

Artículo de revisión

Linfomas cutáneos: fisiopatología y clasificación (primera parte)

Laura Juárez Navarrete,* Catalina Rincón Pérez**

RESUMEN

Los linfomas cutáneos son un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por la proliferación clonal de linfocitos en la piel, los cuales pueden originarse en cualquier nivel de la diferenciación de la célula madre a linfocitos B o T. Es importante efectuar una revisión de éstos, ya que durante mucho tiempo el diagnóstico, la clasificación y el tratamiento se han considerado confusos o de difícil comprensión para el dermatólogo. La finalidad de este artículo es hacer una revisión actualizada del tema. En México no existen datos estadísticos de la epidemiología. La causa y los pasos exactos en la patogénesis aún no se comprenden del todo, por ello es más razonable asumir que esta enfermedad representa el final de distintos procesos. Los factores que deben considerarse en el origen de los linfomas cutáneos son los siguientes:

1. Factores genéticos, que incluyen anomalías cromosómicas
2. Factores ambientales e infecciosos
3. Factores inmunológicos

La clasificación designada específicamente para los linfomas cutáneos es la EORTC, que es la de mayor aportación, ya que las enfermedades se encuentran bien definidas y reconocidas, y además brinda con detalle la información respecto a su manejo, tratamiento y pronóstico. Esta clasificación es muy útil para el patólogo porque puede establecer una correlación clínico-patológica al obtener información relevante e indispensable para hacer un diagnóstico definitivo.

Palabras clave: micosis fungoide, linfoma cutáneo de células T, síndrome de Sézary, Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC).

ABSTRACT

Cutaneous lymphomas are a heterogeneous group, characterized by a clonal accumulation of lymphocytes in the skin. These disorders can be originated from any level of differentiation between stem cell to lymphocytes B or T. It is important to make a review of them since for a long time the diagnosis, classification and treatment was considered confusing for the dermatologist.

The purpose of this article is to make an updated review of the topic. In Mexico there are not statistical data of its epidemiology. The etiology and the exact steps in the pathogenesis are not well understood; therefore, it is more reasonable to assume that this disease represents the end of several different processes.

The factors that must be considered in the etiology of the cutaneous lymphomas are:

1. Genetic factors including chromosomal abnormalities
2. Environmental and infectious factors
3. Immunologic factors

The classification, which has been specifically designed for the cutaneous lymphomas, is the EORTC. Its advantage is that it contains only well defined and recognizable diseases and that it provides vital information regarding their management, treatment, and prognosis. This classification is very useful for the pathologist as it can establish a clinical-pathological correlation from the obtained information to make a definitive diagnosis.

Key words: mycosis fungoides, cutaneous T cell lymphomas, Sezary syndrome, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

* Profesora titular de la especialidad y residencia en dermatología.

** Residente de segundo año de la especialidad y residencia en dermatología.
Hospital Central Militar.

Correspondencia: Dra. Laura Juárez N. Unidad de Especialidades Médicas. Av. Industria Militar núm. 261, Col. Lomas de Sotelo, Tel.: 5294-0105 ext. 1406.

Recibido: noviembre, 2004. Aceptado: enero, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Los linfomas cutáneos son un grupo heterogéneo de enfermedades, que se distinguen por la proliferación clonal de linfocitos en la piel. Estas alteraciones linfoproliferativas cutáneas pueden manifestarse sólo en la piel o afectarla de forma secundaria. Los linfomas cutáneos pueden originarse en algún nivel de la diferenciación de la célula madre a linfocitos B o T.¹

Su incidencia en la población general es de 0.3 a 1/100,000 habitantes. De estos trastornos linfoproliferativos, 65% son linfomas de células T, 25% linfomas B y 10% subtipos mixtos.²

Debe realizarse una revisión de los linfomas cutáneos, ya que durante mucho tiempo el diagnóstico, la clasificación y el tratamiento se han considerado confusos o de difícil comprensión para el dermatólogo. Por ello, la finalidad de este artículo es hacer una revisión actualizada del tema.

En México no existen datos estadísticos de la epidemiología de estas neoplasias, a las que se les estima poco frecuentes, pero en la mayor parte de los hospitales ocupan el cuarto lugar de los tumores malignos de la piel.

Se realizó una revisión de las publicaciones a este respecto en algunos hospitales de la Ciudad de México y se observó lo siguiente:

En la revista del Centro Dermatológico Pascua, de 1993 al 2003, se encontraron publicaciones muy interesantes de casos aislados. En el Instituto de Nutrición Salvador Zubirán, de 1993 a la fecha, se encontraron dos tesis: 1) Linfomas clasificación actual; 2) Linfomas: intentos recientes de 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, así como una tesis publicada en 1962: Actualización de los linfomas en México (donde se hace una revisión extensa de los linfomas cutáneos). 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, de 1995 al 2004, se publicaron dos artículos: Micosis fungoide de Alibert Bazin (clásica) y Micosis fungoide en fase tumoral.

HISTORIA

En la traducción original del libro de Alibert en 1806, *Description des Maladies de la Peau*, es donde se describió la micosis fungoide por primera vez. Alibert le dio crédito a Jacob Bontius, médico holandés, quien describiera por primera vez la enfermedad dos siglos antes; sin embargo, se cree que Bontius definió el *yaws* y no la micosis fungoide. Aunque Alibert refirió a Bontius y a sus descripciones tempranas él dio el nombre de pian fungoide a los trastornos linfoproliferativos. Luego, en 1835, al pian fungoide lo denominó micosis fungoide y en 1870 describió sus tres estadios clásicos. En 1935 Vidal y Brocq describieron la micosis fungoide d'emblee. En 1892 Besnier y Hallopeau reportaron la variante eritrodérmica de micosis fungoide. En 1938 Sézary y Bouvarain reportaron un caso de eritrodermia asociada con gran número de células mononucleares anormales en la piel y la sangre; para 1950 el síndrome de Sézary fue bien reconocido. En la década de 1970, el grupo del Instituto Nacional de Cancerología consideró que los linfocitos T malignos originaban la micosis fungoide y se denominaron linfomas cutáneos de células T, término que se adoptó a partir de 1978. De ahí que el interés por entender la fisiopatología de estas enfermedades se centre en la biología de la célula T.^{3,4}

PATOGÉNESIS

Conceptos generales

La causa y los pasos exactos en la patogénesis aún no se comprenden del todo, por ello, es más razonable asumir que dichas enfermedades representan el punto final de distintos procesos. Los factores que deben considerarse en el origen de los linfomas cutáneos y de otros linfomas son los siguientes:^{1,6}

1. Factores genéticos, que incluyen anomalías cromosómicas
2. Factores ambientales e infecciosos
3. Factores inmunológicos

Factores genéticos, que incluyen anomalías cromosómicas

En el linfoma cutáneo de células T es común encontrar anomalías genómicas que no son directas y

tienen origen heterogéneo. Se le asocia con ciertos antígenos de histocompatibilidad; por ejemplo, HLA-DR5 se aprecia con frecuencia en pacientes con linfoma cutáneo de células T y en controles sanos, 31.5 y 11%, respectivamente. Se han reportado otras asociaciones similares para HLA-DQB1*03 (72 y 49% en controles sanos); sin embargo, es más probable que las alteraciones cromosómicas estén implicadas al inicio del linfoma cutáneo de células T. Las variaciones en el cariotipo son características típicas en dicho padecimiento; algunas veces el gen TCR, localizado en el cromosoma 7 y 14, está implicado en las anormalidades cromosómicas, además se han incrementado las aberraciones en los cromosomas 3, 6, 8, 9, 11, 13 y 17.¹

También se han encontrado algunas anormalidades estructurales y numéricas, como las trisomías, pero son menos frecuentes. Los defectos genómicos en el linfoma cutáneo de células T son heterogéneos y no siguen reglas claras.

Factores ambientales e infecciosos

Existen pocos estudios de investigación de la posible relación entre factores ambientales y el origen de la micosis fungoide. Uno de los primeros estudios demostró alta incidencia de alergias e infecciones virales y por hongos en los pacientes con micosis fungoide, así como en trabajadores de la industria petroquímica. Más tarde hubo otro estudio que apoyó dichos resultados.¹

El HTLV-1 es un retrovirus que infecta a los linfocitos (CD4+) y que se relaciona con un espectro de enfermedades humanas, que incluyen la leucemia y el linfoma. Hay tres formas de infectarse con este virus: de madre a hijo mediante la leche humana, por transfusión sanguínea y por relaciones sexuales. Su periodo de latencia es de aproximadamente 40 años antes de que el paciente resulte con leucemia o linfoma. En las últimas dos décadas se ha sospechado que el linfoma cutáneo de células T, la micosis fungoide y el síndrome de Sézary pueden relacionarse con infección retroviral. En varios estudios de linfoma cutáneo de células T se han evaluado anticuerpos séricos de proteínas retrovirales; la microscopía electrónica ha identificado partículas parecidas al virus. El análisis de Southern blot y la amplificación del PCR para detectar el DNA proviral se consideran contradictorios y se hace hincapié en la necesidad de una evaluación

crítica de los métodos experimentales aplicados, encontrando los siguientes puntos de interés:

a) Hallazgo serológico de infección por HTLV-1 en un pequeño número de pacientes con linfoma cutáneo de células T inicial.

b) Se borró el genoma proviral del HTLV-1 de la línea celular B en la sangre periférica de los pacientes con linfoma cutáneo de células T.

c) Detección del retrovirus en las células de Langerhans y células B.

d) Hallazgo molecular de la existencia de un retrovirus HTLV-1. Algunos argumentos en contra de esta observación son que en pacientes con micosis fungoide o síndrome de Sézary sólo un número pequeño de pacientes con micosis fungoide tiene anticuerpos anti-HTLV-1.

Uno de los argumentos más polémicos es el papel que desempeña el virus de Epstein Barr en la patogénesis del linfoma cutáneo de células T. Las tasas de detección de dicho virus en las lesiones de la micosis fungoide van de 0 hasta 32%.^{1,5} 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 enfermedades específicas que se relacionan con este virus son los linfomas de células *natural killer*.

Factores inmunológicos

El curso clínico del linfoma cutáneo de células T se acompaña de la falta de regularización en la síntesis de citocinas. Una reciente revisión demostró que éstas pueden influir en las células tumorales de forma autocrina, paracrina y endocrina. Existe polémica relacionada con la biología inmunitaria de la micosis fungoide y del síndrome de Sézary con respecto a los linfocitos T CD4. Los T cooperadores 1 (Th1) y sus clonas secretan principalmente IL-2 e interferón gamma (IFN- γ), mientras que los linfocitos cooperadores tipo 2 (Th2) y sus clonas producen IL-4, IL-5, IL-6 y IL-10. Las células Th1 están implicadas en la función inflamatoria mediada por células y en la inducción de la hipersensibilidad retardada; las células Th2 fomentan la producción de anticuerpos, en particular IgE, además de la proliferación de eosinófilos. La IL-5 e IL-10 se aprecian, sobre todo, en el síndrome de Sézary, al parecer la clona maligna es del tipo Th2.

Con la utilización de anticuerpos en contra de la cadena variable α/β del TCR, se han identificado clonas de células T malignas en pacientes con síndrome de Sézary. Su fenotipo fue: CD3+, CD4+, CD5+ y CD45RO, comparado con las células T periféricas de memoria.^{6,7}

Las células Th1 son las principales efectoras para la inmunidad mediada por células en contra de las células tumorales y de la reacción de hipersensibilidad retardada. El cambio de la reacción Th1 a Th2 favorece a las células tumorales. Este cambio se sospecha por la transcripción de la IL-10 y por la ausencia de la IL-2 y del interferón gamma (IFN γ) en las células mononucleares de la sangre periférica en pacientes con síndrome de Sézary. Es posible que el predominio de las células Th2 explique el fenómeno clínico, muy bien conocido, observado en pacientes con síndrome de Sézary y en otros con linfoma cutáneo de células T, con reacción de hipersensibilidad cutánea reducida, hipereosinofilia y alteraciones en las concentraciones séricas de IgG e IgA.

Durante los últimos años la IL-15 ha sido extensamente estudiada. La producen los queratinocitos y otras células localizadas en la piel; a menudo se observa en los linfomas cutáneos de células T. Al parecer, es la responsable de la acumulación de células T malignas en la piel. En este sentido es importante evaluar a la IL-15 como factor de proliferación o de viabilidad.

En los datos publicados en años recientes no existe un episodio responsable que marque el inicio del linfoma cutáneo de células T y no hay reglas en la patogénesis de la enfermedad. Por lo tanto, podría decirse que existen varias intervenciones, a diferentes niveles, del equilibrio dinámico de los linfocitos que pueden llevar a una población de células T a la malignidad.

UN POCO MÁS DE LA CÉLULA T

Conocer la célula T es uno de los principios fundamentales para entender los linfomas. El linfocito es una célula que se origina en la médula ósea, de ahí migra al timo a "educarse" (entrenarse y conocer cuáles son sus antígenos para no reaccionar contra ellos). Durante el proceso de maduración tímica las células sintetizan proteínas de superficie, distintivas de los

linfocitos maduros. La característica que los identifica es el complejo proteínico formado por la proteína CD3, ligada al receptor de antígeno de la célula T. El receptor de la célula T es el producto del reordenamiento de genes con capacidad de generar más de 1,014 mutaciones diferentes. Esto es mucho más de lo que en realidad se necesita o utiliza. Existen muchas células T generadas que reaccionan contra los antígenos del huésped. La estimulación del receptor de la célula T por el antígeno del huésped durante la evolución de dichas células al parecer ocasiona la delección de las células que poseen el receptor de antígeno.

La familia de receptores de células T tiene dos componentes: el complejo gamma-delta (γ/δ) y el complejo alfa-beta (α/β). A medida que la célula T madura, el primer reordenamiento ocurre en el complejo genético γ/δ . Si esto resulta exitoso en la producción de una proteína no reactiva contra el huésped, las células se convierten en linfocitos CD3+, γ/δ gamma-delta+, CD4-, CD8- maduros. Algunos de éstos pueden alojarse en la piel.

Si el reordenamiento gamma-delta no produce una proteína intacta, las células continúan reordenando los genes alfa-beta para producir células T CD3+ alfa-beta+, que continúa hasta convertirse en CD4+ o CD8+.^{6,7}

CLASIFICACIÓN

En la última década muchos estudios demostraron que los linfomas cutáneos primarios tienen conducta clínica y pronóstico diferente y que requieren diferentes medidas terapéuticas, según la clasificación o estadio al que pertenezcan.

Las primeras clasificaciones de los linfomas cutáneos se efectuaron al compararlos con su equivalente nodal primario, no se tomaron en cuenta las características clínicas y existía gran desconocimiento de la evolución de estos trastornos linfoproliferativos. Sólo se consideraron los criterios histológicos, lo que originó que fueran mal diagnosticados y tratados de forma inapropiada con tratamientos agresivos innecesarios.

Por esta razón, el grupo de linfomas cutáneos de la Organización Europea para la Investigación y Trata-

miento del Cáncer (EORTC) propuso una clasificación separada para el grupo de los linfomas cutáneos primarios. La clasificación se basa en una combinación de criterios clínicos, histológicos, inmunofenotípicos y moleculares y comprende un número limitado de linfomas cutáneos de células T y B, que juntos constituyen más del 95% de todos los linfomas primarios.⁸

Los principios básicos de la clasificación de la EORTC se encuentran y relacionan con otros sistemas de clasificación recientes, como la Clasificación Europea Americana para las Neoplasias Linfoides (REAL) y la clasificación propuesta por la OMS.

Los linfomas cutáneos representan un grupo heterogéneo de neoplasias de células T y B, las cuales pueden afectar la piel en forma primaria o secundaria. El término de linfoma primario se refiere al linfoma cutáneo de células T y al de células B, localizados en la piel, que en el momento del diagnóstico o seis meses después de éste no muestran hallazgos de enfermedad extracutánea. En la última década se han encontrado mayores diferencias entre los linfomas cutáneos primarios y la histología de su equivalente nodal primario, con o sin afectación secundaria.

PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA CLASIFICACIÓN EORTC

Esta clasificación se designó específicamente para el grupo de los linfomas cutáneos primarios y se basa en una combinación de criterios clínicos, histológicos, inmunofenotípicos y moleculares de las diferentes enfermedades. Contiene un número limitado pero bien definido de linfomas cutáneos T y B, que juntos forman más del 95% de los linfomas cutáneos. Además, contiene varias enfermedades provisionales, las cuales muestran características histológicas pero no una manifestación clínica distintiva. La evolución clínica aún no ha sido bien definida y se hace la distinción entre linfoma cutáneo de conducta clínica indolente, intermedia y agresiva. La validez clínica de esta nueva clasificación ha sido avalada por dos grandes estudios, que incluyen el seguimiento de más de 800 pacientes con linfoma cutáneo primario.^{8,9}

Para el clínico la clasificación de la EORTC es la de mayor aportación, ya que las enfermedades se encuentran bien definidas y reconocidas y brinda con detalle la información respecto a su manejo, tratamiento y

pronóstico. Para el patólogo, el uso de esta clasificación es muy útil porque puede establecer una correlación clínico-patológica al recibir información relevante e indispensable para hacer un diagnóstico definitivo (cuadro 1).

LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS T DE CONDUCTA INDOLENTE

Micosis fungoide

Definición

Desde el punto de vista clínico, es un linfoma de células T maduras que se manifiesta por manchas, placas y tumores; histológicamente se distingue por infiltrado de linfocitos T, epidermotropo de tamaño mediano, con núcleos cerebriformes que infiltran la dermis y la epidermis.

Epidemiología

La micosis fungoide es el subtipo más común de los linfomas de células T. Se estima que su incidencia es del 0.29% por cada 100,000 habitantes; es más frecuente en adultos jóvenes, con predominio hombre-mujer de 2:1. La regla general de esta enfermedad es que se encuentra limitada a la piel durante muchos años; la diseminación extracutánea sólo puede ocurrir en estadios avanzados, afectando principalmente los nódulos linfáticos, el hígado, el bazo y la sangre. La afectación de la médula ósea es muy rara.^{7,10}

Características clínicas

Los estadios clínicos se clasifican en mancha, placa y tumor, aunque también se han descrito otras variantes clínico-patológicas de la micosis fungoide, donde puede incluirse la poiquilodermia vascular atrófica, la micosis fungoide granulomatosa, hipopigmentada, centrofolicular, siringotrópica, d'emblee, de palmas y plantas, la variante ictiosiforme y la enfermedad de Woringer-Kolopp.^{10,11}

Estadio de mancha. Durante esta etapa las manchas pueden ser solitarias o múltiples. Por lo general, son placas eritematoescamosas de tamaño variable,⁶ el eritema es rojo asalmonado y la escama es pitiriasiforme. Las lesiones se encuentran diseminadas en áreas no expuestas al sol y normalmente son asintomáticas o pruriginosas. Durante esta etapa puede haber regresión clínica, sin dejar cicatriz. La micosis

Cuadro 1. Clasificación de linfomas cutáneos primarios y sus categorías correspondientes en la clasificación de la OMS

Clasificación EORTC	Frecuencia %	Supervivencia a cinco años %	Clasificación de la OMS
CTCL. Conducta clínica indolente			
MF	40	89	MF
Variante de MF			Variante de MF
MF folicular	4	75	MF folicular
Reticulosis pagetoide	-1	100	Reticulosis pagetoide
LCCT de células grandes CD30+	14	100	Linfoma cutáneo primario CD30+ ALCL (CD30+enfermedades linfoproliferativas, que incluyen papulosis linfomatoide)
Papulosis linfomatoide			
Conducta clínica agresiva			
Síndrome de Sézary	3	11	Síndrome de Sézary
LCCT de células grandes CD30-	8	15	Linfoma cutáneo de células T, periférico e inespecífico. Linfoma extranodal NK de células T, tipo nasal
Enfermedades provisionales			
LCCT, pleomórfico, de tamaño pequeño y mediano	2	62	
Paniculitis subcutánea como linfoma cutáneo de células T	-1	ND	Paniculitis subcutánea como linfoma cutáneo de células T

ND: datos no disponibles; MF: micosis fungoide; LCCT: linfoma cutáneo de células T. Cuadro tomado de Semin Cutan Med Surg 2000;19(2):73.

fungoide puede diagnosticarse erróneamente como dermatitis de contacto, psoriasis o dermatitis atópica, por lo que el estudio histológico es importante; si éste no es concluyente deberán realizarse biopsias cada tres meses. Desde el punto de vista histológico, puede apreciarse paraqueratosis, con linfocitos pequeños atípicos; hay epidermotropismo sin espongiosis significativa. Los microabscesos de Pautrier existen en la minoría de los casos, las células T epidermotrópicas están a lo largo de la unión dermoepidérmica, así como infiltrado de células T perivascular superficial y profundo.

El pronóstico de la micosis en estadios de mancha es muy variable; en algunos pacientes muestra involución espontánea, mientras que en otros su curso progresa demasiado rápido.

Estadio de placas infiltradas

Esta etapa se manifiesta como progresión del estadio de mancha, pero puede aparecer de novo. Se distingue por una placa bien delimitada y elevada, de color rojo asalmonado, que puede llegar a tomar un tinte violáceo, según el fototipo de piel del paciente. Algu-

nas placas pueden tener escamas y los grados de induración varían hasta ulcerarse (figura 1). Éstas pueden mostrar regresión espontánea en el centro y formar lesiones anulares. Por lo que se refiere al aspecto histológico, se identifica por manifestar paraqueratosis y denso infiltrado de linfocitos atípicos en la dermis papilar y reticular, en el que puede haber células plasmáticas, infiltrado en la unión dermoepidérmica, que muestra epidermotropismo hasta formar microabscesos de Pautrier; también puede observarse espongiosis mínima^{10,7} (figura 2).

El pronóstico es peor que en el estadio de mancha, pero también puede haber regresión espontánea; éste puede cambiar cuando hay afección extracutánea, sobre todo a nódulos linfáticos o vísceras. En un estudio de cohorte se demostró que la supervivencia media de esta etapa es de 11.7 años.¹²

Estadio de tumor

Los tumores de la micosis fungoide tienen apariencia de nódulo, son de color rojo brillante y muestran predilección por la cara y los pliegues del cuerpo.



Figura 1.

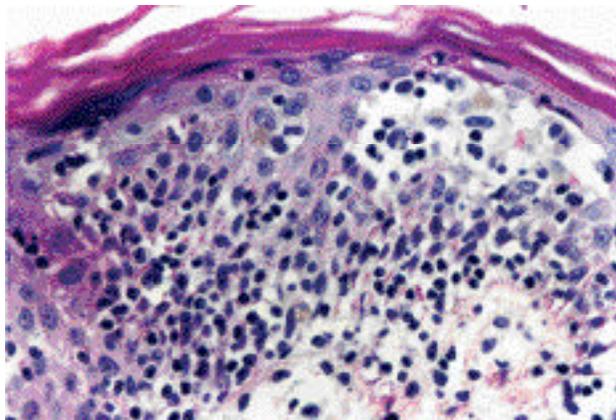


Figura 2.

En ocasiones los tumores se ulceran y suele ser común que hayan sido precedidos por un estadio de manchas y de placas. No obstante, pueden mani-

festarse de novo y recibir el nombre de micosis fungoide d' emblee.

Desde el punto de vista histológico, se aprecia paraqueratosis y mínimo epidermotropismo. En la dermis papilar y reticular hay marcado infiltrado de linfocitos atípicos, que pueden mezclarse con células inflamatorias; hay crecimiento vertical de la neoplasia, que puede afectar hasta el tejido celular subcutáneo. Estas células muestran un núcleo involucionado, con patrón de cromatina vesicular.

Variantes de micosis fungoide

La poiquilodermia vascular atrófica también se conoce como parapsoriasis variegata y representa una variedad de micosis fungoide que se distingue por grandes placas con atrofia y telangiectasias. Las lesiones de grandes placas son redondas u ovales, de color marrón claro, pueden situarse en el tronco o en las áreas de flexión, afectan principalmente al hombre de edad media, pueden ser sintomáticas o poco pruriginosas y es común que de forma gradual incrementen su tamaño.¹⁰

Desde el punto de vista histológico, las lesiones muestran áreas de paraqueratosis intermitente, con leve hiperqueratosis y acantosis. Las placas de la poiquilodermia muestran epidermis atrófica, con vasos sanguíneos dérmicos dilatados y melanófagos. Existen numerosos linfocitos atípicos alrededor de los vasos sanguíneos dérmicos, así como epidermotropismo. Por lo general, los microabscesos de Pautrier están ausentes, las lesiones más avanzadas muestran una interfase de infiltrado linfocítico, con mayor epidermotropismo, y existe espongirosis mínima. Esta variedad de micosis fungoide se considera una etapa previa al estadio de placas; sin embargo, en la actualidad con los estudios de inmunohistoquímica se han encontrado resultados fenotípicos similares a la micosis fungoide clásica.

Micosis fungoide granulomatosa

La micosis fungoide granulomatosa representa un espectro de trastornos clínico-patológicos. Tiene predilección por las mujeres, quienes pueden manifestar manchas y placas rojizas diseminadas al tronco y las extremidades. En el extremo final de este espec-

tro hay un síndrome denominado piel laxa granulomatosa; en esta etapa los pacientes resultan con grandes lesiones de piel laxa, acompañadas por bandas fibrosas.

Desde el punto de vista histológico, la micosis fungoide granulomatosa muestra los hallazgos de la micosis fungoide clásica más la existencia de granulomas, en los que se encuentran células gigantes. Los histiocitos que hay en el granuloma son reactivos y no neoplásicos. En la piel laxa la histología muestra mayor epidermotropismo, así como penetración a toda la dermis e hipodermis por los linfocitos, incluido el infiltrado granulomatoso. La destrucción de las fibras elásticas se aprecia en el síndrome de piel laxa granulomatosa.

Micosis fungoide hipopigmentada

Desde el punto de vista clínico, se aprecia una combinación de manchas y placas hipopigmentadas diseminadas. Se ha descrito en pacientes jóvenes y con piel oscura.

En algunos países, como Malasia, ésta es la manifestación más frecuente; en ocasiones sólo tiene lesiones maculares (figura 3).

Desde el punto de vista histológico, puede observarse atrofia epidérmica, epidermotropismo y linfocitos atípicos (figura 4). La causa de la hipopigmentación no se ha especificado del todo, aunque al parecer se debe al marcado epidermotropismo. La inmunopatología en esta variedad es similar a la de la clásica micosis fungoide y el pronóstico es difícil pues



Figura 3.

sólo se ha estudiado un número pequeño de pacientes. Sin embargo, se ha reportado una sorprendente remisión a la fotoquimioterapia.

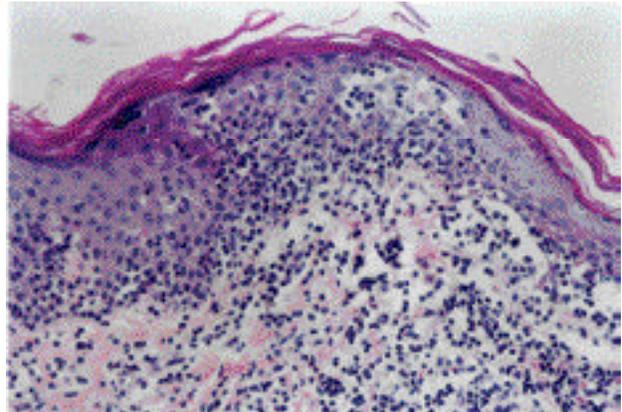


Figura 4.

Micosis fungoide centrofolicular

Variante clínico-patológica que tiene la apariencia de una placa, donde existe alopecia y puede haber comedones y quistes epidérmicos. En los pacientes con o sin micosis fungoide clásica se localiza, sobre todo, en la cara y las nalgas.

La histología muestra hiperqueratosis folicular, con epidermotropismo en el folículo, quistes de inclusión epidérmicos e infiltrado de linfocitos atípicos. Pueden encontrarse o no hallazgos de micosis fungoide clásica. El infiltrado llega a rodear las glándulas ecrinas.

Micosis fungoide siringotrópica

Esta forma de micosis fungoide se distingue por numerosas placas formadas por pápulas rojizas y otras de color marrón. Se relaciona con la hiperplasia siringolinfoide y con la alopecia mucinosa. El número de casos publicados es mínimo. La histología muestra hiperplasia de glándulas ecrinas, rodeadas por infiltrado de linfocitos atípicos, con o sin los infiltrados típicos de la micosis fungoide clásica. El pronóstico es difícil de conocer por los pocos casos reportados; sin embargo, puede decirse que es similar al reportado para la micosis fungoide clásica.

Micosis fungoide d'emblee

La micosis fungoide d'emblee se representa clínicamente por la aparición de tumores de novo, con

aparición de nódulos que se encuentran en un solo sitio, con más frecuencia en las extremidades. No tiene el antecedente de mancha o placa. Sin embargo, en la bibliografía se ha descrito que esta variedad de micosis fungoide está formada por células grandes anaplásicas, CD30 positivo, por lo que se considera una enfermedad obsoleta ya que en realidad se trata de un linfoma primario de células T CD30, el cual se asocia con traslocación cromosómica.^{2,5}

Micosis fungoide de las palmas y las plantas

Es una variante muy rara de micosis fungoide. Sus manifestaciones clínicas son placas hiperqueratóticas, nódulos verrugosos, dermatitis vesicular parecida al eccema dishidrótico y dermatosis pustulares. Por tal motivo, en algunos casos es indistinguible de las pustulosis palmoplantares, no sólo por las pústulas y las vesículas sino también por la afectación a la uña. Su histología es heterogénea, puede ser como la típica micosis fungoide o como la enfermedad de Woringer Kolopp.¹¹

Micosis fungoide variante ictiosiforme

Es muy rara y se han reportado pocos casos. La ictiosis adquirida es como un signo paraneoplásico de malignidades linfoproliferativas. La erupción ictiosiforme es una manifestación específica de la micosis fungoide y también se le conoce como una variante atípica de la misma.¹³

Micosis fungoide con mucinosis folicular

Es común que se manifieste después de la cuarta década de la vida; predomina en los hombres. Al inicio aparece como placas eccematoides, que evolucionan por años o décadas y que pueden pasar a estadios de placas infiltradas, dando lugar a tumores. Pueden afectar los ganglios linfáticos y otros órganos, como la médula ósea; no obstante, esto sucede en estadios avanzados. Antes de las manchas, placas y tumores los pacientes pueden tener características clínicas adicionales, como mucinosis folicularis o poiquilodermia, con hiper o hipopigmentación.

Esta rara enfermedad puede observarse en la cabeza o en el área de la nuca. Desde el punto de vista histológico, está formada por infiltrado de células cerebriformes, predominantemente epidérmico y se

relaciona con la degeneración mucinosa del folículo piloso. El curso es indolente y el pronóstico es similar al de la micosis fungoide clásica.

Enfermedad de Woringer Kolopp

También se conoce como reticulosis pagetoide. Cuando es localizada se denomina Woringer Kolopp y cuando es diseminada, enfermedad de Ketrón Goodman. Desde el punto de vista clínico, se aprecia una mancha o una placa de color marrón rojizo; por lo general, se localiza en las extremidades. La conducta clínica es benigna, sin diseminación a sitios extracutáneos; sin embargo, las lesiones individuales pueden crecer en la periferia. La histología muestra paraqueratosis, hiperplasia psoriasiforme y microabscesos de apariencia pagetoide, con infiltrado extenso de linfocitos atípicos y epidermotropismo; asimismo, se han reportado células de pequeño y gran tamaño.

LINFOMA T DE CÉLULAS GRANDES CD30+

Este linfoma es similar, desde el punto de vista histológico, a la papulosis linfomatoide tipo C, salvo que en la clínica no se manifiesta como pápulas sino como nódulos grandes, ulcerados, de color rojo-marrón, que a veces regresan de manera espontánea.

Desde el punto de vista histológico, se manifiesta como una proliferación difusa o nodular de linfocitos grandes, atípicos, de citoplasma evidente y nucléolo prominente, que puede ser indistinguible de la papulosis linfomatoide tipo C, sobre todo en los casos ulcerados, con hiperplasia epidérmica e infiltrado inflamatorio. Su fenotipo inmunohistoquímico es T: CD3+, CD43+ y CD4+, con expresión membranosa y paranuclear de CD30. No expresan ALK ni muestran la traslocación t.^{2,5}

Aunque microscópicamente es un linfoma de alto grado, su evolución es, por lo general, favorable. No es común que ocasione la muerte de los pacientes. Las lesiones cutáneas aisladas se tratan con radioterapia local, mientras que las generalizadas o con afectación ganglionar con quimioterapia.¹⁴

Papulosis linfomatoide

Es una enfermedad crónica y recurrente que puede tener regresión espontánea y que se distingue por la

existencia de pápulas, la mayor parte con centro necrótico. Algunas lesiones pueden ser nodulares y al resolverse casi siempre dejan cicatriz. El curso es crónico, con duración de meses a décadas. Los pacientes con papulosis linfomatoide pueden manifestar un linfoma con características de micosis fungoide, linfoma de células grandes CD30 positivo o enfermedad de Hodgkin. La enfermedad se localiza en la piel y si se encuentran las formas extracutáneas es porque ya progresó a linfoma.

En la histología se encuentran infiltrados dérmicos que consisten en linfocitos T atípicos, mezclados con infiltrados inflamatorios de neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, y linfocitos pequeños. Los linfocitos T atípicos tienen núcleos cerebriformes y se parecen a las células de Reed-Sternberg. Se observan dos tipos de lesiones: A y B. En las primeras se aprecian células de Reed-Sternberg con células inflamatorias, en las segundas hay predominio de células cerebriformes y contienen pocas células inflamatorias. Sin embargo, los pacientes pueden tener ambos tipos de lesiones. El inmunofenotipo es CD4 positivo y CD8 negativo.⁷

Conducta clínica agresiva

Síndrome de Sézary

En 1938 Sézary fue el primero en identificar unas células grandes mononucleares, del mismo tamaño de un monocito normal (células monstruosas en un paciente con eritrodermia crónica e histología sugerente de micosis fungoide). En 1959 Main Gooddall y Swanson reconocieron a las células de Sézary como células en las que se observaba división del núcleo sin división del citoplasma. En 1968 Luzter y Jordán demostraron que los núcleos de las células de Sézary eran lobulados, indentados y serpiginosos, esto mediante microscopía electrónica.

El síndrome de Sézary es un linfoma de células T maduras que se distingue por la existencia de eritrodermia, linfadenopatía y neoplasia de linfocitos T. Las células neoplásicas tienen núcleo cerebriforme y se le reconoce como una variante de la micosis fungoide; sin embargo, su curso es mucho más agresivo. Es una rara enfermedad, ocurre exclusivamente en adultos y es generalizada, afecta toda la piel, los ganglios linfáticos y la sangre (figura 3). Los órganos

extracutáneos se encuentran afectados en los estadios avanzados; no obstante, es necesario descartar la afección de la médula ósea en etapas más tempranas.

Otras manifestaciones clínicas son: prurito, alopecia, hiperqueratosis palmoplantar y oncodistrofia.

La patogénesis de esta enfermedad es poco conocida y su asociación con HTLV-1 es controvertida. La histología es similar a la encontrada en la micosis fungoide; existen infiltrados dérmicos y epidérmicos de linfocitos T cerebriformes en la sangre. Cuando las células neoplásicas tienen un núcleo pequeño involucionado se denominan células de Lutzner y las grandes células, de Sézary, pero también puede haber una mezcla de ambas.

Los criterios hematológicos para el diagnóstico del síndrome de Sézary son:

1. 1,000 células de Sézary
2. Tasa elevada de CD4/CD8
3. Incremento de la proporción de CD4 positivo
4. Rearreglo clonal del receptor de las células T

Inmunofenotipo

Las células tumorales son CD2+, CD3+, TCRβ+, CD5+ y CD7; muchos casos son CD4+. La presión de CD8 es rara y el fenotipo de la célula T aberrante es común. El pronóstico de supervivencia de esta enfermedad es del 10 al 20% en cinco años.¹⁵

LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS GRANDES CD30-

Los pacientes tienen placas, nódulos o tumores solitarios, los cuales pueden ser localizados o generalizados. Es común que las lesiones cutáneas generalizadas evolucionen con mayor rapidez que en los linfomas de células T CD30+. La mayor parte de los casos muestra evolución clínica agresiva, con tasa de supervivencia del 15%. La histología puede ser idéntica a la de la micosis fungoide clásica en transformación hacia linfoma de células grandes. Es importante la ausencia de manchas previas o concomitantes.

El inmunofenotipo CD30-, CD4+, con pérdida variable de antígenos de células T, así como los linfomas CD30- tienen peor pronóstico que los CD30+.^{7,8}

ENFERMEDADES PROVISIONALES

Linfoma cutáneo de células T de tamaño pequeño-mediano como una afección provisional

En el espectro de los linfomas cutáneos esta neoplasia se describe en una categoría distinta. Desde el punto de vista clínico, los pacientes tienen uno o varios nódulos solitarios. En su inicio pueden observarse como pápulas violáceas; también se han descrito manchas de eritema con tinte violáceo (figuras 5 y 6).



Figura 5.

En la histología se aprecia infiltrado denso difuso formado por células pleomórficas, de tamaño pequeño y mediano, que se localizan en la dermis y que pueden llegar hasta el tejido celular subcutáneo (figura 7). Puede haber epidermotropismo, las células existentes son CD4+/CD8- y CD30- y las clonas de células T pueden encontrarse en el infiltrado.

Por lo regular, el pronóstico es favorable. Es muy probable que gran número de estos linfomas sean casos de micosis fungoide. Por definición, el cuadro clínico del linfoma cutáneo pleomórfico de células de tamaño pequeño-mediano es diferente al de la micosis fungoide. Sin embargo, no hay información suficiente, sobre todo de las manifestaciones clínicas, y por ello no hay un claro reconocimiento de este linfoma.^{16,17,18}

Otra característica importante es que la distinción de una célula pleomórfica de tamaño pequeño-mediano y de una célula de micosis fungoide no es tan fácil,



Figura 6.

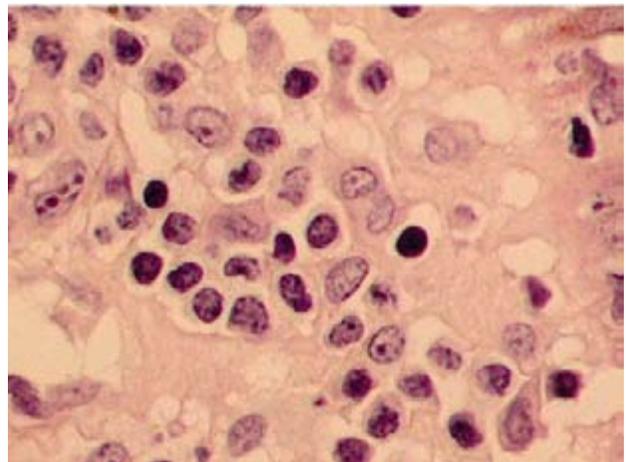


Figura 7.

ya que ambas tienen núcleo indentado y cerebriforme y representan el mismo tipo celular. Existen pruebas de que muchos linfomas cutáneos de células T de tamaño pequeño-mediano pertenecen a un grupo reciente de linfomas de células citotóxicas-células *natural killer*. En el pasado, los pseudolinfomas de células

T fueron mal interpretados como linfoma cutáneo de células T, que precisamente corresponden a esta enfermedad.

En conclusión, el linfoma cutáneo de células T de tamaño pequeño-mediano y pleomórfico comprende un grupo heterogéneo de linfomas cutáneos. Muchos casos pueden clasificarse fácilmente, como la micosis fungoide o los linfomas citotóxicos/*natural killer*.

PANICULITIS SUBCUTÁNEA LIKE - LINFOMA DE CÉLULAS T

Esta variedad de linfoma es muy rara; se han descrito aproximadamente 100 casos. Se manifiesta en adultos jóvenes con placas y nódulos subcutáneos y se acompaña de síntomas generales, como fatiga, fiebre y pérdida de peso. En la histología se observa infiltrado en el tejido subcutáneo, formado por linfocitos T, pleomórficos, de tamaño pequeño a mediano, histiocitos, necrosis de la grasa, infiltrado mixto inflamatorio, citofagocitosis y cariorrexis; también puede haber un síndrome de hemofagocitosis.

El pronóstico es grave, ya que aun después del uso de quimioterapia agresiva se reporta supervivencia de tres años.¹⁶

En la segunda parte de este artículo se analizará el protocolo de diagnóstico y tratamiento en los linfomas cutáneos de células.

REFERENCIAS

- Reinhard D, Jorg W, Jivko K, et al. Pathogenesis of cutaneous lymphomas. *Semin Cutan Med Surg* 2000;19(2):78-86.
- Connors JM, Hsi ED, Foss FM. Lymphoma of the skin. *Hematology* 2002;1:263.
- Duvic M, Edelson R. Cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(1):43-45.
- Curcio N, Zic J. A strange case of yaws in Paris or the first case of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(3):28.
- Dreno B, Celerier P, Fleischmann M, et al. Presence of Epstein Barr virus in cutaneous lesions of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Acta Derm Venereol* 1994;74:355-7.
- Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 2004;350(19):1978-88.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
- Rein W, Chris JLM. Rationale of a new classification for the group of primary cutaneous lymphomas. *Semin Cutan Med Surg* 2000;19(2):71-77.
- Slater DN. The new World Health Organization classification of haematopoietic and lymphoid tumours: a dermatopathological perspective. *Br J Dermatol* 2002;147(4):633-9.
- Howard MS, Smoller BR. Mycosis fungoides: classic disease and variant presentations. *Semin Cutan Med Surg* 2000;19(2):91-99.
- Toritugi M, Satoh T, Higuchi T, et al. A vesiculopustular variant of mycosis fungoides palmaris et plantaris masquerading as palmoplantar pustulosis with nail involvement. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(1):139-41.
- Kim YH, Chow S, Varghese A, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999;135:26-32.
- Hodak E, Amitay I, et al. Ichthyosiform mycosis fungoides: an atypical variant of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;54(3):368-74.
- Tan SH, Sim CS, Ong BH. Cutaneous lymphomas other than mycosis fungoide in Singapore: a clinico-pathological using recent classification systems. *Br Assoc Dermatol* 2003;149:542-53.
- Vonderheid EC, Grazia MB, Burg G, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(1):95-99.
- Friedmann D, Wechsler J, Delfau M-H, et al. Primary cutaneous pleomorphic small T-cell lymphomas. *Arch Dermatol* 1995;131:1009-15.
- Kerl H, Cerroni L. Controversies in cutaneous lymphomas. *Semin Cutan Med Surg* 2000;19(2):157-60.
- von den Driess P, Coors EA. Localized cutaneous small to medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a report of 3 cases stable for years. *J Am Acad Dermatol* 2003;46(4):531-5.

EVALUACIÓN

- En la patogénesis de los linfomas se ven implicados los siguientes mecanismos:
 - Mecanismo inmunológico
 - Mecanismo genético
 - Mecanismo de infecciones
 - Todas las anteriores
- Este virus se asocia con leucemia y linfomas:
 - HTLV-1
 - Citomegalovirus

- c) Herpes
d) Poxvirus
3. Interleucina que se considera la probable responsable de la acumulación de células T malignas en la piel:
a) IL-5
b) IL-15
c) IL-4
d) IL-2
4. ¿Cuál es la clasificación actual para los linfomas cutáneos?
a) EORTC
b) Real
c) Working formulation
d) Consenso Chapel Hill
e) ARA
5. Según la clasificación de la EORTC, la micosis fungoide, por su comportamiento clínico, se encuentra clasificada en:
a) Conducta clínica indolente
b) Conducta agresiva
c) Conducta moderada
d) Según el estadio se ubica en tal clasificación
6. Es el subtipo más común de linfoma cutáneo de células T:
a) Micosis fungoide
b) Síndrome de Sézary
c) Papulosis linfomatoide
d) Linfoma cutáneo CD30+
7. En la micosis fungoide estadio de placa es importante hacer el diagnóstico diferencial con:
a) Dermatitis atópica
b) Psoriasis
c) Dermatitis de contacto
d) Todas las anteriores
8. Esta variante de micosis fungoide se ha descrito en pacientes jóvenes y con piel oscura:
a) Micosis fungoide hipopigmentada
b) Micosis fungoide clásica
c) Micosis fungoide centrofolicular
d) Micosis fungoide siringotrópica
9. Este linfoma es de conducta agresiva y se distingue por manifestar eritrodermia:
a) Síndrome de Sézary
b) Linfoma CD30-
c) Micosis fungoide
d) Papulosis linfomatoide
10. Este linfoma pertenece al grupo de enfermedades provisionales:
a) Linfoma cutáneo de células T de tamaño pequeño-mediano
b) Linfoma cutáneo de células T de tamaño pequeño
c) Linfomas cutáneos CD30-
d) Linfomas cutáneos CD30+
11. En el estadio de tumor de la micosis fungoide éstos tienen la apariencia de:
a) Nódulos
b) Pápulas
c) Gomas
d) Placas
12. Esta variante de micosis fungoide se conoce como parapsoriasis variegata:
a) Poiquilodermia vascular atrófica
b) Micosis fungoide hipopigmentada
c) Micosis fungoide granulomatosa
d) Micosis fungoide centrofolicular
13. Esta variante de micosis fungoide tiene la apariencia de una placa de alopecia que, en ocasiones, puede tener comedones:
a) Micosis fungoide centrofolicular
b) Micosis fungoide hipopigmentada
c) Micosis fungoide siringotrópica
d) Poiquilodermia vascular atrófica
14. ¿En la histología de qué variante de micosis fungoide el epidermotropismo es en los folículos y tiene quistes de inclusión epidérmica?
a) Micosis fungoide centrofolicular
b) Micosis fungoide siringotrópica
c) Micosis fungoide hipopigmentada
d) Micosis fungoide ictiosiforme

15. ¿Cuál de las siguientes es una variante de la micosis fungoide, cuyas manifestaciones clínicas son placas hiperqueratósicas y nódulos verrugosos?
- a) Micosis fungoide variante de palmas y plantas
 - b) Micosis fungoide variante ictiosiforme
 - c) Micosis fungoide variante siringotrópica
 - d) Poiquilodermia vascular atrófica
16. Variante de micosis fungoide que predomina en hombres y que se manifiesta típicamente después de la cuarta década de la vida:
- a) Micosis fungoide con mucinosis folicular
 - b) Micosis fungoide variante ictiosiforme
 - c) Micosis fungoide de palmas y plantas
 - d) Micosis fungoide variante siringotrópica
17. Esta variante también se conoce como reticulosis pagetoide:
- a) Enfermedad de Waringer Kolopp
 - b) Micosis fungoide con mucinosis folicular
 - c) Micosis fungoide variante ictiosiforme
 - d) Micosis fungoide variante siringotrópica
18. Este linfoma es similar, desde el punto de vista histológico, a la papulosis linfomatoide C:
- a) Linfoma cutáneo de células T de células grandes CD30+
 - b) Linfoma cutáneo de células T pleomórfico
 - c) Micosis fungoide estadio tumor
 - d) Síndrome de Sézary
19. En 1938 fue el primero en identificar unas células mononucleares del mismo tamaño de un monocito normal:
- a) Sézary
 - b) Swansz
 - c) Albert
 - d) Main Gooddall
20. Esta variedad de linfoma es extremadamente rara y se manifiesta en adultos jóvenes:
- a) Paniculitis subcutánea like-linfoma células T
 - b) Papulosis linfomatoide
 - c) Micosis fungoide variante hipopigmentada
 - d) Linfomas cutáneos de células T CD30-