

# Linfoma cutáneo de células T. Presentación de un caso

Dr. Filadelfo Venadero-Albarrán,\* Dr. Alberto Ramos-Garibay,\*\* Dra. Rossana Janina Llergo Valdez\*\*\*

## RESUMEN

Los linfomas cutáneos primarios representan un grupo heterogéneo de linfomas de células T y B que muestran diferencias considerables en histología, fenotipo y pronóstico. Los linfomas cutáneos de células T representan un espectro complejo de alteraciones con diversas manifestaciones clínicas y consideraciones terapéuticas. La micosis fungoide (MF) y el síndrome Sézary son los tipos más comunes de linfomas cutáneos de células T. Presentamos el caso de un paciente masculino de 71 años de edad y realizamos una breve revisión de la literatura.

**Palabras clave:** Linfomas cutáneos de células T, micosis fungoide.

## ABSTRACT

*Primary cutaneous lymphoma represents heterogeneous group of T- and B-cell lymphomas, they show considerable variation in histology, phenotype, and prognosis. Cutaneous T-cell lymphoma are a complex array of disorders with different clinical courses, and therapeutic considerations. Mycosis fungoidea (MF) and Sézary syndrome are the most common types of cutaneous T cell lymphomas. We report a 71 year old male with Mycosis fungoidea and we make brief literature review.*

**Key words:** *Cutaneous T-Cell lymphoma, Mycosis fungoidea.*

El linfoma cutáneo de células T es una neoplasia linfática crónica de la piel que puede afectar a la sangre, los ganglios linfáticos y los órganos viscerales. Su diagnóstico preciso es importante, porque tiene similitud con otros infiltrados cutáneos linfocitarios y requiere un tratamiento específico para su control prolongado.

Los linfomas de células T más comunes de la piel son la micosis fungoide y el síndrome de Sézary.<sup>1,2</sup>

La clasificación elaborada por la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), está basada en criterios clínicos, anatomo-patológicos e inmunohistoquímicos. Con fines fundamentalmente pronósticos, divide a los linfomas cutáneos primarios en linfomas T y linfomas B. Despues, se distinguen en cada grupo los linfomas indolentes, los linfomas agresivos y los linfomas de evolución indeterminada (*Cuadro I*).<sup>3</sup>

Los linfomas cutáneos de células T constituyen un grupo de enfermedades linfoproliferativas caracterizadas por

la coexistencia de linfocitos T neoplásicos en la piel. El diagnóstico diferencial de linfomas cutáneos es complejo, por lo que su manejo adecuado dependerá de un examen clínico, histológico e inmunohistoquímico minucioso.<sup>4</sup>

## MICOSIS FUNGOIDE

**Historia.** La micosis fungoide fue descrita por Alibert en 1806, quien publicó series de pacientes con lesiones cutáneas en forma de seta. El término micosis fungoide se emplea para describir el aspecto de las lesiones y no indica su causa, ya que las infecciones por hongos no se asociaron a las enfermedades humanas hasta finales del siglo XIX. Darier describió en 1890 la acumulación intraepidérmica de leucocitos en pacientes con micosis fungoide, y esta observación fue popularizada por Pautrier, quien dio nombre a la lesión histológica.<sup>4</sup>

**EPIDEMIOLOGÍA.** La micosis fungoide es un trastorno poco frecuente, que tiene una incidencia anual en los Estados Unidos de 0.2-0.4 casos nuevos por año/100,000 habitantes. La relación varón:mujer de la MF es de 2.1:1. Suele ser más frecuente en el cuarto o quinto decenio de la vida.<sup>5</sup>

\* Dermatólogo del Centro Dermatológico Pascua (CDP).

\*\* Dermatopatólogo del CDP.

\*\*\* Residente 2do año Dermatología, CDP.

## CUADRO I. CLASIFICACIÓN DE LA EORTC DE LOS LINFOMAS T CUTÁNEOS.

Indolentes
Micosis fungoide
Micosis fungoide con mucinosis folicular
Reticulosis pagetoide
Linfoma T de células grandes CD30+: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anaplásico</li> <li>• Inmunoblástico</li> <li>• Pleomorfo</li> </ul>
Papulosis linfomatoide
Agresivos
Síndrome de Sézary
Linfomas T de células grandes CD30-: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunoblásticos</li> <li>• Pleomorfos</li> <li>Entidades provisionales</li> </ul>
Calazodermia granulomatosa
Linfomas pleomorfos de células pequeñas y medianas
Linfomas T subcutáneos

**ETIOLOGÍA.** Hasta el momento se desconocen las causas específicas sobre su origen. Se han investigado varios de los posibles mecanismos, sobre todo aquéllos donde se sospecha la estimulación crónica del sistema inmunitario por medio de la exposición persistente a ciertos antígenos (químicos, luz solar, infecciones bacterianas, medicamentos, cigarrillos, etc.).<sup>6</sup>

## CUADRO CLÍNICO

El prurito, aunque no siempre presente, suele ser el primer síntoma. Puede aparecer de forma aislada, al comienzo de la enfermedad o más tarde. Generalmente, persiste durante toda la evolución. Las lesiones cutáneas evolucionan en tres fases.<sup>7</sup>

Estadio de eritemas “premicóticos”. En este estadio, con frecuencia existen placas de bordes circulares o contorneados que están claramente delimitadas y este signo es muy sugestivo. También se caracteriza por placas eritematoescamosas, bien delimitadas y muy pruriginosas. Estas lesiones evolucionan como dermatosis benignas y pueden parecer eccemas, o tener el aspecto de parapsoriasis de grandes placas simples o poiquilodérmicas. En este último caso, las lesiones se parecen mucho a la radiodermitis, por ello, antes se conocían como poiquilodermia vascular atrófica.

Estadio de placas infiltradas. En el segundo estadio, las placas se encuentran infiltradas predominantemente por el borde, formando placas de color café oscuro, o hemicírculos de color rojo oscuro y consistencia dura. En otras regiones, las placas se hacen más gruesas en su conjunto. En realidad, el grado de infiltración no sólo varía de una lesión a otra, sino que también puede variar en una misma lesión, por ello algunas lesiones pueden tener un aspecto serpiginoso. Estas lesiones infiltradas pueden localizarse en cualquier punto de la piel, aunque suelen tener una distribución asimétrica y predominan en las caderas, nalgas, axilas, ingles y tórax.

Estadio tumoral. El tercer estadio se caracteriza por la aparición de neiformaciones en la piel sana, sobre lesiones no infiltradas o sobre placas infiltradas. Los tumores suelen tener una base ancha, son redondeados o hemisféricos y su tamaño puede variar. Existen casos mucho más raros, en los que se observan grandes neiformaciones. Estas lesiones pueden ulcerarse posteriormente y desarrollarse en cualquier parte, pero se localizan fundamentalmente en la cara, axilas, cuello e ingles.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de los linfomas cutáneos de células T puede dividirse en dos categorías: cutáneo y sistémico. El dirigido a la piel incluye PUVA, quimioterapia tópica, inmunomoduladores tópicos (corticosteroides, bexaroteno, tacrolimus) y radioterapia. El tratamiento sistémico comprende quimioterapia y otros agentes citotóxicos, fotoférésis, interferón  $\alpha$ , retinoides y modificadores de la respuesta biológica. El objetivo de los tratamientos disponibles es disminuir los síntomas del paciente.<sup>7</sup>

**Fototerapia.** De las distintas modalidades de fototerapia, la combinación de psoralenos + UVA es la que ha demostrado una respuesta positiva global de 95% en pacientes con micosis fungoide. La duración promedio de la remisión es de 53 meses, con un esquema de mantenimiento de una vez por semana. Una de las posibles ventajas del régimen de PUVA es que las remisiones totales ocurren con mayor prontitud que con el tratamiento tópico. Dado que la respuesta de los pacientes con lesiones en estadios T3 y T4 es mínima, el tratamiento del linfoma cutáneo de células T con esta modalidad se limita a quienes se encuentran en estadios I y II.<sup>7</sup>

**Quimioterapia tópica.** La mecloretamina (mostaza nitrogenada (HN2)) o el carmustine se han utilizado ampliamente en pacientes con diagnóstico de linfomas cutáneos de células T. La HN2 tópica ha sido ampliamente estudiada en la fase temprana del linfoma cutáneo de células T. El tratamiento consiste en aplicar 10

mg de HN2 y 50-60 mL de agua en toda la superficie de la piel, excepto en los párpados, los labios y los orificios rectal y vaginal. Este tratamiento se debe repetir diario durante 6-12 meses y se obtiene remisión completa del 30-60% de los casos.

La complicación más común de este tratamiento es una reacción de hipersensibilidad que se manifiesta en forma de eritema después de la aplicación del fármaco. Los efectos tóxicos de la HN2 son la capacidad de mielosupresión, la espermatogénesis reducida o anómala, la teratogénesis y algunos tipos de cánceres cutáneos secundarios (carcinoma basocelular y epidermoide). Para vigilar a los pacientes que siguen este tratamiento deben hacerse recuentos sanguíneos completos periódicos, y es preciso aconsejar a los pacientes el uso de una forma efectiva de anticoncepción.<sup>7</sup>

**Inmunomoduladores tópicos.** El uso de corticosteroides tópicos en estadios tempranos de la MF es uno de los tratamientos más estudiados. En general, la respuesta global en pacientes con lesiones en estadio T1 es de 94%, con remisión total en el 63% de los casos. No obstante en estadios más avanzados la eficacia disminuye considerablemente (25% en pacientes con lesiones en estadios T2).

El bexaroteno (Targretin) en forma de gel, a una concentración de 1% fue recientemente aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos, para su uso en pacientes con linfomas cutáneos de células T estadios IA y IIA resistentes a otros tratamientos tópicos. La respuesta global es aproximadamente de 63%, con remisión total en el 21% de los casos,

con tiempo promedio de respuesta de 20 semanas. Los pacientes sin tratamientos previos responden con mayor eficacia (75%).

El bexaroteno oral, ha demostrado una respuesta global de 48% y una respuesta completa en 12% de los pacientes con linfomas cutáneos de células T estadios



**Figuras 1 y 2.** Dermatosis diseminada a tronco del que afecta región glútea, extremidades superiores en todas sus regiones, extremidades inferiores en regiones anteriores.



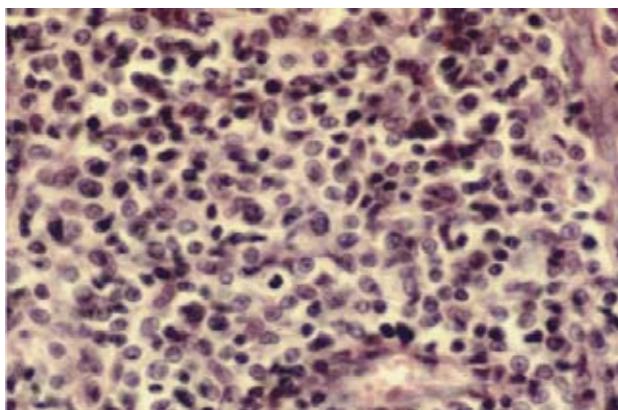
**Figuras 3 y 4.** Placas eritemato infiltradas en región glútea, localización frecuentemente afectada.



**Figuras 5 y 6.** Placas eritematoinfiltradas, con presencia de escama y costras sanguíneas.



**Figuras 7 y 8.** Placas eritematoinfiltradas, con áreas de exulceración, con escama, costras melicéricas y sanguíneas.



**Figura 9.** La biopsia muestra numerosos linfocitos atípicos que ocupan todo el espesor dérmico (HE-40x).

IA y IIA; en estudios más avanzados (IIB-IVB) la respuesta global es aproximadamente de 49 y 54%. La dosis recomendada es de 300 mg/m<sup>2</sup>, por un periodo de tres a cinco meses. Los efectos secundarios más comunes son: hiperlipidemia e hipotiroidismo.<sup>7</sup>

**Radioterapia.** Es útil en casos de linfomas cutáneos de células T debido a la radiosensibilidad, particularmente en casos de micosis fungoide en estadio de tumores, en la reticulosis pagetoide, los linfomas de células grandes, y en el linfoma pleomórfico de células T. La radioterapia es de utilidad limitada debido a su toxicidad, cuyas manifestaciones incluyen la supresión de la médula ósea y la dermatitis por radiación (radiodermatitis), lo que excluye su empleo en combinación con otros agentes terapéuticos. Los efectos de toxicidad aguda por radiación, comprenden: eritema, edema, alopecia, y pérdida de las uñas. La hiperpigmentación permanente, xerosis crónica y el desarrollo de carcinomas de la piel, son complicaciones a largo plazo.

**Fotoféresis extracorporeal (FEC):** Consiste en la fotoactivación extracorporeal con 8-metoxipsoraleno en leucocitos periféricos que captan una alta concentración del producto. Las células expuestas a radiación UV se transfunden de nuevo al paciente. Se realiza de manera ambulatoria y cada ciclo se da en dos días, durante dos a cuatro semanas, de acuerdo con la actividad clínica del enfermo. La respuesta global al tratamiento es de alrededor del 50%, con remisiones totales en el 25% de los casos.

**Interferón.** El interferón- $\alpha$  2a ó 2b, se ha utilizado como monoterapia o en combinación; con una respuesta global que varía de 45 a 80% y con remisión total en el 10 a 27% de los casos. Los pacientes en estadios T1 o T2, son los que han mostrado mejores resultados. En la actualidad la dosis de inicio recomendada es de  $3 \times 10^6$  UI en inyecciones subcutáneas, tres veces por semana, o diarias, durante seis a nueve meses. Se recomienda considerar combinaciones terapéuticas, en particular con PUVA y FEC.<sup>7</sup>

**DAB<sub>389</sub> IL-2 (Ontak),** es una proteína de fusión que combina la cadena-A citotóxica y la cadena-B traslocada de la toxina diftérica con IL-2 recombinante; por lo tanto, esta proteína está dirigida a células que expresan el receptor para la IL-2 (CD25). El uso de DAB<sub>389</sub> IL-2 en pacientes con enfermedad persistente o resistente al tratamiento ha demostrado ser útil. Los efectos secundarios de DAB<sub>389</sub> IL-2 incluyen síntomas similares a una infección viral ( fiebre, escalofríos, náusea, migas), además de los afectos relacionados con la infusión (hipotensión, dolor de tórax y de espalda), así también otros relacionados con el síndrome de extravasación

(hipotensión, albuminemia y edema). Otros efectos secundarios incluyeron la elevación de enzimas hepáticas (61%), hipoalbuminemia (79%) y el desarrollo de anticuerpos contra DAB<sub>389</sub> IL-2.<sup>7</sup>

**Metotrexato.** El metotrexato es el medicamento más estudiado en el tratamiento de los linfomas cutáneos de células T, particularmente en los casos de micosis fungoide y del síndrome de Sézary. Entre las ventajas de este régimen monoterapéutico está su bajo costo, la comodidad de la prescripción, y los efectos secundarios que suelen ser bien tolerados.

**Quimioterapia combinada.** Se reserva para pacientes en estadios avanzados de linfomas cutáneos de células T o linfoma de células asesinas Natural Killer. El tratamiento agresivo para los estadios tempranos no ha demostrado utilidad en la supervivencia a la enfermedad. Los regímenes comúnmente utilizados incluyen CHOP (ciclofosfamida, vincristina doxorubicina, prednisona), EPOCH (etopósido, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, prednisona) y CAVE (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido). La mayoría de los pacientes manifiesta recidiva de la enfermedad pocos meses después del tratamiento.<sup>7</sup>

## EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Estadio de placas sin afectación ganglionar, sanguínea o visceral, tienen una supervivencia media superior a 5 años. Los pacientes que presentan una localización ganglionar o sanguínea, sin afectación visceral ni destrucción de la arquitectura del ganglio, tienen una supervivencia media de 5 años. Finalmente, los pacientes que presentan una invasión visceral o una destrucción de la arquitectura ganglionar tienen una supervivencia media de dos años y medio.

La enfermedad evoluciona durante años o incluso décadas. El enfermo suele fallecer como consecuencia de una infección secundaria bacteriana o viral. También puede morir a causa de la invasión tumoral o a la transformación en un linfoma de células grandes. El índice de aparición de estas transformaciones varía según las series entre el 8% y más del 55%. Esta transformación, que puede ocurrir en cualquier estadio de la enfermedad, es más frecuente cuanto más avanzado está el proceso.<sup>8</sup>

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de paciente del sexo masculino de 71 años de edad. Casado, actualmente desempleado, originario de Michoacán, con residencia en el D.F.

Consulta en el Centro Dermatológico Pascua, por presentar una dermatosis diseminada a extremidades superiores afectando brazos y antebrazos en todas sus caras (*Figuras 1 y 2*), tronco del que afecta región glútea (*Figuras 3 y 4*), extremidades inferiores de las que afecta muslos y piernas, en regiones anteriores y tercio proximal, simétrica y bilateral.

Es una dermatosis de aspecto monomorfo, constituida por placas eritemato infiltradas, de forma y tamaño variado, numerosas, confluentes (*Figuras 5 y 6*), con escama, costras sanguíneas y exulceraciones (*Figuras 7 y 8*). De evolución crónica y pruriginosa. Resto de piel y anexos sin alteraciones. Al interrogatorio, refiere el paciente 10 años de evolución, con padecimiento que en su inicio fue diagnosticado por facultativo como "psoriasis", sin especificar tratamientos previos. Se tomó biopsia incisional de una de las lesiones, localizada en región lateral externa de brazo derecho.

Datos generales: Cursa con DM tipo no insulinodependiente de larga evolución, en tratamiento actualmente con metformina, de forma irregular.

El paciente clínicamente y por histopatología, cursa con una micosis fungoide en etapa tumoral, que requiere un manejo integral por el compromiso sistémico de dicha patología, por lo que es referido a Oncología del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

## HISTOPATOLOGÍA

Los cortes muestran una epidermis con capa córnea laminar. En dermis papilar se advierte una delgada banda de tejido colágeno de características normales y por debajo de ella existe un denso infiltrado constituido por linfocitos numerosos, los cuales son atípicos con núcleos grandes e hiperínicos, así como mitosis anormales. Dicho infiltrado se extiende hasta la hipodermis (*Figura 9*).

## DISCUSIÓN Y COMENTARIO

La importancia de presentar este caso, es por considerarse hasta el momento un padecimiento poco co-

mún, pero con un gran compromiso sistémico, y cuyo pronóstico dependerá de una rápida intervención, y un manejo integral. El tratamiento del linfoma cutáneo de células T no sólo dependerá de un diagnóstico histológico correcto ni de la fase en que se encuentre la enfermedad, sino también de la agresividad biológica del proceso. Además, la complejidad del tratamiento puede comprometer la capacidad del paciente para cumplirlo. Deben tenerse en cuenta asimismo las consideraciones económicas, geográficas y socioeconómicas.<sup>8</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kenneth BH. Linfoma cutáneo de células T: micosis fungoide y síndrome Sézary. En: Friedman R, Ed. *Cáncer de piel*. Elsevier. Madrid, España. 2006: 349-362.
2. Souteyrand P. Linfomas cutáneos epidermótropos. *Encyclopedie médico quirúrgica*. Ed. Nuevo Mundo, Francia. 2002; 98-680-A10.
3. Willemze RK. 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; 90: 354-371.
4. Girardi M. The pathogenesis of mycosis fungoidea. *N Engl J Med* 2004; 350: 1978-1988.
5. Weinstock MA, Horn JW. Mycosis fungoidea in the United States – Increasing incidence and descriptive epidemiology. *JAMA* 1988; 260: 42-46.
6. Whittemore AS, Holly EA, Lee IM et al. Mycosis fungoidea in relation to environmental exposures and immune response: A case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1560-1567.
7. Curiel C. Linfomas cutáneos. En: *Dermatología práctica*. Iberolatinoamericana. Ed. Vicente Torres Lozada-Nieto Editores. México, D.F. 2006: 1500-1531.
8. Martí RM, Estrach T. Prognostic clinicopathologic factors in cutaneous T cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1511-1516.