



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D,**

**SECRETARIA DE SALUD**

**SERVICIO DE HEMATOLOGÍA UNIDAD 103**

**Linfomas Cutáneos: características clínico-patológicas y tratamiento en el  
Servicio de Hematología del Hospital General de México  
en el periodo de Enero 2000 a Junio 2010**

**T E S I S  
PARA OBTENER TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

**P R E S E N T A**

**DRA. DIANA LETICIA BAUTISTA GONZÁLEZ**



**México DF**

**Julio 2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TÍTULO: Linfomas Cutáneos: características clínico-patológicas y tratamiento en  
el Servicio de Hematología del Hospital General de México  
en el periodo de Enero 2000 a Junio 2010**

**CONSEJO EVALUADOR DE TESIS**

---

Dr. Mario Gutiérrez Romero  
PRESIDENTE

---

Dr. Juan Collazo Jaloma  
SECRETARIO

---

DRA. María Silvia Rivas Vera  
ASESOR

---

DRA. María Guadalupe León González  
VOCAL

---

DR. Efreem Horacio Montaña Figueroa  
VOCAL

## **AGRADECIMIENTOS**

**A mis papás Sara y Héctor: Por brindarme la oportunidad de vivir y disfrutar este mundo, me han dado la oportunidad de estudiar y superarme día tras día al enseñarme que sólo con el esfuerzo y la dedicación se consigue el éxito.**

**A mis hermanos Francisco, Carmen y Dalia por el apoyo y la compañía que me brindan, se que siempre puedo contar con ustedes**

**Al amor de mi vida Mario por su paciencia y amor**

**A mis maestros del servicio de hematología por su disposición y ayuda brindadas**

**A mis compañeros y amigos residentes y los que ya no lo son pero que aprendí muchas cosas de ustedes**

**A todo el servicio de hematología que entre, pacientes, enfermeras, administradores (por su puesto a Don Ramón) y a todos que con tanta paciencia nos ayudan en este camino**

## ÍNDICE

<b>1</b>	Resumen	<b>5</b>
<b>2</b>	Introducción	<b>7</b>
<b>3</b>	Marco Teórico	<b>8</b>
	Concepto	<b>8</b>
	Antecedentes Históricos	<b>8</b>
	Epidemiología	<b>10</b>
	Etiopatogenia de Linfomas Cutáneos Primarios	<b>11</b>
	Clasificación de los Linfomas Cutáneos Primarios	<b>13</b>
	Principales tratamientos Utilizados en Linfomas Cutáneos Primarios	<b>17</b>
	Linfoma Cutáneo de células B centro Folicular	<b>22</b>
	Linfoma de Crosti, Reticulohistiocitoma del Dorso	<b>23</b>
	Linfoma Cutáneo de la Zona del Manto	<b>24</b>
	Linfoma B cutáneo Difuso de Células Grandes de la pierna	<b>25</b>
	Linfoma cutáneo Difuso de Células Grandes	<b>26</b>
	Micosis Fungoides Foliculotrópica	<b>27</b>
	Cutis Laxa Granulomatosa	<b>29</b>
	Variantes infrecuentes de micosis Fungoides	<b>30</b>
	Síndrome de Sézary	<b>32</b>
	Desórdenes linfoproliferativos CD30 +	<b>35</b>
	Linfoma Cutáneo Anaplasico de Células Grandes CD30 +	<b>35</b>
	Linfoma Cutáneo de Células T Subcutáneo Simil Paniculítis	<b>37</b>
<b>4</b>	Justificación y Planteamiento del problema	<b>39</b>
<b>5</b>	Objetivos	<b>40</b>
<b>6</b>	Material y métodos	<b>41</b>
<b>7</b>	Resultados	<b>43</b>
<b>8</b>	Discusión	<b>50</b>
<b>9</b>	Conclusiones	<b>57</b>
<b>10</b>	Apéndice 1 Atlas	<b>59</b>
<b>11</b>	Apéndice 2 Glosario	<b>64</b>
<b>12</b>	Bibliografía	<b>65</b>

## SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

### 1. RESUMEN

**Introducción.** Los linfomas primarios cutáneos (LPC) constituyen un grupo heterogéneo de linfomas de células B y T, que tienen una gran variabilidad de presentación clínica, histopatología, inmunofenotipo, reordenamiento de genes y pronóstico. Representan el segundo grupo en frecuencia de linfomas extraganglionares después de los linfomas gastrointestinales primarios. En nuestro país existen pocos datos clínico-epidemiológicos completos que nos orienten hacia una frecuencia real de esta patología. El Hospital General de México al ser un centro de referencia de Tercer nivel, se considera pertinente conocer la frecuencia de la población con linfoma cutáneo atendida en el servicio de hematología, teniendo en cuenta que la mayoría de casos se presentan y son tratados en el servicio de dermatología y son referidos a una quimioterapia únicamente en estadios avanzados.

**Objetivos.** Determinar el número de casos, variedades histológicas y características clínico-patológicas en los pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo primario que fueron atendidos en el Servicio de Hematología de Enero del 200 a Junio del 2010.

**Material y Métodos.** Estudio no experimental, descriptivo, retrospectivo basado en la revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de Linfoma Cutáneo corroborado por inmunohistoquímica en un periodo en el periodo Enero 2000 a Junio 2010 que hayan sido atendidos en el servicio de hematología.

**Resultados.** Se identificó un total de 795 pacientes con Linfoma No Hodgkin de los cuales 25 (0.03%) pacientes correspondieron a Linfoma Cutáneo Primario. De éstos 22 cumplieron los criterios de inclusión y fueron incluidos para su estudio, predominaron los linfomas tipo T. De éstos destacó el Linfoma T periférico inespecífico con 6/13 casos que también fue el más frecuente de todos los linfomas independientemente del origen inmunológico seguido de Anaplásico Cutáneo y Micosis Fungoides. La mediana de edad fue 40 años (17-75 años), predominó en el género masculino en un proporción de 1.7:1. Su evolución tuvo un promedio de 57 meses. Las manifestaciones cutáneas más comunes fueron nódulos cutáneos, eritema y placas. Las regiones más afectadas fueron cabeza, cuello y miembros torácicos. El Estadio Clínico en el que encontramos a los pacientes fue principalmente el IIB con 15/22 (68%). Se identificaron 3 variedades terapéuticas como tratamiento de primera

línea, la más frecuente fue quimioterapia a base de CHOP que recibieron 13 pacientes con RC del 31%, otros tratamientos de primera línea PUVA 5 pacientes con RC 40% y Radioterapia 2 pacientes con RC 50%.

### **Conclusiones**

La población de pacientes con Linfomas Cutáneos Primarios que se atienden en el HGM muestran características similares a las reportadas a nivel mundial, sin embargo nos encontramos con la división de éstos pacientes en dos servicios: dermatología y hematología ,el primero manejando el mayor número de casos (debido a que su padecimiento inicia con lesiones en la piel) y con su referencia al servicio de hematología cuando estos ya se encuentran en etapas avanzadas o fallaron a un primer tratamiento. Es importante que su diagnóstico manejo y seguimiento de los pacientes se realice como un trabajo conjunto entre dermatólogos, patólogos y hematólogos para llegar a una adecuada atención de este padecimiento ya que es uno de los linfomas más frecuentes de los extranodales después del linfoma gástrico.

## 2. INTRODUCCIÓN

Los linfomas primarios cutáneos (LPC) constituyen un grupo heterogéneo de linfomas de células B y T, que tienen una gran variabilidad de presentación clínica, histopatología, inmunofenotipo, reordenamiento de genes y pronóstico. Representan el segundo grupo en frecuencia de linfomas extraganglionares después de los linfomas gastrointestinales primarios. Dadas las diferencias en las clasificaciones utilizadas y lo poco común de estas neoplasias, el diagnóstico de los linfomas cutáneos en ocasiones conlleva dificultad para los especialistas (anatomopatólogos, hematólogos, oncólogos y dermatólogos). En nuestro país existen pocos datos clínico-epidemiológicos completos que nos orienten hacia una frecuencia real de esta patología. Probablemente algunos casos han sido subdiagnosticados y tratados de forma inapropiada; por tanto, es importante realizar estudios de forma multidisciplinaria en nuestra población. El Hospital General de México al ser un centro de referencia de Tercer nivel, se considera pertinente conocer la frecuencia de la población con linfoma cutáneo atendida en el servicio de hematología, teniendo en cuenta que la mayoría de casos se presentan y son tratados en el servicio de dermatología y son referidos a una quimioterapia únicamente en estadios avanzados.

Este trabajo pretende ofrecer una visión panorámica de las formas más frecuentes de linfomas cutáneos primarios de células B y de células T características y manejo empleado en esta institución.

El proceso de toma de decisiones en linfoma cutáneo depende de un diagnóstico correcto desde el punto de vista clínico, histológico, inmunofenotípico y genético que permitan la clasificación del linfoma y que se continuará con el estudio de extensión. Con esta secuencia obtendremos toda la información necesaria para decidir la modalidad terapéutica más adecuada para el paciente.



### 3. MARCO TEÒRICO

#### LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS

##### CONCEPTO

El linfoma cutáneo se define como una acumulación de linfocitos originados en la piel, sin manifestaciones extracutáneas al diagnóstico, ni en los seis meses siguientes, tras los adecuados estudios de extensión. Este principio no afecta a los pacientes con micosis fungoides, que pueden tener afección ganglionar, ni a los síndromes de Sézary, que pueden tener extensión en sangre periférica. **(1)**

##### ANTECEDENTES HISTORICOS

La historia del seguimiento de los Linfomas cutáneos ha avanzado conforme sus descripciones y clasificaciones se van definiendo en entidades únicas, así en cuanto a la terminología dermatológica, se ha mostrado bastante confusa, y en ocasiones no ha seguido la misma trayectoria que la referida a los linfomas ganglionares. Se ha basado casi siempre en distinguir, por un lado, un proceso bien conocido por los dermatólogos.

En la literatura francesa de los años 80 y con posterioridad, a través de los trabajos de Degos denomina a estos linfomas como reticulohistiocitosis cutáneas malignas. En ellas se distinguen cuatro grupos: Micosis fungoides, reticulosis, leucosis cutánea y enfermedad de Hodgkin.

Dentro del grupo de las reticulosis distinguirían la forma hiperplásica y la forma maligna, donde estarían incluidos los linfomas cutáneos no Hodgkin. También Lapiere con la designación uniforme de Hematodermias malignas distingue cuatro grupos de manifestaciones cutáneas: Leucemias, enfermedad de Hodgkin, linfosarcomas y reticulosis cutáneas malignas sistémicas que a su vez subdivide en micosis fungoides, reticulosis histiomonocitaria y enfermedad de Letterer-Siwe. **(2)**

En la literatura alemana, Rurg y Braun-Falco **(3)**, las clasifican en enfermedades del sistema reticulohistiocítico en: Hiperplasias reactivas (linfadenosis benigna, picaduras de insectos, reacciones a drogas), Reticulogranulomatosis (micosis fungoides), Reticulosis en sentido estricto incluyendo la llamada reticulosis de Gottron y Neoplasias (Reticulosarcomatosis).

Edelson **(4)** introduce el término de linfoma cutáneo de células T (LCCT), que define como neoplasia de células T helper que debuta con afectación cutánea y que, después de una variable cantidad de tiempo, progresa afectando ganglios linfáticos, sangre

periférica y vísceras, pudiendo ocasionar la muerte; Poco después, el Instituto Nacional del Cáncer Americano **(5)** acepta dicho término y propone sustituir la nomenclatura clásica de MF/SS. Sin embargo, la introducción generalizada de los marcadores inmunofenotípicos permitió demostrar que también distintos procesos que habían sido publicados como linfomas inclasificables, sarcoma inmunoblástico, reticulosarcoma, reticulosis maligna, reticulosis polimorfa, o ciertos tipos de linfomas histiocíticos, eran en realidad linfomas cutáneos de células T, pero con unas características y comportamiento biológico muy diferentes al que hacía referencia Edelson en su designación de LCCT.

El término de linfoma de la célula T periférica, más conocido posteriormente como linfoma periférico (LTP), fue acuñado en 1977 por Waldron y col **(6)** para designar a un grupo de pacientes con LNH en los que la población tumoral mostraba fenotipo maduro postímico.

En 1982, la División de Tratamiento del Cáncer del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos introduce una nueva clasificación **(7)**, la Clasificación Internacional de Trabajo Working Formulation (WF), en un intento de aportar un lenguaje común entre las distintas clasificaciones de los linfomas no Hodgkin. Sin embargo, basada solamente en características morfológicas, no incorporaba los nuevos conocimientos inmunológicos.

Ante la falta de uniformidad existente en la clasificación de los LTP, en 1987 se reúnen un grupo de patólogos europeos y orientales encabezados por Suchi y Lennert, y después de la observación de un gran número de dichos linfomas en el ganglio, proponen una nueva clasificación de trabajo. Esta clasificación, basada en criterios citológicos, divide a los LTP en tumores de alto y bajo grado de malignidad. Incluye entre los de bajo grado a la leucemia linfático crónica, MF/SS, linfoepitelioide, angioinmunoblástico, zona T y pleomórfico de células pequeñas; y entre los de alto grado el pleomórfico de células medianas y grandes, inmunoblástico y anaplásico de células grandes (Ki-1 +), dejando un tercer grupo de inclasificables de alto y bajo grado así como indeterminados **(8,9)**

Hasta hace poco tiempo los linfomas cutáneos se incluían en las clasificaciones generales de linfomas sistémicos, lo que llevaba a la aplicación de protocolos diagnósticos y terapéuticos propios de estos cuadros generalizados. Actualmente, y después de años de controversia, se considera el linfoma cutáneo como un grupo de enfermedades con características clínicas, evolutivas y pronósticas bien definidas y

diferenciadas de los linfomas ganglionares del mismo tipo histológico. Por tanto, es necesario el manejo del linfoma cutáneo de forma independiente al del linfoma ganglionar, partiendo de sistemas de clasificación y estadificación órgano-específicos y aplicando protocolos diagnósticos y terapéuticos acordes con sus diferentes características evolutivas y pronósticas.

Con el propósito de establecer un consenso general y clasificarlo como una enfermedad clínico-patológica bien definida, la OMS (2005) y la Organización Europea para la Investigación y el tratamiento del cáncer (OMS/EORTC) **(10)** proponen una clasificación que incluye un número limitado de linfomas cutáneos de células T y de células B que en conjunto constituyen mas de 95% de los linfomas cutáneos primarios.

## **EPIDEMIOLOGIA**

Los Linfomas Cutáneos Primarios representan el segundo grupo en frecuencia de linfomas extraganglionares después de los linfomas gastrointestinales primarios. Conforman el 80% del total de linfomas cutáneos primarios siendo la micosis fungoides (MF) y el síndrome de Sézary (SS) las formas más frecuentes, representando el 50% del total de los linfomas cutáneos con una incidencia anual de 3-4 casos/1000000 de habitantes **(11)**. La incidencia anual de Linfomas Cutáneos Primarios es de 0.5 a 1 casos por 100,000 habitantes y, al igual que en otros linfomas, está aumentando en las últimas décadas. En Europa, la incidencia reportada es de 0-4 casos por 100,000 habitantes/año **(12)**.

En México, de todas las neoplasias cutáneas, se considera a los linfomas como una entidad poco frecuente. De acuerdo con el Registro histopatológico de Neoplasias Malignas, se diagnostican 100 casos nuevos al año de linfoma de células T periférico y cutáneo **(13)**. De estos trastornos linfoproliferativos, 65% son linfomas de células T, 20-25% linfomas de células B y 10% subtipos mixtos. En México los datos estadísticos publicados de la epidemiología de estos linfomas hacen referencia a los artículos de Juárez Navarrete y Rincón Pérez (Hospital Militar 2005) **(14)**, el cual realizó una extensa revisión de las publicaciones respecto a algunos Hospitales de la ciudad de México encontrando lo siguiente: En la revista del Centro Dermatológico Pascua, de 1993 al 2003, se encontraron publicaciones de casos aislados. En el Instituto de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán, de 1993 al 2005, se encontraron tesis que hacen referencia a su Clasificación. En la revista del Instituto Nacional de Cancerología del mismo hospital, en el año de 1995, se publicó el artículo:

Modalidades de tratamiento con quimioterapia. En el Hospital General de México se encontró un trabajo de tesis de 1989 titulado: Manifestaciones cutáneas de los linfomas, estudio de 30 pacientes. En la Revista Mexicana de Dermatología, desde 1995 se han publicado varias series de artículos relacionadas con este tema. Otra publicación importante en nuestro país es la realizada por González K. con una epidemiología de Linfoma cutáneo con una experiencia a 20 años en el Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua" (15), donde reportó 75 casos que representan 0.82% de la consulta del servicio de oncología cutánea; 70.7% corresponde a linfoma de células T y 29.3% a linfoma de células B.

A diferencia de los linfomas ganglionares:

- 1) En la piel el 65% de los linfomas son T y sólo el 25% son B.
- 2) Los linfomas cutáneos T se desarrollan en un proceso de múltiples pasos.
- 3) El linfoma cutáneo más frecuente, la MF, es exclusivo de la piel.
- 4) A pesar de su similitud morfológica, algunos linfomas cutáneos de células grandes tienen un pronóstico muy distinto al de sus equivalentes ganglionares.

### **ETIOPATOGENIA LINFOMAS CUTANEOS PRIMARIOS**

Aunque se han realizado avances considerables en el conocimiento de la genética molecular de los LCPCB, su patogenia permanece aún desconocida. Se han descrito reordenamientos en los genes bcl-1, bcl-2 y bcl-6 reguladores de la apoptosis; en genes implicados en la síntesis de factores de transcripción como NFkB2; en el gen codificante para el receptor Fas/CD95 vinculado con la activación extrínseca de la apoptosis y en algunos genes supresores de tumores.

Las translocaciones cromosómicas que se generan tras la ruptura de la doble hélice de ADN durante la recombinación V(D)J y que representan el principal mecanismo de activación de proto-oncogenes en los LNH no suelen detectarse en los LCPCB. La t(14; 18) presente en el 80 a 90% de los casos de linfomas foliculares ganglionares y en algunas formas de LDCG sistémicos, se describe sólo en un 0 a 40% de los linfomas centro foliculares cutáneos las interpretaciones de esta discordancia de datos van desde ratificar la existencia del LCP de células centro foliculares como una entidad independiente de los linfomas foliculares ganglionares, hasta algunos autores que cuestionan la existencia de los LCP foliculares verdaderos y otros que sugieren una relación con los linfomas de la Zona Marginal. Tampoco han sido reproducibles los

hallazgos descritos en linfomas MALT de mutaciones en Bcl-10, t(1; 14), o t(11; 18) en los Linfomas de Células Pequeñas de la zona marginal. **(16)**

Así también, el estudio de los reordenamientos de los genes que codifican la síntesis del receptor antigénico del linfocito T (análisis genotípico) permite demostrar el carácter clonal de una proliferación linfoide T. Aunque el concepto de clonalidad implica que todas las células de una proliferación determinada provienen de un mismo clon y sugiere el carácter neoplásico de la misma, no debe considerarse siempre como sinónimo de malignidad. Diversos procesos dermatológicos benignos también han demostrado un carácter clonal. El RCT es un heterodímero formado por dos subunidades (alfa/beta en el 95% o gamma/delta en el 2-5% de los linfocitos T normales).

Cuando una célula pluripotencial inicia su diferenciación a linfocito T, los segmentos genéticos del RLT sufren una recombinación genética, dando lugar a un gen del RCT funcional, lo que le permitirá el reconocimiento de un número prácticamente ilimitado de antígenos. El reordenamiento T consiste en la unión de fragmentos de DNA que se encuentran distantes en el cromosoma 7, de tal modo que se escogen unas determinadas fracciones constantes (O), variables (V) y de unión (J) En las cadenas beta y delta existen además fracciones de diversidad **(17)**.

Se especula sobre el papel de factores infecciosos, inmunológicos, cromosómicos y genéticos en la aparición de este tipo de linfomas. Agentes infecciosos como la *Borrelia burgdorferi* y los virus: EBV, VHC y HTLV-1, al igual que ocurre en los linfomas MALT gástricos y el *Helicobacter pylori*, favorecen la hipótesis del estímulo antigénico persistente en el desarrollo de los LCCB. Estos hallazgos están sujetos a variaciones geográficas, en especial la asociación *Borrelia* linfoma B que se describe en algunas poblaciones europeas, pero no ha sido encontrada en poblaciones americanas.

En las últimas dos décadas se ha sospechado que el linfoma cutáneo de células T, la micosis fungoides y el síndrome de Sézary pueden relacionarse con infección retroviral. En la actualidad, se afirma que las linfoproliferaciones primarias cutáneas de células T muestran infrecuente asociación con la infección latente del virus de Epstein Barr. Las específicas que se relacionan con este virus son los linfomas de células *natural killer*. **(14)**

La asociación de linfomas y autoinmunidad constituye el factor inmunológico citado con más frecuencia, especialmente en casos de síndrome de Sjögren, tiroiditis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune y síndrome linfoproliferativo con cuadros

de linfomas. En la piel existen pocas evidencias de esta asociación, los trabajos existentes son descriptivos y en ningún caso permiten establecer una relación de causalidad. Se han descrito inestabilidades cromosómicas hasta en un 41% de los casos de LCPCB; siendo lo más frecuente la ganancia en el cromosoma 18/18q, seguido por la pérdida de 6q y la ganancia 7/7p **(16)**

Existen pocos estudios de investigación de la posible relación entre factores ambientales y el origen de la micosis fungoides. Uno de los primeros estudios demostró alta incidencia de alergias e infecciones virales y por hongos en los pacientes con micosis fungoides, así como en trabajadores de la industria petroquímica. Más tarde hubo otro estudio que apoyó dichos resultados.

## **CLASIFICACIÓN DE LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS B**

Desde que Thomas Hodgkin describió las neoplasias linfoides en 1832, más de una decena de clasificaciones han intentado caracterizarlas, sin embargo, el reconocimiento de los LCCB sólo se inicia a mediados de la década de los 80s con la aplicación de las técnicas de inmunohistoquímica, que identifican a la célula B como el origen de tumores previamente considerados como proliferaciones linfoides reactivas, reticulohistiocitosis malignas o linfomas.

La falta de consenso con los criterios diagnósticos para las diferentes entidades que componen el grupo de los LCCB, ha supuesto que su clasificación sea un tema de continuo debate. La premisa por la cual la patogénesis de una neoplasia depende en gran medida de la naturaleza de la célula normal, es la base de la clasificación REAL (Revised European-American Classification for Lymphoid Neoplasm) y de la realizada por la WHO (World Health Organization Classification of Hematopoietic and Lymphoid Malignancies); en ellas cada una de las categorías de malignidad de la célula B ha sido equiparada con un estado particular de diferenciación. Una de las limitaciones de este tipo de esquemas taxonómicos es que se soslayan eventos de la oncogénesis dependientes del microambiente donde la transformación se desarrolla, y se termina por situar dentro de una misma categoría diagnóstica a pacientes con evolución y respuestas distintas frente al mismo tratamiento. Por ello la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) apuesta por la descripción de entidades órgano-específicas, agrupadas de acuerdo a su curso clínico en LCCB de curso indolente, LCCB de curso clínico intermedio y entidades provisionales (Cuadro 1).

## **CLASIFICACIÓN DE LOS LINFOMAS CUTANEOS DE CÉLULAS T**

Como en lo LCPCB, los dos esquemas de clasificación empleados habitualmente son el de la Organización Mundial de la Salud y el de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Ambas coinciden en lo esencial. Encuadran bajo el epígrafe de lesiones de comportamiento indolente a dos grandes grupos de tumores: la MF y sus variantes por un lado y, por otro, a los trastornos linfoproliferativos de células CD30+. Contrastan con el grupo de lesiones agresivas, integrado por el síndrome de Sézary y el linfoma cutáneo T de células grandes CD30-. Aquí radica la principal diferencia entre ambas clasificaciones ya que tanto esta última entidad como el linfoma cutáneo T de células pleomórficas pequeñas o intermedias de la EORTC se agruparían bajo el epígrafe de linfoma periférico de células T sin especificar, de la OMS. Otras entidades más raras son incluidas en la clasificación de la EORTC como provisionales: la piel laxa granulomatosa y el linfoma de células T subcutáneo de tipo paniculítico, o todavía no son recogidas en ella, pero sí aparecen en la clasificación de la OMS: el linfoma de células T tipo citotóxico, el linfoma de células T y el linfoma epidermotrópico CD8+. (Cuadro 1)

**Cuadro 1. Clasificación de Linfomas Cutáneos Primarios**

### **LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS T (CTCL)**

- Micosis Fungoides (MF)
- Variantes o subtipos de Micosis Fungoides
- MF foliculotrópica
- Reticulosis pagetoide
- Cutis laxa granulomatosa
- Síndrome de Sezary (SS)
- Desórdenes linfoproliferativos CD30+ cutáneos primarios
- Linfoma Anaplásico a células grandes primariamente cutáneo (PCALCL)
- Papulosis linfomatoide (LyP)
- Linfoma a células T subcutáneo símil paniculitis
- Linfoma a células T extranodal NK/T, tipo nasal
- Linfomas T periféricos cutáneos primarios no especificados (PTL-NOS)
- Linfoma T epidermotropo agresivo CD8+ (provisional)
- Linfoma T gamma/delta (provisional)
- Linfoma T pleomórfico de células pequeñas/medianas (provisional)
- Linfoma/leucemia a células T del adulto (ATLL)

### **LINFOMAS CUTÁNEOS A CÉLULAS B (CBCL)**

- PCBCL de la zona marginal
- PCBCL centrofolicular
- PCBCL difuso a células grandes, de la pierna
- PCBCL difuso a células grandes, otro

– PCBCL a células grandes intravascular

**NEOPLASIA PRECURSOR HEMATOLÓGICO**

- Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (Linfoma NK blástico)

**Sistema de Estadificación de los linfomas cutáneos**

Entre los diferentes sistemas de estadificación aplicados al linfoma cutáneo, el método más simple y más extendido es el adoptado por Bunn y Lamberg en 1979, basado en el sistema TNMB del NCI (National Cancer Institute) y en el estadiaje clínico en estadios

I -IV( Cuadro 2)

Cuadro 2. Sistema de Estadificación de Linfomas Cutáneos elaborado por Bunn y Lamberg

ESTADIO	TUMOR (T)	GANGLIOS LINFÁTICOS (N)	METASTASIS (M)
IA	T1: parches/placas < 10% superficie corporal	N0: sin ganglios palpables ni afección histológica de micosis fungoides	M0: sin afección visceral
IB	T2: parches/placas > 10% superficie corporal	N0	M0
IIA	T1 ó T2	N1 :ganglios palpables, no afección histológica	M0
IIB	T3: tumor	N0 ó N1	M0
III	T1-T4	N2: ganglios no palpables pero afección histológica de micosis fungoide ó N3: ganglios palpables y evidencia histológica de micosis fungoide	M0
IVA	T1-T4	N0-N3	M1: afección visceral

**ESTADIAJE CLÍNICO LCCT**

Estadio Clínico	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1-1	1	0
IIB	3	0-1	0



IIIA	4	0	0
IIIB	4	1	0
IVA	1-4	2-3	0
IVB	1-4	0-3	1

MODIFICACIÓN PARA MICOSIS  
SÉZARY (Cuadro 3)

FUNGOIDES Y SÍNDROME DE

<b>T (TUMOR)</b>	
T1	parches /placas < 10 % superficie corporal
T2	parches/placas > 10% superficie corporal
T3	tumores
T4	eritrodermia generalizada
<b>N (GANGLIOS)</b>	
N0	sin evidencia clínica de crecimiento de ganglios
N1	ganglios palpables clínicamente
NP0	sin evidencia de afección histológica de Linfoma T
NP1	evidencia histológica de Linfoma T
LN0	no afectado
LN1	ganglio reactivo
LN2	pequeños grupos de células afectados < 6 células por grupo
LN3	dermatopatía con > células por grupo
LN4	corrección en los ganglios
<b>M (VISCERA)</b>	
M0	sin afección visceral
M1	metástasis visceral
<b>B (SANGRE)</b>	
B0	células atípicas en la circulación <5 %
B1	células atípicas en la circulación > 5%

ESTADIO	T	N	NP	M
I	1	0	0	0
IB	2	0	0	0
IIA	1/2	1	0	0
IIB	3	0/1	0	0
III	4	0/1	0	0
IVA	1-4	0/1	1	0
IVB	1-4	0/1	0/1	1

## **Tratamientos utilizados en linfomas cutáneos primarios**

El manejo inicial de los CTCL depende de la extensión de las manifestaciones clínicas y del impacto de los síntomas en la calidad de vida de los pacientes. Es preciso tener en cuenta las siguientes premisas ante la elección del tratamiento para cada enfermo.

La modalidad terapéutica varía según el estadio clínico. Los pacientes en estadios iniciales sólo requieren tratamientos locales. Las terapias sistémicas. Se utilizan en los pacientes refractarios a terapéuticas locales o cuando demuestran signos de enfermedad avanzada. El objetivo es alcanzar y mantener la remisión, reducir la morbilidad, prevenir la progresión de la enfermedad.

### ***Tratamientos locales***

#### **Corticoides tópicos**

Alta potencia (tener en cuenta las consideraciones generales para el manejo de corticoides tópicos): estadios IA-IB-IIB su respuesta global (RG) > 80%. Remisión completa (RC) 63% para las formas T1 y 25% para los T2. Períodos cortos de remisión, se sugieren tratamientos prolongados.

#### **Mostaza nitrogenada tópica**

Es un agente alquilante útil como tratamiento de primera línea. Alta efectividad en estadios I (RC del 63 a 75%) a III. Se aplica una vez al día hasta 2-3 meses luego de lograr la RC. El mantenimiento a largo plazo no ha demostrado disminuir la recaída. Puede aplicarse corporal total excepto genitales. Períodos cortos de remisión. Tolerancia regular (sensibilidad): el principal efecto adverso es la dermatitis por contacto, que es menos frecuente con la formulación en base oleosa (<10%). Podría tener un incremento en el riesgo de cáncer de piel no melanoma. No tiene absorción sistémica. En los últimos años se está discontinuando su uso.

#### **BCNU tópica (Carmustina)**

La RG es del 98% con RC del 86%. Se utiliza diariamente o en días alternos, en dosis de 10 mg en 60 ml de alcohol al 95%, o en cremas al 20-40%. Puede aplicarse corporal total excepto pliegues y genitales. Mejor tolerancia que la mostaza nitrogenada pero puede producir supresión de médula ósea y telangiectasias en sitios

tratados con el tratamiento prolongado (3-5%) Requiere de hemogramas frecuentes y sólo puede utilizarse por períodos cortos.

### **Bexaroteno tópico**

Es un componente sintético de tipo retinoide capaz de unirse al receptor RXR, influenciando vías relacionadas con la proliferación, diferenciación celular y apoptosis. Se utiliza en gel al 1% sobre piel afectada con un margen de 1-2 cm. Comenzar la primera semana día por medio, segunda semana una vez diaria pudiendo luego incrementarse la frecuencia de aplicación hasta 4 veces por día según tolerancia. Puede producir dermatitis hasta en un 70 % de los casos, debiendo reducirse la dosis o complementar con corticoides tópicos.

### **Fototerapia y Fotoquimioterapia Ultravioleta**

Se basa en el uso de radiación electromagnética no ionizante para generar efectos fototóxicos y/o fotoquímicos en la piel con objetivos terapéuticos.

**PUVA:** utiliza la longitud de onda comprendida entre 320 y 400 nm. Se emplea asociado a fotosensibilizantes (Psoraleno + UVA). Alta efectividad como monoterapia en estadios IA, IB y IIA. En todos los estadios en esquemas asociados con retinoides (acitretin, bexaroteno), interferón o interferón y retinoides. Los efectos adversos se asocian tanto con el psoraleno como con el UVA: intolerancia gastrointestinal, cefaleas, mareos, prurito, fotofobia, eritema o quemadura. En forma mediata la dosis de UVA acumulada se asocia a fotodaño crónico, alteraciones oftalmológicas y carcinogénesis (cáncer de piel no melanoma)

**UVB:** banda ancha o UVB total. Radiación ultravioleta comprendida entre 290 y 320 nm. de longitud de onda. **UVB de banda angosta (UVB ba):** banda de 311 a 313 nm. Tiene un menor efecto eritematogénico que UVB total (banda ancha) y tendría un menor efecto carcinogénico que PUVA. Es de preferencia en jóvenes, cuadros recientes, estadios IA-IB, embarazadas y período de lactancia, antecedentes oftalmológicos, insuficiencia hepática o renal severas e intolerancia a psoralenos. Los efectos adversos consisten en prurito, eritema, quemadura, y a largo plazo fotodaño crónico y carcinogénesis.

**Fotoquimioterapia extracorpórea:** expone un leucoconcentrado del paciente a una fuente UVA extracorpórea. Se indica en MF refractarias a otros esquemas, formas eritrodermicas y estadios avanzados con compromiso extracutáneo.

**Láser Excimer 308 nm:** en MF temprana, estadio IA, para placas localizadas y resistentes a terapias tópicas habituales (no grandes superficies)

**Terapia Fotodinámica:** consiste en la destrucción de tejido por la interacción de una fuente de luz con un fotosensibilizante en presencia de oxígeno. Se ha utilizado el ácido 5-aminolevulínico así como el metilaminolevulínico tópicos. Estos inducen altas concentraciones de protoporfirina IX (PpIX) generando fluorescencia selectiva de las células tumorales (cinco veces más intensa que en la piel normal). Su posterior irradiación produce la destrucción selectiva del tumor a través de la producción de radicales libres y especies reactivas del oxígeno. Dado que el espectro de absorción máxima de la PpIX se encuentra en los 405 nm, se pueden utilizar diversas fuentes lumínicas que emiten luz roja o azul y lasers. Se han comunicado buenos resultados en MF (mácula, placa o tumoral), PCALCL CD30+, PCBCL centrofolicular y de la zona marginal y RP.

## **Radioterapia**

### **Irradiación cutánea total con electrones**

Consiste en administrar una radiación ionizante en toda la superficie de la piel. Alta efectividad: RC en estadio: IA-IB: 98%; IIA-IIB: 71%; III 26-50% y IV: 36%. La dosis total es de 30-36 Gy fraccionada a lo largo de 9-10 semanas. En eritrodermia la tolerancia es mala. Efectos indeseables: eritema, edema, empeoramiento de las lesiones, alopecia, pérdida de las uñas, hiperpigmentación residual persistente. Para evitar recaídas rápidas pueden implementarse terapias tópicas o fototerapia como mantenimiento.

### **Radioterapia con electrones focalizada**

Asociada a otras modalidades, para lesiones persistentes. Se utiliza como tratamiento de los tumores. La dosis total es de 20-30 Gy.

## ***Tratamientos sistémicos***

### **Modificadores de la respuesta biológica**

La desregulación inmunológica que caracteriza a los linfomas cutáneos, con disminución de la IL-2 e IFN alfa es la base racional para la utilización de estos agentes en el tratamiento de estas entidades.

## **1. Interferón (IFN alfa 2a- IFN alfa 2b)**

Dosis 3 a 9 x 10<sup>6</sup> UI/día por vía SC o IM e inclusive intralesional. La RG: 50 al 75%. RC: 25%. Eficacia en todos los estadios y poca toxicidad a largo plazo. Moderada efectividad como monoterapia. La duración óptima del tratamiento no ha sido establecida. Tratamiento de mantenimiento: probable disminución de la recaída y prolongación de la remisión. Efectos adversos: síndrome pseudo-gripal, hipotiroidismo (20%) depresión, alteraciones neurológicas, leucopenia, moderado aumento de transaminasas, inducción de anticuerpos neutralizantes. Se utilizan esquemas combinados con fototerapia y/o retinoides.

## **2. Retinoides**

Se unen a determinados receptores celulares (RAR- RXR) y son capaces de actuar como factores de transcripción que regulan la expresión genética. Tienen 2 efectos principales: a) efecto antitumoral: modulación del crecimiento y la diferenciación celular: inducción de apoptosis y b) efecto inmunomodulador: presentación antigénica por las células presentadoras de antígenos, producción de IL-2 e IFN y actividad citotóxica de las células NK.

**Isotretinoína:** pertenece a los de primera generación. Produce RG entre el 43- 100%. La dosis es 1mg/kg/día. Tiene moderada efectividad como monoterapia. La asociación con PUVA (Re-PUVA) prolonga la duración de la remisión, aunque no se demostró aumento en las tasas de respuesta.

**Acitretina:** segunda generación. La dosis es de 25-50 mg/día estadios I y III. Se aconseja en esquemas combinados. Los principales efectos adversos son sequedad de la piel, caída del cabello, artralgias, mialgias y elevación de enzimas hepáticas.

**Bexarotene Oral:** corresponde a los retinoides de tercera generación. Se caracteriza por ser selectivo para el receptor RXR. Ha sido aprobado por la FDA en 1999 para el tratamiento de de linfomas cutáneos refractarios. La dosis óptima es 300mg/m<sup>2</sup>/d. El estudio más importante incluyó 94 pacientes con enfermedad refractaria. La RG fue del 45%. En un sub-análisis se demostró que los pacientes en estadio inicial (I-IIA) tenían respuestas del 54%, comparado con 45% en los pacientes con enfermedad avanzada (>IIB). La RC es poco frecuente (4%). Efecto adverso principal: hiperlipidemia (> 80%), usualmente requiere tratamiento farmacológico y dieta. Otros

efectos adversos son: leucopenia (11%), hipotiroidismo central (30% a > 70%), puede requerir suplemento de hormona tiroidea. Está contraindicado el Gemfibrozil

### **Toxina de fusión**

Denileukin diftitox es una proteína quimérica recombinante capaz de unirse al R de IL 2 e introducir toxina diftérica citotóxica. RG en pacientes refractarios o recaídos es del 30%. Dosis: 9 ó 18 mcg/kg/día por vía intravenosa por 5 días consecutivos (un ciclo) y se repite cada 21 días hasta completar 8 ciclos como mínimo (o 6 meses). Mediana de duración de la respuesta: 6 a 9 meses. Efectiva en estadios tempranos y tardíos. La asociación con bexarotene aumenta la RG al 70%. Efectos Adversos: hipotensión, síndrome pseudo-gripal, reacciones de hipersensibilidad (69%), dolor torácico. hipertransaminasemia leves (61%), hipoalbuminemia (79%), mielosupresión, síndrome de fuga capilar (27%). Aprobada para CTCL refractarios o recaídos que expresan IL-2R (CD25).

### **Quimioterapia**

Se reserva para enfermedad avanzada, refractaria o recaída. La mayoría de los esquemas resultan en un control temporario de los síntomas, ya que estas neoplasias suelen ser resistentes. Se puede utilizar como monoterapia o en tratamientos combinados con terapias locales. La tasa de respuesta suele ser moderada (20-60%) y la mediana de duración es menor a 6 meses.

### **Poliquimioterapia**

CHOP: Ciclofosfamida, vincristina, prednisona y adriamicina.

CAVE: Ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y etopósido

COMP: Ciclofosfamida, vincristina, metotrexato y prednisona.

Ninguno de estos esquemas ha demostrado una ventaja en sobrevida.

### **Monoterapia**

Metotrexato: Se utiliza a dosis de 25-50 mg/semanales por 2 a 4 meses. Útil en MF avanzada.

Análogos de purinas: Fludarabina- 2-clorodesoxiadenosina- Deoxicoformicina.

Las tasas de respuesta demostraron ser mayores con deoxicoformicina. Con fludarabina a 25 mg/m<sup>2</sup> diarios por 5 dosis mensuales se obtuvo una RG 29% en pacientes con MF/SS recaídos. Los principales efectos adversos son la toxicidad neurológica y la inmunosupresión prolongada.

Gemcitabina : Un estudio fase II que incluyó 32 pacientes no tratados demostró una RG de 75%, con RC 22%. Es una droga bien tolerada, con poca toxicidad. Es de elección como tratamiento de segunda línea o en esquemas combinados. Doxorubicina pegilada liposomal: Es una formulación que permite una liberación de la droga en la piel, en sitios de enfermedad (tumores), con poca toxicidad sistémica. Un análisis retrospectivo demostró RC en el 50% de los pacientes.

### **Anticuerpos monoclonales**

Alemtuzumab, anti CD52: El mecanismo de acción es la lisis mediada por complemento, citotoxicidad, apoptosis, al unirse al CD52, expresado en la mayoría de los pacientes con CTCL. Dosis: 30 mg/m<sup>2</sup> trisemanal por 12 semanas. RG: 38%. Duración media de la respuesta: 4 meses. Toxicidad: citopenias grado III-IV (12-25%), cardiotoxicidad, reactivación de infecciones virales (20%) (CMV, herpes).

### **Trasplante de médula ósea**

Pocos casos reportados. Alternativa en pacientes con mal pronóstico y buen estado general. Las recaídas postrasplante suelen responder a quimioterapia convencional.

## **LINFOMAS DE CURSO CLINICO INDOLENTE B**

### **LINFOMA CUTANEO DE CÉLULAS B CENTRO-FOLICULAR.**

#### **Definición**

Neoplasia de células centrofoliculares con número variable de centrocitos (células centrofoliculares pequeñas y grandes hendidas) y centroblastos (células centrofoliculares grandes no hendidas con núcleo prominente), crecimiento folicular, folicular y difuso, o difuso.

Los linfomas con patrón difuso e infiltrado monótono de centroblastos e inmunoblastos independientemente de la localización son clasificados como linfoma B cutáneo difuso de células grandes. (FIGURA 1)

Algunos grupos consideran que este linfoma es el más frecuente entre los linfomas primarios B cutáneos **(18)**

#### **Clínica**

Lesiones papuloides, placas o tumores nodulares rojos, solitarios o agrupados, que predominan en cabeza, cuello y tronco, raro en pierna, tienen crecimiento lento y diseminación extracutánea infrecuente. (FIGURA 2 ).

### **Histopatología**

La infiltración presenta patrón predominante nodular, con o sin áreas de transición a difuso. Los nódulos se hallan constituidos por centrocitos (células linfoides pequeñas de núcleo hendido) que alternan con células grandes con más de un nucléolo lateralizado contra la membrana nuclear, en menor número son grandes lobulados, en ocasiones pueden ser fusiformes. El número de centroblastos es variable y el incremento de los mismos se relaciona a la transformación a alto grado de agresividad histológica. Frecuentemente este tipo de linfoma se asocia a esclerosis. Debe tenerse en cuenta entre los diagnósticos diferenciales la hiperplasia folicular o pseudolinfoma.

### **Inmunofenotipo**

CD19+,CD20+, CD22+, CD79a+. CD5 - y CD10 -/+, Bcl-6 +, Bcl-2-/+ Monoclonalidad para Ig. de superficie en etapa avanzada. MUM .1/IRF4 -

### **Genética**

En la mayoría de los casos se encuentra reordenamiento clonal de Ig. Ausencia de translocación t(14;18) y de proteína Bcl-2. Hipermutación somática del gen variable de cadenas pesadas y livianas (origen centrofolicular).

### **Pronóstico**

Sobrevida a 5 años 95%, independientemente del patrón de crecimiento nodular o difuso, o de la presentación solitaria o múltiple . Aquellos que presentan una fuerte expresión de Bcl-2 con infiltrado de células grandes difuso, tendrían peor pronóstico.

### **Tratamiento**

Con lesiones localizadas o escasas: Radioterapia en dosis antiinflamatorias. Las recidivas no indican progresión de enfermedad y son también pasibles de Radioterapia. La antraciclina se usa en lesiones muy extendidas o progresión extracutánea. El rituximab fue empleado en forma sistémica o intralesional en series pequeñas de pacientes con buen resultado, falta evaluar su efecto a largo plazo



### **LINFOMA DE CROSTI. RETICULOHISTIOCITOMA DEL DORSO**

Se trata de una neoplasia autolimitada, de baja agresividad, que muestra un patrón histológico difuso con un predominio de células grandes de rasgos histiocitarios pero que expresan CD-20 y otros marcadores de línea B. La ausencia de epidermotropismo y la frecuente afectación de los anexos, así como su comportamiento clínico, hacen pensar en una neoplasia linfoide cercana al espectro de los linfomas de células de la zona marginal (FIGURA. 3).

Se caracteriza por la presencia de placas y tumores en la espalda rodeados por máculas o pápulas eritematosas de distribución centrífuga.

### **LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS B DE LA ZONA DEL MANTO (LCCB-ZM)**

#### **Definición**

Estos linfomas se originan en las células de la ZM del manto folicular, reconocidas especialmente en la pulpa blanca del bazo, en las placas de Peyer y en las amígdalas, la clasificación de OMS reconoce 3 variantes: linfoma B de la ZM esplénica, linfoma B de la ZM extranodal (linfoma MALT) y linfoma B de la ZM nodal monocitoide.

Presentan una heterogeneidad histológica de células B pequeñas: símil centrocitos, linfoplasmocitoides o plasmáticas, pero siempre caracterizados por un buen pronóstico, por tal motivo y asimilándolos a los tejidos linfoides asociados a mucosas (MALT), se propuso llamarlos SALT (tejidos linfoides asociados a la piel). Se lo haya frecuentemente relacionado con *Borrelia Burgdorferi* como factor etiológico de allí su habitual localización en zonas expuestas.

#### **Clínica**

Tumores rojos o violáceos indurados, de superficies lisas, solitarios o múltiples, la ulceración es infrecuente, están localizados en el sector proximal de las extremidades, glúteos y tronco. Son de crecimiento lento, pueden extenderse en piel pero la sistematización es muy rara y el pronóstico excelente (FIGURA 4). En algunos casos se vio resolución espontánea. La asociación con enfermedad autoinmune es infrecuente pero su aparición sugiere sistematización del linfoma.

#### **Histopatología**

Tienen un patrón nodular o difuso, con respeto de la epidermis, existe variabilidad celular, representada por células linfoplasmocitoides en la periferia con plasmocitos aislados y en el centro células reactivas pequeñas o estructuras foliculares reactivas,

algunos casos centrocitos, centroblastos e inmunoblastos. Pueden verse células con inclusiones intranucleares (cuerpos de Dutcher) propios de la estirpe B, sólo a veces hay infiltración del epitelio glandular piloso o sudoríparo, más habitual en los linfomas nodales. Raramente se ve transformación a linfoma B difuso de células grandes.(FIGURA 5)

### **Inmunofenotipo**

CD19+, CD20+, CD79a+, CD5 -, CD10 -, Bcl-2+, Bcl-6-

Células plasmáticas: CD20 -, CD138 +

Centros germinales reactivos: Bcl-6 +, CD10+, Bcl-2-

Monoclonalidad para Ig. Citoplasmática

### **Genética**

Se halla rearreglo clonal del gen de las inmunoglobulinas.

Un tercio de los casos presentan t (14;18) comprometiendo IgH y MALT-1.No hallándose la clásica t (11;18) asociada a los linfomas gástricos.

### **Pronóstico**

Sobrevida a 5 años 100%.

### **Tratamiento**

Lesiones solitarias: radioterapia o exéresis quirúrgica. Si se detecta Borrelia Burgdorferi antibióticos. Lesiones múltiples: clorambucilo, IFN alfa. Buenos resultados con rituximab (anticuerpo anti CD20), intralesional o sistémico.

## **LINFOMA B PRIMITIVO CUTÁNEO DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES, DE LA PIERNA**

### **Definición**

Es un cuadro que se caracteriza por localizarse en la parte inferior de las piernas, siendo más infrecuente las lesiones cutáneas con similar morfología y fenotipo en otras localizaciones.

### **Clínica**

Predomina en mayores de 70 años, mujeres 3 o 4: 1, se presenta con tumores nodulares rojos, de rápido crecimiento, en una o ambas piernas (tercio inferior). En

contraste con los centrofoliculares tienen más tendencia a la diseminación extracutánea y pronóstico desfavorable ( Figura 6)

### **Histopatología**

Infiltrado difuso, monomorfo, confluyente, de centroblastos e inmunoblastos, respeta la epidermis y se extiende en toda la dermis hasta el celular subcutáneo. Mitosis frecuentes y escasa reacción estromal.

### **Inmunofenotipo**

CD19+,CD20+,CD22+, CD79a+; Bcl-2 +, CD10-, CD5-, CD138-

Monoclonalidad de Ig superficial y/o citoplasmática .

Proteína MUM 1/IRF4 +

### **Genética**

Rearreglo clonal del gen de las Ig. Una fuerte expresión de Bcl-2 + es común en este grupo, esta sobreexpresión resulta en algunos casos de la amplificación cromosomal del gen de la proteína Bcl-2.

### **Pronóstico**

Sobrevida a 5 años 55 %. La presencia de lesiones múltiples es factor de riesgo.

### **Tratamiento**

Solitario o localizado: radioterapia. Lesiones múltiples: poliquimioterapia, antraciclina o rituximab sistémico.

## **LINFOMA B PRIMITIVO CUTÁNEO DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES,**

### **Definición**

Comprende raros casos de linfomas B de células grandes que no pueden ser incluidos en el tipo de la pierna o en el centrofolicular. Incluyen variantes morfológicas como: anaplásica, plasmoblástico, o el linfoma B de células grandes rico en células T. Algunos casos son una manifestación cutánea de un linfoma sistémico.

El linfoma plasmoblástico se observa en pacientes HIV o en otras inmunodeficiencias. Algunos tienen localización cutánea exclusiva en la presentación. Clínicamente muestran similitudes con el centrofolicular o el de la zona marginal, localizados en cabeza, tronco o extremidades.

El linfoma B de células grandes rico en células T es un linfoma de baja frecuencia, caracterizado por su riqueza en células fenotipo T. El fondo de células T pequeñas predomina (75-80%) sobre las células neoplásicas, que son escasas, con morfología de un inmunoblasto pero núcleo lobulado y muchas veces con aspecto sternbergoide. Se asocia a proliferación vascular. Los que presenta una exagerada población T reactiva tienen mejor pronóstico.

Este grupo incluye también el linfoma B de células grandes intravascular: se trata de una acumulación de células B grandes neoplásicas dentro de los vasos sanguíneos. Puede afectar también sistema nervioso central y pulmón, están generalmente asociados a un pobre pronóstico. Se presenta con máculas o placas violáceas induradas a veces con aspecto de paniculitis o telangiectásicas. Se localizan en el tercio inferior de las piernas o el tronco (FIGURA 7)

Se ha descrito la colonización de hemangiomas cutáneos por células neoplásicas como único síntoma de presentación. En la histopatología se aprecian vasos dilatados en dermis e hipodermis, con proliferación de células linfoides grandes neoplásicas, pueden llevar a la oclusión vascular de vénulas, capilares y arteriolas; en el 20 % de los casos se ven acúmulos extravasculares de células atípicas. El inmunofenotipo es CD19, CD20, CD22, CD79a (+). Coexpresión de CD10, CD5 y Bcl-2 sin t (14:18). Monoclonalidad de Ig de superficie.

El pronóstico es pobre si afecta SNC o pulmón (22 % sobrevivida a 5 años vs. 56% si existe sólo compromiso de piel). El tratamiento se basa en poliquimioterapia aún con compromiso cutáneo exclusivo.

## **MICOSIS FUNGOIDES FOLICULOTRÓPICA**

### **Definición**

Variante de MF caracterizada por la presencia de infiltrado linfoide foliculotrópico, frecuentemente sin componente epidérmico, con compromiso preferencial de cabeza y cuello, asociado o no a la presencia de mucinas.

### **Clínica**

La MF foliculotrópica se presenta más frecuentemente en adultos pero ocasionalmente puede afectar niños y adolescentes, con una mayor incidencia en el sexo masculino (relación 4:1). Clínicamente esta variante puede presentarse con pápulas foliculares

agrupadas, placas induradas, lesiones acneiformes, símil comedones o quistes epidérmicos, queratosis folicular, máculas y placas eritematosas y alopecia. Un hallazgo usual y característico suelen ser las placas infiltradas con alopecia asociada en párpados. Pueden coexistir con lesiones de MF clásica. Algunos pacientes desarrollan mucinorrea (descarga de mucina a través de los orificios foliculares). Los sitios comprometidos con mayor frecuencia son cabeza, cuello y región superior del tórax. El prurito es severo y representa un parámetro de la progresión de la enfermedad. Suele observarse infección bacteriana secundaria. (FIGURA 8)

### **Histopatología**

Los hallazgos característicos incluyen infiltrados dérmicos de localización perianexial perivascular con infiltración variable del epitelio folicular por células pequeñas, medianas y en ocasiones grandes e hipercromáticas con núcleo cerebriforme y respeto de la epidermis (folículotropismo en vez de epidermotropismo). Con tinción de azul Alciano se pueden demostrar mucina en el epitelio folicular. A menudo hay eosinófilos y plasmocitos en el infiltrado.

### **Inmunofenotipo**

CD3+, CD4+, CD8-. es común la expresión de CD30 en células blásticas.

### **Pronóstico**

Estudios recientes demuestran que la MF folicular con o sin presencia de mucina presenta un curso más agresivo y un pronóstico más sombrío comparado con el de la MF clásica, con progresión asociada al desarrollo de tumores y eritrodermia. La supervivencia a los 5 años es del 70 a 80%, similar al estadio de tumor de la forma clásica. Por lo tanto, debido a la localización dérmica del infiltrado los pacientes con micosis fungoides foliculotrópica deben considerarse en estadio de tumor (T3).

### **Tratamiento**

Los hallazgos histológicos con infiltración folicular parecerían explicar la menor eficacia de los agentes tópicos y la necesidad de recurrir a terapias más agresivas. Se describen: baño de electrones, INF alfa, retinoides, PUVA asociado a INF o a retinoides clásicos, bexarotene.

## **RETICULOSIS PAGETOIDE**

### **Definición**

Variante de MF caracterizada por la presencia de máculas o placas con una proliferación intraepidérmica de células T neoplásicas. Se refiere a la forma localizada o Enfermedad de Woeringer-Kolopp.

### **Clínica**

Se presenta con una placa psoriasiforme, solitaria, generalmente localizada en las extremidades y es lentamente progresiva. En contraste con la MF clásica, la diseminación extracutánea o muerte relacionada con la enfermedad no ha sido informada nunca.

### **Histopatología**

Epidermis hiperplásica con infiltración marcada de células pagetoides atípicas, aisladas o formando nidos. El tamaño de las células es mediano o grande, muchas veces con núcleo cerebriforme hiper cromático y citoplasma abundante vacuolado. En dermis superficial se puede ver un infiltrado mixto de linfocitos e histiocitos pero no contiene células neoplásicas ( FIGURA 9 )

### **Inmunofenotipo**

Pueden presentarse dos patrones: CD3+, CD4+, CD8- o CD3+, CD4-, CD8+. Frecuente expresión de CD30.

### **Tratamiento**

Se recomienda la radioterapia o la exéresis quirúrgica

## **CUTIS LAXA GRANULOMATOSA**

### **Definición**

Es un subtipo raro de CTCL. Se caracteriza por el desarrollo de piel laxa y péndula localizada en pliegues, histológicamente definido por la formación de granulomas con células gigantes.

### **Clínica**

Son habitualmente pacientes varones adultos que comienzan con pequeñas máculas, placas y pápulas eritemato violáceas con superficie levemente atrófica con arrugas y descamación fina, asintomáticos, que aumentan gradualmente de tamaño llevando a

la formación de pliegues de piel péndula y laxa. Las lesiones asientan en los grandes pliegues, axila, ingles y abdomen. El compromiso extracutáneo es raro. (FIGURA 10)

### **Histopatología**

Se presenta como un infiltrado denso dérmico granulomatoso con linfocitos pequeños atípicos, macrófagos, abundantes células gigantes multinucleadas asociadas a destrucción de fibras elásticas y elastofagocitosis. Puede existir epidermotropismo focal.

### **Inmunofenotipo**

CD3+, CD4+, CD8-, CD45-RO+. Las células gigantes son CD68+ ó Mac387+.

### **Inmunogenética**

Reordenamiento clonal de la cadena beta del TCR

### **Tratamiento**

La radioterapia, la cirugía, pueden ser de utilidad aunque la experiencia es limitada y la recurrencia es lo habitual.

### **Pronóstico**

La enfermedad puede seguir un curso no agresivo por años con leve progresión desde las áreas flexurales a otros sitios de la piel. El pronóstico está esencialmente determinado por la aparición de una enfermedad linfoproliferativa de localización cutánea o extracutánea.

## **VARIANTES INFRECIENTES DE MF**

1) **MF Siringotrópica:** tropismo a las glándulas écrinas. Clínica similar a la MF clásica o pequeñas pápulas rojas o color piel, alopecia de áreas afectadas con anhidrosis en 1/3 de los casos. Rearreglo del gen del receptor del linfocito T.

2) **MF vésico-ampollar:** se ve en gerontes sin predominancia de sexo. Se presenta con ampollas flácidas o tensas generalmente múltiples o hasta generalizadas, sobre piel sana o sobre lesiones de MF clásica. La Inmunofluorescencia directa e indirecta tiene que ser negativas. Parecerían indicar un mal pronóstico.

3) **MF granulomatosa:** la reacción granulomatosa puede tener diferentes patrones histopatológicos, (1) sarcoidal, (2) tipo granuloma anular, (3) tipo granulomatoso con células gigantes multinucleadas y puede ser encontrada en los estudios histopatológicos de los pacientes con varias formas de MF. La significancia clínica y el pronóstico permanecen inciertos.

4) **MF hipopigmentada:** afecta a jóvenes y de piel oscura, de origen Indio o Afroamericano.

Máculas irregulares asintomáticas o levemente pruriginosas, a veces placas o tumores pueden acompañar a las lesiones hipopigmentadas. Histopatología, clínica y pronóstico similares a la MF clásica maculosa. Ocasional expresión de CD8.

5) **MF poiquilodérmica:** (poiquilodermia vascular atrófica) hipo e hiperpigmentación, xerosis, atrofia y telangiectasias. Generalmente se presenta en sitios de lesiones maculares preexistentes, en áreas de roce crónico, acompañada de lesiones clásicas. El estudio histopatológico es similar a la MF clásica, e incluyen atrofia epidérmica con aplanamiento de la red de crestas, degeneración vacuolar leve a moderada de la basal con pérdida de pigmento, melanófagos en la dermis y vasodilatación superficial con eritrocitos en los vasos.

6) **MF hiperpigmentada:** hiperpigmentación difusa tipo dermatosis cenicienta como única característica, sin asociación a poiquilodermia vascular atrófica o regresión de lesiones pre-existentes. Histológicamente presenta abundante melanina en capa basal y focalmente en la espinosa.

7) **MF palmo-plantar:** lesiones limitadas, predominante o inicialmente ubicadas en palmas y/o plantas con presentación clínica variada. Las lesiones pueden extenderse a dorso de pies, manos, dedos, antebrazos o piernas.

8) **MF hiperqueratósica-verrugosa:** placas hiperqueratósicas y verrugosas en cara, tronco y pueden o no ir acompañadas de lesiones de MF clásica.

9) **MF vegetante-papilomatosa:** “tipo acantosis nigricans”, afecta zonas de flexión (axilas, ingles), cuello, mamas. Histológicamente se observa papilomatosis, acantosis e infiltrados difusos en banda con linfocitos atípicos.



10) **MF pigmento-purpúrica:** lesiones pigmento-purpúricas persistentes. Histopatológicamente tienen infiltrado liquenoide en banda con linfocitos cerebriformes pequeños con siderófagos, eritrocitos extravasados e histiocitos.

11) **MF pustulosa:** erupciones pustulosas generalizadas o palmo-plantares. Histológicamente presenta acúmulos epidérmicos de linfocitos atípicos, neutrófilos y eosinófilos.

12) **MF ictiosiforme:** lesiones ictiosiformes diseminadas generalmente acompañadas con lesiones comedónicas y/o pápulas foliculares queratósicas, generalmente localizadas en extremidades. Prurito. Histológicamente tiene ortoqueratosis con hipogranulosis e infiltrados epidermotrópicos clásicos.

13) **MF tumoral d'ambrière:** Se la considera una forma de linfoma cutáneo T pleomorfo o de células grandes CD30+ o CD30 - . ( FIGURAS 11y 12)

## **SÍNDROME DE SÉZARY**

### **Definición**

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

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

1-Recuento absoluto de células de Sèzary de 1000/mm<sup>3</sup> o más. Célula de Sèzary: linfocito atípico con núcleo convoluto (muescas y pliegues, cerebriforme), que pueden ser pequeñas (<12 micras, es decir el tamaño de un linfocito normal), grandes (>12 micras) o muy grandes (>14 micras, claramente neoplásicas). No es patognomónica de CTCL.

- 2-Índice de CD4/CD8 de 10 o más debido a un incremento de células CD3+ o CD4+ por citometría de flujo.
- 3-Expresión aberrante de marcadores pan-T (CD2, CD3, CD4, CD5) por citometría de flujo. Deficiente expresión de CD7 en células T (o población CD4+ CD7- en =40%)
- 4-Linfocitosis con evidencia de clonalidad T en sangre por PCR o Southern blot.
- 5-Clon de células T con anormalidad cromosómica.

### **Clínica**

Eritrodermia exfoliativa generalizada, eritema difuso rojo brillante, con manifiesta y fácil descamación, pero en forma característica, pueden presentarse islotes simétricos de piel indemne. Se desarrolla de novo o como progresión de lesiones de CTCL preexistente. Linfadenopatías generalizadas con estudio histológico positivo y específico. Otros signos y síntomas incluyen: fiebre, escalofríos, pérdida de peso, malestar general, insomnio secundario a un prurito intolerable, una pobre homeostasis de la temperatura corporal, fascies leonina, hiperqueratosis, descamación y fisuras en las palmas y plantas, alopecia, ectropion, distrofia ungueal y edema duro y brillante de los tobillos (resultando en dolor al caminar y extrema dificultad con la actividad manual). FIGURA 13

### **Histopatología**

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

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

### **Inmunofenotipo**

La mayoría de los casos de SS son expansiones clonales de células T TCR ab+, CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD8- circulantes, fenotípicamente maduras . Sin embargo

se han encontrado casos de SS con expresión de CD8 en vez de CD4, co-expresión de CD4 y CD8, pérdida de CD2, CD3, CD4 o CD5. Además, la expresión de CD7, que generalmente se observa en un 90% de células CD4+, es deficiente en células T malignas circulantes en aproximadamente un 60%-70% de casos de SS.

### **Genética**

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

### **Pronóstico**

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

### **Tratamiento**

Fotoféresis: se cree que este tratamiento induce la apoptosis de las células tumorales circulantes (células de Sézary), y que el antígeno tumoral es luego procesado por las células dendríticas periféricas, favoreciendo así la respuesta antitumoral sistémica. Una de las ventajas de la fotoféresis es que sus efectos adversos son mínimos (náuseas, febrícula, malestar luego del tratamiento).

Fotoféresis, IFN y retinoides: modalidad de régimen combinado, con IFN alfa 3 a 5 millones de unidades SC tres veces a la semana, en dosis gradualmente mayores si la tolerancia del paciente lo permite, pero nunca excediendo los 10 millones de unidades por dosis. Con bexaroteno oral 150 a 300 mg/m<sup>2</sup>/d.

### **Quimioterapia sistémica**

a) **Quimioterapia combinada:** la quimioterapia puede utilizarse sola o en combinación con otras terapias dirigidas a la piel (radiación) o modificadores de la respuesta biológica (IFN alfa). En la mayoría de los casos la respuesta de duración media es menor a un año y en muchos pacientes sólo de meses.

Las combinaciones más frecuentemente utilizadas son:

- CHOP: Ciclofosfamida-vincristina-prednisona-adriamicina
- CVP: ciclofosfamida-vincristina-prednisona

- CAVE: ciclofosfamida-adriamicina-vincristina-etopósido
- COMP: CVP con metotrexato

Interferón-alfa, retinoides sistémicos, o fotoféresis puede utilizarse como agentes adyuvantes, una vez completado el régimen de quimioterapia.

b) **Monoquimioterapia:** metotrexato 5-50mg semanales. Otros agentes incluyen; doxorubicina, gemcitabina, etopósido, ciclofosfamida y fludarabina.

### **Otros tratamientos**

Trasplante de células hematopoyéticas. Alemtuzumab. Proteínas recombinantes de fusión. Doxepina: es el único antipruriginoso que ha sido útil de forma consistente y que además también ayuda con la depresión.

## **DESÓRDENES LINFOPROLIFERATIVOS CD30+ CUTÁNEOS PRIMARIOS**

El espectro de enfermedades linfoproliferativas CD30+ cutáneas incluyen la papulosis linfomatoide (LyP), el linfoma de células grandes anaplásico CD30+ primario cutáneo (PCALCL) y el espectro de los casos Borderline. Estos desórdenes constituyen aproximadamente el 30% de los CTCL, 12% PCALCL y 18% LyP.

Actualmente se acepta LYP y el PCALCL son los extremos de un espectro de enfermedades que no pueden diferenciarse sólo por la histología, siendo la clínica y la evolución, factores decisivos para definir el diagnóstico y decidir el tratamiento.

El término Borderline se refiere a casos que a pesar de una cuidadosa correlación clínico patológica, no puede realizarse una definitiva diferenciación entre la LyP y el PCALCL

## **LINFOMA CUTÁNEO ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES CD30+**

### **Definición**

Este linfoma se compone de células grandes con citomorfología anaplásica, pleomórfica o inmunoblástica y expresión del antígeno CD30 en más del 75% de las células tumorales. No hay evidencia clínica o historia de LyP, MF u otro tipo de CTCL. El mecanismo de desarrollo de los PCALCL 30+ es desconocido. No se ha podido

encontrar un agente causal. Los fenómenos de regresión de los casos de LyP y de PCALCL se deberían a la interacción del CD30 y su ligando (CD30L), con la consecuente apoptosis tumoral y regresión del tumor.

### **Clínica**

Afecta principalmente a adultos de 35 a 45 años con una relación de hombre-mujer de 2-3:1, La mayor parte de los pacientes presenta un nódulo o tumor, a veces pápulas, que frecuentemente se ulceran. Pueden localizarse en miembros o en tronco. En el 20% de los casos la presentación puede ser multifocal. Las lesiones cutáneas pueden evolucionar con resolución parcial o total como en la LyP hasta en un 25% de los pacientes. Estos linfomas recaen en la piel. La diseminación extracutánea se ve en el 10% de los pacientes y generalmente afecta los ganglios linfáticos regionales.

FIGURA 14.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con el pioderma gangrenoso, histológicamente con los linfomas de células grandes difusos CD30 negativos T o B. Otros tipo de linfomas cutáneos que pueden expresar CD30 son: (1) casos de micosis fungoides que se transforman en linfomas de células grandes CD30+ , que tienen peor pronóstico que los de PCALCL de inicio;(2) otros tipo de CTCL bien definidos que a veces expresan CD30 como los CTCL epidermotropos CD8+ con fenotipo citotóxico, el linfoma T tipo paniculitis subcutánea , la reticulosis pagetoide, y raros casos de micosis fungoides; (3) compromiso cutáneo secundario de linfomas CD30+ sistémicos o de enfermedad de Hodgkin clásica; (4) linfomas B CD30+ (generalmente con EBV+ en inmunocomprometidos).

### **Inmunofenotipo**

CD30+ en por lo menos el 75% de las células grandes. CD2+, CD4+, CD45-RO+, CD25+, CD71+. CD3 se expresa en niveles más bajas que en otros LCCT. Menos del 5% son CD8+. Hay pérdida variable de CD2, CD5 o CD3. En la mitad de los casos se expresa al menos una proteína citotóxica como TIA-1, granzima B y perforina. La mayoría de los LCGA CD30+ son de células T o nulas pero las variantes raras de células B se identifican en pacientes HIV+. A diferencia del Linfoma anaplásico sistémico, el LCGA CD30+ cutáneo primario es EMA-, ALK- (indicativa de translocación cromosómica específica t(2;5)), CD15-.

### **Genética**

Rearreglo del gen del TCR en muchos casos. La translocación (2;5) (p22;q35) la cual es característica de los ALCL sistémicos es rara o está ausente en las formas cutáneas.

### **Pronóstico**

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

### **Tratamiento**

Como el 25% aproximadamente remite en forma espontánea se puede tener una conducta expectante de 4 a 6 semanas. Radioterapia o escisión quirúrgica: de primera elección en pacientes con uno o pocos nódulos, o tumores localizados pequeños. Radioterapia o bajas dosis de metotrexate (5 a 20 mg. por semana), o etopósido: pacientes con pocas lesiones cutáneas multifocales. De segunda elección se puede utilizar interferon o bexaroteno. Retinoides, interferón gamma o pentostatina: pacientes con lesiones refractarias al metotrexate o múltiples lesiones multifocales. Quimioterapia sistémica a base de doxorubicina como por ejemplo el CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y deltisona): cuando hay compromiso ganglionar, si se presenta con enfermedad extracutánea de inicio o desarrolla una enfermedad progresiva que no responde al metotrexate.

Anticuerpos anti CD30 A causa del riesgo potencial de que estos pacientes desarrollen un linfoma sistémico, se requiere un seguimiento a largo plazo en los pacientes con desórdenes linfoproliferativos cutáneos CD30+.

## **LINFOMA CUTÁNEO A CÉLULAS T SUBCUTÁNEO SIMIL PANICULITIS**

### **Definición**

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

### **Clínica**

La forma habitual de presentación es en forma de placas induradas o infiltradas, o tumores, de localización habitual en piernas y menos frecuentemente en el tronco, que pueden ulcerarse. El infiltrado neoplásico simula una paniculitis. Son comunes las manifestaciones sistémicas como fiebre, decaimiento, fatiga, escalofríos y pérdida de peso. Afecta por igual a ambos sexos en la quinta década de la vida. FIGURA 15

### **Histopatología**

La característica histológica de este tipo de linfoma es su localización subcutánea y su patrón de crecimiento usualmente no epidermotropo. Los infiltrados neoplásicos simulan una paniculitis lobular con cariorrexis y necrosis grasa como características prominentes. Las células son de tamaño variado con núcleos con cromatina densa. Suele ser común hallar adipositos rodeados por células neoplásicas. Pueden hallarse histiocitos y eritrofagocitosis.

### **Inmunofenotipo**

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

### **Genética**

Hay rearreglo clonal para TCR en la mayoría de los casos. El fenotipo TCR a/b se halla más frecuentemente que el TCR g/d. Algunos casos pueden estar asociados a virus Epstein Barr, especialmente en casos asiáticos.

### **Pronóstico**

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

### **Tratamiento**

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

#### **4. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Dadas las diferencias en las clasificaciones utilizadas y lo poco común de estas neoplasias, el diagnóstico de los linfomas cutáneos en ocasiones conlleva dificultad para los especialistas (anatomopatólogos, hematólogos, oncólogos y dermatólogos). En nuestro país existen pocos datos clínico-epidemiológicos completos que nos orienten hacia una frecuencia real de esta patología. Probablemente algunos casos han sido subdiagnosticados y tratados de forma inapropiada; por tanto, es importante realizar estudios de forma multidisciplinaria en nuestra población.

En el Hospital General de México al ser un centro de referencia de Tercer nivel, se considera pertinente conocer la frecuencia de la población con linfoma cutáneo atendida en el servicio de Hematología ya que son pocos los pacientes que se refieren a esta especialidad, en su mayoría son referidos al servicio de Dermatología y únicamente los pacientes con linfomas cutáneos en estadios avanzados o que ameritan apoyo con quimioterapia sistémica son referidos al servicio de Hematología

Se pretende ofrecer una visión panorámica de las formas más frecuentes de linfomas cutáneos primarios de células B (LCPCB) y de células T (LCPCT) y manejo empleado en esta institución.

El proceso de toma de decisiones en linfoma cutáneo depende de un diagnóstico correcto desde el punto de vista clínico, histológico, inmunofenotípico y genético que permitan la clasificación del linfoma y que se continuará con el estudio de extensión. Con esta secuencia obtendremos toda la información necesaria para decidir la modalidad terapéutica más adecuada para el paciente.



## **5. OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Determinar el número de casos, variedades histológicas y características clínico-patológicas en los pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo primario que fueron atendidos en el Servicio de Hematología de Enero del 200 a Junio del 2010

### **ESPECIFICOS**

1. Determinar si estos pacientes son referidos de otro servicio con el diagnóstico o protocolizados en hematología
2. Conocer la frecuencia anual de Linfomas Cutáneos Primarios
3. Identificar las características epidemiológicas de los pacientes con linfoma cutáneo primario (edad de presentación, género)
4. Conocer el tiempo promedio de evolución previo a su primer contacto con el servicio de hematología
5. Identificar las manifestaciones clínicas de mayor frecuencia ( síntomas B, tipo y localización más frecuente de las manifestaciones cutáneas)
6. Definir tipo histológico y origen inmunológico de linfoma cutáneo primario presentes en el servicio
7. Identificar las alteraciones que se encontraron en los estudios de imagen que se realizaron para la estadificación inicial
8. Establecer el estadio clínico de la población según la clasificación TNM para linfomas Cutáneos Primarios
9. Tratar de identificar diferencias clínico-biológicas entre los Linfomas Cutáneos primarios T y B
10. Identificar la frecuencia de positividad para Virus de Inmunodeficiencia Humana
11. Identifica el tratamiento previo al diagnóstico
12. Determinar los tipos de tratamiento y su respuesta utilizados en el servicio de hematología

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### ***DISEÑO DEL ESTUDIO***

Estudio no experimental, descriptivo, retrospectivo basado en la revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de Linfoma Cutáneo corroborado por inmunohistoquímica en un periodo en el periodo Enero 2000 a Junio 2010 que hayan sido atendidos en el servicio de hematología.

#### **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Linfoma cutáneos primarios T o B
- Diagnóstico corroborado por inmunohistoquímica
- Expedientes con protocolo de estadificación completos o cercano a completarse

#### **CRITERIOS EXCLUSION**

- Linfomas ganglionares
- Infiltración linfoma cutánea secundaria
- Linfoma de Hodgkin
- Otras neoplasias cutáneas

#### **CRITERIOS DE ELIMINACION**

Expedientes incompletos

Se registrarán las siguientes variables:

1. Edad (años),
2. Genero ( masculino y femenino),
3. Diagnóstico inicial,
4. Tiempo de evolución desde el inicio a la primera consulta ( en meses)
5. Manifestaciones cutáneas (mácula, placa, pápula, nódulos cutáneos, vesícula, descamación, eritema, adenopatía)
6. Topografía de las manifestaciones cutáneas (cabeza y cuello, tórax, antebrazo izquierdo, antebrazo derecho, brazo y mano izquierda, brazo y mano derecha, muslo izquierdo, muslo derecho, pierna y pie izquierdo, pierna y pie derecho, abdomen y genitales, región dorsal, región lumbar)

7. Alteraciones en el PET o TAC (engrosamiento cutáneo, infiltración de tejido subcutáneo, tumor cutáneo, adenomegalias, esplenomegalia, hepatomegalia y otros)
8. Evolución y diagnóstico histopatológico de los pacientes.

**Metodología específica:**

Revisión de expedientes del servicio de Hematología de pacientes con Linfoma Cutáneo Primario confirmado por histología en el periodo comprendido de Enero 2000 a Junio 2010 ( incluyendo expedientes en el archivo muerto y cambios de hospital) con identificación de pacientes que cumplieran criterios diagnósticos de inclusión.

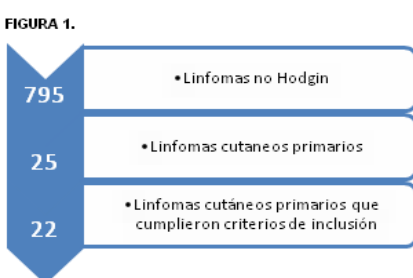
Análisis epidemiológico sobre la incidencia estimada en el HGM, a edad de presentación género y diferencias entre linfoma T y Linfoma B

*Análisis de pacientes.*

Se diseñó una base de datos que permitiera identificar las características clinicopatológicas de cada paciente incluyendo tratamiento y seguimiento de los pacientes a fin de integración de datos, se realizaron ejercicios estadísticos para evaluar las características epidemiológicas, clínicas y de comportamiento de los pacientes incluidos en el estudio.

## 7. RESULTADOS

Se identificó un total de 795 pacientes con Linfoma No Hodgkin de los cuales 25 (0.03%) pacientes correspondieron a Linfoma Cutáneo Primario. De éstos 22 cumplieron los criterios de inclusión y fueron incluidos para su estudio. Fig 1. Lo que corresponde a un promedio de 2 a 3 pacientes por año. Esta información se modifica si se toman en cuenta los pacientes tratados en Dermatología y que no fueron referidos a nuestro Servicio seguramente por que se presentaron en etapas tempranas de la enfermedad. Sólo 4 pacientes acudieron inicialmente al Servicio de Hematología, 15 fueron referidos de dermatología y 1 del servicio de oncología.



En la población estudiada predominaron los linfomas tipo T. De éstos destacó el Linfoma T periférico inespecífico con 6 /13 casos que también fue el más frecuente de todos los linfomas independientemente del origen inmunológico seguido de Anaplásico Cutáneo y Micosis Fungoides, llama la atención la alta frecuencia de linfomas tipo B ya que su

diagnóstico fue difícil por contar con una inmunohistoquímica incompleta. Tabla 1

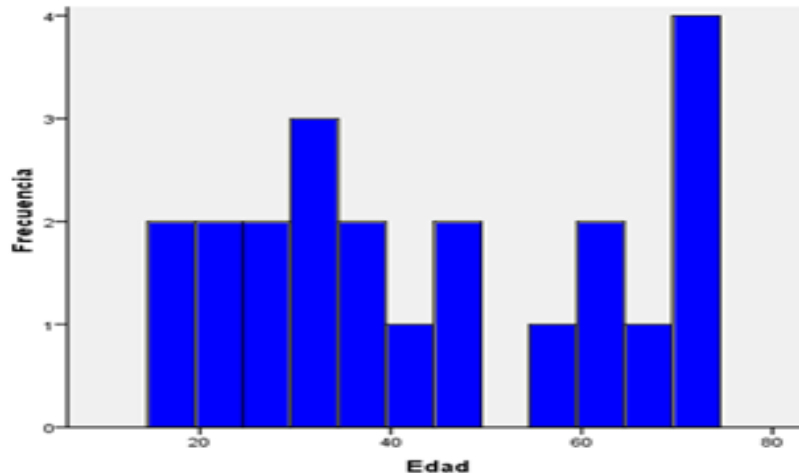
TABLA1. Linfoma Cutáneo Primario. Variedad histológica y tipo Inmunológico. N=22

Variedad Histológica	Frecuencia (num)	Tipo inmunológico	
		T	B
Periférico T inespecífico	6	6	
Anaplásico cutáneo	3	3	
Cutáneo centrofolicular	3		3
Micosis fungoides	3	3	
Difuso de células grandes	3		3
Cutáneo primario de la zona marginal	1		1
Linfoma B inespecífico	2		2
Paniculítico	1	1	
<b>TOTAL</b>	<b>22</b>	<b>13</b>	<b>9</b>

## DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

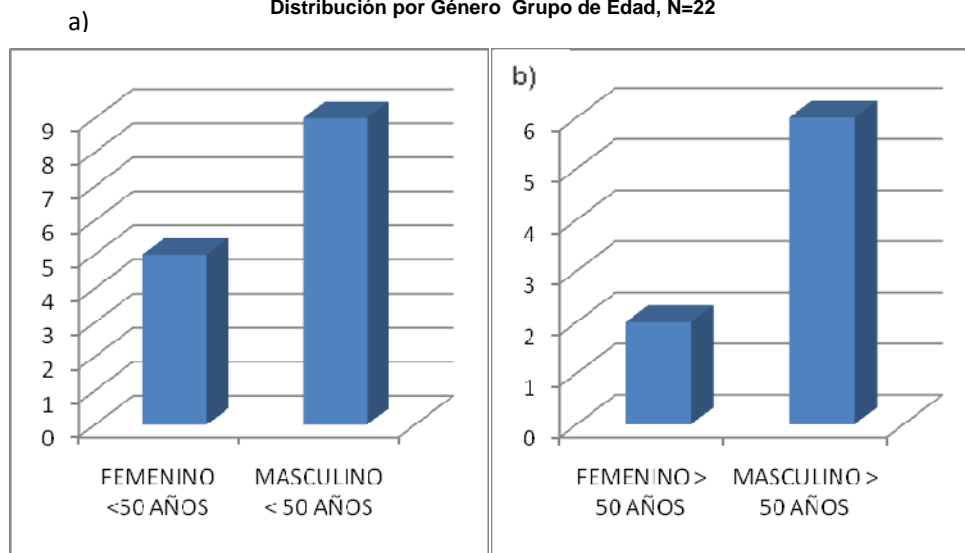
La mediana de edad de los 22 pacientes incluidos fue 40 años (17-75 años), sin embargo, el 64% de los pacientes fue menor de 50 años. Los Linfomas Cutáneos Primarios predominaron en el género masculino en un proporción de 1.7:1, en los mayores de 50 años el predominio masculino se incrementó hasta 3.5:1. Los grupos de edad más afectados fueron entre los 30 y 35 años y posteriormente en la 8ª década de la vida. Gráfica 1.

**GRÁFICA 1. Linfomas Cutáneos Primarios. Distribución por edades N=22**



Se encontraron diferencias entre los subtipos T y B. En los menores de 50 años fue mayor la población con linfoma T predominando en el sexo femenino a diferencia del B en ese mismo grupo de edad, para los mayores de 50 años fue mayor la relación para varones con linfoma T y persistió el predominio en B. Gráfica 2 a y b, Tabla 2

**Gráfica 2- Linfomas Cutáneos Primarios. Distribución por Género Grupo de Edad, N=22**



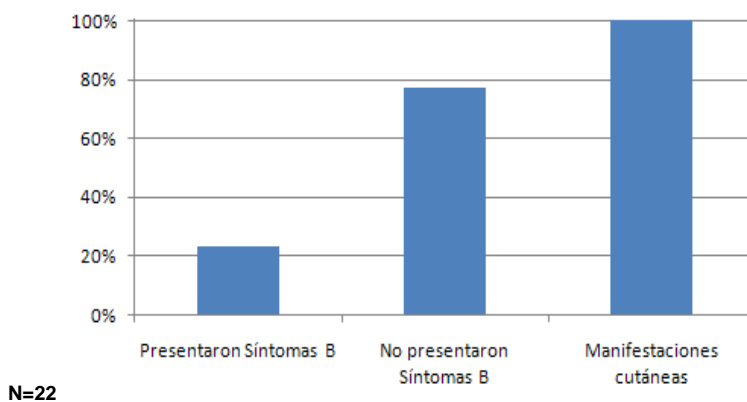
**Tabla 2. Linfomas Cutáneos Primarios. Diferencias entre T y B por edad y género N=22**

Gpo. Edad	Subtipo T			Subtipo B			Gran total
	Masculino	Femenino	Subtotal	Masculino	Femenino	Subtotal	
< 50 años	4	5	9	4	1	5	14
> 50 años	3	1	4	3	1	4	8
<b>Total</b>	7	6	13	7	2	9	22

El tiempo de evolución desde el inicio de su padecimiento hasta un primer contacto con el servicio de hematología tuvo un promedio de 57 meses con una mediana de 18; separando las medianas para el subtipo T una mediana de 24 meses y para el subtipo B de 12 meses.

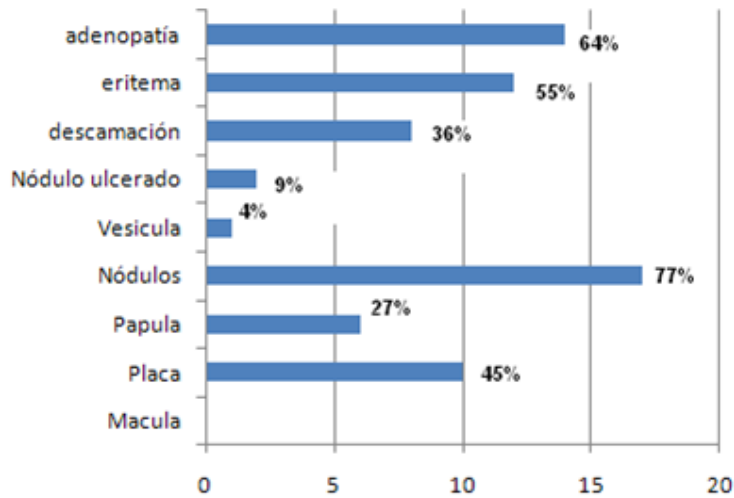
Al tratarse de una patología que afecta piel, es de esperarse que los pacientes inicien su padecimiento con manifestaciones dermatológicas como esto se pudo confirmar en nuestra población. Llamó la atención que el 77% de los pacientes no presentaron síntomas B al inicio de su padecimiento. Gráfica 3

**GRÁFICA 3. Linfomas Cutáneos Primarios Manifestaciones Clínicas al inicio de la enfermedad**

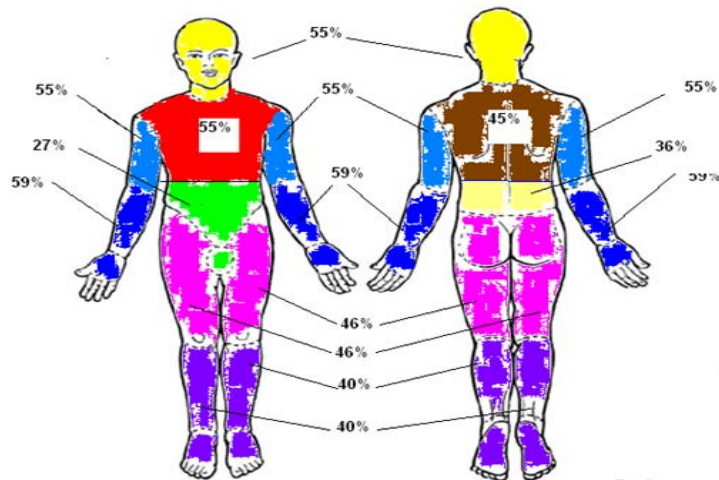


Las manifestaciones cutáneas más comunes fueron nódulos, eritema y placas. Más de la mitad de los pacientes cursó con adenopatías. Grafica 4. Las regiones más afectadas fueron cabeza, cuello y miembros torácicos Figura 2. No se identificó un tipo de lesión predominante por región sin embargo, se observó mayor tendencia a diseminación de la enfermedad en los linfomas de origen T, 7.5 regiones corporales afectadas vs 4.3 para los linfomas B. Gráfica 4 y Figura 2.

**GRÁFICA 4. Linfomas Cutáneos Primarios Manifestaciones cutáneas al inicio de la enfermedad N=22**



**FIGURA 2. Linfomas Cutáneos Primarios**  
Distribución por regiones de las manifestaciones cutáneas



El estudio de ELISA para VIH fue negativo en los 19 pacientes a los que se le realizó. Todos los pacientes fueron sometidos a protocolo de estadificación. Ninguno de los pacientes tuvo infiltración linfomatosa a médula ósea. Todos los pacientes contaron con estudio de imagen: 20 pacientes con TAC de 4 regiones y 2 pacientes con PET-CT. Los hallazgos más comunes fueron crecimientos ganglionares. En 11 pacientes se demostró enfermedad cutánea (infiltración de tejido subcutáneo y engrosamiento de la piel). Ambos procedimientos diagnósticos fueron útiles para detectar enfermedad sistémica. Con respecto al involucro cutáneo o subcutáneo de la enfermedad no se

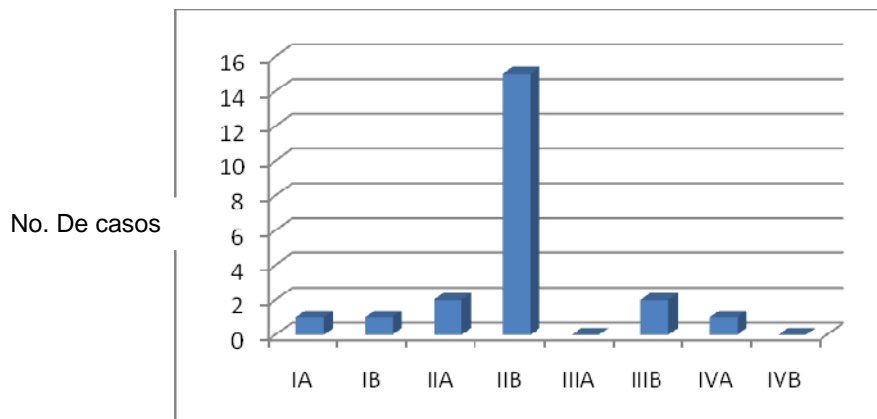
pudo corroborar cuál de los dos estudios es más útil ya que el número de pacientes en cada estudio fue muy diferente

**Tabla 3. Linfomas Cutáneos Primarios.  
Hallazgos encontrados por estudios de imagen ( TAC ó PET -CT)**

Hallazgo	No. de Casos	Porcentaje
Engrosamiento Cutáneo	4	18
Infiltración de tejido subcutáneo	7	32
Tumor cutáneo	1	5
Adenomegalia	13	60
Esplenomegalia	2	9
Hepatomegalia	1	5

El Estadio Clínico en el que encontramos a los pacientes fue principalmente el IIB con 15/22 ( 68%) por lo que se estima que la supervivencia en años de nuestra población es alrededor 4.0 años catalogándolos como de riesgo intermedio. Gráfica 5

**GRAFICA. 5 Linfomas Cutáneos Primarios.  
Estadio Clínico (TNM) N=22**



El 32% de los pacientes recibieron corticoterapia previa al diagnóstico y 2 pacientes interferon y metotrexate semanal, respectivamente

Se identificaron 4 variedades terapéuticas como tratamiento de primera línea en el Servicio de Hematología, la más frecuente fue quimioterapia a base de CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona) y encontramos las siguientes características que se resumen en la Tabla 4



**Tabla 4. Linfomas Cutáneos Primarios .  
Características del Tratamiento de 1a. línea con CHOP. N=13**

Pte	Tratamiento	Respuesta	TX2	Respuesta	Status	Evolución (meses)
3	PUVA	Enfermedad Estable			VCAT	29
9	PUVA	Progresión	Tali/Dexa (4)	RC	RC	49
21	PUVA	RC			RC	6
22	PUVA	Progresión	PUVA		VCAT	62
18	PUVA	RP	PUVA		VCAT	17
10	Radioterapia	Enfermedad Estable			Enfermedad Estable	21
17	Radioterapia	RC			RC	4
11	Observación	Enfermedad estable			Enfermedad Estable	1
14	Observación	Enfermedad Estable			Enfermedad Estable	1

**(\*) Pacientes de reciente diagnóstico en tratamiento y que no es posible evaluar su respuesta**  
 Otros tratamientos de primera línea utilizados en nuestra población. Cinco pacientes recibieron PUVA terapia integrando remisión completa dos de ellos, dos pacientes recibieron radioterapia con una remisión completa y dos pacientes se mantienen con enfermedad estable sólo en observación

**. TABLA 5. LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS .  
Otros tratamientos utilizados como 1ª. Línea. N=9**

El tratamiento de nuestros pacientes fue el siguiente: 13 pacientes se trataron con CHOP; 4 de estos pacientes habían recibido previamente esteroide tópico. El promedio de los ciclos recibidos fue de 4 ciclos. Cuatro pacientes se perdieron mientras recibían su terapia estando aún en actividad tumoral en su última consulta; 3 pacientes progresaron, a dos de ellos se les ofreció Ciclofosfamida/Metotrexate/Prednisona como terapia de segunda línea. Un paciente integró remisión completa y seguía sin actividad tumoral en su última consulta y el otro paciente abandonó la terapia al segundo ciclo. El tercer paciente tuvo enfermedad progresiva y finalmente se perdió. Dos de los pacientes, de reciente diagnóstico aún se encuentran en tratamiento con CHOP por lo que no es posible valorar su respuesta.

Cuatro pacientes de los 13 que recibieron CHOP, entraron en remisión completa. Tres de ellos continúan con buena respuesta y supervivencia global de 81, 83 y 103 meses, respectivamente. El cuarto paciente tuvo recaída a los 7 meses y a pesar de un segundo tratamiento progresó su enfermedad hasta perderse en actividad tumoral. Los pacientes que no fueron tratados con CHOP como primera línea fueron candidatos a otras terapias como PUVA (5 Pacientes). Un paciente al término de sus sesiones se encontraba con Enfermedad Estable y se perdió, con actividad tumoral a los 29 meses de su evolución; un paciente integró respuesta parcial y en su última consulta

pte	Num Ciclos	Respuesta	Recaída	TX2	# ciclos	Respuesta	Status	SG (meses)
1	3	Perdido en Tx					VCAT	18
2	6	Progresión		MTX/CFM/PDN	6	RC	RC	31
4	6	RC	7 meses	CHOP	5	Progresión	VCAT	26
5	6	RC					RC	81
6	2	Progresión	Progresión				VCAT	21
7	6	RC		Radioterapia	20 Ses	RC	RC	103
8	6	RC					RC	83
12	5	Vivo en Tx*						7
13	7	Progresión		MTX/CFM/PDN	3		VCAT	18
15	1	Perdido en Tx						3
16	4	Vivo en Tx*						3
19	1	Perdido en Tx					VCAT	1
20	4	Perdido en Tx					VCAT	2

se encontraba aún con actividad tumoral, 2 pacientes presentaron progresión posterior a sus ciclos PUVA; uno de ellos no respondió a una segunda línea de tratamiento y el otro paciente obtuvo remisión completa posterior a ciclos de talidomida/dexametasona. Dos pacientes recibieron radioterapia, uno presentó respuesta completa y el otro se mantiene con enfermedad estable. Dos pacientes continúan con enfermedad estable desde su inicio.

## 8. DISCUSIÓN

En el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas del 2002 se documentaron 2,911 casos nuevos de linfoma No-Hodgkin, lo que representó 0.98% de todas las neoplasias malignas. En 2001 se registraron 102,657 tumores malignos que corresponden a 101.6 casos por 100,000 habitantes. De las principales neoplasias malignas en total, se encontró que en hombres en edad productiva (15-44 años) la piel ocupó el segundo lugar con 563 casos mientras que en edad productiva alta (45-64 años) el primer lugar con 1,845 casos registrados. En las mujeres en edad productiva, las neoplasias de piel ocuparon el quinto lugar con 810 casos y el cuarto lugar entre los 45-64 años con 2,111 casos. De los tumores registrados, se encontraron 105 casos de linfoma de células T periférico y cutáneo: 56 casos en hombres y 49 en mujeres. De todas las neoplasias cutáneas, se estima que los linfomas son una entidad poco frecuente (14). En México no existen datos estadísticos completos; es por ello que esta revisión tuvo como objetivo identificar los pacientes con diagnóstico de Linfoma Cutáneo Primario, corroborado por estudio histológico, en un periodo de 10 años y medio en el servicio de Hematología del Hospital General de México y sus características clínico-patológicas.

En la literatura Mexicana existen pocas publicaciones de hematólogos, la mayoría son reportes de dermatólogos, probablemente por ser éste es el servicio de primer contacto. La población encontrada en el nuestro Servicio fue pequeña, con sólo 25 casos de los cuales, sólo 22 cumplieron los criterios de inclusión. González realizó un estudio retrospectivo de 20 años en el servicio de Dermatooncología del Centro Dermatológico "Pascua", reportó 140 casos con diagnóstico clínico de linfoma cutáneo pero sólo en 75 de sus casos se pudo corroborar el diagnóstico por inmunohistoquímica de las biopsias (15).

En nuestra revisión encontramos predominio en los linfomas cutáneos de origen T, 59% vs 25% de los linfomas B y en el resto no se pudo determinar. La literatura internacional reporta 65% para los linfomas T y 25% para los linfomas B (16).

Se ha reportado que las presentaciones clínicas más comunes son la micosis fungoides y el síndrome de Sézary (17), sin embargo, en nuestra población se encontró un predominio en la variedad periférico T inespecífico (27%), en la literatura una variedad poco frecuente, seguida del anaplásico cutáneo (13%) y micosis fungoides (13%): En los centros dermatológicos (como el Centro dermatológico Pascua y en el Servicio de Dermatología de nuestro Hospital General de México)

donde se tiene registro de linfomas cutáneos, es común observar el predominio de las variedades que indica la literatura internacional, lo que probablemente se deba a que los pacientes son captados en etapas iniciales de la enfermedad. Por ejemplo, González K en su revisión (15) encontró a la micosis fungoides como la variedad más común representando alrededor de 50% de todos los linfomas cutáneos. En el Hospital General de México, el servicio de Dermatología lleva un registro independiente de los pacientes atendidos nuestro Servicio. En ese registro predomina la micosis fungoides, sin embargo, los pacientes nos son referidos sólo cuando se presentan en estadios avanzados. Sin embargo, García Tamayo et al (18) en un estudio histológico e inmunohistoquímico de 120 casos de neoplasias de Linfomas T en Venezuela, reportó que 44% corresponden a linfoma anaplásico, 18% a T periférico y 12% micosis fungoides. En nuestra revisión encontramos que sólo 4 pacientes acudieron inicialmente a nuestro servicio o fueron referidos de otro hematólogo, 15 fueron referidos de dermatología del mismo Hospital General de México y de otros Centros Dermatológicos y 1 del servicio de oncología. Esto se ve reflejado en el bajo número de pacientes que acuden por primera vez a nuestra consulta y que padecen linfoma Cutáneo (2 a 3 pacientes nuevos por año) y que no se ha modificado en los últimos 10 años. Probablemente se explique, por la baja posibilidad de pensar en un linfoma cutáneo como primera opción diagnóstica, al largo tiempo de evolución previo al diagnóstico y a que los pacientes acuden de primera instancia a servicios que les ofrecen tratamientos estéticos.

En nuestra población estudiada la mediana de edad fue 40 años con un rango de edad de 17 a 75 años con una elevación en la población que es menor a los 50 años, similar a lo encontrado en la literatura mundial respecto al género predominó en el género masculino en un proporción de 1.7:1,

En los linfomas T predominó el género femenino en la población menor de 50 años, y con mayor número de casos en el género masculino tanto T como B para los mayores de 50 años. Estos resultados coinciden con la literatura latinoamericana donde se reportan a estas neoplasias fundamentalmente entre los 45 y los 65 años y son 2.2 veces más frecuentes en el sexo masculino que en el femenino(19). Un estudio a 6 años Del Hospital Universitario de Cuba reportó que la mayoría de los Linfomas cutáneos primarios correspondieron a Linfomas No Hodgkin (LNH) de células T, epidermotrópico tipo Micosis Fungoidess (MF) y sus variedades con un total de 5 casos (83.33%), con solo

un caso de Linfoma No Hodgkin cutáneo primario de células B grandes (16.67%). La edad promedio de los casos de MF fue de 55.6% y fue más frecuente en mujeres (20).

Se estima que el tiempo de evolución en este tipo de neoplasias es de varios años. González et al en un total de 75 pacientes, reportaron que el 37.3% tenía una evolución menor a un año, 38.7% de uno a cinco años y 24% mayor a cinco años. El tiempo de evolución más corto que se observó en estos pacientes, previo a su consulta dermatológica en el Centro "Pascua", fue de 15 días y el máximo de 25 años. En el grupo de linfomas de células B, 77.3% tenía una evolución menor a un año, 22.7% de uno a cinco años y ningún paciente con evolución mayor a cinco años. El rango de tiempo que transcurrió antes de solicitar la consulta dermatológica fue de 15 días a cuatro años. En el grupo de pacientes con linfoma de células T, el tiempo fue mayor, 21% (11 pacientes) se presentó con evolución menor a un año, 45% (24 casos) tenía entre uno y cinco años y 34% (18 casos) con evolución mayor a cinco años. El rango de tiempo para acudir a la consulta fue de 1 mes a 25 años (15). En nuestra revisión el tiempo de evolución desde el inicio del padecimiento hasta un primer contacto con el servicio de hematología la mediana para el grupo total fue de 18 meses; para los linfomas T fue 24 meses vs 12 meses para el subtipo B. Además, el tiempo de evolución fue de 1 mes a 300 meses (25 años), lo que coincide con lo reportado en Centro Dermatológico Pascua y habla de la gran variabilidad de estas patologías.

Las lesiones cutáneas específicas de LNH pueden plantear dificultades diagnósticas cuando son la manifestación inicial. Sus características clínicas poco específicas conllevan un diagnóstico diferencial clínico amplio: lesiones primarias o secundarias de linfoma maligno, metástasis, tumores benignos y/o malignos de partes blandas, procesos inflamatorios reactivos etc.(21) . En la literatura se ha informado que los linfomas cutáneos presentan distintas manifestaciones como máculas, placas, tumores y eritrodermia (22). Los subtipos T se pueden presentar comúnmente con las lesiones iniciales descritas como máculas rojizas ligeramente descamativas que se localizan en la mitad inferior del tronco, los glúteos, la parte proximal de los muslos, la cara interna de los brazos, la región periaxilar y el área submamaria. Al menos alguna de las lesiones alcanza un tamaño notable y no es raro que sobrepasen los 10 cm (22,23). En ocasiones muestra un curso intermitente, con lesiones que aparecen y desaparecen, lo que dificulta su diferenciación de un eccema (24). Otros se presentan

con desarrollo de placas induradas de coloración variable (desde rosa hasta parduzcas), bien delimitadas o lesiones tumorales indiferenciadas (25). Los linfomas B se presentan habitualmente como pápulas o placas infiltradas, nódulos hemisféricos o tumores rojizos, rojo oscuros o violáceos (26) lo que implica difícil diferenciación.

De acuerdo con las características de las manifestaciones clínicas de la población de pacientes con linfoma Cutáneo la presentación de los Síntomas B sólo fue del 20 % en este estudio y como habría de esperarse al ser una patología cutánea, el 100% debutó con alguna manifestación en la piel. Destacaron los nódulos o tumores cutáneos (77%) seguidos de eritema en el 55% y descamación en el 36%. Se encontraron adenopatías palpables en 64% de los casos. Es importante enfatizar que la información de los expedientes obtenida por médicos hematólogos que tal vez no se tienen mucha experiencia para describir las lesiones por lo que se limitaron a describirlas en forma muy simple. Esto fue extensivo también para especificar la topografía de las lesiones: cabeza y cuello, tórax, antebrazos, brazos, abdomen y genitales, muslos, piernas, región dorsal y lumbar, sin hacer alguna referencia a regiones específicas o sin delimitar si existía compromiso de palmas o plantas. En nuestros pacientes, lesiones aparecieron inicialmente en cara y cuello, tórax y miembros tóracicos y posteriormente se generalizaron a todo el cuerpo.

Aunque la primoinfección por el VIH es generalmente asintomática, en ocasiones causa un proceso febril agudo, autolimitado, de 1-2 semanas de duración, parecido a una mononucleosis infecciosa. Con frecuencia se acompaña de lesiones cutáneas que incluyen erupciones máculo-eritematosas en el tronco, erupción morbiliforme que afecta a tronco, porción superior de los brazos y cara y erupciones pápulo-escamosas de palmas y plantas similares a la sífilis secundaria o que se confunden con lesiones que son compartidas con linfoma cutáneo; esta es otra de las razones por las que debe realizarse se realizó el estudio de ELISA para VIH a los pacientes con los linfoma, en nuestra serie fue negativo en los 19 pacientes a los que se le realizó.

Los estudios de imagen forman parte del protocolo de estudio de los pacientes con linfoma. Tanto en la Tomografía Computada (TAC) de 4 regiones como en la tomografía por emisión de positrones (PET-CT), los hallazgos más comunes fueron crecimientos ganglionares. En 11 pacientes se demostró enfermedad cutánea (infiltración de tejido subcutáneo y engrosamiento de la piel). Ambos procedimientos diagnósticos fueron útiles para detectar enfermedad sistémica. Con respecto al involucro cutáneo o subcutáneo de la enfermedad no se pudo corroborar cuál de los dos estudios es más útil ya que el número de pacientes en cada estudio fue muy

diferente. En la bibliografía revisada, la TAC de tórax, abdomen y pelvis se indica en las variantes no micosis fungoides de linfoma cutáneo de células T, o en la micosis fungoides en estadios IIA/IIB/III/IV, pero no en los estadios IA y IB. Se ha reportado que la PET es más sensible que la TAC para detectar la afección de los ganglios linfáticos, pues la actividad de intensidad de ésta última puede correlacionarse con el grado de malignidad. Tsai y colaboradores demostraron positividad con la PET en dos pacientes que no tenían ganglios palpables ni afección por tomografía computarizada. Las desventajas de la PET son la poca disponibilidad por su alto costo y que el ganglio linfático afectado puede requerir una biopsia (14)

El estadio clínico, en términos de enfermedad cutánea (T), ganglionar clínica o histológica (N), visceral (M) y sanguínea (B) es el factor fundamental que define el pronóstico de la enfermedad. En cuanto al estadio T, es necesario valorar no solo la extensión de la enfermedad cutánea en T1 y T2, sino también el grado de infiltración de las placas, ya que se ha demostrado un peor pronóstico en aquellos pacientes con placas de espesor mayor a 1mm. Incluso, el estadio tumoral (T3) ha demostrado peor pronóstico que la enfermedad eritrodérmica (T4). En cuanto a la enfermedad ganglionar (N), no se ha encontrado diferencia significativa en la supervivencia de aquellos casos con ganglios clínicamente afectados e histológicamente probados, (M) la afección visceral confiere un pronóstico adverso. (28) Los trabajos de Zackheim y cols, entre otros, estiman las tasas de supervivencia relativa en función del estadio clínico de la enfermedad (29). Merece la pena destacar de estos estudios unas tasas de supervivencia próximas al 100% a los 5 y 10 años en pacientes con micosis fungoides en estadio IA, idénticas a las observadas en adultos sanos de la misma edad, raza y sexo. En estadios más avanzados, las tasas de supervivencia descienden sensiblemente respecto a la población sana de la misma edad hasta llegar a un 40% de supervivencia a los 5 años en enfermedad tumoral y eritrodérmica (T3 y T4), con supervivencia de 6 a 8 meses cuando existe con enfermedad visceral. La mayor parte de los pacientes en nuestro estudio (68%) se encontraron en estadio clínico IIB, con riesgo intermedio, por lo que se estima que la supervivencia es alrededor 4 años (30). Los estadios IA y IB sólo comprendieron el 5% cada uno, lo que indica que nuestros pacientes son referidos al servicio cuando se encuentra con enfermedad más avanzada, como se había comentado en un principio mientras que el grupo de bajo riesgo se encuentra principalmente en los centros dermatológicos. Los pacientes con enfermedad limitada a la piel y localizada (<10%) (T1N0M0) representan en la clínica el mayor grupo de pacientes. En estos pacientes los esfuerzos deben ir dirigidos hacia una mejoría de la calidad de vida ya que, como se

ha comentado tienen un curso indolente y su supervivencia no se encuentra acortada. En este estadio el uso sistemático de emolientes, antibióticos tópicos (mupirocina, ácido fusídico) junto a corticoides tópicos de potencia media-alta, son la primera línea de tratamiento (31). El uso de corticoides tópicos de potencia media-alta ha demostrado respuestas completas de hasta el 63%, con respuestas globales del 94% para pacientes en estadio T1. En estadios avanzados tiene un papel coadyuvante de otras terapias [31]. El mayor beneficio de los corticoides tópicos se obtiene en lesiones localizadas y escasamente infiltradas, debido a la falta de penetración en lesiones infiltradas y tumorales (32) Entre los efectos adversos se describen la aparición de equimosis (20%), dermatitis de contacto (3%), atrofia y estrías (1%) y la posibilidad escasa de supresión adrenal (13%). Los corticoides no solo constituyen la primera línea de la enfermedad localizada sino que deben considerarse como coadyuvante de cualquier estadio clínico, el uso de tratamientos previos por lo cual fue importante la determinación de tratamientos previos al diagnóstico. Llamó la atención que sólo 32% de los pacientes habían recibido corticoterapia al momento de su primera consulta en Hematología y otros dos pacientes interferon y metotrexate semanal, respectivamente, no sabemos por cuanto tiempo se encontraron los pacientes tratados con esteroide pero probablemente fue un factor que alargó ó enmascaró por mucho tiempo el diagnóstico de nuestros pacientes.

Respecto al tratamiento en este tipo de linfomas la recomendación internacional es dar una terapia secuencial por estadios clínicos. Las diferentes opciones pueden clasificarse en tres grupos: tratamientos locales, tratamientos sistémicos y otras terapias. Se proponen a manera de protocolo varios esquemas aunque el estado clínico-patológico del paciente es el que dará la pauta para ofrecerle el tratamiento de elección con adecuación a cada paciente.

- Estadios tempranos (IA, IB, IIA): terapia con radiación ultravioleta más psoraleno (PUVA) con dos fases: aclaramiento y mantenimiento. La duración completa del tratamiento es de cinco años, para un total de sesiones acumuladas de cerca de 140 variando de acuerdo a la respuesta del paciente. (33)
- La mostaza nitrogenada tópica o carmustina tópica es otra alternativa, con tasas de remisión similares a las del tratamiento con PUVA. El bexaroteno tópico y el imiquimod requieren seguimientos a largo plazo; de manera secuencial se puede utilizar interferón alfa sistémico, monoquimioterapia con metotrexate o clorambucil según los casos (34)



- Estadio tumoral (estadio IIB): la radioterapia con electrones focalizada es una opción si el número de tumores es relativamente limitado; la quimioterapia sistémica con opciones de monoterapia a dosis altas con metotrexate o doxorubicina liposomal ó poliquimioterapia con CHOP (ciclofosfamida, hidroxidoxorubicina, vincristina, y prednisona) y en algunas ocasiones EPOCH (etoposido, prednisona, vincristina, doxorubicina, y ciclofosfamida) y mantenimiento con PUVA.
- Estado eritrodérmico (estadio III la): La fotoféresis extracorpórea es el tratamiento de elección, también se utiliza la clásica combinación de clorambucil + prednisona o bajas dosis de metotrexato.
- Estadio avanzado por compromiso sistémico (estado IV): la primera opción es la poliquimioterapia dosis semanales de metotrexate, clorambucil oral y etoposido intravenoso.

Las mejores respuestas en la población de este estudio se encontraron con la terapia CHOP sin embargo no se tiene un adecuado seguimiento de los pacientes ya que estos abandonan la consulta tempranamente al no tener mejoría inmediata de las lesiones en la piel; encontramos que éstos pacientes regresan con el dermatólogo sin finalizar su tratamiento de quimioterapia por lo cual las fallas al tratamiento son mayores.

## 9. CONCLUSIONES

- Del total de 795 pacientes con Linfoma No Hodgkin 25 (3.1%) correspondieron a Linfoma Cutáneos Primario en el periodo de Enero 2000 a Junio 2010
- La media de edad en estos pacientes fue de 40 años con un rango de edad de 17 a 75 años. El 64% de los pacientes menor fue menor de 50 años
- Predominó el género masculino en una proporción 1.7:1 en los menores de 50 años, en los mayores de 50 años el predominio se incremento hasta 3.5:1
- El tiempo de evolución desde el inicio de su padecimiento hasta un primer contacto con el servicio de hematología fue de 1 a 300 meses. Los linfomas T tuvieron un tiempo previo de evolución mayor que los B (24 vs 12 meses)
- El 77% de los pacientes no presentaron síntomas B al inicio de su padecimiento.
- El 100% de los pacientes inició con manifestaciones a nivel de piel
- Las manifestaciones cutáneas más comunes fueron nódulos, eritema y placas.
- Las regiones más afectadas fueron cabeza, cuello y miembros torácicos
- Los linfomas de origen T tuvieron 7.5 regiones corporales afectadas vs 4.3 para los linfomas B.
- El estudio de ELISA para VIH fue negativo en los 19 pacientes a los que se le realizó
- Para su estadificación 20 pacientes contaron con TAC de 4 regiones y 2 pacientes con PET-CT. Ambos procedimientos diagnósticos fueron útiles para detectar enfermedad sistémica.
- Los hallazgos más comunes en los estudios de imagen fueron crecimientos ganglionares. En 11 pacientes se demostró enfermedad cutánea (infiltración de tejido subcutáneo y engrosamiento de la piel).
- El Estadio Clínico en el que encontramos a los pacientes fue principalmente el IIB con 15/22 (68%)
- El 32% de los pacientes recibieron corticoterapia previa al diagnóstico y 2 pacientes interferon y metotrexate semanal, respectivamente
- El tratamiento más frecuente de primera línea más utilizado en el servicio de hematología fue CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona) seguido de PUVA terapia y radioterapia
- Cuatro pacientes de los 13 que recibieron CHOP, entraron en remisión completa de los cuales 3 pacientes continúan con buena respuesta con una

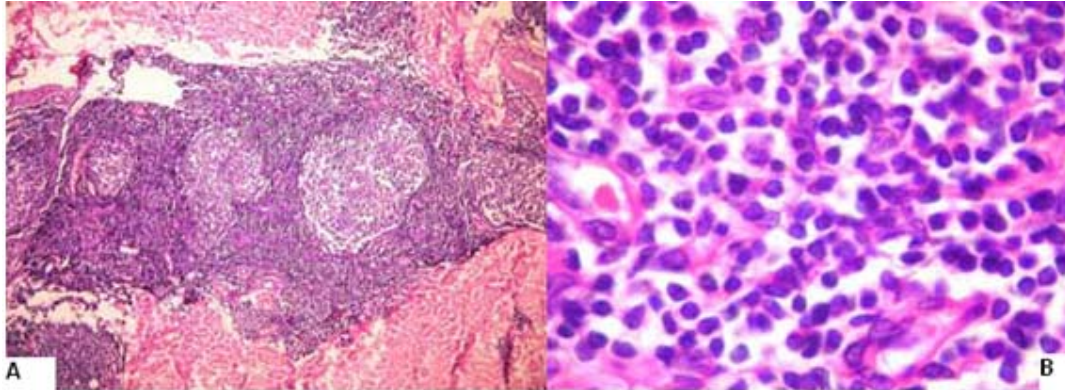
evolución en meses desde la fecha de su diagnóstico hasta la fecha de su última consulta de 81, 83 y 103 meses.

- Con PUVA terapia 2 pacientes de 5 entraron en remisión completa y con radioterapia un paciente de 2 se mantiene en remisión completa.

Es importante que su diagnóstico manejo y seguimiento de los pacientes se realice como un trabajo conjunto entre dermatólogos, patólogos y hematólogos para llegar a una adecuada atención de este padecimiento ya que es uno de los linfomas más frecuentes de los extranodales después del linfoma gástrico.

10. Apéndice 1.

**ATLAS LINFOMAS CUTÁNEOS**



**FIGURA 1. A. Formación de folículos linfoides (H/E). B. Centrocitos de núcleo hendido y centroblastos (H/E)**



**FIGURA 2. Dermatitis localizada en tórax. B. Neoformaciones Subcutáneas**

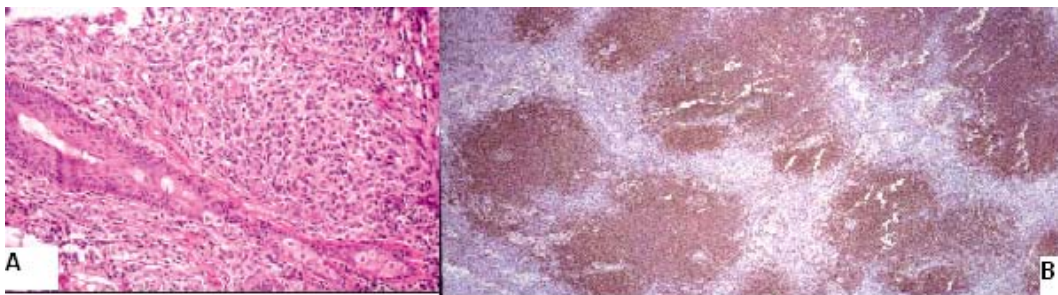


**FIGURA 3. Linfoma Cutáneo de Células B tipo centrofolicular variedad reticulohistiocitoma de Crosti**

Linfoma de Crosti. Se observa el predominio de células grandes de hábito histiocitoide. La expresión de CD-20 es marcada en estas células (inset).



**FIGURA 4. Linfoma cutáneo de la zona Marginal: lesiones focalizadas a una región anatómica nódulotumorales, de superficie lisa, no ulceradas**



**FIGURA 5. A. histología linfoma cutáneo B de la zona Margial.. B . Acentuación del patrón micronodular de infiltración con inmunotinción para células B. Linfoma esplénico de zona marginal. Infiltración ganglionar CD20**



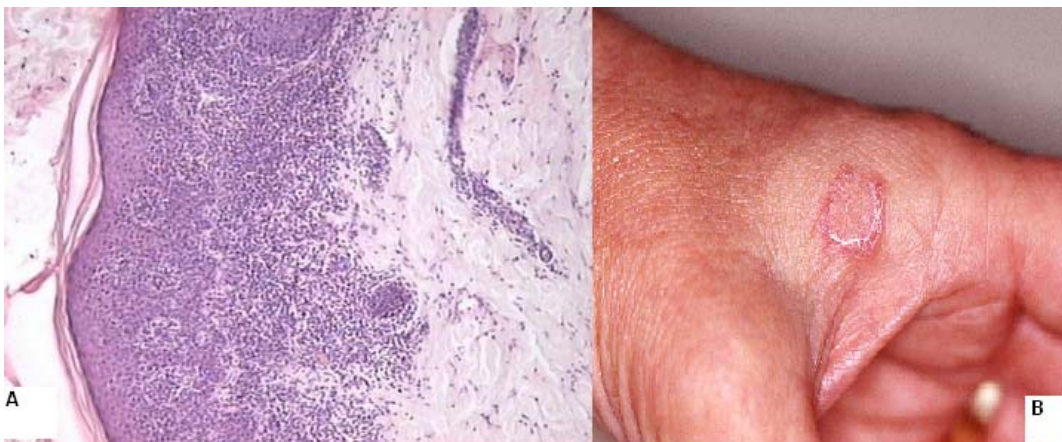
**Figura 6. A. Pierna con ulceración y placas infiltradas de tumores de un linfoma cutáneo T. B. Talón izquierdo con placas anulares con ulceración**



**FIGURA 7.** Lesiones tumorales de coloración eritematosa, superficie lisa y brillante, consistencia dura, la mayor de ellas con zonas de ulceración y necrosis



**FIGURA 8.** A. Micosis Fungoide foliculotrópica. B. Erupción papulofolicular formada por lesiones equidistantes que forman en algunas zonas placas eritemato-pruriginosas con aparente caída de pelo en tórax posterior.



**FIGURA 9.** A. Hiperqueratosis, infiltrado inflamatorio crónico mononuclear denso con pronunciado epidermotropismo. B. Síndrome de Wöringer-Kolopp las placas tiene bordes prominentes



**FIGURA 10. Cutis Laxa Granulomatosa. Flacidez cutánea y eritema**



**FIGURA 11. Micosis Fungoide placas y nódulos eritematosos, infiltrados adoptando con frecuencia distribución de las lesiones en herradura**



**FIGURA 12. Paciente con micosis fungoide**



FIGURA 13. A. Células de sézary. B. Eritrodermia generalizada con eritema difuso rojo brillante con fácil descamación



FIGURA 14. A. Lesiones tumorales en pierna izquierda. B. Inmunohistoquímica CD30+ positividad difusa de células dérmicas >75%

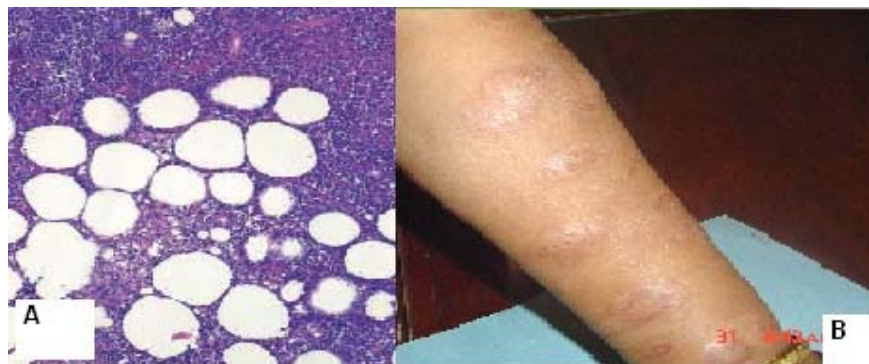


FIGURA 15. A. Linfoma subcutáneo de Células T (paniculítico), infiltración difusa del tejido celular subcutáneo con la disposición típica de las células neoplásicas y los focos de necrosis. B. Nódulos inflamatorios subcutáneos.



## 11. Apéndice 2.

### GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- 1) TNM: Sistema de estadificación Tumor, Ganglios Linfáticos, Metástasis
- 2) LPC: Linfoma Primario Cutáneo
- 3) LCCT: Linfoma Cutáneo de Células T
- 4) OMS: Organización Mundial de la salud
- 5) EORT: Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer
- 6) MF: Micosis Fungoides
- 7) SS: Síndrome de Sézary
- 8) LCPCB: Linfoma Cutáneo Primario de Células B
- 9) ADN: Acido Desoxiribonucleico
- 10) LNH: Linfoma No Hodgkin
- 11) LDCG: Linfoma De Células Grandes
- 12) LDCP: Linfoma de Células Pequeñas
- 13) MALT: Tejido Linfoide Asociado a Mucosas
- 14) RCT: Receptor de Células T
- 15) EBV: Virus Epstein Barr
- 16) VHC: Virus Hepatitis C
- 17) HTLV-1: Virus Humano Linfotrópico de Leucemia de Células T
- 18) REAL: Revised European American Lymphoma Classification
- 19) WHO: World Health Organization
- 20) PCALCL: Linfoma Anaplasico de Células Grandes Primariamente Cutáneo
- 21) LyP: Papulosis Linfomatoide
- 22) PTL-NOS: Linfomas T Periféricos Cutáneos no Especificados
- 23) ATLL: Linfoma /Leucemia de Células T del adulto
- 24) NCI: National Cancer Institute
- 25) RG: Respuesta Global
- 26) RC Respuesta Completa
- 27) PUVA: Psoraleno + Radiación Ultravioleta
- 28) Gy: Grays
- 29) IFN: Interferon
- 30) SC: Subcutáneo
- 31) IM: Intramuscular
- 32) FDA: Food and Drug Administration
- 33) CHOP: Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, Prednisona
- 34) CAVE: Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, Etopósido
- 35) COMP. Ciclofosfamida, Vincristina, Metotrexate, Prednisona
- 36) LCCB-ZM. Linfoma Cutáneo de Células B de la Zona del Manto
- 37) SALT: Tejido Linfoide Asociado a la Piel
- 38) SNC: Sistema Nervioso Central
- 39) CVP: Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona
- 40) PET: Tomografía por Emisión de positrones
- 41) TC: Tomografía Computada

- 42) VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana
- 43) ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

## 12. BIBLIOGRAFIA

1. .J . Sans –Sabrafen. Hematología Clínica 5ta. Ed. Elsevier 2006;548:550
2. OSSIPOWSKI B, CIVATTE J, TOURAINE R: Reticulosis histiomonocytaires. Ann Dermatol Syph 1957( 84): 125-134
3. BURG O, BRAUN-FALCO O: Classification and diferentiation of cutaneous lymphomas. Br J Dermatol 1975 (95): 597-621
4. EDELSON RL: Cutaneous T celí lymphomas- perspective. Ann Intern Med 1974 (83): 548-552
5. LAMBERO Sí, BUNN PA: Preecedings of the workshop on cutaneous T celí lymphoma (mycosis fungoidess and Sezary syndrome. Cancer Treat Rep 1979( 63): 561-736
6. WALDRON JA, LEECH JH, GLICK AD, FLEZNER JM, COLLINS RO:Malignant lymphoma of peripheral T celí lymphoma: T-lymphocyte origen Cancer 1977( 140): 1804-1617
7. "The non-Hodgkin lymphoma pathologic project". National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin lymphomas. Summary and description of a working formulation of clinical usage. Cancer 1982 ( 49): 2112-2135
8. SUCHI T, LENNERT K, TU LY, KIKUCHI M, SATO E, STANSFELD AS: Histopathology and immunohistochemistry of peripheral T celí lymphomas: a proposal for their classification. J Clin Pathol 1987 (40): 993- 1015
9. STANSFELD AS, DIEBOLD J, NOEL H. Update Kiel classification for lymphomas. Lancet 1988: 292-293
10. Willemze R, Jaffe E, Burg G, Cerroni L, Berti E. "WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas". Blood 2005;105: 3768-3785.
11. Weinstock MA, Gardstein B. Twenty-year trends in the reported incidence of mycosis fungoidess and associated mortality. Am J Public Health 1999;89:1240-4.
12. Bagot M, Grange F. "Linfomas cutáneos: aporte de la clasificación OMS-EORTC". En: Enciclopedia médica quirúrgica. París: Elsevier, 2006 E-98-685-A-10.
13. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Compendio de cáncer/ RHNM/2001/morbilidad/mortalidad. México, Dir. Gral. De Epidemiología, Secretaría de Salud. Consulta en línea: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/rhnm-01/rhnm-01.htm>.
14. Juárez Navarrete L. Linfomas cutáneos: Fisiopatología y Clasificación ( Primera Parte). Dermatología .Rev Mex Vol 49(3)2005:109-121
15. González González K. Epidemiología de Linfoma Cutáneo en el servicio de dermatooncología en el centro dermatológico Pascua, experiencia de 20 años Dermatologia CMQ 2008; 6 (4): 221-226
16. Connors JM, Hsi ED, Foss FM. Lymphoma of the skin. Hematology 2002;1:263.
17. Rueda X. Linfomas Cutaneos Rev Asoc Col Dermatol 2008 (16)n143-158
18. García Tamayo J. Estudio Histológico e Inmunohistoquímico en 120 casos de neoplasias de linfocitos T. Laboratorio de Patología Molecular, Venezuela. 1-18
19. Jahn S, Asadullah K, Walden P, Steny W. Cutaneous malignant lymphomas. Immunol Today 1998;19:70-3.
20. Hernández D. et al. Linfomas Cutáneos nuestra casuística en 6 años. Dpto Anatomía Patológica Hospital Universitario "Faustino Pérez" Cuba 2006: 1-11
21. Pujol R. Linfoma de Hodgkin cutáneo: descripción de 4 casos con presentación cutánea peculiar Servicio de Dermatología y Patología Hospital del Mar-IMAS, Barcelona. 2007

22. Heald PW, Edelson RL. Linfomas cutáneos y trastornos relacionados. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatología en medicina general. 4ta ed. Buenos Aires: Panamericana, 1997, p 1347-69
23. Stevens RE, Ke MS, Birol A y cols. A simple clinical scoring system to improve the sensitivity and standarization of the diafnosis of micosis fungoidess type cutaneous T-cell lymphoma: logistic regression of clinical and laboratory data. Br J Dermatol 2003; 149: 513-22
24. Murphy GF, Elder DE. Non melanocytic tumors of the skin. AFIP. Bethesda 1991: 155-87
25. Kotz EA, Anderson D, Thiers BH. Cutaneous Tcell lymphoma. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17: 131-7.
26. Moreno A. Linfomas B Primariamente Cutáneos. Dermatol (78): 318-322
27. Tindall B, Barker S, Donovan B, et al. Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection. Arch Intern Med 1988; 148: 945-949.
28. Diamandidou E, Colome M, Fayad L. Prognostic factor analysis in mycosis fungoidess/Sézary syndrome. J Am Acad Dermatol 1999;40:914-24
29. Zackheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: Long-term survival in 489 patients. J Am Acad Dermatol 1999;40:418-25
30. **Foss FM, Sausville EA. Prognosis and staging of cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 1995; 9:1011-1019.**
31. Zackheim HS, Kashani-Sabet, Smita A. Topical steroids for mycosis fungoidess. Experience in 79 patients. Arch Dermatol 1998;134:949-54
32. Ramsay DL, Meller JA, Zackheim HS. Topical treatment of early cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 1995;9:1031-55
33. Keehn CA, Belongie IP, Shistik G, Fenske NA, Glass LF. The Diagnosis, Staging, and Treatment Options for Mycosis Fungoidess. 2007; 14: 102-11.
34. Bunn PA Jr, Hoffman SJ, Norris D, Golitz LE, Aeling JL, *et al.* Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphomas (micosis fungoidess and Sézary syndrome). Ann Intern Med. 1994;121:592-602.