que muchos pueden ser controlados por mucho tiempo con corticoides sistémicos.<sup>42</sup>

**6. LINFOMA T/NK EXTRANODAL TIPO NASAL:** Es un linfoma casi siempre VEB+, conformado por células pequeñas medianas o grandes, con fenotipo NK o

más raramente de linfocito T citotóxico. La piel es el segundo sitio más frecuente de compromiso luego de la cavidad nasal/nasofaringe y puede ser una manifestación primaria o secundaria de la enfermedad.<sup>5</sup> Debido a que ambos grupos muestran una conducta clínica agresiva y requieren el mismo tipo de tratamiento, la distinción entre compromiso cutáneo primario y secundario no parece ser útil para esta categoría.<sup>41,44</sup> Los pacientes son generalmente adultos, con predominio del sexo masculino. Este linfoma es más común en Asia, América Central y América del Sur. La presentación es con múltiples placas o tumores preferentemente en tronco y extremidades, o en el caso del linfoma T/NK nasal, con tumoración en la línea media facial destructiva, previamente llamada granuloma letal de la línea media.<sup>44,44,46,47</sup> La ulceración es común y también pueden presentarse síntomas sistémicos y en algunos casos síndrome hemofagocítico. Está estrechamente relacionada a la leucemia de células NK.<sup>46,47</sup> Se encuentran infiltrados densos que comprometen la dermis y a menudo el tejido subcutáneo y en ocasiones puede mostrar epidermotropismo. El angiocentrismo y la angiodestrucción están acompañados a menudo por extensa necrosis.<sup>45</sup> Tiene un amplio espectro citológico que va de células pequeñas a grandes, en la mayoría de casos consistente de células de tamaño intermedio con núcleos irregulares u ovalados, cromatina moderadamente densa y citoplasma pálido. En algunos casos un infiltrado inflamatorio prominente de linfocitos pequeños, histiocitos, células plasmáticas y eosinófilos puede observarse.<sup>45,46</sup> Las células neoplásicas expresan CD2, CD56, CD3ε citoplasmático y proteínas citotóxicas (TIA-1, granzima B, perforina), pero carecen de CD3 de superficie.<sup>47</sup> En casos raros CD56-, la detección de VEB por hibridación in situ y expresión de proteínas citotóxicas se requieren para el diagnóstico.<sup>3</sup> LMP-1 no es expresado de forma consistente. El receptor de la célula T está usualmente en configuración de la línea

germinal, pero puede mostrar reordenamientos en tumores con fenotipo citotóxico. VEB esta expresado en casi todos, sugiriendo un rol patogénico.<sup>45</sup>

Es un tumor altamente agresivo con una sobrevida media de menos de 12 meses.<sup>45,46</sup> El factor más importante en predecir un pobre pronóstico es la presencia de compromiso extracutáneo el diagnóstico. En pacientes con sólo compromiso cutáneo se reporta una sobrevida media de 27 meses comparada con 5 meses para pacientes con enfermedad extracutánea.<sup>46</sup> Los casos CD30+, CD56+ reportados como de mejor pronóstico serían en realidad ejemplos de linfoma cutáneo anaplásico con coexpresión de CD56.<sup>5</sup> La quimioterapia sistémica es la primera opción de tratamiento, pero los resultados son desalentadores.<sup>46</sup>

El linfoma T cutáneo hidroa-like es un tipo raro de linfoma asociado a VEB de células T citotóxicas que afecta a niños casi exclusivamente en Latinoamérica y Asia. Los pacientes se presentan con una erupción papulovesicular, particularmente en la cara y extremidades superiores (áreas de exposición solar). El pronóstico es malo.<sup>48</sup>

## **7. LINFOMA T PERIFERICO PRIMARIO CUTANEO NO ESPECIFICADO**

En la clasificación WHO representa un grupo heterogéneo que incluye todas las neoplasias de células T que no encajan en ninguna de las categorías anteriormente definidas. Estudios recientes han sugerido que el Linfoma CD8+ Epidermotrópico, el Linfoma Cutáneo de Células T gamma-delta y el Linfoma Cutáneo Primario de Células T CD4+ Pequeñas-Intermedias, pueden ser clasificadas en forma provisional como entidades separadas. Las demás entidades se incluirían en el grupo de Linfoma T no Especificado. En todos los casos debe descartarse el diagnóstico de MF.<sup>5</sup>

**A. Linfoma T Citotóxico agresivo primario cutáneo CD8+:** Se caracteriza por la proliferación epidermotrópica de linfocitos T CD8+ y curso clínico agresivo.<sup>16</sup> La

diferenciación de otros tipos de LTC que expresan el fenotipo citotóxico CD8+ (más del 50% de pacientes con Reticulosis Pagetoide y casos raros de MF, Papulosis Linfomatoide y Linfoma Cutáneo Anaplásico) se basa en la presentación y curso clínico.<sup>16</sup> En estas últimas condiciones no se encuentra diferencia en el curso clínico o en el pronóstico entre los CD4+ y CD8+. Se encuentran pápulas localizadas o diseminadas, nódulos y tumores con ulceración central y necrosis o por parches y placas superficiales hiperqueratósicos.<sup>16,41</sup> Además pueden comprometer sitios viscerales como pulmón, testículo, sistema nervioso central y mucosa oral, pero los ganglios linfáticos están a menudo respetados.<sup>16</sup> Histológicamente se muestra una epidermis acantótica o atrófica, queratinocitos necróticos, ulceración y un grado variable de espongirosis, a menudo con formación de vesículas.<sup>16,41</sup> El epidermotropismo es a menudo pronunciado, variando desde una distribución lineal hasta un patrón pagetoide a través de la epidermis. La invasión y destrucción de los anexos se observa con frecuencia, también pueden presentarse angiocentrismo y angiodestrucción. Las células tumorales son de tamaño pequeño-intermedio o mediano-grande con núcleos pleomórficos o blásticos.<sup>16</sup> Tienen un fenotipo beta F1+, CD3+, CD8+, granzima B+, perforina+, TIA-1+, CD45RA+, CD45RO-, CD2-, CD4-, CD5-, CD7-/+.<sup>11,16,25</sup> El VEB está generalmente ausente.<sup>16</sup> Las células T neoplásicas muestran reordenamientos genéticos del TCR. No se han descrito anomalías genéticas específicas.<sup>16</sup> Tienen un curso clínico agresivo con una supervivencia media de 32 meses,<sup>25</sup> sin diferencia en la supervivencia entre casos con morfología de células pequeñas o grandes.<sup>49</sup> Generalmente es tratado con quimioterapia combinada basada en antraciclinas.

**B. Linfoma T cutáneo gamma/delta:** Conformado por la proliferación clonal de células T maduras activadas gamma/delta con un fenotipo citotóxico. Incluye casos

previamente incluidos en el grupo de Linfomas T Paniculíticos. Una condición similar y probablemente relacionada puede presentarse en forma primaria en mucosas.<sup>50</sup> Se presenta con placas diseminadas y/o nódulos o tumores ulceronecróticos, particularmente en las extremidades, pero otros lugares pueden también estar afectados;<sup>50,51,52</sup> sin embargo el compromiso ganglionar o de médula ósea es raro. Puede ocurrir síndrome hemofagocítico.<sup>52</sup>

Tres patrones mayores histológicos pueden estar presentes en la piel: epidermotrópico, dérmico y subcutáneo. A menudo más de un patrón histológico está presente en el mismo paciente en diferentes especímenes de biopsia o en un mismo espécimen.<sup>52</sup> Las células neoplásicas generalmente son de tamaño intermedio a grande con cromatina condensada. Células blásticas grandes con núcleos vesiculares y nucleolos prominentes son frecuentes, a menudo con angioinvasión.<sup>52</sup> Característicamente tienen un fenotipo beta F1-, CD3+, CD2+, CD5-, CD7+/-, CD56+ con fuerte expresión de proteínas citotóxicas. La mayoría de los casos carecen de CD4 y CD8, aunque algunos pueden expresar CD8.<sup>52</sup> Las células muestran reordenamiento de el gen gamma del TCR. El gen beta puede estar reordenado o eliminado, pero no está expresado. VEB es usualmente negativo.<sup>50,52</sup>

La mayoría de los pacientes tiene una enfermedad agresiva resistente a la quimioterapia combinada y/o radioterapia.<sup>50,51,52</sup> En una serie reciente de 33 pacientes se describe una supervivencia media de 15 meses.<sup>31</sup> Este estudio mostró una tendencia a menor supervivencia para pacientes con compromiso de la grasa subcutánea en comparación con los pacientes que no lo presentaron. El tratamiento es con quimioterapia combinada, pero los resultados son desalentadores.

**C. Linfoma T Cutáneo de Células Pequeñas/Intermedias pleomórficas CD4+:** Se define por un predominio de células T pleomórficas de tamaño pequeño a intermedio



CD4+ sin presencia o historia de parches y placas típicas de MF y en la mayoría de casos con curso clínico favorable.<sup>7</sup> Se presentan con un a placa o tumor solitario, generalmente en la cara, el cuello o la parte superior del tronco. Con menor frecuencia, puede presentarse con múltiples pápulas, nódulos o tumores.<sup>49</sup> Histológicamente se encuentran infiltrados densos, difusos o nodulares en la dermis con tendencia a infiltrar el tejido subcutáneo. Pueden presentar focalmente epidermotropismo. Existe un predominio de las células T pleomórficas de tamaño pequeño/intermedio. Una pequeña proporción (<30%) de células grandes pleomórficas puede estar presente.<sup>49</sup> Por definición estos linfomas tienen un fenotipo CD3+, CD4+, CD8-, CD30- , algunas veces con pérdida de los marcadores pan T. Las proteínas citotóxicas generalmente no están expresadas. Los genes TCR generalmente están reordenados.<sup>49</sup> No se han identificado anormalidades citogenéticas consistentes. La demostración de un fenotipo aberrante de celia T y la clonalidad son criterios útiles para diferenciarlos de pseudolinfomas, que también se pueden presentar con placas o nódulos solitarios.<sup>53</sup>

Tienen una sobrevida estimada a 5 años de aproximadamente 60-80%.<sup>5,7,9,49</sup> (Tabla 2). En forma particular, los casos que se presentan con una lesión solitaria o lesiones cutáneas localizadas parecen tener un pronóstico excelente.<sup>49</sup> En pacientes con lesiones cutáneas solitarias localizadas, la escisión quirúrgica o la radioterapia son de elección. La ciclofosfamida como agente único y el interferón alfa se han reportado efectivos en pacientes con enfermedad cutánea mas diseminada.<sup>49</sup> Sin embargo, el tratamiento optimo de este grupo no esta bien definido.<sup>5</sup>

## **8. LINFOMA T PERIFERICO PRIMARIO CUTANEO NO ESPECIFICADO:**

Se mantiene esta denominación para aquellas entidades que no encajan en las anteriores descritas.<sup>5</sup> Los pacientes son generalmente adultos, que se presentan con

lesiones solitarias o localizadas, pero más frecuentes generalizadas, nódulos o tumores.<sup>7,9,49</sup> No se ha reportado predilección por un sitio en especial. Las lesiones cutáneas muestran infiltrados nodulares o difusos con número variable de células T de tamaño intermedio a grandes pleomórficas. El epidermotropismo es muy tenue o ausente. Las células neoplásicas grandes representan por lo menos el 30% de toda la población de células tumorales.<sup>49</sup> La mayoría de casos muestran un fenotipo T aberrante CD4+ con pérdida variable de los antígenos pan T. la tinción de CD30 es negativa o restringida a escasas células tumorales. Existen raros casos con coexpresión de CD56. La expresión de proteínas citotóxicas es rara.<sup>49</sup> El tratamiento es en base a quimioterapia combinada.

El pronóstico es generalmente malo con una sobrevida a 5 años menor del 20%.<sup>5,7,9,49</sup> (Tabla 2). No existe diferencia estadística en la sobrevida entre casos que se presentan con lesiones solitarias o localizadas y aquellos con lesiones diseminadas.<sup>49</sup>

**A. Linfoma CD4+/CD56+ Hematodérmico (Linfoma NK Blástico):** En la clasificación WHO fue incluido como una neoplasia clínicamente agresiva con una alta incidencia de compromiso cutáneo y riesgo de diseminación leucémica. La apariencia citológica de blasto y la expresión de CD56 inicialmente sugirió un origen en células NK precursoras.<sup>8</sup> Estudios mas recientes sugieren que las células neoplásicas derivan de un precursor plasmocitoide dendrítico.<sup>54</sup> Comúnmente se presenta en la piel con nódulos o tumores múltiples o solitarios con o sin compromiso extracutáneo concurrente.<sup>55</sup> Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen compromiso ganglionar o de medula ósea al diagnóstico. La mayoría de pacientes que se presentan con sólo lesiones cutáneas rápidamente desarrollan

compromiso de medula ósea, sangre periférica, ganglios linfáticos y sitios extranodales.<sup>46,55</sup>

Se encuentran infiltrados no epidermotrópicos, monótonos de células de tamaño intermedio con cromatina finamente dispersa y nucleolo indistinguible, simulando linfoblastos o mieloblastos. Las células tienen citoplasma difuso y las figuras mitóticas son frecuentes; las células inflamatorias están ausentes. Generalmente no han necrosis ni angiainvasión.<sup>8,55</sup> Generalmente son CD4+, CD56+, CD8-, CD7 +/-, CD2-/+ , CD45RA+, pero no expresan CD3 de superficie o citoplasmático ni proteínas citotóxicas.<sup>8,55</sup> TdT y CD68 pueden ser positivos. Desde que las neoplasias linfoblásticas y mieloblásticas pueden también ser CD56+, las tinciones de CD3 y mieloperoxidasa deben ser siempre realizadas para excluir estas entidades.<sup>8</sup> Las células expresan CD123 y TCL1, las que sostienen la relación con células plasmocitoides dendríticas.<sup>56</sup> Los genes del receptor de la célula T están en configuración de línea germinal. Las células tumorales son negativas para VEB.<sup>55</sup>

Es una enfermedad agresiva con pobre pronóstico, con una sobrevida media de 14 meses.<sup>46,55</sup> El tratamiento con quimioterapia sistémica usualmente produce remisión completa pero la regla es la recaída temprana que no responde a quimioterapia. No existe diferencia en la sobrevida entre pacientes que se presentan con lesiones cutáneas con o sin enfermedad extracutánea. Estudios recientes sugieren que los pacientes pueden ser mejor tratados con regimenes usados en leucemias agudas.<sup>46</sup>

## **LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS B**

Los Linfomas Cutáneos de Células B representan un subtipo clínico e histopatológico diferente de los linfomas extranodales cutáneos. Representan cerca del 25 % de los LC.<sup>5</sup>

**1. LINFOMA MARGINAL B PRIMARIO CUTANEO:** Es un linfoma indolente conformado por células B pequeñas incluyendo células marginales, células linfoplasmocitoides y plasmáticas. Incluye casos previamente designados como inmunocitoma primario cutáneo y casos de hiperplasia linfoide folicular cutánea con células plasmáticas monotípicas. Casos excepcionales de plasmocitoma primario cutáneo sin mieloma múltiple de base (plasmocitoma extramedular de la piel) muestran considerable superposición con esta entidad y están incluidos en esta categoría. Se considera como parte de un amplio grupo de linfoma marginal extraganglionar que compromete las mucosas (linfomas MALT).<sup>5</sup> En la mayoría de casos se presenta con lesiones rojas a violáceas, papulosas, placas o nódulos localizados preferencialmente en el tronco o extremidades, especialmente en los brazos. La presentación con lesiones multifocales en piel es frecuente, la ulceración es rara. Tiende a recurrir en la piel, pero la diseminación a lugares extracutáneos es rara.<sup>57</sup> En algunos casos se observa resolución espontánea de las lesiones en la piel. Se ha reportado asociación con la infección por *B. burgdorferi* en un minoría significativa de casos europeos, pero no en asiáticos ni en Estados Unidos.<sup>57,58</sup>

Se encuentran infiltrados nodulares a difusos con respeto de la epidermis. Los infiltrados están compuestos de linfocitos pequeños, células B de la zona marginal, células linfoplasmáticas mezcladas con pequeñas cantidades de células similares a centroblastos o inmunoblastos y muchas células T reactivas. Con frecuencia se observan centros germinales reactivos y pueden estar rodeados por células de tamaño pequeño a intermedio con núcleos irregulares, nucleolos inconspicuos y abundante citoplasma pálido (células B de la zona marginal). A menudo células plasmáticas monotípicas se encuentran en la periferia de los infiltrados y la dermis superficial debajo de la epidermis.<sup>57</sup> Inclusiones intranucleares o intracitoplasmáticas PAS+

pueden estar presentes en casos con predominio de células linfoplasmáticas. Raramente se observa transformación a Linfoma de Células Grandes B Difuso, pero puede observarse en algunos casos un incremento relativo en el número de células grandes transformadas.<sup>5</sup> Las células B de la zona marginal expresan CD20, CD79a y bcl-2, pero son negativos para CD5, CD10 y bcl-6, que pueden ser útiles para diferenciarlos del linfoma folicular primario cutáneo. Las células reactivas centrogerminales son típicamente bcl6+, CD10+ y bcl-2-. Las células plasmáticas expresan CD138 y CD79a, pero generalmente no CD20, y muestran expresión monotípica citoplasmática de cadenas ligeras de inmunoglobulinas.<sup>59</sup> Se observan reordenamientos clonales de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas (IGH). Estudios recientes sugieren la presencia de t(14;18)(q32;q21) en el gen de IGH en el cromosoma 14 y del gen MLT en el cromosoma 18 en una proporción de estos linfomas.<sup>60</sup> Sin embargo otras translocaciones observadas en linfomas MALT gástricos como t(11;18)(q21;q21) y t(1;14)(p22;q32) no han sido descritas.<sup>144</sup>

El pronóstico es excelente con una supervivencia a los 5 años cercana al 100%<sup>134</sup>(Tabla 2).<sup>5</sup> Los pacientes con lesiones solitarias o con poca extensión pueden ser tratados con radioterapia o escisión quirúrgica. En pacientes con infección sistémica por *B. burgdorferi*, el uso de antibióticos sistémicos debe ser probado primero.<sup>58</sup> Para pacientes con lesiones multifocales el uso de clorambucil o la administración intralesional o subcutánea de interferón alfa puede producir respuesta completa en aproximadamente 50%. Resultados bastante buenos se han obtenido con rituximab sistémico o intralesional.<sup>62,63</sup> En pacientes con recaídas frecuentes en piel los corticoides tópicos o intralesionales o una estrategia expectante pueden considerarse.<sup>62</sup>

**2. LINFOMA CENTROFOLICULAR PRIMARIO CUTANEO:** Representa la proliferación maligna de las células del centro germinal, con presencia de centrocitos y centroblastos limitado a la piel.<sup>2</sup> Tiene una presentación clínica característica con placas y tumores solitarios o agrupados, preferencialmente localizados en la nuca o la frente o en el tronco y raramente en las piernas. Particularmente en el tronco estos tumores pueden estar rodeados de pápulas eritematosas y placas ligeramente induradas, que pueden preceder el desarrollo de lesiones tumorales por meses o años. En el pasado, los linfomas con esta típica presentación en la espalda eran llamados “reticulohistiocitoma del dorso” o “linfoma de Crosti”.<sup>64</sup> La presentación con lesiones multifocales se observa en una minoría de pacientes, pero no se asocia con el pronóstico. Sin tratamiento, las lesiones de la piel pueden aumentar a través de los años, aunque la diseminación extracutánea es rara.<sup>65,66</sup> Muestra infiltrados nodulares a difusos con respecto casi constante de la epidermis. El cuadro histológico es variable, lo que se relaciona en forma primaria con la edad y la tasa de crecimiento de la lesión biopsiada, así como de la localización.<sup>64</sup> Las lesiones pequeñas y tempranas contienen una mezcla de centrocitos, relativamente pocos centroblastos y muchas células T reactivas. Los centrocitos grandes, a menudo multilobulados, son un hallazgo común. Las células B neoplásicas grandes pueden tener una apariencia de fibroblastos. En lesiones pequeñas y/o tempranas puede observarse un patrón folicular; con presencia de células malignas centrofoliculares bcl-6+ en un fondo de células dendríticas foliculares CD21+ o CD35+ sin presencia de macrófagos y usualmente con la zona del manto reducida o ausente.<sup>67</sup> Con progresión a lesiones tumorales, las células B neoplásicas aumentan en número y tamaño, mientras que el número de células T reactivas gradualmente se reduce.<sup>64</sup> Las estructuras foliculares ya no son visibles, excepto por la presencia de ocasionales células foliculares

dendríticas CD21+ o CD35+. Las lesiones cutáneas tumorales generalmente muestran una población monótona de células grandes centrofoliculares, generalmente centrocitios grandes y células multilobuladas y en casos raros células con forma de huso, con una mezcla variable de centroblastos e inmunoblastos, usualmente con un componente estromal prominente.<sup>65</sup> Las células neoplásicas expresan los antígenos de célula B CD20 y CD79a y pueden mostrar tinción monotípica para inmunoglobulinas de superficie. Sin embargo, la ausencia de sIg es común en lesiones tumorales con una población difusa de células centrofoliculares grandes.<sup>2</sup> Consistentemente expresan bcl-6. Se observa expresión de CD10 en casos con patrón folicular, pero no es común en pacientes con linfoma cutáneo folicular con crecimiento difuso.<sup>59</sup> Las tinciones para CD5 y CD34 son negativas. A diferencia de los linfomas foliculares cutáneos secundarios, no expresan bcl-2<sup>67,68</sup> y MUM-1/IRF4 es negativo.<sup>69</sup> Se encuentran reordenamientos clonales de los genes de inmunoglobulinas. Se ha demostrado hipermutación somática de los genes de cadenas ligeras.<sup>70</sup> No se encuentra la t(14;18), que es característica en los linfomas foliculares sistémicos y en una proporción de linfomas de células grandes B difuso sistémicos.<sup>68</sup> Se ha reportado activación de los genes supresores p15 y p16 por promotores de hipermetilación en el 10 y 30% de casos respectivamente<sup>71</sup> y se han identificado imbalances cromosómicos por análisis de hibridación genómica comparativa en una minoría de casos pero no se ha distinguido un patrón consistente.<sup>72</sup> Sin tomar en cuenta el patrón de crecimiento (folicular o difuso), el número de blastos o la presencia de enfermedad cutánea localizada o multifocal, tienen un pronóstico excelente con una supervivencia a 5 años mayor del 95%<sup>7,9,10,65,67</sup> (Tabla 2). Un estudio reciente sugiere que la expresión fuerte de bcl-2 en linfomas foliculares cutáneos con una histología de células grandes B difuso se asocia a

pronóstico desfavorable.<sup>73</sup> En pacientes con lesiones cutáneas escasas, la radioterapia es el modo preferido de tratamiento, incluso en casos con predominio de células grandes hendidas.<sup>65,66,73,74</sup> Las recaídas cutáneas, se observan en 20% de pacientes, no indican progresión de enfermedad y pueden ser tratadas con radioterapia sola. La quimioterapia a base de antraciclinas se requiere sólo en pacientes con enfermedad cutánea extensa, tumores grandes y aquellos que desarrollan enfermedad extracutánea.<sup>65,67</sup> Estudios recientes reportan efectos beneficiosos de la administración sistémica o intralesional de Rituximab en series pequeñas, pero los efectos a largo plazo aún no han sido determinados.<sup>75</sup>

### **3. LINFOMA PRIMARIO CUTANEO DE CELULAS GRANDES B DIFUSO**

**DE LA PIERNA:** Se presenta con lesiones en la parte distal de las piernas, aunque pueden observarse lesiones con morfología similar y fenotipo en otras zonas del cuerpo.<sup>5</sup> Predomina en pacientes de edad avanzada, particularmente mujeres. Las lesiones tumorales son de rápido crecimiento, coloración rojiza o azulada en una o ambas piernas.<sup>65,76</sup> En contraste con los linfomas foliculares, éstos tienden a presentar diseminación extracutánea con mas frecuencia y tienen un pronóstico más desfavorable.<sup>65</sup> Histológicamente se encuentran infiltrados difusos, que a menudo se extienden al tejido celular subcutáneo y generalmente están conformados por una población monótona de bandas confluentes de centroblastos e inmunoblastos. Con frecuencia se observan figuras mitóticas. Se nota ausencia de células B pequeñas y las células T reactivas son relativamente pocas y a menudo confinadas a las áreas perivasculares.<sup>65</sup> Las células B neoplásicas expresan sIg y/o cIg monotípicas y los antígenos asociados de células B CD20 y CD79a. En contraste con el grupo anterior, el linfoma de la pierna muestra fuerte expresión de bcl-2, aunque en casos no localizados en la pierna.<sup>59,73,76</sup> Bcl-6 está expresado en la mayoría de casos, mientras



que CD10 está generalmente ausente.<sup>59</sup> A diferencia del linfoma folicular primario cutáneo, la mayoría expresan MUM-1/IRF4.<sup>69</sup> La translocación t(14;18) está ausente, aunque la expresión fuerte de bcl-2 es común, la que puede resultar de amplificación genética.<sup>76</sup> La inactivación de los genes supresores tumorales p15 y p16 por hipermetilación se ha detectado en el 11 y 44% respectivamente.<sup>71</sup> Se han identificado imbalances cromosómicos en más del 85% de pacientes con ganancia de 18q y 7p y pérdida de 6q como los hallazgos más frecuentes.<sup>72</sup>

La supervivencia a 5 años de los 78 pacientes incluidos en el estudio alemán fue del 55% (Tabla 2).<sup>5</sup> El pronóstico es peor para los casos que se presentan en la pierna en comparación con otros sitios. La presencia de lesiones cutáneas múltiples al momento del diagnóstico es un factor de riesgo adverso significativo. En un estudio reciente, los pacientes que se presentan con un tumor único en la piel de una pierna tuvieron una supervivencia a 5 años del 100%, mientras que pacientes que se presentan con lesiones cutáneas múltiples en una o ambas piernas tuvieron una supervivencia a 5 años de 45% y 36% respectivamente.<sup>65</sup> Deben tratarse con quimioterapia combinada basada en antraciclinas. En pacientes que se presentan con un único tumor cutáneo la radioterapia puede considerarse.<sup>65</sup> La administración sistémica de rituximab ha probado ser efectiva en algunos pacientes, pero la data de seguimiento a largo plazo no está disponible y el lugar del rituximab en el tratamiento de esta entidad como agente simple o en combinación con quimioterapia sistémica aun no ha sido establecida.<sup>75</sup>

#### **4. LINFOMA DE CELULAS GRANDES B DIFUSO PRIMARIO CUTANEO,**

**OTRO:** Se refiere a casos raros de Linfomas de Células Grandes B que se originan en la piel que no pertenecen a los grupos anteriores. Los casos incluyen variantes morfológicas del linfoma de células grande B difuso, como los subtipos Anaplásico o

Plasmablástico o Linfoma B Rico en Células T e Histiocitos.<sup>5</sup> Esos casos son generalmente una manifestación cutánea de un linfoma sistémico. Los Linfomas Plasmablásticos se ven casi exclusivamente en el contexto de infección por HIV u otras inmunodeficiencias.<sup>77,78</sup> Casos raros de Linfoma B Rico en T e Histiocitos primario cutáneo, caracterizados por la presencia de células grandes B escasas en un fondo de numerosas células T reactivas se han reportado.<sup>79</sup> Clínicamente muestran similitud con los grupos anteriores. Se presentan con lesiones en la cabeza, tronco o extremidades y pueden de hecho representar un infiltrado exagerado de células T en asociación con otras formas de LCB. A diferencia de sus contrapartes ganglionares parecen tener un pronóstico excelente.<sup>79</sup> Además raros casos de Linfoma B Intravascular primario cutáneo debe ser incluido en esta categoría.

**A. Linfoma de células grandes B intravascular:** Es un subtipo bien definido de linfoma de células grandes B caracterizado por la acumulación de células neoplásicas B en el interior de los vasos sanguíneos. Estos linfomas en forma preferente afectan el sistema nervioso central, los pulmones y la piel y se acompañan por lo general de un mal pronóstico. Los pacientes a menudo se presentan con enfermedad diseminada, pero se han descrito casos con compromiso de piel. Clínicamente se presenta con placas y parches violáceos o lesiones cutáneas telangiectásicas usualmente en las piernas y el tronco. Los pacientes que sólo se presentan con lesiones cutáneas parecen tener una mejor sobrevida que los otros tipos de presentación clínica, con una sobrevida global a 3 años de 56% versus 22%.<sup>79</sup> Histológicamente se observan dilataciones de los vasos sanguíneos en la dermis y tejido subcutáneo, los que están llenos de células B neoplásicas. Estas células pueden ocluir vénulas, capilares y arteriolas. El tratamiento con quimioterapia combinada es de elección, incluso en pacientes que representan con enfermedad limitada a la piel.<sup>79</sup>

**b. FORMULACION DEL PROBLEMA:**

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de Linfoma Primario Cutáneo atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de 1997 a 2006?

**c. OBJETIVOS:**

**1. OBJETIVO GENERAL:**

Determinar las principales características clínicas de los pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo primario atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 1997 – 2006

**2. OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

1. Determinar la frecuencia relativa de los distintos tipos de linfoma primario cutáneo Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 1997 – 2006.
2. Determinar características como edad, sexo, lugar de procedencia, estadio clínico al diagnóstico, presencia de síntomas B, valores de DHL, Zubrod y esquemas de tratamiento recibidos de los pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 1997 – 2006.
3. Aplicar la clasificación de consenso WHO/EORTC de linfomas cutáneos a la data local para de tal manera identificar con mayor precisión las diferentes entidades y ahondar aun m as en el reconocimiento de nuevas entidades o formas clínicas recientemente reconocidas, como el Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto, variedad Cutánea.

#### **d. JUSTIFICACION E IMPORTANCIA:**

La nueva clasificación WHO-EORTC de los linfomas cutáneos es el desarrollo, como ha sido revisado, de un consenso que contribuye a realizar un diagnóstico más uniforme así como a administrar tratamiento uniforme a los pacientes afectados con este tipo de enfermedad.

En nuestro medio, por características epidemiológicas, como la presencia de agentes virales en forma endémica, como el HTLV1 y el VEB, es de suponer que la frecuencia de algunos tipos específicos de linfomas, habiéndose observado, por ejemplo, tratándose de linfomas en general, mayor frecuencia relativa de Linfomas T en relación a estadísticas europeas o americanas, acercándonos tal vez más a las poblaciones asiáticas.

En el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, se estudiaron 327 pacientes con diagnóstico de linfoma no hodgkin, encontrándose que el 26% correspondían a Linfomas de Células T<sup>13</sup> en comparación con un 15% aproximado de otras áreas geográficas.

Teniendo en cuenta que no existen estudios nacionales que incluyan específicamente a los linfomas con compromiso cutáneo primario y sus características clínicas en un medio como el nuestro con las características epidemiológicas mencionadas, es de suponer que los tipos de linfomas asociados a agentes virales deberían ser mas frecuentes. Teniendo en cuenta que no se han realizado trabajos en este sentido en nuestro medio es que se plantea realizar el presente proyecto para en primer lugar conocer nuestra realidad en relación a la frecuencia relativa de cada uno de los tipos de linfoma cutáneo en el contexto de la nueva clasificación WHO/EORTC.

## CAPITULO III

### METODOLOGIA

#### 1. TIPO DE ESTUDIO:

El presente corresponde a un estudio de tipo descriptivo.

#### 2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de Linfoma Cutáneo atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 1997 a 2006.

##### Criterios de inclusión y exclusión

##### a. Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo que hayan iniciado la enfermedad más allá de los 18 años durante el periodo señalado.

##### 2. Criterios de exclusión:

- Pacientes con historia clínica perdida
- Pacientes con compromiso cutáneo secundario por enfermedad linfoproliferativa.

#### 3. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

##### **Características clínicas de los pacientes:**

**A. Edad:** - Indicador: edad cumplida en años registrada en la historia clínica

- Instrumento: Ficha de recolección de datos

- Unidad de medida: años

**B. Sexo:** - Indicador: sexo fenotípico registrado en historia clínica

- Instrumento: Ficha de recolección de datos

- Unidad de medida: femenino / masculino

### **C. Diagnóstico histológico:**

- Definición: tipo histológico según la clasificación de linfomas cutáneos WHO/EORTC

- Indicador: diagnóstico histopatológico registrado en historia clínica.

- Instrumento: Ficha de recolección de datos

- Unidad de medida: micosis fungoide y sus variantes, síndrome de Sezary, ATLL, linfoma subcutáneo paniculítico, linfoma T/NK extranodal tipo nasal, linfoma T primario cutáneo no especificado, linfoma primario B marginal, linfoma B cutáneo centrofolicular, linfoma B cutáneo de células grandes B de la pierna, linfoma B cutáneo de células grandes B, otro y neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (ya definidos).

### **D. Estadío clínico al diagnóstico**

- Indicador: estadio clínico registrado en historia clínica.

- Instrumento: Ficha de recolección de datos

- Unidad de medida: estadios I, II, III, IV

### **E. Presencia de síntomas B**

- Definición: presencia de síntomas sistémicos como fiebre, sudoración o baja de peso no explicables por otra condición patológica coexistente.

- Indicador; presencia o ausencia de síntomas B registrada en la historia clínica

- Instrumento: Ficha de recolección de datos

- Unidad de medida: si/no

### **F. Valor de DHL**

- Definición: valor en unidades de Deshidrogenasa Láctica, de acuerdo a límites normales para el laboratorio del hospital.

- Indicador: Valor de DHL emitido por el Laboratorio del Hospital consignado en la Historia Clínica.

- Instrumento: Ficha de Recolección de datos.

- Unidad de medida: Normal (menor de 480)/Anormal (mayor de 480)

#### **G. Estado funcional (Zubrod)**

- Indicador: zubrod al diagnóstico registrado en la historia clínica

- Instrumento: ficha de recolección de datos

- Unidad de medida: 0: realiza sus actividades de la vida diaria con normalidad

1: realiza sus actividades con cierta restricción

2: requiere ayuda para desempeñarse en su vida diaria

3: confinado a reposo en cama menos del 50% del tiempo

4: confinado a reposo en cama más del 50% del tiempo

#### **H. Esquema de tratamiento recibidos**

- Indicador: esquema de tratamiento registrado en la historia clínica

- Instrumento: Ficha de recolección de datos

- Unidad de Medida: tratamiento tópico, radioterapia, quimioterapia sistémica

### **4. PROCEDIMIENTOS**

Se procedió a seleccionar los pacientes con reporte de compromiso cutáneo por linfoma a partir de la base de datos de Anatomía Patológica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

Una vez seleccionados, se revisaron las historias clínicas, incluyendo los que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión; consignando datos de características como edad, sexo, lugar de procedencia, estadio clínico al diagnóstico, presencia de síntomas B, valores de DHL, Zubrod y esquemas de tratamiento recibidos en la ficha de recolección de datos (Anexo).

Se excluyeron los siguientes casos por no ser primarios cutáneos

- 8 casos de ATLL sistémico con infiltración cutánea secundaria, los que fueron analizados en forma posterior, con el objetivo de determinar características diferenciales entre aquellos que mostraron sólo compromiso cutáneo de inicio, en contraparte con los que presentaron compromiso cutáneo en forma secundaria en el curso de una enfermedad sistémica.
- 1 caso de Linfoma Anaplásico
- 1 caso de Linfoma de Hodgkin
- 1 caso de LMA

Luego de obtener los datos, estos fueron vaciados en hojas de cálculo de Microsoft Excel y fueron posteriormente procesados en SPSS 12.

## **5. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS**

### **A. ASIGNACION DE RECURSOS:**

- a. Recursos Humanos:** Investigador, asesor.
- b. Recursos Materiales:** Material de escritorio, fichas de recolección de datos, computadora, software estadístico.

### **B. FINANCIAMIENTO:** Propio.



## CAPITULO IV

### RESULTADOS

**TABLA 1**  
**DISTRIBUCION POR EDAD DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO**  
**DE LINFOMA CUTANEO PRIMARIO EN EL EN EL HOSPITAL**  
**NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS.**

<b>GRUPO DE EDAD</b>	<b>NUMERO</b>	<b>%</b>
20 – 29	0	0
30 – 39	4	5,97
40 – 49	8	11,94
50 – 59	7	10,45
60 – 69	19	28,36
70 – 79	13	19,40
80 – 89	13	19,40
> 90	3	4,48
<b>TOTAL</b>	<b>67</b>	<b>100</b>

Media de Edad                      62.6 años

Rango                                      29.9 – 88.7 años

**TABLA 2**

**SEXO DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA  
CUTANEO PRIMARIO EN EL EN EL HOSPITAL NACIONAL  
EDGARDO REBAGLIATI MARTINS.**

<b>SEXO</b>	<b>NUMERO</b>	<b>%</b>
Varones	41	62,69
Mujeres	26	37,31
<b>TOTAL</b>	<b>67</b>	<b>100</b>

**TABLA 3**

**DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE LOS PACIENTES CON LINFOMA  
PRIMARIO CUTANEO EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO  
REBAGLIATI MARTINS.**

<b>LINFOMAS CUTANEOS T Y NK</b>	<b>NUMERO</b>	<b>%</b>
Micosis fungoide	30	44.8
Síndrome de Sézary	1	1.49
Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto	13	19.4
Desórdenes Linfoproliferativos primarios cutáneos CD30+		
• Linfoma Primario Cutáneo Anaplásico de Células Grandes	2	2.99
• Papulosis linfomatoide	2	2.99
Linfoma Subcutaneo T Paniculítico	2	2.99
Linfoma Extranodal T/NK Tipo Nasal	1	1.49
Linfoma Primario Cutaneo T Periférico sin especificar	4	5.97
<b>LINFOMAS CUTANEOS DE CÉLULAS B</b>		
Linfoma Marginal de Células B Primario Cutáneo	1	1.49
Linfoma Primario Cutáneo Centrofolicular	1	1.49
Linfoma Primario Cutaneo de Células Grandes B Difuso, de la Pierna	1	1.49
Linfoma primario Cutáneo de Células Grandes B Difuso, otro	3	4.48
• Linfoma de células grandes B Intravascular	1	1.49
Neoplasia Hematodérmica Cd4+/Cd56+	0	0
No Especificado	5	7,46
<b>TOTAL</b>	<b>67</b>	<b>100</b>

**TABLA 4**

**ESTADÍO CLINICO AL DIAGNÓSTICO DE LOS PACINTES CON  
LINFOMA PRIMARIO CUTANEO EN EL HOSPITAL NACIONAL  
EDGARDO REBAGLIATI MARTINS.**

<b>ESTADIO CLINICO</b>	<b>NUMERO</b>	<b>%</b>
I	34	50,75
II	11	16,42
III	1	1,49
IV	21	31,34
<b>TOTAL</b>	<b>67</b>	<b>100</b>

P=0,18

**TABLA 5**

**PRESENCIA DE SINTOMAS SISTEMICOS EN LOS PACITNES CON  
DIAGNÓSTICO DE LINFOMA CUTANEO PRIMARIO EN HOSPITAL  
NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS.**

<b>SINTOMAS</b>	<b>NUMERO</b>	<b>%</b>
A	54	80,6
B	13	19,4
<b>TOTAL</b>	<b>67</b>	<b>100</b>

P=0,008

**TABLA 6**

**VALORES DE DESHIDROGENASA LÁCTICA EN LOS PACIENTES CON  
DIAGNÓSTICO DE LINFOMA PRIMARIO CUTÁNEO EN EL HOSPITAL  
NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS**

<b>VALOR DE DHL</b>	<b>NUMERO</b>	<b>%</b>
Normal	35	52,24
Elevada	19	28,36
NR	13	19,4
<b>TOTAL</b>	<b>67</b>	<b>100</b>

**TABLA 7**

**STATUS PERFORMANCE (ZUBROD) AL DIAGNÓSTICO DE LOS  
PACIENTES CON LINFOMA PRIMARIO CUTÁNEO EN EL HOSPITAL  
NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS.**

<b>ZUBROD</b>	<b>NUMERO</b>	<b>%</b>
0	24	35,82
1	29	43,28
2	9	13,43
3	4	5,97
4	1	1,50
<b>TOTAL</b>	<b>67</b>	<b>100</b>

P=0,30

**TABLA 8**

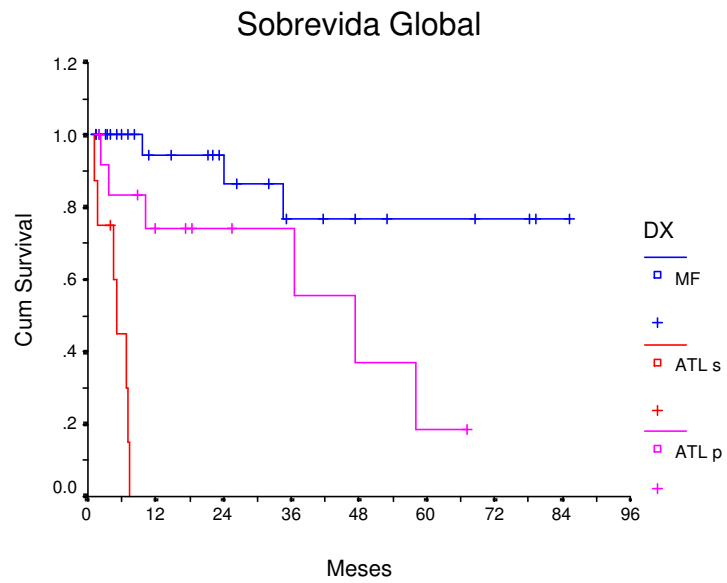
**CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ATLL  
Y MF EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS.**

	ATL Primario		ATL Secundario		MF	
	No	%	No	%	No	%
<b>Pacientes</b>	13		8		30	
<b>Edad</b>	Mediana / rango		Mediana / rango		Mediana / rango	
	64 / (33 - 86)		53 / (39 - 66)		64 / (30 - 88)	
<b>Sexo</b>						
Femenino	8	62%	6	75%	17	57%
Masculino	5	38%	2	25%	13	43%
<b>Zubrod</b>						
0-1	10	77%	5	63%	21	70%
2-4	3	23%	3	38%	9	30%
<b>Síntomas</b>						
A	9	69%	3	38%	29	97%
B	4	31%	5	63%	1	3%
<b>Estadio clínico</b>						
I	10	77%	1	13%	18	60%
II	-		-		9	30%
III	-		1	13%	1	3%
IV	3	23%	6	75%	2	7%
<b>Tratamiento</b>						
SI	12	92%	8	100%	25	83%
QT variado	6	46%	8	100%	12	40%
<b>Respuesta al Tto</b>						
RC	3		-		4	
RP	5		1		3	
NR	4		5		4	
No evaluable	-		2		1	
					12	
<b>Seguimiento</b>	Mediana / rango		Mediana / rango		Mediana / rango	
	22 / (2 - 67)		5 / (1 - 7)		21 / (2 - 85)	
<b>Sobrevida</b>						
Mediana (meses)	48		5		no alcanzo	
5 años	18%		0%		77%	



**FIGURA 1**

**SOBREVIDA GLOBAL DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ATLL Y MF EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS.**



## TABLA 9

### ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ADMINISTRADOS A LOS PACIENTES CON ATLL Y MF EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS.

TRATAMIENTO POR ENFERMEDAD		
<b>ATLL CUTANEO PRIMARIO</b>	NINGUNO	1
	TOPICO	1
	PUVA	1
	AZT + IFN	1
	QT COMBINADA	2
	RT	2
	COMBINACIONES DE LOS ANTERIORES	5
<b>ATLL CUTANEO SECUNDARIO</b>	QT COMBINADA	7
	QT + AZT + IFN	1
	NINGUNO	1
<b>MICOSIS FUNGOIDE</b>	UVB/PUVA	2
	CORTICOIDE TOPICO	5
	RT	1
	QT COMBINADA	8
	COMBINACIONES DE LOS ANTERIORES	13

## **CAPITULO V**

### **DISCUSION**

Al revisar los datos obtenidos se observa que nuestros pacientes tuvieron una media de edad de 62.6 años, con un rango de 29.9 a 88.7 años, sin ser sorprendente que se tenga un alto porcentaje de pacientes que ocupan los grupos etéreos por encima de los 70 años, concordando con la data internacional, teniendo en cuenta que los linfomas cutáneos en general, aunque pueden presentarse en un amplio rango de edades, suelen ser raros en niños, adolescentes y adultos jóvenes y son por demás un grupo de enfermedades de adultos y aún más frecuentes de adultos mayores. Esto guardaría relación muchas veces con la fisiopatología de la enfermedad, ya que si mencionamos en forma mas especifica, algunas entidades ya sean indolentes, como la Micosis Fungoide o agresivas como el Linfoma/Leucemia de células T del Adulto, para desarrollarse requieren una serie de sucesos patológicos que se producen generalmente a lo largo de muchos años.

En cuanto al sexo de los pacientes incluidos en el presente estudio, se observa un ligero predominio en varones, con una relación hombre/mujer de 1.51 / 1, en relación también a la data internacional revisada.

En relación a los tipos histológicos, nuestra data concuerda con la de la literatura internacional, siendo mas frecuente el Linfoma Cutáneo de Células T y dentro de ellos, Micosis Fungoide fue el diagnóstico histológico mas común entre

nuestros pacientes con una frecuencia relativa del 44,8%, siendo por otro lado el Síndrome de Sezary una entidad relativamente rara (1,49%).

Sin embargo, y a diferencia de la data en países occidentales pero en forma muy similar a lo observado en las series asiáticas, la segunda entidad en frecuencia es el Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto, con una frecuencia relativa del 19,4%, esto en relación a la presencia en forma endémica del HTLV1, en algunas áreas de nuestro país.

Las demás entidades tuvieron una menor frecuencia, describiéndose casos de Linfoma anaplásico cutáneo, linfoma tipo nasal, linfoma paniculítico, Papulomatosis Linfomatoide y Linfoma T Cutáneo sin especificar en cuanto a los linfomas cutáneos de células T, dentro de el marco de la clasificación de consenso WHO/EORTC.

En relación a los Linfomas Cutáneos de Células B que describimos en la presente serie, se trata de entidades poco frecuentes; sin embargo presentamos casos que anteriormente estuvieron clasificados en forma temporal y que finalmente fueron identificadas como entidades independientes en la última clasificación, como por ejemplo el Linfoma de la Pierna y el Linfoma Intravascular, ambas entidades con una presentación clínica típica y características fisiopatológicas especiales.

Observamos también una mayor frecuencia de presentación como enfermedad localizada al momento del diagnóstico, si bien es cierto que muchas de estas entidades, siguiendo su curso clínico natural, cursaron con diseminación de enfermedad extracutánea, siendo la mayoría en estadios clínicos IA y IB, en casi la mitad de nuestros pacientes y sobre todo en entidades de tipo más indolente como Micosis Fungoide y algunos Linfomas de Células B. Se encontró

enfermedad avanzada, con mayor frecuencia estadio clínico IV, sobre todo por compromiso de la médula ósea y en este caso en el curso de enfermedades más agresivas.

En relación a la presencia o no de síntomas sistémicos, encontramos que dos tercios de los pacientes estudiados no presentaba síntomas B al diagnóstico; lo que también estaría en relación a que la mayoría de veces se trató de enfermedades localizadas, con una baja carga tumoral que tampoco produjo marcada elevación de los valores de DHL (aunque con ciertas dificultades en el análisis por faltar muchas veces el dato mencionado en la historia clínica por falta de), tal vez con excepción de los casos de linfomas cutáneos más agresivos como el Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto, Linfoma T Paniculítico o Linfomas Cutáneos de Células B agresivos como el Linfoma Intravascular o el Linfoma de la Pierna, que sí cursaron con elevaciones de DHL y en algunos casos con presencia de síntomas B.

En cuanto al status performance de los pacientes (Zubrod), se observa que la mayoría se presentan en buen estado, con Zubrod de 0 a 1 en poco más de las dos terceras partes de pacientes, esto como consecuencia de lo mencionado con anterioridad en relación a la mayor frecuencia de enfermedades indolentes y estadios clínicos localizados sin mayor compromiso general por la neoplasia en sí; por otro lado, los pacientes que se presentaron con Zubrod de 2 a 4 cursaban con otras enfermedades crónico-degenerativas que los llevaron a esa condición.

Luego de analizar en forma general todos los tipos histológicos de Linfomas Cutáneos, analizamos los dos más frecuentes encontrados en nuestro medio: Micosis Fungoide y Linfoma/Leucemia de células T del Adulto, debido a su

importancia y a la luz de la producción de nuevo conocimiento y la descripción por Yagi y Takigawa del tipo cutáneo de ATLL.

Se realiza entonces un análisis secundario de los casos de 30 pacientes con Micosis fungoide, los 13 casos de ATLL primario cutáneo y se incluyen para este análisis los 8 casos de compromiso secundario cutáneo por ATLL, sin que el presente trabajo tenga por objetivo describir todos los casos de ATLL, sino solamente aquellos en los que en algún momento del curso de una enfermedad sistémica, tuvieron compromiso cutáneo. Es así que los dos últimos grupos fueron denominados como ATLL cutáneo “primario” (caracterizados por la presencia de lesiones cutáneas sin evidencia de compromiso ganglionar, visceral o de sangre periférica por lo menos dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico) y ATLL cutáneo “secundario” a los segundos.

Al evaluar estos grupos observamos que en forma general no existe diferencia de edades entre las 3 entidades y en cuanto al sexo, en ATLL se evidencia un predominio en el sexo femenino, a diferencia de Micosis Fungoide, en la que se presentó con igual frecuencia en ambos sexos.

En cuanto al Status Performance, se observó que casi la totalidad de pacientes con Micosis Fungoide tenían en general un buen estado y si bien es cierto, la mayoría de los pacientes del estudio tenían un buen estado general, se observa mayor compromiso general en los pacientes con ATLL; observándose además, que los pacientes con ATLL cutáneo secundario tenían mayor compromiso del estado general que los pacientes con ATLL cutáneo primario, lo que sería indicativo, no solo de una enfermedad más avanzada, sino que también más agresiva.

De igual manera, en cuanto a la presencia de síntomas, se observa que, como es conocido, la Micosis Fungoide no produce síntomas sistémicos, como lo observamos en nuestros 30 pacientes; sin embargo, entre los pacientes con ATLL sistémico, estuvieron presentes en el 63% y sólo en el 31% de los ATLL cutáneos primarios.

En relación al estadio clínico al momento del diagnóstico, se encontró que la mayoría de pacientes con Micosis Fungoide tiende a presentarse con estadios localizados de enfermedad, a diferencia del ATLL que suele presentarse como enfermedad sistémica y estadio clínico avanzado de inicio. Al momento de diferenciar entre las formas cutáneas primarias y secundarias de ATLL, observamos la presentación como enfermedad diseminada del ATLL cutáneo secundario a diferencia del primario, que se presentó de manera similar a lo observado para Micosis Fungoide, con un marcado predominio de los estadios localizados (IA y IB), aunque también hubieron pacientes portadores de enfermedad en estadio clínico IV, básicamente por infiltración de médula ósea.

En cuanto a respuesta al tratamiento, mencionaremos que todos los pacientes con ATLL cutáneo secundario, debido a la presencia de enfermedad sistémica, fueron tratados con regímenes de quimioterapia combinada basada en antraciclínicos; haciéndose evidente también en esta oportunidad el curso clínico menos favorable de los pacientes portadores de ATLL cutáneo secundario; no habiéndose observado entre ellos respuestas completas y solo 1 de 8 pacientes (12,5%) con respuesta parcial al tratamiento mencionado.

Si bien es cierto que las formas clínicas de ATLL difieren en cuanto a presentación clínica, respuesta a tratamiento y sobrevida, siguen siendo parte de una enfermedad agresiva y con pobre pronóstico, por lo que es esperable

encontrar que entre los 12 de los 13 pacientes con ATLL cutáneo primario que recibieron tratamiento las respuestas no hayan sido tan favorables. Es así, que teniendo en cuenta que los estadios clínicos iniciales fueron tratados muchas veces con tratamiento tópico en forma similar al de Micosis Fungoide y que por lo tanto sólo la mitad del grupo recibió tratamiento con quimioterapia combinada; pudo observarse que la cuarta parte de los pacientes tuvo respuesta completa mientras que la tercera parte no respondió al tratamiento administrado, mientras que el resto (5 pacientes) tuvieron respuestas parciales. Sin embargo, a excepción de un caso en el que se alcanzó respuesta completa a largo plazo con quimioterapia combinada, la mayoría de éstas fueron de corta duración, característicamente recayeron o progresaron en pocos meses luego del tratamiento con un desenlace fatal en la mayoría de casos.

Al realizar el análisis de la sobrevida, puede observarse que característicamente los pacientes con ATLL “no primario cutáneo” fallecieron antes del año (estos corresponderían a las formas aguda, linfomatosa, crónica y smouldering de la enfermedad), en forma contraria, los pacientes con Micosis Fungoide presentan una sobrevida mayor al 80% a los 5 años. El grupo de pacientes con ATLL cutáneo primario tuvo un comportamiento “intermedio” entre las dos entidades mencionadas, con una sobrevida del 20% a los 3 años; esto en relación lo detallado en la bibliografía y que correspondería a un pronóstico algo menos favorable que el de la forma smouldering pero mejor que el de las demás formas clínicas.

En resumen, a través de la revisión de esta data ha sido posible reconocer, por lo menos clínicamente la presencia de esta nueva forma de ATLL primario



cutáneo, mostrándose como una entidad con un comportamiento no tan agresivo y pronóstico no tan desfavorable como el de la enfermedad sistémica.

Sin embargo, es conocido que el diagnóstico diferencial entre ATLL cutáneo y Micosis Fungoide puede a veces ser complicado, pudiendo estas entidades ser totalmente indistinguibles desde el punto de vista clínico-dermatológico e incluso histológico, dando aún más dificultades en el manejo de estas entidades, puesto que el tratamiento es diferente si es que tratamos una entidad de curso indolente que puede evolucionar a través del tiempo más o menos sin cambios o una entidad que como el ATLL pueda transformar en el curso de su evolución a una forma de rápidamente fatal. Otro punto en contra de poder realizar esta distinción es que tal vez debido a la alta frecuencia de infección por el virus HTLV1 en nuestro país, algunos de los casos clasificados como ATLL cutáneos primarios puedan tratarse realmente de Micosis Fungoide en pacientes portadores del virus, en los cuales el HTLV1 no representa ningún papel en la linfomagénesis o viceversa; si bien es cierto se ha mencionado que por mecanismos no bien conocidos, los pacientes portadores de Micosis Fungoide en los que se comprueba una infección por el HTLV1 podrían tener un curso clínico mas agresivo, no se trata realmente de un ATLL.

Ante este problema diagnóstico, recordaremos que últimamente se ha mencionado que la célula de origen del ATLL es la célula T reguladora CD4+ CD25+, por lo que el uso del FOXP3 seria útil en realizar el diagnóstico diferencial entre estas dos entidades. Pero incluso el FOXP3 no es una prueba del todo segura en estos casos y dada la importancia del diagnóstico con fines terapéuticos en estos casos es importante.

Entonces en esos casos el diagnóstico diferencial final estaría dado por la presencia o no de integración clonal del DNA proviral del HTLV1 en las muestras de biopsia de piel en pacientes con sospecha de ATLL cutáneo primario.

Finalmente, a través de este trabajo hemos podido conocer la casuística de Linfomas Cutáneos de nuestro Hospital, en el marco de la nueva clasificación de consenso WHO/EORTC, pudiendo distinguir que nuestra data concuerda con la data internacional y aun más con la data asiática, debido a la presencia de factores virales importantes en nuestro medio, como el HTLV1; hemos podido reconocer, también y en forma muy importante que muchos de nuestros casos de ATLL corresponden en realidad a esta nueva forma de ATLL cutáneo que viene siendo descrita como una forma diferente de las cuatro anteriores ya conocidas, con un comportamiento clínico y hallazgos clinicopatológicos diferentes.

## **CAPITULO VI**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **CONCLUSIONES**

1. Se identificaron 67 pacientes con diagnóstico de Linfoma Cutáneo Primario en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 1997 – 2006.
2. La mayoría de los pacientes tuvieron edades por encima de los 50 años, pertenecieron al sexo masculino, tuvieron un buen Zubrod al diagnóstico, no tuvieron síntomas B ni valores elevados de DHL y se presentaron con enfermedad localizada.
3. Dentro de los tipos histológicos, los más frecuentes fueron los Linfomas Cutáneos de Células T, siendo dentro de ellos lo más frecuente Micosis Fungoide, seguida del Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto, habiéndose descrito también casos individuales de linfomas poco frecuentes como Linfoma Intravascular, Linfoma Paniculítico y el Linfoma de la Pierna.
4. Se identificó también el ATLL Cutáneo como una forma clínica independiente con características clinicopatológicas diferentes.

## RECOMENDACIONES

1. Promover en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, que el manejo de los pacientes con Linfoma Cutáneo sea por un equipo multidisciplinario que incluya tanto Oncólogos Clínicos, Dermatólogos, y Patólogos, para poder llegar de esta manera a un diagnóstico preciso que permita, la administración de un tratamiento adecuado y oportuno; así como la identificación de nuevas entidades clínicas.
2. Participar con los demás Servicios involucrados en el manejo de estos pacientes con el objetivo no sólo de diagnóstico y tratamiento, sino también con la meta de llevar un registro preciso de todos los pacientes con fines de seguimiento a largo plazo.
3. Realizar futuros trabajos de investigación acerca de tema actual, los cuales puedan incluir además ensayos terapéuticos o estudios de biología molecular en este grupo de pacientes.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Landis S, Murray T, Bordem S. Cancer statistics 1998. *Cancer J Clin* 1998;48:6-29.
2. Eros N, Karolyi Z, Matolesy A. Complex histologic, immunophenotypic and molecular genetic investigation in cutaneous T-cell lymphoproliferative diseases. *Orv Hetil* 2004; 1452:75-80.
3. Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer Surveillance Series: Non Hodgkin's Lymphoma Incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:1240-1251
4. M AI-Hussaini, MY Walsh. Primary Cutaneous Lymphomas, the Unforgotten Lessons. *The Ulster Medical Journal*, Volume 71, No. 1, pp. 83-89, May 2002
5. Willemze R, Jaffe ES, Burg G y col. WHO-EORTC Classification for Cutaneous Lymphomas. *Blood First Edition Paper*, republished online February 3, 2005; DOI 10.1182/blood-2004-09-3502
6. Marshall E. Kadin. Beth Israel Deaconess Medical Center; Harvard Medical School. *Blood*.15 May 2005. Volume 105, Number 10
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; 90:354-371
8. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon 2001

9. Grange F, Hedelin G, Joly P, et al. Prognostic factors in primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and the Sezary syndrome. The French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Blood*. 1999; 93:3637-3642.
10. Fink-Puches R, Zenahlik P, Bäck B, Smolle J, Kerl H, Cerrone L. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (EORTC, WHO) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood*. 2002;99:800-805.
11. Dores G, Anderson W, Devesa S. Cutaneous Lymphomas Reported to the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results Program: Applying the New WHO-European Organisation for Research and Treatment of Cancer Classification System. National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda. DOI: 0.1200/JCO.2005.02.9090
12. Kura Y, Sawada U, Yamazaki T y col. Primary cutaneous non Hodgkin lymphoma (excluding Micosis fungoides and Sezary's Syndrome) Multicentes study of 39 cases. 1998 ASCO Annual meeting. Abstract 112
13. Beltran B, Morales D y col. Impacto de los factores pronóstico en la sobrevida de los pacientes con Linfoma no Hodgkin: estudio de 327 casos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins
14. Smoller BR, Santucci M, Wood GS, Whittaker SJ. Histopathology and genetics of cutaneous Tcell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;17:1277-1311.
15. 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.
16. Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJLM, Alessi E, Willemze R. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma: a

distinct clinicopathologic entity with an aggressive clinical behaviour. *Am J Pathol.* 1999;155: 483-492

17. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous Tcell lymphomas. *Br J Dermatol.* 2003;149:1095-1107.

18. Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD, et al. Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: Consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:364-370.

19. Muche JM, Gellrich S, Sterry W. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery.* 2000;19:142-148.

20. Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:95-106.

21. Trotter MJ, Whittaker SJ, Orchard GE, Smith NP. Cutaneous histopathology of Sezary syndrome: a study of 41 cases with a proven circulating T-cell clone. *J Cutan Pathol.* 1997;24:286-291.

22. Smith BD, Wilson LD. Management of mycosis fungoides. Part 1. Diagnosis, staging and prognosis. *Oncology (Huntingt )* 2003;17(9):1281-8.

23. Scheffer E, Meijer CJLM, van Vloten WA, Willemze R. A histologic study of lymph nodes from patients with the Sezary syndrome. *Cancer.* 1986;57:2375-2380.

24. Sibaud V, Beylot-Barry M, Thiebaut R, et al. Bone marrow histopathologic and molecular staging in epidermotropic T-cell lymphomas. *Am J Clin Pathol.* 2003;119:414-423.

25. Thangavelu M, Finn WG, Yelavarthi KK, et al. Recurring structural chromosome abnormalities in peripheral blood lymphocytes of patients with mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood*.1997;89:3371-3377.
26. Mao X, Lillington D, Scarisbrick JJ, et al. Molecular cytogenetic analysis of cutaneous T-cell lymphomas: identification of common genetic alterations in Sezary syndrome and mycosis fungoides. *Br J Dermatol*. 2002;147:464-475.
27. Mao X, Orchard G, Lillington DM, Russell-Jones R, Young BD, Whittaker SJ. Amplification and overexpression of JUNB is associated with primary cutaneous T-cell lymphomas. *Blood*. 2003 15;101:1513-1519.
28. Edelson R, Berger C, Gasparro F, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy *N Eng J Med*. 1987;316:297-303.
29. Lundin J, Hagberg H, Repp R. et al. Phase II study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody, CAMPATH-1H) in patients with advanced mycosis fungoides. *Blood* 2003;101:4267-4272.
30. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukemia/lymphoma:a report from the Lymphoma Study Group (1984-1987). *Br J Haematol*. 1991;79:428-437.
31. Yagi H, Takigawa M, Hashizume H. Cutaneous type of adult t cell leukemia/lymphoma: a new entity among cutaneous lymphomas. *J Dermatol - 01-SEP-2003*; 30(9): 641-3
32. Mitsuru s, Tanaka A, Kawabata H y col. Dermatological Aspects Of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. Ninth International Conference on Human Retrovirology: HTLV-I: Clinical (HAM/TSP; ATL) Volume 20(4), 1 April 1999, p A61
33. Setoyama M, Hatahira Y, Kanzaki T.Clinicopathologic Analysis Of 124 Cases Of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma With Cutaneous Manifestations: The



Smouldering Type With Skin Manifestations Has A Poorer Prognosis Than Previously Thought. *J Dermatol.* 1999 Dec;26(12):785-90.

34. Yamaguchi T, Ohshima K, Karube K y col. Clinicopathological Features Of Cutaneous lesions Of Adult T-Cell Leukaemia/ Lymphoma. *British Journal of Dermatology.* Vol152 P 76. Jan2005

35. Yamada Y, Tomonaga M. The current status of therapy for adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan. *Leukemia & Lymphoma.* 2003;44:611-618

36. Willemze R, Beljaards RC. Spectrum of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders. A proposal for classification and guidelines for management and treatment. *J Am Acad Dermatol.*1993; 28:973-980

37. Bekkenk M, Geelen 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.

38. Kaudewitz P, Stein H, Dallenbach F, et al. Primary and secondary cutaneous Ki-1+ (CD30+) anaplastic large cell lymphomas. Morphologic, immunohistologic, and clinical-characteristics. *Am J Pathol.* 1989;135:359-367.

39. 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.

40. Weiss L, Wood G, Trela M, Warnke RA, Sklar J. Clonal T-cell Populations in Lymphomatoid Papulosis. *N Engl J Med.* 1986;315:475-479.

41. Santucci M, Pimpinelli N, Massi D, et al. Cytotoxic/natural killer cell cutaneous lymphomas. Report of EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Cancer*. 2003;97:610-627.
42. Hoque SR, Child FJ, Whittaker SJ, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a clinicopathological, immunophenotypic and molecular analysis of six patients. *Br J Dermatol*. 2003;148:516-525.
43. Weenig RH, Ng CS, Perniciaro C. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Am J Dermatopathol*. 2001;23:206-215.
44. Miyamoto T, Yoshino T, Takehisa T, Hagari Y, Mihara M. Cutaneous presentation of nasal/nasal type T/NK cell lymphoma: clinicopathological findings of four cases. *Br J Dermatol*. 1998;139:481-487.
45. Chan JK, Sin VC, Wong KF, et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood*. 1997; 89:4501-4513.
46. Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJLM, Willemze R. CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Annals of Oncology*. 2004;15:1097-1108.
47. Jaffe ES, Krenacs L, Raffeld M. Classification of cytotoxic T-cell and natural killer cell lymphomas. *Seminars in Hematology*. 2003;40:175-184.
48. Chen HH, Hsiao CH, Chiu HC. Hydroa vacciniforme-like primary cutaneous CD8-positive T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2002;147:587-591.
49. 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.

50. Arnulf B, Copie-Bergman C, Delfau-Larue MH, et al. Nonhepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: a subset of cytotoxic lymphomas with mucosal or skin localization. *Blood*.1998;91:1723-1731.
51. Jones D, Vega F, Sarris A, Medeiros LJ. CD4-CD8-"Double-negative" cutaneous T-cell lymphomas share common histologic features and an aggressive clinical course. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:225-31.
52. 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;101:3407-3412.
53. Bakels V, van Oostveen JW, van der Putte CJ, Meijer CJLM, Willemze R. Immunophenotyping and gene rearrangement analysis provide additional criteria to differentiate between cutaneous Tcell lymphomas and pseudo-T-cell lymphomas. *Am J Pathol*. 1997;150:1941-1949.
54. Jacob MC, Chaperot C, Mossuz P, et al. CD4+ CD56+ lineage negative malignancies: a new entity developed from malignant early plasmacytoid dendritic cells. *Haematologica*. 2003;88:941-955.
55. Petrella T, Dalac S, Maynadié M, et al. CD4+ CD56+ cutaneous neoplasms: a distinct hematological entity? *Am J Surg Pathol*. 1999;23:137-146.
56. Herling M, Teittel MA, Shen RR, Medeiros LJ, Jones D. TCL1 expression in plasmacytoid dendritic cells (DC2s) and the related CD4+ CD56+ blastic tumors of skin. *Blood*.2003;101:5007-5009.
57. Li C, Inagaki H, Kuo TT, Huo S, Okabe M, Eimoto T. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. A molecular and clinicopathologic study of 24 Asian cases. *Am J Surg Pathol*.2003;27:1061-1069.

58. Goodlad JR, Davidson MM, Hollowood K, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma and *Borrelia burgdorferi* infection in patients from the Highlands of Scotland. *Am J Surg Pathol*.2000;24:1279-1285.
59. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Janssen PM, Fleuren GJ, Meijer CJLM, Willemze R. Bcl-2, Bcl-6 and CD10 expresión in cutaneous B-cell lymphoma: further support for a follicle centre cell origin and differential diagnostic significance. *Br J Dermatol*. 2003;149:1183-1191.
60. Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J, et al. T(14;18)(q32;q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Blood*. 2003;101: 2335-9.
61. Ye H, Liu H, Attygalle A, et al. Variable frequencies of t(11;18)(q21;q21) in MALT lymphomas of different sites: significant association with CagA strains of *H. pylori* in gastric MALT lymphoma. *Blood*. 2003;102:1012-8.
62. Zenahlik P, Pink-Fuches R, Kapp KS, Kerl H, Cerroni L. Therapy of primary cutaneous B-cell lymphomas. *Hautarzt*. 2000;51:19-24.
63. Soda R, Constanzo A, Cantonetti M, Orlandi A, Bianchi L, Chimenti S. Systemic therapy of primary cutaneous B-cell lymphoma, marginal zone type, with rituximab, a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody. *Acta Derm Venereol* 2001;81:207-208
64. Santucci M, Pimpinelli N, Arganini L. Primary cutaneous B-cell lymphoma: A unique type of low-grade lymphoma. *Cancer*. 1991;67:2311-2326.
65. Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, et al: Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: A European multicenter study. *J Clin Oncol*. 2001;19:3602-3610.

66. Bekkenk M, Vermeer MH, Geerts ML, et al. Treatment of multifocal primary cutaneous B-cell lymphoma: Guidelines of the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *J Clin Oncol.* 1999;17:2471-2478.
67. Cerroni L, Arzberger E, Pütz B, et al. Primary cutaneous follicular center cell lymphoma with follicular growth pattern. *Blood.* 2000;95:3922-3928.
68. Geelen FAMJ, Vermeer MH, Meijer CJLM, et al. Bcl-2 expresión in primary cutaneous large B cell lymphoma is site-related. *J Clin Oncol.* 1998;16:2080-2085
69. Hoefnagel JJ, Dijkman R, Basso K, et al. Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expresión profiling. *Blood* (2004 Aug 12;Epub ahead of print)
70. Aarts WM, Willemze R, Bende RJ, Meijer CJLM, Pals ST, van Noessel CJ. VH gene analysis of primary cutaneous B-cell lymphomas: Evidence for ongoing somatic hypermutation and isotype switching. *Blood.* 1998;92:3857-64.
71. Child FJ, Scarisbrick JJ, Calonje E, Orchard G, Russell-Jones R, Whittaker SJ. Inactivation of tumor suppressor genes p15 (INK4b) and p16 (INK4a) in primary cutaneous B cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2002;118:941-948.
72. Hallermann C, Kaune K, Siebert R, et al: Cytogenetic aberration patterns differ in subtypes of primary cutaneous B-cell lymphomas. *J Invest Dermatol.* 2004;122:1495-1502.
73. Grange F, Petrella T, Beylot-Barry M, et al. Bcl-2 protein expresión is the strongest independent prognostic factor of survival in primary cutaneous large B-cell lymphomas. *Blood.*2004;103:3662-3668.
74. 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 of Cancer and the WHO classification systems. *J Clin Oncol*. 2004;22:634-639.

75. Heinzerling LM, Urbanek M, Funk JO, et al. Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma. *Cancer*. 2000;89:1835-44.

76. Goodlad JR, Krajewski AS, Batstone PJ, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma. Prognostic significance and clinicopathologic subtypes. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:1538-1545.

77. Nicol I, Boye T, Carsuzaa F, et al. Post-transplant plasmablastic lymphoma of the skin. *Br J Dermatol*. 2003;149:889-91.

78. Colomo L, Loong F, Rives S, et al. Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation represents a heterogeneous group of disease entities. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:736-47.

79. Li S, Griffin CA, Mann RB, Borowitz MJ. Primary cutaneous T-cell rich B-cell lymphoma: clinically distinct from its nodal counterpart? *Mod Pathol*. 2001;14:10-13.

## ANEXOS

### FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

<b>LINFOMA CUTANEO</b>									
Lima - Perú									
<b>REFERENCIA DEL CENTRO</b>									
Centro:									
Teléfono:				Fax:			e-mail:		
Investigador responsable:									
<b>PACIENTE</b>									
Apellidos / Nombres:				DNI:					
Fecha de nacimiento:						Sexo:	F	M	
Raza:	Blanca	Mestizo	Moreno	Otros:			Ocupación:		
Antecedentes:						Tiempo de enf.:			
Fecha de admisión:					Fecha de diagnóstico:				
Diagnóstico:						N° AP:			
HIV:	Positivo	Negativo	Descon.	Método:	Elija	WB	Ambos		
HIV-1:	Positivo	Negativo	Descon.	Método:	Elija	WB	Ambos		
Síntoma:	A	B	Otros síntomas:						
LDH:	Normal	Anormal	Beta2 microglobulina:			Normal	Anormal		
Estado de Performance:			Estado Clínico:						
Tumor primario:						Tamaño del tumor:			
Número de lesiones:		Tipo de lesión:	Nódulos	Placas	Tumor	Úlcera:	Otros:		
Infiltración ganglionar:		SI	No	Sitio de infiltración:					
<b>TRATAMIENTO</b>									
	Esquema	Fecha inicio	Fecha final	Cursos/dosis	Respuesta				
Esteroides tópico									
Corticoides tópicos									
Corticoides sistém.									
Radioterapia									
Quimio									
Fototerapia									
Inmunoterapia									
Retinoides									
Otros tratamientos:									
Complicaciones del tratamiento:									
Toxicidad:									
<b>RECURRENCIA</b>									
Recurrencia:	No	SI	Fecha de recurrencia:						
Sitio de recurrencia:									
Tratamiento:									
<b>ESTADO ACTUAL</b>									
Fecha de recolección de datos:				Muestra en enfermedad			Muestra con enfermedad		
Fecha de último control:				VCE	VCE	POSE	POCE		
Observación:									