

CONSENSO

LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS

Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología • Año 1 • Nº 1 • Mayo de 2019
Lugar de edición: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Actualización 2019



SOCIEDAD ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA



Consenso Linfomas Cutáneos Primarios

Actualización 2019 • Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología • Año 1 • Nº 1 • Mayo de 2019

DIRECTORAS:

Dra. Alejandra Abeldaño. Jefa de la Unidad de Dermatología, Hospital Gral. de Agudos Dr. Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Docente Adscripta, Universidad de Buenos Aires.

Dra. Paula Enz. Jefa de la Sección Linfomas cutáneos, Fotoféresis extracorpórea y Fototerapia. Subjefa del Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Profesora Asociada, Instituto Universitario, Hospital Italiano de Buenos Aires.

AUTORES:

Dra. Ana Clara Acosta¹; Dra. Myriam Alperovich²; Dra. Andrea Andrade Miranda³; Dra. Mariana Arias⁴; Dra. Cintia Bertoncini⁵; Dra. Lucía Carmona⁶; Dra. Andrea Bettina Cervini⁷; Dr. Javier Consigli⁸; Dr. Andrés Cordero⁹; Dr. Mauro Coringrato¹⁰; Dra. María Inés Fontana¹¹; Dra. Laura García Pazos¹²; Dra. Mercedes Hassan¹³; Dra. Julia Lipovetzky¹⁴; Dr. Jorge Llenas¹⁵; Dr. Matías Maskin¹⁶; Dra. Marina Narbaitz¹⁷; Dr. Andrés Politi¹⁸; Dra. Ángeles Rothlin¹⁹; Dr. Alejandro Ruiz Lascano²⁰; Dra. Silvia L. Salazar²¹; Dr. Alejandro Sanz²²; Dra. Miriam Saposnik²³; Dra. Mabel Sardi²⁴; Dr. Adrián Schejtman²⁵; Dra. Liliana Settembrini²⁶; Dra. Natalia Torres²⁷; Dra. Carla Trila²⁸; Dr. Javier Ubogui²⁹; Dra. Silvia Vanzulli³⁰; Dra. Marta Villarreal³¹; Dra. Andrea Zambrano³².

¹ Médica de Planta, Servicio de Dermatología a cargo del Sector Oncología, Hospital J. M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Docente Adscripta, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

² Médica de Planta, Servicio de Dermatología, Hospital Ángel C. Padilla, San Miguel de Tucumán, Tucumán.

³ Médica Asociada al Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Sector de Linfomas Cutáneos.

⁴ Médica de Planta, Servicio de Dermatología, Hospital Gral. de Agudos Dr. Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

⁵ Mevaterapia Centro Médico, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

⁶ Médica de Planta, Servicio de Dermatología, Complejo Médico Policial "Churrucá-Visca", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

⁷ Jefa del Servicio de Dermatología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Médica Especialista en Dermatología. Médica Especialista en Dermatología Pediátrica.

⁸ Profesor Adjunto de Dermatología, Universidad Católica de Córdoba. Hospital Córdoba, Ciudad de Córdoba.

⁹ Médico de Planta, Servicio de Dermatología, Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

¹⁰ Médico de Planta, Servicio de Dermatología, Hospital de Infecciosas F. J. Muñoz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

¹¹ Médica de Planta, Servicio de Dermatología, Policlínico Bancario, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

¹² Psoriasis Medicina Interdisciplinaria, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

¹³ Profesor Titular Consulto de Dermatología, UBA. Ex Jefe de División y actual Consultor del Servicio de Dermatología, Hospital Gral. de Agudos J. M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

¹⁴ Médica Adjunta Adscripta, Unidad de Dermatología, Hospital Gral. de Agudos Dr. Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

¹⁵ Especialista Medicina Interna. Especialista en Dermatología. Jefe de Servicio, Sanatorio del Salvador. Encargado del Área de Fototerapia de Dermatología, Córdoba.

¹⁶ Jefe del Servicio de Dermatología, Centro de Educación Médica en Investigaciones Clínicas (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

¹⁷ Jefa de Departamento Patología Diagnóstica. IIHEMA Academia Nacional de Medicina. Jefa de Laboratorio Patología. Fundación para combatir la leucemia (FUNDALEU), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

¹⁸ Dermatólogo de Planta, Fundación para combatir la Leucemia (FUNDALEU), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

¹⁹ Médica Dermatóloga ad honorem, Consultorio de Oncodermatología, Unidad de Dermatología, Hospital Gral. de Agudos Dr. Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

²⁰ Jefe del Servicio de Dermatología, Hospital Privado Universitario de Córdoba. Profesor y Director de la Carrera de Posgrado de Dermatología, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba.

²¹ Jefa del Servicio de Dermatología, Hospital Ángel C. Padilla, San Miguel de Tucumán, Tucumán.

²² Médico Especialista en Dermatología, Complejo Médico Policial "Churrucá-Visca", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

²³ Co-directora de Psoriasis Medicina Interdisciplinaria, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

²⁴ Mevaterapia Centro Médico, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

²⁵ Jefe del Servicio de Dermatología, Hospital Municipal Dr. Raúl F. Larcade, San Miguel, Provincia de Buenos Aires. Director Médico del Centro Dermatológico Schejtman. Docente Adscripto, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

²⁶ Mevaterapia Centro Médico, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

²⁷ Médica de Planta, Servicio de Dermatología, Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

²⁸ Médica Especialista en Anatomía Patológica. Médica de Planta, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, y Hospital Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires.

²⁹ Director Médico de Psoriasis Medicina Interdisciplinaria, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

³⁰ Médica de Planta, IIHEMA, Academia Nacional de Medicina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

³¹ Médica Dermatóloga, Hospital Privado de Córdoba, Ciudad de Córdoba, Córdoba.

³² Médica Asociada, Servicio de Dermatología, Sección Linfomas cutáneos, Fotoféresis extracorpórea y Fototerapia, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.



Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Dermatología (2019-2021)

PRESIDENTE

Dr. Ariel Bernardo Sehtman

VICEPRESIDENTA

Dra. Silvia Elena Costantini

SECRETARIA GENERAL

Dra. Alicia Cannavó

PROSECRETARIA GENERAL

Dra. Carolina María Ledesma

SECRETARIA CIENTÍFICA

Dra. Ana Clara Torre

PROSECRETARIO CIENTÍFICO

Dr. Mario Bittar

TESORERO

Dr. Alberto Velasco

PROTESORERO

Dr. Leandro Enrique Perrotat

SECRETARIA DE ACTAS

Dra. Ada Matilde Vaccarezza

VOCALES TITULARES

Dra. María Alejandra Crespo

Dra. Silvana González

Dr. Diego Martín Loriente

Dra. María Victoria Itatí Cordo

Dr. Matías Federico Stringa

Dr. Claudio Greco

VOCALES SUPLENTE

Dra. María Cecilia Madeo

Dra. Ana Virginia Tettamanti

Dr. Horacio Néstor Graffigna

Dr. Santiago Cheli

Dr. Ramón Fernández Bussy (h)

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN

TITULARES

Dra. Mirta Fortino

Dr. Julio Gil

Dr. Marcelo Gabriel Label

SUPLENTES

Dra. Beatriz Rosa del Valle Gómez

Dra. Rosana Lago

SECCIONES

Coordinadora

Dra. Alicia Beatriz Cannavó

Co-coordinadora

Dra. Mirta Fortino

PRESIDENTES DE SECCIONES

Sección Bahía Blanca

Dr. Jorge Turienzo

Sección Bonaerense

Dr. Hernando Lemaggio Blassi

Sección Catamarca

Dr. Sebastián Colombo

Sección Comahue

Dra. María Belén Alcaraz

Sección Córdoba

Dr. Leandro Perrotat

Sección Corrientes

Dra. Gladys Cristina Soto

Sección Jujuy

Dra. María Cristina García

Sección La Plata

Dra. Mara I. Ivanov

Sección Litoral

Dra. Marcela Orduna

Sección Mar del Plata

Dra. Anabel A. Manzone

Sección Mendoza

Dra. Sonia Rodríguez Saá

Sección Misiones

Dra. M. Gabriela González Campos

Sección NECH

(Noreste de Chubut)

Dra. Diana Rubio

Sección Rosario

Dra. Daniela Sabbioni

Sección Salta

Dra. Elizabeth Farjat

Sección San Juan

Dr. Armando Gonzalo Campos

Sección San Luis

Dra. Sandra Ponce

Sección Santiago del Estero

Dra. Alicia Alejandra Zarba

Sección Tucumán

Dra. Beatriz Gómez

COORDINADORES DE CURSOS, CONGRESOS Y CONSENSOS

Dr. Mario Bittar

Dra. Lucila Donatti

Dra. Lilian Fossati

Dra. Ana Clara Torre

Propietaria del Consenso Linfomas Cutáneos Primarios:
Sociedad Argentina de Dermatología Asociación Civil (SAD)
www.sad.org.ar

Coordinación, Supervisión y Administración:
Sra. Andrea Rovelli - E-mail: consensos@sad.org.ar

Domicilio Legal de la publicación:
Av. Callao 852, 2º piso (C1023AAO), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Tel: (+54 11) 4815-4649 int 105.
Registro en la Dirección Nacional de Derecho de Autor: en trámite
Registro de la marca "Consenso Linfomas Cutáneos Primarios" en el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial (INPI): en trámite.

Editorial Comercial:
Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.
Socio Gerente: Facundo Lugones.
Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti.
Coordinación Editorial y Diseño Gráfico: Ed. Carolina Bustos.
Av. Acoyte 25, 4º piso, ofc. E (1405), CABA, Argentina.
Tel.: (54-11) 4903-1090/2210. E-mail: administracion@lugones.com.ar
www.lugoneseditorial.com.ar

Consenso Linfomas Cutáneos Primarios • Año 1 • Nº 1 • Mayo de 2019
Imprenta: Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.
Av. Acoyte 25, 4º piso, ofc. E (1405), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. La presente edición está impresa en papel libre de cloro.

Tabla de contenidos

Consenso Linfomas Cutáneos Primarios • Actualización 2019 • Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología • Año 1 • Nº 1 • Mayo de 2019

Prólogo	01
1. Introducción	02
2. Epidemiología	02
3. Clasificación	03
4. Linfomas cutáneos primarios de células T	03
4.a. Generalidades	03
4.b. Diagnóstico	03
4.c. Micosis fungoide	04
4.c.1. Introducción	04
4.c.2. Etiología	04
4.c.3. Clínica	04
4.c.4. Histopatología	04
4.c.5. Variantes de la micosis fungoide	05
4.c.6. Algoritmo diagnóstico	08
4.c.7. Estadificación	09
4.c.8. Recomendación para el tratamiento de la micosis fungoide	09
4.d. Síndrome de Sézary	11
4.e. Trastornos linfoproliferativos CD30 ⁺ primarios cutáneos	12
4.e.1. Papulosis linfomatoide	13
4.e.2. Linfoma anaplásico de células grandes CD30 ⁺ cutáneo primario	16
4.e.3. Lesiones <i>borderline</i>	17
4.f. Linfoma cutáneo de células T subcutáneo (símil paniculitis)	17
4.g. Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal	18
4.h. Linfomas cutáneos de células T periféricos no especificados	18
4.h.1. Linfoma cutáneo de células T epidermotropo, agresivo, CD8 ⁺ (provisional)	19
4.h.2. Linfoma cutáneo de células T γ/δ	19
4.h.3. Trastorno linfoproliferativo primario cutáneo de células T pequeñas y medianas pleomórficas CD4 ⁺ (provisional)	20
4.h.4. Linfoma primario cutáneo de células T CD8 ⁺ acral (provisional)	20
4.i. Linfoma/Leucemia de células T del adulto	20
5. Linfomas cutáneos primarios de células B	21
5.a. Introducción	21
5.b. Clínica	21
5.c. Histopatología	21
5.d. Estudios complementarios	21
5.e. Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal (MZL)	22
5.f. Linfoma cutáneo primario de células B centrofolicular (FCL)	22
5.g. Linfoma cutáneo primario de células B difuso, de células grandes tipo pierna (PCLBCL-LT).....	23
5.h. Linfoma cutáneo primario de células B difuso, de células grandes tipo otros	24
5.h.1. Linfoma primario cutáneo de células B de células grandes intravascular	24
6. Linfomas cutáneos en la infancia	25
6.a. Micosis fungoide infantil	25
6.b. Trastorno linfoproliferativo cutáneo de células T símil hidroa vacciniforme	26
7. Tratamiento de la micosis fungoide/síndrome de Sézary	26
7.a. Tratamientos dirigidos a la piel	26
7.a.1. Corticosteroides tópicos	26
7.a.2. Retinoides tópicos	27
7.a.3. Quimioterapia tópica	27

Tabla de contenidos

Consenso Linfomas Cutáneos Primarios • Actualización 2019 • Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología • Año 1 • N° 1 • Mayo de 2019

7.a.4. Fototerapia y fotoquimioterapia ultravioleta (PUVA)	27
7.a.5. Radioterapia	28
7.b. Tratamientos sistémicos	29
7.b.1. Agentes inmunomoduladores	30
7.b.2. Retinoides	30
7.b.3. Anticuerpos monoclonales	30
7.b.4. Inhibidores de las histonas desacetilasas (vorinostat, romidepsina, panobinostat)	31
7.b.5. Fotoféresis extracorpórea	31
7.b.6. Quimioterapia	31
8. Trasplante de células hematopoyéticas	32
9. Tratamiento de los linfomas cutáneos de células B	33
9.a. Rituximab	33
9.a.1. Dosis	33
9.a.2. Efectos adversos	33
10. Calidad de vida en los pacientes con linfomas cutáneos	33
11. Misceláneas	
11.a. Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios	34
11.b. Trastornos linfoproliferativos de células B asociados al EBV	34
11.b.1 Linfoma difuso de células grandes B-EBV ⁺ , NOS	34
11.b.2. Úlcera mucocutánea EBV ⁺	34

PRÓLOGO

Este nuevo consenso intenta actualizar los avances en el conocimiento de los linfomas cutáneos primarios en los últimos 10 años. Hemos considerado para su clasificación la propuesta por WHO-EORTC, pero adjuntamos en las misceláneas algunas entidades reconocidas en la última clasificación de la WHO 2016.

Cada entidad fue revisada por un grupo de expertos y puesta al día respecto de la correlación clínico-biológica de los diferentes tipos de linfomas cutáneos primarios, así como de los avances moleculares y las modalidades terapéuticas.

Hemos anexado un apartado sobre radioterapia y una descripción más exhaustiva de los principios terapéuticos mencionados en cada uno de los temas para mayor información del profesional en el momento de consultar esta guía ante un caso por resolver.

Agradecemos el esfuerzo de todos los colegas que han colaborado en este manuscrito y esperamos que sea de utilidad para la comunidad dermatológica y médica en general.

A su vez, como miembros del Grupo Argentino de Linfomas Cutáneos, invitamos a todos los profesionales de la Argentina a participar del registro de linfomas cutáneos, poniéndose en contacto con la SAD para transmitirnos vuestro interés o ingresando a www.linfomacutaneo.org.ar

Dra. Alejandra Abeldaño
Dra. Paula Andrea Enz

1. INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos primarios (LCP) son un grupo variado de entidades con pronóstico y características epidemiológicas, clínicas, histológicas y moleculares distintas. Representan el segundo grupo en frecuencia de linfomas extranodales, siendo aproximadamente el 3,9% de los linfomas no Hodgkin. Tienen en común el tropismo específico de los linfocitos neoplásicos por el tejido cutáneo. La correcta clasificación de este grupo de entidades es esencial para su adecuado y correcto diagnóstico y manejo.

Este grupo heterogéneo de entidades está compuesto por neoplasias de células B y de células T. A diferencia de lo que sucede con los linfomas sistémicos, las neoplasias de células T son las más frecuentes. Si bien la forma más común es la micosis fungoide (MF), suelen ser enfermedades raras, con muy baja incidencia.

2. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de LCP en la Argentina se desconoce. En Europa es de 0-4/100.000/año y, de acuerdo con la base de datos SEER del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, es de aproximadamente 7,7 por millón de habitantes para todos los linfomas cutáneos y de 4 por millón para la MF.

En el caso de los linfomas cutáneos de células B, la incidencia anual se ha estabilizado en los últimos años y alcanza 3,9 casos por millón de habitantes, según el mismo registro.

A nivel mundial, la incidencia estimada de linfomas no Hodgkin, estandarizada por edad y sexo, fue de 5 por 100.000 (Globocan, 2012). Dado que el 25-40% de todos los linfomas no Hodgkin corresponden a formas extranodales (1,25 a 2 por 100.000 casos incidentes) y que la piel es la segunda localización con un 30%, se puede inferir una incidencia aproximada de LCP de 0,4 a 0,6 por 100.000, lo que da como resultado alrededor de 28.930 a 46.289 nuevos casos de LCP por año, con un incremento sostenido en las últimas décadas.

En la Argentina, en 2012, la incidencia estimada de linfoma no Hodgkin fue de 6 por 100.000 (Globocan, 2012). Utilizando la misma fuente y aplicando las mismas frecuencias para las formas cutáneas extranodales, puede inferirse un rango aproximado de incidencia de LCP de 0,5 a 0,8 por 100.000, es decir, alrededor de 228 a 365 casos nuevos por año.

Los datos recolectados en forma retrospectiva y prospectiva entre 2010 y 2016 en la Red de Linfomas Cutáneos Primarios (www.redlinfomacutaneo.org.ar) muestran un total de 416 casos, de los cuales 387 (93%) correspondieron a linfomas cutáneos de células T (CTCL, por su sigla en inglés), y 28 (6,7%), a linfomas cutáneos de células B. La frecuencia relativa de las diferentes variantes se muestra en la Tabla 1. El trabajo original incluía un caso de neoplasia hematodérmica CD4⁺, CD56⁺, que actualmente no corresponde a una variante primaria.

	Todos los LCP, n (%)	Femenino	Masculino	Ratio M:F	Media de edad al inicio (rango)
Linfomas cutáneos primarios de células T	387 (93)				
- Micosis fungoide	294 (70,5)	129	152	1,2	57 (0-90)
- MF foliculotropa	20 (4,8)	5	15	3	58,5 (25-81)
- Reticulosis pagetoide	1 (0,2)	1	0	-	-
- Cutis laxa granulomatosa	1 (0,2)	1	0	-	-
- Síndrome de Sézary	13 (3,1)	3	9	3	67 (51-78)
- Linfoma/leucemia de células T del adulto	2 (0,5)	1	1	-	-
- Linfoma anaplásico de células grandes CD30 ⁺ cutáneo primario	15 (3,6)	3	12	4	60 (9-83)
- Papulosis linfomatoide	15 (3,6)	4	9	2,3	48 (3-77)
- Linfoma cutáneo de células T subcutáneo (símil paniculitis)	5 (1,2)	2	3	-	-
- Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal	7 (1,7)	2	5	-	-
- Linfoma T periférico cutáneo primario no especificado	8 (1,9)	3	5	1,7	48,5 (7-84)
- Linfoma cutáneo T epidermotropo agresivo CD8 ⁺ (provisional)	5 (1,2)	0	5	-	-
- Trastorno linfoproliferativo cutáneo primario de células T pequeñas y medianas pleomórficas CD4 ⁺	1 (0,2)	0	1	-	-
Linfomas cutáneos primarios de células B	28 (6,7)				
- Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal	9 (2,2)	8	1	0,1	60 (38-75)
- Linfoma cutáneo primario de células B centrofolicular	12 (2,9)	4	8	2	58 (31-79)
- Linfoma cutáneo primario de células B difuso, de células grandes tipo piema	2 (0,5)	1	1	-	-
- Linfoma cutáneo primario de células B difuso, de células grandes tipo otros	5 (1,2)	2	-	-	-

TABLA 1: LCP según la clasificación de WHO/EORTC, por sexo y media de edad al inicio de la enfermedad. N = 416.

La MF fue la variante más frecuente ($n = 316$; 75,7%), seguida de los trastornos linfoproliferativos CD30⁺ ($n = 30$; 7,2%) y del síndrome de Sézary ($n = 13$; 3,1%).

Con respecto a los linfomas cutáneos de células B, el linfoma B cutáneo primario centrofoliular fue el más frecuente (2,9%).

3. CLASIFICACIÓN

La historia de la clasificación de los linfomas cutáneos ha estado ligada a la de los linfomas sistémicos, hasta que el Consorcio WHO/EORTC los clasificó en 2005 separándolos del resto de las entidades. Esta separación fue muy importante para definir las entidades cutáneas, dado que la mayoría de ellas tienen un curso menos agresivo y requieren tratamientos de menor complejidad, muchas veces dirigidos específicamente a la piel. Se consiguió, así, diseñar guías diagnósticas y terapéuticas basadas en el pronóstico específico de cada entidad y caracterizar las de aparición menos frecuente.

En la clasificación general de linfomas de la WHO de 2016 todavía persisten 30 entidades clasificadas como provisionales.

Linfomas cutáneos primarios de células T:

- Micosis fungoide.
- Variantes o subtipos de MF.
 - ✓ MF foliculotropa.
 - ✓ Reticulosis pagetoide.
 - ✓ Cutis laxa granulomatosa.
- Síndrome de Sézary (SS).
- Trastornos linfoproliferativos CD30⁺ cutáneos primarios.
 - ✓ Linfoma anaplásico de células grandes CD30⁺ cutáneo primario (PCALCL, por su sigla en inglés).
 - ✓ Papulosis linfomatoide (LyP, por su sigla en inglés).
- Linfoma cutáneo de células T subcutáneo símil paniculitis.
- Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal.
- Linfomas T periféricos cutáneos primarios no especificados.
 - ✓ Linfoma T epidermotropo agresivo CD8⁺ (provisional).
 - ✓ Linfoma T gamma delta.
 - ✓ Trastorno linfoproliferativo cutáneo primario de células pequeñas/medianas CD4⁺ (provisional).
 - ✓ Linfoma cutáneo primario de células T CD8⁺ acral.
- Linfoma/leucemia de células T del adulto.

Linfomas cutáneos primarios de células B:

- Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal.

- Linfoma cutáneo primario de células B centrofoliular.
- Linfoma cutáneo primario de células B difuso, de células grandes tipo pierna.
- Linfoma cutáneo primario de células B difuso de células grandes, otros.
 - ✓ Linfoma cutáneo de células B de células grandes intravascular.

4. LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS T

4.a. Generalidades

Los linfomas cutáneos de células T representan un 65% de los linfomas cutáneos. La mayoría de ellos corresponden a linfomas de bajo grado con buen pronóstico.

Las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas y dependen del tipo de linfoma y de su estadio. En algunos casos, la historia de la enfermedad es larga (5 a 20 años) y puede confundirse con otras enfermedades inflamatorias, como el eccema o la psoriasis. Por este motivo, los pacientes requieren un seguimiento cercano y la repetición de los estudios histológicos a lo largo de la evolución de la enfermedad.

4.b. Diagnóstico

El diagnóstico se realiza en función de la clínica, la histopatología, la inmunohistoquímica y el examen de reordenamiento del gen del receptor del linfocito T (LT), en general por PCR. En todos los casos es fundamental la correlación clínico-histológica, dado que en muchos pacientes los diagnósticos son complejos y las biopsias se evalúan en el contexto clínico. Siempre es necesaria la realización de biopsias de piel para establecer el diagnóstico.

Las condiciones de recepción de la biopsia cutánea para el estudio de un linfoma son:

- Pactar previamente con el especialista las condiciones de recepción del material.
- Acompañar la biopsia con una detallada historia clínica que incluya antecedentes (medicamentos, trasplante, etc.), tipo de lesión, tamaño, localización y tiempo de evolución.
- La muestra del *punch* debe ser preferentemente de 6 mm de diámetro, o biopsia incisional.
- La fijación ideal para una buena inmunomarcación debe hacerse con formol *buffer* al 10%.

En el caso de la MF, por lo general se puede realizar el diagnóstico con la tinción de hematoxilina y eosina. En casos más complejos de esta enfermedad o en el resto de los linfomas cutáneos de células T, es

necesario proseguir el estudio con la realización de inmunohistoquímica.

En algunos casos, será necesario realizar el estudio de reordenamiento del gen del receptor de LT por PCR. Este estudio mostrará la presencia de una población clonal, aunque no hace el diagnóstico específico de linfoma, pues puede estar presente en otras patologías inflamatorias benignas. En la MF, suele ser positivo en los estadios más avanzados y, en menor medida, en los primeros estadios. Esto se debe a que es difícil determinar la clonalidad si no se encuentra un importante número de linfocitos en la piel. En caso de que exista compromiso de los ganglios o la sangre, la correlación del reordenamiento entre estos órganos y la piel es de gran utilidad diagnóstica.

Otra forma de determinar el inmunofenotipo es el análisis por citometría de flujo, que es más eficaz en las muestras de sangre periférica y de médula ósea que en las biopsias de piel, las cuales casi siempre son pequeñas y no puramente linfoides.

4.c. Micosis fungoide

4.c.1. Introducción

Es la variante más frecuente de los linfomas cutáneos de células T. La incidencia media aproximada de los CTCL es de 0,36-0,64/100.000 habitantes, de los cuales, según los datos mundiales, la MF representa el 44-62%.

De los 416 LCP registrados por la Red de Linfomas Cutáneos, la MF y sus variantes representaron el 75,7% del total. La edad de presentación varía en un rango de 0 a 90 años, con una media de edad de 57 años y predominio en los varones.

Se manifiesta en la piel durante años o décadas; en las fases avanzadas puede comprometer los ganglios linfáticos y los órganos internos y llevar, incluso, a la muerte. Muchos de los pacientes fallecen por la edad avanzada y por enfermedades intercurrentes no relacionadas con esta patología.

El pronóstico está determinado por la edad y el estadio clínico. Los pacientes con estadios tempranos T1 tienen una expectativa de vida similar a la de la población de control. Ciertos factores intervienen en el pronóstico, como la transformación en células grandes, los niveles elevados de lactato-deshidrogenasa (LDH), el grosor de las placas y la MF foliculotrópica.

4.c.2. Etiología

La etiología se desconoce. Se han implicado factores genéticos o virales (virus del herpes simple, virus de Epstein-Barr); estimulación antigénica crónica y persistente; y posible relación con exposición ambiental u ocupacional a productos químicos, metales, herbicidas y pesticidas, entre otros.

4.c.3. Clínica

Clínicamente la MF se divide en fase macular, en placas y tumoral, aunque es posible que los pacientes presenten simultáneamente más de un tipo de lesión.

a. *Fase macular*: máculas redondeadas u ovals, eritematosas o eritematoescamosas, de contornos bien definidos. Rara vez sus límites son difusos. Se ubican en el tronco y la raíz de los miembros, y el prurito es variable. Menos a menudo son máculas roseoliformes, psoriasiformes o erupciones papulosas o vesiculosas. Esta fase dura años o aun décadas. Suelen asentar en zonas no expuestas al sol, más comúnmente en áreas bajas del tronco y la cadera.

b. *Fase en placas*: infiltración de la piel sana (*de novo*) o de lesiones previas. Se presentan como lesiones sobreelevadas y escamosas bien delimitadas, de color rojo oscuro o violáceo, con un centro deprimido rosado y escamoso que deja recortes de piel sana. Estas lesiones pueden unirse para formar placas más grandes de bordes anulares, arciformes o serpiginosos. A veces se erosionan en el centro.

c. *Fase tumoral*: se instalan gradualmente sobre la piel sana o previamente afectada. Pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, pero sobre todo se localizan en el rostro y miembros, son de color rojo intenso y casi siempre se ulceran. Son de consistencia duroelástica y de superficie lisa.

4.c.4. Histopatología

Lesiones tempranas: infiltrados liquenoides o perivasculariales en la dermis papilar, constituidos por linfocitos e histiocitos. Las lesiones contienen escasas células atípicas pequeñas a medianas, con un núcleo cerebriforme y generalmente son hipercrómicas. En la epidermis las células atípicas, a menudo rodeadas por un halo, están confinadas a nivel basal como células aisladas o con configuración lineal.

Lesiones en placas: epidermotropismo pronunciado. La presencia de microabscesos de Pautrier (agrupamientos de cuatro o más linfocitos atípicos intraepidérmicos no asociados a espongirosis) es muy característica, pero se observa en una minoría de los casos. En la dermis superior exhibe un infiltrado denso con patrón en banda.

Lesiones tumorales: infiltrados dérmicos más difusos y profundos, con pérdida del epidermotropismo. Se observan desde células aumentadas en número, de tamaño variable: pequeñas, medianas o grandes, con núcleo cerebriforme, hasta blastos con núcleo prominente y formas intermedias.

Inmunofenotipo

La MF es un linfoma de células T *helper* de memoria; por lo tanto, es CD3⁺, CD4⁺, CD45RO⁺. El fenotipo

tipo más frecuente de las células neoplásicas es, además, CD2⁺, CD5⁺, CD8⁺, TCR α/β ⁺ y CD30⁻ en ausencia de transformación. Alguna vez puede ser doble positivo CD4⁺/CD8⁺ o doble negativo CD4⁻/CD8⁻, pero se debe tener presente que el fenotipo de las células T no tiene implicaciones en el pronóstico. Con la evolución de la enfermedad, puede producirse la pérdida de algunos de estos antígenos de célula T; CD7 se expresa en un tercio de los casos. Es rara la presencia de CD8 en los adultos. En la infancia y la adolescencia, es más frecuente la expresión de CD8⁺, TIA1⁺, CD2⁺ y CD7⁻. La adquisición evolutiva de CD30 tiene valor pronóstico. Es poco frecuente la expresión de CD56. El patrón funcional de las células neoplásicas es Th2. En los primeros estadios, la inmunohistoquímica no siempre contribuye al diagnóstico, por lo que es imperativa la correlación clínico-patológica.

Genética

El reordenamiento molecular del gen receptor del linfocito T (TCR), que indica la clonalidad, tiene un valor relativo en el diagnóstico, ya que al menos en un 20% de los casos se observan dos o más clones celulares en la piel y, en los estadios iniciales, su estudio es poco sensible. El reordenamiento más frecuente es el de las cadenas α/β del TCR (TCR α/β) y recientemente se comunicó un reordenamiento infrecuente de las cadenas γ/δ (TCR γ/δ). También en ocasiones puede expresarse clonalidad en afecciones no malignas (dermatosis clonales).

Se recomienda seguir el algoritmo propuesto para el diagnóstico de la MF temprana (Tabla 2).

4.c.5. Variantes de la micosis fungoide

Solo se reconocen tres variantes en la clasificación de la WHO 2016 como entidades perfectamente definidas por su clínica e histopatología: la variante foliculotropa, la reticulosis pagetoide y la *cutis laxa* granulomatosa. El resto se comunicaron como casos aislados o pequeñas series. Las múltiples formas clínicas que la MF puede adoptar hacen que se la considere “la gran imitadora”.

Micosis fungoide foliculotropa

Definición: es una de las tres variantes oficialmente reconocidas en la clasificación actual. Se caracteriza por la presencia de un infiltrado linfoide con tropismo por el epitelio folicular, frecuentemente sin componente epidérmico. Tiene compromiso preferencial por las áreas ricas en unidades pilosebáceas, como la cabeza, el cuello y el tronco superior.

Clínica: si bien es más frecuente en los adultos, puede afectar a los niños y los adolescentes. Tiene mayor incidencia en los varones (relación 4:1).

Clínicamente esta variante puede presentar pápulas foliculares agrupadas, placas induradas, lesiones acneiformes similares a comedones o quistes epidérmicos, queratosis folicular, máculas y placas eritematosas y alopecia. Pueden coexistir con lesiones de MF clásica. Algunos pacientes desarrollan mucinorrea (descarga de mucina a través de los orificios foliculares). Los sitios comprometidos con mayor frecuencia son la cabeza, el cuello y la región superior del tórax.

Criterio	Puntaje
Clínica	
Básico: máculas o placas delgadas persistentes o progresivas	
Adicional: 1. Localización en áreas no fotoexpuestas 2. Variación en tamaño/forma 3. Poiquilodermia	Básico + 2 adicionales = 2 puntos Básico + 1 adicional = 1 punto
Histopatología	
Básico: infiltrado linfoide superficial	
Adicional: 1. Epidermotropismo sin espongirosis 2. Atipia linfocitaria	Básico + 2 adicionales = 2 puntos Básico + 1 adicional = 1 punto
Biología molecular: Reordenamiento clonal del TCR	1 punto
Inmunopatología: 1. < 50% de células T CD2 ⁺ , CD3 ⁺ o CD5 ⁺ 2. < 10% de células T CD7 ⁺ 3. Discordancia epidérmica/dérmica de CD2, CD3, CD5 o CD7 (deficiencia confinada a la epidermis)	1 punto por uno o más criterios

TABLA 2: Micosis fungoide temprana, score para el diagnóstico. Requiere un total de 4 puntos. Atipia linfoide: células con núcleo grande hiper cromático y contorno nuclear irregular o cerebriforme.

El prurito es intenso. Suele observarse una infección bacteriana secundaria.

Histopatología: los hallazgos característicos incluyen infiltrados dérmicos de localización perianexial y perivascular con infiltración variable del epitelio folicular por células pequeñas, medianas y, en ocasiones, grandes e hiper cromáticas, con núcleo cerebriforme y respeto de la epidermis (foliculotropismo en vez de epidermotropismo). Con tinción de azul alcian se puede demostrar la presencia de mucina en el epitelio folicular. Puede acompañarse de infiltración del epitelio de la glándula sudorípara ecrina. Puede haber una reacción granulomatosa secundaria por destrucción de los folículos. Es frecuente la transformación en células grandes.

Inmunofenotipo: similar al de la MF clásica. CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻. Es común la expresión de CD30 en las células blásticas.

Pronóstico: en una publicación reciente, Willemze *et al.* estudiaron una cohorte de 203 pacientes con micosis fungoide foliculotropa. Los pacientes con estadio incipiente en placa tuvieron una sobrevida similar a la de los pacientes con MF macular o pápulas foliculares (sobrevida a los 10 años del 71% contra el 80%), mientras que la sobrevida de los pacientes con micosis fungoide foliculotropa histológicamente avanzada en placa fue casi idéntica a la de los pacientes con tumores (sobrevida a los 10 años del 25% contra el 27%). Subsecuentemente, se identificaron tres subgrupos clínicos con una sobrevida significativamente diferente: micosis fungoide foliculotropa limitada cutánea temprana (sobrevida a los 5 años del 92% y a los 10 años, del 72%), micosis fungoide foliculotropa limitada cutánea avanzada (sobrevida a los 5 años del 55% y a los 10 años, del 28%) y micosis fungoide foliculotropa con enfermedad extracutánea (sobrevida a los 5 años del 23% y a los 10 años, del 2%). La edad en el momento del diagnóstico, la transformación en células grandes y la infección bacteriana secundaria fueron factores pronósticos independientes de progresión de la enfermedad o de escasa sobrevida.

Según otros autores, la micosis fungoide foliculotropa debía clasificarse como T3, aunque dado estos nuevos datos, hay que ser cauto y aguardar futuras definiciones a nivel mundial, pues estaría confirmada la existencia de un subgrupo de micosis fungoide foliculotropa de pronóstico favorable.

Tratamiento: los hallazgos histológicos con infiltración folicular parecerían explicar la menor eficacia de las terapias dirigidas a la piel y la necesidad de recurrir a terapias más agresivas o combinadas. Se describen: radioterapia con baño de electrones corporal total, IFN- α , retinoides, PUVA asociado a IFN o a

retinoides (acitretina o bexaroteno). Los pacientes en estadios más avanzados (mayor o igual a IIB) requieren terapias sistémicas más agresivas.

Reticulosis pagetoide

Definición: rara variante reconocida en la clasificación actual, caracterizada por la presencia de máculas o placas localizadas con una proliferación intraepidérmica de células T neoplásicas. También se la conoce como enfermedad de Woringer-Kolopp.

Clínica: se presenta como una placa psoriasisiforme, solitaria o lesiones aisladas, localizadas en las extremidades y lentamente progresivas. Las lesiones pueden ser hiperqueratósicas y verrugosas. En contraposición a la MF clásica, la diseminación extracutánea o la muerte relacionada con la enfermedad son excepcionales.

Histopatología: epidermis hiperplásica con infiltración masiva de células pagetoides atípicas, aisladas o formando nidos. Las células son de tamaño mediano o grande, muchas veces con un núcleo cerebriforme hiper cromático y citoplasma abundante vacuolado. En la dermis superficial se puede ver un infiltrado mixto de linfocitos e histiocitos, pero no contiene células neoplásicas. El Ki-67 tiende a ser alto, superior al 30%.

Inmunofenotipo: pueden presentarse tres patrones inmunofenotípicos: 1) fenotipo T *helper* CD4⁺ (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻); 2) fenotipo T citotóxico CD8⁺ (CD3⁺, CD4⁻, CD8⁺); 3) fenotipo doble negativo (CD3⁺, CD4⁻, CD8⁻). Frecuente expresión de CD30 y CD56 casi siempre negativo.

Inmunogenética: puede detectarse el reordenamiento clonal del TCR.

Tratamiento: esta variante tiene un comportamiento indolente, aunque son frecuentes las recurrencias.

Se recomienda radioterapia o la extirpación quirúrgica, aunque también se describieron otras terapias dirigidas a la piel.

Cutis laxa granulomatosa

Definición: es un subtipo raro de CTCL caracterizado por el desarrollo de piel laxa y péndula localizada en los pliegues. Histológicamente definido por la formación de granulomas con células gigantes y elastólisis.

Clínica: son casi siempre pacientes varones adultos con una relación hombre:mujer de 2.9:1, que comienzan con pequeñas máculas, placas y pápulas eritematovioláceas, de superficie levemente atrófica, con arrugas y descamación fina, asintomáticos, que aumentan gradualmente de tamaño y llevan a la formación de pliegues de piel péndula y laxa. Las lesiones asientan en los grandes pliegues (axila e ingles) y en el abdomen. El compromiso extracutáneo es raro.

Histopatología: se presenta como un infiltrado denso dérmico granulomatoso, con linfocitos atípicos pequeños a medianos, macrófagos y abundantes células gigantes multinucleadas asociadas a destrucción de fibras elásticas, emperipolesis (fagocitosis de linfocitos) y elastofagocitosis. Con la tinción de Verhoeff-Van Gieson se comprueba la pérdida de fibras elásticas en la dermis.

Inmunofenotipo: más frecuente: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, pero puede ser CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺. Las células gigantes son CD68⁺ o Mac387⁺.

Inmunogenética: puede detectarse el reordenamiento clonal del TCR.

Tratamiento: no hay tratamientos específicos para esta variante en particular. La radioterapia y la cirugía pueden ser de utilidad, aunque la experiencia es limitada y la recurrencia es habitual.

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

El resto de las variantes de MF pueden ser clínicas, clinicopatológicas o histopatológicas.

Variantes clínicas de MF: morfología clínica variable, similar histopatología a la forma clásica

- MF hipopigmentada.
- MF eritrodérmica.
- MF ictiosiforme.
- MF palmoplantar (acral).
- MF papilomatosa.
- MF papulosa.
- MF solitaria o unilesional.
- MF invisible.

Variantes clinicopatológicas de MF: morfología clínica variable, hallazgos histopatológicos distintivos:

- MF foliculotropa.
- MF con quistes infundibulares eruptivos.
- MF siringotropa.
- Cutis laxa granulomatosa.
- Reticulosis pagetoide.
- MF poiquilodérmica (poiquilodermia vascular atrófica).
- MF vesicoampollar.
- MF hiperpigmentada.
- MF pigmento-purpúrica.
- MF pustulosa.
- MF vegetante-papilomatosa.
- MF hiperqueratósica-verrugosa.

Variantes histopatológicas de MF: sin equivalentes clínicos conformados, solo pueden diagnosticarse en muestras histopatológicas:

- MF granulomatosa.
- MF intersticial.
- MF con transformación en células grandes.

MF hipopigmentada: afecta a los niños y a pacientes jóvenes y es más frecuente en los fototipos oscuros. Se presenta con máculas o placas hipocrómicas y sin atrofia, por lo habitual extendidas. Estas son asintomáticas o levemente pruriginosas. A veces se acompaña de lesiones de MF clásica. La histopatología y el pronóstico son similares a los de la MF clásica maculosa. Es más frecuente la expresión de CD8.

MF ictiosiforme: lesiones ictiosiformes diseminadas acompañadas de lesiones comedónicas o pápulas foliculares queratósicas localizadas en los miembros. Prurito. Histológicamente tiene ortoqueratosis compacta con hipogranulosis e infiltrado de linfocitos atípicos epidermotropos clásicos. Rara vez, patrón foliculotrópico.

MF palmoplantar: lesiones limitadas, predominante o inicialmente ubicadas en las palmas o las plantas, de presentación clínica variada. Las lesiones pueden extenderse al dorso de pies, manos, dedos, antebrazos o piernas.

MF papulosa: solo presenta pápulas en ausencia de máculas o placas de MF clásica. Estas son estables, no evolucionan en brotes y remisiones ni se ulceran. Los hallazgos histológicos e inmunofenotípicos son similares a los de la MF clásica. CD30 es negativo.

MF invisible: presenta prurito persistente, pero sin lesiones cutáneas y con hallazgos histológicos de MF.

MF siringotropa: infiltrado denso de linfocitos atípicos con marcado tropismo por las glándulas y conductos sudoríparos ecrinos y presencia de siringometaplasia (metaplasia escamosa del epitelio glandular). Puede haber epidermotropismo y afectación folicular. Tiene un curso crónico y un pronóstico favorable. Afecta más a menudo a los varones entre la quinta y la sexta década de la vida. Tiene una expresión clínica similar a la de la MF foliculotropa, con pápulas y placas eritematosas que pueden asociar alopecia y anhidrosis en un tercio de los casos. Se localiza más a menudo en el tronco y los miembros y puede afectar las palmas y las plantas.

MF poiquilodérmica (poiquilodermia vascular atrófica): los pacientes presentan hipopigmentación e hiperpigmentación, xerosis, atrofia y telangiectasias que afectan el tronco y las áreas flexoras. El estudio histopatológico es similar al de la MF clásica, pero también pueden hallarse atrofia epidérmica con aplanamiento de la red de crestas, degeneración vacuolar leve a moderada de la basal, incontinencia de pigmento, melanófagos en la dermis y vasodi-

latación superficial con eritrocitos en los vasos, además de apoptosis de queratinocitos.

MF vesicoampollar: se ve en los adultos mayores sin predominio de sexo. Se presenta con vesicoampollas flácidas o tensas, casi siempre múltiples o hasta generalizadas, sobre la piel sana o sobre las lesiones de la MF clásica. La inmunofluorescencia directa y la indirecta tienen que ser negativas. La histopatología muestra ampollas intraepidérmicas o subepidérmicas asociadas a linfocitos atípicos, epidermotropismo y microabscesos de Pautrier. Parecerían indicar un mal pronóstico.

MF hiperpigmentada: hiperpigmentación difusa de tipo dermatosis cenicienta como única característica, sin asociación a poiquilodermia vascular atrófica o regresión de lesiones preexistentes. Histológicamente presenta abundante melanina en la capa basal y focalmente en la espinosa e incontinenia pigmentaria con abundantes melanófagos y patrón típico de la MF clásica. El inmunofenotipo es CD8⁺.

MF pigmento-purpúrica: lesiones pigmentopurpúricas persistentes. Histopatológicamente tienen infiltrado liqueoide en banda con linfocitos cerebriformes pequeños con siderófagos, eritrocitos extravasados e histiocitos.

MF pustulosa: erupciones pustulosas generalizadas o palmoplantares. Histológicamente presenta infiltrado en banda de linfocitos neoplásicos, epidermotropismo y microabscesos de Pautrier asociados a pústulas subcórneas con linfocitos atípicos, neutrófilos y eosinófilos en su interior.

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

MF hiperqueratósica-verrugosa: placas hiperqueratósicas y verrugosas en la cara y el tronco, acompañadas o no de lesiones de la MF clásica. La histología presenta hallazgos de la MF clásica asociada a papilomatosis, hiperqueratosis, espongiosis y exocitosis epidérmica e infiltrado inflamatorio perivasculador.

MF granulomatosa: es una variante histopatológica. La reacción granulomatosa puede tener diferentes patrones histopatológicos: 1) sarcoidal, 2) de tipo granuloma anular, 3) de tipo granulomatoso con células gigantes multinucleadas, que puede encontrarse en los estudios histopatológicos de los pacientes con varias formas de MF. Es más frecuente la expresión de CD8 que de CD4. La significación clínica y el pronóstico permanecen inciertos, aunque parecen ser peores que los de la MF clásica. Se debe diferenciar de la variante *cutis laxa* granulomatosa por la clínica, y de la foliculotropa.

MF intersticial: rara variante que se asemeja a la forma intersticial del granuloma anular o a una morfea inflama-

toria. Se presenta con máculas, placas o tumores en el tronco o la región proximal de los miembros. En la histología se hallan infiltrados dérmicos intersticiales de linfocitos y aislados histiocitos. La atipia de los linfocitos es mínima o falta. Puede observarse epidermotropismo o depósitos de mucina en la dermis. La ausencia de abundantes plasmocitos e histiocitos en la MF intersticial la distinguen del granuloma anular o de la morfea inflamatoria. En los casos difíciles, los hallazgos característicos de MF en otras lesiones permite el diagnóstico.

MF con transformación en células grandes: las células grandes deben ser más del 25% del infiltrado o formar nódulos, pero rara vez alcanzan el 75% como en el linfoma anaplásico de células grandes. Los tipos celulares pueden ser blástico, inmunoblástico o anaplásico, pero no afectan el pronóstico. La transformación en un linfoma difuso de células grandes es de mal pronóstico, más aún si expresa el antígeno CD30 en menos del 10% de las células o es CD30 negativo. Otras alteraciones del inmunofenotipo en la transformación son: 1) cambio del inmunofenotipo (p. ej., CD4⁺ pasa a CD8⁺ en las células grandes) y 2) aberraciones de linaje: las células grandes pueden coexpresar marcadores B (CD20, PAX5).

4.c.6. Algoritmo diagnóstico

- Confirmación diagnóstica mediante la realización de una biopsia (hematoxilina-eosina, inmunohistoquímica o biología molecular cuando sea necesaria).
- Exámenes complementarios: hemograma con plaquetas, glucemia, perfil hepático, función renal, calcio, colesterol, eritrosedimentación, LDH y serología viral para HIV.
- Ante un paciente con enfermedad localizada (sin compromiso ganglionar), se solicitan radiografía de tórax, ecografía de los grupos ganglionares y ecografía abdominal para descartar adenopatías y organomegalias.
- En caso de enfermedad generalizada (visceromegalias o eritrodérmico) se solicita una tomografía computarizada (TC) de cuello, tórax, abdomen y pelvis con contraste y una fenotipificación de sangre periférica (citometría de flujo). Si no se dispone de este estudio, se debe solicitar un extendido de sangre periférica que debe ser evaluado por un hematólogo experimentado.
- Biopsia de médula ósea: solo ante la presencia de células de Sézary circulantes, compromiso visceral o una alteración hematológica inexplicable.
- Con compromiso ganglionar (clínico o por imágenes): extirpación del ganglio para su estudio histopatológico. Se complementa con una TC de tórax, abdomen y pelvis, o una PET-CT.
- Seguimiento: nueva biopsia ante la progresión de la enfermedad o la sospecha de transformación en

células grandes, nuevos estudios por imágenes y evaluación hematológica

4.c.7. Estadificación

En oncología, el estadio asignado a un paciente con una neoplasia maligna en el momento del diagnóstico inicial es el indicador pronóstico primario y aunque la enfermedad evolucione hacia una remisión parcial, total, recaída

o progresión, el estadio clínico sigue siendo el mismo que al inicio a los fines de la estadificación. En el seguimiento solo se debe constatar o asignar TNMB (Tablas 3, 4 y 5).

4.c.8. Recomendación para el tratamiento de la micosis fungoide

Las opciones de primera y segunda línea se describen en la Tabla 6.

TNMB	Descripción de TNMB
PIEL	
T1	Máculas, pápulas o placas limitadas en < 10% de la superficie corporal T1 a solo mácula T1 b placa ± mácula
T2	Máculas, pápulas o placas limitadas en ≥ 10% de la superficie corporal T2 a solo mácula T2 b placa ± mácula
T3	Uno o más tumores ≥ 1 cm de diámetro
T4	Eritrodermia más del 80% de la superficie corporal
GANGLIO LINFÁTICO	
N0	Sin anomalía clínica de ganglio periférico o central: no se requiere biopsia
N1	Con anomalía clínica de ganglio periférico o central, histológicamente Dutch de grado 1 o 2 o NCI LN ¹⁻²
N 1a	Clon negativo
N 1b	Clon positivo
N2	Con anomalía clínica de ganglio periférico o central, histológicamente Dutch de grado 2 o 2 o NCI LN ³
N 2a	Clon negativo
N 2b	Clon positivo
N3	Con anomalía clínica de ganglio periférico o central, histológicamente Dutch de grado 3-4 o NCI LN ⁴ Clon positivo o negativo
N X	Con anomalía clínica de ganglio periférico o central, sin confirmación histológica
ÓRGANOS	
M0	Sin órganos comprometidos
M1	Compromiso de órganos (con confirmación histológica. Los órganos involucrados deben ser especificados)
SANGRE	
B0	Ausencia de compromiso significativo: ≤ 5% de células de Sézary B0a: clonalidad negativa B0b: clonalidad positiva
B1	Baja carga tumoral en sangre: > 5% de células de Sézary, pero no llena criterios para B2 B1a: clonalidad negativa B1b: clonalidad positiva
B2	Alta carga tumoral: ≥ 1000/μL células de Sézary; clonalidad positiva

TABLA 3: Revisión de la clasificación de la micosis fungoide y el síndrome de Sézary (MF/SS) TNMB. *International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL), European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC) y United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC).*

- Mácula: indica lesión de la piel de cualquier tamaño sin elevación o induración significativa. Consignar presencia/ausencia de hiperpigmentación, escamas, costras o poiquilodermia.
- Placa: indica lesión de la piel de cualquier tamaño que esté elevada o indurada. Hallazgos histopatológicos como foliculotropismo o transformación en células grandes (≥ 25% de células grandes), CD30+ o -; los hallazgos clínicos, como la ulceración, deben ser documentados.
- Tumor: indica un nódulo o lesión sólida de por lo menos 1 cm de diámetro, con evidencia de profundidad o crecimiento vertical. Documentar el número total de lesiones, volumen total de lesiones, tamaño de la lesión más grande y localización. Documentar si hay transformación histopatológica. Se debe realizar inmunohistoquímica con CD30.
- Anormalidad clínica de ganglios periféricos: indica cualquier nódulo periférico palpable que en el examen físico es firme, irregular, agrupado, fijo o de más de 1,5 cm de diámetro. El examen de los grupos ganglionares incluye cervical, supraclavicular, epitroclear, axilar e inguinal. Los nódulos centrales que no son asequibles para el estudio histopatológico no se consideran en la actual clasificación, excepto que se utilicen para establecer N3 por histopatología.
- El compromiso del bazo y el hígado puede diagnosticarse por imágenes.
- La célula de Sézary se define como un linfocito con núcleo cerebriforme e hiperconvoluto. Si el número absoluto de células de Sézary no puede usarse para determinar la carga tumoral B2, entonces puede utilizarse en reemplazo uno de los siguientes criterios modificados de la ISCL junto con un reordenamiento clonal positivo del TCR: a) expansión de células CD4+ o CD3+ con relación CD4/CD8 > 10 o más, b) expansión de células CD4+ con inmunofenotipo anormal, lo cual incluye pérdida de CD7 o CD26.

ISCL/EORTC	Dutch system	NCI-VA
N1	Grado 1: Linfadenopatía dermatopática (LD)	LN0: sin L atípicos LN1: L atípicos ocasionales y aislados (no agrupados) LN2: muchos L atípicos en 3-6 grupos
N2	Grado 2: LD; compromiso temprano de MF (presencia de núcleos cerebriformes > 7,5 µm)	LN3: agregados de L atípicos; arquitectura conservada
N3	Grado 3: Pérdida parcial de la arquitectura; muchas células mononucleares cerebriformes Grado 4: Pérdida completa de la arquitectura	LN4: pérdida de la arquitectura parcial/completa por L atípicos o células francamente neoplásicas

TABLA 4: Homologación de la estadificación del nódulo linfático.

Estadio	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1-2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

TABLA 5: Estadios de la micosis fungoide/síndrome de Sézary.

Estadio	Primera línea	Segunda línea	Comentarios
IA	<ul style="list-style-type: none"> - Conducta expectante - PUVA - Corticosteroides tópicos de clase III-IV - Mostaza nitrogenada/carmustina - UVB/UVB banda estrecha 	<ul style="list-style-type: none"> - Bexaroteno en gel 	
Placa de MF reticulosis pagetoide unilesional	<ul style="list-style-type: none"> - Radioterapia (rayos X suaves o lluvia de electrones, dosis total 30-40 Gy; 2 Gy 5 por semana) 	<ul style="list-style-type: none"> - PUVA tópica - IFN intralesional - Corticosteroides tópicos de clase III-IV - Bexaroteno en gel 	
IB- II A	<ul style="list-style-type: none"> - PUVA - Mostaza nitrogenada/carmustina 	<ul style="list-style-type: none"> - PUVA + IFN - Bexaroteno vía oral 	
IIB	<ul style="list-style-type: none"> - PUVA + IFN y radioterapia a los tumores - Mostaza nitrogenada/carmustina tópica 	<ul style="list-style-type: none"> - Bajas dosis de metotrexato - Bexaroteno por vía oral - Lluvia de electrones cuerpo entero - Denileukin difitox 	Considerar el mantenimiento con PUVA + IFN, bexaroteno
III	<ul style="list-style-type: none"> - PUVA + IFN - Mostaza nitrogenada/ carmustina tópica - Fotoféresis extracorpórea 	<ul style="list-style-type: none"> - Bajas dosis de metotrexato - Bexaroteno por vía oral - Lluvia de electrones cuerpo entero - Clorambucilo/corticosteroides - Vorinostat 	Considerar el mantenimiento con PUVA+ IFN, bexaroteno o fotoféresis
IVA	<ul style="list-style-type: none"> - PUVA + IFN - Fotoféresis extracorpórea (combinada con IFN o metotrexato) 	<ul style="list-style-type: none"> - Bajas dosis de metotrexato - Bexaroteno por vía oral - Lluvia de electrones cuerpo entero - Clorambucilo/corticosteroides - Vorinostat 	Considerar el mantenimiento con PUVA+ IFN, bexaroteno o fotoféresis
IVB	<ul style="list-style-type: none"> - PUVA + IFN - Clorambucilo/corticosteroides - Doxorubicina liposomal - Radioterapia (rayos X suaves para los tumores) 	<ul style="list-style-type: none"> - Bexaroteno por vía oral - Poliquimioterapia CHOP - Gemcitabina - Vorinostat - Alemtuzumab (anti-CD 54) - Mogamulimumab (anti-CCR4) - Bortezomib - Forodesina 	Considerar el mantenimiento con PUVA + IFN o bexaroteno

TABLA 6: Tratamientos de primera y segunda línea de acuerdo con su estadio.

4.d. Síndrome de Sézary

Es la variante agresiva y leucémica del CTCL.

Descrito por el dermatólogo francés Albert Sézary en 1938, se define por la tríada eritrodermia, linfadenopatías generalizadas y células T neoplásicas (células de Sézary) en la sangre periférica (SP). A esta tríada se suma un prurito muy intenso.

El SS corresponde a la expresión leucémica de los CTCL eritrodérmicos caracterizada por numerosas células de Sézary en la piel, la sangre y otros tejidos, con evidencia de clonalidad T, asociada a mal pronóstico. Otros signos clínicos, que no son esenciales para el diagnóstico, incluyen hepatoesplenomegalia, queratodermia, ectropión y alopecia.

Las manifestaciones se desarrollan *de novo*, a veces precedidas por dermatitis inespecíficas pruriginosas. Cada vez más estaría demostrado que la MF eritrodérmica es una entidad diferente del SS, por lo que no se habla en la actualidad acerca de que el SS pueda estar precedido por ella.

Para ser diagnosticado como SS se deben cumplir uno o más de los siguientes criterios de compromiso "leucémico" (B2):

El estadio B2 se define como un reacomodamiento clonal del TCR en la sangre periférica y cualquiera de los siguientes:

- Recuento absoluto de células de Sézary de 1000/mm³ o más
-
- Uno de los dos siguientes criterios:
 - ✓ Índice de CD4/CD8 igual o mayor de 10 por citometría de flujo de sangre periférica.
 - ✓ CD4⁺ CD7⁻ ≥ 40% del total de linfocitos por citometría de flujo de sangre periférica.
 - ✓ CD4⁺ CD26⁻ ≥ 30% del total de linfocitos por citometría de flujo de sangre periférica.

Definición: célula de Sézary: linfocito atípico con núcleo convoluto (muecas y pliegues, cerebriforme), que puede ser pequeño (< 12 μm, es decir, el tamaño de un linfocito normal), grande (> 12 μm) o muy grande (> 14 μm, claramente neoplásica). No es patognomónica de CTCL.

Clínica: se trata de pacientes con eritrodermia exfoliativa, eritema difuso rojo brillante, con manifiesta y fácil descamación, pero de forma característica pueden presentarse islotes simétricos de piel indemne. Se desarrolla *de novo* o como progresión de lesiones eczematoideas preexistentes. En muchos casos se trata de pacientes con dermatitis de larga evolución que, con el tiempo, se transforma en un linfoma. Las linfadenopatías son generalizadas y, si

son palpables y miden más de 15 mm, se recomiendan someterlas a una biopsia. Otros signos y síntomas incluyen fiebre, escalofríos, pérdida de peso, malestar general, insomnio debido a un prurito intolerable, mala homeostasis de la temperatura corporal, facies leonina, hiperqueratosis, descamación y fisuras en las palmas y las plantas, alopecia, ectropión, distrofia ungüeal y edema duro y brillante de los tobillos (que produce dolor al caminar y extrema dificultad con la actividad manual). Estos pacientes se convierten en inválidos cutáneos y quedan muy debilitados por las manifestaciones cutáneas de esta enfermedad mortal.

Histopatología: se observa variabilidad en los hallazgos histológicos, ya que estos pueden no ser diagnósticos y poco más de la mitad de los casos (~ 60%) presentan biopsias diagnósticas. El patrón más frecuente observado en las biopsias diagnósticas es indistinguible del de la MF, con epidermotropismo y se pueden encontrar nidos de Pautrier. Otro patrón diagnóstico más raro consiste en la ausencia de epidermotropismo y un infiltrado en banda con linfocitos atípicos que compromete la dermis papilar y, en ocasiones, también la dermis reticular superior. El infiltrado es de densidad variable; suele componerse de linfocitos pequeños con atipia de bajo grado, a veces mezclados con células grandes, con núcleo indentado o muy convoluto. Generalmente hay acantosis irregular de la epidermis, con paraqueratosis focal. A veces se observa una ligera espongirosis. La dermis papilar contiene melanófagos dispersos y algunas bandas de colágeno engrosadas. Se describieron ocasionales células gigantes. En un tercio de los pacientes la biopsia es inespecífica. Por lo tanto, la biopsia de piel es un método complementario y para el diagnóstico de SS es imperativo el análisis de sangre periférica mediante citometría de flujo, frotis o técnicas biomoleculares que demuestren una población clonal T circulante. El recuento absoluto de células de Sézary debe ser > 1000/mm³.

Microscopia electrónica: las células de Sézary tienen un núcleo convoluto con indentaciones estrechas y profundas. El citoplasma presenta una cierta cantidad de fibrillas.

Inmunofenotipo:

- *Sangre periférica.* El SS es una expansión clonal de células T circulantes fenotípicamente maduras. Por lo tanto, el inmunofenotipo habitual por citometría de flujo es CD2⁺, CD3⁺, CD5⁺, TCR α/β⁺, CD4⁺, CD8⁻ con un marcado incremento de la población CD4 con una relación CD4/CD8 > 10; se

observaron casos infrecuentes con coexpresión de CD4 y CD8, y otros con expresión de CD8 en vez de CD4. También puede haber pérdida de CD2, CD3, CD4 o CD5.

Otra característica es la ausencia de expresión de CD7 en las células T malignas circulantes en un 60-70% de los casos de SS y también pérdida de CD26; por lo tanto, el inmunofenotipo es CD4⁺/CD7⁻ y/o CD4⁺/CD26⁻.

- *Biopsia de piel.* La mayoría de los casos son CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻ y CD7⁻. Puede haber fenotipos aberrantes con pérdida de antígenos pan-T (CD2, CD3, CD5) en dos tercios de los casos. Una relación CD4/CD8 elevada no es tan específica como en SP. Otro marcador positivo en SS es PD-1 y se sugiere que PD-1⁺ > 50% de células T CD4⁺ y CD7⁻ < 20% del infiltrado cutáneo son fuertes orientadores de la enfermedad.

Se han utilizado también, para definir las células T malignas, anticuerpos que reaccionan contra la región variable de las cadenas α o β del TCR (anticuerpos anti-Vα o anti-Vβ).

Genética: se evidencia recomodamiento clonal del TCR α/β⁺. Un criterio diagnóstico importante es la demostración de clonalidad de la célula T en la sangre periférica, que permite la diferenciación entre el SS y las formas benignas reactivas de eritrodermia.

Pronóstico: suele asociarse con una evolución más agresiva que la de la MF. La enfermedad es resistente a la mayoría de los tratamientos, tiene altas recidivas y el pronóstico es casi siempre malo, con una sobrevida de entre 2 y 4 años.

Tratamiento (véase *Tratamiento de la micosis fungoide/síndrome de Sézary*): el tratamiento implica un seguimiento multidisciplinario en el que participen hematooncólogos, dermatólogos y radioterapeutas. Debido a la naturaleza agresiva de la enfermedad, a los tratamientos dirigidos a la piel se agregan modificadores de la respuesta biológica y eventualmente quimioterapia sistémica con el objetivo de mejorar la sobrevida y la duración de la respuesta.

- Fotoféresis extracorpórea: fue aprobada por la FDA para el tratamiento de CTCL y se considera de primera línea contra el SS. En un metanálisis de 19 estudios y más de 400 pacientes en todos los estadios eritrodérmicos, la respuesta global fue del 58% y la RC, del 15%. En el SS la respuesta global fue del 43% y la respuesta completa, del 10%.

- Radioterapia con “baño de electrones”: reduce la carga tumoral cutánea y es una muy buena combinación con la fotoféresis extracorpórea para el mantenimiento.

- Retinoides, IFN y fotoféresis extracorpórea: la triple combinación se utiliza ampliamente en la enfermedad eritrodérmica.

- Quimioterapia sistémica:

- ✓ Monoquimioterapia: metotrexato 15-50 mg semanales.

- ✓ Otros agentes incluyen: doxorubicina, gemcitabina, etopósido, ciclofosfamida y fludarabina.

- ✓ Poli-quimioterapia combinada: está indicada en los estadios III o IV cuando no hay respuesta a otras terapéuticas o como preparación para el trasplante. En la mayoría de los casos la duración de la respuesta es menor de un año y, en muchos pacientes, solo de meses.

Los pacientes presentan un prurito intenso con gran afectación de su calidad de vida. Deben indicarse emolientes y corticosteroides tópicos una o dos veces por día. El uso de pulsos cortos de corticosteroide por vía oral ofrece un alivio rápido de los síntomas. Se deben tener en cuenta los antihistamínicos orales, la gabapentina y la mirtazapina, que pueden ser beneficiosos contra el prurito. La doxepina es un antipruriginoso que ha sido beneficioso de forma consistente y que también ayuda con la depresión.

Otros tratamientos: trasplante de células hematopoyéticas (véase *Tratamiento de la micosis fungoide/síndrome de Sézary*).

4.e. Trastornos linfoproliferativos CD30⁺ cutáneos primarios

El espectro de enfermedades linfoproliferativas CD30⁺ cutáneas incluyen la papulosis linfomatoide (LyP), el linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario (PCALCL) y el espectro de los casos *borderline*. Estos trastornos son la segunda causa más frecuente de CTCL y constituyen un 30% de estos (12% PCALCL y 18% LyP). Actualmente se acepta que la LyP y el PCALCL son los extremos de un espectro de enfermedades que muestran características histológicas e inmunofenotípicas similares, pero difieren en la clínica y la evolución; estos dos últimos son factores decisivos para definir el diagnóstico y el tratamiento. Cuando se utiliza el término *borderline* se hace referencia a los casos en los cuales, a pesar de una cuidadosa correlación clínico-patológica, no se puede realizar la diferenciación definitiva entre la LyP y el PCALCL.

El pronóstico de ambos procesos es muy bueno, incluso, en casos de PCALCL multifocales.

Estrategia diagnóstica para ambas entidades:

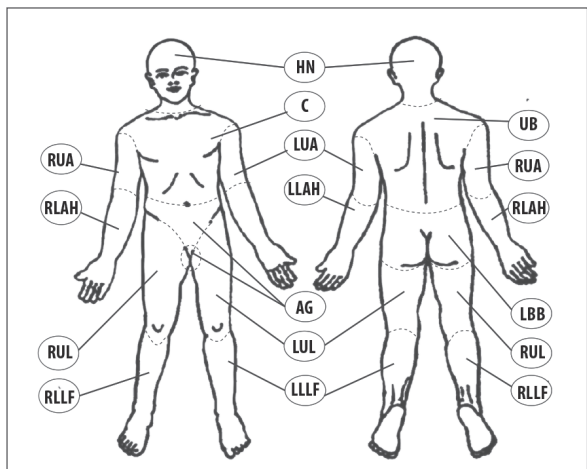
- Características histológicas compatibles.
- Historia:
 - ✓ Evolución por brotes y remisión de lesiones en semanas o meses.
 - ✓ Neoplasias linfoides previas, en especial linfoma de Hodgkin, linfoma de células grandes anaplásicas ganglionar y MF.
 - ✓ Inmunosupresión (HIV, trasplante de órganos u otras condiciones asociadas con terapia inmunosupresora, inmunosupresión asociada a condiciones CD30+).
 - ✓ Síntomas B (fiebre, sudor nocturno, pérdida de peso).
- Examen físico:
 - ✓ Tamaño y número de lesiones.
 - ✓ Máculas o placas indicadoras de MF asociada.
 - ✓ Adenomegalias.
 - ✓ Hepatoesplenomegalia.
- Laboratorio:
 - ✓ Hemograma completo con fórmula.
 - ✓ Bioquímica sanguínea con LDH.
 - ✓ Serología HIV.
 - ✓ Serología HTLV I-II (solo en los individuos de etnias indoamericanas o provenientes de Perú, Bolivia y norte de Brasil) para identificar linfoma/leucemia de células T del adulto, que puede expresar CD30+ en sus células.
- Imágenes:
 - ✓ LyP: radiografía de tórax, ecografía abdominopélvica o TC se las considera opcionales en casos típicos, con ausencia de ganglios palpables y hepatoesplenomegalia, laboratorio normal y ausencia de síntomas B.
 - ✓ PCALCL: TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis con contraste, con PET o no.
- Punción aspirativa de médula ósea:
 - ✓ LyP: no aconsejada en los pacientes con el cuadro típico.
 - ✓ PCALCL: opcional en los pacientes con una lesión solitaria o con procesos sin compromiso extracutáneo en el examen por imágenes. Está indicada en el resto de los casos.
- Biopsia ganglionar: si hay ganglios adenopáticos o si son visibles en el estudio de diagnóstico por imágenes.

La estadificación que se aplica a todos los linfomas cutáneos no MF/SS se muestra en la tabla 7 y en la figura 1.

Las recomendaciones de la ISCL/EORTC para el diagnóstico y seguimiento se resumen en la tabla 8.

T1	Compromiso cutáneo solitario T1a: lesión solitaria < 5 cm diámetro T1b: lesión solitaria > 5 cm diámetro
T2	Compromiso cutáneo regional : múltiples lesiones limitadas a una región anatómica o dos regiones contiguas T2a: toda la enfermedad circunscrita a un área circular < 15 cm diámetro T2b: toda la enfermedad circunscrita a un área circular > 15 cm y < 30 cm de diámetro T2c: toda la enfermedad circunscrita a un área circular > 30 cm de diámetro
T3	Compromiso cutáneo generalizado T3a: múltiples lesiones que comprometen dos regiones no contiguas T3b: múltiples lesiones que comprometen tres o más regiones
N0	Sin compromiso clínico ni patológico de GL
N1	Compromiso de una región linfática periférica que drena un área de compromiso cutáneo actual o previo
N2	Compromiso de dos o más regiones linfáticas periféricas o compromiso de cualquier región linfática que no drena un área de compromiso cutáneo actual o previo
N3	Compromiso de GL centrales
M0	Sin evidencia de enfermedad extracutánea no linfática

TABLA 7: Estadificación ISCL/EORTC para LCP no MF/SS.



HN	Head and neck	RUA	Right upper arm
C	Chest	RLAH	Right lower arm and hand
LUA	Left upper arm	RUL	Right upper leg
LLAH	Left lower arm and hand	RLLF	Right lower leg and feet
AG	Abdominal and genital	UB	Upper back
LUL	Left upper leg	LBB	Lower back and buttock
LLLFF	Left lower leg and feet		

FIGURA 1: Recomendaciones de ISCL/EORTC para la estadificación en LCP no MF/SS.

Historia clínica y examen físico completo:
Laboratorio - Hemograma completo, química sanguínea, LDH - Cuando esté indicado, citometría de flujo de sangre periférica
Imágenes - TC tórax, abdomen y pelvis con contraste sola o con PET corporal total; incluir TC o ecografía de cuello si está indicado clínicamente - PET/CT integrada corporal total (como alternativa a la TC con contraste estándar)
Punción aspirativa de médula ósea y biopsia de médula ósea - Requerido en LCP con comportamiento clínico agresivo o intermedio (WHO/EORTC) - Debe ser considerada en LCP con comportamiento poco agresivo, pero no requerida excepto que esté indicada por otros medios necesarios para la estadificación
Biopsia de ganglio linfático - Escisional o por punción con aguja fina
Estudios adicionales según clínica
TABLA 8: Recomendaciones de ISCL/EORTC para diagnóstico y seguimiento en LCP no MF/SS.

4.e.1. Papulosis linfomatoide

Clínica: pápulas agrupadas o diseminadas, predominantemente en el tronco y los miembros inferiores, menos a menudo en cara, palmas, plantas, cuero cabelludo y genitales, que pueden ser papulonecroticas, papulonodulares o nodulares, en diferentes estadios de evolución, en ocasiones pruriginosas, que regresan de manera espontánea en uno o dos meses y dejan cicatrices varioliformes e hipopigmentación o hiperpigmentación. Las lesiones pueden ser desde escasas hasta más de 100. La enfermedad puede curarse en semanas, años o décadas. El compromiso de la mucosa bucal es raro. Hasta en el 20-25% de los pacientes puede estar precedida, asociada o seguida de otro linfoma cutáneo. Puede aparecer a cualquier edad, pero casi siempre lo hace entre la cuarta y la quinta década de la vida.

Histopatología: se distinguen seis patrones histopatológicos. Varios de ellos pueden presentarse al mismo tiempo en un individuo (Tabla 9).

Crterios histológicos:

1. LyP de tipo A. Infiltrado triangular en cuña con células tumorales CD30⁺ agrupadas o dispersas, entremezcladas con numerosas células inflamatorias, como linfocitos, neutrófilos, eosinófilos e histiocitos. Esta es la presentación histológica más frecuente.

2. LyP de tipo B. Infiltrado epidermotropo de células linfoides atípicas pequeñas a medianas con núcleo cerebriforme que histológicamente remedan MF. Dado el bajo contenido de células grandes, el marcador CD30 suele ser negativo y el fenotipo T es CD4⁺.

3. LyP de tipo C. Playas de linfocitos grandes atípicos CD30⁺ con escasas células inflamatorias reactivas entremezcladas.

4. LyP de tipo D. Infiltrado epidermotropo de linfocitos pequeños a medianos CD8⁺ y CD30⁺ que histológicamente remeda un linfoma de células T citotóxico cutáneo primario epidermotropo agresivo CD8⁺.

5. LyP de tipo E. Infiltrado angiocéntrico de linfocitos pequeños, medianos y grandes atípicos CD30⁺, que invaden la pared de los vasos pequeños y medianos de la dermis y, en menor medida, del tejido celular subcutáneo, frecuentemente asociado a necrosis.

6. LyP de tipo F. Infiltrado perifolicular de células atípicas CD30⁺ con foliculotropismo, con mucinosis folicular o no.

Generalidades del inmunofenotipo:

Las células CD30⁺ expresan CD4⁺ con mayor frecuencia, pero se han observado casos con fenotipos CD8⁺ y CD56⁺. Los casos CD4⁺ también expresan CD45RO. La LyP presenta pérdida variable de los antígenos pan-T (CD 2, 3 y 5).

No obstante, la gran variabilidad histopatológica, es importante tener en cuenta que el curso y el pronóstico no se encuentran influenciados por el fenotipo de los linfocitos atípicos.

Inmunofenotipo: los linfocitos atípicos en la LyP presentan un fenotipo de células T-helper activadas que expresan CD3, CD4, CD30, CD45RO, HLA-DR y CD25. CD8 suele ser negativo y CD30 se expresa consistentemente en los linfocitos atípicos de mediano a gran tamaño, en todos los tipos excepto el B, en el cual la expresión varía dado el bajo contenido de células grandes (0-77%).

Puede observarse una pérdida variable de antígenos pan-T (CD2, CD3, CD5 y CD7) y es común la ausencia de CD7.

En 2010 se propuso la designación de LyP de tipo D para describir una variante inusual caracterizada por la expresión de CD8. A partir de entonces, se describieron más casos con expresión de CD8 correspondientes a otros subtipos distintos del D. Es decir que los subtipos A, B, C y F pueden expresar infrecuentemente un inmunofenotipo CD8. En cambio, los subtipos D y E existen solo con el fenotipo CD8⁺.

El fenotipo CD56⁺ se describió en el 10% de los casos. La expresión de moléculas citotóxicas, como TIA-1 y granzima B, se observó en la mayoría de los casos, incluidas las variantes nuevas.

Las diferencias inmunofenotípicas no influyen en el pronóstico de la LyP.

Excepcionalmente, el bajo contenido de CD30 impide su detección por los métodos de rutina, lo que

Subtipo	Histopatología	Diagnósticos diferenciales
A	Células multinucleadas o de tipo Reed-Sternberg aisladas o agrupadas CD30 ⁺ mezcladas con numerosas células inflamatorias, como histiocitos, linfocitos pequeños, neutrófilos o eosinófilos	1. Linfoma de Hodgkin (primario o secundario cutáneo) 2. MF transformada
B	Es poco frecuente (< 10%). Infiltrado epidermotropo de células atípicas pequeñas con núcleo cerebriforme. Expresión variable del antígeno CD30 (0-77%)	1. MF 2. Linfoma cutáneo γ/δ
C	Población monótona de grupos de células grandes CD30 ⁺ con infiltrado inflamatorio mixto escaso	1. Linfoma de células grandes anaplásico 2. MF transformada 3. Linfoma de células T periférico (primario cutáneo o nodal) 4. Linfoma/leucemia de células T del adulto
D	Epidermotropismo de linfocitos pleomórficos, atípicos, de pequeño a mediano tamaño Puede estar presente un infiltrado perivascular en la dermis profunda o el tejido celular subcutáneo Expresión de CD8 (100%) y CD30 (90%)	1. Reticulosis pagetoide 2. Linfoma cutáneo primario agresivo epidermotropo de células T citotóxico CD8 ⁺ 3. Linfoma cutáneo γ/δ
E	Angioinvasión: infiltrados angiocéntricos y angiodestructivos, de linfocitos CD8 ⁺ y CD30 ⁺ , pleomórficos, la mayoría de tamaño mediano. Oclusión vascular	1. Linfoma de células T/NK extranodal, de tipo nasal 2. Linfoma cutáneo γ/δ 3. Linfoma de células grandes anaplásico (cutáneo primario o sistémico)
F	Infiltrado perifolicular de células atípicas CD30 ⁺ , con foliculotropismo y mucinosis folicular o sin ella	1. MF foliculotrópica

TABLA 9: Variantes histopatológicas de LyP y sus diagnósticos diferenciales.

dificulta el diagnóstico. Este evento, CD30⁺, suele ser más frecuente en las LyP con fenotipo CD8. En estos casos, se recomienda utilizar distintos clones de anticuerpo anti-CD30 y diferentes metodologías técnicas para visualizar el marcador.

Otros antígenos, como PD-1 y MUM1, también pueden estar presentes y, aunque es discutible su valor diagnóstico, pueden ser una herramienta auxiliar para el diagnóstico en los casos CD30⁺.

Genética: el reordenamiento del TCR se detecta en el 22-100% de los casos de LyP y depende de la conservación del tejido (fresco o procesado) y del tipo histológico (número de linfocitos presentes en la biopsia).

Las aberraciones cromosómicas halladas en los linfomas anaplásicos de células grandes sistémicos, como t (2;5) (ALK-NPM) o el reordenamiento clonal de 6p25.3, se hallan ausentes o solo se detectan en una pequeña minoría de los casos de LyP, respectivamente.

Pronóstico: la LyP puede persistir por años e incluso décadas, pero no se asocia a mortalidad *per se*.

Un grupo de pacientes con LyP pueden desarrollar una segunda neoplasia linfoide, en particular MF, linfoma de Hodgkin, PCALCL CD30⁺ cutáneo o sistémico. A ellos se hace referencia como “linfomas

malignos asociados a LyP” y pueden ocurrir antes, durante o después de manifestarse LyP. Su prevalencia en la literatura médica varía ampliamente, con un rango de 0-62%.

Se ha comprobado una relación clonal entre la LyP y el linfoma asociado en algunos casos, lo que indicaría un precursor común para ambas neoplasias o un defecto genético de las células madre como un factor patogénico subyacente.

Hay pocos datos sobre los factores pronósticos en LyP: la edad avanzada, los tipos histológicos B y C, la localización en la cabeza, una mayor frecuencia de recurrencias y la detección de un clon de células T en las lesiones de LyP se vincularon a un pronóstico adverso. En cambio, los tipos histológicos A y D se asociaron a menor riesgo.

Tratamiento: debido al excelente pronóstico, la estrategia de “esperar y observar” puede justificarse en el manejo de la LyP, en especial por la falta de intervenciones terapéuticas que hayan probado modificar el curso de la enfermedad o prevenir el desarrollo de linfomas asociados a LyP.

Si las lesiones son:

- Limitadas o asintomáticas:
 - ✓ observación

- ✓ corticosteroides tópicos
- ✓ fototerapia
- Extendidas, sintomáticas o estigmatizantes:
 - ✓ corticosteroides tópicos
 - ✓ metotrexato (10-35 mg/semana)
 - ✓ fototerapia
 - ✓ retinoides sistémicos
 - ✓ mecloretamina tópica (mostaza nitrogenada) (no disponible en la Argentina)

La quimioterapia multiagente no está indicada en los pacientes con LyP, ya que van seguidas de una rápida recaída de la enfermedad en la gran mayoría de los casos.

Debido al riesgo de segundas neoplasias linfoides, los pacientes deberían ser controlados durante toda la vida, de modo de poderlas detectar y tratar lo antes posible.

4.e.2. Linfoma anaplásico de células grandes CD30⁺ cutáneo primario

Este linfoma se compone de células grandes con citomorfología anaplásica, pleomórfica o inmunoblástica y expresión del antígeno CD30 en más del 75% de las células tumorales. No hay evidencia clínica o historia de LyP, MF u otro tipo de CTCL.

Clínica: afecta principalmente a adultos de 35 a 45 años, con una relación hombre-mujer de 2-3:1, aunque también puede ocurrir en la niñez. Estos tumores son una forma común de linfomas en los pacientes HIV positivos o en inmunosuprimidos trasplantados. La mayoría de los pacientes presentan un tumor o nódulos consistentes, solitarios o agrupados, que a menudo se ulceran y pueden alcanzar varios centímetros de diámetro. Las zonas predilectas son la cabeza, el cuello y los miembros, aunque pueden ubicarse en cualquier parte del cuerpo y comprometer una o varias zonas anatómicas diferentes. En el 20% de los casos la presentación puede ser multifocal. Las lesiones cutáneas pueden evolucionar con resolución parcial o total, como en la LyP, hasta en el 44% de los pacientes. Estos linfomas recaen en la piel en el 39% de los casos. La diseminación extracutánea se ve en el 13% de los pacientes y suele afectar los ganglios linfáticos regionales. Para hacer el diagnóstico clínico de PCALCL es recomendable que se cumplan los siguientes criterios:

1. Lesiones nodulares solitarias, agrupadas, multifocales.
2. Ausencia de evidencia de LyP, MF u otro tipo de CTCL.
3. Ausencia de compromiso extracutáneo evaluado por procedimientos de estadificación.

Histopatología

Criterios histológicos: denso infiltrado nodular dérmico, con compromiso hipodérmico frecuente, compuesto por células cohesivas grandes pleomórficas, anaplásicas o inmunoblásticas. El tipo citológico no influye en la evolución. Pueden verse, además, eosinófilos, neutrófilos y linfocitos reactivos adentro o alrededor de las células neoplásicas. Variantes infrecuentes son: patrón angiocéntrico, sarcomatoide, subcutáneo y variante de células pequeñas.

Inmunofenotipo: CD30⁺ en por lo menos el 75% de las células grandes. CD2⁺, CD4⁺, CD45-RO⁺, CD25⁺. CD3 se expresa en niveles más bajos que en otros CTCL. Menos del 5% son CD8⁺. Hay pérdida variable de CD2, CD5 o CD3. En la mitad de los casos se expresa al menos una proteína citotóxica, como TIA-1, granzima B y perforina. La mayoría de los PCALCL CD30⁺ son de células T o nulas. Es central establecer el diagnóstico diferencial entre el linfoma anaplásico sistémico y el PCALCL CD30⁺ cutáneo primario debido al pronóstico y la terapéutica. A diferencia del linfoma anaplásico sistémico, el PCALCL CD30⁺ cutáneo primario es EMA⁻, ALK⁻ (indicativa de translocación cromosómica específica t [2;5]), CD15⁻ y ACL⁺.

Variantes raras de PCALCL CD30⁺, pero de células B, se identifican en pacientes HIV⁺.

Hay casos limítrofes entre LyP y PCALCL cutáneo primario en los cuales, a pesar de una correlación clínico-patológica cuidadosa, no puede hacerse una distinción definida a la hora del diagnóstico. En la mayoría de los casos, el diagnóstico definitivo se logra con la evolución de la enfermedad a través del seguimiento clínico.

Genética: reordenamiento del gen del TCR en la mayoría de los casos. La translocación (2;5) (p22;q35), característica de los ALCL sistémicos, es rara o falta en las formas cutáneas. Se informó sobre una variante de la t (2;5) en niños con PCALCL CD30⁺ cutáneo primario limitado a la piel y con muy buen pronóstico.

El reordenamiento del locus IRF4/DUSP22 sobre 6p25.3 por FISH se detecta en el 28% de los casos, pero es un marcador específico (99%) para PCALCL CD30⁺ cutáneo primario.

Diagnóstico diferencial: debe plantearse con otros tipos de linfomas cutáneos que pueden expresar CD30:

- CTCL epidermotropos CD8⁺ con fenotipo citotóxico, el linfoma T de tipo paniculitis subcutánea, la reticulosis pagetoide y raros casos de MF.
- 2. Compromiso cutáneo secundario de linfomas CD30⁺ sistémicos o de enfermedad de Hodgkin clásica.

- 3. Linfomas B CD30⁺ (generalmente con EBV⁺ en inmunodeprimidos).

- 4. En los pacientes con antecedentes de MF, considerar MF transformada o PCALCL asociado. La clínica, el inmunofenotipo y el pronóstico difieren en ambas entidades (Tabla 10).

Pronóstico: en general favorable, con un 80-90% de supervivencia a los 5 años. Los pacientes con afectación de los ganglios regionales sin compromiso sistémico tienen similar pronóstico que aquellos con lesiones cutáneas puras. No hay diferencia en la presentación clínica, el comportamiento o el pronóstico entre los pacientes con morfología anaplásica o no anaplásica (pleomórfica o inmunoblástica), o con diferentes edades, sexo, origen étnico, tipo de lesión primaria ni respuesta inicial al tratamiento.

Tratamiento: como en un 25% de los casos remite en forma espontánea, se puede tener una conducta expectante de 4 a 6 semanas.

1. Lesiones solitarias o agrupadas:

- Escisión quirúrgica.
- Radioterapia.
- Ambas.

Si hay remisión completa: observación.

Si es refractario o recurre: repetir el tratamiento inicial siempre y cuando la enfermedad continúe limitada a la piel.

2. Multifocal: alternativas terapéuticas:

- Metotrexato.
- Radioterapia.

- Retinoides sistémicos (bexaroteno).
- Pralatrexato (no se comercializa en la Argentina).
- Brentuximab vedotin.

Si responde: observación.

Si es refractario: tratamiento alternativo.

Si es recurrente: repetir el tratamiento inicial o alternativo.

4.e.3. Lesiones *borderline*

Con este término se designan los casos en los cuales, a pesar de una correlación clínico-patológica cuidadosa, no se puede establecer una distinción definitiva entre LyP y PCALCL en el momento del diagnóstico, sobre todo, cuando la evolución de la enfermedad es corta. No obstante, esta designación hace referencia a un proceso evaluatorio. En general, se arriba al diagnóstico final durante el seguimiento basándose en el comportamiento clínico.

4.f. Linfoma cutáneo de células T subcutáneo (símil paniculitis)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el linfoma de células T subcutáneo (símil paniculitis) como un linfoma de células T citotóxicas que se origina y afecta principalmente el tejido subcutáneo.

Clínica: afecta a individuos en la cuarta década de la vida con predominio femenino 2:1. La enfermedad se caracteriza por presentar placas induradas, nódulos subcutáneos múltiples o tumores, que pueden ulcerarse, de localización habitual en las piernas y menos frecuente en el tronco, simulando una paniculitis. También puede haber síntomas sistémicos, como fiebre, malestar, pérdida de peso y decaimiento. Algunos pacientes pueden desarrollar un síndrome hemofagocítico con citopenia.

Histopatología: la característica histológica de este tipo de linfoma es su localización subcutánea y su patrón de crecimiento usualmente no epidermotopo. El infiltrado neoplásico simula una paniculitis lobular con cariorrexis y necrosis grasa como características prominentes. Las células son de tamaño variado, con núcleos con cromatina densa. Suele ser común hallar adipocitos rodeados por células neoplásicas. Pueden encontrarse histiocitos y eritrofagocitosis. Con la evolución puede afectarse la dermis, en especial en casos de fenotipo γ/δ^+ o CD56⁺. En las etapas iniciales puede faltar la atipia significativa y predominar un infiltrado inflamatorio denso que dificulta el diagnóstico; por lo tanto, ante la sospecha de linfoma se debe efectuar el seguimiento con biopsias repetidas.

Inmunofenotipo: las células tumorales expresan antígenos asociados al linaje T: CD2⁺, CD3⁺, CD5⁺,

Linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario asociado a micosis fungoide	Micosis fungoide transformada
- Edad: adultos jóvenes	- Edad: > 60 años
- Número escaso de lesiones	- Cinco o más lesiones cutáneas
- Localización más frecuente: extremidades	- Localización más frecuente: tronco
- Progresión lenta	- Progresión precoz
- Regresión espontánea	- Ausencia de regresión espontánea
- > 75% células anaplásicas	- Celularidad polimórfica: células cerebriformes pequeñas, células intermedias y células grandes > 25%
- Folliculotropismo ausente	- Folliculotropismo con células cerebriformes pequeñas en un tercio de los casos
- Gal-3 (+)	- Gal-3 (-)
- Perforinas (+)	- Perforinas (-)

TABLA 10: Diagnóstico diferencial del PCALCL asociado a MF con MF transformada.

CD8⁺, CD43⁺, aunque la expresión de CD4 es negativa, y expresan proteínas citotóxicas TIA-1, granzima B y perforina. El fenotipo de receptor de células T α/β (TCR β F1⁺) es mucho más frecuente que el γ/δ (TCR δ -1⁺). Rara vez puede expresar CD56⁺ (α/β ⁺), coexpresión de CD4⁺, CD56⁺ y CD30⁺. Por el pronóstico y la diferencia fenotípica en la clasificación WHO/EORTC solo se incluyen en este grupo los linfomas que expresan TCR α/β ⁺ y se sugiere renombrar los linfomas cutáneos de células T γ/δ como otra entidad.

Genética: hay reordenamiento clonal del TCR en la mayoría de los casos. Algunos casos pueden estar asociados al virus de Epstein-Barr, sobre todo en los pacientes asiáticos, el cual podría tener algún papel en el desarrollo del síndrome hemofagocítico.

Pronóstico: la enfermedad puede evolucionar a dos formas. Una es más habitual: indolente, crónica, lentamente progresiva o, en algunos casos, con remisiones espontáneas (sobrevida a los 5 años del 82%).

Tratamiento: en casos indolentes se recomiendan terapias conservadoras, como la radioterapia localizada, el metotrexato en dosis bajas o los esteroides sistémicos.

4.g. Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal

Es un linfoma principalmente de células NK y, más rara vez, de células T citotóxicas; ambas expresan el antígeno CD56. Se asocia con frecuencia al virus de Epstein-Barr. Después de la cavidad nasal y la nasofaringe, la piel es el segundo sitio de compromiso.

Clínica: cuando afecta la cavidad nasal y la orofaringe, se presenta como un tumor destructivo de la zona centrofacial (antiguamente llamado granuloma letal de la línea media) con tendencia a ulcerarse, que puede confundirse con otros procesos infecciosos o tumorales. En la piel se manifiesta con placas o tumores múltiples, a veces ulcerados, preferentemente en el tronco y los miembros. En ambos casos suelen coexistir síntomas sistémicos, como fiebre, malestar general, pérdida de peso, a veces acompañados del síndrome hemofagocítico. La prevalencia en Occidente es baja y representa el 1,5% de todos los linfomas no Hodgkin. En Asia supone un 2,6-7% del total de los LCP. Afecta principalmente a varones adultos.

Histopatología: se caracteriza por un infiltrado denso localizado en la dermis y a veces en la hipodermis, con un patrón angiocéntrico y angiodestructivo prominente, razón por la cual se suele acompañar de necrosis extensa. Está formado por células pequeñas, medianas o grandes, con núcleos irregulares y citoplasma pálido. Puede observarse epidermotropismo,

así como un infiltrado acompañante compuesto por histiocitos, plasmocitos y eosinófilos.

Inmunofenotipo: las células neoplásicas expresan CD2⁺, CD56⁺, CD3⁺ citoplasmático, pero falta CD3 de superficie, TIA-1⁺, granzima B⁺, perforina⁺ y proteína latente de membrana-1 (LMP-1)⁺. Casi siempre está asociado al virus de Epstein-Barr. La expresión de otros antígenos de células NK maduras, como CD16 y CD57, es variable y, en general, no expresan antígenos asociados a células T, como CD5. En algunos casos puede no expresar CD56. Se observó asimismo la coexpresión de CD30 en algunos linfomas NK, lo cual sería de mejor pronóstico.

Genética: puede encontrarse reordenamiento del TCR en los tumores con fenotipo T citotóxico. En la mayoría de los casos secundarios se encuentra asociación con el virus de Epstein-Barr, sobre todo en la población asiática, pero es menos frecuente en las formas primarias.

Pronóstico: el comportamiento es altamente agresivo, con una supervida media de alrededor de 27 meses cuando el compromiso es solo cutáneo y de 5 meses cuando es extracutáneo. La diseminación a órganos internos, como hígado, bazo, pulmones y tracto gastrointestinal, es común e implica peor pronóstico.

Tratamiento: la poliquimioterapia es el tratamiento de primera línea, con resultados poco alentadores. La presencia de la P-glicoproteína que expresan estos tumores hace que el tratamiento con regímenes de poliquimioterapia habitual (CHOP) sea insuficiente. Recientemente se identificó que L-asparaginasa, metotrexato y los agentes alquilantes podrían ser eficaces. El régimen SMILE (esteroides, metotrexato, ifosfamida, L-asparaginasa y etopósido) es una terapia prometedora, seguido del trasplante alogénico de médula ósea.

4.h. Linfomas cutáneos de células T periféricos no especificados

Representan un grupo heterogéneo de linfomas tanto en la clínica como en la evolución. Es una enfermedad infrecuente, cuyo diagnóstico se realiza excluyendo el de las entidades conocidas hasta el momento. Con la mejor definición de otras entidades, la cantidad de pacientes designados a este grupo ha ido disminuyendo con el tiempo. Dada la heterogeneidad de este tipo de linfomas, establecer pautas de diagnóstico y tratamientos comunes a todos es complicado.

Clínica: los pacientes son casi siempre varones adultos. La presentación es variada y puede haber máculas, placas, tumores y nódulos. Las lesiones pueden ser solitarias o múltiples y pueden afectar cualquier área del cuerpo.

Histopatología: las lesiones cutáneas muestran infiltrados nodulares o difusos, con un número variable de células de mediano o gran tamaño, pleomórficas o similares a inmunoblastos; en raros casos, epidermotropismo. Las células grandes neoplásicas representan más del 30% del total de la población celular.

Inmunofenotipo CD4⁺ aberrante con pérdida variable de marcadores pan-T. CD30⁻ o restringido a pocas células diseminadas. Ocasionalmente CD56⁺. No es común la expresión de proteínas citotóxicas.

Pronóstico: la media de la sobrevida de estos pacientes es de alrededor de 5 años. La presencia de síntomas B, la enfermedad multifocal y la edad avanzada en el momento del diagnóstico son factores predictivos de peor evolución.

Tratamiento: depende de la extensión de la enfermedad. En las lesiones solitarias puede realizarse la escisión quirúrgica. Los casos más avanzados requieren tratamiento agresivo, como la poliquimioterapia y eventualmente puede considerarse el trasplante alogénico de médula ósea.

Dentro de este grupo se identifican variantes más específicas que se desarrollan a continuación.

4.h.1. Linfoma cutáneo de células T epidermotropo, agresivo, CD8⁺ (provisional)

Este linfoma representa menos del 1% de los CTCL, afecta generalmente a hombres de edad avanzada y se caracteriza por una proliferación de linfocitos T citotóxicos CD8⁺ atípicos asociados a un marcado epidermotropismo y a un comportamiento clínico agresivo. Su forma de presentación clínica y la agresividad en su evolución ayudan a diferenciarlo de otros linfomas de fenotipo similar.

Clínica: comienza con placas y nódulos generalizados que rápidamente se ulceran y presenta una costra central, aunque también pueden observarse máculas y placas hiperqueratósicas o pápulas y tumores. Todas estas manifestaciones tienen una rápida progresión. No presenta una topografía típica, aunque suele observarse una acentuación acral. Muchas veces se observan metástasis a sitios poco habituales, como pulmones, testículos, SNC y cavidad bucal (indicador de mal pronóstico), pero no a ganglios linfáticos.

Histopatología: si bien no son características, dos constantes están siempre presentes en grado variable: el epidermotropismo con patrón pagetoide o lineal, que también puede mostrar espongirosis e incluso ampollas intraepidérmicas y necrosis, y un infiltrado de linfocitos atípicos en la dermis con extensión en profundidad con patrón nodular o difuso. Las células neoplásicas presentan positividad siem-

pre para CD8 y generalmente un elevado índice de proliferación (Ki67). En grado variable presentan también positividad para CD3, CD45RA y TIA-1 y a menudo son negativas para CD2, CD5, CD7, CD15, CD56, CD30 y CD45RO. Los principales diagnósticos diferenciales histopatológicos se plantean con MF CD8⁺, LyP CD8⁺ y enfermedad de Woringer-Kolopp.

Tratamiento y pronóstico: son en general de mal pronóstico pese al uso de poliquimioterapia. El trasplante alogénico o autólogo de médula ósea o de células madre es una opción terapéutica para considerar. Por su perfil inmunohistoquímico no deben utilizarse interferones. La sobrevida promedio se ubica entre los 12 y los 32 meses.

4.h.2. Linfoma cutáneo de células T γ/δ

Es el resultado de una proliferación clonal de células T citotóxicas γ/δ maduras y activadas. Corresponde a menos del 1% de los linfomas cutáneos primarios.

Su clínica, diagnóstico y pronóstico no están claramente definidos por su rareza y por haber sido clasificados antes como otro tipo de linfoma cutáneo (la mayoría LCP símil paniculitis γ/δ).

Suele afectar a adultos de mediana edad, sin predilección por sexo. Suele haber síntomas B y LDH aumentada. El síndrome hemofagocítico puede detectarse principalmente en las formas paniculíticas.

Clínica: se presenta como máculas y placas, o múltiples nódulos profundos o subcutáneos que se pueden ulcerar o necrosar. Suele comprometer los miembros en el 75% de los casos y, menos a menudo, el tronco.

Histopatología: puede haber tres patrones en un mismo paciente y en la misma lesión: epidérmico, dérmico y subcutáneo. El patrón epidérmico es variable, desde epidermotropismo hasta un marcado infiltrado de tipo reticulosis pagetoide. El patrón subcutáneo es similar al del linfoma cutáneo de células T subcutáneo símil paniculitis con células adiposas, pero generalmente muestra infiltrado dérmico o epidérmico.

Las células suelen ser grandes, con cromatina densa. Se observan ocasionales células blásticas con núcleo vesiculoso y nucléolo prominente. Son frecuentes las figuras apoptóticas, la necrosis y la angioinvasión.

Inmunofenotipo: CD3⁺, CD2⁺, CD5⁻, CD7^{+/-}, CD56⁺ (especialmente la forma nasal), con fuerte expresión de proteínas citotóxicas (granzima B y perforina), β F1⁻, CD4⁻, CD8⁻; aunque algunos casos pueden ser positivos.

Genética: las células muestran el reordenamiento clonal del TCR δ . El TCR β no se expresa y el EBV es

casi siempre negativo (menos del 8% de los casos son positivos).

Pronóstico: en general es malo, con evolución agresiva y resistencia a la quimioterapia y a la radioterapia, con una supervivencia media de 15 meses. Los pacientes con compromiso del tejido subcutáneo suelen tener peor pronóstico que aquellos con compromiso epidérmico y dérmico. La progresión de la enfermedad se asocia con lesiones ulceradas extensas y la muerte suele ser el resultado de un síndrome hemofagocítico y del compromiso del SNC.

Tratamiento: poli quimioterapia CHOP o derivados. Prednisona, metotrexato, bexaroteno, PUVA, solos o combinados con radioterapia y quimioterapia. Las respuestas en general son de pocos meses, con progresión y muerte.

Se describen trasplantes autólogos, con una respuesta media de 14 meses.

4.h.3. Trastorno linfoproliferativo cutáneo primario de células T pequeñas y medianas pleomórficas CD4⁺ (provisional)

Representa el 2-3% de los linfomas cutáneos primarios. Se define por el predominio de células pequeñas o medianas CD4⁺, sin historia previa de máculas y placas sugestivas de MF.

Clínica: presenta característicamente nódulos o placas solitarias, con menor frecuencia múltiples, de color rojo violáceo, localizados en la cara, el cuello o la mitad superior del cuerpo, de crecimiento rápido.

Histopatología: el infiltrado denso nodular o difuso penetra la dermis con tendencia a la progresión a la hipodermis. Está formado por células pequeñas y medianas con algunas células grandes pleomórficas (que no superan el 30%) y un infiltrado linfocítico reactivo. Si bien puede presentar epidermotropismo focal, este hallazgo es raro.

Inmunofenotipo: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻ y CD30⁻ con pérdida de marcadores pan-T.

Se plantea la expresión de marcadores de linfocito T *helper* folicular (LThf) como CXCL13, CD10, Bcl6, ICOS, PD1. Si bien ninguno de estos marcadores es específico, su expresión conjunta es altamente específica de que el origen de esta neoplasia se encuentra en los LThf. También podría explicar los focos de infiltrado de LB CD20⁺ hallados de forma habitual en este linfoma.

La diferente expresión de NFATc1 (*calcineurin-nuclear factor of activated T cells*) podría ser de ayuda para diferenciarlo de otros linfomas T cutáneos primarios y de los seudolinfomas.

Genética: en la mayoría de los casos (60-70%) se detecta un reordenamiento genético monoclonal en el

gen del TCR (cadena γ o β); no se identificaron anomalías genéticas.

Pronóstico: favorable con tasas de supervivencia a los 5 años de 60-90%, especialmente en los casos con lesiones solitarias o localizadas.

Tratamiento:

- Lesiones solitarias o localizadas: radioterapia o cirugía con márgenes oncológicos.

- Lesiones diseminadas: PUVA + IFN- α , ciclofosfamida. Incluso en casos agresivos con múltiples lesiones se plantea la poli quimioterapia de tipo CHOP.

4.h.4. Linfoma cutáneo primario de células T CD8⁺ acral (provisional)

Este linfoma indolente, incluido recientemente en la Clasificación de la WHO 2016 como entidad provisional, se describió previamente con la denominación de linfoma cutáneo primario de células T-CD8⁺ de la oreja.

Histopatología: presenta un infiltrado dérmico denso y difuso no epidermotropo con zona de Grenz neta, constituido predominantemente por linfocitos pequeños y medianos. Puede observarse un infiltrado reactivo acompañante formado solo por histiocitos y linfocitos, principalmente B. El infiltrado puede comprometer y destruir folículos pilosos y glándulas eccrinas.

Inmunofenotipo: se caracteriza por ser CD3⁺, CD8⁺, CD4⁻, CD7^{+/+}, CD2^{+/+}, CD5^{+/+}, β F1⁺, CD30⁻, CD56⁻, TIA-1⁺, pero negativo para granzima B, y tener bajo índice de proliferación.

Genética: puede tener reordenamiento clonal del TCR.

4.i. Linfoma/Leucemia de células T del adulto

Definición: es una neoplasia de linfocitos T maduros muy agresiva, asociada al virus linfotrópico humano de células T de tipo 1 (HTLV-1), endémico en Japón, África subsahariana, América Central y América del Sur. En la Argentina, se encuentra principalmente en el noroeste del país (Jujuy y Salta). En zonas no endémicas del país afecta a grupos de alto riesgo, como descendientes de inmigrantes de zonas endémicas (Perú y noreste de Brasil), usuarios de drogas intravenosas, trabajadores sexuales, homosexuales, hemofílicos y pacientes con HIV. Actualmente, se calcula que hay 15 a 20 millones de personas infectadas en el mundo.

Las vías de transmisión son la sexual, la sanguínea y la vertical.

La mayoría de los infectados permanecen como portadores asintomáticos y solo una minoría (3-5%) presentan manifestaciones clínicas luego de una latencia prolongada.

Clínica: se presenta en la edad media de la vida, con menor frecuencia en la infancia, en ambos sexos por igual. El período de latencia puede ser de 20 años o más.

Se clasifica en cuatro tipos: aguda, crónica, linfomatoso y latente. Se manifiesta de modo variable con linfadenopatías múltiples, hepatoesplenomegalia, alteraciones hemáticas y compromiso cutáneo.

La piel está comprometida en 43-72% de los casos. Las lesiones no son características; pueden ser específicas (con linfocitos atípicos en la biopsia) o no específicas. Las específicas son polimórficas (máculas y pápulas eritematosas, nódulos y tumores, púrpura, úlceras, vesículas y eritrodermia), múltiples y generalizadas (50%).

Histopatología: la imagen histológica es similar a la observada en la micosis fungoide. Existe un infiltrado con epidermotropismo prominente con presencia de nidos de Pautrier, que en la dermis se dispone en banda superficial. Puede distinguirse de esta por la presencia de abundantes queratinocitos necróticos, así como por el compromiso dérmico profundo, con marcada angiocentricidad, en ocasiones angioinvasión y extensión hacia la hipodermis. Existen células pleomórficas pequeñas, medianas y grandes, con marcada atípica citológica, con núcleos hiper cromáticos, a veces polilobulados o cerebriformes.

Inmunofenotipo: se observa un fenotipo de células T reguladoras con positividad para CD3, CD4, CD25 y FOXP3. Es frecuente la pérdida de CD7 y la expresión de CD30 es variable. Los marcadores citotóxicos (TIA-1, granzima B y perforina) son negativos, así como CD8. Puede ser CD56⁺. A diferencia de la micosis fungoide, la presencia de este marcador está asociada a mal pronóstico. El HTLV-1 es positivo.

Genética: se ha detectado reordenamiento clonal del TCR con integración del DNA de HTLV-1.

Se han detectado múltiples anomalías cromosómicas, pero ninguna es específica.

Diagnóstico de infección por HTLV-1: se realiza por detección de anticuerpos por técnicas altamente sensibles y debe confirmarse por una técnica con alta especificidad, como *Western blot*. Siempre que sea posible, se debe confirmar, mediante técnicas moleculares, la integración del virus en el genoma.

Pronóstico: la forma aguda es de mal pronóstico, con una sobrevida de 3 a 6 meses. La forma linfomatoso tiene poca respuesta al tratamiento y una sobrevida de 10 meses. El pronóstico de la forma crónica se relaciona con la respuesta al tratamiento, con una sobrevida de 24 meses, y en la forma latente la sobrevida varía de meses a varios años.

Tratamiento: la quimioterapia está indicada en los pacientes con las formas agresivas. La zidovudina, el IFN- α 2b, la combinación de AZT e IFN- α muestran regresiones prolongadas. Se describe bexaroteno en bajas dosis combinado con IFN- α 2b. La fototerapia (PUVA) es una opción para las lesiones cutáneas. Se encuentran en estudio anticuerpos monoclonales anti-CCR4 (mogamulizumab) y otros fármacos (bortezomib). El trasplante de médula ósea alogénico y el trasplante de células madre de sangre periférica alogénico (allo-SCT) son tratamientos potencialmente curativos. Se debe considerar la radioterapia paliativa en los pacientes con progresión local y síntomas.

5. LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS B

5.a. Introducción

Los linfomas cutáneos primarios de células B son un grupo heterogéneo de linfomas extranodales de tipo no Hodgkin y representan un 25% del total de los LCP. En nuestro país representan menos del 7% del total de los LCP del registro de pacientes de la Red de Linfomas Cutáneos Primarios.

5.b. Clínica

Son masas tumorales de superficie lisa, sin tendencia a la ulceración, únicas o en escaso número, restringidas a un área anatómica; es importante considerar en las lesiones el tamaño, la velocidad de progresión, la localización y la edad del paciente.

5.c. Histopatología

Existen parámetros histopatológicos que son comunes a todas las variantes de linfomas cutáneos primarios de células B y consisten en infiltrados que respetan la epidermis y la dermis papilar, bien delimitados en su borde, formando hileras de células tumorales, entre haces de colágeno indemne, donde se observa la presencia de células con núcleos atípicos que parecen coalescer, y presencia de mitosis.

Inmunofenotipo: los paneles de marcadores a utilizar son: para células B, CD20, CD79a, Pax5; para células T, CD3, CD5; para células de origen centrofollicular, Bcl6, CD10. Otros marcadores utilizados en los linfomas B son: Bcl2, ciclina D1, MUM-1/IRF-4 (en caso de requerirlo).

Los linfomas cutáneos primarios de células B son monoclonales, lo que se evidencia por el predominio de una de las cadenas livianas κ y λ (relación mayor de 10 a 1).

Genética: estos linfomas no suelen presentar translocaciones genéticas, lo que les confiere buen pronóstico y los diferencia de los sistémicos.

5.d. Estudios complementarios

Rutina de laboratorio:

- LDH.
- Prueba para HIV.
- Citometría de flujo de la sangre periférica (solo en pacientes con linfocitosis).

Imágenes:

- TC con contraste o no.
- Resonancia magnética.
- PET/TC.

Punción aspirativa y biopsia de médula ósea: en pacientes con citopenias o antes de realizar tratamientos sistémicos.

5.e. Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal (MZL)

Sinonimias: Linfoma MALT-SALT, incluye linfoplasmocitoide, plasmocítico, hiperplasia folicular linfoide con células plasmáticas monotípicas, inmunocitoma y plasmocitoma.

La denominación inicial de inmunocitoma, tomada por la EORTC de la clasificación de KIEL por la presunta diferenciación plasmocitoide, corresponde a estos linfomas derivados de la zona marginal del centro germinativo. Presentan una heterogeneidad histológica de células B pequeñas similar a centrocitos, linfoplasmocitoides o células plasmáticas, pero siempre caracterizados por un buen pronóstico. Por tal motivo, y asimilándolos a los tejidos linfoides asociados a las mucosas (MALT), se propuso llamarlos SALT (tejidos linfoides asociados a la piel).

Constituye un 7% de los LCP y se lo ha relacionado con frecuencia con *Borrelia burgdorferi*, transmitida por la picadura de pulga, como factor etiológico. De ahí su habitual localización en las zonas expuestas. La detección de esta bacteria es muy rara en la Argentina.

Clínica: tumores rojos o violáceos, indurados, de superficie lisa, solitarios o múltiples; la ulceración es infrecuente, localizados en el sector proximal de los miembros, los glúteos, el tronco y, menos a menudo, la cabeza. Son de crecimiento lento, pueden extenderse en la piel, pero la sistematización es muy rara y el pronóstico es excelente. En algunos casos, se vio una resolución espontánea, con formación ocasional de anetodermia secundaria. La asociación con una enfermedad autoinmune es infrecuente, pero su aparición sugiere sistematización del linfoma. Se presenta en los varones con mayor frecuencia, con una relación de 2 a 1. La media de edad de aparición es de 55 años. También puede verse en los niños.

Histopatología: el infiltrado dérmico tiene un patrón nodular, perivascular y perianexial, o difuso que

respeto la epidermis. Existe variabilidad celular, representada por células linfoides pequeñas a intermedias, células linfoplasmocitoides, células monocitoides con citoplasma claro abundante y plasmocitos. Los plasmocitos suelen distribuirse en la periferia de la lesión o estar aislados. El infiltrado neoplásico se mezcla con células reactivas pequeñas (linfocitos, histiocitos, eosinófilos y mastocitos) o estructuras foliculares con centros germinales reactivos. Estas características le otorgan un aspecto inflamatorio que plantea el diagnóstico diferencial con las hiperplasias linfoides. Pueden verse células con inclusiones intranucleares (cuerpos de Dutcher) propios de la estirpe B con diferenciación plasmocítica. Solo a veces hay infiltración del epitelio glandular piloso o sudoríparo, lo cual es más habitual en el compromiso secundario originado en los linfomas nodales. Es posible observar colonización de los folículos linfoides reactivos por las células del linfoma.

Variantes: se describen cuatro variantes de acuerdo con el tipo celular predominante: convencional, linfoplasmocítica, plasmocítica y blastoide.

Excepcionalmente se puede ver transformación a linfoma B difuso de células grandes.

Inmunofenotipo: las células B neoplásicas, que pueden ser muy escasas, son: CD20⁺, CD79a⁺, Bcl-2⁺, Bcl-6⁻, CD10⁻, CD5⁻. También pueden expresar CD43⁺, KIM1p⁺. Las células plasmáticas son: CD20⁻, CD138⁺, MUM1/IRF4⁺. Los centros germinales reactivos son: Bcl-6⁺, CD10⁺, Bcl-2⁻. Los marcadores de células foliculares dendríticas, CD21 y CD23, son útiles para demostrar la disrupción de la trama folicular que se observa en la colonización folicular. La monoclonalidad para cadenas livianas κ y λ debe buscarse en los plasmocitos o las células linfoplasmocitoides y es confirmatoria para el diagnóstico.

Genética: se halla reordenamiento clonal del gen de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas. Se describieron dos subtipos de linfoma de la zona marginal: uno con expresión de IgM y otro con expresión de IgG (o IgA o IgE menos frecuentes). En el grupo IgG se observa un infiltrado linfoide de patrón nodular o disperso rico en linfocitos T (CD4 más que CD8) y los folículos reactivos son IgD⁺. Las células B no expresan CXCR3 y el compromiso extracutáneo es raro. El grupo que expresa IgM tiene un predominio de linfocitos B con patrón difuso extenso, expresan CXCR3 y el compromiso extracutáneo no es infrecuente. En este grupo, de haber folículos reactivos, también son IgM⁺. Un tercio de los casos presentan t(14;18)(q32;q21) y comprometen el gen IgH y el gen MALT-1. Con menor frecuencia, pueden encontrarse las translocaciones t(11;18) y (3;14).

Pronóstico: la supervivencia a los 5 años es del 100%.

Tratamiento:

- Lesiones solitarias: radioterapia o extirpación quirúrgica.
- Si se detecta *Borrelia burgdorferi*: antibióticos.
- Lesiones múltiples: clorambucilo sistémico e IFN- α o rituximab sistémicos o intralesionales.

5.f. Linfoma cutáneo primario de células B centrofolicular (FCL)

Es el tipo más común de linfomas cutáneos de células B, corresponde al 60% de estos y al 10% de los LCP. La media de edad de presentación es de 51 años, con un ligero predominio masculino (1,5:1).

Es una neoplasia de células B con propiedades morfológicas e inmunofenotípicas de las células centrofoliculares, compuesta por centroцитos (núcleo denso hendido) y un número variable de centroblastos (núcleo grande no hendido y nucléolo prominente).

Se lo ha asociado con *Borrelia burgdorferi* como factor etiológico en algunos casos (esta asociación se observó en Europa y no en los Estados Unidos). No hay datos de la Argentina.

Clínica: lesiones papuloides, placas o tumores nodulares rojo-violáceos, con frecuencia rodeadas de eritema, sin tendencia a la ulceración. Suelen ser únicas o escasas, localizadas en la cabeza, el cuello y el tronco. Solo el 5% se presentan en las piernas y el 15% son multifocales. Otros términos empleados para denominar este linfoma cuando se localizaba en la región dorsal son reticulohistiocitoma del dorso y linfoma de Crosti.

Histopatología: el patrón de crecimiento puede ser folicular, folicular y difuso, o difuso, sin epidermotropismo, con infiltración profunda hasta el tejido subcutáneo. Los infiltrados están compuestos por centroцитos y centroblastos en proporción variable, según el grado de proliferación, el tamaño y el tiempo de evolución de las lesiones. A diferencia de los linfomas foliculares nodales, el porcentaje de centroblastos no tiene una correlación significativa con el pronóstico. En el patrón folicular, los folículos neoplásicos no presentan la zona del manto y los macrófagos de cuerpo tingible son muy escasos o faltan. En las lesiones precoces y pequeñas hay predominio de células B centrocíticas medianas entremezcladas con numerosas células T reactivas. En las lesiones tumorales evolucionadas predominan las células grandes de tipo centroblasto e inmunoblasto. Pocas veces el linfoma folicular cutáneo puede presentar una variante fusocelular.

Inmunofenotipo: las células neoplásicas expresan CD20⁺, CD79a⁺, PAX5⁺ y Bcl6⁺. Generalmente, Bcl-2

es negativo o débil y solo en una minoría de los casos puede ser positivo. CD10⁻ es variable y suele expresarse solo en el patrón de crecimiento folicular. Los pequeños agrupamientos celulares Bcl-6⁺ o CD10⁺ en el área interfolicular o fuera de la trama folicular dendrítica (CD21⁺) son virtualmente diagnósticos de linfoma folicular. Puede observarse expresión de CD43⁺ y MUM/IRF4 es negativo. El marcador de proliferación ki-67 es de ayuda en el diagnóstico, ya que en los folículos neoplásicos menos del 50% de las células centrogerminales son ki-67⁺, en oposición a los folículos reactivos, donde más del 90% de las células son positivas.

En etapas avanzadas se observa restricción de cadenas de Ig mediante inmunohistoquímica o eventualmente citometría de flujo.

Genética: suele haber ausencia de translocación t(14;18) y, por lo tanto, expresión débil o ausente de la proteína Bcl-2, si bien un tercio de los pacientes pueden presentar la t(14;18) y sobreexpresión de Bcl-2 en los folículos neoplásicos sin que esto cambie el pronóstico de la enfermedad.

Existe reordenamiento clonal del gen de Ig e hipermutación somática de la región variable de cadenas pesadas y livianas del gen de Ig.

Pronóstico: la supervivencia a los 5 años es del 95%. Presenta alta tasa de recurrencias (30-50%), si bien estas suelen estar limitadas a la piel y no cambian el pronóstico. Los tumores que expresen FOXP1 y aquellos localizados en las piernas tendrían peor pronóstico y deberían tratarse de forma más intensiva.

Tratamiento

- Lesiones únicas o escasas localizadas en una o dos regiones anatómicas adyacentes: radioterapia (24-45 Gy) o cirugía escisional. Las recidivas no indican progresión de la enfermedad y pueden ser tratadas de igual forma con radioterapia o cirugía.

- Lesiones múltiples: rituximab; rituximab intralesional; expectante (crecen muy lentamente y algunos presentan regresión espontánea); IFN- α 2a subcutáneo o intralesional; corticosteroides tópicos o intralesionales. En casos de enfermedad avanzada o refractaria: poliquimioterapia (CHOP, R-CHOP).

En los pacientes que presentan infección por *B. burgdorferi* se debe realizar tratamiento antibiótico.

5.g. Linfoma cutáneo primario de células B difuso, de células grandes tipo pierna (PCLBCL-LT)

Clínica: característicamente presenta lesiones de tipo nódulo o tumor, de rápido crecimiento, localizadas en el tercio inferior de uno o ambos miembros in-

feriores; en un 10% de los casos puede involucrar otro sitio anatómico diferente de las piernas.

Afecta de preferencia a mujeres de más de 70 años, con una relación mujer/hombre de 3-4/1.

La diseminación extracutánea es común lo cual, a diferencia del linfoma cutáneo centrofolicular, le confiere un peor pronóstico.

Etiología: desconocida.

Histopatología: este tipo de linfomas se caracteriza por presentar un infiltrado denso difuso de células grandes redondas con alta actividad mitótica compuesto por centroblastos e inmunoblastos, con nucléolo prominente. El infiltrado respeta generalmente la epidermis, compromete la dermis y puede profundizar hasta el tejido celular subcutáneo. Rara vez puede tener un patrón angioinvasivo o esclerosante o epidermotropo o “en cielo estrellado”, este último con abundantes macrófagos de cuerpo tingible.

Inmunofenotipo: las células neoplásicas presentan un inmunofenotipo diagnóstico CD20⁺, CD79a⁺, Pax-5⁺ que incluye la positividad de Bcl2 y MUM1. Bcl-6 es variable, pero a menudo es positivo, y CD10 es negativo.

Otros marcadores utilizables son FOXP1⁺ e IgM⁺. Ki-67 es positivo en más del 80% de las células.

Genética: presenta translocación de MYC (43% de los casos) y de Bcl-6 (36%). Muchos casos muestran reordenamiento del gen de IgH, que es monoclonal para las inmunoglobulinas de superficie y citoplasmáticas. Las mutaciones en el gen MYD88 (proteína adaptadora comprometida en las vías de señalización) son frecuentes en el linfoma cutáneo primario B difuso de células grandes tipo pierna y lo distinguen del linfoma folicular. Hay sobreexpresión del protooncogén cMYC y del factor de transcripción Oct-2, ambos asociados a proliferación celular. El perfil de expresión génica corresponde a células B activadas (ABC): alto MUM-1/IRF4, Oct-2 y FOX-P1, similar al linfoma de células grandes B nodal y estas alteraciones sugieren una activación constitutiva de la vía Nf-κ que tendría un papel patogénico.

Pronóstico: la sobrevida aproximada a los 5 años es del 50%. Si presenta cambios citogenéticos (translocación c-myc), la sobrevida es menor, al igual que la presencia de lesiones múltiples o que involucren ambas piernas.

Tratamiento:

- Lesión solitaria o localizada: terapia de inicio: R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) más radioterapia. Recidivas: R-CHOP, rituximab.

- Lesiones generalizadas: terapia de inicio: R-CHOP con radioterapia o no. Recidivas: radioterapia paliativa. Radioinmunoterapia.

5.h. Linfoma cutáneo primario de células B difuso, de células grandes tipo otros

El término se refiere a casos raros de linfomas B de células grandes cutáneos que no pertenecen al PCLB-CL-LT o al grupo de los FCL cutáneos primarios

Son linfomas morfológica y citológicamente similares al grupo anterior, pero difieren en el fenotipo. Incluyen variantes morfológicas, como: anaplásico, plasmoblástico o el linfoma B de células grandes rico en células T, los cuales tienen fenotipos diferentes.

El **linfoma plasmoblástico**, entidad poco frecuente, suele presentarse en pacientes inmunosuprimidos. La histopatología exhibe un infiltrado de células blastoides monomorfas similares a inmunoblastos, con núcleo excéntrico y nucléolo central prominente o plasmoblastos más diferenciados. El inmunofenotipo es CD138⁺, CD38⁺ y MUM-1⁺, CD20⁻, PAX-5⁻. Puede expresar CD79a, EMA, CD30. El índice de proliferación determinado con Ki-67 es > 95%. Presentan reordenamiento del gen de Ig y la mitad de los casos muestran reordenamiento con amplificación del gen MYC y consecuente sobreexpresión de la proteína por inmunohistoquímica. Se describen dos variantes: una con inmunofenotipo plasmoblástico y otra con inmunofenotipo defectivo EBV⁺ originados en la cavidad bucal y asociados al HIV.

El **linfoma B de células grandes rico en células T** es un linfoma de baja frecuencia caracterizado por su riqueza en células pequeñas fenotipo T que predomina (75-80%) sobre las células blásticas, las cuales son escasas, con morfología de inmunoblasto, pero núcleo lobulado y, a veces, de aspecto sternbergoides. También se mezclan abundantes histiocitos. Se asocia a proliferación vascular y algunos a angiocentrismo. Los que presentan una exagerada población T reactiva tienen mejor pronóstico. El inmunofenotipo de las células blásticas es CD20⁺, Bcl-6⁺, CD30⁻. Ki-67⁺ resalta las células grandes sobre el fondo reactivo. Los linfocitos reactivos tienen inmunofenotipo T *helper*. A nivel genético muestran reordenamiento clonal del gen de Ig, pero es difícil de demostrar, dada la escasez de células neoplásicas.

Algunos casos raros de linfoma cutáneo primario de células B grandes intravascular también son incluidos bajo esta categoría.

5.h.1. Linfoma cutáneo primario de células B de células grandes intravascular

El linfoma B de células grandes intravascular es una variedad rara bien definida de linfomas cutáneos B de células grandes, con una frecuencia de aparición me-

nor de un caso por millón. La edad de presentación es entre los 60 y los 80 años, con ligero predominio por el sexo masculino. Afectan preferentemente el SNC, los pulmones y la piel, aunque se observaron casos solo cutáneos, que tendrían mejor pronóstico (56% contra 22% a los 3 años).

Se caracterizan por la acumulación de células B de gran tamaño con localización intravascular, que ocluyen los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre, y de órganos como la piel, el SNC, el pulmón, el hígado, la glándula suprarrenal y el riñón.

Las lesiones en la piel están presentes en un 50% de los pacientes y son heterogéneas: nódulos o placas de color violáceo que simulan una paniculitis; lesiones hemorrágicas, ulceradas y necróticas localizadas en el tronco, el abdomen y los miembros inferiores. Puede haber un edema de tipo “piel de naranja” en la zona afectada. El paciente presenta síntomas B. Habitualmente sin adenomegalias.

Histopatología: se aprecian en la dermis y la hipodermis vasos sanguíneos pequeños y medianos dilatados, ocupados por una proliferación neoplásica de células linfoides grandes, con escaso citoplasma, núcleos vesiculosos y nucléolos prominentes y elevada actividad mitótica, que pueden llevar a la oclusión vascular de vénulas, capilares y arteriolas. En el 20% de los casos se ven acúmulos extravasculares de células atípicas. Esta neoplasia se describió comprometiendo hemangiomas y, muy rara vez, sarcomas de Kaposi.

Inmunofenotipo: el inmunofenotipo es CD20⁺, CD79a⁺. La mayoría son Bcl-2⁺ sin t (14:18) y MUM-1⁺. Una minoría de casos pueden tener coexpresión de CD10, CD5 y Bcl-6. Los marcadores de endotelio, como CD31 o CD34, realzan la localización intravascular.

Genética: presentan monoclonalidad de las Ig de superficie.

Este linfoma debe diferenciarse de la angioendoteliomatosis reactiva y de los casos raros de proliferación intravascular benigna de blastos linfoides con fenotipo T, la cual está confinada a los vasos linfáticos, a diferencia del linfoma intravascular, que ocupa los vasos sanguíneos.

Laboratorio: anemia, eritrosedimentación, LDH y β2-microglobulina elevadas.

Tratamiento: rituximab y CHOP; si remite en el primer ciclo, trasplante de médula ósea.

6. LINFOMAS CUTÁNEOS EN LA INFANCIA

Los linfomas no Hodgkin (LNH) constituyen la tercera neoplasia más frecuente de la infancia y, en ge-

neral, se observan entre los 5 y los 15 años, con ligero predominio en los varones (3:1). La piel es el sitio de afectación extranodal más frecuente después del tracto gastrointestinal.

La afección cutánea suele ser consecuencia de la extensión secundaria de un linfoma ganglionar o extraganglionar conocido y solo rara vez se observan como LCP. Se estima que dos tercios de los LCP en la infancia son CTCL y que 0,5-5% del total de CTCL se desarrollarían en los niños.

6.a. Micosis fungoide infantil

La MF infantil representa el 5-16% del total de los pacientes con MF aunque, de acuerdo con las publicaciones, hay grandes variaciones en los porcentajes. La incidencia aproximada antes de los 20 años es de 0,05 por 100.000 habitantes por año y el CTCL es más frecuente en los niños. Hasta el 65% de todos los linfomas cutáneos en la niñez corresponden a esta entidad. La mayor incidencia estaría dada entre los 10 y los 12 años y se observa una predilección por el sexo masculino.

Si bien la MF clásica sigue siendo la forma más frecuente, dos formas clínicas son características de la infancia: MF hipopigmentada (descrita en el punto 4.c.5) y MF símil pitiriasis liquenoide (PL). Asimismo, puede coexistir con lesiones de papulosis linfomatoide (18%) o ser precedida por estas.

MF símil pitiriasis liquenoide: la MF puede estar asociada, precedida o simular lesiones de pitiriasis liquenoide crónica. La relación entre la PL y los CTCL es aún controvertida. Históricamente, la PL se ha interpretado como un trastorno sin potencial maligno. Sin embargo, desde hace algunos años este concepto se ha revisado debido a la aparición de diversas publicaciones que describen a pacientes con PL que evolucionaron a cuadros de linfomas cutáneos de células T a lo largo de los años. Más aún, Ko *et ál.* describieron, en el año 2000, 3 casos de niños con lesiones clínicamente compatibles con pitiriasis liquenoide, pero con hallazgos histopatológicos de MF, y denominaron este cuadro “MF símil pitiriasis liquenoide”.

El diagnóstico clínico de MF en la infancia es difícil de realizar, dados la baja frecuencia de aparición de esta entidad, el bajo grado de sospecha por parte de los médicos y la multiplicidad de diagnósticos diferenciales que deben tenerse en cuenta. El tiempo promedio de evolución hasta el momento del diagnóstico es de alrededor de 3 años. La demora en el diagnóstico es más acentuada en la franja de 0 a 3 años, y se debería a la baja incidencia en este grupo etario y a la clínica similar a otras dermatosis crónicas frecuentes en la infancia, so-

bre todo en las formas hipopigmentadas, como vitíligo, pitiriasis alba y liquen escleroso y atrófico.

En la actualidad se utiliza la misma estadificación y se debe calcular la superficie corporal afectada utilizando el *Severity-Weighted Assessment Tool* (SWAT) modificado, al igual que en el adulto.

La mayoría de los pacientes con MF juvenil se presentan en el estadio IA y IB; por lo tanto, tienen un excelente pronóstico, con un índice de supervivencia similar al de la población general.

El tratamiento depende de la extensión y del impacto de los síntomas en la calidad de vida del paciente. Si bien el tratamiento es similar al de los adultos de acuerdo con el estadio clínico, en los niños debe ser conservador. Dado que la MF tiene una evolución crónica, es necesario considerar los efectos a largo plazo que pueden tener determinados tratamientos y no adelantarse en las opciones terapéuticas.

El pronóstico de la MF en la infancia suele ser bueno, con un curso clínico indolente y sin compromiso sistémico en la mayoría de los casos.

En la niñez no hay demasiados estudios sobre la evolución a largo plazo de estos pacientes; sin embargo, se observó que la recurrencia luego del tratamiento es frecuente. Algunos autores hablan de un peor pronóstico, pero la gran mayoría concuerda en que la evolución sería igual o, incluso, mejor que en la forma adulta.

6.b. Trastorno linfoproliferativo cutáneo de células T similar hidroa vacciniiforme

Entre los trastornos linfoproliferativos asociados a EBV⁺ en la infancia, esta variante similar hidroa vacciniiforme es el más frecuente. Afecta de preferencia a los niños casi exclusivamente en América Latina (Perú, Bolivia, México, Guatemala) y Asia. La media de edad de presentación es a los 10 años.

Clínica: la enfermedad recuerda al hidroa vacciniiforme, un trastorno fotosensible de etiología desconocida que se caracteriza por una erupción papulovesicular en sitios fotoexpuestos, a menudo con actividad estacional, sin alteraciones del laboratorio, que se resuelve en la vida adulta. A diferencia de esta entidad, el linfoma similar hidroa vacciniiforme no está inducido por el sol y las lesiones pueden presentarse tanto en zonas fotoexpuestas como en zonas cubiertas y suelen tener una severidad mayor, con edema, ampollas, úlceras, costras y cicatrices, y edema facial. En ocasiones, se observa una mejoría espontánea temporaria, pero luego las lesiones progresan y se acompañan de otros síntomas, como hipersensibilidad a las picaduras de insecto, fiebre, astenia, anorexia, linfadenopatías,

hepatoesplenomegalia y alteraciones del laboratorio. También se describe el síndrome hemofagocítico, como cabría esperar debido a su estrecha relación con el EBV. El pronóstico en los casos asociados al síndrome es desfavorable.

En estos pacientes, el EBV puede ser detectado en un alto porcentaje de células afectadas mediante la hibridación *in situ* (EBER) para la identificación de transcriptos del virus en la piel y por medición de la carga viral en la sangre y títulos anormales de anticuerpos para EBV.

Histopatología: degeneración reticular y vesículas espongióticas intraepidérmicas. El infiltrado linfoide es predominantemente dérmico, pero puede infiltrar hasta el tejido subcutáneo, de localización perivascular y perianexial con frecuente angiodestrucción, con úlceras en la superficie.

Si bien la intensidad y la atipia de los linfocitos varían, casi siempre son pequeños o medianos.

Inmunofenotipo: las células tienen un perfil citotóxico frecuentemente CD8⁺ y un tercio de los casos muestran fenotipo NK con expresión de CD56 con expansión clonal T γ/δ en la sangre periférica.

Se observa expresión de CD30 en las células T EBV⁺.

Genética: presentan reordenamiento clonal del receptor T, el cual es negativo en los casos que se originan en las células NK.

Por hibridación *in situ* se determina la presencia del virus de Epstein-Barr a nivel nuclear; la expresión de LMP-1 por inmunohistoquímica es negativa.

Tratamiento: no hay un tratamiento específico contra este tipo de linfoma. En los pacientes que presentan solo afectación cutánea, actualmente se sugieren tratamientos más conservadores (talidomida, corticosteroides, metotrexato) debido a que su curso es crónico y un tratamiento agresivo en estas etapas podría ser un factor pronóstico negativo en cuanto a su evolución. La poliquimioterapia es el tratamiento de elección si hay compromiso sistémico.

El pronóstico es sombrío en la mayoría de los casos publicados.

7. TRATAMIENTO DE LA MICOSIS FUNGOIDE/SÍNDROME DE SÉZARY

7.a. Tratamientos dirigidos a la piel

Indicados para el compromiso cutáneo localizado o limitado.

7.a.1. Corticosteroides tópicos

Inducen la apoptosis de células T malignas y se los utiliza con frecuencia en MF tempranas y como tera-

pia adyuvante en casos avanzados. Se recomienda utilizar los de alta potencia como el **clobetasol al 0,05%** (tener en cuenta las consideraciones generales para el manejo de los corticosteroides tópicos): estadios IA-IB-IIB: respuesta global (RG) > 80%. Respuesta completa (RC) 63% para las formas T1 y 25% para los T2. Los períodos de remisión son cortos cuando se interrumpe el tratamiento; se sugieren tratamientos prolongados. Disminuyen el eritema, la descamación y el prurito en los CTCL eritrodérmicos. Los efectos adversos con su uso prolongado son atrofia cutánea, hipopigmentación, estrías y potencial absorción sistémica.

7.a.2. Retinoides tópicos

Bexaroteno al 1% en gel (no se comercializa en la Argentina). Es un componente sintético de tipo retinoide capaz de unirse al receptor RXR e influir en las vías relacionadas con la proliferación, diferenciación celular y apoptosis. Aprobado por la FDA para el tratamiento de las MF tempranas. Se comienza la primera semana día por medio, la segunda semana una vez diaria; se puede incrementar la frecuencia de aplicación hasta cuatro veces por día, según la tolerancia. Las respuestas se observan después de un promedio de 20 semanas de tratamiento.

Efectos adversos: dermatitis hasta en un 70% de los pacientes; en tal caso se aconseja reducir la dosis o complementar con corticosteroides tópicos.

Tazaroteno al 0,1% en gel. Retinoide tópico que actúa sobre el receptor de ácido retinoide (RAR). Produce respuesta en el 58% de los pacientes con enfermedad limitada o estable. Puede causar irritación local.

7.a.3. Quimioterapia tópica

Mostaza nitrogenada solución acuosa (no se comercializa en la Argentina): es un agente alquilante aprobado en 2013 por la FDA para el tratamiento de las MF tempranas (IA-IB). Tiene alta efectividad en los estadios IA a III (RC de 63-75%). Es eficaz en concentraciones de 0,01 a 0,02% en solución acuosa o base oleosa. Se aplica una vez por día hasta 2-3 meses luego de lograr la RC. Los períodos de remisión son cortos y el mantenimiento a largo plazo no ha demostrado disminuir la recaída. Puede aplicarse en forma corporal total, excepto en los genitales. La tolerabilidad es regular (sensibilidad): el principal efecto adverso es la dermatitis por contacto, que es menos frecuente con la formulación en base oleosa (< 10%). Hay un bajo riesgo (1-5%) de desarrollar cáncer de piel no melanoma, especialmente si se realiza radioterapia o fototerapia concomitante.

BCNU tópica (carmustina, no se comercializa en la Argentina): la RG es del 98% con RC del 86%.

Se utiliza diariamente o en días alternos. Se prepara en dosis de 10 mg en 60 ml de alcohol al 95% o en cremas al 20-40%. Puede aplicarse en forma corporal total, excepto en los pliegues y los genitales. Se tolera mejor que la mostaza nitrogenada, pero puede producir supresión de médula ósea y telangiectasias en los sitios de aplicación con el tratamiento prolongado (3-5%). Requiere hemogramas frecuentes y solo puede utilizarse por períodos cortos.

Imiquimod al 5% en crema: es un inmunomodulador con efecto antitumoral y antiviral que actúa a nivel de la inmunidad local, aumenta la producción de IFN- α y la activación de LT, lo cual incrementa la actividad de las células NK, el factor de necrosis tumoral y las células presentadoras de antígenos. La experiencia en MF es poca y se basa en comunicaciones de series de casos. Se utiliza en la MF localizada como monoterapia o terapia combinada; la frecuencia de aplicación varía entre tres y cinco veces por semana durante meses, con control periódico. Se propone como alternativa terapéutica local para el tratamiento de la MF IA.

7.a.4. Fototerapia y fotoquimioterapia ultravioleta (PUVA)

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

PUVA: utiliza la longitud de onda comprendida entre 320 y 400 nm. Nivel de evidencia II-1. Se emplea UVA asociado a psoralenos. Actualmente en la Argentina se cuenta solo con el 8-metoxipsoraleno que se suministra por vía oral en dosis de 0,4-0,6 mg/kg entre una hora y media y dos horas antes de la exposición a UVA, y es recomendable ingerirlo con los alimentos. Durante el día de la aplicación, debe indicarse protección ocular con lentes para UVA y fotoprotección posterior al tratamiento.

Alta efectividad como monoterapia en MF estadios IA, IIA, IB y LyP. Se estiman remisiones del 85% en los estadios IA y IIA.

En todos los estadios puede utilizarse en esquemas asociado con retinoides (re-PUVA con acitretina o bexaroteno), IFN o IFN más retinoides o fotoféresis extracorpórea.

Los efectos adversos asociados al tratamiento con el psoraleno son: intolerancia gastrointestinal, cefaleas, mareos, prurito, fotofobia, eritema o quemadura, y reactivación del herpes simple. En forma mediata, la dosis de UVA acumulada se asocia a fotodaño crónico y carcinogénesis al superar las 250 sesiones acumuladas, según los estudios en pacientes con psoriasis (cáncer de piel no melanoma, especialmente carcinoma de células escamosas).

La expectativa de remisión es más prolongada que con UVB y se prefiere en los pacientes que han tenido remisiones breves con los tratamientos previos.

Se podría considerar como recurso para extender el período de remisión posterior a la radioterapia con electrones.

El PUVA tópico (8-metoxipsoraleno en crema, ungüento o loción, en concentraciones de 0,01 a 0,1%) puede ser una opción en las lesiones únicas o refractarias a otros tratamientos. No hay una formulación en la Argentina.

UVB de banda angosta: longitud de onda entre 311 y 313 nm. Nivel de evidencia II-2, prácticamente reemplazó a UVB total o de banda ancha porque tiene un menor efecto eritematogénico y es más segura, incluso, que PUVA.

Alta eficacia como monoterapia en CTCL estadios IA, IB y IIA. En todos los estadios puede utilizarse en esquemas asociados con retinoides (re-UVB con acitretina o bexaroteno), IFN o IFN con retinoides y fotoféresis extracorpórea.

En las placas finas o máculas la eficacia de UVB de banda angosta es similar a PUVA.

Hasta el momento, no hay evidencia de carcinogénesis y es de preferencia en los niños y jóvenes, cuadros recientes, estadios IA-IB, embarazadas y período de lactancia, insuficiencia hepática severa e intolerancia marcada a los psoralenos.

Los eventuales efectos adversos durante el tratamiento consisten en prurito, eritema, quemadura, fototoxicidad farmacológica (por medicamentos asociados), reactivación del herpes simple y cambios pigmentarios.

Generalidades y recomendaciones para PUVA y UVB de banda angosta en CTCL

Contraindicaciones absolutas: lupus eritematoso, dermatomiositis y enfermedad mixta del tejido conjuntivo, porfirias, xeroderma pigmentoso, melanoma.

Se desaconseja el uso de PUVA durante el embarazo y la lactancia.

Si bien hay una alta expectativa de remisión de las lesiones en los estadios iniciales de MF y LyP, pueden utilizarse como terapia paliativa en esquemas combinados en estadios más avanzados de MF o en otros CTCL, especialmente por su acción para reducir el prurito.

En los cuadros que presenten remisiones cortas, respuesta lenta o ausencia de esta en una etapa considerable del tratamiento con UVB de banda angosta, puede plantearse una inducción con PUVA y mantenimiento luego con UVB de banda angosta para controlar la acumulación de dosis de PUVA.

También ante la falta de respuesta adecuada inicial con UVB de banda angosta o con PUVA, puede plantearse la combinación con agentes tópicos o sistémicos en esa etapa del tratamiento.

Las placas más gruesas y las formas foliculotropas responderían mejor a PUVA que a UVB de banda angosta. Durante la primera etapa de tratamiento con fototerapia, pueden evidenciarse lesiones, hasta el momento no evidentes, mediante eritema o pigmentación.

La expectativa en cuanto a la cantidad de sesiones para lograr una respuesta adecuada estaría entre las 30 y las 60 sesiones promedio y con una frecuencia que varía entre dos y cuatro veces por semana, dependiendo muchas veces del grado de infiltración de las lesiones. Se ha visto que tres sesiones en comparación con dos por semana aumentan la velocidad de la respuesta, pero no su porcentaje final. No hay consenso sobre el mantenimiento, la necesidad para prolongar los períodos de remisión, la frecuencia y la acumulación de sesiones. Se deja a consideración del médico tratante en función de la evolución de cada paciente. En el caso de PUVA, es necesario tener en cuenta la acumulación de sesiones y la relación riesgo/beneficio.

Si no es posible acceder a los centros de fototerapia (distancia, discapacidad), puede considerarse el uso de una unidad domiciliaria.

Todos los pacientes que ingresan en un esquema de fototerapia deben recibir una adecuada fotoeducación.

Los linfomas B no responden a estas metodologías.

Fototerapia UVA 1 (longitud de onda comprendida entre 340 y 360 nm): en la Argentina se cuenta con muy pocos aparatos. Debido a la mayor penetrancia que el PUVA y al efecto selectivo sobre los linfocitos atípicos, se propone como una opción efectiva. Aún se cuenta con poca evidencia.

Láser de excímero: emite radiación ultravioleta solo en la banda de 308 nm.

Se puede indicar en la MF temprana, estadio IA, cuando el paciente no responde a otras terapias tópicas locales, para lesiones localizadas de pequeño tamaño y poco infiltradas, cuando no se desea irradiar una superficie mayor que en la que se encuentra la lesión (p. ej., antecedente de terreno de cancerización o múltiples carcinomas cutáneos previos).

Pocos centros cuentan con esta técnica en la Argentina y la evidencia científica es escasa.

Terapia fotodinámica: consiste en la destrucción del tejido por la interacción de una fuente de luz con un fotosensibilizante en presencia de oxígeno. Se han utilizado el ácido 5-aminolevulínico y el metilaminolevulínico tópicos. Se provoca la destrucción selectiva

del tumor a través de la producción de radicales libres. Se han comunicado buenos resultados en MF (mácula, placa o tumoral), PCALCL CD30+, FCL y MZL y reticulosis pagetoide. Hay escasa evidencia.

7.a.5. Radioterapia

Introducción

Los linfomas son muy radiosensibles y la radioterapia cumple una función terapéutica fundamental. Se ha utilizado para el tratamiento de lesiones de presentación única, así como en los pacientes con compromiso de un gran porcentaje de su superficie corporal. Se utiliza como única estrategia terapéutica o como parte de una estrategia multimodal.

Radioterapia de lesión única o focalizada

Las lesiones únicas pueden ser tratadas con un campo directo de electrones, rayos X de kilovoltaje (Kv) o, según el espesor tumoral, llegar a requerir fotones. La elección de la energía surge de la valoración de la lesión en superficie como en profundidad.

Es categórico contar con el adecuado entrenamiento para valorar la lesión y delimitarla en superficie contemplando un margen de seguridad de la enfermedad subclínica subcutánea (la bibliografía varía este margen de 0,5 a 5 cm, pero se considera un margen adecuado entre 1,5 y 2 cm, siempre y cuando no comprometa la piel de estructuras críticas no enfermas, hueso o fascia). La valoración de la profundidad de la lesión está relacionada con la elección de la energía para su tratamiento y cada vez es más frecuente la planificación con tomografía 3D que permite, mediante algoritmos de cálculos dosimétricos, visualizar el comportamiento de la energía elegida y la comparación de planificaciones en un mismo paciente.

Dado que el territorio de desarrollo de los linfomas cutáneos es la piel, se recomienda la colocación de *bolus* por encima de la lesión para una adecuada dosis en la superficie de esta. La dosis diaria varía entre 1,8 y 2 Gy, con una dosis total de entre 30 y 40 Gy.

Radioterapia en lesiones múltiples o generalizadas

Baño de electrones. Técnica de Standford: debe realizarse en centros entrenados y con experiencia médica y física.

Consiste en irradiar toda la superficie cutánea del paciente con una penetración de la dosis a unos pocos milímetros contemplando la irradiación de la epidermis y la dermis, con una entrega de dosis uniforme. Se puede utilizar una variedad de técnicas para asegurar la cobertura total de la piel, incluidas las técnicas de grandes campos de electrones, las técnicas rotatorias y las que

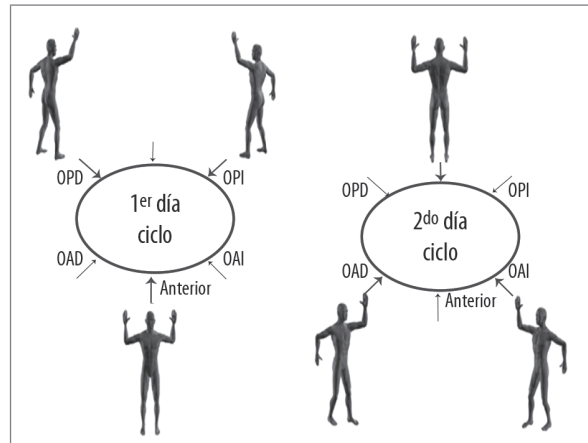


FIGURA 2: Esquema de la técnica de Stanford para el baño de electrones corporal total.

implican movimiento del haz y del paciente durante la irradiación. Todas ellas requieren que el paciente se encuentre de pie en una plataforma rotatoria en diferentes posiciones según el día de irradiación, como es la técnica de Standford. En la Figura 2 se muestra el ciclo modificado de Standford en 2 días y las posiciones que debe adoptar el paciente. La dosis por ciclo varía entre 2 y 3 Gy; la dosis total es de 30 a 36 Gy.

El tratamiento con dosis bajas (10-12 Gy) también otorga beneficios, con una duración más breve, mejor tolerancia y la posibilidad de nuevos cursos de retratamiento.

Pueden requerirse campos suplementarios intra-baño de electrones en las lesiones que presenten mucho espesor para lograr una dosis homogénea.

Las zonas de piel de poco espesor (dedos de las manos y los pies, orejas, etc.) pueden llegar a completar la dosis por recibir antes que el resto del cuerpo y deben ser bloqueadas y protegidas durante algún momento del tratamiento.

Las zonas de piel que no se hallen directamente perpendiculares al haz de electrones (plantas de los pies, periné, pliegue inframamario y calota, entre otras), pueden llegar a requerir campos directos complementarios para su correcta irradiación.

Si la enfermedad respeta los párpados, se los debe bloquear con antiparras plomadas. Si, por el contrario, están afectados, se los debe tratar y colocar un lente plomado como protección ocular.

Toxicidad: deben tenerse en cuenta la probabilidad de complicación del tejido normal, el volumen irradiado y la condición de la piel antes de la radioterapia. El baño de electrones suele ser bien tolerado, con escasos efectos sintomáticos, náuseas o astenia. Se observan pocos cambios significativos en el análisis de laboratorio.

Todos los pacientes presentan eritema. Puede haber también edema de tobillos, fisuras y rotura de las uñas. En algunos casos, pérdida de uñas y de cabello en dosis superiores a los 2500 cGy, disminución del sudor y piel seca con telangiectasias en los pacientes que recibieron más de un tratamiento.

7.b. Tratamientos sistémicos

- Agentes inmunomoduladores (IFN- α).
- Retinoides orales: bexaroteno, isotretinoína, acitretina.
- Anticuerpos monoclonales (alemtuzumab, mogamulizumab).
- Inhibidores de la histona desacetilasa (vorinostat, romidepsina, panobinostat).
- Fotoféresis extracorpórea.
- Quimioterapia sistémica.

7.b.1. Agentes inmunomoduladores

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

Interferón (IFN- α 2a-IFN- α 2b): se lo utiliza principalmente por sus propiedades inmunomoduladoras. Dosis: 3.000.000 UI/ tres a cinco veces por semana por vía subcutánea, intramuscular o intralesional. RG: 50-75%. RC: 25%, principalmente en los pacientes con una enfermedad en estadio limitado. Se observó eficacia en todos los estadios y poca toxicidad a largo plazo. La duración óptima del tratamiento no se ha establecido. Tratamiento de mantenimiento: probable disminución de la recaída y prolongación de la remisión.

Está asociado con el síndrome pseudogripal dependiente de la dosis, que es la causa más frecuente de abandono del tratamiento. Otros efectos adversos son aumento de las transaminasas, leucopenia y trombocitopenia.

Tiene una eficacia moderada como monoterapia. Aunque no está aprobado por la FDA, el IFN se usa en forma frecuente y segura en esquemas combinados con fototerapia, bexaroteno, quimioterapia y fotoféresis extracorpórea.

7.b.2. Retinoides

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

Para todos los retinoides se deben utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces: uno hormonal y otro de barrera desde un mes antes hasta un mes después cuando se usa isotretinoína y bexaroteno y hasta dos años después cuando se utiliza acitretina.

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

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

Bexaroteno oral: aprobado por la FDA en 1999 para el tratamiento de CTCL como segunda línea en la enfermedad refractaria en estadios tempranos y tardíos (IB-IVB); más tarde se aprobó su formulación en gel. Se caracteriza por ser altamente selectivo para el receptor RXR (rexinoides). La dosis depende de la superficie corporal. La dosis óptima inicial es de 150 mg/m²/d, en una sola toma diaria. Con el primer laboratorio normal a los 15 días se puede instalar la dosis efectiva: 300 mg/m²/d. Se puede utilizar en forma indefinida en los pacientes que responden bien. Puede utilizarse en combinación con otros tratamientos, como PUVA, fotoféresis extracorpórea, MTX o IFN- α . La triple combinación de bexaroteno, IFN y fotoféresis extracorpórea se utiliza ampliamente en la enfermedad eritrodérmica.

El estudio más importante multicéntrico incluyó a 94 pacientes con enfermedad refractaria. La RG fue del 45%. En un subanálisis se demostró que los pacientes en estadio inicial (I-IIA) tenían respuestas del 54%, en comparación con el 45% en los pacientes con enfermedad avanzada (> IIB). La RC es poco frecuente (4%).

Los efectos adversos son frecuentes pero predecibles, la hipertrigliceridemia (dependiente de la dosis) y el hipotiroidismo central son universales, ocurren en todos los pacientes y requieren tratamiento farmacológico y dieta el primero y suplemento de hormona tiroidea el segundo. Se recomienda el uso de hipolipemiantes como el fenofibrato (el gemfibrozil está contraindicado) una semana antes de iniciar el bexaroteno y dosis bajas de levotiroxina (25-50 μ g) desde el primer día del bexaroteno. La mielosupresión es infrecuente: leucopenia (11%).

7.b.3. Anticuerpos monoclonales

Alemtuzumab (aprobado en la Argentina para la esclerosis múltiple): es un anticuerpo monoclonal

humanizado anti-CD52 (un antígeno expresado ampliamente en las células B y las células T tanto malignas como benignas, y en los monocitos): el mecanismo de acción es la lisis mediada por complemento, citotoxicidad y apoptosis al unirse al CD52, expresado en la mayoría de los pacientes con CTCL.

Múltiples estudios demostraron la eficacia del alemtuzumab en la MF eritrodérmica y el SS.

Dosis: 30 mg por vía intravenosa o subcutánea trisemanal durante 12 semanas, 30 mg por semana como mantenimiento. RG: 38%. Duración media de la respuesta: 4 meses.

Toxicidad: citopenia de grado III-IV (12-25%), cardiotoxicidad, colitis isquémica, trombosis venosa profunda y reactivación de infecciones virales (20%) (CMV, herpes).

La reactivación de CMV es la infección viral más frecuente, a la que se suma la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Deben administrarse aciclovir y trimetoprima-sulfametoxazol a modo de profilaxis en los pacientes tratados con alemtuzumab. Se recomienda una PCR para CMV cada 2 semanas de tratamiento.

No se observaron complicaciones infecciosas en los pacientes tratados con dosis más bajas.

Brentuximab vedotin: anti-CD30 conjugado con un agente antitubulina: el monometil auristatin E. La dosis es de 1,8 mg/kg cada 3 semanas hasta 16 ciclos. La expresión de CD30 en la MF generalmente se acompaña de la presencia de células grandes transformadas, un curso clínico agresivo y disminución de la sobrevida. Algunos estudios muestran que no hay correlación entre la expresión de CD30 y la respuesta al tratamiento, es decir que no todos los pacientes que responden presentan linfomas CD30+. Los efectos adversos son tolerables; los más frecuentes son neuropatía periférica, fatiga, náuseas y diarrea, exantema, alopecia y, rara vez, leucoencefalopatía asociada al virus Creutzfeldt-Jakob.

La FDA lo aprobó en noviembre de 2017 para PCALCL y MF que expresa CD30 y que hubieran recibido terapia sistémica previa.

Mogamulizumab (no se comercializa en la Argentina): anti-CCR4 expresado en células T malignas, principalmente en Th2 y células T reguladoras.

7.b.4. Inhibidores de las histonas desacetilasas (vorinostat, romidepsina, panobinostat)

La acetilación/desacetilación de las histonas altera la estructura del cromosoma y así varía la accesibilidad de los factores de transcripción al DNA. Los inhibidores de las histonas desacetilasas (HDAC) permiten que la cromatina mantenga su estructura abierta, lo que determina la activación de la transcripción de genes,

incluidos aquellos involucrados en la apoptosis y la inhibición del crecimiento tumoral.

El vorinostat (aprobado por la FDA en 2006) y la romidepsina (aprobada por la FDA en 2009) inhiben las HDAC de clase I y clase II.

Un estudio de vorinostat de fase II estableció la dosis óptima en 400 mg/día, administrados por vía oral; se trataron 74 pacientes con CTCL en estadio avanzado de la enfermedad. La RG fue del 30%. Las respuestas fueron rápidas en menos de 2 meses de tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea 50%) y toxicidad hematológica (anemia, trombocitopenia 20%).

La romidepsina (no se comercializa en la Argentina) se administra en infusión intravenosa los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas (14 mg/m²). Fue evaluada en 96 pacientes con enfermedad avanzada con una RG del 38%. Más allá de la respuesta clínica podría tener como efecto beneficioso la mejoría del prurito que muchas veces compromete la calidad de vida de los pacientes.

El panobinostat no se encuentra aprobado para CTCL.

7.b.5. Fotoféresis extracorpórea

Es un procedimiento a través del cual se realiza una leucoféresis y el concentrado obtenido de glóbulos blancos se expone a radiación UVA en presencia de 8-metoxipsoraleno y luego se reinfunde. Este tratamiento induce la apoptosis de las células tratadas, incluidas las de Sézary. Posteriormente los antígenos tumorales serían presentados por las células dendríticas periféricas a los LT de tolerancia y citotóxicos, favoreciendo así la respuesta antitumoral sistémica y aumentando la tolerancia a estas sin producir inmunosupresión. Una de las ventajas de la fotoféresis extracorpórea es que sus efectos adversos son mínimos (ocasionalmente febrícula o hipotensión). En un metanálisis de 19 estudios y más de 400 pacientes en todos los estadios eritrodérmicos, la RG fue del 58% y la RC, del 15%. En el SS la RG fue del 43% y la RC, del 10%.

Es el tratamiento de elección en el SS y la MF EIII, con una fuerza de recomendación B o C según los grupos internacionales (escala de A a E), debido al escaso número de pacientes y a la falta de estudios aleatorizados.

La fotoféresis extracorpórea se realiza cada 15, 21 o 28 días y puede utilizarse sola o combinada con los tratamientos inmunomoduladores sistémicos o tópicos (bexaroteno, IFN, acitretina, PUVA, UVB de banda angosta, baño de electrones, corticosteroides) y/o con

radioterapia local o baño de electrones. Estos se combinan si el paciente no responde a la monoterapia con fotoféresis extracorpórea, aunque varios estudios indicaron que la combinación desde el inicio obtiene mayor porcentaje de respuesta.

7.b.6. Quimioterapia

La quimioterapia sistémica se reserva para los estadios avanzados de micosis fungoide/síndrome de Sézary con recidivas luego de tratamientos sistémicos o enfermedad extendida con compromiso visceral, incluida la MF transformada.

La mayoría de los esquemas dan lugar a un control transitorio de los síntomas que suele contarse en meses, ya que estas neoplasias son casi siempre resistentes. La tasa de respuesta suele ser moderada (20-60%), pero la duración de la respuesta muchas veces es menor de 6 meses. Se puede utilizar preferentemente como monoterapia o en tratamientos combinados con terapias locales.

Se asocia a mielosupresión significativa y complicaciones infecciosas.

Monoquimioterapia

- Metotrexato (MTX): se utilizan dosis de entre 15 y 30 mg/semanales por 2 a 4 meses. Las dosis más altas llegan a 100 mg por semana, aunque es muy mal tolerado. Útil en la MF avanzada. Puede producir tricitemia y hepatotoxicidad, por lo que se recomienda el control periódico de laboratorio.

- Pralatrexato (no se comercializa en la Argentina): aprobado por la FDA en 2009 para linfomas de células T periféricas. Múltiples ensayos *in vitro* e *in vivo* encontraron que es 5 a 40 veces más citotóxico que el MTX.

- Análogos de las purinas: fludarabina-2-cloro-desoxiadenosina-desoxicoformicina. Las tasas de respuesta demostraron ser mayores con la desoxicoformicina. Con la fludarabina a 25 mg/m² diarios por cinco dosis mensuales se obtuvo una RG del 29% en pacientes con micosis fungoide/síndrome de Sézary recaídos. Los principales efectos adversos son la toxicidad neurológica y la inmunosupresión prolongada.

- Gemcitabina: un estudio de fase II que incluyó a 32 pacientes no tratados halló una RG del 75%, con RC del 22%. Es un fármaco bien tolerado, con poca toxicidad. Es la monoquimioterapia de elección como tratamiento de segunda línea o en esquemas combinados.

- Doxorubicina pegilada liposomal: es la antraciclina más utilizada en CTCL avanzado. Es una formulación que permite la liberación del fármaco en la piel, en los sitios de enfermedad (tumores), con poca toxicidad

sistémica. Un análisis retrospectivo demostró RC en el 50% de los pacientes. Los efectos adversos incluyen cardiotoxicidad, citopenias, síntomas gastrointestinales, eritrodisestesia palmoplantar y alopecia.

Poliquimioterapia

Se administra de preferencia en la enfermedad refractaria a los tratamientos previamente mencionados o rápidamente progresiva que necesite una pronta respuesta al tratamiento.

- CHOP: ciclofosfamida, vincristina, prednisona y adriamicina.
- CAVE: ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y etopósido.
- COMP: ciclofosfamida, vincristina, metotrexato y prednisona.

Ninguno de estos esquemas ha demostrado una ventaja en la sobrevida, predispone a infecciones graves, que penetran a través de una piel dañada, disminuye aún más su vigilancia inmunológica y la respuesta global suele ser escasa.

8. TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

Consiste en la infusión de células pluripotentes derivadas de la médula ósea, la sangre periférica o el cordón umbilical para el tratamiento de trastornos hematológicos o neoplasias. Como históricamente las células eran tomadas de la médula ósea del donante, el nombre original y popularizado es trasplante de médula ósea.

La supresión completa de la función hematopoyética e inmune del receptor es un requisito para que las células infundidas sean aceptadas.

La fuente puede ser el propio paciente (autólogo) o un donante compatible (allogénico). La ventaja del primero es la menor necesidad de inmunosupresión, ya que presenta baja posibilidad de causar rechazo del injerto y de la enfermedad de injerto contra huésped. El trasplante allogénico ofrece como acción adicional el “efecto de injerto contra enfermedad”.

Antes de la infusión se procede al “acondicionamiento” con la administración de distintos esquemas quimioterápicos y posterior irradiación. Así, se obtiene una pancitopenia que requiere tratamiento de soporte para evitar sus complicaciones. El acondicionamiento debe ser más intenso en los trasplantes allogénicos para evitar el rechazo y la enfermedad de injerto contra huésped. Esto trae mayor toxicidad aguda y morbimortalidad asociada (22%), causada por el daño sobre las series de la médula ósea, el daño tisular por fár-

macos, las infecciones, las neoplasias secundarias y la misma enfermedad de injerto contra huésped.

Se han diseñado esquemas menos tóxicos y menos inmunosupresores (no mieloablativos) para los trasplantes alogénicos a fin de obtener menor toxicidad aguda, menor riesgo de enfermedad de injerto contra huésped aguda y facilitar el acceso al trasplante a pacientes de mayor edad o en peor condición clínica. Sin embargo, esta modalidad no ha disminuido la incidencia de enfermedad de injerto contra huésped crónica. La morbimortalidad global de los trasplantes autólogos es del 5% y de 20-40% en el caso de los alogénicos (según las comorbilidades, los donantes, la enfermedad por tratar, el esquema de acondicionamiento, etc.).

La reacción del injerto contra la enfermedad (linfoma) aumenta la eficacia de los injertos alogénicos, por lo que representa un efecto deseado. La obtención de mejores resultados con acondicionamientos no ablativos y peores con depleción de células T es una prueba de ello.

La suma de altas dosis de quimioterapia seguidas de trasplante autólogo de médula ósea tiene potencial curativo en los linfomas sensibles a los fármacos que han recidivado. Sin embargo, en el caso de CTCL (MF y SS) los resultados han sido malos, con intervalos sin enfermedad menores de 6 meses y una supervivencia media menor de 5 años en la mayoría de las series. Por esta razón, ya no se considera una opción en los casos de enfermedad muy avanzada, salvo en los PCALCL CD30⁺, en los que se obtuvieron resultados satisfactorios. Hay comunicaciones aisladas de su beneficio en los CTCL de células γ/δ .

El trasplante alogénico permite respuestas complejas durables, remisión por períodos prolongados y es un tratamiento con potencial curativo en los CTCL.

No hay estudios prospectivos sobre el uso de infusión de células progenitoras hematopoyéticas en los linfomas cutáneos.

En una de las series más grandes de pacientes con MF avanzada o síndrome de Sézary (estadio IIB-IV) tratados con trasplante alogénico, la mayoría recibieron esquemas no ablativos, tenían mayor edad y fueron realizados en los últimos años. La supervivencia sin enfermedad a 1 y 5 años fue de 31 y 17%. La supervivencia global a los 5 años fue del 32% y la mitad de los pacientes estaban sin enfermedad a ese momento. La mejoría comprendió aclaramiento de la piel, y de los parámetros hematológicos con remisiones por tiempo prolongado. La enfermedad avanzada y la depleción de células T se asociaron con peor pronóstico. No hubo diferencia entre los pacientes con MF y SS.

Un metanálisis de 2012 concluyó que, aunque no hay series grandes, el trasplante alogénico induce un éxito duradero con efectos adversos aceptables y debe ser considerado una buena opción en los linfomas cutáneos de células T en estadios avanzados.

Los efectos adversos y las complicaciones del trasplante de células hematopoyéticas incluyen: la toxicidad directa por radiación y quimioterápicos en diversos órganos (en especial, la médula ósea), el fracaso del injerto, las infecciones, la enfermedad de injerto contra huésped, las neoplasias secundarias y la recaída de la enfermedad subyacente.

9. TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS B

9.a. Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico, ratón-humano IgG dirigido contra el antígeno CD20 presente en casi todas las células B neoplásicas y normales.

En los estudios *in vitro* ha demostrado inducir la lisis de las células B del linfoma mediante citotoxicidad mediada por anticuerpos, activación del complemento e inducción directa de la apoptosis. Este mecanismo es independiente del sistema inmunitario y se produce porque la región variable de origen murino se liga con alta afinidad al antígeno CD20 expresado en los linfocitos B malignos, frena su proliferación e induce su apoptosis probablemente a través de los canales de calcio transmembrana. Además, ha demostrado inducir una respuesta antígeno-específica de las células T actuando como vacuna. El rituximab también puede sensibilizar las células a los efectos citotóxicos de otros quimioterápicos.

9.a.1. Dosis

- Sistémica: 375 mg/m² semanal de cuatro a ocho ciclos.
- Intralesional: 10 mg a 30 mg/lesión/sesión una a tres veces por semana de 4 a 8 semanas.

9.a.2. Efectos adversos

• Cutáneos: exantema, prurito, urticaria, infecciones bacterianas, reacciones liquenoides, pénfigo paraneoplásico, síndrome de Stevens-Johnson/NET, dermatitis vesicoampollar.

• Sistémicos: fiebre, escalofríos, cefalea, náuseas, reacción mortal a la infusión (primeras 24 horas), síndrome de lisis tumoral, reactivación de la hepatitis B, arritmias cardíacas graves, falla renal, reacciones de hipersensibilidad, enfermedad del suero, síndrome inflamatorio de tipo artritis reumatoide, vasculitis, mucositis.

10. CALIDAD DE VIDA EN LOS PACIENTES CON LINFOMAS CUTÁNEOS

Dado que una gran parte de los LCP son enfermedades crónicas, se reconoce que controlar la calidad de vida en estos pacientes es importante, particularmente para la evaluación de la terapia específica o sintomática.

La calidad de vida relacionada con la salud de un paciente es un concepto multidimensional que refleja la evaluación subjetiva de los efectos de una enfermedad y su tratamiento en relación con el bienestar psicológico y físico y sus funciones sociales. Para la Sociedad Americana de Oncología Clínica, la calidad de vida es solo secundaria en importancia a la supervivencia y la FDA recomienda su evaluación para cada terapia con un fármaco nuevo que se desarrolle.

La MF/SS puede causar sufrimiento y afecta todas las dimensiones estudiadas en la calidad de vida y debe utilizarse una escala que tenga en cuenta tanto el impacto como enfermedad cutánea como el de enfermedad oncológica.

Uno de los instrumentos más utilizados en la evaluación de estos pacientes es el Skindex 29, que fue validado al español, puede completarse en 5 minutos, es realista y válido.

Al comparar los puntajes de calidad de vida de los pacientes psoriásicos con la de los pacientes con MF/SS sugiere que esta última enfermedad tiene un impacto similar al de la psoriasis.

Se ha visto también que la evaluación de su enfermedad, síntomas y funcionalidad por parte de los pacientes se correlaciona con la evaluación médica de la carga tumoral, pero no hay aún ningún instrumento específico para calidad de vida en la MF/SS.

Por último, no debemos olvidar la dimensión espiritual, que es especialmente importante en los pacientes con MF/SS avanzados. Citando a Tanock: "Cuando la curación es esquiva, es hora de empezar a tratar al paciente, no solo el tumor". La espiritualidad se caracteriza por la capacidad de buscar un propósito, de tener fe, amar, perdonar y mirar más allá de las circunstancias actuales. La espiritualidad le permite a una persona elevarse más allá del sufrimiento. Por esa razón, el médico que asiste a estos pacientes debe comprender que vencer a la muerte no significa oponerse a ella (como una simple resistencia), sino abrazarla y trascenderla, dándole a la vida un significado (redefinirla), viviendo la vida por el amor y las acciones dignificantes.

11. MISCELÁNEAS

11.a. Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios

Se trata de una entidad de reciente descripción como un linfoma de células T CD30⁺ asociado a implantes mamarios realizados tanto por indicación estética como reconstructiva.

Comparte muchas características con el PCALCL, como la morfología anaplásica, el inmunofenotipo CD30⁺, HLA-DR⁺, TIA-1⁺, ALK⁻, la ausencia de síntomas clínicos, las lesiones localizadas en la mayoría de los casos, la diseminación infrecuente a los ganglios linfáticos regionales y el excelente pronóstico.

Si bien la patogenia no está aún aclarada, se han propuesto posibles factores de riesgo:

1. La inflamación crónica vinculada a la silicona (se ha detectado IL-6 y otros mediadores derivados de la activación de células Th17/Th1 como respuesta inmune local perisilicona con formación de cápsula fibrosa).

2. Detección de bacterias en los implantes mamarios (fenotipo Th1, cuyo mediador principal es el IFN- γ).

Se presenta clínicamente como un seroma en la cicatriz fibrosa alrededor del implante. Con menor frecuencia, puede presentarse como una masa sólida peri-implante.

Evolución: más de un año posimplantación (promedio: 8-10 años). Las manifestaciones cutáneas son raras y pueden presentarse como pápulas que remedian metástasis (adenocarcinoma de mama pobremente diferenciado).

Es importante tener en cuenta esta entidad en las pacientes con implantes mamarios para arribar a un correcto diagnóstico.

La mayoría de los casos se tratan retirando el implante y la cápsula que lo rodea y algunas pacientes han sido tratadas con quimioterapia y radioterapia.

11.b. Trastornos linfoproliferativos de células B asociados al EBV

11.b.1. Linfoma difuso de células grandes B-EBV⁺, NOS

Este linfoma corresponde al antes llamado linfoma difuso de células grandes B EBV⁺ de los ancianos. El cambio de nomenclatura obedece a su aparición en grupos etarios más jóvenes.

Histopatología: se describen dos patrones: polimórfico y monomórfico, pero es frecuente la combinación de ambos. El primero presenta células grandes, incluidos inmunoblastos, plasmoblastos, centroblastos

o células de tipo Hodgkin mezcladas con numerosas células inflamatorias, como histiocitos, plasmocitos y eosinófilos. El tipo monomórfico consta de láminas de inmunoblastos con escasas células inflamatorias.

Inmunofenotipo: el inmunofenotipo es CD20⁺, aunque algunos casos pueden ser negativos, CD79a⁺ y PAX-5⁺ y MUM-1⁺. CD10⁻, Bcl-6 variable. CD30 variable según el número de células de tipo Hodgkin. La identificación de EBER por hibridación *in situ* es siempre positiva.

11.b.2. Úlcera mucocutánea EBV⁺

Entidad provisional en la clasificación 2016 de la WHO. Se presenta como una úlcera solitaria demarcada en la piel, la mucosa bucal o el tracto gastrointestinal, en relación con la inmunosupresión, ya sea en ancianos (> 80 años) o postrasplante.

Histopatología: úlceras cutáneas o mucosas con acantosis o hiperplasia pseudoepiteliomatosa adyacente. El infiltrado subyacente está formado por células grandes pleomórficas, algunas de tipo sternbergoides, inmunoblastos, linfocitos, histiocitos, plasmocitos y eosinófilos. Las células atípicas se ubican en la parte superior de la lesión, mientras que en la base presentan un anillo de linfocitos T. Es característica la presencia de células plasmocitoides apoptóticas y de necrosis.

Inmunofenotipo: los inmunoblastos atípicos y las células sternbergoides son PAX-5⁺, Oct-2⁺, MUM-1⁺, BOB-1⁺, CD45^{+/+}. CD20 puede ser negativo en el 30% de los casos. Las células sternbergoides son CD30⁺ y CD15⁺. Todos los casos son EBV⁺.

Genética: puede mostrar reordenamiento clonal del receptor de células B y T en aproximadamente el 40% de los casos.

ABREVIATURAS

CBCL: linfomas cutáneos de células B
 CHOP: ciclofosfamida, vincristina, prednisona y adriamicina
 COMP: ciclofosfamida, vincristina, metotrexato y prednisona
 CTCL: linfomas cutáneos de células T
 CVP: ciclofosfamida-vincristina-prednisona
 EBV: virus de Epstein-Barr
 EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*
 FCL: linfoma centro folicular
 HIV: virus de la inmunodeficiencia humana
 HTLV: *Human T lymphotropic virus*
 IFN: interferón
 ISCL: *International Society for Cutaneous Lymphomas*
 LCP: linfomas cutáneos primarios
 LDH: lactato-deshidrogenasa
 LT: linfocito T

LyP: papulosis linfomatoide
 MF: micosis fungoide
 MZL: linfoma cutáneo de células B de la zona marginal.
 PCALCL: linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario
 PCLBCL-LT: linfoma primario cutáneo de células B difuso, de células grandes tipo pierna
 PCR: reacción en cadena de la polimerasa
 PET-CT: tomografía por emisión de positrones
 RC: respuesta completa
 RG: respuesta global
 RP: respuesta parcial
 SS: síndrome de Sézary
 TCR: receptor de la célula T
 USCLC: *United States Cutaneous Lymphoma Consortium*
 WHO: *World Health Organization*

BIBLIOGRAFÍA

1. Introducción; 2. Epidemiología; 3. Clasificación; 4.c. Micosis fungoide; 4.d. Síndrome de Sézary

- Abeldaño A, Arias M, Benedetti A, et al. Unusual variants of mycosis fungoides. *Skinmed* 2011;9:218-222.
- Abeldaño A, Enz P, Maskin M, et al. Primary cutaneous lymphoma in Argentina: a report of a nationwide study of 416 patients. *Int J Dermatol* 2019;58:449-455.
- Agar N, Wedgeworth E, Crichton S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: Validation of the Revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer Staging Proposal. *J Clin Oncol* 2010;28:4730-4739.
- Ahn CS, AlSayyah A, Sangüeza O. Mycosis fungoides: an updated review of clinicopathologic variants. *Am J Dermatopathol* 2014;36:933-951.
- Andrade J, Meiss R, Chuit R, et al. Linfomas cutáneos primarios en la República Argentina. http://www.redlinfomacutaneo.org.ar/pdf/Linfoma_cutaneo_primario_de_la_Republica_Argentina_SPO_junio_2014.pdf.
- Assaf C, Sterry W. Linfomas cutáneos. En: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, et al. *Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General*. Madrid, Editorial Médica Panamericana, 2008:1386-1402.
- Belloni B, Johansen N, Glass L, et al. Recent advances in the management of cutaneous lymphomas. *Semin Oncol* 2012;39:150-160.
- Cerroni L. Past, present and future of cutaneous lymphomas. *Semin Diagn Pathol* 2017;34:3-14.
- Ehsani A, Azizpour A, Noormohammadpoor P, et al. Folliculotropic mycosis fungoides: clinical and histologic features in five patient. *Indian J Dermatol* 2016;61:554-558.
- Ekelund Y, Aronsson A, Schmidtchen A, et al. Mycosis fungoides: a retrospective study of 44 Swedish cases. *Acta Derm Venereol* 2016;96:669-673.
- Hassan M, Chaparro E, Waiman J, et al. Micosis fungoide foliculotropa. Análisis y evolución de 6 casos. Analysis and outcomes of six cases. *Med Cut Iber Lat Am* 2013;41:103-110. <http://globocan.iarc.fr/default.aspx>
- Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:205.e1-16.
- Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:397-415.
- Korgavkar K, Weinstock MA. Changing incidence trends of cutaneous B-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2014;134:840-842.
- Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol* 2013;149:1295-1299.
- Martínez-Escala M, Rubio González B, Guitart J. Mycosis fungoides variants. *Surg Pathol* 2014;7:169-189.
- Muñoz-González H, Molina-Ruiz AM, Requena L. Clinicopathologic variants of mycosis fungoides. Variantes clínico-patológicas de micosis fungoide. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108:192-208.
- Olsen EA, Whittaker D, Kim Y, et al. Clinical End Points and Response Criteria in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A Consensus Statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Clin Oncol* 2011;29:2598-2607.
- Olsen EA. Evaluation, diagnosis, and staging of cutaneous lymphoma. *Dermatol Clin* 2015;643-654.
- Pisauri AM, Arias M, Abeldaño A. Factores pronósticos en MF. *Dermatol Argent* 2015;21:16-31.
- Ponti R, Quaglino P, Novelli M, et al. T-cell receptor gamma gene rearrangement by multiplex polymerase chain reaction/heteroduplex analysis in patients with cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides/Sézary syndrome) and benign inflammatory disease: correlation with clinical, histological and immunophenotypical findings. *Br J Dermatol* 2005;153:565-573.
- Sobin LH, Wittekind C. *UICC International Union Against Cancer: TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th ed. New York, Wiley-Liss, 2002.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-2390.
- Teixeira M, Alves R, Lima M, et al. Granulomatous slack skin. *Eur J Dermatol* 2007;17:423-428.
- Van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol* 2002;138:191-198.
- Van Santen S, Roach RE, Van Doorn R, et al. Clinical staging and prognostic factors in folliculotropic mycosis fungoides. *JAMA Dermatol* 2016;152:992-1000.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-3785.
- Wilson LD, Hinds GA, Yu JB. Age, race, sex, stage, and incidence of cutaneous lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12:291-296.
- Zackheim H, McCalmont T. Mycosis fungoides: The great imitator. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:914-918.

4. d. Síndrome de Sézary

- Diamandidou E, Colome M, Fayad L, et al. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:914-924.
- Foss FM, Girardi M. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017;31:297-315.
- Jawed S, Myskowski P, Horwitz S, et al. Primary cutaneous T cell lymphoma (micosis fungoides and Sézary syndrome) Part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:205.e1-16.
- Jawed S, Myskowski P, Horwitz S, et al. Primary cutaneous T cell lymphoma (micosis fungoides and Sezary syndrome). Part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:223.e1-17.
- Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, et al. Long term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Arch Dermatol* 2003;139:857-866.
- Kohnken R, Fabbro S, Hastings J. Sézary syndrome: clinical and biological aspects. *Curr Hematol Malig Rep* 2016;11:468-479.
- Olsen EA, Hodak E, Anderson T, et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:27-58.
- Wilcox A. Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2016;91:151-165.
- Zic JA. Extracorporeal photopheresis in the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Dermatol Clin* 2015;33:765-776.

4. e. Trastornos linfoproliferativos CD30⁺

- De Souza A, Tinguely M, Burghart DR, et al. Characterization of the tumor microenvironment in primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: a predominance of CD163-positive M2 macrophages. *J Cutan Pathol* 2016;43:579-588.
- Fauconneau A, Pham-Ledard A, Cappellen D, et al. Assessment of diagnostic criteria between primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma and CD30-rich transformed mycosis fungoides; a study of 66 cases. *Br J Dermatol* 2015;172:1547-1554. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf. V2.2018.
- Hughey LC. Practical management of CD30⁺ lymphoproliferative disorders. *Dermatol Clin* 2015;33:819-833.
- Kadin ME, Hughey LC, Wood GS. Large-cell transformation of mycosis fungoides-differential diagnosis with implications for clinical management: a consensus statement of the US Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:374-376.
- Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2011;118:4024-4035.
- Kempf W. A new era for cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders. *Semin Diag Pathol* 2017;34:22-35.
- Mitteldorf C, Robson A, Tronnier M, et al. Galectin-3 expression in primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders and transformed mycosis fungoides. *Dermatol* 2015;231:164-170.

4. f. Linfoma cutáneo de células T subcutáneo (símil panniculitis)

- Ghobrial IM, Weenig RH, Pittlekow MR, et al. Clinical outcome of patients with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2005;46:703-708.
- Kempf W, Kazakov D, Burg G. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. En: Burg G, Kempf W. *Cutaneous lymphomas*. Boca Raton, Taylor and Francis Group, 2005.
- Ohtsuka M, Miura T, Yamamoto T. Clinical characteristics, differential diagnosis, and treatment outcome of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a literature review of published Japanese cases. *Eur J Dermatol* 2017;27:34-41.
- Salhani KE, Macon WR, Choi JK, et al. Subcutaneous panniculitis like T-cell lymphoma: clinicopathologic, immunophenotypic, and genotypic analysis of alpha/beta and gamma/delta subtypes. *Am J Surg Pathol* 1998;22:881-893.
- Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, et al. Subcutaneous panniculitis like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC cutaneous lymphoma group study of 83 cases. *Blood* 2008;111:838-845.

4. g. Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal

- Barrionuevo C, Anderson VM, Cevallos Gampietri E, et al. Hydroa-like cutaneous T-cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular genetic study of 16 pediatric cases from Peru. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2002;10:7-14.
- Gaal K, Sun NC, Hernández AM, et al. Sinonasal NK/T-cell lymphomas in the United States. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1511-1517.
- Gallerano V, Danielo C, Consigli J, et al. Linfoma angiocéntrico T/NK nasal. *Dermatol Argent* 2003;9:290-293.
- Hirakawa S, Kuyama M, Takahashi S, et al. Nasal and nasal-type natural killer T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:268-272.

- Kempf W, Dummer R, Kazakov D, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. En: Burg G, Kempf W. *Cutaneous lymphomas*. Boca Raton, Taylor and Francis Group, 2005:205-207.
- Magana M, Sanguenza P, Gil-Beristain J, et al. Angiocentric cutaneous T-cell lymphoma of childhood (hydroa-like lymphoma): a distinctive type of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:574-579.
- Martínez Ruiz E, Revert A, Pinazo I, et al. Linfoma nasal de células T/NK asociado a virus de Epstein-Barr: a propósito de un caso. *Med Cutan Iber Lat Am* 2002;30:103-106.
- Suzuki R. Treatment of advanced extranodal NK/T cell lymphoma, nasal-type and aggressive NK-cell leukemia. *Int J Hematol* 2010;92:697-701.
- Wang TT, Xu C, Liu SL, et al. Clinicopathology, immunophenotype, T cell receptor gene rearrangement, Epstein-Barr virus status and p53 gene mutation of cutaneous extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type. *Chin Med J (Engl)* 2013;126:1281-1287.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-3785.

4. h. Linfomas cutáneos de células T periféricos no especificados

- Aderhold K, Carpenter L, Brown K, et al. Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified: a rapidly progressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. *Case Rep Oncol Med* 2015;2015:429068.
- Tolkachjov SN, Weenig RH, Comfere NI. Cutaneous peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: A single-center prognostic analysis. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:992-999.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-3785.

4. h. 1. Linfoma cutáneo de células T epidermotropo agresivo, CD8⁺ (provisional)

- Endly DC, Weening RH, Peters MS, et al. Indolent course of cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol* 2013;40:896-902.
- Foppoli M, Ferreri AJ. Gamma-delta T-cell lymphomas. *Eur J Haematol* 2015;94:206-218.
- Kato K, Oh Y, Takita J, et al. Molecular genetic and cytogenetic analysis of a primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma. *Int J Hematol* 2016;103:196-201.
- Kempf W, Mitteldorf C. Cutaneous lymphomas: new entities and rare variants. *Pathologie* 2015;36:62-69.
- Koch R, Jaffe ES, Mensing C, et al. Cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:1065-1067.

4. h. 2. Linfoma cutáneo de células T g/d

- Miyauchi T, Abe R, Morita Y, et al. CD4/CD8 double-negative T-cell lymphoma: a variant of primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma? *Acta Derm Venereol* 2015;95:1024-1025.
- Nofal A, Abdel-Mawla MY, Assaf M, et al. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8(+) T-cell lymphoma: Proposed diagnostic criteria and therapeutic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:748-759.
- Nofal A, Abdel-Mawla MY, Assaf M, et al. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T cell lymphoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Int J Dermatol* 2014;53:76-81.
- Robson A, Assaf C, Bagot M, et al. Aggressive epidermotropic cutaneous CD8(+) lymphoma: a cutaneous lymphoma with distinct clinical and pathological features. Report of an EORTC Cutaneous

- Lymphoma Task Force Workshop. *Histopathology* 2015;67:425-441.
- Toro JR, Beaty M, Sorbara L, et al. Gamma delta T-cell lymphoma of the skin: a clinical, microscopic, and molecular study. *Arch Dermatol* 2000;136:1024-1032.
 - Tripodo C, Iannitto E, Florena AM, et al. Gamma-delta T-cell lymphomas. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6:707-717.
 - Yu WW, Hsieh PP, Chuang SS. Cutaneous EBV-positive $\gamma\delta$ T-cell lymphoma vs extranodal NK/T-cell lymphoma: a case report and literature review. *J Cutan Pathol* 2013;40:310-316.
- 4. h. 3. Trastorno linfoproliferativo cutáneo primario de células T pequeñas y medianas pleomórficas CD4⁺ (provisional)**
- Ayala D, Ramón MD, Cabezas M, et al. Primary cutaneous CD4⁺ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma with expression of follicular T-helper cell markers and spontaneous remission. *Actas Dermosifiliogr* 2016;107:357-359.
 - Baum CL, Link BK, Neppalli VT, et al. Reappraisal of the provisional entity primary cutaneous CD4⁺ small/medium pleomorphic T-cell lymphoma: a series of 10 adult and pediatric patients and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:739-748.
 - Beltraminelli H, Leinweber B, Kerl H. Primary cutaneous CD4⁺ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a cutaneous nodular proliferation of pleomorphic T lymphocytes of undetermined significance?, a study of 136 cases. *Am J Dermatopathol* 2009;314:317-322.
 - Ferenczi K. Could follicular helper T-cells play a role in primary cutaneous CD4⁺ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphomas? *J Cutan Pathol* 2009;36:717-718.
 - Grogg KL, Jung S, Erickson LA, et al. Primary cutaneous CD4⁺ positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a clonal T-cell lymphoproliferative disorder with indolent behavior. *Mod Pathol* 2008;21:708-715.
 - Krenács D, Bakos A, Török L, et al. Neoplastic cells of primary cutaneous CD4⁺ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma lack the expression of follicular T-helper cell defining chemokine receptor CXCR5. *Acta Derm Venereol* 2016;96:850-852.
 - Magro CM, Momtahan S. Differential NFATc1 expression in primary cutaneous CD4⁺ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma and other forms of cutaneous T-cell lymphoma and pseudolymphoma. *Am J Dermatopathol* 2016;19:1-9.
 - Williams VL, Torres-Cabala CA, Duvic M. Primary cutaneous small- to medium- sized CD4⁺ pleomorphic T-cell lymphoma. *Am J Clin Dermatol* 2011;12:389-401.
- 4. i. Linfoma/Leucemia de células T del adulto**
- Bangham CRM, Ratner L. How does HTLV-1 cause adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL)? *Curr Op Virol* 2015;14:93-100.
 - Bittencourt AL, Paim de Oliveira M. Cutaneous manifestations associated with HTLV-1 infection. *Int J Dermatol* 2010;49:1099-1110.
 - Bittencourt AL, Vieira M, Brites CR, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Bahia, Brazil. Analysis of prognostic factors in a group of 70 patients. *Am J Clin Pathol* 2007;28:875-882.
 - Gastaldello R, Hall WW, Gallego S. Seroepidemiology of HTLV-1/II in Argentina: an overview. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:301-308.
 - Idhida T, Jo T, Takemoto S, et al. Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma: a randomized phase II study. *Br J Dermatol* 2015;169:672-682.
 - Ishida T, Joh T, Uike N, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30:837-842.
 - Ishizuka K, Utsunomiya A, Katsuya H, et al. A phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory aggressive Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci* 2015;106:1219-1223.
 - Itonaga H, Tsushima JT, Fukushima T, et al. Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group experience. *Blood* 2013;121:219-225.
 - Plumelle Y, Michel S, Banydeen R, et al. Characteristics of adult T-cell leukemia-lymphoma patients with long survival: prognostic significance of skin lesions and possible beneficial role of valproic acid. *Leuk Res Treatment*. En: <http://www.hindawi.com/journals/lrt/2015/476805/> [consulta diciembre 2015].
 - Poesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *P Natl Acad Sci USA* 1980;70:7415-7419.
 - Simone CB, Morris JC, Stewart DM, et al. Radiation therapy for management of patients with HTLV-1 associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2012;120:1816-1819.
 - Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 2009;27:453-459.
 - Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al. Adult T-cell Leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977;50:481-492.
 - Uozumi K. Treatment of adult T-cell leukemia. *J Clin Exp Haematopathol* 2010;50:9-25.
- 5. Linfomas cutáneos primarios de células B**
- Lima M. Cutaneous primary B-cell lymphomas: from diagnosis to treatment. *An Bras Dermatol* 2015;90:687-706.
 - Pinter-Brown LC. Diagnosis and management of cutaneous B-cell lymphoma. *Dermatol Clin* 2015;33:835-840.
 - Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, et al. Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol* 2007;25:1581-1587.
 - Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al. European organization for research and treatment of cancer and international society for cutaneous lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008;112:1600-1609.
 - Suárez AL, Pulitzer M, Horwitz S, et al. Primary cutaneous B cell lymphomas. Part I. Clinical features, diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:329e1-13.
 - Suárez AL, Querfeld C, Horwitz S, et al. Primary cutaneous B cell lymphomas. Part II. Therapy and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:343e1-11.
 - Vermeer MH, Willemze R. Recent advances in primary cutaneous B cell lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2014;26:230-236.
 - Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2016;91:1052-1055.
- 6. Linfomas cutáneos en la infancia**
- Ai WZ, Keegan TH, Press DJ, et al. Outcomes after diagnosis of mycosis fungoides and Sézary syndrome before 30 years of age: a population-based study. *JAMA Dermatol* 2014;150:709-715.
 - Boccara O, Blanche S, de Prost Y, et al. Cutaneous hematologic disorders in children. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:226-232.

- Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117:5019-5032.
- Ceppi F, Pope E, Ngan B, et al. Primary cutaneous lymphomas in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:1886-1894.
- Fink-Puches R, Chott A, Ardigo M, et al. The spectrum of cutaneous lymphomas in patients less than 20 years of age. *Pediatr Dermatol* 2004;21:525-533.
- Kempf W, Kazakov DV, Belousova IE. Paediatric cutaneous lymphomas: a review and comparison with adult counterparts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1696-1709.
- Pierini AM, Cervini AB, Bocián M. Skin malignancies. En: Irvine A, Hoger P, Yan A. *Harper, Textbook of Pediatric Dermatology*. 3rd ed. Londres, Blackwell Publication, 2011.
- Quintanilla-Martínez L, Ridaura C, Nagl F, et al. Hydroa vacciniforme-like lymphoma: a chronic EBV+ lymphoproliferative disorder with risk to develop a systemic lymphoma. *Blood* 2013;122:3101-3110.

7. Tratamiento de la micosis fungoide/síndrome de Sézary

- Carson KR, Newsome SD, Kim EJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with brentuximab vedotin therapy: a report of 5 cases from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR) project. *Cancer* 2014;120:2464-2471.
- Chung CM, Poligone B. Cutaneous T cell lymphoma: an update on pathogenesis and systemic therapy. *Curr Hematol Malig Rep* 2015;10:468-476.
- De Masson A, Guitera P, Brice P. Long term efficacy and safety of alemtuzumab in advanced primary cutaneous T cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2014;170:720-724.
- Devata S, Wilcox R. Cutaneous T-cell lymphoma: a review with a focus on targeted agents. *Am J Clin Dermatol* 2016;17: 225-237.
- Duarte RF, Canals C, Onida F, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2010;28:4492-4499.
- Duvic M, Talpur R, Ni X. Phase 2 trial of oral vorinostat for refractory cutaneous T cell lymphoma. *Blood* 2007;109:31-39.
- Duvic M, Dimopoulos M. The safety profile of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) in hematologic malignancies: a review of clinical studies. *Cancer Treat Rev* 2016;43:58-66.
- Jacobsen ED, Kim HT, Ho VT, et al. A large single center experience with allogeneic stem-cell transplantation for peripheral T-cell non Hodgkin lymphoma and advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Ann Oncol* 2011;22:1608-1613.
- Jawed S, Myskowski P, Horwitz S, et al. Primary cutaneous T cell lymphoma (MFs and Sézary syndrome) Part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:205-216.
- Jawed S, Myskowski P, Horwitz S, et al. Primary cutaneous T cell lymphoma (MFs and Sézary syndrome) Part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:223 e1-17.
- Lechowicz MJ, Lazarus HM, Carreras J, et al. Allo-geneic hematopoietic cell transplantation for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:1360-1365.
- Molina A, Zain J, Arber DA, et al. Durable clinical, cytogenetic and molecular remissions after allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory Sézary syndrome and mycosis fungoides. *J Clin Oncol* 2005;23:6163-6171.

- NCCNT cell Lymphomas version2.2018- January 2, 2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf
- Panchal MR, Scarisbrick JJ. The utility of bexarotene in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Onco Targets Ther* 2015;8:367-373.
- Scarisbrick JJ, Morris S, Azurdia R. Consensus statement on safe clinical prescribing of bexarotene for patients with cutaneous T cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2013;168:192-200.
- Schlaak M, Pickenhain J, Theurich S, et al. Allogeneic stem cell transplantation versus conventional therapy for advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;18;1:CD008908.
- Talpur R, Singh L, Daulat S, et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res* 2012;18:5051-5060.
- Trautinger F, Eder J, Assaf C, et al. European Organization for Research and Treatment of cancer consensus recommendation for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome update 2017. *Eur J Cancer* 2017;77:57-75.
- Wilcox R. Cutaneous T cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2016;91:152-165.

7. a. 4. Fototerapia y fotoquimioterapia ultravioleta (PUVA)

- Ahmad K, Rogers S, McNicholas PD, et al. Narrowband UVB and PUVA in the treatment of mycosis fungoides: a retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2007;87:413-417.
- Carter J, Zug KA. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:39-50.
- Dereure O, Picot E, Comte C, et al. Treatment of early stages of mycosis fungoides with narrowband ultraviolet B. A clinical, histological and molecular evaluation of results. *Dermatology* 2009;218:1-6.
- Nikolau V, Siakantaris MP, Vassilakopoulos TP, et al. PUVA plus interferon alpha2b in the treatment of advanced or refractory to PUVA early stage mycosis fungoides: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:354-357.
- Olek-Hrab K, Silny W, Danczak-Pazdrowska A, et al. Ultraviolet A1 phototherapy for mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol* 2013;38:126-130.
- Olsen EA, Hodak E, Anderson T, et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:27-58.
- Olsen EA, Rook AH, Zic J, et al. Sézary syndrome: Immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol* 2011;64:352-404.
- Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2598-2607.
- Ponte P, Serrao V, Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:716-721.
- Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, et al. U.K. Consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 2008;158:659-678.

- Trautinger F, Knobler R, Willemze R, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/ Sézary syndrome. *Eur J Cancer* 2006;42:1014-1030.
- Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-Hodgkin's lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:288-334.

7. a. 5. Radioterapia

- Chen Z, Agostinelli AG, Wilson LD, et al. Matching the dosimetry characteristics of a dual-field Stanford technique to a customized single-field Stanford technique for total skin electron therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:872-885.
- Cox RS, Heck RJ, Fessenden P, et al. Development of total-skin electron therapy at two energies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18:659-669.
- Evans MD, Hudon C, Podgorsak EB, et al. Institutional experience with a rotational total skin electron irradiation (RTSEI) technique - a three decade review (1981-2012). *Rep Pract Oncol Radiother* 2014;19:120-134.
- Hensley FW, Major G, Edell C, et al. Technical and dosimetric aspects of the total skin electron beam technique implemented at Heidelberg University Hospital. *Rep Pract Oncol Radiother* 2014;19:135-143.
- Hoppe RT, Harrison C, Tavallae M, et al. Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoides: results of a pooled analysis from 3 phase-II clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:286-292.
- Hoppe RT. Mycosis fungoides: Radiation therapy. *Dermatol Ther* 2003;16:347-354.
- Kim TH, Pla C, Pla M, et al. Clinical aspects of a rotational total skin electron irradiation. *Br J Radiol* 1984;57:501-506.
- Morris S, Scarisbrick J, Frew J, et al. The results of low-dose total skin electron beam radiation therapy (TSEB) in patients with Mycosis Fungoides from the UK Cutaneous Lymphoma Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99:627-633.
- Piotrowski T, Milecki P, Skorska M, et al. Total skin electron irradiation techniques: A review. *Postepy Dermatol Alergol* 2013;30:50-55.
- Sewchand W, Khan FM, Williamson J. Total-body superficial electron-beam therapy using a multiple-field pendulum-arc technique. *Radiology* 1979;130:493-498.
- Wu JM, Leung SW, Wang CJ, et al. Lying-on position of total skin electron therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:521-528.

8. Trasplante de células hematopoyéticas

- De Masson A, Beylot-Barry M, Bouaziz J-D, et al. Allogeneic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French society of bone marrow transplantation and French study group on cutaneous lymphomas. *Haematologica* 2014;99:527-534.
- Duarte F, Boumendil A, Onida F, et al. Long-term outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a European Society for Blood and Marrow Transplantation lymphoma working party extended analysis. *J Clin Oncol* 2014;32:3347-3348.
- Duarte RF, Schmitz N, Servitje O, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:597-604.
- Gibson JF, Alpdogan O, Subtil A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for primary cutaneous gamma delta T-cell lymphoma and refractory subcutaneous panniculitis-like T-cell

lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:1010-1015.

- Hosing C, Bassett R, Dabaja B, et al. Allogeneic stem cell transplantation in patients with cutaneous lymphoma: updated results from a single institution. *Ann Oncol* 2015;26:2490-2495.
- Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome) Part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2014;70: 223.e1-17.
- Lechowicz MJ, Lazarus HM, Carreras J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:1360-1365.
- Schlaak M, Pickenhain J, Theurich S, et al. Allogeneic stem cell transplantation versus conventional therapy for advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;29:CD008908.
- Väkevä L, Niittyvuopio R, Leppä S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Acta Derm Venereol* 2016;96:816-817.
- Virmani P, Zain J, Rosen ST et al. Hematopoietic stem cell transplant for mycosis fungoides and Sézary Syndrome. *Dermatol Clin* 2015;33:807-818.

10. Calidad de vida en los pacientes con linfomas cutáneos

- Demierre MF, Kim YH, Zackeim HS. Prognosis, clinical outcomes and quality of life issues in cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003;17:1485-1507.
- Jones-Caballero M, Peñas PF, García-Díez A, et al. The Spanish version of Skindex-29. *Int J Dermatol* 2000;39:907-912.
- Jones-Caballero M, Peñas PF, García-Díez A, et al. The Spanish version of Skindex-29. An instrument for measuring quality of life in patients with cutaneous diseases. *Med Clin (Barc)* 2002;118: 5-9.
- Musso C, Enz P. Art as an instrument to understand the concept of death. *Arch Argent Pediatr* 2017;115:4/4.
- Musso C. Medicina, espiritualidad y cuidado de los pacientes. *Evid Actual Práct Ambul* 2009;12(1). Comentado de Fosarelli P. Medicine, spirituality, and patient care. *JAMA* 2008;300(7):836-838.
- Tannock IF. Treating the patient, not just the cancer. *N Eng J Med* 1987;31:1534-1535.

Misceláneas

- Castillo JJ, Beltran BE, Miranda RN, et al. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2018 ;93(7):953-962.
- George EV, Pharm J, Houston C, et al. Breast implant-associated ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: a case report and discussion of possible pathogenesis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013; 6(8):1631-1642.
- Gru AA, Jaffe ES. Cutaneous EBV-related lymphoproliferative disorders. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34(1):60-75. doi: 10.1053/j.semdp.2016.11.003. Epub 2016 Dec 7.
- Leberfinger AN, Behar BJ, Williams NC, et al. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Systematic Review. *JAMA Surg*. 2017;152(12):1161-1168. doi: 10.1001/jamasurg.2017.4026.
- McCormack C, Huang Q . EBV+ mucocutaneous ulcer: a new entity of WHO 2017. *Blood*. 2018;131(17):1993. doi: 10.1182/blood-2018-01-825570.