

Epidemiología de linfoma cutáneo en el Servicio de Dermatooncología del Centro Dermatológico "Pascua": experiencia de 20 años

Cutaneous lymphomas epidemiology at the Centre of Dermato-Oncology "Pascua": a 20 year experience

KARLA ILIANA GONZÁLEZ GONZÁLEZ,* DANIEL ALCALÁ PÉREZ,**
ARMANDO MEDINA BOJÓRQUEZ,*** SONIA TORRES GONZÁLEZ****

*Residente de cirugía dermatológica y oncología cutánea; **Jefe de Enseñanza

Jefe del Servicio de Oncología Cutánea; *Médico Adscrito al Servicio de Oncología Cutánea

Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua"

Fecha de aceptación: Agosto 2008

RESUMEN

ANTECEDENTES: LOS LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS CONSTITUYEN UN GRUPO HETEROGÉNEO DE LINFOMAS DE CÉLULAS T Y B QUE MUESTRAN CONSIDERABLES DIFERENCIAS EN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA, HISTOLOGÍA, INMUNOFENOTIPO Y PRONÓSTICO; 65% CORRESPONDE A LINFOMAS DE CÉLULAS T, 25% SON LINFOMAS DE CÉLULAS B Y 10% SON SUBTIPOS MIXTOS.

OBJETIVOS: DETERMINAR LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA CUTÁNEO QUE ACUDEN AL SERVICIO DE DERMATOONCOLOGÍA DEL CENTRO DERMATOLÓGICO "PASCUA".

MATERIAL Y MÉTODOS: SE REALIZÓ UN ESTUDIO RETROSPECTIVO, TRANSVERSAL Y DESCRIPTIVO EN UN PERIODO DE 20 AÑOS. SE ENCONTRARON 140 CASOS CON EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LINFOMA CUTÁNEO, DE LOS CUALES SE ELIMINARON 65, 53 PORQUE NO SE CONTÓ CON EL ESTUDIO HISTOLÓGICO Y 12 QUE SE CLASIFICARON SOLAMENTE COMO PROCESO LINFOPROLIFERATIVO.

RESULTADOS: SE CONFIRMARON MEDIANTE MICROSCOPIA DE LUZ (TÉCNICA H-E) 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. SE ENCONTRÓ PREDOMINIO EN EL SEXO MASCULINO EN 58.7% DE LOS CASOS. AFECCIÓN DE TRONCO EN 29.4% Y DE EXTREMIIDADES EN 28.2% DE LOS PACIENTES; SÓLO 13.6% TENÍA AFECCIÓN DE LA CABEZA; 37.3% (28 PACIENTES) TUVO UNA EVOLUCIÓN MENOR A UN AÑO, 38.7% (29 CASOS) ENTRE UNO Y CINCO AÑOS Y 24% (18 CASOS) MAYOR A CINCO AÑOS.

EN EL GRUPO DE TRIPLE TRATAMIENTO HUBO UN ÍNDICE DE CURACIÓN DE 71%; EN EL DE TRATAMIENTO CONVENCIONAL, DE 36% ($P = 0.1$) Y EN EL GRUPO CON DISTROFIA UNGUEAL Y KOH NEGATIVO DE 20.8% ($P = 0.000$).

CONCLUSIONES: LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES DE ESTE CENTRO SON SIMILARES A LAS DESCRITAS EN LA LITERATURA. EN MÉXICO NO EXISTEN DATOS ESTADÍSTICOS COMPLETOS DE ESTAS NEOPLASIAS, POR LO QUE ES IMPORTANTE LLEVAR UN REGISTRO INTERINSTITUCIONAL, ASÍ COMO CLASIFICAR ADECUADAMENTE ESTAS PATOLOGÍAS PARA BRINDAR A LOS PACIENTES EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO ADECUADOS.

PALABRAS CLAVE: LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T, LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS B, PROCESO LINFOPROLIFERATIVO

ABSTRACT

BACKGROUND: PRIMARY CUTANEOUS LYMPHOMAS ARE A HETEROGENEOUS GROUP OF T- AND B-CELL LYMPHOMAS THAT SHOW A WIDE RANGE OF CLINICAL, HISTOLOGY, IMMUNOPHENOTYPE AND PROGNOSTIC ASPECTS. CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMAS REPRESENT 65%, PRIMARY CUTANEOUS B CELL LYMPHOMAS APPROXIMATELY 25% AND 10% ARE MIXED OR

NOT WELL CLASSIFIED CASES.

OBJECTIVE: TO DETERMINE THE EPIDEMIOLOGIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH DIAGNOSIS OF CUTANEOUS LYMPHOMA ATTENDING THE CENTRE OF DERMATO-ONCOLOGY "PASCUA".

CORRESPONDENCIA:

Dra. Karla Iliana González González
Av. Tamaulipas 260, Int. 1.

Col. Hipódromo Condesa. CP 06140,
México, DF

Correo electrónico: karlis_g@hotmail.com.

MATERIAL AND METHODS: A TRANSVERSE, RETROSPECTIVE, OBSERVATIONAL AND DESCRIPTIVE STUDY WAS DONE IN A TWENTY YEAR PERIOD. WE FOUND 140 PATIENTS WITH THE CLINICAL DIAGNOSIS OF CUTANEOUS LYMPHOMA; 65 PATIENTS WERE EXCLUDED FROM THE STUDY, 53 BECAUSE NO HISTOPATHOLOGIC STUDY WAS FOUND AND 12 BECAUSE THEY WERE JUST CLASSIFIED AS A LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER.

RESULTS: 75 CASES OF LYMPHOMA WERE CONFIRMED (0.82%) AT THE CLINIC OF DERMATO-ONCOLOGY; 70.7% WERE CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMA AND 29.3% CUTANEOUS B-CELL LYMPHOMA. WE FOUND A PREDOMINANCE OF MALE PATIENTS (58.7%); AFFECTING TRUNK (29.4%) EXTREMITIES (28.2%); AND HEAD (13.6%). EVOLUTION RANGED FROM LESS THAN ONE-YEAR IN 37.3%, FROM ONE TO FIVE YEARS IN 38.7% AND MORE THAN FIVE YEARS IN 24% .

THE GROUP WITH THE TRIPLE TREATMENT HAD A CURE RATE OF 71%, AND THOSE WITH THE CONVENTIONAL TREATMENT 36% ($P = 0.1$). THE GROUP WITH UNGUEAL DYSTROPHY AND NEGATIVE KOH HAD A CURE RATE OF 20.8% ($P = 0.000$).

CONCLUSIONS: EPIDEMIOLOGIC FEATURES IN OUR PATIENTS ARE SIMILAR TO THOSE REPORTED IN THE LITERATURE, WITH A MALE PREDOMINANCE, HIGHER FREQUENCY OF AFFECTION ON THE TRUNK AND EXTREMITIES AND A HISTORY OF LESS THAN ONE YEAR.

KEYWORDS: CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMA, CUTANEOUS B-CELL LYMPHOMA, LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER

Introducción

Los linfomas cutáneos son un grupo heterogéneo de neoplasias de células T y de células B que se inician en la piel y predominan en ella. El término de linfoma primario se refiere a aquel que en el momento del diagnóstico o seis meses después del mismo no muestra enfermedad extracutánea.^{1,2} Después de los linfomas gastrointestinales, los cutáneos son la forma más frecuente de linfomas No-Hodgkin extranodales con una incidencia estimada de 0.3-1:100,000. En Europa, la incidencia reportada es de 0-4 casos por 100,000 habitantes/año.^{3,4} 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.⁵ De estos trastornos linfoproliferati-

vos, 65% son linfomas de células T, 20-25% linfomas de células B y 10% subtipos mixtos.⁶

Los linfomas cutáneos primarios presentan cuadros clínicos, histológicos, inmunohistológicos y evolutivos muy variados. Los dos sistemas de clasificación utilizados con frecuencia son el de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).^{1,7} En la clasificación de la EORTC se establece la diferencia entre linfomas cutáneos primarios con un curso clínico indolente, intermedio o agresivo. Sin embargo, existe polémica en cuanto a la diferencia entre la clasificación de los linfomas cutáneos de células T (sin incluir micosis fungoide, síndrome de Sézary y el grupo de linfomas cutáneos primarios CD30+) y la de los diferentes tipos de linfomas de células B. Recientemente se publicó una clasificación de consenso común entre la OMS y la EORTC que se basa en la combinación de criterios clínicos, histológicos, inmunofenotípicos y genéticos (cuadro 1). Dicha clasificación incluye un

CUADRO 1

Clasificación de la OMS-EORTC de los linfomas cutáneos primarios

Linfoma cutáneo de células T y células NK

1. Micosis fungoide (MF)
2. Formas clínicas de micosis fungoide y linfomas relacionados
 - a) Micosis fungoide foliculotropo
 - b) Linfoma pagetoide
 - c) Piel laxa granulomatosa
3. Síndrome de Sézary
4. Leucemia/linfoma T del adulto
5. Linfoproliferaciones cutáneas CD30+
 - a) Linfoma anaplásico de células grandes
 - b) Papulosis linfomatoide
6. Linfoma T subcutáneo
7. Linfoma T/NK extraganglionar, de tipo nasal
8. Linfoma T cutáneo periférico (entidades provisionales)
 - a) Linfoma cutáneo agresivo epidermotropo CD8+
 - b) Linfoma cutáneo y/o
 - c) Linfoma pleomorfo de células pequeñas y medianas CD4+

Linfoma cutáneo de células B

1. Linfoma cutáneo de la zona marginal
2. Linfoma cutáneo de los centros foliculares
3. Linfoma cutáneo difuso de células grandes, de tipo miembro inferior
4. Linfoma cutáneo difuso de células grandes y otras variedades
5. Linfoma B difuso de células grandes intravascular

Proliferación de precursores hematológicos

1. Hematodermia CD4+/CD56+ (leucemia/linfoma de células dendríticas plasmocitoides)

Fuente: Willemze R *et al.*, *Blood*, 2005, 105: 3768.

número limitado de linfomas cutáneos de células T y de células B que en conjunto constituyen más de 95% de los linfomas cutáneos primarios.^{1,3,4}

El linfoma cutáneo de células T engloba una gran variedad de linfomas con diferente presentación clínica, cambios histológicos y consideraciones terapéuticas. Entre las variantes incluidas en la clasificación están: la micosis fungoide, el síndrome de Sézary y la reticulosis pagetoide, las cuales tienen mejor pronóstico que los linfomas de células T pleomórfico o anaplásico (figura 1).^{3,7,8,9}

Los linfomas de células B son proliferaciones clonales de linfocitos B perfectamente diferenciados de un compromiso cutáneo secundario o de los linfomas nodales, tanto en la clínica como en el pronóstico. Tienen diferencias en las traslocaciones cromosómicas específicas y en la expresión de oncogenes y secuencias virales, por consiguiente, son clínica y biológicamente un tipo distintivo de linfomas. En este grupo se incluyen: el linfoma cutáneo de la zona marginal; el linfoma cutáneo de los centros foliculares; el linfoma cutáneo difuso de células grandes, de tipo miembro inferior; y el linfoma B difuso de células grandes intravascular.¹ La mayoría responden de manera favorable a tratamientos no agresivos (principalmente radioterapia local), tienen una baja tendencia a causar diseminación extracutánea y un excelente pronóstico (figura 2).^{10,11}

En los pacientes con sospecha de linfoma cutáneo se debe confirmar el diagnóstico mediante toma de biopsias, realizar estudios de inmunofenotipo y citogenética, así como establecer la etapa de evolución por medio del sistema de estadificación que permitirá definir las variables pronósticas.

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 el dermatólogo. En nuestro país no existen 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 interinstitucional en nuestra población. Dado que el Centro Dermatológico "Pascua" es un sitio de referencia, se considera pertinente conocer los datos epidemiológicos de la población con linfoma cutáneo atendida en su clínica de oncología cutánea.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal, retrospectivo y descriptivo en el que se revisaron los expedientes de los pacientes



Figura 1. Linfoma de células T



Figura 2. Linfoma de células B

registrados que acudieron entre enero de 1987 y septiembre de 2007. Se consideraron las siguientes variables: edad, sexo, diagnóstico clínico inicial, topografía, evolución y diagnóstico histopatológico de los pacientes.

Resultados

En el periodo de estudio se atendieron 9,177 pacientes de primera vez registrados en la clínica de dermatooncología, en los que se encontraron 140 casos con el diagnóstico clínico de linfoma cutáneo. Se eliminaron 65 casos, de los cuales 53 se debieron a la falta de un estudio histológico y 12 que se clasificaron solamente como proceso linfoproliferativo. Se confirmaron mediante microscopía de luz (técnica Hematoxilina-Eosina) 75 casos que representan 0.82% de la consulta del servicio, de los cuales 70.7% (53 casos) corresponde a linfoma de células T y 29.3% (22 casos) a linfoma de células B, antes de su referencia a un centro hospitalario de tercer nivel para determinar el subtipo y tratamiento. De los linfomas de células T, 75% de los casos correspondió a micosis fungoide (gráfica 1).

La mayoría de los pacientes de nuestro estudio corresponde al sexo masculino, con 58.7% (44 casos), mientras que el femenino representó 41.3% (31 casos) (gráfica 2). De los linfomas de células B, siete casos se presentaron en mujeres y 15 en hombres; de los linfomas cutáneos de células T, 24 casos son pacientes del sexo femenino y 29 del sexo masculino.

En el grupo de los linfomas de células B, el rango de edad observado fue de 16 a 89 años con un promedio de 49 años, datos similares a la edad de los pacientes con linfoma de células T, cuya edad varió de 16 años como mínimo a 81 como máximo y con un promedio de 55 años.

De los linfomas en general, la topografía más afectada fue el tronco en 29.4%, seguido de las extremidades supe-

riores e inferiores en 28.2% de los casos; 13.6% tuvo afección de la cabeza y solamente 0.6% presentó lesiones en el cuello. De la cabeza, los sitios afectados con mayor frecuencia fueron, en orden de frecuencia, mejillas, párpados y frente. En el grupo de pacientes con linfoma de células B, se observó más comúnmente afección de la cabeza (16 casos) mientras que 42 casos de linfoma de células T se presentaron en tronco y extremidades.

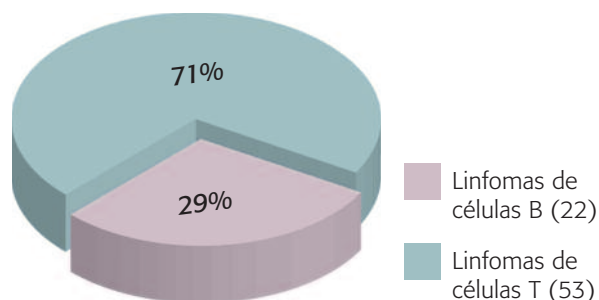
De nuestro grupo de estudio, 37.3% (28 pacientes) tenía una evolución menor a un año al momento de su primera consulta, 38.7% (29 casos) tuvo una evolución de uno a cinco años y 24% (18 casos) mayor a cinco años. El menor tiempo de evolución que se observó en estos pacientes, anterior a su consulta dermatológica en el Centro "Pascua", fue de 15 días y el máximo de 25 años.

En el grupo de linfomas de células B, 77.3% (17 pacientes) tenía una evolución menor a un año, 22.7% (5 pacientes) evolución 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 un mes a 25 años (cuadro 2).

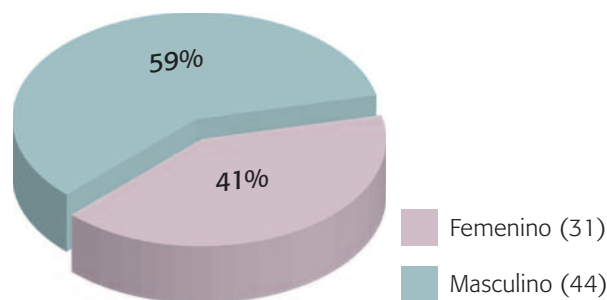
Discusión

En México no contamos con datos precisos sobre los linfomas cutáneos de células T y de células B. En 1999, en el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 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 corres-

GRÁFICA 1
.....
Linfomas (N = 75)



GRÁFICA 2
.....
Sexo (N = 75)



CUADRO 2

	Linfoma de células B n = 22	Linfoma de células T n = 53 Micosis fungoide 75%
Sexo		
Femenino	7	24
Masculino	15	29
Edad		
Mínimo	16	16
Máximo	89	81
Promedio	49.06	55.17
Topografía		
Cabeza	16	8
Cuello	1	0
Tronco	10	4
Extremidades superiores	7	43
Extremidades inferiores	8	4
Evolución (años)		
< 1	17	11
1 a 5	5	24
>5	0	18
Total	22	53
Evolución (meses)		
Mínimo	0.5	1
Máximo	48	300
Promedio	10.4	64.5

ponden a 101.6 casos por 100,000 habitantes. Los tumores malignos que se presentaron con mayor frecuencia fueron el carcinoma cérvico-uterino (24.4%), piel (13.6%), mama (11%), próstata (6%) y estómago (3%). De las principales neoplasias malignas en hombres en edad productiva (15-44 años), la piel ocupó el segundo lugar con 563 casos y en edad productiva alta (45-64 años) el primer lugar con 1,845 casos registrados. En las mujeres en edad productiva, las neoplasias en 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.⁵

De todas las neoplasias cutáneas, se estima que los linfomas son una entidad poco frecuente. En México no exis-

ten datos estadísticos completos; sin embargo, la información encontrada en nuestro estudio es similar a lo descrito en la literatura internacional, donde se reporta que los linfomas de células T representan entre 65-80% de los linfomas cutáneos, mientras que los linfomas de células B suponen entre 20 y 25% de las localizaciones cutáneas.

De los linfomas de células T, la micosis fungoide y sus variantes, así como las linfoproliferaciones CD30+ son las más frecuentes y tienen una evolución indolente. La micosis fungoide es el subtipo más común y representa alrededor de 50% de todos los linfomas cutáneos. Tiene una incidencia anual de 0.2-0.4 casos por 100,000 habitantes y la relación hombre-mujer es de 1.6-2.0/1. Puede aparecer en personas jóvenes, e incluso en niños, pero se presenta con mayor frecuencia en la cuarta o quinta década de vida.^{2-4,9,12} En nuestro estudio, del total de linfomas de células T, 75% corresponde a micosis fungoide, la cual es más frecuente en pacientes del sexo masculino.

Comentarios

A pesar de que al Centro Dermatológico “Pascua” se remiten pacientes de todo el país, solamente se pudieron confirmar 75 casos de linfoma cutáneo en el servicio de Dermatooncología (antes de que se enviara a los pacientes para estudios complementarios y manejo multidisciplinario). Al tratarse de un estudio retrospectivo de 20 años del servicio, se eliminaron 65 casos porque no contaban con el estudio histopatológico respectivo o por no haber sido clasificados adecuadamente. Dado que se requieren estudios de inmunofenotipo y citogenética, la clasificación correspondiente de todos los casos, así como el tratamiento, se realizó en un centro hospitalario de tercer nivel.

Aunque se considera que los linfomas cutáneos son una entidad poco común, probablemente son subdiagnosticados, por lo que es de suma importancia tener en mente la posibilidad de dicha patología para realizar el diagnóstico clínico adecuado y llevar a cabo un protocolo de estudio, tratamiento y seguimiento.

Es necesario contar con estadísticas nacionales, por lo que se requiere llevar a cabo un registro interinstitucional y clasificar los casos adecuadamente, para brindar a los pacientes el diagnóstico y tratamiento correctos.

REFERENCIAS

1. Willemze R, Meijer Ch. “Rationale of a New Classification for the Group of Primary Cutaneous Lymphomas”. *Semin Cutan Med Surg* 2000; 19: 71-77.

2. Willemze R, Kerl H, Berti E *et al.* "EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: A proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer". *Blood* 1997; 1: 345-371.
3. Bagot M, Grange F. "Linfomas cutáneos: aporte de la clasificación OMS-EORTC". En: *Enciclopedia médica quirúrgica*. París: Elsevier, 2006 E-98-685-A-10.
4. Willemze R, Jaffe E, Burg G, Cerroni L, Berti E. "WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas". *Blood* 2005;105: 3768-3785.
5. 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/divent/rhnm-01/rhnm-01.htm>.
6. Juárez Navarrete L, Rincón C. "Linfomas cutáneos: fisiopatología y clasificación (primera parte)". *Dermatología Rev Mex* 2005; 49: 109-122.
7. Dummer R, Willers J, Kamarashev J, Urošević M, Döbbeling U. "Pathogenesis of Cutaneous Lymphomas". *Semin Cutan Dermatol* 2000; 19: 78-86.
8. Criscione V, Weinstock M. "Incidence of Cutaneous T-Cell Lymphoma in the United States, 1973-2002". *Arch Dermatol* 2007; 143: 854-859.
9. Lessin S. "Cutaneous T-Cell Lymphoma Epidemiology". *Arch Dermatol* 2007; 143: 916-917.
10. Pimpinelli N, Santucci M. "The Skin-Associated Lymphoid Tissue-Related B-Cell Lymphomas". *Semin Cutan Med Surg* 2000; 19: 124-129.
11. Bagot M. "Linfomas B y T no epidermótrofos". En: *Enciclopedia médica quirúrgica*. París: Elsevier, 2002 E-98-685-A-10.
12. Hymes K. "Linfoma cutáneo de células T: micosis fungoide y síndrome de Sézary". En: Rigel D. *Cáncer de piel*. París: Elsevier 2006; pp. 349-362.