

## Caso clínico

## Uso de biológicos en linfoma cutáneo de células T. Revisión de la bibliografía y comunicación de un caso

Rosa María Zazueta López,\* Sagrario Hierro Orozco,\*\* Lucía Achell Nava,\*\*\* Víctor Jaimes Hernández\*\*\*

### RESUMEN

El linfoma cutáneo de células T es una de las enfermedades dermatológicas malignas más frecuentes en todo el mundo. Entre sus tratamientos actuales destacan los medicamentos de origen biológico, como el interferón, los anticuerpos monoclonales y los inhibidores de acetilación de las histonas. Se comunica el caso de una paciente con linfoma anaplásico cutáneo tratada con anticuerpos monoclonales. La administración de biológicos, como el interferón, continúa siendo el patrón de referencia para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T. Con el advenimiento de la ingeniería genética ha sido posible producir moléculas, como los anticuerpos monoclonales y el inhibidor de acetilación de histonas, lo cual ha abierto una pauta en el manejo de dicho padecimiento. La experiencia en el tratamiento de linfoma cutáneo de células T con biológicos es amplia, aunque la creación de nuevas terapias biológicas obliga a conocer a profundidad la fisiopatología y origen de la enfermedad.

**Palabras clave:** linfoma cutáneo de células T, anticuerpos monoclonales, terapia biológica.

### ABSTRACT

Cutaneous T cell lymphoma is one of the most frequent malignant diseases of the skin around the world. This has allowed the use of diverse therapeutic approaches to achieve remission and maintain the patient in this stage. Nowadays, a wide range of therapeutic options is available for this disease; we can find biologic therapies such as interferon and most recently monoclonal antibodies and histone acetylation inhibitors. We report a case of anaplastic cutaneous lymphoma treated successfully with monoclonal antibodies. Interferon is still considered to be the gold standard for treating cutaneous T cell lymphoma. Genetic engineering has provided a new type of therapeutic approach such as monoclonal antibodies and histone acetylation inhibitors. Experience in the use of biologic therapy for this entity is broad although the introduction of new biologic therapies to the market impels an even wider knowledge of the specific production mechanisms of cutaneous T cell lymphoma and the proper use of such therapies.

**Key words:** cutaneous T cell lymphoma, monoclonal antibodies, biologic therapy.

**E**l uso y la búsqueda de alternativas terapéuticas para tratar el linfoma cutáneo de células T han llevado a cuestionar la efectividad y funcionalidad de nuevos tratamientos.

Dado el considerable incremento de la incidencia y la prevalencia de esta enfermedad, ha sido necesario optimizar el manejo y actualizar el conocimiento sobre el efecto de los anticuerpos monoclonales en el linfoma cutáneo de células T.

Los principios prácticos de la terapia contra el cáncer datan de 1987, cuando se reportó por primera vez la administración de IL-2 para el manejo del cáncer en estadios avanzados.<sup>1</sup>

Quince años después, en la tercera edición de *Principles and practice of the biologic therapy of cancer*, se ilustró el extraordinario desarrollo de una variedad de opciones de tratamiento, entre las que destaca la terapia biológica, la cual constituirá un nuevo punto de partida en el manejo del paciente con cáncer<sup>2</sup> (Figura 1).

Gracias a los avances en la investigación, se conoce el mecanismo fisiopatológico del linfoma cutáneo de células T: hay un incremento en el receptor de células

\* Residente de primer año de dermatología.

\*\* Jefe de servicio de Dermatología.

\*\*\* Médico adscrito al servicio de Dermatología.  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia: Dra. Rosa María Zazueta López. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Félix Cuevas 540, colonia Del Valle, 03100, México, DF.

Correo electrónico: rosazazueta@gmail.com

Recibido: abril, 2010. Aceptado: junio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Zazueta-López RM, Hierro-Orozco S, Achell-Nava L, Jaimes-Hernández V. Uso de biológicos en linfoma cutáneo de células T. Revisión de la bibliografía y comunicación de un caso. *Dermatol Rev Mex* 2010;54(4):197-205.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

T, particularmente V beta, que a su vez permite una mayor proporción de CD4 con respecto a CD8, así como la existencia de una clona de células T que pierden su marcador CD26. Éste es uno de los criterios para diagnosticar enfermedad diseminada a la sangre.<sup>3</sup> Los cambios histopatológicos típicos de este linfoma se deben a la sobreproducción o sobreexpresión de algunas clonas alteradas de células T, proceso mediado por TNF- $\alpha$  y múltiples citocinas, donde se observa migración hacia la epidermis de dichas clonas que interactúan con células de Langerhans, generando lo que histológicamente se conoce como microabscesos de Pautier. Esto facilita el examen inmunohistoquímico del tipo de clona que se manifiesta predominantemente en la epidermis en cualquier estadio de la enfermedad. Saber a qué clona de células T es positiva la lesión proporciona parámetros sobre malignidad, pronóstico y tratamiento. El conocimiento sobre distintos tipos de clonas celulares y el advenimiento de terapias biológicas han dado impulso a la búsqueda de opciones novedosas y específicas para tratar estas enfermedades.

Los anticuerpos monoclonales se han vuelto una parte estratégica en el manejo de padecimientos como: cáncer, inflamación, enfermedades cardiovasculares e infecciosas

y rechazo a trasplantes, gracias a su mecanismo efector, que puede ser la modulación de células diana, la neutralización de las mismas, la interrupción de interacciones ligando-receptor y en mecanismos propios de comunicación celular (por ejemplo, la citotoxicidad dependiente de anticuerpos y la citotoxicidad dependiente de complemento).<sup>4</sup>

El mecanismo efector, ya sea directo o indirecto, hace a las células tumorales más reconocibles al sistema inmunitario, incrementando la potencia nociva de las células efectoras, deteniendo el proceso de transformación de una célula normal a una cancerosa y mejorando la capacidad de reparación o reemplazo, con lo que se evita la propagación de la célula tumoral.

En 1975, Milstein Kohler mencionó que algunos anticuerpos que se generan en los tumores se derivan de una célula híbrida producto de la fusión de un linfocito B y una célula plasmática tumoral, donde los anticuerpos monoclonales, al ser idénticos, pueden ser reconocidos por otros anticuerpos monoclonales capaces de unirse a cualquier molécula con carácter antigénico generando citotoxicidad dependiente de complemento y citotoxicidad mediana anticuerpo dependiente.<sup>5</sup>

Para comprender mejor el papel de los anticuerpos monoclonales en el linfoma cutáneo de células T, es im-

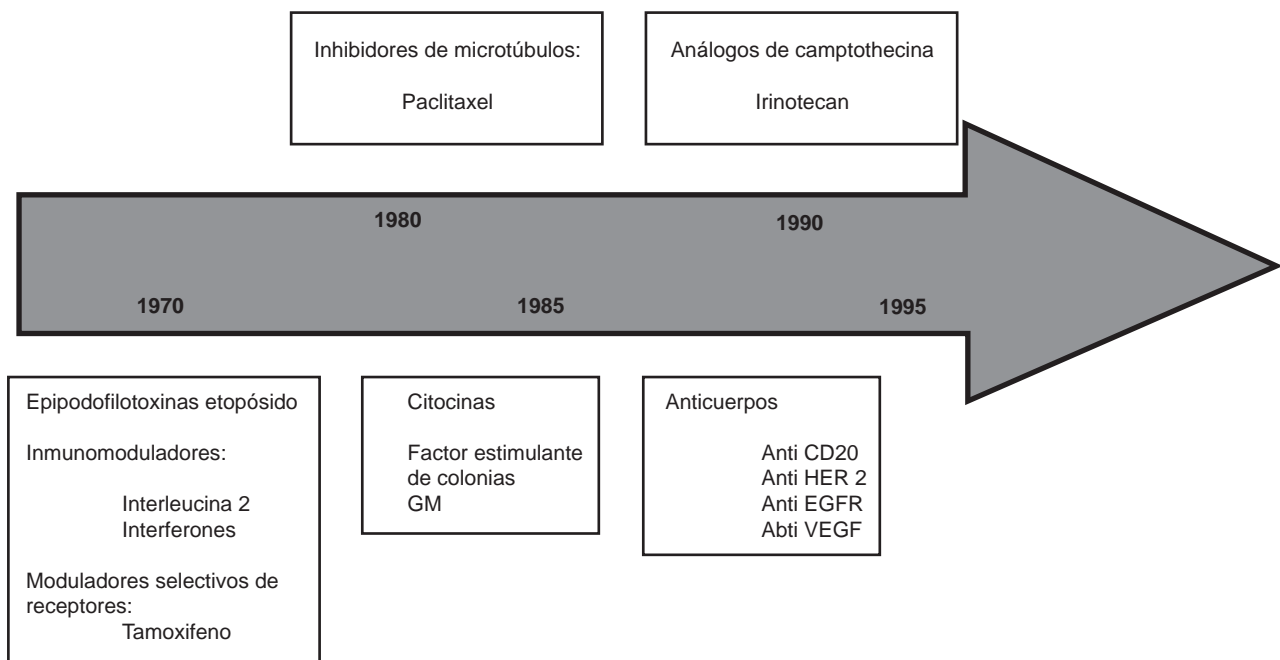


Figura 1. Desarrollo de opciones terapéuticas.

portante recordar la estructura molecular de los diversos compuestos que existen en la actualidad —ya que esto ayuda a identificar algunas de las complicaciones más conocidas—, así como su nomenclatura.

Se han utilizado distintos sufijos para describir el origen biológico de los anticuerpos monoclonales. La terminación omab se refiere a los anticuerpos de origen murino en su totalidad, que tienen una amplia gama de antigenicidad contra el huésped, lo que impulsa a experimentar con el cambio de partículas de origen murino a partículas de origen humano, que da como resultado los anticuerpos con terminación ximab y zumab.<sup>4</sup>

Los anticuerpos monoclonales con terminación ximab se denominan quiméricos, ya que cuentan con una porción constante de base humana y regiones variables llamadas VL y VH de base murina. Los que terminan con zumab se consideran anticuerpos monoclonales humanizados porque tienen una constante humana (%) y regiones variables con mezcla de origen humano y murino. Estos anticuerpos inducen pocas reacciones anafilácticas y son bien tolerados por los pacientes, ya que su componente es principalmente humano.

Mediante la ingeniería genética se lograron encontrar anticuerpos de origen totalmente humano, a los cuales la International Nonproprietary Names (INN) les dio el sufijo umab. Los anticuerpos humanos ocasionan menos efectos antigénicos contra el huésped; sin embargo, no toda la antigenicidad es atribuible a componentes propios de la molécula; existen factores externos, como los elementos de la fórmula y la contaminación. Se sabe que algunos componentes llamados epítopes de células T cooperadoras contribuyen a la antigenicidad por medio de la producción de anticuerpos dirigidos contra el anticuerpo monoclonal. Cada anticuerpo monoclonal puede inducir la producción

de distintos epítopes en diversas cantidades, los cuales se miden en pruebas *in vitro* en células humanas, o en pruebas *in silico* en el laboratorio, esto permite encontrar los epítopes en todos los alotipos de los antígenos leucocitarios humanos y predecir la afinidad peptídica a los mismos; además, traduce la capacidad antigénica de cada anticuerpo y, por tanto, la preferencia de los anticuerpos monoclonales humanos sobre los murinos, quiméricos o humanizados.<sup>4</sup>

La micosis fungoide es la variedad más frecuente de linfoma cutáneo de células T; aparece predominantemente en adultos de 55 a 60 años de edad, en una proporción hombre-mujer de 2:1.<sup>6</sup> Su incidencia es del 0.29% por cada 100,000 habitantes.<sup>7</sup> Es una enfermedad que generalmente afecta la piel durante un periodo prolongado, pero en etapas avanzadas puede metastatizar o invadir el hígado, el bazo y la sangre. Se clasifica en estadios según las fases clínicas: máculas, placas y tumores.

La clasificación en estadios permite dirigir el tratamiento hacia diferentes momentos evolutivos de la enfermedad utilizando los parámetros de TNMB, con los que se puede distinguir el grado de daño sistémico y ofrecer un pronóstico de vida (Cuadro 1). En el tratamiento del linfoma cutáneo de células T, encontramos una gran variedad de medicamentos y terapias de primera línea, así como biológicos, como el interferón.<sup>8</sup>

Se realizó una revisión de la literatura mundial sobre los principales biológicos utilizados para el tratamiento del linfoma cutáneo, en especial de los anticuerpos monoclonales; se comunica, además, un caso tratado en nuestra institución.

### Anticuerpos monoclonales

En la bibliografía mundial pueden encontrarse reportes de la administración de anticuerpos monoclonales a pacien-

**Cuadro 1.** Clasificación

Estadio	Descripción clínica	Tumor (T)	Nódulo linfático (N)	Metástasis (M)	Afectación sanguínea
IA	Limitado parche-placa <10%	T1	N0	0	0-1
IB	Generalizado parche-placa >10%	T2	N0	0	0-1
IIA	Parche-placa + adenopatía	T1-2	N1	0	0-1
IIB	Tumores ± adenopatía	T3	N0-1	0	0-1
III	Eritrodermia ± adenopatía	T4	N0-1	0	0-1
IVA	Histología + linfáticos o síndrome de Sézary	T1-4	N2-3	0	2
IVB	Daño visceral	T1-4	N0-3	M1	0-2

tes con linfoma cutáneo de células T en sus variedades de micosis fungoide y síndrome de Sézary (Cuadro 2). En 1996, Knox y colaboradores analizaron la aplicación intravenosa de un quimérico anti-CD4 a ocho pacientes con diagnóstico de micosis fungoide, comenzando con una dosis única de 50 mg que se incrementó a 200 mg. Los pacientes tuvieron buena tolerancia al mismo; además, se observó supresión de CD4 en la sangre periférica, buena respuesta clínica, disminución de las lesiones y sólo algunos efectos adversos leves.<sup>9</sup> Kennedy y colaboradores realizaron en 2003 un estudio de fase II con alemtuzumab (anti-CD52) que incluyó a ocho pacientes con micosis fungoide y síndrome de Sézary en etapas avanzadas. Se les administró una dosis de 30 mg del fármaco por vía intravenosa tres veces por semana durante 12 semanas o hasta alcanzar el efecto clínico máximo, la cual produjo una respuesta general de 38% y reacciones secundarias leves a severas. Los autores concluyeron que la efectividad del tratamiento era poca y que sus efectos nocivos —como infecciones oportunistas, eventos cardiovasculares e inmunosupresión— superaban sus ventajas. De acuerdo con ellos, el estadio avanzado y la resistencia se debieron a que los pacientes de la muestra habían recibido múltiples tratamientos.<sup>10</sup> De manera paralela a este estudio, Lundin y colaboradores llevaron a cabo una prueba de fase II en la que se administró alemtuzumab a 22 pacientes en estadios avanzados de micosis fungoide y síndrome de Sézary, y resistentes a múltiples tratamientos. Obtuvieron una respuesta general de 55%, con remisión completa de 32%. Estos autores publicaron una casuística importante de efectos secundarios a la inmunosupresión, algunos de ellos severos, sobre todo en enfermos en estadios más avanzados y con mayor número de tratamientos previos.<sup>11</sup> En 2007, Kim y colaboradores hicieron un estudio de fase II en el que se dio zanolimumab (CD4) a 38 pacientes con micosis fungoide y a nueve con síndrome de Sézary; la respuesta general obtenida fue de 56% a las 81 semanas

de tratamiento, con dosis incluso de 980 mg semanales, efectos secundarios de leves a moderados, y grado de inmunosupresión moderado.<sup>12</sup>

### Interferón

El interferón es una molécula biológica que se encuentra normalmente en el cuerpo humano. En 1957 se descubrió su actividad antitumoral y antiviral; puede ser de cuatro tipos principales y más de 20 subtipos.<sup>13</sup> Se considera una citocina con efectos inmunomoduladores, antiproliferativos y proapoptóticos.<sup>3,14</sup> Bunn y colaboradores fueron los primeros en administrarlo (1984) a 20 pacientes a dosis de 50 millones de unidades tres veces por semana; y obtuvieron respuestas favorables en nueve de ellos, pero con un sinnúmero de efectos secundarios, por lo cual contemplaron la necesidad de encontrar la dosis mínima efectiva del medicamento.<sup>15</sup> Thestrup-Pedersen y colaboradores, en 1988, reportaron la prescripción de 3 millones de unidades de interferón alfa 2 pegilado durante tres días a la semana, en dosis aumento, y 0.7 mg/kg diarios de etretinato en combinación y separados, a 11 pacientes con micosis fungoide. De los sujetos que sólo recibieron interferón, tres mostraron remisión completa y dos empeoraron; y de los que tomaron la combinación con etretinato, uno logró la remisión completa, tres remisión parcial y uno empeoró.<sup>16</sup> En 1994, Sánchez-Pérez y colaboradores administraron 6 millones de unidades de interferón alfa 2 pegilado y 0.7 mg/kg/día de etretinato a nueve individuos con micosis fungoide; en 66% de ellos se obtuvo remisión completa y parcial. Los autores concluyeron que la combinación produce una buena respuesta sostenida en personas con enfermedad avanzada.<sup>17</sup> En 1996, Gottlieb y colaboradores realizaron una revisión retrospectiva de 12 pacientes en tratamiento con interferón alfa a dosis de 1.5 a 5 millones de unidades subcutáneas tres a cinco veces por semana y fotoféresis, y determinaron, tras un seguimien-

**Cuadro 2.** Estudios clínicos de la administración de anticuerpos monoclonales para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T

Estudio	Año	Biológico	Pacientes	Respuesta*
Knox y col. <sup>9</sup>	1996	Quimérico anti CD4	8	87.5%
Kennedy y col. <sup>10</sup>	2003	Alemtuzumab anti CD58	8	38%
Lundin y col. <sup>11</sup>	2003	Alemtuzumab anti CD58	22	55%
Kim y col. <sup>12</sup>	2007	Zanolimumab anti CD4	38	56%

\* Remisión mínima, parcial o completa.

to de 78 meses, que esta combinación induce remisión completa y parcial sostenida, y es bien tolerada.<sup>18</sup> Se ha demostrado la efectividad del interferón alfa 2 pegilado en los linfomas cutáneos de células T. De acuerdo con la bibliografía, la combinación con acitretina, bexaroteno o PUVA prolonga las remisiones e incrementa la efectividad del interferón, ya que cualquiera de ellos funciona como potencializador, por lo que se conocen como proapoptóticos importantes.<sup>19</sup>

Se encontró una remisión completa de 83.9% en los casos tratados con interferón y PUVA, en comparación con 48.5% de los manejados con acitretina e interferón en un estudio prospectivo con distribución al azar realizado por Stadler y colaboradores en 1998.<sup>19</sup> Wozniak y su grupo administraron interferón alfa en combinación con PUVA a 29 pacientes, y consiguieron una respuesta favorable en 22 de ellos, lo que demostró su efectividad en comparación con la PUVA sola.<sup>14</sup>

### Proteínas de fusión

En la micosis fungoide existe epidermotropismo, que es promovido por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) mediante la estimulación de la proteína inductora de interferón (IP-10). El conocimiento de este mecanismo patogénico permite usar la proteína receptora del TNF (etanercept) para bloquear esta vía, ya que se une al factor de la circulación y al de las células, obstaculizando la interacción TNF-célula.<sup>3</sup> Tsimberidou y colaboradores realizaron en 2004 un estudio piloto de 13 pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo de células T avanzado, a los que les administró etanercept en dosis subcutánea de 25 mg dos veces por semana durante dos meses. De los 13 pacientes 2 respondieron bien; el medicamento fue bien tolerado y ocasionó pocos efectos secundarios, que fueron principalmente leves y moderados.<sup>20</sup>

### Inhibición de acetilación de histonas

Se conocen 18 deacetiladores de las histonas en los humanos, que son enzimas con alto potencial terapéutico en enfermedades malignas. La acetilación de las histonas es un proceso reversible en el que una proteína acetiltransferasa mueve el grupo acetil a coenzima A y lisinas, remueve el grupo acetil de la histona y restaura su carga positiva. Hay distintas clases de deacetiladores, el de clase I se localiza básicamente en el núcleo de la célula y ejerce un papel importante en la supervivencia celular y

su proliferación; el de clase II se ubica en el citoplasma y tiene un papel específico en los tejidos; los de clase V se hallan en el núcleo y el citoplasma. Dentro de estas tres clases encontramos subclases en distintos tejidos, que son codificadas por genes específicos.<sup>21</sup> La alteración en la acetilación de las histonas se relaciona con la generación de múltiples enfermedades malignas por la implicación en la transcripción genética y el impacto directo en p50, p52 y p65. Se ha demostrado que la inhibición de esta vía tiene un efecto importante en la reducción de la transcripción genética maligna en algunos padecimientos hematológicos y tumorales.<sup>22</sup> Vorinostat es el nombre comercial de un inhibidor de la acetilación y deacetilación de las histonas, y fue el primero aprobado por la FDA para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T. En 2007, Duvic y colaboradores publicaron un estudio de fase II en el que administraron vorinostat a sujetos con linfoma cutáneo de células T resistente a múltiples terapias. Los 33 pacientes recibieron distintas dosis del medicamento; de ellos, ocho tuvieron remisión parcial y cinco respondieron de manera escasa; todos experimentaron efectos adversos leves a severos. Los autores concluyeron que la tolerancia al medicamento es moderada, y que induce mala respuesta y muchos efectos adversos.<sup>23</sup> En 2008, Steinhoff y colaboradores publicaron el caso de un paciente de 51 años de edad en fase tumoral de micosis fungoide, con fiebre y lesiones necróticas extensas, que recibía tratamiento con bexaroteno, vorinostat y dosis altas de fenofibrato. Al suspender los medicamentos, las lesiones remitieron completamente. Los autores atribuyeron esta reacción severa a la combinación de vorinostat y bexaroteno, y a la apoptosis que produjeron. De acuerdo con ellos, es factible que la granulomatosis que sufrió este sujeto haya sido ocasionada por el bexaroteno.<sup>24</sup>

En uno de los artículos más recientes, el de Gardner y colaboradores (2009), se describe la administración de vorinostat en combinación con interferón gamma a pacientes con síndrome de Sézary resistente a múltiples tratamientos. En él se reportan tres casos, el primero de una mujer de 51 años de edad quien, tras múltiples tratamientos, mostró mejoría con el interferón gamma durante algunos meses, aunque después sufrió nuevas lesiones, razón por la cual se le agregaron 400 mg de vorinostat diarios y 100 mcg de interferón gamma tres veces por semana. A excepción de una trombocitopenia leve, que se resolvió disminuyendo temporalmente la dosis de vorinostat, la paciente

se mantuvo en remisión con concentraciones plaquetarias normales. El segundo caso es el de un hombre de 80 años de edad que también había recibido múltiples tratamientos, al cual se le administró vorinostat y 100 mcg de interferón gamma por vía subcutánea tres veces a la semana. Al inicio, el individuo mejoró significativamente; sin embargo, se suspendió el vorinostat porque volvieron a aparecer lesiones cutáneas extensas debido al carcinoma urotelial. El tercer caso es el de una paciente de 61 años de edad con antecedente de cáncer de vejiga tratado quirúrgicamente y mediante quimioterapia, que tenía síndrome de Sézary y había recibido también múltiples tratamientos. Se le prescribió interferón gamma a dosis de 100 mcg tres veces por semana, y 400 mg de vorinostat diarios. Inicialmente mostró mejoría significativa, aunque se suspendió el vorinostat porque le había provocado diarrea, trombocitopenia y deshidratación severa.<sup>25</sup>

### Otros biológicos

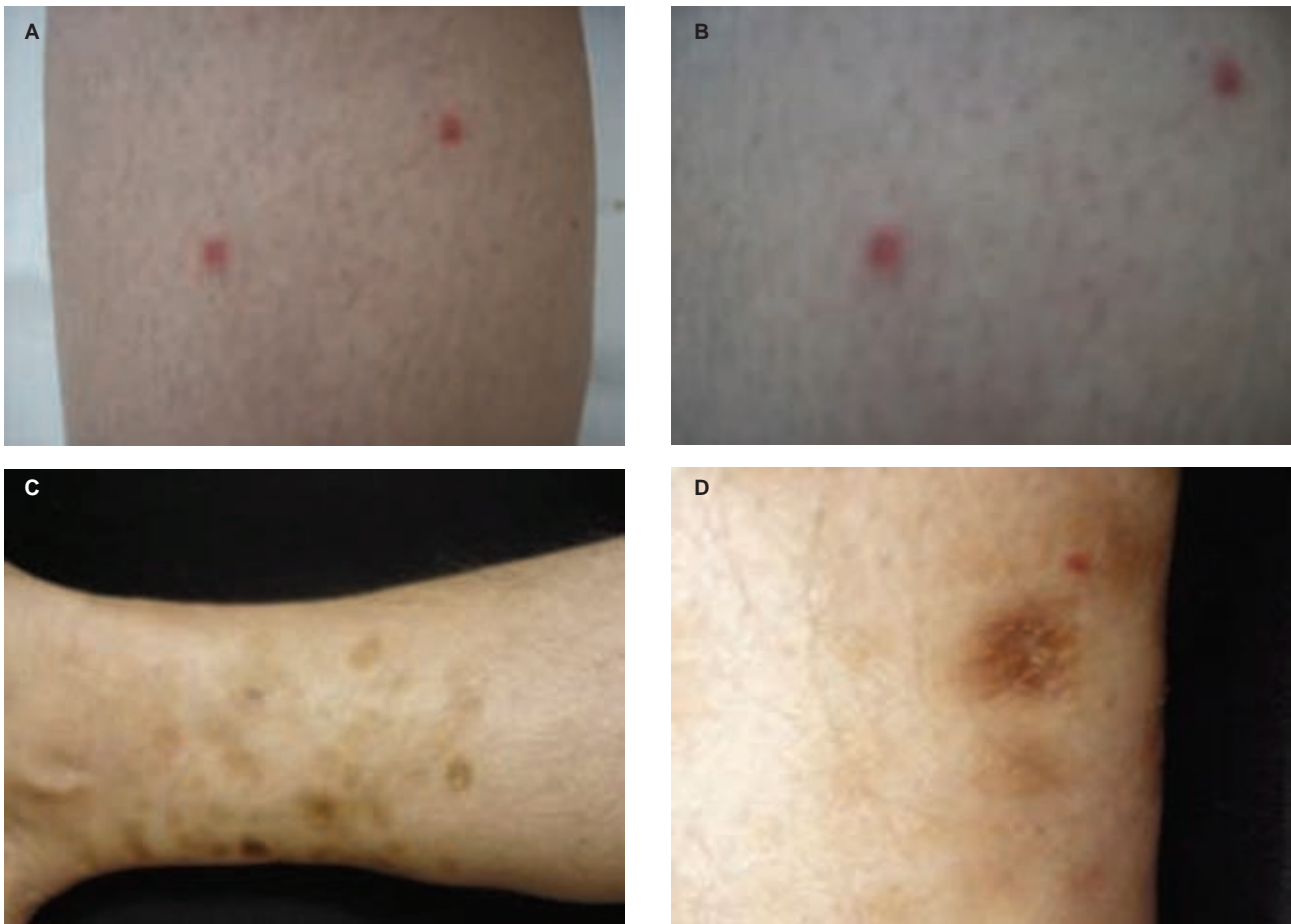
Entre los biológicos menos prescritos en el tratamiento de linfomas cutáneos de células T, se encuentran las interleucinas y el trasplante de células madre. La interleucina 12 es una citocina proliferadora de células T y NK, inductora de interferón gamma y diferenciadora de células T helper producida por los monocitos, células dendríticas y células B. La interleucina 2 es una citocina activada por células T que favorece la proliferación de NK y linfocitos CD8, así como la apoptosis inducida por células T y la regulación de CD4 y CD25.<sup>3</sup> En un estudio realizado en 2006, se les aplicó interleucina 12 a 23 pacientes con micosis fungoide y resistente a múltiples manejos. Se reportó remisión parcial en 30% y mínima en 21%, sin que se obtuviera remisión completa en ninguno de los casos.<sup>26</sup> Querfeld y colaboradores dieron interleucina 2 recombinante a 22 pacientes con linfoma cutáneo de células T resistente a múltiples terapias previas, y obtuvieron remisión parcial en 18% a los cuatro meses.<sup>27</sup> En 2008 se comunicó el caso de una paciente de 47 años de edad con micosis fungoide, a quien se le realizó un trasplante de células madre. Se logró la remisión completa del linfoma, pero hubo complicaciones severas por enfermedad de injerto contra huésped. La paciente se mantuvo en remisión durante los 43 meses que duró el seguimiento. Los autores mencionaron otros casos de remisión completa debido al trasplante de células madre, en los que, no obstante, se observaron recaídas a los seis meses, en promedio.<sup>28</sup>

### CASO CLÍNICO

Se comunica el caso de una mujer de 53 años de edad, que fue diagnosticada con riñón único funcional y litiasis renal derecha en 2000; con artritis reumatoide en 1985; con hipotiroidismo en 1990; con psoriasis en gotas en enero de 2005, y con parapsoriasis de pequeñas placas en octubre del mismo año. Durante tres años se le trató la artritis reumatoide con metotrexato, prednisona y antiinflamatorios no esteroides; en abril del 2007 se agregó etanercept a dosis de 25 mg dos veces por semana, para disminuir la afección articular y demorar el efecto inflamatorio de la enfermedad, así como queratolíticos y emolientes tópicos contra la psoriasis. Las lesiones se mantuvieron bajo vigilancia, y se diagnosticó parapsoriasis. En noviembre de 2007 se detectaron lesiones en la extremidad inferior derecha formadas por nódulos de 2 a 4 mm de diámetro, de color rosa mate, cubiertas por escama bien adherida de pequeñas láminas y algunas costras hemáticas (Figura 2), por lo cual se realizó una biopsia. El estudio indicó linfoma anaplásico de células grandes, con inmunohistoquímica positiva para CD30, CD3, CD20, CD45, CD45 RO (Figura 3). Se suspendió el tratamiento con etanercept, del cual se completaron 61 dosis, y se le prescribió un ciclo de CHOP, ocho ciclos de CHOP/rituximab y un ciclo de rituximab por la positividad a CD20 encontrada en el estudio inmunohistoquímico de las lesiones de las piernas. Se volvió a tomar una muestra para efectuar la biopsia de las lesiones nuevas en el miembro pélvico izquierdo, que resultó negativa a malignidad. En julio de 2008 se encontraron indicios de infiltración esplénica, pero se descartó mediante PET-CT, al igual que la infiltración en cualquier otra área. En abril de 2009 se hizo biopsia de la piel de las lesiones de la pierna, que reveló parapsoriasis sin malignidad. Hasta agosto de 2009 estaba libre de linfoma anaplásico de células grandes y en control del resto de sus enfermedades. Aún mostraba lesiones asintomáticas residuales redondeadas de 4 a 5 mm de diámetro, de color eritematovioláceo, con atrofia central de tipo varioliforme en la región distal de la pierna derecha.

### CONCLUSIONES

El linfoma cutáneo de células T y sus variedades poseen características fisiopatológicas que, gracias a la tecnología y a la ingeniería genética, han podido ser descifradas. Se

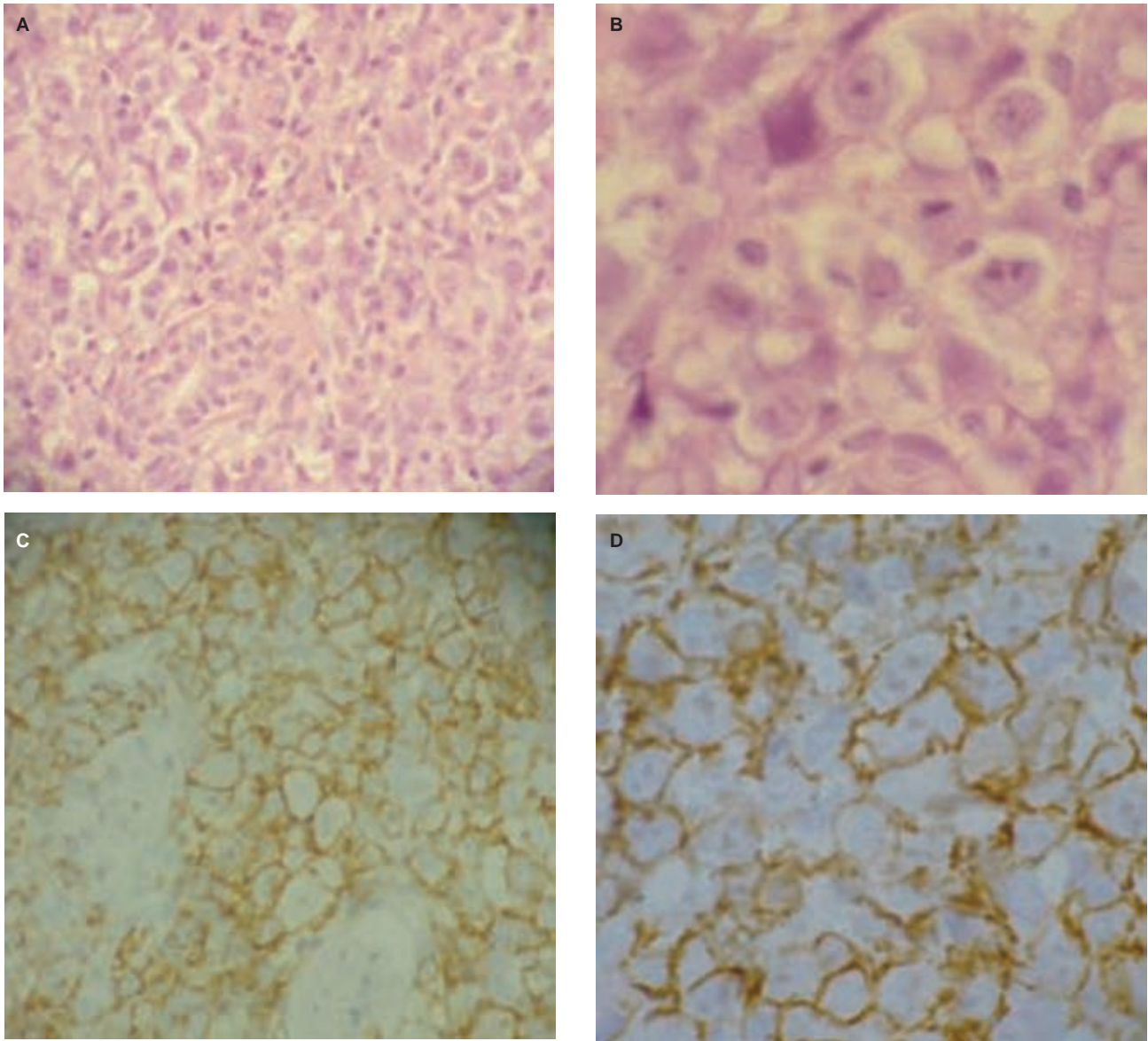


**Figura 2.** A y B: lesiones antes del tratamiento con rituximab. C y D: dermatosis residual, en remisión hasta la fecha de malignidad.

conocen ahora las múltiples vías efectoras de la enfermedad y, en consecuencia, se han podido desarrollar diversos tratamientos específicos. Entre los más recientes están los anticuerpos monoclonales, aunque aún no hay experiencia suficiente que demuestre que inducen la remisión y la ausencia prolongada del padecimiento. Cada día se encuentran nuevos medicamentos y es posible analizar muestras más grandes que arrojen resultados más precisos de la efectividad e inocuidad de los fármacos. Hay que recordar que al bloquear algunas vías de la enfermedad, ésta prolifera en otras que conducen hacia la misma malignidad o a diferentes padecimientos, por lo cual se requiere más experiencia para poder predecir estas complicaciones y eliminarlas, como en el caso que se comunicó, en el cual el mecanismo de producción de linfoma cutáneo de células anaplásicas pudiera atribuirse al bloqueo del factor de necrosis tumoral alfa, que generaría así vías alterna-

tivas para la proliferación de citocinas. Esto llevaría a la alteración de las clonas celulares encontradas en la piel y diversos órganos. Rituximab es un anticuerpo monoclonal CD20 que está indicado para tratar enfermedades como leucemias o linfomas, en las que la inmunohistoquímica indica positividad a dicha clona linfocitaria. Al bloquear la proliferación clonal de las células mutadas, se modifica el curso de la enfermedad, deteniendo su extensión o erradicándola.

En la bibliografía se ha observado de manera consistente que la prevalencia del linfoma cutáneo de células T ha ido en aumento, lo que orilla a los investigadores y médicos a encontrar terapias más efectivas que generen menos efectos nocivos. En este tipo de enfermedades es importante mantener en remisión al paciente durante el mayor tiempo posible, y contribuir a mejorar su calidad de vida.



**Figura 3. A y B:** la tinción con hematoxilina y eosina revela anaplasia celular. **C y D:** inmunohistoquímica CD20 positiva.

#### REFERENCIAS

1. Durant JR. Immunotherapy of cancer. The end of the beginning? *N Engl J Med* 1987;316:939-941.
2. Fridman WH. Principles and practice of the biologic therapy of cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1.
3. Jiang H, Chess L. Regulation of immune response by T-cells. *N Engl J Med* 2006;354:1166-1176.
4. Ruuls S, Lammerts Van Bueren J, Van de Winkel J, Parren B. Novel human antibody therapeutics: the age of the Umabs. *Biotechnol J* 2008;3:1157-1171.
5. Anderson DR, Grillo López A, Varns C, Chambers KS, et al. Targeted anti-cancer therapy using rituximab, a chimeric anti-CD20 antibody (IDEC-C2B8) in the treatment of non Hodgkin's B cell lymphoma. *Biochem Soc Trans* 1997;25:705-708.
6. Zinzani PL, Ferreri A, Cerrani L. Mycosis fungoides. Critical reviews in oncology/hematology 2008;65:172-182.
7. Juárez Navarrete L, Rincón Pérez C. Linfomas cutáneos: fisiopatología y clasificación (primera parte) *Dermatol Rev Mex* 2005;49:109-122.
8. Huber MA, Staib G, Pehamberger H, Scharffetter-Kochanel K. Management of refractory early stage cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Clin Dermatol* 2006;7(3):155-169.
9. S Knox, RT Hoppe, D Maloney, Gibbs I, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with chimeric anti-CD4 monoclonal antibody. *Blood* 1996;87:893-899.



10. Kennedy GA, Seymour JF, Wolf M, Januszewicz H, et al. Treatment of patients with advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome with alemtuzumab. *Eur J Haematol* 2003;71:250-256.
11. Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin-Stahl E, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (antiCD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood* 2003;101(11):4267-4272.
12. Kim YH, Duvic M, Obitz E, Gniadecki R, et al. Clinical efficacy of Zanolimumab (HuMaxCD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2007;109:4655-4662.
13. Pieters T. Interferon: The science and selling of a miracle drug. *N Engl J Med* 2005;353(22):264.
14. Wozniak MB, Tracey L, Ortiz-Romero OL, Montes S, et al. Psoralen plus ultraviolet A ± interferon-α treatment resistance in mycosis fungoides: the role of tumour microenvironment, nuclear transcription factor κB and T-cell receptor pathways. *Br J Dermatol* 2009;160:92-102.
15. Bunn PA, Foon KA, Ihde OC. Recombinant leukocyte interferon: An active agent in advanced cutaneous T cell lymphomas. *Ann Med Int* 1984;101:484-487.
16. Thestrup-Pedersen K, Hammer R, Kalfot K, Sogaard H, et al. Treatment of mycosis fungoides with recombinant interferon – α2a<sup>2</sup> alone and in combination with etretinate. *Br J Dermatol* 1988;118:811-818.
17. Sánchez-Pérez J, Fernández-Herrera J, Ríos L, Peñas PF, et al. Treatment of mycosis fungoides with etretinate and low dose interferon α<sub>2a</sub>. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1994;3:326-330.
18. Gottlieb SL, Wolfe MT, Fox FE. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photopheresis monotherapy and in combination with interferon alfa: A 10 year experience at single institution *J Am Acad Dermatol* 1996;35:946-957.
19. Stadler R, Gottle H, Luger T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon α2a plus acitretin versus interferon α2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood* 1998;92:3578-3581.
20. Tsimberidou AM, Giles FJ, Duvic M, Kurzrock R. Pilot study of etanercept in patients with relapsed cutaneous T-cell lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:200-204.
21. Marks PA, Xu WS. Histone deacetylase inhibitors: potential in cancer therapy. *J Cell Biochem* 2009;107:600-608.
22. Lawless MW, Norris S, O'Byrne KJ, Gray SG. Targeting histone deacetylases for the treatment of disease. *J Cell Mol Med* 2009;13(5):826-852.
23. Duvic M, Talpur R, Ni X, Zhang C, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood* 2007;109:31-39.
24. Steinhoff M, Beyer M, Roewert-Huber J, Lukowsky A, et al. Complete clinical remission of tumor-stage mycosis fungoides after acute extensive skin necroses, granulomatous reaction, and fever under treatment with bexarotene, vorinostat and high-dose fenofibrate. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:S88-S91.
25. Gardner JM, Introcaso CE, Nasta SP. A novel regimen of vorinostat with interferon gamma for refractory Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:112-116.
26. Duvic M, Sherman ML, Wood GS, Kuzel TM, et al. A phase II open-label study of recombinant human interleukin-12 in patients with stage IA, IB, IIA mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:807-813.
27. Querfeld C, Rosend ST, Guitart J, Rademaker A, et al. Phase II trial of subcutaneous injections of human recombinant interleukin-2 for the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:580-583.
28. Introcaso CE, Leber B, Green K, Ubriani R, et al. Stem cell transplantation in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:654-659.