



Linfomas cutáneos

**JOSÉ M. FERNÁNDEZ
VOZMEDIANO**



UCA | Universidad
de Cádiz

Servicio de Publicaciones

José M. Fernández Vozmediano

José Carlos Armario Hita

Teresa Conde Calvo

Ramón M^a Pujol Vallverdú

José L. Rodríguez Peralto

LINFOMAS CUTÁNEOS



UCA

Universidad
de Cádiz

Servicio de Publicaciones

Este libro ha superado un proceso de evaluación externa por pares.

1ª Edición, 2007

© Servicio de Publicaciones de la Universidad de Cádiz

© De cada capítulo su autor

Diseño de portada: Rafael Galán Moya

Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Cádiz
C/ Doctor Marañón, 3. 11002 Cádiz (España)
www.uca.es/publicaciones

ISBN: 978-84-9828-157-6

Depósito Legal: MU-2312-2007

Diseño, maquetación e impresión: Compobell, S.L. (Murcia)

ÍNDICE

Abreviaturas.....	9
Prólogo	13
1. Linfomas cutáneos primarios. Concepto y clasificación..... <i>Fernando Gallardo, Ramón M. Pujol</i>	15
2. Dermatopatología de los linfomas cutáneos..... <i>Rodríguez Peralto J.L., Alonso García S.</i>	31
3. Pseudolinfomas..... <i>Armario Hita J.C., Fernández Vozmediano J.M.</i>	43
4. Micosis fungoide..... <i>Fernández Vozmediano J.M., Armario Hita J.C., González Cabrerizo A.</i>	67
5. Linfomas cutáneos primarios de células T no micosis fungoide	87
<i>Armario Hita J.C., Fernández Vozmediano J.M.</i>	
6. Linfomas cutáneos de células B..... <i>Armario Hita J.C., Fernández Vozmediano J.M.</i>	109
7. Manifestaciones cutáneas de las leucemias..... <i>Conde Calvo M.T.</i>	129
8. Tratamiento de los linfomas cutáneos (I): Tratamientos tópicos. Fotoquimioterapia. Radioterapia	165
<i>Fernández Vozmediano J.M., Armario Hita J.C.</i>	

-
9. Tratamiento de los linfomas cutáneos (II): Tratamientos sistémicos y experimentales. Trasplante de médula ósea..... 183
Fernández Vozmediano J.M., Armario Hita J.C.
10. Tratamiento de los linfomas cutáneos (III): Protocolo de tratamiento según grupos pronósticos..... 213
Fernández Vozmediano J.M., Armario Hita J.C.

ABREVIATURAS:

ANAE:	Alpha-naphthyl acetate esterase
ANBE:	Alpha-naphthyl butyrate esterase
BCNU:	1-3(2-cloroetil)nitrosiurea (carmustina)
BPAG:	Bullous Pemphigoid Antigen
CAE:	Cloroacetato esterasa
cGy:	centi-Gray
EBT:	Electron Beam Therapy.
ECP:	Extracorporeal photopheresis
EEM:	Eritema Exudativo Multiforme
EGFr:	Epidermal Growth Factor Receptor
EGF:	Epidermal Growth Factor
EICH:	Enfermedad Injerto Contra Huésped
EMA:	Epithelial Adhesion Molecule
EORTC:	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FDA:	Food and Drugs Administration
HTLV-1:	Virus 1 Linfotrópico T Humano
ICAM:	Intercellular Adhesion Molecule
IL:	Interleuquina
LC:	Leucemia Congénita
LCCB:	Linfoma Cutáneo de Células B
LCCB-CF:	Linfoma Cutáneo de Células B – Centro Folicular
LCCB-ZM:	Linfoma Cutáneo de Células B – Zona Marginal
LCCT:	Linfoma Cutáneo de Células T
LCP:	Leucemia de Células Peludas
LCP:	Linfoma Cutáneo Primario

LCPCB:	Linfoma Cutáneo Primario de Células B
LCPCT:	Linfoma Cutáneo Primario de Células T
LCS:	Linfoma Cutáneo Secundario
LDH:	Lactato Deshidrogenasa
LFA:	Leukocyte Function-associated Antigen
LL:	Leucemia Linfocítica
LLA:	Leucemia Linfoblástica Aguda
LLC:	Leucemia Linfocítica Crónica
LLCB:	Leucemia Linfocítica Crónica de Células B
LLCT:	Leucemia/Linfoma de Células T
LMA:	Leucemia Mielocítica Aguda
LMC:	Leucemia Mielocítica Crónica
LMMC:	Leucemia Mielo-Monocítica Crónica
LNLA:	Leucemia No Linfoblástica Aguda
MALT:	Mucous Associated Lymphoid Tissue
MF:	Micosis Fungoide
MPO:	Mielo Peroxidasa
MU:	Millones de Unidades
NASD:	Naftol-As-D
NK:	Natural Killer
NSB:	Non Specific Binding
PCR:	Polymerase Chain Reaction
PIF:	Factor Inductor de Fagocitosis
PL:	Papulosis Linfomatoide
PLCCB:	Pseudolinfoma Cutáneo de Células B
PLCCT:	Pseudolinfoma Cutáneo de Células T
PUVA:	Psoralenos y Ultravioletas A
RA:	Reticuloide Actínico
RAR:	Retinoic Acid Receptors
REAL:	Revised European-American Lymphoma Classification
Re-PUVA:	Retinoides, Psoralenos y Ultravioletas A
RXR:	Retinoic X Receptors
SAHA:	Suberanolihroxámico Acid

SALT:	Skin Associated Lymphoid Tissue
SIDA:	Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida
SNC:	Sistema Nervioso Central
SS:	Síndrome de Sèzary
TCR:	T Cell Receptor
TdT:	Terminal nucleotidil transferasa
TGF:	Transformation Growth Factor
TIA:	T Intracellular Antigen
TMO:	Trasplante de Médula Osea
TSEB:	Total Skin Electron Beam
U:	Unidades
UV:	Ultravioleta
UVB:	Ultravioletas B
VEB:	Virus de Epstein-Barr
VHH:	Virus Herpes Humano
VIH:	Virus de la Inmunodeficiencia Humano

PRÓLOGO

De todos es conocida la dificultad que entrañan los linfomas cutáneos en la clínica médica habitual. Son procesos poco frecuentes, difíciles de diagnosticar ya que presentan una clínica poco específica y no se suele pensar en ellos, con estudios dermatopatológicos poco precisos al menos al comienzo de la enfermedad y con una clasificación que sigue siendo confusa y poco práctica para los clínicos que además suele cambiar con una periodicidad exasperante.

Otro problema que se suma a la dificultad que entrañan estos pacientes, radica en el hecho de no estar incluidos en las relaciones de Cáncer Cutáneo, que por lo general engloban por un lado al Melanoma y por otro al Carcinoma Basocelular, Espinocelular y otros tumores malignos, que constituyen el grupo llamado Cáncer No Melanoma, pero no se suele hacer referencia a los linfomas cutáneos. En ello quizás influye que en muchos centros, estos procesos no sean tratados por dermatólogos, sino que son remitidos a Servicios de Oncología o Hematología.

Desde siempre los linfomas cutáneos han sido procesos de relativa frecuencia en nuestras consultas, de tal forma que cuando han llegado a nuestra provincia especialistas y patólogos de otros sitios de España, siempre les han sorprendido el número de linfomas que tenemos en nuestro entorno. Ello nos ha obligado a tener en la mente la imagen de estos procesos y afinar la sospecha, de manera que hemos aprendido a insistirle al patólogo de forma reiterada con la revisión de las laminillas y la realización de nuevas biopsias, hasta obtener la compatibilidad diagnóstica. La imagen de un cuadro clínico que se caracteriza unas veces por la "piel plisada" y otras por un prurito intenso y constante, junto a una piel xerótica, la tenemos siempre presente y hemos tratado de transmitir a nuestros Residentes y Colaboradores la inquietud por el diagnóstico precoz de estos procesos.

Como clínico con experiencia práctica, preferimos seguir hablando a los pacientes de Micosis Fungoide y no de Linfomas Cutáneos de Células T por lo que conlleva de confusión y angustia en las personas afectadas por esta enfermedad o en sus familiares, al hacer búsquedas de Internet o hablar con otros médicos que no conocen bien la enfermedad.

En los últimos 10 años hemos tenido la oportunidad de atender a un total de 92 pacientes, de los cuales 69 fueron Micosis Fungoides y 23 otros tipos de Linfomas. Si la incidencia publicada en USA es del 0'29/100.000, en nuestro caso sería del 3'4/100.000 habitantes, lo que supone una incidencia 12 veces más elevada.

Por todo lo expuesto hemos decidido reunir toda la información comunicada y publicada en los últimos años y añadir además nuestra propia experiencia personal a la obra. En ella

han colaborado conmigo algunas personas con especial interés en algunos aspectos concretos de estas enfermedades, como es el caso de Ramón María Pujol Vallverdú, Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital del Mar y Profesor Titular de Dermatología de la Universidad Autónoma de Barcelona, experto en la materia que ha revisado minuciosamente las diferentes clasificaciones y las ha actualizado y criticado; José Luís Rodríguez Peralto, Jefe Clínico del Hospital 12 de Octubre y Profesor Asociado de Anatomía Patológica de la Universidad Autónoma de Madrid, experto en Dermatopatología, que ha hecho lo propio con la histopatología de los linfomas, aportando su propia experiencia y sus numerosas publicaciones; M^a Teresa Conde Calvo, dermatóloga de Bilbao, que realizó en su día la Tesis Doctoral sobre las manifestaciones cutáneas de las leucemias, que las ha seguido actualizando y José Carlos Armario Hita, Facultativo Especialista de Área del Hospital Universitario de Puerto Real, Profesor Asociado de Dermatología y colaborador habitual en mis publicaciones, que ha revisado en profundidad y de forma concienzuda el pasado, presente y futuro de todas las novedades que se han producido en los últimos años. Además hemos contado con ayuda inestimable de otros coautores de los diferentes capítulos como es el caso de Fernando Gallardo del Hospital del Mar, Alonso García del Hospital 12 de Octubre y Antonio González Cabrerizo del Hospital Universitario de Puerto Real. A todos ellos, mi profundo agradecimiento por el esfuerzo realizado y el rigor científico de su trabajo.

Hemos querido darle un carácter eminentemente práctico, sin olvidar las bases fisiopatológicas e inmunológicas. Esperamos que sea de utilidad a los dermatólogos y otros especialistas interesados en estas enfermedades. Que todo ello pueda repercutir en una mejor comprensión de los linfomas y en una mejor atención a los pacientes en definitiva.

José M. Fernández Vozmediano
Jefe del Servicio de Dermatología
Hospital Universitario de Puerto Real (Cádiz)
Profesor Titular de Dermatología
Universidad de Cádiz

Julio del 2007

1. LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

FERNANDO GALLARDO, RAMÓN M. PUJOL
Servicio de Dermatología. Hospital del Mar. IMAS. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico y la clasificación de los síndromes linfoproliferativos cutáneos y de los linfomas cutáneos se ha basado tradicionalmente en criterios clínicos e histológicos (1). Durante los últimos años, como resultado de la expansión de los conocimientos en ciencias básicas, se han incorporado una serie de técnicas complejas de diagnóstico molecular en el estudio de los procesos linfoproliferativos. La aplicación de la citometría de flujo, el estudio citogenético, el estudio inmunofenotípico, el análisis genotípico y el estudio de alteraciones moleculares específicas como las mutaciones genéticas y las alteraciones epigenéticas, responsables del desarrollo de los distintos linfomas sistémicos, ha contribuido a desarrollar unos criterios diagnósticos más precisos y objetivos en el estudio, caracterización y clasificación de las neoplasias linfoides cutáneas.

La incorporación de criterios homogéneos y reproducibles en la definición de las formas primarias y secundarias de los linfomas cutáneos resulta fundamental para establecer las características clínicas, histopatológicas, inmunofenotípicas, genotípicas y evolutivas de los distintos procesos linfoproliferativos cutáneos, requisito fundamental que permite realizar estudios comparativos en las distintas entidades (2)(3).

Los procesos linfoproliferativos cutáneos primarios, sin evidencia de afectación extracutánea demostrable en el momento del diagnóstico, se pueden dividir inicialmente en linfomas cutáneos derivados de linfocitos B (linfomas cutáneos primarios de células B [LCPCB]) y linfomas cutáneos de células T (LCPCT) (4-8). Los distintos subtipos de LCPCB o LCPCT se establecen en base a unos criterios clínicos, histopatológicos y evolutivos contrastados. Existe una serie de peculiaridades de los linfomas cutáneos primarios que los diferencian de los de origen sistémico: se conocen entidades bien definidas y de presentación exclusivamente en la piel, sin equivalente sistémico o ganglionar, como la micosis fungoide (MF), el síndrome de Sézary (SS) o la papulosis linfomatoide (PL), sin embargo, existen asimismo entidades cutáneas definidas según los criterios utilizados en el diagnóstico de los linfomas nodales con un

comportamiento clínico indolente en relación con su equivalente nodal como por ejemplo el linfoma anaplásico de células T CD30+ (9).

CONCEPTO DE LINFOMA CUTÁNEOS PRIMARIO Y SECUNDARIO

Se define como linfoma cutáneo primario aquel linfoma que se desarrolla en la piel sin evidencia de un linfoma extracutáneo asociado tras la práctica de un estadiaje completo. Para poder establecer el diagnóstico de linfoma cutáneo primario se precisa la confirmación histopatológica y un estudio de extensión adecuado que demuestre la ausencia de afectación extracutánea (6)(7).

El concepto de linfoma cutáneo secundario define a aquellos linfomas que se desarrollan en la piel como una manifestación específica de un linfoma extracutáneo. Sin embargo, estas definiciones de linfomas cutáneos primarios y secundarios, aunque universalmente aceptadas, no se hallan exentas de dificultades conceptuales en cuanto a su aplicación a la práctica diaria. Una excepción a esta definición la constituyen, dentro de los LCPCT, el grupo de la micosis fungoide/síndrome de Sézary (MF/SS), que se consideran siempre como linfomas cutáneos primarios aunque haya diseminación extracutánea al establecer su diagnóstico (4)(5). Tampoco se consideran linfomas secundarios aquellos procesos observados a consecuencia de la transformación de un linfoma cutáneo previo en una forma más indiferenciada o asociación de dos procesos linfoproliferativos cutáneos primarios, por ejemplo, el desarrollo de un linfoma cutáneo CD30+ en el contexto de un paciente con MF. Así mismo, la existencia de formas de linfomas cutáneos peculiares con una única lesión cutánea asociada a la presencia de adenopatías regionales que demuestran una infiltración específica, sin evidencia de afectación en otras localizaciones, plantea dudas sobre el carácter inicialmente cutáneo primario o secundario del proceso (8-10).

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS

Los linfomas cutáneos primarios representan aproximadamente un 30% de todos los linfomas. Existe una importante variabilidad con respecto a la presentación clínica de este grupo de entidades tanto en el grupo de LCPCT como en los LCPCB. Valorando sus características clínicas, histopatológicas, inmunofenotípicas y moleculares podemos diferenciar los distintos subtipos de cada grupo (9).

1. Linfomas cutáneos primarios de células T (LCPCT)

Desde un punto de vista general las lesiones cutáneas más frecuentes corresponden a lesiones características de la MF/SS, el grupo más frecuente de LCPCT. Se pueden observar

máculas eritematosas y descamativas o bien placas infiltradas en los estadios iniciales de la enfermedad, nódulos eritemato-violáceos con tendencia a la ulceración en fases avanzadas o una eritrodermia en el SS (11)(12). Por otro lado, las variantes raras de la MF (MF foliculotropa, reticulosis pagetoide, piel laxa granulomatosa) pueden presentar otro tipo de lesiones clínicas más específicas. Los LCPCT distintos a la MF/SS se suelen manifestar como nódulos infiltrados solitarios o múltiples, lesiones ulceradas persistentes, lesiones inflamatorias similares a paniculitis (linfoma subcutáneo tipo paniculitis) o incluso brotes recurrentes de pápulas eritematosas con ocasional tendencia a la ulceración y autoinvolutivas (PL) (13-18).

Desde un punto de vista histopatológico los LCPCT suelen presentar epidermotropismo, con la formación de microabscesos intraepidérmicos. Las células corresponden a linfocitos T que de forma excepcional presentan un fenotipo aberrante con pérdida de uno o varios antígenos de linfocitos T maduros (CD2, CD3, CD5, CD7) (9-11). Por otro lado la expresión por parte de las células atípicas del infiltrado del antígeno linfoide de activación CD30 define un importante grupo de entidades incluidas bajo el concepto de "proliferaciones linfoides cutáneas T CD30+", que incluyen la PL y el linfoma cutáneo de células T grandes anaplásicas CD30+ (13). El estudio del reordenamiento de los genes que codifican el receptor antigénico de la célula T (Southern blotting/PCR) suelen evidenciar la presencia de una población monoclonal linfoide T en la mayor parte de los casos (19).

Al realizar el estadiaje, los estudios de extensión que se llevan a cabo son similares a los recomendados en pacientes con linfomas sistémicos. Sin embargo, hay que considerar que en lesiones precoces (máculas, placas [T1-T2]) de la MF y en la PL, no se recomienda la práctica de exploraciones radiológicas exhaustivas ni un estudio de la médula ósea. Se aconseja realizar dichas exploraciones en las fases avanzadas (lesiones nodulares o eritrodérmicas [T3-T4]) y en las formas de LCPCT distintos a la MF/SS. En el SS y en las formas tumorales de la MF se recomienda además la valoración en sangre periférica de la presencia de células linfoides con núcleo cerebriforme (células de Sézary), estudio del cociente CD4/CD8, detección de aberraciones fenotípicas en dicha población celular de sangre periférica y estudio de clonalidad (11).

La MF sigue en la mayor parte de los pacientes un curso indolente con progresión a enfermedad avanzada en aproximadamente un 10% de los casos. El SS presenta una evolución agresiva con tendencia a la rápida progresión y una supervivencia escasa a los 5 años. Los LCPCT distintos a la MF/SS suelen tener un comportamiento agresivo con diseminación ganglionar regional y visceral precoz, a excepción de los procesos linfoproliferativos CD30+ y formas de LCPCT de célula pequeña CD4+ de curso indolente (12)(17).

2. Linfomas cutáneos primarios de células B (LCPCB) (8)(18-23)

Los LCPCB se suelen manifestar como pápulas o nódulos eritemato-violáceos, duros, solitarios o múltiples, que pueden coalescer formando placas y pueden aparecer en cualquier localización (10). Los linfomas de células B del centro folicular o foliculares (LCPCB-CF) tienen una mayor tendencia a localizarse en el cuero cabelludo y tronco, mientras que los linfomas de la zona marginal (LCPCB-ZM) en las extremidades y también el tronco. Finalmente los linfomas

de células B grandes pueden dividirse en dos grupos, uno que se considera o pertenecería a los LCPCB-CF y otro que se clasifican actualmente como LCPCB del tipo de las piernas. Estos últimos, aunque están localizados en las extremidades inferiores de forma predominante, también pueden aparecer a nivel del tronco. El pronóstico de los linfomas de células grandes viene determinado por su fenotipo (indolente en los LCPCB-CF y agresivo/intermedio en los de tipo piernas) y no por su localización (20-23).

La histopatología permite observar un denso infiltrado linfoide de características atípicas, de distribución nodular o difuso, que afecta la práctica totalidad del espesor de la dermis, respetando la epidermis y separado de la misma por una delgada capa de dermis (zona grenz). Las células neoplásicas expresan marcadores de linfocitos B, y ocasionalmente presentan aberraciones fenotípicas (coexpresión de CD43). El carácter neoplásico de la proliferación linfoide B se puede demostrar a través de la constatación de la expresión monotípica de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (utilizando tinciones inmunohistoquímicas para cadenas ligeras kappa o lambda) (24)(25). Con cierta frecuencia se pueden plantear serias dificultades en la diferenciación histopatológica entre los verdaderos LCPCB y las hiperplasias linfoides reactivas. En aquellos casos que plantean problemas diagnósticos, la utilización de técnicas de biología molecular mediante el estudio de los reordenamientos de los genes de las cadenas de las inmunoglobulinas (PCR) pueden ser de utilidad (19)(26)(27).

El estudio de extensión de los LCPCB es similar al realizado en los linfomas nodales (hemograma, bioquímica convencional, LDH, β_2 -microglobulina, radiografía de tórax y ECO abdomen o TAC tóraco-abdominal y, biopsia de médula ósea). Los LCPCB suelen presentar una baja tendencia a desarrollar invasión sistémica con un pronóstico favorable (supervivencia mayor al 95% a los 5 años) si se exceptúan los casos de LCPCB de células grandes tipo de las piernas.

3. Tratamiento de los linfomas cutáneos primarios

El tratamiento, a excepción del grupo MF/SS en el que existen múltiples opciones terapéuticas y de la PL en la que la actitud terapéutica debe ser conservadora (desde abstención terapéutica a PUVA o metotrexato a bajas dosis), en la mayoría de los linfomas cutáneos sigue un esquema terapéutico similar. Aquellos casos de lesiones nodulares solitarias, no tributarias de exéresis quirúrgica en el momento del diagnóstico, la radioterapia local convencional suele ser el tratamiento de elección. En aquellos pacientes con lesiones multifocales o diseminadas se puede plantear el tratamiento con quimioterapia, bien en forma de monoterapia (en casos con evolución indolente y buen pronóstico) o poliquimioterapia (CHOP, CVP, etc.) en aquellos casos con una evolución clínica más agresiva. En algunos casos de LCPCB de bajo grado con lesiones recurrentes o persistentes se puede intentar el tratamiento con corticoesteroides intralesionales o se puede preconizar la abstención terapéutica (8)(17).

PROPUESTAS DE CLASIFICACIÓN DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS

Durante las últimas décadas, la definición de los distintos subtipos de linfomas no-Hodgkin se ha caracterizado por una cierta complejidad y confusión, condicionada por las múltiples clasificaciones utilizadas de forma independiente y simultánea por distintos grupos de investigadores (Kiel, Working Formulation, Lukes-Collins) (28-31). Las clasificaciones propuestas al principio se basaban en aspectos morfológicos sin distinguir entre linfomas nodales o extranodales. En 1994 se elaboró la propuesta de clasificación REAL (Revised European-American Lymphoma Classification) (32), en un intento de estandarizar los diagnósticos de linfoma, que en contraste con las clasificaciones previas, se basaba en su origen celular y añadía a las características morfológicas e inmunofenotípicas, los aspectos genéticos y moleculares específicos conocidos. Sin embargo, estas clasificaciones no abordaban de forma específica los linfomas cutáneos (a excepción del grupo MF/SS).

1. Clasificación de la EORTC (1997)

Las características clínicas y biológicas particulares de los linfomas cutáneos primarios ha sido un elemento que ha añadido confusión en la elaboración de clasificaciones útiles de los linfomas cutáneos. En 1997 se propuso la primera clasificación específica para los linfomas cutáneos primarios por parte del European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Program Project Group (Tabla 1) (33). La clasificación de la EORTC establecía una primera diferenciación entre LCPCT y LCPCB, subdividiendo a su vez cada uno de éstos en tres subgrupos en relación con su comportamiento clínico: los LCPCT en subgrupos indolentes, agresivos y otros de carácter provisional y los LCPCB en indolentes, de grado intermedio y provisionales. La clasificación de la EORTC contenía por primera vez entidades clínicas y no subgrupos histológicos, lo cual resultaba muy práctico al dermatólogo en el manejo clínico diario. Muchos procesos estaban bien definidos y otros se consideraban de carácter provisional. Diversos procesos como la PL, la mucinosis folicular y la reticulosis pagetoide, sin un equivalente nodal, se incluían en dicha clasificación. Los linfomas T distintos a la MF/SS y procesos CD30+ incluían por un lado el linfoma subcutáneo de tipo paniculítico y por otro distinguía un subgrupo de LCPCT de células grandes CD30- (de curso agresivo) y un subgrupo provisional de LCPCT de células de pequeño/mediano tamaño pleomórficas (proceso de curso más indolente), según la presencia de un porcentaje mayor o menor al 30% de células neoplásicas de gran tamaño, respectivamente. La clasificación EORTC no reconocía el grupo de linfomas de células NK/T extranodal tipo nasal (integrándose éste subtipo dentro del grupo de linfomas T pleomórficos de células de mediano/pequeño tamaño). Sin embargo, la clasificación de la EORTC ha sido de indudable utilidad para el dermatólogo en el manejo de los linfomas cutáneos primarios (34-36).

Muchas más reticencias generó la propuesta de clasificación de los LCPCB debido fundamentalmente a la menor definición por la falta de marcadores específicos de los diferentes subtipos, además del diferente comportamiento clínico y caracterización molecular respecto de

TABLA 1
CLASIFICACIÓN EORTC (1997)

CÉLULAS T	CÉLULAS B
<p>Indolentes</p> <p>Micosis fungoide</p> <p style="padding-left: 20px;">Reticulosis pagetoide</p> <p style="padding-left: 20px;">Micosis fungoide asociada a mucinosis folicular</p> <p>Linfoma cutáneo de célula T grande CD30 positivo</p> <p>Papulosis linfomatoide</p> <p>Agresivos</p> <p>Síndrome de Sézary</p> <p>Linfoma cutáneo de célula T de gran tamaño CD30-, pleomórfico</p> <p>Linfoma subcutáneo tipo paninulitis</p> <p>Provisionales</p> <p>Piel laxa granulomatosa</p> <p>Linfoma cutáneo células T de pequeño/mediano tamaño CD30-, pleomórfico</p> <p>Linfoma subcutáneo tipo paninulitis</p>	<p>Indolentes</p> <p>Linfoma zona marginal (Inmunocitoma)</p> <p>Linfoma cutáneo de células del centro folicular</p> <p>Intermedios</p> <p>Linfoma de células B grandes de las piernas</p> <p>Provisionales</p> <p>Linfoma intravascular de células grandes B</p> <p>Plasmacitoma</p>

sus homólogos nodales. Las principales críticas sobre dicha clasificación inciden sobre algunos aspectos concretos: en primer lugar la situación poco definida del linfoma de células del "centro-folicular" cutáneo primario y los linfomas de células grandes y, por otro lado, por el hecho de considerar el linfoma de células grandes de las piernas como una entidad individualizada en función de su localización (34)(36).

2. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2001)

La clasificación de la OMS de las neoplasias hematológicas, sucesora de la REAL, incorpora los diferentes subtipos de LCPCT incluidos en la EORTC, como las variantes de la MF y los procesos linfoproliferativos CD30+. Sin embargo, no define de forma precisa los linfomas cutáneos distintos de la MF/SS y de los procesos CD30+, con excepción del linfoma subcutáneo tipo paniculítico, incluyéndoles en el grupo de linfomas T periféricos no específicos. Si hace referencia, sin embargo, al grupo de linfoma de células NK extranodal tipo nasal, no incluido en la EORTC (Tabla 2) (37).

3. Clasificación OMS-EORTC 2005

En un intento de combinar las clasificaciones de la EORTC y OMS recientemente se ha consensuado una nueva clasificación conocida como OMS-EORTC (38). La clasificación OMS-EORTC ha aportado una primera aproximación y definición a los LCPCT distintos de la MF/SS y procesos CD30+. Se reconocen entidades con personalidad propia como el LCPCT-CD8+ epidermotropo agresivo, el LCPCT de fenotipo $\gamma\delta$ (incluyéndose aquí aquellos linfomas subcutáneos tipo paniculitis de fenotipo $\gamma\delta$ de curso más agresivo) y el LCPCT de células de pequeño/mediano tamaño CD4+. Por otro lado, el linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal y la neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (linfoma NK blástico) se diferencian como entidades individualizadas. Por último, el término de linfoma T periférico no específico sólo se mantendría para aquellos casos que no pudieran adscribirse en ninguno de los grupos mencionados (Tabla 3) (38).

CONTROVERSIAS ACTUALES EN LA CLASIFICACIÓN DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS

1. Concepto de linfoma “centro-folicular” cutáneo primario (LCPCB-CF) vs linfoma de la zona marginal (LCPCB-ZM)

No se conocen todavía de forma rigurosa los mecanismos genéticos y moleculares que expliquen el desarrollo de los LCPCB. Además, la mayoría de lesiones genéticas y moleculares observadas en los linfomas nodales no han sido detectadas en sus equivalentes cutáneos. Por ejemplo, la traslocación t(14;18), que yuxtapone el gen IgH con el gen BCL2, se observa en aproximadamente un 70-95% de los casos de linfomas foliculares nodales (39) no se suele detectar en los LCPCB-CF. Parece existir la necesidad de definir de forma más precisa el concepto de LCPCB-CF. Los linfomas foliculares nodales se definen por presentar un crecimiento con patrón folicular, las células muestran marcadores característicos de células centrofoliculares (CD20, CD10, bcl-6) y la mayoría de casos tienen la traslocación t(14;18) con sobreexpresión de la proteína bcl-2. Sin embargo, el LCPCB-CF incluye aquellos linfomas constituidos por centroblastos y centrocitos, habitualmente muestran un crecimiento difuso, no se asocian con la traslocación t(14;18) y no expresan la proteína bcl-2 (40). La expresión del antígeno CD10 y/o bcl-6 en los de origen cutáneo suele ser inconstante (41).

El LCPCB-ZM es una neoplasia linfoide que se origina en los linfocitos de la zona marginal (parafolicular/monocitoide), con unas características morfológicas que asemejan a centrocitos. Las células de la zona marginal no expresan los antígenos CD10 ni CD5. De forma similar a lo que acontece en el tracto gastrointestinal (linfomas MALT) (42) cuya etiopatogenia se ha relacionado con una infección por *Helicobacter pylori*, se ha postulado que una estimulación antigénica podría también estar implicada en el desarrollo de los LCPCB-ZM (se

TABLA 2
CLASIFICACIÓN OMS DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS (2001)

NEOPLASIAS MADURAS DE CÉLULAS T Y NK	NEOPLASIAS DE CÉLULAS B
<p>Diseminadas o con expresión leucémica Leucemia prolinfocítica de células T Leucemia linfocítica de células T grandes granulares Leucemia de células NK Leucemia linfoma de células T del adulto</p> <p>Cutáneas* Micosis fungoide y variantes Síndrome de Sézary Linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásicas Papulosis linfomatoide</p> <p>Otras neoplasias extranodales Linfoma de células T/NK extranodal tipo nasal* Linfoma de células T tipo enteropatía Linfoma de células T hepatoesplénico Linfoma de células T subcutáneo tipo paniculitis*</p> <p>Nodales Linfoma de células T angioinmunoblástico* Linfoma de células T periférico, no especificado* Linfoma de células grandes anaplásico*</p> <p>Neoplasias de linaje incierto Linfoma de células NK blásticas*</p>	<p>Neoplasias de células B Leucemia/linfomas linfoblástico de células precursoras B</p> <p>Neoplasias de células B maduras Leucemia linfocítica crónica/ Linfoma linfocítico de células pequeñas Leucemia prolinfocítica B Linfoma linfoplasmacítico Linfoma esplénico de la zona marginal Leucemia de células peludas Mieloma Gammapatía monoclonal de significado incierto Plasmacitoma óseo solitario Plasmacitoma extraóseo* Amiloidosis primaria Enfermedades de las cadenas pesadas Linfoma de células B de la zona marginal extranodal MALT* Linfoma de células B de la zona marginal nodal Linfoma folicular* Linfoma de células del manto Linfoma difuso de células B grandes* Linfoma de células grandes tímico Linfoma de células B grandes intravascular* Linfoma primario de cavidades Linfoma/Leucemia de Burkitt</p> <p>Proliferaciones de células B de incierto potencial maligno Granulomatosis linfomatoide Proceso linfoproliferativo post-trasplante</p>

* Neoplasias cutáneas primarias o con equivalente cutáneo primario.

TABLA 3
CLASIFICACIÓN EORTC-OMS DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS
PRIMARIOS (2005)

LINFOMAS CUTÁNEOS DE CELULAS T

Micosis fungoide

Variantes de micosis fungoide:

Foliculotropía

Reticulosis pagetoide

Piel laxa granulomatosa

Síndrome de Sézary

Leucemia/linfoma T del adulto

Procesos linfoproliferativos cutáneos de células T CD30+

Linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásicas

Papulosis linfomatoide

Linfoma subcutáneo tipo paniculitis

Linfoma extranodal de células NK/T extranodal, tipo nasal

Linfoma T periférico, no especificado (provisional):

>Linfoma primario cutáneo agresivo epidermotropo CD8+

>Linfoma cutáneo T fenotipo $\gamma\delta$

>Linfoma primario cutáneo de células T CD4+ pleomórficas pequeñas/medianas

LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS B

Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal

Linfoma cutáneo primario de células del centro folicular

Linfoma cutáneo difuso de células B grandes, tipo piernas

Linfoma cutáneo difuso de células B grandes, otros

Linfoma de células B grandes intravascular

NEOPLASIA HEMATOLÓGICA DE CÉLULAS PRECURSORAS

Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+

han descrito casos asociados a una infección por *Borrelia burgdorferi* en el centro de Europa). Para algunos autores los LCPCB-ZM representan la mayoría de los linfomas primarios B cutáneos, siendo mucho menos frecuentes los verdaderos LCPCB-CF. Esta controversia explica la disparidad de las series publicadas sobre LCPCB, de tal forma que en unos trabajos sólo un 7% de los LCPCB corresponden a LCPCB-CF (42), lo que contrasta con otros estudios en los que este porcentaje se eleva a más de un 75% de los casos (43)(44).

2. Concepto de linfoma de células grandes de las piernas

La clasificación de la EORTC reconocía por primera vez una forma de linfoma peculiar observado habitualmente en mujeres de edad avanzada y manifestado como lesiones nodulares y tumores en una o ambas piernas. Desde un punto de vista histopatológico se caracteriza un infiltrado de células B grandes que sobreexpresan la proteína bcl-2 aunque sin la traslocación t(14;18). Se consideró que correspondía a una variante de mal pronóstico (pronóstico intermedio) de un linfoma folicular (21)(33). Sin embargo, otros trabajos relativizan su localización en extremidades con la relevancia pronóstica del mismo. Otros aspectos como la morfología redondeada celular o el fenotipo específico (bcl-2+, MUM-1+, CD20+, CD10+/-, bcl-6+/-) diferente a los otros LCPCB-CF de localización preferente en la zona de la cabeza y el cuello (bcl-2-, MUM-1-, CD20+, CD10+/-, bcl-6+/-) parecen ser más relevantes (38,45). En la nueva clasificación OMS-EORTC se habla del concepto de linfoma de células grandes "tipo de las piernas" pues si bien predominantemente se observa en las extremidades inferiores, se puede desarrollar también en otras localizaciones.

3. Procesos linfoproliferativos cutáneos de células T distintos a la MF/SS y de células NK

Los LCPCT diferentes a la MF/SS y las proliferaciones linfoides CD30-positivas constituyen un grupo formado por diversas y variadas entidades, de características heterogéneas y de presentación en la clínica diaria muy excepcional. Por estas razones su clasificación todavía se debate y es confusa. Representan en conjunto menos del 10% del total de LCPCT y en general, se caracterizan por su curso agresivo requiriendo habitualmente tratamientos sistémicos (46)(47). La reciente clasificación de la OMS-EORTC ha permitido una primera aproximación en la caracterización de algunos de estos procesos que anteriormente se agrupaban de manera provisional bajo el concepto de linfomas de células T pleomórficas de tamaño pequeño/mediano o grande CD30- (38).

El diagnóstico específico de cada uno de estos procesos precisa de una correcta correlación clinicopatológica, además, resulta imprescindible en muchas circunstancias la aplicación de técnicas diagnósticas complementarias específicas inmunohistoquímicas o moleculares. Algunas de estas patologías parecen tener delimitados ya unos criterios más o menos bien definidos como es el caso del linfoma de células T subcutáneo tipo paniculitis, el linfoma extranodal NK/T tipo nasal o la neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+

(anteriormente conocido como linfoma NK blástico y actualmente considerado como una leucemia de células dendríticas plasmacitoides) (48). En otros linfomas todavía parece existir una cierta ambigüedad diagnóstica o solapamiento y se consideran como entidades con carácter provisional o pendientes de una mejor definición, como por ejemplo, el linfoma cutáneo de fenotipo $\gamma\delta$ (LCPCT- $\gamma\delta$), el linfoma agresivo epidermotropo CD8+ (LCPCT-CD8+) o el linfoma de células T pleomórficas de pequeño/mediano tamaño CD4+ (LCPCT de células de pequeño/mediano tamaño CD4+). Cabe insistir en que la rareza de presentación de estos procesos hace que las series publicadas sólo incluyan un escaso número de pacientes, de ahí la dificultad en el establecimiento de unos criterios diagnósticos uniformes (38)(46)(47).

CONCLUSIÓN

En estos últimos años hemos observado un avance incuestionable con respecto a los sistemas de clasificación de los linfomas cutáneos primarios y un interés cada vez mayor por parte de patólogos, hematólogos y dermatólogos para establecer esquemas de clasificación útiles y reproducibles. La nueva clasificación de la OMS-EORTC ha supuesto un paso adelante en este reconocimiento de los linfomas cutáneos así como una validación y uniformidad en la aplicación de los criterios diagnósticos. La inclusión de entidades clínicas y no subtipos histológicos aporta información detallada en cuanto al manejo, tratamiento y pronóstico al dermatólogo clínico. Sin embargo, todavía persisten ciertas dificultades en la definición de algunas formas de linfomas cutáneos primarios. En contraste con los linfomas sistémicos, el avance en el conocimiento de los mecanismos patogénicos que participan en el desarrollo de los procesos linfoproliferativos cutáneos es todavía muy limitado. Las lesiones genéticas descritas en los linfomas sistémicos no se suelen detectar en los linfomas cutáneos primarios equivalentes. Este desconocimiento representa un importante obstáculo en la definición y categorización de este grupo de procesos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vonderheid EC, Diamond LW, van Vloten WA, Scheffer E, Meijer CJ, Cashell AW, Hardman JM, Lai SM, Hermans J, Matthews MJ. Lymph node classification systems in cutaneous T-cell lymphoma. Evidence for the utility of the Working Formulation of Non Hodgkin's Lymphomas for Clinical Usage. *Cancer* 1994;73:207-218.
2. Willemze R, Meijer C. Classification of cutaneous T-cell lymphoma: from Alibert to WHO-EORTC. *J Cut Pathol* 2006;33(Suppl.1):18-26.
3. Kerl H, Ceroni L. Primary cutaneous B-cell lymphomas: then and now. *J Cut Pathol* 2006;33(Suppl.1):1-5.
4. Marti RM, Estrach T. Linfomas cutáneos: Linfomas T. *Piel* 1990;5:473-482.

5. Estrach T, Marti RM. Linfomas cutáneos: Manifestaciones cutáneas de los linfomas B. *Piel* 1990;5:483-488.
6. Burg G, Kempf W, Haeffner AC. Cutaneous lymphomas. *Curr Probl Dermatol* 1997;9:137-204.
7. Jahn S, Asadullah K, Walden P, Sterry W. Cutaneous malignant lymphomas. *Immunol Today* 1998;19:100-103.
8. Duncan L. Cutaneous lymphoma. *Dermatol Clin* 1999;17:569-592.
9. Willemze R. New concepts in the classification of cutaneous lymphomas. *Arch Dermatol* 1995;131:1077-1080.
10. Santucci M, Pimpinelli N, Arganini L. Primary cutaneous B-cell lymphoma: a unique type of low-grade lymphoma. *Cancer* 1991;67:2311-2326.
11. Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 1996;88:2385-2409.
12. Kuzel TM, Roenigk HH, Rosen ST. Mycosis fungoides and the Sézary syndrome: A review of pathogenesis, diagnosis, and therapy. *J Clin Oncol* 1991;9:1298-1313.
13. Kadin ME. Lymphomatoid papulosis, Ki-1 positive lymphoma and Primary cutaneous Hodgkin's disease. *Sem Dermatol* 1991;10:164-171.
14. DeCouteau JF, Butmarc JR, Kinney MC, Kadin ME. The t(2;5) chromosomal translocation is not a common feature of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: comparison with anaplastic large cell lymphoma of nodal origin. *Blood* 1996;87:3437-3441.
15. Bekkenk M, Geelen FAMJ, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten WA, Meijer CJ, Willemze R. Primary and secondary cutaneous CD-30 positive lymphoproliferative disorders: long term follow-up data of 219 patients and guideline for diagnosis and treatment. A report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Blood* 2000;95:3653-3661.
16. Santucci M, Pimpinelli N, Massi D, Kadin ME, Meijer CJ, Muller-Hermelink HK, Paulli M, Wechsler J, Willemze R, Audring H, Bernengo MG, Cerroni L, Chimenti S, Chott A, Díaz-Pérez JL, Dippel E, Duncan LM, Feller AC, Geerts ML, Hallermann C, Kempf W, Russell-Jones R, Sander C, Berti E; EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force. Cytotoxic/natural killer cell cutaneous lymphomas. Report of EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Cancer* 2003;97:610-627.
17. Gillian A, Wood G. Primary cutaneous other than Mycosis Fungoide. *Semin Oncol* 1999;26:290-306.
18. Beljaards RC, Meijer CJ, van der Putte SC, Hollema H, Geerts ML, Bezemer PD, Willemze R. Primary cutaneous T-cell lymphoma: Clinicopathological features and prognosis of 35 cases other than mycosis fungoides and CD30 positive large cell lymphoma. *J Pathol* 1994;172:53-60.
19. Neri A, Fracchiolla NS, Roscetti E, Garatti S, Trecca D, Boletini A, Perletti L, Baldini L, Maiolo AT, Berti E. Molecular analysis of cutaneous B- and T-cell lymphomas. *Blood* 1995;86:3160-3172.

20. Willemze R, Meijer CJLM, Sentis HJ, Scheffer E, van Vloten WA, Toonstra J, van der Putte SC. Primary cutaneous large cell lymphomas of follicular center cell origin. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:518-526.
21. Vermeer MH, Geelen F, van Haselen C, van Voorst Vader PC, Geerts ML, van Vloten WA, Willemze R. Primary cutaneous B-cell lymphoma of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. *Arch Dermatol* 1996;132:1304-1308.
22. Gianotti B, Santicci M. Skin associated lymphoid tissue (SALT)-related B-cell lymphoma (primary cutaneous B-cell lymphoma). *Arch Dermatol* 1993;129:353-355.
23. Pimpinelli N, Santucci M, Mori M, Vallecchi C, Giannotti B. Primary cutaneous B-cell lymphoma. A clinically homogeneous entity? *J Am Acad Dermatol* 1997;37:1012-1016.
24. Cerroni L, Signoretti S, Höfler G, Annessi G, Putz B, Lackinger E, Metze D, Giannetti A, Kerl H. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a recently described entity of low-grade malignant cutaneous B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1307-1315.
25. Bergman R, Kurtin PJ, Gibson LE, Hull PR, Kimlinger TK, Schroeter AL. Clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular characterization of primary cutaneous follicular B-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001;137:432-439.
26. Cooper K, Haffajee Z. BCL-2 immunohistochemistry distinguishes follicular lymphoma from follicular hyperplasia in formalin-fixed tissue with microwave antigen retrieval. *J Cell Pathol* 1996;1:52-56.
27. Baldassano MF, Bailey EM, Ferry JA, Harris NL, Duncan LM. Cutaneous lymphoid hyperplasia and cutaneous marginal zone lymphoma: comparison of morphologic and immunophenotypic features. *Am J Surg Pathol* 1999;23:88-96.
28. Lukes R, Collins R. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974;34:1745-1755.
29. Lennert K. Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas: Based on the Kiel classification. New York: Springer-Verlag, 1981.
30. National Cancer Institute: Study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a working formulation for clinical usage. The non-Hodgkins lymphoma pathologic classification project. *Cancer* 1982;49:2112-2135.
31. Standsfeld A, Diebold J, Noel H, Kapanci Y, Rilke F, Kelenyi G, Sundstrom C, Lennert K, van Unnik JA, Mioduszewska O. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 1988;1:292-293.
32. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, de Wofl-Peeters C, Falini B, Gatter KC. A revised European-American Classification of lymphoid neoplasms. A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
33. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, Díaz-Pérez JL, Geerts ML, Goos M, Knobler R, Ralfkiaer E, Santucci M, Smith N, Wechsler J, van Vloten

- WA, Meijer CJ. EORTC Classification for Primary Cutaneous Lymphoma. *Blood* 1997;90:354-371.
34. Sander C, Flaig M, Kaudewitz P, Jaffe E. The REAL. A preferred approach for the classification of cutaneous lymphomas. *Am J Dermatopathol* 1999;21:274-278.
 35. Willemze R, Meijer C. EORTC Classification for Primary Cutaneous Lymphoma. The best guide to good clinical management. *Am J Dermatopathol* 1999;21:265-273.
 36. Rusell-Jones R. Primary cutaneous B-cell lymphoma: how useful is the new European Organization for research and treatment of cancer (EORTC) classification?. *Br J Dermatol* 1998;139:945-949.
 37. Jaffe ES, Harris NL, Stein H (eds). World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
 38. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, Chimenti S, Diaz-Pérez JL, Duncan LM, Grange F, Harris NL, Kempf W, Kerl H, Kurrer M, Knobler R, Pimpinelli N, Sander C, Santucci M, Sterry W, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJ. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-3785.
 39. Tsujimoto T, Cossman J, Jaffe E, Croce C. Involvement of the bcl2 gene in human follicular lymphoma. *Science* 1985;228:1440-1443.
 40. Volkernandt M, Cerroni L, Rieger E, Soyer HP, Koch O, Wienecke R, Atzpodien J, Bertino JR, Kerl H. Analysis of the 14:18 translocation in cutaneous lymphomas using the polymerase chain reaction. *J Cutan Pathol* 1992;19:353-356.
 41. Cerroni L, Kerl H. Primary cutaneous follicular lymphoma. *Arch Dermatol* 2001;137:489-490.
 42. Slater DN. MALT and SALT: the clue to cutaneous B-cell lymphoproliferative disease. *Br J Dermatol* 1994;131:557-561.
 43. Willemze R, Beljaards R, Meijer C, Rijlaarsdam J. Classification of primary cutaneous lymphomas: historical overview and perspectives. *Dermatology* 1994;189 (Suppl.2):8-15.
 44. Willemze E, Rijlaarsdam J, Meijer CJLM. Are most primary cutaneous B-cell lymphomas marginal zone lymphomas? *Br J Dermatol* 1995;133:950-954.
 45. Fernandez-Vazquez A, Rodriguez-Peralto JL, Martinez MA, Platon EM, Algara P, Camacho FI, López-Ríos F, Zarco C, Sánchez-Yus E, Fresno MF, Barthe L, Aliaga A, Fraga M, Corteza J, Oliva H, Piris MA. Primary cutaneous large B-cell lymphoma. The relation between morphology, clinical presentation, immunohistochemical markers, and survival. *Am J Surg Pathol* 2001;25:307-315.
 46. Paulli M, Berti E. Cutaneous T-cell lymphomas (including rare subtypes). Current concepts II. *Haematologica* 2004;89:1372-1388.
 47. Bekkenk M, Vermeer M, Jansen P, van Marlon AM, Canninga-van Dijk MR, Kluin PM, Geerts ML, Meijer CJ, Willemze R. Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood* 2003;102:2213-2219.

48. Massone C, Chott A, Metze D, Kerl K, Citarella L, Vale E, Kerl H, Cerroni L. Subcutaneous, Blastic Natural Killer (NK), NK/T-cell and other cytotoxic lymphomas of the skin. A morphologic, immunophenotypic and molecular study of 50 patients. *Am J Surg Pathol* 2004;28:719-735.

2. DERMATOPATOLOGÍA DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS

RODRÍGUEZ PERALTO JL, ALONSO GARCÍA S.

Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Hasta comienzos de los años 70 los únicos linfomas cutáneos bien caracterizados eran la Micosis Fungoide (MF), sus variantes clínicas (formas "d'emblée" y eritrodérmica), los procesos relacionados (Síndrome de Sezary [SS] y Reticulosis Pagetoide) y la Papulosis Linfomatoide (PL). El resto de los linfomas cutáneos, poco frecuentes, se consideraban manifestaciones de linfomas sistémicos y se agrupaban bajo los términos de Reticulosis Maligna o Sarcomas de Células Reticulares con peor pronóstico. En 1975 Edelson agrupó a la MF con sus variantes y al SS bajo el epónimo de Linfoma Cutáneo de Células T (LCCT). El término tuvo mucha aceptación y grandes desventajas como no diferenciar MF, SS y otros linfomas cutáneos T de clínica y evolución diferentes. A final de los años 70 se introdujo la inmunohistoquímica que permitió distinguir dos grandes categorías, linfomas cutáneos B y T. En Europa se utilizó la clasificación de Kiel para subclasificar los linfomas B cutáneos de la misma forma que se hacía en los ganglios linfáticos. En América se adoptó la Working Formulation que no establecía diferencias entre linfomas B y T. Pronto se advirtió que estas clasificaciones eran poco útiles aplicadas a la piel. En 1994 se realizó una Clasificación Internacional de Consenso de Linfomas fruto de la cual surge la clasificación REAL que trataba de distinguir diferentes categorías relacionando por primera vez los aspectos morfológicos, inmunohistoquímicos y genéticos con los evolutivos clínicos. En 1997 Willenze y un grupo danés, separaron claramente los Linfomas Cutáneos Primarios (LCP) de los Secundarios (LCS) y establecieron la clasificación EORTC de LCP (1). Consideraban como LCP aquél que en el plazo de 6 meses tras la aparición de su lesión en piel no presenta afectación extracutánea mediante los métodos de imagen (TAC corporal) y tras la realización de médula ósea. Los linfomas que afectan de forma secundaria o simultánea a la piel se clasificarán según el diagnóstico del linfoma inicial. De forma reciente se ha publicado una nueva clasificación EORTC-OMS de Linfomas Cutáneos y aunque haremos una correlación con ella, hemos clasificado los LCP según la clasificación de la OMS (REAL modificada) (2) considerando las siguientes premisas:

- a) Distinguir inicialmente entre LCP y LCS, basándonos en la ausencia de un tumor extracutáneo en el plazo de 6 meses desde el diagnóstico del linfoma en piel.

- b) Realizar el diagnóstico correlacionando siempre clínica, histología e inmunohistoquímica. Si no aunamos estos tres datos el diagnóstico final no será nunca correcto.

Basándonos en estos criterios distinguimos las siguientes categorías de LCP:

LINFOMAS T

- Micosis fungoide y variantes
- Papulosis Linfomatoide
- Linfoma T de células grandes CD 30+
- Linfoma T periférico

LINFOMAS B

- Linfoma de la zona marginal
- Linfoma de células grandes
- Linfoma Folicular
- Plasmocitoma

LINFOMAS CUTÁNEOS INFRECIENTES

- Linfoma intravascular B ó T
- Linfoma T paniculítico
- Linfoma NK blástico
- Linfoma NK/T tipo extranasal

LINFOMAS T CUTÁNEOS PRIMARIOS

El problema de diagnóstico de los LCCT es quizá más simple que el de los linfomas B puesto que la mayoría de los cuadros están perfectamente delimitados (3). La gran mayoría de los casos corresponden a MF o alguna de sus variantes (mucinosis folicular, síndrome de la piel laxa, síndrome de Sezary, entre otros) seguida en frecuencia de la PL. El resto de los tumores son prácticamente proliferaciones difusas de células grandes cuya inmunohistoquímica puede expresar el antígeno de superficie CD30 o no; correspondiendo a linfomas anaplásicos de células grandes CD30+ o a linfomas T periféricos de forma respectiva. Quizás el problema más importante resida en diferenciar los linfomas T CD30+ de la PL basándose su diagnóstico diferencial en el aspecto clínico de las lesiones (nódulos-tumores o pápulas).

✓ Micosis Fungoide

La MF es el linfoma primario por excelencia de la piel. Se caracteriza por una proliferación de linfocitos T neoplásicos epidermotropos, de tamaño pequeño o mediano con núcleos cerebriformes. Por lo general suelen tener un curso indolente con progresión lenta de años o

décadas. Evolucionan desde la fase de mácula al de placa infiltrada (Fig 1) y al de tumor (Fig 2). En estadios avanzados los tumores suelen ser muy agresivos, con dos formas histológicas, aquellos constituidos por células pequeñas cerebriformes y los de aspecto anaplásico con células grandes que incluso pueden expresar el antígeno CD 30 (4).

La microscopia de la MF en estadios iniciales puede presentar cualquiera de los patrones dermatopatológicos conocidos, siendo el de dermatitis psoriasisiforme y el liquenoide los más frecuentes y el de dermatitis espongiiforme uno de los más raros, de tal forma que, ante la presencia de clara espongiosis se debe descartar previamente un eczema antes de pensar en MF. Un patrón dermatopatológico muy sugestivo de MF es la Mucinosi Folicular. Así, ante la presencia de mucinosi en los folículos, la primera opción que debemos plantearnos es una MF o un LCCT (5) y una vez descartado histológicamente, hay que realizar el reordenamiento de receptores T, ya que muchos de estos cuadros reordenan monoclonalmente y otros evolucionan con el tiempo a un LCCT.

Los criterios microscópicos típicos para el diagnóstico de la MF, en especial en los estadios iniciales, son los clásicos recogidos por Smoller: linfocitos hiper Cromáticos con halo, exocitosis linfocitaria desproporcionada, linfocitos alineados en la basal (en fila india) (Fig 3), microabscesos de Pautrier (Fig 4), hiperlobulación de los linfocitos epidérmicos y linfocitos epidérmicos mayores que los dérmicos. Ackerman, además de todos estos datos, ha destacado la presencia en la dermis de un infiltrado liquenoide asociado a haces de colágeno muy finos ("colágeno en alambre"). De todos estos datos, el más constante es la presencia de halo claro perinuclear en linfocitos hiper Cromáticos hiperlobulados intraepidérmicos y el más infrecuente la presencia de nidos de Darier, también conocidos como microabscesos de Pautrier.

Se han descrito múltiples variantes clínicas e histopatológicas de MF (6). Las más significativas son: MF ampollosa, MF tipo acantosis nigricans, MF dishidrótica, MF eritrodérmica, Mucinosi Folicular, MF mucinosa, MF folicular, MF granulomatosa, "slack skin syndrome" (forma granulomatosa con destrucción de fibras elásticas), MF palmoplantar, Reticulosis Page-toide, MF poiquilodérmica, MF pustulosa, MF hiperqueratótica/pustulosa, MF ictiosiforme, MF hipopigmentada, MF con quistes eruptivos, MF hiperpigmentada, MF similar a la dermatitis perioral, MF tipo púrpura pigmentada, MF zosteriforme y MF angiocéntrica.

El diagnóstico diferencial es muy amplio, pero uno de los problemas más importantes será la diferenciación de la MF y del eczema, con el que clínicamente presenta grandes similitudes pero que histológicamente se puede diferenciar si atendemos a la ausencia de espongiosis epidérmica en la MF, hecho constante en los eczemas. La espongiosis con incluso formación de vesículas es un hecho que por sí mismo va en contra del diagnóstico de MF, aunque no podemos olvidar que existe una variedad de MF espongiótica, muy rara, cuyo diagnóstico está basado en la presencia de linfocitos intraepidérmicos atípicos con halo perinuclear.

✓ Papulosis linfomatoide

La PL es un linfoma T cutáneo que se caracteriza clínicamente por la presencia de múltiples pápulas o pequeños nódulos, por lo general en la piel del tronco y en la región proximal de

las extremidades que regresan y recidivan de manera espontánea durante años. Suele afectar a adultos jóvenes aunque también se han descrito casos en niños. A veces se asocian a otros tipos de linfomas cutáneos siendo la MF el más frecuente. Las pápulas suelen ser rosadas o marrones con frecuentes ulceraciones centrales.

A la microscopia se reconocen tres variedades perfectamente diferenciables desde el punto de vista histológico pero sin implicación pronóstica (tipos A, B y C) (7). Dichas variedades aparecen de forma sincrónica o en distintos momentos de la evolución de un mismo paciente. El dermatopatólogo debe saber identificarlas para conocer las distintas facetas de esta enfermedad.

Tipo A (Tipo histiocítico): Es la más frecuente y se caracteriza por una proliferación polimorfa de linfocitos, histiocitos, neutrófilos y eosinófilos mezclados con células atípicas aisladas o en pequeños grupos que ocupan la dermis papilar y reticular, adquiriendo una forma triangular con base hacia la epidermis que con frecuencia se encuentra necrosada y ulcerada (Fig 5).

Tipo B (Tipo linfocítico o similar a la MF): Es una forma rara que se caracteriza por una proliferación en banda de linfocitos atípicos, pequeños, hipercromáticos y cerebriformes, con epidermotropismo. Esta forma sólo desde el punto de vista histológico es indistinguible de una MF.

Tipo C (Tipo linfoma de células grandes): Se trata de una proliferación linfoide en sábana de células grandes (Fig 6) acompañada de escasos linfocitos, neutrófilos y eosinófilos. La única forma de distinguirlo de un LCCT de células grandes CD30 + es por la clínica, presencia sólo de pápulas y ausencia de nódulos o tumores cutáneos (8). No obstante ambas entidades se pueden considerar como parte de un espectro de los linfomas T CD 30 positivos (9).

Las tres variedades suelen expresar marcadores T "helper" es decir son CD3+, CD43+, CD4+ y CD8-. En algunas ocasiones se pueden perder algunos antígenos pan T. En cuanto a las células grandes son CD30+ en los tipos A y C. En el tipo B no suele existir expresión de CD30. La positividad del CD30 debe ser citoplasmática y paranuclear (en el aparato de Golgi) en células que forman pequeños grupos, dato que facilita el diagnóstico diferencial con procesos inflamatorios.

✓ Linfoma T de Células Grandes CD30+

Corresponde al LCP de células grandes anaplásico de la clasificación EORTC-OMS (2.005) y se incluye junto a la PL en los procesos linfoproliferativos cutáneos de células T CD30+. Este linfoma es similar histopatológicamente a la PL tipo C con la salvedad de que su clínica no se manifiesta como pápulas sino como nódulos grandes, ulcerados, de color rojo-marrón, que a veces regresan de manera espontánea (9).

Desde el punto de vista histológico se presenta como una proliferación difusa o nodular de linfocitos grandes, atípicos, de citoplasma evidente y nucleolo prominente que puede ser indistinguible de la PL tipo C (Fig 7) es especial en los casos ulcerados con hiperplasia epidérmica e infiltrado inflamatorio. Su fenotipo inmunohistoquímico es T: CD3 +, CD43 + y CD4 +, con

expresión membranosa y paranuclear de CD30 (Fig 8) (9)(10). No expresan ALK ni muestran la traslocación t (2;5).

Aunque su microscopia es de un linfoma de alto grado, su evolución será por lo general favorable. Es poco probable que acabe con el paciente.

✓ Linfoma T Periférico

Este tumor ha recibido diversas denominaciones tales como: linfoma T inmunoblástico, linfoma T pleomórfico o linfoma T periférico. En la clasificación de la EORTC-OMS se incluyen como una entidad independiente provisional. Son linfomas raros, agresivos y de evolución fatal por lo general.

Su clínica consiste en tumores o placas grandes a menudo ulceradas. Para su diagnóstico es imprescindible descartar clínicamente una MF previa con transformación tumoral (11)(12).

En el estudio microscópico se observa una infiltración difusa o nodular de toda la dermis y tejido celular subcutáneo (Fig 9) caracterizada por células grandes o de mediano tamaño, de citoplasmas amplios y núcleos grandes, irregulares, a veces con nucleolo evidente (Fig 10). No suelen presentar epidermotropismo siendo el índice mitótico muy elevado. La Inmunohistoquímica presenta un fenotipo T: CD3+, CD43+ y CD4+, con negatividad para el CD30 -.

LINFOMAS B CUTÁNEOS PRIMARIOS

Los linfomas B cutáneos primarios son más infrecuentes que los linfomas T aunque aparecen con mayor frecuencia de lo que se piensa (13). Gracias al uso de las técnicas moleculares e inmunohistoquímicas (14)(15) se ha demostrado que muchos de los pseudolinfomas diagnosticados antaño son en realidad linfomas B (16)(17). Hasta los estudios de la EORTC impulsados por Willenze no estaban bien definidos los criterios diagnósticos del linfoma B primario. En la actualidad la aparición de la clasificación REAL y de la EORTC-OMS (2.005) así como su aplicación a la piel ha servido para clarificar y simplificar su clasificación (18)(19)(20).

✓ Linfoma B de la Zona Marginal

Es el linfoma B primario de piel más frecuente. Muchos de estos tumores han estado incluidos en nuestros archivos como pseudolinfomas o linfocitomas cutis y en otras series como linfomas foliculares o inmunocitomas. Este último término preferimos eliminarlo e incluirlo dentro de este epígrafe.

La clínica consiste en nódulos, placas o pápulas múltiples, recidivantes, localizados con preferencia en extremidades superiores o tronco. El pronóstico es excelente siendo excepcional que causen la muerte del paciente.

En el estudio dermatopatológico se aprecia una ocupación parcheada, multinodular (Fig 11) o difusa de la dermis reticular sin extensión a la epidermis. Con el pequeño aumento se

advierten frecuentes folículos linfoides reactivos constituidos por centros germinales bien estructurados con una zona de manto periférica rodeados por una proliferación de células polimorfas entre las que destacan células pequeñas hendidas tipo centrocito, grandes blásticas con nucleolo evidente y células pequeñas de citoplasma claro y hábito monocitoide (Fig 12). Es muy frecuente la presencia de grupos de células plasmáticas o linfoplasmocitoides (21).

En la inmunohistoquímica las células pequeñas tipo centrocito o monocitoides y las grandes blásticas muestran fenotipo B: CD20+, y CD79a+ que se suelen acompañar de abundantes células pequeñas T reactivas, por lo que en algunas ocasiones es muy útil para diferenciarlo de picaduras de artrópodo ver si en los grupos de células plasmáticas existe restricción de cadenas ligeras Kappa o Lambda (22).

✓ Linfoma B de Células Grandes

Son LCP que suelen aparecer en adultos de alrededor de 50 años (22 a 88 años) como lesiones frecuentemente tumorales, únicas o múltiples, que es raro que desaparezcan de manera espontánea. En el 40% de los pacientes pueden aparecer también placas y pápulas. La evolución suele ser buena, aunque recidivan tras el tratamiento en un 34% de los casos, a veces con extensión ganglionar pero es excepcional que causen la muerte del paciente (3%).

La microscopia se caracteriza por una proliferación difusa o nodular confluyente que ocupa de una forma masiva la dermis reticular infiltrando el tejido adiposo subyacente (Fig 13). El tumor está constituido sobre todo por células linfoides de gran tamaño (Fig 14) que a veces se acompañan de células pequeñas entremezcladas o formando un ribete periférico (23). En estos casos se pueden identificar folículos linfoides. La inmunohistoquímica del tumor expresa fenotipo B: CD20+, CD79a+, siendo Bcl2 + en sólo un 28%, bcl6 + en un 41% y CD10 + en un 37% (23,24). Las células pequeñas acompañantes son T reactivas.

✓ Linfoma del centro folicular

Aunque en algunas series constituye el mayor grupo de linfomas B primario cutáneo nosotros consideramos que se trata de un tumor raro en la piel en especial si se es estricto a la hora de realizar su diagnóstico. Se observa en adultos de edades comprendidas entre 22 y 72 años como placas o tumores y a menudo nódulos únicos. Recidivan en el 44% de los casos a veces con extensión ganglionar pero ninguno de los 18 casos revisados por nosotros tuvo una evolución infausta.

El diagnóstico histopatológico debe ser muy estricto. Se caracteriza por una ocupación homogénea de la dermis en forma de nódulos a menudo confluentes, que de manera ocasional se extienden al tejido adiposo. Además de esta arquitectura nodular es imprescindible la presencia de folículos tumorales en el centro de la lesión (Fig 15). La epidermis suele estar respetada "Grenz zone". Los folículos tumorales están compuestos por clásicos centrocitos y centroblastos en diferentes proporciones con un manto mal definido y ausencia de macrófagos en patrón de cielo estrellado. De forma ocasional se reconocen folículos linfoides reactivos en la periferia.

La Inmunohistoquímica presenta un fenotipo CD20+, CD79a+, bcl6+, con expresión de CD10+ en el 87%, y bcl2+ en el 61%. La mayoría de los casos presentan también expresión de bcl6 ó CD10 en las áreas interfoliculares. En el 43% de los casos se observan restricciones de cadenas ligeras (Kappa habitualmente). En el centro de los folículos se identifican células dendríticas CD23 ó CD21 positivas. Es frecuente la presencia de células reactivas T CD3 +. No se identifica la traslocación t (14,18) en estos tumores (25).

✓ Plasmocitoma

Es un tumor extremadamente raro que se caracteriza por una proliferación monoclonal de células plasmáticas localizadas de manera exclusiva en la piel en ausencia de afectación de médula ósea. La clínica se caracteriza por la presencia de nódulos únicos o múltiples y de manera excepcional, de placas eritematosas, infiltradas, de localización preferente en cabeza y tronco, en pacientes de edad avanzada. El pronóstico de estos tumores es mucho mejor que el de los pacientes con afectación cutánea secundaria por plasmocitoma múltiple.

La microscopia se caracteriza por una proliferación nodular (Fig 16) o difusa que ocupa de forma masiva la dermis y subcutis. El tumor está constituido casi de forma exclusiva por células plasmáticas maduras e inmaduras con un grado de atipia variable (Fig 17). Se observan con frecuencia Cuerpos de Dutcher y Russell. El infiltrado linfoide reactivo es escaso o ausente. Aunque se ha descrito amiloide dentro o rodeando la neoplasia su presencia es más frecuente en aquellos casos de afectación secundaria cutánea por plasmocitoma.

La inmunohistoquímica se caracteriza por presentar un fenotipo CD38+, CD138+ con restricción de cadenas ligeras Kappa o Lambda (26), y por contener un tipo de Ig, por lo general IgA. La negatividad para CD45 y la expresión de HMB45, citoqueratinas y CD30, puede presentar problemas de diagnóstico diferencial con otros tumores.

LINFOMAS CUTÁNEOS INFRECIENTES

Bajo este epígrafe hemos incluido todos aquellos LCP que sean extremadamente raros algunos de los cuales no son encuadrables dentro de las categorías de linfomas B ó T, bien porque puedan expresar ambos fenotipos o porque no expresen ninguno de ellos.

✓ Linfoma intravascular B o T

Se trata de proliferaciones linfoides monomorfas de células grandes intravasculares. Por lo general expresan marcadores B sin embargo se han descrito algunos casos T. Estos tumores se han considerado durante muchos años neoplasias vasculares y se denominan angioendoteliomatosis maligna.

Desde el punto de vista clínico suelen afectar la piel y el sistema nerviosos central aunque a veces afectan otros órganos (27) y existen algunos casos con infiltración exclusiva cutánea. Los

pacientes presentan placas induradas eritematosas o violáceas en tronco y muslos sugestivas inicialmente de paniculitis. La evolución es mala por lo general.

La dermatopatología permite observar una proliferación de linfocitos grandes que rellenan masivamente los vasos sanguíneos de la dermis y el tejido celular subcutáneo con extensión focal extravascular. Las células son grandes, de citoplasma escaso y núcleos grandes con nucleolo evidente. En la inmunohistoquímica las células expresan fenotipo B: CD20+ y CD79a+ en la mayoría de los casos aunque se han descrito algunos casos raros con fenotipo T: CD3+ y CD5+.

✓ Linfoma T Paniculítico

En la clasificación EORTC-OMS (2.005) se ha incluido dentro de los LCCT como una entidad independiente denominada Linfoma Subcutáneo tipo Paniculitis. En la literatura existe gran confusión con este tumor ya que se ha hecho sinónimo a la paniculitis histiocítico-citofágica. En la actualidad se considera que el espectro paniculitis histiocítica-citofágica incluye dos tipos diferentes de lesiones. Por un lado aquellas secundarias a procesos autoinmunes en los que sólo se advierte una paniculitis lobulillar con eritrofagocitosis de buen pronóstico y un segundo grupo al que nos vamos a referir a continuación que consiste en un linfoma T paniculítico que se acompaña de eritrofagocitosis.

Los linfomas T paniculíticos se caracterizan clínicamente por presentarse en pacientes adultos como tumores o placas infiltradas solitarias o múltiples, por lo general no ulceradas, en las extremidades y con menos frecuencia en tronco y cabeza. Las lesiones pueden simular desde el punto de vista clínico un eritema nodoso aunque se acompañan de fiebre, malestar general, cansancio y pérdida de peso. Es frecuente que presenten un cuadro hemofagocítico en los estadios avanzados. La supervivencia estimada a los 5 años es del 80%.

La microscopia se caracteriza por presentar una ocupación difusa o nodular del lobulillo adiposo (Fig 18) con necrosis grasa (Fig 19) que simula una paniculitis lobulillar. En la dermis reticular profunda se suele reconocer nidos linfoides con infiltración perivascular (Fig 19). Las células linfoides son pleomórficas grandes, medianas y a veces pequeñas (Fig 20). Es frecuente la presencia de hemofagocitosis caracterizada por grandes macrófagos que fagocitan linfocitos neoplásicos y eritrocitos adquiriendo una morfología como "en saco de habichuelas" (Fig 21). Mediante la inmunohistoquímica las células linfoides muestran un fenotipo T: CD3+, CD43+, CD4+ ó CD8+. El CD56 es negativo (28).

✓ Linfoma NK Blástico

En la nueva clasificación de la EORTC-OMS (2.005) se denomina neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ y se sitúa fuera de los linfomas cutáneos de células T o B y dentro de un nuevo grupo de Neoplasias Hematológicas de Células Precursoras. Se caracteriza desde el punto de vista clínico por aparecer en personas adultas como lesiones únicas o múltiples, nodulares o

en forma de placas tumorales induradas. En el momento del diagnóstico, en un porcentaje elevado de casos, suelen tener afectación de médula ósea con expresión en sangre periférica en forma de leucemia por lo que muchos autores prefieren en la actualidad denominarlos linfomas hematocutáneos. Existen muy pocos casos publicados en la literatura y todos ellos con un pronóstico fatal respondiendo al principio al tratamiento con remisión completa, pero volviendo a recaer de nuevo con extensión visceral y determina la muerte del paciente en poco tiempo.

La microscopia se caracteriza por una ocupación difusa o multinodular confluyente de la dermis reticular y tejido celular subcutáneo (Fig 22) por linfocitos pleomórficos de tamaño grande o mediano (Fig 23) con elevado índice mitótico. En la inmunohistoquímica se observa negatividad para marcadores B y algunos T: CD20 -, CD79a -, CD3 - y positividad para CD43 +, CD4 +, CD56 + (Fig 24) y CD123 +. El CD5 +/- y CD57 -. Por ello, ante un linfoma cutáneo que expresa CD43, pero no CD3, siempre debemos ampliar la batería diagnóstica inmunohistoquímica y comprobar si expresa CD56 y CD4 para evitar diagnosticarlos equivocadamente como linfomas T primarios cutáneos, con las consiguientes repercusiones graves para el paciente (28)(29).

✓ Linfoma de Células T/NK de tipo nasal

En la clasificación EORTC-OMS (2.005) se incluye como un LCCT. Aparece en pacientes de edad media y clínicamente se caracterizan por presentar múltiples placas, nódulos o manchas de pocas semanas de evolución, similares a las de la MF. El pronóstico es muy malo con una esperanza de vida a los 5 años de 0%. La microscopia se caracteriza por la presencia de una proliferación linfoide pleomórfica que ocupa difusa o multinodular de la dermis y se extiende al tejido células subcutáneo. La inmunohistoquímica suele expresar CD3, TIA1 y un 50% es monoclonal en el reordenamiento de receptores T gamma (28).

BIBLIOGRAFÍA

1. Willenze R, Kerl H, Sterry E, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, Díaz-Pérez JL, Geerts ML, Goos M, Knobler R, Falckiaer E, Santucci M, Smith N, Wechsler J, van Vloten WA, Meijer CJ. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: A proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European organization for research and treatment of cancer. *Blood* 1997;90:354-357.
2. Rusell-Jones R. World health organization classification of haematopoietic and lymphoid tissues: implications for dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:93-102.
3. Willenze R. Cutaneous T-cell lymphoma: epidemiology, etiology and classification. *Leuk Lymphoma* 2003;44(Supl):549-554
4. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 2004;350:1978-1988.

5. Cerroni L, Kerl H. Primary follicular mucinosis and association with mycosis fungoides and other cutaneous T-cell lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:146-147.
6. Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Veneorol* 2004;18:397-415.
7. El Shabrawi-Caelen L, Kerl H, Cerroni L. Lymphomatoid papulosis: reappraisal of clinicopathologic presentation and classification into subtypes A, B and C. *Arch Dermatol* 2004;140:441-447.
8. Tan AW, Giam YC. Lymphomatoid papulosis associated with recurrent cutaneous T-cell lymphoma. *Ann Acad Med Singapore* 2004;33:110-112.
9. Willemze R, Meijer CJ. Primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17:1319-1332.
10. Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, Harvell JD, Reddy S, Kim YH. CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1049-1058.
11. Arrowsmith ER, Macon WR, Kinney MC, Stein RS, Goodman SA, Morgan DS, Flexner JM, Cousar JB, Jagasia MH, McCurley TL. Peripheral T-cell lymphomas: clinical features and prognostic factors of 92 cases defined by the revised European American lymphoma classification. *Leuk Lymphoma* 2003;44:241-249.
12. Bekkenk MW, Vermeer MH, Jansen PM, van Marion AM, Canninga Dijk MR, Kluin PM, Geerts ML, Meijer CJ, Willemze R. Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin. Analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood* 2003;102:2213-2219.
13. Pandolfino TL, Siegel R, Kuzel TM, Rosen ST, Guitart J. Primary cutaneous B-cell lymphoma: Review and current concept. *J Clin Oncol* 2000;18:2152-2168.
14. Kerl H, Kodama K, Cerroni L. Diagnostic principles and new developments in primary cutaneous B-cell lymphomas. *J Dermatol Sci* 2004;34:167-175.
15. Gronbaek K, Moller PH, Nedergaard T, Thomsen K, Baadsgaard O, Hou-Jensen K, Zeuthen J, Guldberg P, Ralfkiaer E. Primary cutaneous B-cell lymphoma: a clinical, histological, phenotypic and genotypic study of 21 cases. *Br J Dermatol* 2000;142:913-923.
16. Cerroni L, Goteri G. Differential diagnosis between cutaneous lymphoma and pseudolymphoma. *Analyt Quant Cytol Histol* 2003;25:191-198.
17. Schaerer L, Schmid MH, Mueller B, Dummer RG, Burg G, Kempf W. Angiogenesis in cutaneous lymphoproliferative disorders: Microvessel density discriminates between cutaneous B-cell lymphomas and B-cell pseudolymphomas. *Am J Dermatopathol* 2000;22:140-143.
18. Yang B, Tubbs RR, Finn W, Carlson A, Pettay J, Hsi ED. Clinicopathologic reassessment of primary cutaneous B-cell lymphomas with immunophenotypic and molecular genetic characterization. *Am J Pathol* 2000;24:694-702.
19. Kerl H, Kodama K, Cerroni L. Diagnostic principles and new developments in primary cutaneous B-cell lymphoma. *J Dermatol Sci* 2004;34:167-175.

20. Franco R, Camacho FI, Fernandez-Vazquez A, Algara P, Rodríguez-Peralto JL, De Rosa G, Piris MA. Ig V (H) and bcl6 somatic mutation analysis reveals the heterogeneity of cutaneous B-cell lymphoma, and indicates the presence of undisclosed local antigens. *Mod Pathol* 2004;17:623-630.
21. Tomaszewski MM, Abbondanzo SL, Lupton GP. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the skin: A morphologic and immunophenotypic study of 11 cases. *Am J Dermatopathol* 2000;22:205-211.
22. Baldassano MF, Bailey EM, Ferry JA, Harris NL, Duncan LM. Cutaneous lymphoid hyperplasia and cutaneous marginal zone lymphoma: Comparison of morphologic and immunophenotypic features. *Am J Surg Pathol* 1999;23:88-96.
23. Fernández-Vazquez A, Rodríguez-Peralto JL, Martínez MA, Platón EM, Algara P, Camacho FI, López-Ríos F, Zarco C, Sánchez-Yus E, Fresno MF, Barthe L, Aliaga A, Fraga M, Forteza J, Oliva H, Piris MA. Primary cutaneous large B-cell lymphoma: The relationship between morphology, clinical presentation, immunohistochemical markers and survival. *Am J Surg Pathol* 2001;25:307-315.
24. Hoefnagel JI, Dijkman R, Basso K, Jansen PM, Hallermann C, Willenze R, Tensen CP, Vermeer MH. Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Blood* 2004;105:3671-3678.
25. Franco R, Fernández-Vázquez A, Rodríguez-Peralto JL, Bellas C, López-Ríos F, Sáez A, Villuendas R, Navarrete M, Fernández I, Zarco C, Piris MA. Cutaneous follicular B-cell lymphoma. Description of a series of 18 cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25:875-883.
26. Bayer-Garner IB, Prieto VG, Smoller BR. Detection of clonality with kappa and lambda immunohistochemical analysis in cutaneous plasmacytomas. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:645-648.
27. Tomasini C, Novelli M, Ponti R, Pippione M, Bernengo MG. Cutaneous intravascular lymphoma following extravascular lymphoma of the lung. *Dermatology* 2004;208:159-163.
28. Massone C, Chott A, Metze D, Kerl K, Citarella L, Vale E, Kerl H, Cerroni L. Subcutaneous, blastic natural killer (NK) , NK/T-cell, and other cytotoxic lymphomas of the skin. A morphologic, immunophenotypic, and molecular study of 50 patients. *Am J Surg Pathol* 2004;28:719-735.
29. Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CI, Willenze R. CD 56 + hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol* 2004;15:1097-1108.

3. PSEUDOLINFOMAS

ARMARIO HITA J.C., FERNÁNDEZ VOZMEDIANO J.M.

CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

Bajo el término de **pseudolinfomas cutáneos** se agrupan una serie heterogénea de procesos linfoproliferativos de células T o B, benignos y reactivos a diversas causas, que simulan linfomas cutáneos tanto desde el punto de vista clínico como histológico. Fueron descritos por primera vez como *sarcomatosis cutis* por Kaposi en 1.891 (1), con posterioridad han recibido múltiples nombres a lo largo de la historia, como *linfocitoma cutis*, *linfadenosis benigna cutis*, *pseudolinfoma* de Spiegler y Fendt (2) o *hiperplasia cutánea linfoide* (3). Aunque el *reticuloi-de actínico* se describió por vez primera en 1.969 (2), el concepto de pseudolinfoma cutáneo de células T no se aceptó de una forma generalizada hasta la década de los 80 (4).

Estos procesos siguen siendo un asunto de controversia para los expertos, ya que si bien corresponden a hiperplasias linfoides reactivas, el término pseudolinfoma se presta a confusión ya que puede hacernos pensar en formas precursoras de linfoma. Aunque están descritas las transformaciones malignas de los pseudolinfomas, hacia linfomas cutáneos de células T (LCCT) o hacia enfermedad de Hodgkin, se tendría que precisar si esa transformación se produce en realidad o lo que existe es la evolución progresiva de un cuadro que nunca fue un pseudolinfoma sino un linfoma que diagnosticamos en estadios precoces. En resumen, son procesos mal clasificados y de terminología confusa, de los que no existen datos fiables de incidencia y prevalencia (5).

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Aunque no se conoce bien la causa que produce el desarrollo de la mayor parte de los pseudolinfomas cutáneos, hemos resumido las principales en la **tabla 1** (6). Por otro lado, las clasificaciones que se utilizan, con el fin de individualizar las distintas formas de pseudolinfomas, están basadas en los hallazgos de estudios inmunofenotípicos y genotípicos de los linfocitos implicados. En comparación con los pseudolinfomas de células B, los de células T representan un grupo más heterogéneo aún de procesos, como se puede observar en la **tabla 2** (5).

TABLA 1 CAUSAS DE LOS PSEUDOLINFOMAS CUTÁNEOS

Fármacos

- Anticonvulsivantes: fenitoína, carbamacepina, mefenitoína, trimetadona, fenobarbital, primidona, butobarbital, metsuximida, fensuximida
- Antipsicóticos: clorpromacina, tioridacina, prometacina.
- Antihipertensivos.
- IECAs: captopril, enalapril, benazepril.
- Beta-bloqueantes: atenolol, labetalol.
- Bloqueadores de los canales del calcio: varapamil, diltiazem.
- Diuréticos: hidroclorotiácida.
- Citotóxicos: ciclosporina, metotrexate.
- Antireumáticos: sales de oro, salicilatos, fenacetina, D-penicilamina, alopurinol, antiinflamatorios no esteroideos.
- Antibióticos: penicilina, dapsona, nitrofurantoina.
- Antidepresivos: fluoxetina, doxepina, desipramina, amitriptilina, litio.
- Ansiolíticos: benzodiazepinas (clonazepam, lorazepam).
- Antihistamínicos: difenhidramina.
- Antagonistas H₂: cimetidina, ranitidina.
- Antiarrítmicos: cloruro de mexiletina, procainamida.
- Agentes tópicos: mentol, aceites vegetales.
- Hormonas sexuales: estrógenos y progesterona.
- Hipolipemiantes: lovastatina.

Agentes externos

- Pigmentos de tatuajes, picaduras de insectos, inyecciones de venenos de artrópodos, vacunaciones, inyecciones hiposensibilizantes, contactantes, traumatismos, acupuntura, pendientes de oro.

Infecciones

- *B. burgdorferi*, varicela zóster, HIV

Fotosensibilidad:

- Idiopática (de causa inmunológica o desconocida).

TABLA 2 CLASIFICACIÓN DE LOS PSEUDOLINFOMAS CUTÁNEOS

Pseudolinfomas cutáneos de células T

Patrón en banda (patrón mayor)

- Pseudolinfoma cutáneo de células T idiopático.
- Erupciones medicamentosas linfomatoides (la mayoría de casos).
- Dermatitis de contacto linfomatoide.
- Escabiosis nodular (pocos casos).
- Reticuloide actínico.
- Papulosis linfomatoide (tipo B).
- Pseudolinfoma cutáneo de células T clonal.

Patrón nodular (patrón menor)

- Síndrome del pseudolinfoma inducido por anticonvulsivantes (pocos casos).
- Reacciones nodulares persistentes a picaduras de artrópodos (la mayoría de casos).
- Escabiosis nodular (la mayoría de casos).
- Angioqueratoma pseudolinfomatoso acral (la mayoría de casos).
- Papulosis linfomatoide (tipo A).

Pseudolinfomas cutáneos de células B (patrón nodular)

- Linfocitoma cutis idiopático.
- Linfocitoma cutis asociado a *Borrelia*.
- Linfocitoma cutis inducido por tatuajes.
- Linfocitoma cutis secundario a herpes zóster.
- Linfocitoma cutis causado por antígenos de inyecciones y acupuntura.
- Reacciones nodulares persistentes a picaduras de artrópodos (pocos casos).
- Erupciones medicamentosas linfomatoides (pocos casos).
- Angioqueratoma pseudolinfomatoso acral (pocos casos).
- Pseudolinfoma cutáneo de células B clonal.

PSEUDOLINFOMAS DE CELULAS T

FORMAS CLINICAS

La mayor parte de los pseudolinfomas cutáneos de células T (PLCCT) vienen definidos por sus distintas características dermatopatológicas como ocurre con la *erupción linfomatoide a fármacos*, la *dermatitis de contacto linfomatoide*, la *reacción persistente nodular a picadura de insecto*, la *escabiosis nodular*, el *reticuloide actínico* y la *papulosis linfomatoide (PL)*. Salvo en el caso de la PL, la causa suele ser conocida y por lo tanto está bien definida.

1. Erupción linfomatoide a fármacos

También se ha denominado *pseudolinfoma cutáneo inducido por fármacos* o *síndrome del pseudolinfoma inducido por fármacos* (4). La mayoría de los casos de erupción linfomatoide a fármacos son PLCCT, aunque se han descrito algunos casos constituidos por células B (7).

Aunque debido a su patogénesis la erupción linfomatoide a fármacos se clasificó en un principio dentro de los cuadros de reacciones por hipersensibilidad, los conocimientos actuales sugieren que el fármaco produce una depresión de la función inmunológica y de la inmunovigilancia que da lugar a una proliferación anormal de linfocitos con aumento de la actividad supresora de las células T e hipogammaglobulinemia. Estudios realizados en estos pacientes han demostrado en unos casos un aumento en el número absoluto y relativo de linfocitos T periféricos (85-90%) mientras que en otros casos existe una estimulación significativa de la transformación linfoblástica de los linfocitos inducida por fármacos y asociada a una baja respuesta a la estimulación mitogénica. También se ha observado una disminución en la capacidad de los linfocitos T supresores para suprimir la diferenciación de las células B y la producción de inmunoglobulinas (7).

Existen muchos fármacos que pueden producir estas lesiones (Tabla 1), sin embargo de forma general se puede hacer una primera gran división, por un lado el síndrome de *pseudolinfoma producido por anticonvulsivantes* (8) y por otro los *pseudolinfomas cutáneos inducidos por otros fármacos* que no sean anticonvulsivantes (9).

1.a. Síndrome del pseudolinfoma inducido por anticonvulsivantes

Surge de 2 a 8 semanas de comenzar a tomar el fármaco, pero se han descrito tanto casos precoces a los 5 días de la ingesta, como tardíos a los 5 años, como ocurre con la fenitoína. La mayor parte de los anticonvulsivantes son capaces de inducir el síndrome del pseudolinfoma, aunque los más frecuentes son fenitoína, primidona, mefenitoína y trimetadiona. Se producen reacciones cruzadas entre los fármacos del tipo de la hidantoína y el grupo del fenobarbital (10). Parecen ser más frecuentes en pacientes de raza negra. Desde el punto de vista clínico se desarrolla una tríada de fiebre, linfadenopatía y erupción eritematosa en asociación con eosinofilia y hepatoesplenomegalia, con alteración moderada de la función hepática. La linfadenopatía puede ser localizada o generalizada y en algunos casos los ganglios tienen gran tamaño. Las manifestaciones cutáneas consisten en la aparición de una lesión única o con menos frecuencia pápulas eritematosas difusas que por confluencia dan lugar a placas o nódulos. La formación de tumores múltiples y generalizados es rara (11). En algunos casos se ha descrito el desarrollo de una eritrodermia que estimula la producción de un síndrome de Sézary (12), en cuyo caso se pueden detectar células de Sézary circulantes. El cuadro desaparece con la suspensión del tratamiento con anticonvulsivante (11).

1.b. Pseudolinfoma cutáneo inducido por otros fármacos, no anti-convulsivantes

Existen muchos fármacos que poseen la capacidad de inducir pseudolinfomas cutáneos que asemejan a la Micosis Fungoide (MF) (13). Cuando estos procesos se desarrollan el paciente suele haber estado tomando previamente el fármaco entre 1 y 11 meses.

Los pacientes desarrollan lesiones localizadas en forma de pápulas únicas o múltiples que por coalescencia dan lugar a placas y nódulos (14). Otras veces se observan lesiones pápulo-nodulares generalizadas (15) o bien desarrollan una eritrodermia exfoliativa que recuerda al síndrome de Sézary (SS) (16).

2. Dermatitis de contacto linfomatoide

Consiste en una dermatitis alérgica de contacto persistente que tiene manifestaciones clínicas similares a una MF (17). El cuadro consiste en pápulas y placas eritemato-descamativas, pruriginosas, generalizadas, discretas y confluentes, que en algunos casos terminan produciendo una eritrodermia exfoliativa. Las pruebas epicutáneas pueden dar resultados positivos frente a una gran variedad de alérgenos, como ocurre con la etilendiamina (18).

3. Reacciones nodulares persistentes a picaduras de artrópodos

Como consecuencia de una escabiosis (19) o de picaduras de insectos (20) se puede desarrollar un pseudolinfoma cutáneo de células T o B. Desde el punto de vista clínico se desarrollan múltiples pápulas firmes pruriginosas y eritematosas o marrón-rojizas, que afectan con mayor frecuencia a codos, abdomen, genitales y axilas (Fig 1). Los nódulos secundarios a la escabiosis pueden persistir durante meses, incluso después de realizar un tratamiento correcto (Fig 2-4).

La causa por la que se producen estos cuadros no se conoce bien pero puede estar relacionados con una reacción de hipersensibilidad retardada a un componente del ácaro (21). Se debe realizar el diagnóstico diferencial con el prurigo nodular y con un linfoma cutáneo verdadero.

4. Angioqueratoma acral pseudolinfomatoso

Esta entidad ha sido descrita de forma reciente y hasta el momento sólo hay 10 casos documentados (5). Al parecer surge por lo general en niños entre 2 y 16 años, aunque también se han descrito algunos casos en adultos. Se describe como una erupción unilateral de pápulas angiomatosas, ligeramente descamativas, de forma irregular y color entre rojo y violáceo, con un tamaño que oscila entre 1 y 5 mm. Algunos autores consideran que este proceso es una variedad de reacción persistente a picaduras de insectos que hemos descrito previamente (22).

5. Reticuloide actínico

Es una dermatosis por fotosensibilidad grave, producida por una sensibilización fotoalérgica persistente que da lugar a un proceso crónico y muy pruriginoso (23). Su patogenia parece estar relacionada con una dermatitis alérgica de fotocontacto persistente a las oleoresinas de las plantas (24), a las fragancias (25), a los componentes de las gomas, al dicromato potásico y a las salicilanilidas halogenadas (2). Las pruebas del fotoparche y de fotosensibilidad han demostrado que los pacientes son sensibles a UVB, UVA y en ocasiones a la luz visible e incluso a la luz fluorescente.

Afecta casi de forma exclusiva a varones de edad adulta, aunque también existen algunos casos descritos en mujeres (26). Los pacientes suelen presentar lesiones en forma de pápulas rojo-purpúricas, a veces descamativas, liquenoides e infiltradas, que por coalescencia dan lugar a placas y nódulos que afectan a las áreas de piel fotoexpuestas, a menudo con extensión posterior a las áreas cubiertas, hasta provocar en ocasiones el desarrollo de una eritrodermia. En algunos casos se observa a veces una fascies leonina cuando se deja evolucionar el cuadro, con una piel intensamente liquenificada o bien desarrollan una alopecia secundaria por el rascado constante. Es frecuente que se asocie una linfadenopatía generalizada. En los casos en los que se presenta como eritrodermia se debe realizar el diagnóstico diferencial con el SS que puede ser difícil ya que en el 10% de los casos de los pacientes con reticuloide actínico (RA) existen células de Sézary circulantes en la sangre periférica.

Se ha sugerido que algunos pacientes con RA podrían evolucionar hacia el desarrollo de un linfoma (27). En la literatura se han descrito casos esporádicos de evolución a enfermedad de Hodgkin (28)(29), sarcoma de los ganglios linfáticos (30), linfoma cutáneo de células T (LCCT) (31) o linfoma de células T no MF (32). Sin embargo, este hecho sigue siendo controvertido debido a que los casos comunicados son muy escasos y no se ha demostrado la vía por la que se podría producir la transición entre uno y otro proceso. Se ha realizado un estudio de seguimiento en 231 pacientes diagnosticados de dermatitis actínicas crónicas controlados durante 20 años para determinar la incidencia de neoplasias malignas. En este estudio sólo un paciente desarrolló un linfoma de células B verdadero, por lo que se ha sugerido que los pacientes con RA no tienen más riesgo de desarrollar neoplasias linforreticulares o de otra estirpe que la población general (33).

Sin embargo se han publicado dos casos recientes de pacientes con manifestaciones clínicas, fotobiológicas e histológicas típicas de RA que desarrollaron una fase eritrodérmica y áreas extensas de infiltración en zonas no expuestas. Aunque todos estos datos sugieren el diagnóstico de RA en el contexto de una dermatitis actínica crónica, también se observó un evidente epidermotropismo, con hallazgos inmunohistoquímicos y una banda monoclonal en el estudio por PCR que sugerían el desarrollo de una MF. Es posible que la estimulación inmunológica crónica de la piel que se produzca en estos pacientes asociada a la inmunosupresión cutánea que inducen los UV, predisponga al desarrollo de poblaciones clonales malignas de linfocitos en algunos pacientes con RA (34).

En nuestra experiencia, hemos tenido la oportunidad de observar el desarrollo de un LCCT en un paciente diagnosticado de RA. Se trataba de un paciente de 64 años que acudió por primera vez a nuestra consulta por presentar lesiones pruriginosas eritematosas y eritemato-descamativas que afectaban a zonas fotoexpuestas, en especial escote (Fig 5), cara (Fig 6 y 7) y extremidades superiores. El estudio dermatopatológico mostró el típico infiltrado inflamatorio de predominio mononuclear asociado a focos de exocitosis, espongiosis e hiperqueratosis paraqueratósica. El infiltrado estaba formado por linfocitos maduros de aspecto normal junto a la basal epidérmica, pero a nivel de una glándula sebácea las células mononucleares tenían un aspecto más agresivo con tendencia a la destrucción de la glándula. Los estudios de inmunohistoquímica confirmaron que se trataba de un infiltrado de linfocitos T CD4 positivos. El Ki-67 fue negativo. Se realizaron pruebas de fotoparche que demostraron una positividad intensa para musk ambrette, cuya relevancia se explicaba por ser componente habitual de la marca de colonia que utilizaba el paciente (Fig 8). Se instauró tratamiento con corticoterapia y fotoprotección con lo que se consiguió la resolución paulatina del proceso en 2 años (Fig 9 y 10). Sin embargo, durante este espacio de tiempo el paciente sufrió crisis de reactivación coincidiendo con las exposiciones a la luz. A los cinco años, el paciente asistió de nuevo a la consulta por presentar lesiones eritemato-escamosas muy pruriginosas de morfología circinada localizadas en flanco izquierdo (Fig 11). Se volvió a realizar estudio dermatopatológico que en este caso mostró un escaso infiltrado mononuclear con linfocitos atípicos que mostraban picnosis, halo perinuclear y una evidente tendencia al epidermotropismo. La inmunohistoquímica confirmó que se trataba de linfocitos T CD4 positivos, pero en este caso el estudio de Ki-67 mostró positividad en células de los estratos más superiores de la epidermis que corresponden a linfocitos atípicos, todo lo cual estaba en el contexto de un LCCT.

6. Papulosis linfomatoide

Se trata de una enfermedad crónica, autorresolutiva y recurrente, de comportamiento clínico benigno, pero posee una imagen dermatopatológica maligna (35). Se observa el desarrollo de una erupción formada por grupos de pápulas eritematosas de 2 a 30 mm, nódulos, papulovesículas y pápulo-pústulas, con tendencia a la involución espontánea y curso recurrente (Fig 12). Al inicio de la enfermedad, estas lesiones son leves, pero con posterioridad se transforman en necróticas, costrosas, erosivas o ulceradas. Las lesiones se localizan sobre todo en tronco y extremidades superiores, pero se puede localizar en cualquier punto de la superficie corporal, incluidas la mucosa oral y genital. El número de lesiones puede variar desde unas pocas a más de cien. Las lesiones aisladas evolucionan durante un periodo de 2 a 8 semanas y suelen curar para dar lugar a la formación de cicatrices atróficas (36). En el momento actual, los criterios usados para el diagnóstico de la papulosis linfomatoide (PL) son (35):

1. Múltiples pápulo-nódulos ulcerativos.
2. Regresión espontánea con formación de cicatrices, con carácter creciente y menguante de las lesiones.

3. No hay evidencias de lesiones que crezcan de forma progresiva hasta un tamaño superior a 3 cm de diámetro durante un periodo de observación de 3 meses.
4. Ausencia de linfadenopatía y afectación sistémica.

DERMATOPATOLOGÍA

La mayor parte de los PLCCT presentan una imagen dermatopatológica con un patrón en banda similar al que se observa en la MF. Existe un infiltrado en banda superficial con predominio de linfocitos T pequeños en dermis papilar y desaparición de la unión dermo-epidérmica. A veces se acompaña de un infiltrado profundo polimorfo perivascular y perianexial. Los cambios epidérmicos incluyen un grado variable de acantosis, espongirosis leve y de forma ocasional la formación de microabscesos de Pautrier (9). Algunos casos de PLCCT tienen un patrón nodular semejante al observado en los PLCCB (37), con un infiltrado formado, sobre todo, a expensas de linfocitos T pequeños con un porcentaje variable de histiocitos, células plasmáticas, mastocitos y eosinófilos (4). Los linfocitos no suelen presentar signos de atipia.

A continuación vamos a definir los patrones básicos dermatopatológicos de los principales tipos de PLCCT:

Erupción linfomatoide a fármacos: Se suele observar un patrón típico en banda (9). En algunos casos, se aprecia un patrón nodular similar al de los linfomas no-Hodgkin (14). En el síndrome de pseudolinfoma inducido por anticonvulsivantes los cambios en los ganglios linfáticos consisten en necrosis focal e infiltrado histiocítico y eosinófilo que destruye la arquitectura normal del ganglio linfático y en una hiperplasia linfoide atípica muy parecida a un linfoma (12). Sin embargo no se observan células de Reed-Stenberg.

Escabiosis nodular: La epidermis muestra un grado variable de acantosis. En dermis superficial y profunda se observa un infiltrado de patrón nodular de moderado a denso localizado en zona perianexial e intersticial que está compuesto por linfocitos, histiocitos, células plasmáticas y eosinófilos. En algunas ocasiones se pueden observar grandes células mononucleares atípicas que se asemejan a las células de Reed-Stenberg (19). Los signos histológicos pueden similares a veces los de un linfoma Hodgkin o no Hodgkin.

Reacciones persistentes a picaduras de insecto: Las imágenes dermatopatológicas son similares a la escabiosis nodular. A veces se pueden observar partes del aparato oral retenidas, que se incluyen en el interior de una reacción de granuloma de células gigantes a cuerpo extraño.

Reticuloide actínico: La epidermis revela una acantosis psoriasiforme con mínimos signos de espongirosis y cierto grado variable de exocitosis de linfocitos, con colecciones similares a los abscesos de Pautrier. En algunos casos están presentes células mononucleares atípicas con núcleo hiper cromático y cerebriforme (38). Los cambios en dermis papilar son similares a los del liquen simple y se caracterizan por un engrosamiento de la dermis con fibras de colágeno orientadas de forma vertical. Existen fibroblastos multinucleados de aspecto estrellado y proliferación de vasos sanguíneos de pared gruesa (4).

Papulosis linfomatoide: Hay tres patrones histopatológicos bien definidos. El **patrón tipo A** es similar al patrón nodular del linfoma de Hodgkin que presenta un infiltrado polimorfo y mixto de linfocitos, histiocitos y neutrófilos asociados a un número variable de eosinófilos y linfocitos grandes similares a las células de Reed-Stenberg. El **patrón tipo B** es semejante al patrón en banda de la MF y se observa un infiltrado monomorfo denso en banda superficial y profundo, perivascular o intersticial formado por linfocitos atípicos con núcleo hiper cromático y cerebriforme junto a la presencia de histiocitos. En algunas ocasiones se observa cierto grado de epidermotropismo. En una misma lesión pueden coexistir infiltrados de estos dos subtipos. Los cambios epidérmicos en ambos patrones incluyen un grado variable de acantosis, espongiosis discreta o severa, paraqueratosis, necrosis y ulceración. Entre los cambios dérmicos destaca edema papilar dérmico leve o moderado, con engrosamiento endotelial y eritrocitos extravasados. Los linfocitos atípicos pueden suponer más del 50% del infiltrado. Por último se ha descrito un **patrón tipo C** constituido por un infiltrado de grandes grupos de células CD30+ con escasas células inflamatorias (39).

INMUNOHISTOQUÍMICA

Como ocurre en la mayor parte de los LCCT, los linfocitos de los PLCCT son CD4+ (40) con la excepción del *reticuloide actínico* y el *pseudolinfoma cutáneo* similar a MF, relacionado con la infección VIH, que son CD8+ (41). Por otro lado en la PL tipo A y C los linfocitos grandes atípicos son de forma predominante CD30+ (Ki-1/Ver-H2), CD2+/-, CD3+, CD4+/-, CD5+/-, CD8-, CD15-, EMA- (42). En la PL tipo B los linfocitos son CD3+, CD4+, CD8-, CD30- (43). La pérdida de los marcadores del PAN-T (CD2, CD3, CD5) descritos para el LCCT no se ha encontrado en los PLCCT (4). De la misma manera, la pérdida del CD7, que constituye un hallazgo frecuente en los LCCT, no se suele producir en los PLCCT (44).

CLONALIDAD

En términos generales los procesos benignos o reactivos suelen ser policlonales y los procesos malignos son monoclonales. Sin embargo no es una regla fija y de hecho se ha demostrado monoclonalidad para algunos casos de PL (39), pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda (45) e hiperplasia cutánea linfoide (46). Por tanto, la presencia de clonalidad no tiene utilidad como herramienta de diagnóstico independiente y debe ser interpretada siempre en el contexto del resto de signos clinicopatológicos e inmunohistoquímicos de un proceso linfoproliferativo (46).

El concepto de *pseudolinfoma cutáneo clonal* viene definido por la presencia de poblaciones monoclonales demostradas por estudios de reagrupamiento genético en los PLCCB o en los PLCCT (47). De una forma aproximada, el 14% de los pacientes con PLCCT tiene alteraciones del gen del receptor clonal de las células T (48) y se ha descrito el desarrollo de un linfoma

anaplásico de células T grandes CD30+ en un ganglio linfático inguinal un año después del diagnóstico de un PLCCT (49).

El hallazgo de poblaciones clonales de células T en los pseudolinfomas cutáneos sugiere que tampoco el análisis de reagrupamiento genético puede ser utilizado como un criterio absoluto de diferenciación entre pseudolinfoma y linfoma cutáneo. Estos hechos ponen de manifiesto la posibilidad de que los infiltrados linfoides cutáneos representen un espectro de neoplasias linfoproliferativas que va desde el pseudolinfoma cutáneo policlonal al monoclonal y al linfoma cutáneo monoclonal. Lo que aún queda por discernir es si el pseudolinfoma cutáneo con monoclonalidad es un linfoma cutáneo inicial que se diagnostica erróneamente de pseudolinfoma cutáneo o si representa una verdadera forma de pseudolinfoma cutáneo que puede sufrir una posterior transformación linfomatosa, por todo lo cual se hace necesario un estricto control a largo plazo de estos pacientes (50).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE PLCCT Y LCCT

Para realizar este diagnóstico diferencial hemos de basarnos en una combinación de criterios clinicopatológicos, inmunohistoquímicos y en algunos casos en el estudio de reagrupamiento genético y el seguimiento a largo plazo. Desde el punto de vista clínico el PLCCT se compone de un amplio rango de entidades diferenciadas. La presentación clínica no es muy característica y varía de pápulas a placas o nódulos localizados o generalizados e incluso puede existir una eritrodermia generalizada. En cuanto a los signos histológicos, muchas veces no se pueden diferenciar por los datos dermatopatológicos un PLCCT de un verdadero LCCT, sin embargo, pueden existir una serie de signos que nos orientan de forma más segura hacia el diagnóstico de linfoma cutáneo, como son:

1. Penetraciones focales de linfocitos en la epidermis con escasa o nula espongirosis.
2. Linfocitos situados como unidades aisladas en la capa basal
3. Halos claros alrededor de los linfocitos con epidermotropismo
4. Algunos linfocitos en la epidermis son mayores que los linfocitos de la dermis.
5. Colecciones moderadas de linfocitos situados en focos discretos dentro de la epidermis.
6. Fibras de colágeno delgadas acompañadas por un infiltrado parcheado de linfocitos y un adelgazamiento de la dermis papilar.

En los PLCCT las colecciones de linfocitos dentro de la epidermis se suelen acompañar de plasma, queratinocitos con puentes intercelulares y células de Langerhans. En el LCCT, por el contrario, los microabscesos de Pautrier están constituidos casi en su totalidad por linfocitos atípicos de núcleo cerebriforme (2).

En relación con los signos inmunohistoquímicos se suele perder la expresión de CD7 en los LCCT pero no en los pseudolinfomas (44). Por otro lado la presencia de reagrupamientos

del gen del receptor de células T debe servirnos para inclinarnos hacia el diagnóstico de LCCT (46).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

En los pseudolinfomas cutáneos de causa exógena establecida la eliminación del agente causal suele ser suficiente para conseguir la resolución del cuadro. Sin embargo en los casos en que la causa es desconocida el proceso tiende a ser crónico e indolente. Algunas lesiones desaparecen de forma espontánea tras meses o años de evolución (4). En todo caso, el tratamiento a utilizar dependerá del tipo de proceso que pretendemos eliminar. Para lesiones localizadas y persistentes están indicados los corticosteroides tópicos o intralesionales, la criocirugía, el interferon alfa, la radiación local y la extirpación quirúrgica, sin embargo en caso de lesiones diseminadas los tratamientos indicados serán los antimaláricos, la fotoquimioterapia y los agentes citotóxicos (51).

Síndrome del pseudolinfoma inducido por anticonvulsivantes: Las manifestaciones clínicas y las alteraciones inmunológicas desaparecen a las 3-4 semanas de retirar el fármaco responsable. Se han descrito casos de desarrollo de linfoma tras el cese del tratamiento anticonvulsivante en pacientes que seguían el tratamiento durante muchos años. En estos casos, aparecen signos histológicos de malignidad y las lesiones no desaparecen con la retirada del fármaco por lo que tienen mal pronóstico. Los linfomas malignos descritos como consecuencia de este PLCCT incluyen linfomas Hodgkin y no-Hodgkin. Sólo la fenitoína se ha vinculado con seguridad con un linfoma verdadero y de esta manera los estudios retrospectivos han demostrado un aumento de 5 a 10 veces en la incidencia de linfoma en los pacientes que han seguido tratamiento prolongado con fenitoína si se comparan con el grupo control (52). La transformación linfomatosa se ha descrito en linfocitomas idiopáticos (53), RA (54) y PL (35). Lo que aún no está totalmente aclarado es si estos casos constituyen supuestos de transformación verdadera a linfoma o bien constituyen un error diagnóstico ya que desde un primer momento pueden ser considerados como formas precoces de linfoma cutáneo.

Otras erupciones linfomatoideas a fármacos: El curso suele ser benigno con la resolución total de las lesiones en el plazo de 1 a 8 semanas tras el cese del tratamiento con el fármaco responsable (16).

Dermatitis de contacto linfomatoide: La desaparición completa de las lesiones se consigue evitando el alérgeno responsable y utilizando corticosteroides tópicos (18).

Escabiosis nodular: Es suficiente con administrar el tratamiento antiescabiótico específico aunque en algunas ocasiones puede ser necesario asociar corticoides orales o intralesionales. En ocasiones se produce una resolución espontánea (21).

Reticuloide actínico: Este proceso sigue un curso crónico y no hay que olvidar que se ha descrito la transformación a linfoma (55). No es frecuente que responda al tratamiento convencional de los trastornos de fotosensibilidad como antipalúdicos o betacarotenos (24). Es fundamental evitar, de una forma rigurosa, la exposición a la luz y todos los alérgenos

que puedan exacerbar el cuadro, de la misma manera está indicada la aplicación regular de pantallas solares de amplio espectro que combinen filtros físicos y químicos hipoalergénicos. También se han propuesto con éxito diversos regímenes combinados con fotoquimioterapia, fototerapia UVB, corticoterapia sistémica, azatioprina y ciclosporina (5). Con la azatioprina se ha conseguido la remisión de un tercio de los pacientes tras varios meses de tratamiento (56).

Papulosis linfomatoide: Las lesiones de la PL pueden desaparecer de forma espontánea y sin tratamiento en el plazo de 3 a 6 semanas, pero la enfermedad se desarrolla por lo general y progresa a lo largo de meses o años. No se han observado resultados beneficiosos con la corticoterapia, las tetraciclinas o las sulfonas. Aunque la PL responde bien al metotrexate y a la fotoquimioterapia, el tratamiento no cambia el curso a largo plazo de la enfermedad y se estima que del 10% al 20% de los pacientes terminan desarrollando un linfoma, sin embargo la supervivencia estimada con el paso de los años es del 100% (35). Los linfomas desarrollados tras una PL aparecen muchos años después del diagnóstico y suelen ser del tipo de MF (38%), linfoma Hodgkin (24%) y linfoma de células grandes CD30+ (32%) (35). No hay ningún signo clínico, histológico, de reagrupamiento de genes de receptores de células T o de estudios de citometría de flujo de DNA que predigan la evolución maligna de una PL (57). Por otro lado los linfomas T cutáneos de células grandes y la PL, forman parte de un mismo grupo de proliferaciones CD30+ y en ocasiones no es fácil hacer el diagnóstico diferencial siguiendo criterios histológicos por lo que las manifestaciones clínicas y el curso evolutivo son a veces el criterio definitivo para el diagnóstico y el tratamiento de este proceso. Por tanto es esencial en estos pacientes, mantener una observación estrecha mediante controles regulares. En el momento actual, la PL se considera una verdadera proliferación clonal de células T que el sistema inmunológico puede blanquear hasta que sea incapaz de frenarlo y evoluciona a la formación de un linfoma. En todo este proceso la clona sigue siendo la misma en los estudios de reagrupamiento genético de receptores de células T (35).

INFILTRACIÓN LINFOCITARIA DE JESSNER Y KANOF

Consideración aparte merece la Infiltración Linfocitaria de la piel descrita por Jessner y Kanof en 1.953 (58) y que se puede definir como un proceso linfoproliferativo crónico y benigno de las células T que afecta de forma predominante la piel expuesta.

Epidemiología: En general es más frecuente en sexo femenino (59). Es una enfermedad típica de la edad adulta aunque se han descrito casos en niños (60) y asociaciones familiares (61).

Patogenia: Se desconoce la etiopatogenia de la infiltración linfocitaria de la piel. Sigue en vigor la hipótesis de que se trata de una variante clínica del lupus eritematoso, sin embargo la mayor parte de los investigadores la consideran como una erupción leve polimorfa, una hiperplasia linfoide crónica o un linfoma linfocítico en fases muy iniciales.

Manifestaciones clínicas: Se caracteriza por la aparición de nódulos o placas asintomáticas sobreelevadas eritemato-edematosas y no descamativas (Fig 13-15). En algunos pacientes

se acompaña de sensación de ardor o prurito. Es típico que afecte zonas de piel fotoexpuestas en especial el área facial (Fig 16-19), aunque también pueden aparecer en cuello, parte superior del tronco y brazos (Fig 20-21) (62). Según algunos autores en una minoría de casos las lesiones pueden empeorar por la exposición solar. La evolución es crónica y puede involucionar de forma espontánea, pero lo normal es que sean persistentes y que con el tiempo aparezcan nuevos elementos. La actividad de las lesiones tiene cierta variación estacional y suele empeorar en invierno.

Las investigaciones inmunológicas han puesto de manifiesto de forma habitual en estos pacientes una disminución de la función de los linfocitos NK, así como un aumento en los inmunocomplejos circulantes cuyo nivel se corresponde con la actividad de la enfermedad (63).

Dermatopatología: Se observa un infiltrado predominantemente linfocítico que se localiza en dermis profunda y se concentra alrededor de los vasos sanguíneos y de los anejos cutáneos. La epidermis y la dermis papilar suelen tener un aspecto bastante normal. Los infiltrados linfocíticos están formados en su gran mayoría por linfocitos maduros pequeños que suelen ser linfocitos T CD4, que no tienen centro germinativo ni tendencia a la formación de folículos (64). Además este infiltrado se acompaña de la presencia en menor número de histiocitos, monocitos plasmocitoides y plasmocitos. La inmunofluorescencia directa es negativa o inespecífica.

Inmunohistoquímica: Han demostrado el predominio de linfocitos T HLA-DR-Leu-8 positivos con algunos linfocitos B e histiocitos mezclados en el infiltrado. Este hecho es diferencial con el lupus eritematoso en el que la mayoría del infiltrado son linfocitos T HLA-DR-Leu-8 negativos (65). El infiltrado es policlonal (66).

Diagnóstico diferencial: Se debe realizar sobre todo con el eritema fijo medicamentoso y el lupus discoide cutáneo. Pero también hay que incluir la hiperplasia linfoide crónica, el linfoma linfocítico y la leucemia, los eritemas figurados profundos como el eritema crónico migratorio y la mucinosis eritematosa reticular. En cuanto al *lupus eritematoso discoide* las lesiones típicas son descamativas con tendencia a la formación de cicatrices atróficas, a diferencia de las lesiones de la infiltración linfocitaria de Jessner-Kanof que son lisas y no descamativas. A nivel histológico el lupus discoide suele presentar cambios epidérmicos, un componente inflamatorio en la interfase y una banda lúpica en la inmunofluorescencia directa. Además, en las formas sobreelevadas es característica la presencia de mucina dérmica abundante y alteraciones sutiles en la interfaz dermo-epidérmica. Todos estos cambios no se observan en la infiltración linfocitaria de Jessner-Kanof. A pesar de todas estas diferencias algunos autores consideran que la infiltración linfocitaria de Jessner podría representar una variante clínica del lupus eritematoso (67)

Las lesiones de *eritema fijo medicamentoso*, suelen ser únicas y escasas mientras que son mucho más abundantes en el infiltrado linfocitario de Jessner-Kanof. Sin embargo en este caso la histología es muy similar. La *erupción leve polimorfa* presenta edema de la dermis papilar. La *hiperplasia linfoide crónica* presenta infiltrados linfocitos dérmicos difusos o nodulares más densos que el infiltrado vascular predominante de la infiltración linfocitaria de

Jessner-Kanof. Además carece de folículos reactivos de linfocitos B. El *linfoma* y la *leucemia linfocítica* de células pequeñas o bien diferenciadas son procesos monoclonales de linfocitos B y en la forma leucémica de la enfermedad hay linfocitosis periférica. El *eritema crónico migratorio* y algunos casos de hiperplasia linfoide crónica presentan evidencia sexológica de infección activa por *B. burgdorferi*. La *mucinositis reticulada eritematosa* tiene una apariencia clínica reticulada, compromete al tronco más que a la cabeza y al cuello y muestra fibroblastos bipolares.

Tratamiento: Suele ser insatisfactorio y las lesiones tienden a ser persistentes y aumentan en número con el tiempo. Se han descrito respuestas favorables con corticoterapia oral y sistémica, PUVA, radioterapia, dapsona, hidroxicloquina, talidomida y sales de oro (68).

PSEUDOLINFOMAS DE CÉLULAS B

EPIDEMIOLOGÍA

En el caso de los PLCCB se sabe que son más frecuentes en los varones con una proporción entre sexos de 2:1 y en la raza blanca con una relación de 9:1. No existe historia familiar. Es habitual que se desarrollen en la edad adulta aunque puede aparecer a cualquier edad con una media de inicio sobre los 34 años. Sin embargo dos tercios de los pacientes con PLCCB tienen menos de 40 años cuando se realiza la primera biopsia (3).

FORMAS CLÍNICAS

Los PLCCB constituyen un grupo de procesos que presentan diversos signos clínicos e histológicos comunes y cuya causa es desconocida (4). En algunos casos se puede encontrar un factor desencadenante entre los cuales destacan las picaduras de insectos (69), las infecciones por *Borrelia burgdorferi* (70), los traumatismos (71), las vacunaciones (72), las inyecciones de fármacos o los agentes hiposensibilizantes (73), el veneno de artrópodos, la acupuntura, los pendientes de oro (74), los tatuajes (75) y las infecciones por herpes zoster (76).

Aunque vamos a exponer de forma individualizada cada una de las formas clínicas que se han descrito. La mayoría de estos cuadros se observan desde el punto de vista clínico como nódulos y placas dérmicas o subcutáneas, de color rosado a rojo brillante, con un aspecto similar al de los LCCB.

1. Linfocitoma cutis idiopático

También se ha denominado *hiperplasia cutánea linfoide*, *pseudolinfoma de Spiegler y Fendt* o *linfadenosis benigna cutis*. Es el prototipo y la forma más frecuente de PLCCB. Es más frecuente en mujeres con una proporción de 3:1 y en la raza blanca más que en la negra con

una relación de 9:1. Tiene tendencia a afectar con mayor frecuencia la cara (mejillas, nariz y lóbulo de la oreja; 70%), el pecho (36%) y las extremidades superiores (25%) (51).

Desde el punto de vista clínico se han distinguido dos formas de presentación, la forma localizada que afecta al 72% de los casos (6) y la forma generalizada que aparece en el 28% (77). La forma localizada se observa como un nódulo o tumor solitario, asintomático, de consistencia blanda, elástica o dura, de unos 4 cm de diámetro y con un color que varía desde piel normal a rojo, marrón-rojizo o rojo-violáceo (Fig 22). En algunas ocasiones las lesiones pueden ser numerosas y se agrupan para formar pequeñas placas o bien están formadas por pápulas miliares confluentes de pocos milímetros de diámetro.

2. Linfocitoma cutis por *Borrelia*

Representa una forma de presentación de la infección por *B. burgdorferi* poco frecuente, que afecta al 0'6-1'3% de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Lyme (78). Suele aparecer con mayor incidencia en zonas endémicas para el *Ixodes ricinus* y es más usual en Europa, pero menos en Norte América. Parece ser más frecuente en niños que en adultos (79).

La lesión surge en el sitio de la picadura o en una zona cercana a la periferia de un eritema crónico migratorio, pero de aparición más lenta y más tardía, con un período de incubación que oscila desde pocas semanas a unos 10 meses (80). Se localiza con mayor frecuencia en el lóbulo de la oreja, pezones o areola, nariz y área escrotal, en relación con la predilección que tienen las espiroquetas por las zonas acrales, de temperatura más baja.

Desde el punto de vista clínico se observa un nódulo o placa de color rojo-azulado y de 1-5 cm de diámetro, aunque a veces pueden existir varios nódulos más pequeños dentro de la misma zona. Estos nódulos son asintomáticos o a veces producen cierta sensación de prurito. Sin tratamiento persisten meses o incluso años y se suelen asociar a una linfadenopatía regional (80). Se detectan anticuerpos séricos positivos frente a *B. burgdorferi* en el 50% de los casos, pero sólo una pequeña proporción desarrollan un cuadro de afectación sistémica.

El diagnóstico se basa en la existencia de una historia previa de eritema crónico migratorio o de una picadura, así como de la presencia de un nódulo rojo-azulado en el lóbulo de la oreja o zona del pezón, sobre todo en los niños junto a los signos histológicos de linfocitoma cutis, títulos séricos elevados de anticuerpos antiborrelia y en la identificación del organismo en los tejidos mediante la reacción en cadena de la polimerasa (80).

3. Otras formas de pseudolinfomas de células B

Las reacciones nodulares persistentes a picaduras de artrópodos, las erupciones medicamentosas linfomatoides y los angioqueratomas pseudolinfomatosos acrales son procesos análogos a los descritos para los pseudolinfomas de células T (Fig 23).

DERMATOPATOLOGÍA

El estudio dermatopatológico de una biopsia de PLCCB permite observar un infiltrado difuso o nodular de predominio linfocítico asociado a un número variable de histiocitos, eosinófilos y células plasmáticas. Este infiltrado tiende a alcanzar la dermis papilar, lo que lo diferencia del LCCB que tiende a ocupar la dermis reticular (81). Sin embargo en algunos casos el infiltrado se extiende hasta la hipodermis y es frecuente que se observen algunos linfocitos grandes y de aspecto estrellado con núcleo pálido grande y vesicular, que contiene uno o dos pequeños nucleolos. Es muy poco frecuente que estas células puedan dominar el infiltrado (51).

En cuanto a los centros germinales se pueden dividir en dos grupos: la forma nodular de células pequeñas, que presenta formaciones típicas de centros germinales pero con lagos de pleomorfismo celular y la forma nodular de células grandes en la que se observan grandes linfocitos pleomórficos y frecuentes figuras mitóticas que pueden dificultar del diagnóstico diferencial con un linfoma. Además en los centros germinales se pueden encontrar otros tipos celulares como células T helper, macrófagos con cuerpos "tingibles" (fragmentos nucleares de los linfocitos en el interior de los macrófagos) y células dendríticas (81). En casos raros el tipo predominante puede ser las células plasmáticas.

Un subtipo histológico es el linfocitoma de células grandes. En este caso se observa un infiltrado linfoide difuso y nodular que infiltra la dermis y el tejido celular subcutáneo separado de la dermis por una zona libre de colágeno normal. El infiltrado está compuesto de linfocitos grandes del tipo de los centrofoliculares e inmunoblastos. Las células muestran pleomorfismo con mitosis frecuentes y el infiltrado está rodeado por una banda estrecha de linfocitos bien diferenciados. Este infiltrado se acompaña de la presencia de células plasmáticas, histiocitos, cuerpos "tingibles" y células gigantes (82).

INMUNOHISTOQUÍMICA

Los estudios de inmunohistoquímica revelan que en los PLCCB existe un infiltrado con predominio de células B con un número variable (del 5 al 20%) de células T (83). El dato inmunohistoquímico más importante es la presencia de células B con cadenas ligeras policlonales (una mezcla de cadenas ligeras λ y κ) a diferencia de los LCCB en los que predomina un tipo de cadena ligera o bien no existe expresión de ninguno de los dos tipos. La presencia de una expresión monotípica de cadenas ligeras es valorable desde el punto de vista diagnóstico sólo cuando existe una restricción clara de cadenas ligeras con proporción κ/λ de más de 10:1 o menos de 0.5:1 (84).

Otros marcadores útiles para distinguir un linfoma cutáneo folicular primario de un PLCCB con centros germinales, será la presencia de anticuerpos monoclonales contra MT2/CD45RA y proteína bcl-2. La MT2/CD45RA es un anticuerpo IgG1 que reacciona con antígenos de 190 y 200 kilodaltons presentes en los linfocitos T y B del manto y la zona marginal. La proteína bcl-2 es un proto-oncogen, cuya actividad permite prolongar la supervivencia celular al bloquear la

muerte celular programada o apoptosis. La expresión de MT2/CD45RA es positiva en los LCCB foliculares, mientras que es negativa en los PLCCT de centro germinal (85). La sensibilidad de este anticuerpo no es muy alta (20%) y los resultados negativos no excluyen un proceso maligno. La positividad para el anti-proteína bcl-2 que se observa en los LCCB foliculares (20-58%) es muy poco frecuente en los PLCCB con centro germinal (83).

En algunos subtipos de linfomas cutáneos como el LCCB rico en células T o el LCCT con abundantes células B, pueden ser predominantes en el infiltrado los linfocitos benignos pequeños tipo T o B respectivamente. Esto puede conducir a un error diagnóstico inmunohistoquímico por lo que en casos de discrepancias entre la clínica, la dermatopatología y la inmunohistoquímica, se debe proceder a los reagrupamientos genéticos tanto en células T como en células B (85).

CLONALIDAD

En el caso de los pseudolinfomas cutáneos la presencia de clonalidad tampoco tiene utilidad en el diagnóstico independiente de las distintas formas clínicas y por tanto el diagnóstico de PLCCB en lugar de LCCB se basa en la observación de signos histológicos de benignidad y de expresión policlonal de cadenas ligeras con el análisis inmunohistoquímico (46).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE PLCCB Y LCCB

Desde el punto de vista clínico el PLCCB suele aparecer como una pápula o nódulo solitario localizado de forma preferente en la cara, mientras que el LCCB suele ser de mayor tamaño y tiende a adoptar un color más oscuro, rojo ciruela y puede estar ulcerado sin antecedentes de traumatismo evidente. Sin embargo en algunos casos puede existir una apariencia linfomatosa en algunos pseudolinfomas cutáneos de gran tamaño, nodulares o en placas. Por otro lado en los pseudolinfomas cutáneos suele haber el antecedentes del agente causal que no se encuentra en el caso de los linfomas y además tienden a regresar de forma espontánea incluso sin tratamiento, mientras que los linfomas cutáneos se mantienen o empeoran (4).

Los signos histológicos que orientan hacia el diagnóstico de PLCCB frente al de LCCB incluyen la presencia de acantosis, infiltrado de la zona alta, infiltrado celular mixto, presencia de centros germinales, presencia de cuerpos "tingibles" (fragmentos nucleares basófilos derivados de las células linfoides degeneradas), proliferación vascular, preservación de las estructuras anexiales y la apariencia de los centros germinales (86).

De forma reciente se ha aceptado la posibilidad de que exista un LCCB primario sin afectación sistémica. Este tipo de linfoma es similar al PLCCB en su apariencia clínica (nódulos rojos a violáceos) y en ausencia de afectación extracutánea, la respuesta al tratamiento local es buena y el pronóstico favorable. El diagnóstico diferencial se establece mediante el estudio histológico y si aún quedan dudas los estudios de inmunohistoquímica permitirán mostrar la

restricción monotípica de cadenas ligeras en la superficie de las inmunoglobulinas del LCCB primario, pero no en el PLCCB (87).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Algunas lesiones de pseudolinfoma de células B pueden desaparecer de forma espontánea o tras la eliminación de la causa que lo ha producido, se han descrito algunos casos de transformaciones linfomatosas como ocurre en el caso de los linfocitomas idiopáticos (53) y los linfocitomas por borrelia (88), aunque ya hemos comentado que no queda claro si estos casos son verdaderas transformaciones malignas o constituyen formas iniciales de LCCB primarios que fueron diagnosticados de forma errónea. En los pseudolinfomas cutáneos clonales, en los que también se ha descrito esta transformación maligna (47), es aconsejable que en aquellos pacientes en los que no está claro la naturaleza benigna de su proceso linfoproliferativo se confirme que no existe afectación extracutánea en el momento del diagnóstico, tratar las lesiones cutáneas actuales y hacer un seguimiento estrecho del paciente para detectar de forma precoz el desarrollo del linfoma (50). En cualquier caso entre los tratamientos descritos para el PLCCB se incluyen los corticosteroides tópicos e intralesionales, la criocirugía, el interferón alfa, la radiación local y la exéresis quirúrgica para las formas locales persistentes. En las formas generalizadas se han conseguido buenos resultados con los antipalúdicos, la fotoquimioterapia o los agentes citotóxicos (51). Algunos casos de pseudolinfomas cutáneos de células B tienen tratamientos muy específicos o especialmente útiles. Así en el caso de las erupciones medicamentosas linfomatosas se consigue la completa resolución de las lesiones entre 1 y 8 semanas tras la suspensión del fármaco (16), en la escabiosis nodular basta con aplicar el correspondiente tratamiento escabicida, aunque también es frecuente que se produzca la resolución espontánea de la lesión (21), por último los pacientes adultos con linfocitoma por borrelia inicial, pueden ser tratados con 1 g de penicilina oral tres veces al día o doxiciclina a dosis de 100 mg orales dos veces al día durante 2 semanas (80). Los pacientes que contrajeron la enfermedad hace meses pueden requerir largos cursos de antibióticos. Se suele observar una respuesta al tratamiento durante el periodo en que se administra pero en algunos casos pasan algunas semanas antes de que desaparezcan las lesiones por completo (88).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bluefard SM. Lymphocytoma cutis. In: Cutaneous manifestations of the benign inflammatory reticulosis. Springfield (IL): Charles C Thomas 1960:131-199.
2. Kerl H, Ackerman AB. Inflammatory diseases that simulate lymphomas: cutaneous pseudolymphomas. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatology in general medicine. 4th ed. New York:McGraw-Hill 1993:1315-1327.
3. Caro WA, Helwig EB. Cutaneous lymphoid hyperplasia. Cancer 1969;24:487-502.

4. Rijlaarsdam JU, Winkelmann RK. Cutaneous pseudolymphomas: classification and differential diagnosis. *Semin Dermatol* 1994;13:187-196.
5. Ploysangam T, Breneman DL, Mutasim DY. Cutaneous pseudolymphomas. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:877-905.
6. Crowson AN. Cutaneous pseudolymphoma: a review. *Fitzpatrick's J Clin Dermatol* 1995;3:43-55.
7. Magro C, Crowson AN. Drugs with antihistaminic properties as a cause of atypical cutaneous lymphoid hyperplasia. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:419-428.
8. Harris DWS, Ostlere L, Buckely C, Whitakker S, Sweny P, Rustin MH. Phenytoin-induced pseudolymphoma: a report of a case and review of the literature. *Br J Dermatol* 1992;127:403-406.
9. Magro CM, Crowson AN. Drug-induced immune dysregulation as a cause of atypical cutaneous lymphoid infiltrates: a hypothesis. *Hum Pathol* 1996;27:125-132.
10. Kardaun SN, Scheffer E, Vermeer BJ. Drug-induced pseudolymphomatous skin reactions. *Br J Dermatol* 1988;118:545-552.
11. Torne R, Roura M, Umbert P. Generalized cutaneous B-cell pseudolymphoma. *Am J Dermatopathol* 1989;11:544-548.
12. D'Incan M, Souteyrand P, Bignon YJ, Fonck Y, Roger H. Hydantoin-induced cutaneous pseudolymphoma with clinical, pathologic, and immunologic aspects of Sézary syndrome. *Arch Dermatol* 1992;128:1371-1374.
13. Zimmer-Galler I, Lie JT. Choroidal infiltrates as the initial manifestation of lymphoma in rheumatoid arthritis after treatment with low-dose methotrexate. *Mayo Clin Proc* 1994;69:258-261.
14. Crowson AN, Magro CM. Antidepressant therapy: a possible cause of atypical cutaneous lymphoid hyperplasia. *Arch Dermatol* 1995;131:925-929.
15. Aguilar JL, Barcelo CM, Martin-Urda MT, Rodellas AC. Generalized cutaneous B-cell pseudolymphoma induced by neuroleptics. *Arch Dermatol* 1992;128:121-123.
16. Souteyrand P, d'Incan M. Drug-induced mycosis fungoides-like lesions. *Curr Probl Dermatol* 1990;19:176-182.
17. Orbaneja JG, Diez LI, Lozano JLS, Salazar LC. Lymphomatoid contact dermatitis: a syndrome produced by epicutaneous hypersensitivity with clinical features and a histopathologic picture similar to that of mycosis fungoides. *Contact Dermatitis* 1976;2:139-143.
18. Wall LM. Lymphomatoid contact dermatitis due to ethylenediamine dihydrochloride. *Contact Dermatitis* 1982;8:51-54.
19. Walton S, Bottomley WW, Wyatt EH, Bury HPR. Pseudo T-cell lymphoma due to scabies in a patient with Hodgkin's disease. *Br J Dermatol* 1991;124:277-278.
20. Chesney TM. Bites and infestations. In: Farmer ER, Hood AF. *Pathology of the skin*. Norwalk (CT): Appleton & Lange 1990:207-211.
21. Reunala T, Ranki A, Rantanen R, Salo OP. Inflammatory cells in skin lesions of scabies. *Clin Exp Dermatol* 1984;9:70-77.
22. Kaddu S, Cerroni L, Pilatti A, Soyer HP, Kerl H. Acral pseudolymphomatous angiokeratoma,

- a variant of the cutaneous pseudolymphoma. *Am J Dermatopathol* 1994;16:130-133.
23. Herrmann JJ, Kuzel TM, Rosen ST, Roenigk HH. Proceedings of the second international symposium on cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:819-822.
 24. Hawk JLM, Norris PG. Abnormal response to ultraviolet radiation: idiopathic. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Volf K, Freedberg IM, Austen KF (eds). *Dermatology in general medicine*. 4th ed. New York: McGraw-Hill 1993:1661-1677.
 25. Addo HA, Ferguson J, Johnson BE, Frain-Bell W. The relationship between exposure to fragrance materials and persistent light reaction in the photosensitivity dermatitis with actinic reticuloid. *Br J Dermatol* 1982;107:261-274.
 26. Guardiola A, Sanchez JL. Actinic reticuloid. *Int J Dermatol* 1980;19:154-158.
 27. Sigurdsson V, Toonstra J, Hezemans-Boer M, van Vloten WA. Erythroderma. A clinical and follow-up study of 102 patients, with special emphasis on survival. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:53-57.
 28. Jensen NE, Sneddon IB. Actinic reticuloid with lymphoma. *Br J Dermatol* 1970;82:287-291.
 29. Thomsen K. The development of Hodgkin's disease in a patient with actinic reticuloid. *Clin Exp Dermatol* 1977;2:109-113.
 30. Perrot H, Frionnet M, Frances C, Souteyrand P, Tissot M, Thivolet J. Sarcoma ganglionnaire généralisé au cours de l'évolution d'une actino-réticulose. *Ann Dermatol Venerol* 1978;105:33-40.
 31. Thestrup-Pedersen K, Zachariae C, Kaltoft K, Pallesen G, Sogaard H. Development of cutaneous pseudolymphoma following ciclosporin therapy of actinic reticuloid. *Dermatologica* 1988;177:376-381.
 32. Ashinoff R, Buchness MR, Lim HW. Lymphoma in a black patient with actinic reticuloid treated with PUVA: possible etiologic considerations. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:1134-1137.
 33. Bilisland D, Crombie IK, Ferguson J. The photosensitivity dermatitis and actinic reticuloid syndrome: no association with lymphoreticular malignancy. *Br J Dermatol* 1994;131:209-214.
 34. De Silva BD, McLaren K, Kavanagh GM. Photosensitive mycosis fungoides or actinic reticuloid? *Br J Dermatol* 2000;142:1221-1227.
 35. Chott A, Vonderheid EC, Olbricht S, Miao NN, Balk SP, Kadin ME. The same dominant T-cell clone is present in multiple regressing skin lesions and associated T-cell lymphomas of patients with lymphomatoid papulosis. *J Invest Dermatol* 1996;106:696-700.
 36. Cabanillas F, Armitage J, Pugh WC, Weisenburger D, Duvic M. Lymphomatoid papulosis: a T-cell dyscrasia with a propensity to transform into malignant lymphoma. *Ann Intern Med* 1995;122:210-217.
 37. van der Putte SCJ, Toonstra J, Felten PC, von Vloten WA. Solitary nonepidermotropic T cell pseudolymphoma of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:444-453.
 38. Marx JL, Vale M, Dermer P, Ragaz A, Michaelides P, Gladstein AH. Actinic reticuloid. *Arch Dermatol* 1982;118:672-675.

39. Karp DL, Horn TD. Lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:379-395.
40. Cerroni L, Smolle J, Soyer HP, Martinez Aparicio A, Kerl H. Immunophenotyping of cutaneous lymphoid infiltrates in frozen and paraffin-embedded tissue sections: a comparative study. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:405-413.
41. Heller P, Wiczorek R, Waldo E, Meola T, Buchness MR, Soter NA, Lim HW. Chronic actinic dermatitis: an immunohistochemical study of its T-cell antigenic profile, with comparison to cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Dermatopathol* 1994;16:510-516.
42. Polo Zarzuela M, López San Román I, Manteiga Riestra E, Del Pozo Gómez E. Linfomas cutáneos: definición, patogénesis, diagnóstico y clasificación. *Rev Cancer (Madrid)* 2000;14 (Supl 4):1-14.
43. Smoller BR, Longacre TA, Warnke RA. Ki-1 (CD30) expression in differentiation of lymphomatoid papulosis from arthropod bite reactions. *Mod Pathol* 1992;5:492-496.
44. Wallace ML, Smoller BR. Immunohistochemistry in diagnostic dermatopathology. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:163-183.
45. Wechsler J, Bagot M, Henni T. Cutaneous pseudolymphomas: immunophenotypical and immunogenotypical studies. *Curr Probl Dermatol* 1990;19:183-188.
46. Weinberg J, Rook A, Lessin S. Molecular diagnosis of lymphocytic infiltrates of the skin. *Arch Dermatol* 1993;129:1491-1500.
47. Nakayama F, Kurosu K, Yumoto N, Mikata A. Immunoglobulin gene analysis of cutaneous pseudolymphoma by polymerase chain reaction. *J Dermatol (Tokyo)* 1995;22:403-410.
48. Wechsler J, Bagot M. T-cell receptor and immunoglobulin gene rearrangements in cutaneous T-cell rich pseudolymphomas. *J Invest Dermatol* 1991;96:799.
49. Griesser H, Feller AC, Sterry W. T-cell receptor and immunoglobulin gene rearrangements in cutaneous T-cell-rich pseudolymphomas. *J Invest Dermatol* 1990;95:292-295.
50. Rijlaarsdam U, Bakels V, van Oostveen JW, Gordijn RJ, Geerts ML, Meijer CJ, Willemze R. Demonstration of clonal immunoglobulin gene rearrangements in cutaneous B-cell lymphomas and pseudo-B-cell lymphomas: differential diagnostic and pathogenetic aspects. *J Invest Dermatol* 1992;99:749-754.
51. Brodell RT, Santa Cruz DJ. Cutaneous pseudolymphomas. *Dermatol Clin* 1985;3:719-734.
52. Isobel T, Hormatsu T, Fujita T. Adult T-cell lymphoma following diphenylhydantoin therapy. *Acta Hematol Jpn (Kyoto)* 1980;43:711-714.
53. Sanguenza OP, Yadav S, White CR, Braziel RM. Evolution of B-cell lymphoma from pseudolymphoma. *Am J Dermatopathol* 1992;14:408-413.
54. Neild VS, Hawk JLM, Eady RAJ, Cream JJ. Actinic reticuloid with Sézary cells. *Clin Exp Dermatol* 1982;7:143-148.
55. Thomsen K. The development of Hodgkin's disease in a patient with actinic reticuloid. *Clin Exp Dermatol* 1977;2:109-113.
56. Murphy GM, Maurice PDL, Norris PG. A double-blind controlled trial of azathioprine in chronic actinic dermatitis. *Br J Dermatol* 1989;121:639-646.
57. el-Azhary RA, Gibson LE, Kurtin PJ, Pittelkow MR, Muller SA. Lymphomatoid papulosis:

- a clinical and histologic review of 53 cases with leukocyte immunophenotyping, DNA flow cytometry, and T-cell receptor gene rearrangement studies. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:210-218.
58. Jessner M, Kanof NB. Lymphocytic infiltration of the skin. *Arch Dermatol Syph* 1953;68:447-449.
 59. Toonstra J, Wildschut A, Boer J, Smeenk G, Willemze R, van der Putte SC, Boonstra H, van Vloten WA. Jessner's lymphocytic infiltrate of the skin: a clinical study of 100 patients. *Arch Dermatol* 1989;125:1525-1530.
 60. Higgins CR, Wakeel RAP, Cerio R. Childhood Jessner's lymphocytic infiltrate of the skin. *Br J Dermatol* 1994;131:99-101.
 61. O'Toole EA, Powell F, Barnes L. Jessner's lymphocytic infiltrate and probable discoid lupus erythematosus occurring separately in two sisters. *Clin Exp Dermatol* 1999;4:90-93.
 62. Guillaume JC, Moulin G, Dieng MT, Poli F, Morel P, Souteyrand P, Bonnetblanc JM, Claudy A, Daniel F, Vaillant L. Crossover study of thalidomide vs. placebo in Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. *Arch Dermatol* 1995;131:1032-1035.
 63. Braddok SW, Kay HD, Maennle D, McDonald TL, Pirruccello SJ, Masih A, Klassen LW, Sawka AR. Clinical and immunological studies in reticular erythematosus mucinosis and Jessner's lymphocytic infiltrate of skin. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:691-695.
 64. Rijlaarsdam JU, Nieboer C, de Vries E, Willemze R. Characterization of the dermal infiltrates in Jessner's lymphocytic infiltrate of the skin, polymorphous light eruption and cutaneous lupus erythematosus: differential diagnostic and pathogenetic aspects. *J Cutan Pathol* 1990;17:2-8.
 65. Ashworth J, Turbitt M, MacKie R. A comparison of the dermal lymphoid infiltrates in discoid lupus erythematosus and Jessner's lymphocytic infiltrate of the skin using the monoclonal antibody Leu 8. *J Cutan Pathol* 1987;14:198-201.
 66. Wood FS. Enfermedades inflamatorias que simulan linfomas:seudolinfomas cutáneos. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds). *Fitzpatrick's Dermatología en Medicina General* (6th ed). Panamericana: Buenos Aires 2005;II:1770-1786.
 67. Whittaker SJ, McKie RM. Cutaneous Lymphomas and Lymphocytic infiltrates. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds). *Rook's textbook of dermatology* (7th ed). Blackwell Pub: Oxford 2004;III:54.50-51.
 68. Farrell AM, McGregor JM, Staughton RC, Bunker CB. Jessner's lymphocytic infiltrate treated with auranofin. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:500.
 69. Sandbank M, Barr-Nea L. Pseudolymphoma of skin induced by oriental hornet (*Vespa orientalis*) venom. *Arch Dermatol Res* 1978;262:135-141.
 70. Albrecht S, Hofstadter S, Artsob H, Chaban O, From L. Lymphadenosis benigna cutis resulting from *Borrelia* infection (*borrelia lymphocitoma*). *J Am Acad Dermatol* 1991;24:621-625.
 71. Mach KW, Wilgram GF. Characteristics histopathology of cutaneous lymphoplasia. *Arch Dermatol* 1966;94:26-32.

72. Martsock RJ. Post vaccinal lymphadenitis hyperplasia of lymphoid tissue that stimulates malignant lymphoma. *Cancer* 1968;21:632-649.
73. Berstein H, Shupack J, Ackerman AB. Cutaneous pseudolymphoma resulting from antigen injections. *Arch Dermatol* 1974;110:756-757.
74. Kobayashi Y, Nanko H, Nakamura J, Mizoguchi M. Lymphocytoma cutis induced by gold pierced earrings. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:457-458.
75. Blumental G, Okun MR, Ponitch JA. Pseudolymphomatous reaction to tattoos. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:485-488.
76. Roo E, Villegas C, Lopez-Bran E, Jimenez E, Valle P, Sanchez Yus E. Postzoster cutaneous pseudolymphoma. *Arch Dermatol* 1994;130:661-663.
77. Moreno A, Curco N, Serrano T, Garcia J, Llistosella E, Bordas X. Disseminated, milliarial type lymphocytoma cutis, a report of two cases. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1991;71:334-336.
78. Stanek G, Wewalka G, Groh V, Neumann R, Kristoferitsch W. Differences between Lyme disease and European arthropod-borne borrelia infections. *Lancet* 1985;1:401.
79. Hovmark A, Asbrink E, Olsson I. The spirochetal etiology of lymphadenosis benigna cutis solitaria. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1986;66:479-484.
80. Asbrink E, Hovmark A. Lyme borreliosis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. *Dermatology in general medicine*. 4th ed. New York: McGraw-Hill 1993:2410-2420.
81. Rijlaardam JU, Meijer CJLM, Willemze R. Differentiation between lymphadenosis benigna cutis and primary cutaneous follicular center lymphomas. *Cancer* 1990;65:2301-2306.
82. Winkelmann RK, Dabski K. Large cell lymphocytoma: follow-up, immunopathology studies, and comparison to cutaneous follicular and Crosti lymphoma. *Arch Dermatol Res* 1987;279(Suppl):81-87.
83. LeBoit PE, McNutt NC, Reed JA, Jacobson M, Weiss LM. Primary cutaneous immunocytoma: a B-cell lymphoma that can easily be mistaken for cutaneous lymphoid hyperplasia. *Am J Surg Pathol* 1994;18:969-978.
84. Cerroni L, Kerl H. The use of monoclonal antibodies on paraffin sections in the diagnosis of cutaneous lympho-proliferative disorders. *Dermatol Clin* 1994;12:219-229.
85. Wood GS, Ngan NC, Tung R, Hoffman TE, Abel EA, Hoppe RT, Warnke RA, Cleary ML, Sklar J. Clonal rearrangements of immunoglobulin genes and progression to B cell lymphoma in cutaneous lymphoid hyperplasia. *Am J Pathol* 1989;35:13-19.
86. Ackerman AB, Briggs PL, Bravo F. *Differential diagnosis in dermatopathology III*. Philadelphia: Lea & Febiger 1993:46-49.
87. Giannotti B, Santucci M. Skin-associated lymphoid tissue (SALT)-related B-cell lymphoma (primary cutaneous B-cell lymphoma). *Arch Dermatol* 1993;129:353-355.
88. Garbe C, Stein H, Dienemann D, Orfanos CE. Borrelia burgdorferi-associated cutaneous B-cell lymphoma: clinical and immunohistological characterization of four cases. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:584-590.

4. MICOSIS FUNGOIDE

FERNÁNDEZ VOZMEDIANO J.M., ARMARIO HITA J.C., GONZÁLEZ CABRERIZO A.

DEFINICIÓN

El término linfoma cutáneo de células T (LCCT) fue acuñado por Lutzner y col. en 1975, para describir un grupo de linfomas malignos cuya primera manifestación era cutánea. Los LCCT se caracterizan por su epidermotropismo y por la proliferación de células de tamaño pequeño o mediano con núcleo de aspecto cerebriforme. Constituyen la forma más frecuente de linfoma cutáneo y pertenecen al grupo de los llamados linfomas no Hodgkin. Estos procesos incluyen, como principales representantes, dos linfomas no Hodgkin de baja malignidad, la Micosis Fungoide (MF) y el Síndrome de Sézary (SS). Tras los recientes avances en técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular ha quedado claramente establecido que el LCCT es un grupo heterogéneo con muchos subtipos clínico-patológicos de diferentes evoluciones biológicas y distintas respuestas al tratamiento.

Esta definición se debe aplicar sólo a la forma clásica de MF o tipo de Alibert Bazin y a las variantes que muestren un curso clínico parecido con características histológicas similares, como son las formas ampollosas y las hiper o hipopigmentadas. Otras variantes como la MF asociada a mucinosis folicular, la reticulosis pagetoide y la piel laxa granulomatosa, se definen desde la clasificación de la EORTC como entidades individuales (1).

EPIDEMIOLOGIA

Los LCCT se han descrito en todas partes del mundo y afectan a ambos sexos. Es la forma más común de LCCT, pero aún así es una entidad poco frecuente con una incidencia estimada de 0'4/100.000. Sin embargo los datos epidemiológicos procedentes de Estados Unidos o Europa no son muy fiables debido a la falta de programas de recogida de datos epidemiológicos, la dificultad que existe para hacer un diagnóstico definitivo en caso de un LCCT en estadio temprano y la confusión que hay en este momento en la nomenclatura. De todas formas sabemos que el número de casos de MF está aumentando en los últimos años, lo que se puede justificar por el diagnóstico precoz que se hace en base a la sospecha clínica, por los actuales

métodos diagnósticos y por la mayor supervivencia de la enfermedad gracias a los nuevos tratamientos que disponemos. La mayor parte de los casos afectan a pacientes entre la quinta y sexta décadas de la vida, de forma que el 81% son mayores de 45 años. Sin embargo se pueden desarrollar a cualquier edad y la incidencia de MF durante la infancia varía entre el 0'5 y el 4'3% del total de casos. Se ha descrito una relación hombre/mujer de 1'8:1.

Entre los factores favorecedores del desarrollo de MF se han implicado determinadas ocupaciones profesionales como la industria metalúrgica, el sector petroquímico y el textil, así como ciertos antígenos ambientales. También se ha descrito una mayor frecuencia en este proceso de pacientes con antecedentes atópicos, infecciones micóticas y virales de la piel e hipersensibilidad solar. Estos datos han hecho que durante más de 20 años se explicara la MF como un cuadro secundario a la persistencia de un antígeno responsable del estímulo crónico de los linfocitos, lo que daría lugar a la transformación en un linfoma de células T de bajo grado.

De forma reciente se ha comprobado que la MF es más frecuente en pacientes con antecedentes familiares de otros tipos de linfomas. Alrededor del 16% de los pacientes con LCCT tiene un segundo proceso maligno y se ha observado el desarrollo de linfomas o leucemias en el 4% de los familiares en primer grado de los pacientes con LCCT. Aunque los casos de LCCT en miembros de la misma familia son poco habituales estos datos han apoyado algunas teorías sobre un posible origen genético de la MF.

Todavía no está establecido el papel de los retrovirus en el desarrollo y progresión de los LCCT. El aislamiento de retrovirus de tipo C en los cultivos de linfocitos de pacientes con LCCT ha estimulado en diversos grupos de investigación la búsqueda de evidencias que apoyen la teoría que las infecciones virales puedan actuar como posibles factores etiopatogénicos en la MF. En estos estudios se ha demostrado la asociación de algunos tipos de LCCT con infecciones virales en el sudoeste de Japón, Indias Occidentales y sudeste de Estados Unidos, pero en las MF estudiadas en Europa no se ha podido demostrar la existencia de positividad para anticuerpos anti-HTLV-I.

DIAGNÓSTICO DE LAS FASES INICIALES. SÍNDROMES PREMALIGNOS

El diagnóstico de la MF en estadios iniciales es difícil y creemos que es un proceso que se debe sospechar ante cualquier dermatosis atípica crónica y recalcitrante. Los casos que podemos reconocer, desde el punto de vista clínico, cursan con lesiones en placas eritematosas o hiperpigmentadas, surcadas de telangiectasias, con pigmentación irregular, ligera descamación (Fig 1 y 2) y piel plisada muy característica (Fig 3 y 4), que se localizan de forma preferente en abdomen, región glútea y muslos, pero que también se pueden observar en pecho y brazos (Fig 5). Sin embargo en muchos de estos casos de clínica muy clara, la dermatopatología es inespecífica y sólo en ocasiones se puede intuir la MF. Por otro lado estas lesiones iniciales maculosas o en placas pueden tener una evolución bien diferente, persistiendo de forma indefinida, desapareciendo o recidivando tras los tratamientos durante años, antes de tener una

evolución a formas infiltradas o tumorales. Entre ambos extremos de manifestación clínica existen una amplia variedad de enfermos con expresiones clínicas similares y evolución variable. Algunos de estos enfermos se han diagnosticado de **poiquilodermia atrófica vascular** y otros de **parapsoriasis en placas**.

La clasificación de los síndromes de *parapsoriasis premicótica* constituye un punto de controversia, ya que los síndromes premalignos se diagnostican por lo general de forma retrospectiva. Estos diagnósticos surgen de hallazgos histológicos que solo son sugestivos de LCCT y dentro del conjunto se incluyen casos que evolucionan a un LCCT definido, otros que nunca progresan a una histología maligna o bien otros que coexisten con otros síndromes de LCCT. Hay que tener en cuenta que en algunos estudios retrospectivos el periodo de latencia desde la aparición de las lesiones de la piel hasta el diagnóstico definitivo de LCCT oscila de 4 a 10 años y el diagnóstico previo más común fue eczema, lo cual refleja la confusión clínica existente de las erupciones premicóticas. Por otro lado los estudios de inmunotipificación sugieren que la parapsoriasis representa un estadio muy inicial de LCCT.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad en forma de eritema y descamación, en ocasiones con rasgos poiquilodérmicos, pueden simular procesos inflamatorios benignos. En el pasado la MF incipiente en estadio de mácula se confundió con la llamada **dermatitis descamativa crónica superficial** o con la **dermatosis digitada**. También recibió la denominación de **parapsoriasis en pequeñas placas** aunque este término se debe evitar en la actualidad ya que se presta a confusión.

El cuadro está constituido por manchas ovaladas de color asalmonado que afectan al tronco y a las extremidades, que por definición no deben superar los 5 cm de diámetro. En general son asintomáticas aunque pueden producir prurito poco intenso. Estas lesiones no están infiltradas pero pueden presentar una descamación leve. En el estudio histológico sólo se aprecia un discreto infiltrado linfocítico perivascular, con signos de espongiosis, acantosis moderada y paraqueratosis. Hoy en día está aceptado que el término parapsoriasis en pequeñas placas sea idéntico al de dermatitis descamativa superficial crónica y no evoluciona a MF. Para algunos autores la parapsoriasis en placas pequeñas es un proceso en el que un defecto inicial del DNA conduce a la generación de un clon de células T que no sufre las mutaciones necesarias para que tenga lugar el desarrollo a MF. El término debe ser diferenciado con claridad del de *parapsoriasis en grandes placas* que se ha venido aplicando a lesiones cutáneas que representan los primeros estadios de la MF y el de *parapsoriasis en gotas* que ha sido utilizado por los franceses para describir la pitiriasis liquenoide.

La parapsoriasis de grandes placas es el cuadro en el que más veces se ha descrito la progresión a LCCT (10-30%). Se caracteriza por la presencia de grandes máculas eritematosas o marrónáceas que en general están asociadas a una atrofia epidérmica al menos en una parte de la lesión. También se observan cambios pigmentarios, telangiectasias y una leve descamación (Fig 6). Los hallazgos clínicos a menudo son idénticos a los que se presentan en la etapa papulosa del LCCT. Los estudios de inmunotipificación han venido a confirmar la sospecha de los clínicos de que la parapsoriasis de grandes placas es indistinguible del LCCT y que representa una etapa inicial de las formas papulosas.

CLÍNICA

La MF es un proceso de evolución crónica que es posible que pueda terminar con la vida del enfermo, pero casi siempre será después de mucho tiempo de evolución. Se caracteriza por la presencia de manifestaciones cutáneas muy variables y en su evolución puede dar lugar a afectación ganglionar y visceral. El gran polimorfismo lesional (Tabla 1) de la MF hace que se la considere "*la gran simuladora*" ya que sobre todo en las primeras fases puede remedar otras muchas enfermedades de la piel (2). Ha sido clásico distinguir tres variantes con rasgos clínico-evolutivos diferentes: forma clásica progresiva de Alibert-Bazin, forma tumoral de Vidal-Brocq y forma eritrodérmica de Hallopeau-Besnier.

TABLA 1
DERMATOSIS SIMULADAS POR LA MICOSIS FUNGOIDES

- Acantosis nigricans
- Alopecia
- Celulitis disecante del cuero cabelludo
- Comedones y quistes epidérmicos
- Dermatitis perioral
- Dermatitis purpúrica pigmentada
- Dermatitis invisible
- Dishidrosis
- Eritema anular centrifugo
- Eritema multiforme
- Erupción vesículo-ampollosa
- Erupción vesiculosa
- Erupciones ampollosas
- Gangrena
- Ictiosis adquirida
- Necrobiosis
- Pie isquémico
- Pioderma gangrenoso
- Pitiriasis alba
- Poroqueratosis
- Psoriasis en placa
- Pustulosis palmo-plantar
- Queratosis liquenoide crónica
- Sarcoidosis
- Sarcoma
- Vitiligo

2. Forma común o clásica, progresiva de Alibert-Bazin

Es característico que curse con prurito intenso precoz y que evolucione en tres etapas.

La primera fase llamada maculosa o eritema premicótico se inicia por lo general en tronco, nalgas o porción proximal de las extremidades y tiene una duración prolongada que puede ser incluso de varios años. El diagnóstico de MF en este momento es difícil y sólo se puede sospechar por el aspecto de "*piel plisada*" lo que nos debe obligar a realizar biopsia cutánea que en las fases iniciales solo permitirá observar algún foco aislado de epidermotropismo (3), por esta razón se recomienda la realización de biopsias seriadas en los pacientes que cursen con dermatosis crónicas refractarias al tratamiento hasta conseguir un diagnóstico definitivo (4).

Las lesiones más características serán unas pequeñas máculas o placas de coloración variable (de rojo a rojo-violáceo) y límites definidos o difusos (Fig 7-10). Estas lesiones pueden ser asintomáticas o bien ocasionan un picor muy intenso. A veces surgen amplias zonas eritemato-descamativas, eczematosas (Fig 11-13), psoriasiformes o tipo parapsoriasis en grandes placas (Fig 14-16), asociadas o no a poiquilodermia, muy pruriginosas, que dejan en su interior áreas de piel de apariencia normal. En casos de afectación generalizada es frecuente la afectación de palmas y plantas, distrofia ungueal y alopecia por afectación del cuero cabelludo (5). Las lesiones son cambiantes al principio y se hacen más estables con el transcurso de la enfermedad. La superficie puede ser lisa al principio y más tarde puede desarrollar vesículas, escamo-costras o pápulas, por lo que se deberá establecer el diagnóstico diferencial sobre todo con eczema, psoriasis, liquen ruber plano o pitiriasis rubra pilaris. En esta fase las lesiones pueden ser transitorias y desaparecer sin dejar lesión residual alguna o a veces dejan una ligera pigmentación.

La segunda es la etapa infiltrativa o en placas en la que los elementos se vuelven más consistentes y aumentan de espesor formando placas de color rojo oscuro o cobrizo, de contornos policíclicos y evolución excéntrica, anular, digitiforme o serpiginosa muy llamativas. El grado de infiltración varía de una placa a otra y la intensidad del prurito también (Fig 17-20). Cuando se afecta la cara puede dar al paciente un aspecto de *facies leonina* (6). Las lesiones nuevas pueden aparecer sobre piel normal, no afectada previamente o en zonas en las que existían lesiones previas que habían desaparecido aparentemente. Con menor frecuencia aparece en forma de pápulas liquenoides cianóticas o acuminadas, que en zonas pilosas pueden determinar alopecia, dando lugar a las formas de **mucinosis folicular** (7).

La superficie de las placas sigue siendo lisa y su consistencia es variable en la misma placa lo que le da un aspecto almohadillado. En algunos casos la superficie está cubierta por vesículas, ampollas y costras como en la fase anterior e incluso pueden tener un componente hiperqueratósico (Fig 21). En esta fase se debe realizar diagnóstico diferencial con eczema numular, psoriasis y tiña corporis (4). En este período ya no existe tendencia a la regresión espontánea y las lesiones son estables, fijas y progresivas. En los pocos casos en los que se produce la regresión espontánea es habitual que dejen pigmentación residual.

La progresión de la enfermedad se puede asociar con la aparición de fiebre, mal estado general, pérdida progresiva de peso y el desarrollo de adenopatías, sin embargo la mayoría

de los pacientes en los que la enfermedad debuta en una de estas dos fases, no progresan a estadios más avanzados (8).

El tercero es el estadio tumoral que aparece al cabo de años de evolución. Se caracteriza por el desarrollo de elementos tubero-nodulares de coloración rojo o púrpura y consistencia firme (Fig 22). Aparecen sobre lesiones previas, ya sean lesiones premicóticas o placas infiltrativas, pero también pueden surgir sobre piel sana. Se pueden localizar en cualquier parte de la superficie cutánea aunque de manera selectiva es más frecuente en cara, pliegues, axilas y cuello. El número de lesiones varía, no sólo de un enfermo a otro, sino en el mismo enfermo de un momento a otro de la enfermedad.

Las lesiones consisten en formaciones cupuliformes, exofíticas, sesiles o pediculadas de tamaño variable. A este tipo de lesiones exofíticas y ulceradas, que a veces están infectadas, se le dio el nombre de lesiones fungosas. En algunas ocasiones pueden ser confluentes o necróticas dando lugar a úlceras amplias, irregulares, muy dolorosas, de bordes fungosos, friables o consistentes y fondo sucio, esfacelado o infectado (Fig 23 y 24). A consecuencia de la necrosis y ulceración algunos tumores desaparecen de forma espontánea, de manera lenta y progresiva, dejando cicatrices lisas y poco perceptibles. Otros tumores involucionan en mayor o menor proporción, sin ulceración o necrosis previas, con remisiones transitorias a veces sorprendentes. No obstante el proceso tiende a persistir con un aspecto mucho menos polimorfo.

La supervivencia estimada a los 5 años para la MF es del 87% (1). La supervivencia media es de 9 a 10 años en el momento del diagnóstico, pero varía mucho en función del estadio de la enfermedad y así en la fase de tumor es de 2'5 años (9), pero si existe afectación visceral será tan solo de 6-8 meses (4).

2. Forma tumoral de Vidal-Brocq

Se trata de casos excepcionales que comienzan directamente por las fases finales de la evolución de la MF. Dentro de esta forma clínica se incluye la variedad *d'emblee* de la MF, muy poco frecuente y que cursa con la aparición de nódulos como primera manifestación de la enfermedad (10).

3. Forma eritodérmica de Hallopeau-Besnier

Se distingue por ser una erupción eritemato-descamativa, infiltrada, muy pruriginosa, difusa y masiva del tegumento, con la presencia de ectropion, queratodermia palmo-plantar, distrofias ungueales, alopecia, múltiples adenopatías voluminosas y repercusión importante sobre el estado general. Dentro de estas formas se incluye el Síndrome de Sèzary.

VARIANTES CLÍNICAS DE LA MICOSIS FUNGOIDE

1. Alopecia mucinosa (mucinosis folicular)

Según la antigua clasificación de la EORTC no representa una variante clínica de MF sino que se trata de una entidad independiente. Se caracteriza por la presencia de infiltrados foli-culotrópicos con degeneración mucinosa de los folículos pilosos. La localización más frecuente es cabeza y cuello (Fig 25).

Clínica: Se inicia con pápulas foliculares que se agrupan formando placas induradas, con posterior desarrollo de tumores en las zonas mencionadas, provocando alopecia con signo clínico de la inflamación (Fig 26 y 27). Aunque la edad de los pacientes varía desde la segunda infancia a edades avanzadas, es más frecuente alrededor de los 40 años. Se asocia con frecuencia a alopecia, prurito e infecciones bacterianas secundarias. Si bien los parches pueden remitir, también es frecuente la recurrencia con posterior desarrollo de placas y tumores (11).

Dermatopatología: Se observan infiltrados dérmicos adyacentes a los vasos y anejos cutáneos, con una marcada infiltración del epitelio folicular de células de mediano y pequeño tamaño, hiper cromáticas, con núcleo cerebriforme. Producen una degeneración mucinosa del epitelio folicular y con frecuencia se observan infiltrados eosinófilos y células plasmáticas (5).

Inmunofenotipo: Similar al descrito para MF.

Estudios genéticos: Reordenamientos clonales del gen del TCR.

Supervivencia: A los cinco años se estima del 70% (1).

2. Reticulosis pagetoide de Woringer-Kolopp

En la clasificación de la EORTC también se consideraba una entidad independiente, pero se trata de una variante de MF caracterizada por la presencia de placas localizadas con una proliferación epidérmica de células T neoplásicas.

Clínica: En general aparece en forma de una placa única, crónica, infiltrada, eritemato-descamativa, hiperqueratósica o psoriasiforme, de bordes bien definidos y morfología arciforme, circinada, policíclica o serpiginosa, que se limita a una de las extremidades inferiores y aumenta lentamente de tamaño. Pueden surgir algunos elementos en contigüidad y confluir. Afecta sobre todo a varones adultos y evoluciona durante muchos años sin repercusión general. Se han obtenido buenos resultados mediante su exéresis quirúrgica o tras la aplicación de radioterapia superficial. Existe una forma generalizada de evolución rápida y mortal, que consta de elementos múltiples numulares, anulares o arciformes de crecimiento periférico con desarrollo de necrosis central e imágenes en escarapela ocasionales muy llamativas. Esta forma fue descrita por Ketron-Goodman. Sin embargo el término de reticulosis pagetoide se debe aplicar sólo a la primera entidad.

Dermatopatología: Se aprecia una invasión epidérmica masiva de células tumorales no focales, como ocurre en la MF clásica y por eso se la denomina reticulosis pagetoide o reticulosis epidermotropa. Es característica la acantosis y la "disgregación" de la epidermis de células de

tamaño mediano o grande, en ocasiones hiper cromáticas, de núcleo cerebriforme, con citoplasma abundante y vacuolado, que pueden estar aisladas formando acúmulos celulares. En la microscopía electrónica los núcleos de las células están indentados en forma de serpentina como ocurre en la MF.

Inmunofenotipo: El fenotipo es CD3+, CD4+, CD8- o bien CD3+, CD4-, CD8+. A veces pueden ser CD30+ (12).

Estudios genéticos: Reordenamientos clonales del gen del TCR.

Supervivencia: El pronóstico es excelente. No se ha descrito mortalidad asociada con este proceso.

3. Micosis Fungoide granulomatosa

Se trata de un tipo de MF caracterizado por el desarrollo de lesiones vegetantes cubiertas de piel laxa localizadas en los grandes pliegues. Para algunos autores es difícil de diferenciar de la entidad denominada piel laxa granulomatosa, un LCCT que produce pliegues de piel laxa y presenta un infiltrado granulomatoso de células T monoclonales (1).

Clínica: Pápulas y placas de color rojo-violáceo que aumentan de tamaño de forma progresiva hasta transformarse en grandes masas pediculadas de superficie firme al principio y luego laxa y plegada como consecuencia de la destrucción del tejido elástico. Las localizaciones más frecuente son los grandes pliegues como axilas e ingles. Se ha descrito asociada a enfermedad de Hodgkin, a MF o incluso a linfoma linfocítico maligno (13).

El cuadro de piel laxa granulomatosa consiste en un LCCT muy relacionado con la MF, en el que las lesiones proliferativas o vegetantes no sólo afectan a los grandes pliegues sino también a otras partes del cuerpo como brazos, regiones maleolares, superficie dorsal de los pies y región abdominal. Hasta el momento se han descrito unos 20 casos de esta entidad y se inicia con el desarrollo de placas confluyentes que evolucionan hacia la atrofia y la aparición de grandes masas flácidas con piel delgada. En un principio las placas son eritematosas, algo descamativas, infiltradas y de consistencia dura. Luego aparecen zonas atróficas que terminan desarrollando grandes pliegues de piel laxa y grandes masas de piel atrófica (14).

Dermatopatología: Presenta un infiltrado dérmico constituido por células T con núcleo cerebriforme, macrófagos y células gigantes multinucleadas. En ocasiones el diagnóstico histológico es difícil y se precisan biopsias seriadas (15). En general se observa la pérdida de fibras elásticas (16).

Inmunohistoquímica: CD3+, CD4+, CD8-

Estudios genéticos: Reordenamientos clonales del gen del TCR

Supervivencia: Por lo general tienen un curso indolente con buen pronóstico. Sin embargo hay que controlar a estos pacientes ya que se han descrito evoluciones a enfermedad de Hodgkin y linfoma T diseminado.

4. Micosis Fungoide folicular

Hasta el momento se han descrito muy pocos casos de esta rara variedad de MF que se presenta en forma de placas eritemato-escamosas, con o sin infiltración y pápulas foliculares o elementos tipo comedón, localizadas en cara, cuero cabelludo, tronco o brazos. Cuando se localizan en el cuero cabelludo determinan alopecia.

Dermatopatología: Infiltrado de linfocitos atípicos CD4+ alrededor y en el interior de los folículos con importante *foliculotropismo*, sin epidermotropismo ni signos de mucinosis folicular (17). Los análisis moleculares genéticos confirman la naturaleza oligo-monoclonal del infiltrado de células T (18).

5. Micosis Fungoide hipopigmentada

Se observa en pacientes de piel oscura y se suele confundir con un vitiligo o con una despigmentación postinflamatoria, ya que aparece como placas hipopigmentadas, poco elevadas y de bordes netos (Fig 28). Suelen ser formas que aparecen en personas jóvenes (19).

6. Micosis Fungoide liquenoide

Algunos casos de MF muestran un patrón liquenoide en el estudio histológico. Estas formas clínicas presentan prurito intenso y peor pronóstico, ya que con frecuencia evolucionan en poco tiempo a estadios avanzados (Fig 29). En ocasiones, las lesiones tienen una distribución folicular y pueden llegar a originar lesiones pustulosas (20).

7. Micosis Fungoide purpúrica

Se caracteriza por la aparición de placas purpúricas que se distribuyen en las localizaciones habituales de la MF, sobre todo en espalda y glúteos, aunque también puede aparecer en las piernas (Fig 30). Hay que hacer el diagnóstico diferencial con una erupción purpúrica pigmentada (21).

8. Micosis Fungoide ampollosa o vesiculosa

Es una manifestación poco frecuente de la MF. Las ampollas aparecen sobre piel normal o sobre lesiones típicas de MF y se localizan a nivel epidérmico o subepidérmico. Su diagnóstico se basa en la presencia de células atípicas en el infiltrado dérmico. Se han sugerido los siguientes criterios diagnósticos para esta variante de MF: lesiones clínicas de apariencia vesiculo-ampollosa con signos histológicos típicos de MF, inmunofluorescencia negativa para enfermedad ampollosa y evaluación negativa de otras causas posibles de lesiones vesiculo-ampollosas (22).

9. Micosis Fungoide pustulosa

Es una variante muy rara descrita por Ackerman, que para otros autores representa una asociación de MF con psoriasis pustulosa. En la actualidad no se puede afirmar que las lesiones pustulosas puedan ser expresión de una MF. Se sugirió que las lesiones pustulosas aparecerían sobre piel sana y en el estudio histopatológico se encontrarían grandes acúmulos de células mononucleares atípica CD4+.

10. Poiquilodermia vascular atrófica

Se caracteriza por desarrollar placas poiquilodérmicas con telangiectasias, atrofia e hiper o hipopigmentación. El prurito puede ser el síntoma predominante.

11. Otras formas menos frecuentes de Micosis Fungoide

Se han descrito formas clínicas con placas ulceradas secundarias a vasculitis y lesiones hiperqueratóticas palmo-plantares. De forma reciente se han descrito *lesiones solitarias cutáneas* que no se corresponden con la reticulosis pagetoide y presentan signos dermatopatológicos de MF. Estos procesos, en forma de lesiones verrugosas solitarias de localización acral, pueden representar formas iniciales o variantes solitarias de MF (23).

También se ha descrito lo que se ha denominado como *Micosis Fungoide invisible*. Se trata de un cuadro clínico caracterizado por intenso prurito, sin lesiones cutáneas, que muestra signos histológicos de MF en las biopsias tomadas en las zonas de piel con intenso prurito. Esta observación pone de manifiesto la existencia de una forma peculiar y muy poco frecuente de MF caracterizada sólo por prurito severo, recalcitrante a los tratamientos convencionales (24).

MANIFESTACIONES EXTRACUTÁNEAS DE LA MICOSIS FUNGOIDE: MICOSIS FUNGOIDE DISEMINADA

La extensión de enfermedad a zonas extracutáneas está relacionada con el tipo de lesión y la superficie cutánea afectada. Se trata de una forma muy rara que se observa en pacientes con lesiones maculares o en placas poco extensas, poco frecuente si existen placas generalizadas (8%) y más usual en pacientes con lesiones tumorales o eritrodermia generalizada (30-42%) (25). Una evaluación prospectiva de la estadificación de los pacientes con LCCT puso de manifiesto que la asociación de enfermedad visceral con compromiso de sangre periférica y ganglios linfáticos, es muy significativa y suele estar presente en el momento del diagnóstico inicial mediante biopsia cutánea. Por otro lado, la supervivencia está directamente relacionada con el tipo de compromiso cutáneo y con la presencia o ausencia de enfermedad extracutánea. Los estudios clínicos y radiológicos, incluida la linfografía, no suelen tener utilidad y solamente la biopsia puede servir para el diagnóstico de la lesión visceral.

Los ganglios linfáticos regionales suelen constituir la localización más frecuente de la enfermedad extracutánea, aunque los hallazgos obtenidos en autopsias revelan que cualquier órgano puede resultar afectado, en especial pulmones, bazo, hígado, tracto gastrointestinal, sistema nervioso central y médula ósea (9). Se ha comprobado que existe afectación de los ganglios linfáticos en el 40% de los enfermos de MF y en el 80-90% de casos cursan con eritrodermia. El cuadro consiste en la presencia clínica de adenopatías palpables no dolorosas, de superficie lisa, sobre todo en axilas e ingles, con un tamaño de uno a varios centímetros de diámetro. En el estudio histológico es frecuente observar una linfadenopatía dermopática junto a alteraciones inespecíficas, aunque la aplicación de nuevas técnicas de diagnóstico como la inmunohistoquímica o los estudios moleculares, ha puesto de manifiesto una alteración específica de LCCT.

En el 40% de los enfermos en los que se realiza autopsia se encuentra afectación pulmonar. En general es asintomática y en caso de producir manifestaciones clínicas, no son específicas de la enfermedad por lo que el diagnóstico diferencial es difícil. En la radiografía de tórax la anomalía más frecuente son los nódulos pulmonares, aunque también se pueden observar infiltrados pulmonares, derrame pleural y adenopatías mediastínicas o hiliares. Pueden desarrollar hepatomegalia y esplenomegalia en los casos avanzados de la enfermedad, aunque lo común es que no tengan expresión clínica y sólo la laparotomía pone de manifiesto la presencia de infiltración hepática en el 16% y esplénica en el 31%. El compromiso óseo se observa en el 30-40 % de las autopsias. La evidencia radiográfica del compromiso óseo consiste en lesiones osteolíticas y fracturas patológicas. Los huesos afectados con mayor frecuencia son los largos y las vértebras. La invasión de la médula ósea sólo se ha podido demostrar en el 5% de los enfermos con eritrodermia en fases avanzadas de la enfermedad. La presencia de leucemia y lesiones de piel con ausencia de afectación de médula ósea constituye una clave diagnóstica de LCCT.

En las fases avanzadas se produce la afectación de la cavidad oral, lo que se asocia por lo general con un pronóstico muy malo (26). También se puede afectar otros órganos como ojos, tracto respiratorio superior, sistema nervioso central y periférico, pero es muy poco frecuente la afectación renal (27).

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Es muy importante que la biopsia que permita hacer un diagnóstico de certeza, se obtenga de una lesión cutánea representativa. Se deben evitar tomarla de lesiones antiguas, en remisión o de placas modificadas por tratamientos tópicos. En los estadios iniciales de la MF puede ser necesario obtener varias biopsias de los diferentes tipos de lesiones cutáneas presentes hasta poder llegar a un diagnóstico definitivo.

El dato histológico fundamental de la MF es el epidermotropismo. En las biopsias se aprecia un infiltrado que interesa a epidermis y dermis papilar, constituido por células de pequeño o mediano tamaño, con núcleo hipercromático y aspecto cerebriforme, asociadas a

una proporción variable de células inflamatorias. Un hallazgo muy útil para el diagnóstico son los denominados *microabscesos de Pautrier*, muy característicos, aunque poco frecuentes y consisten en agregados intraepidérmicos de tres o más células tumorales.

Entre los **criterios histopatológicos** para el diagnóstico de MF procede destacar:

1. Infiltrado linfocitario en banda localizado en dermis superior y asociado a la presencia de otras células inflamatorias en dermis papilar. Esta distribución en banda contrasta con el patrón perivascular del infiltrado linfocitario que se observa en muchas enfermedades inflamatorias.
2. Con frecuencia se observa cierto grado de epidermotropismo con presencia de células mononucleares en la epidermis. La presencia de acúmulos de tres o más células mononucleares en el interior de la epidermis, por lo general rodeadas por un halo claro, constituyen los *microabscesos de Pautrier*. También es frecuente la presencia de una colonización de la epidermis por células aisladas junto a queratinocitos basales de forma que las células tumorales se dispongan a lo largo de la unión dermo-epidérmica (28).
3. La epidermis presenta espongiosis escasa a diferencia de las alteraciones epidérmicas de las dermatosis inflamatorias.
4. Algunos de los linfocitos de epidermis y dermis pueden presentar cierto grado de atipia citológica y nuclear al examinarlos a grandes aumentos. Los núcleos suelen ser hiper cromáticos y cerebriformes. Sin embargo el número de células claramente atípicas presentes en las lesiones de MF es variable.

Otros hallazgos histológicos son más variables y pueden reflejar el aspecto clínico de las lesiones. En la epidermis se puede observar cierto grado de hiperplasia con alargamiento de crestas interpapilares en los casos de aspecto psoriasiforme. Otras veces se aprecia un adelgazamiento epidérmico en las lesiones poiquilodérmicas en las que suele haber también cierto grado de incontinencia de pigmento melánico y telangiectasias de los vasos sanguíneos de la dermis papilar superficial. El infiltrado dérmico puede incluir eosinófilos, histiocitos y otras células inflamatorias. También se ha descrito necrosis de los queratinocitos, fibrosis de la dermis papilar, eosinófilos y células plasmáticas en la dermis, ortoqueratosis, paraqueratosis focal y atrofia o elongación de las redes de crestas, con melanófagos dérmicos típicos y poiquilodermia (29).

Los estudios ultraestructurales realizados con **microscopía electrónica** ponen de manifiesto la presencia de linfocitos T atípicos característicos con núcleos de aspecto cerebriformes, convolucionados o en serpiente.

Aunque los datos característicos de la MF son el epidermotropismo, los microabscesos de Pautrier y las células de aspecto cerebriforme, estos hallazgos pueden no estar presentes en alguna de las fases de la enfermedad. El epidermotropismo se puede confundir con exocitosis y las células T reactivas pueden tener aspecto similar a los cambios cerebriformes precoces. Por otro lado en las fases tardías de MF se puede perder el epidermotropismo. En estas situa-

ciones, los estudios inmunofenotípicos y moleculares pueden ser útiles para poder realizar el diagnóstico.

INMUNOHISTOQUÍMICA Y ESTUDIOS MOLECULARES

Los estudios inmunohistoquímicos han supuesto un gran avance en el conocimiento y diferenciación de los procesos linfoproliferativos. Estos métodos se deben utilizar de forma rutinaria para poder llegar a conocer el fenotipo y realizar la clasificación correcta de las lesiones. El examen con anticuerpos monoclonales también es útil en los casos en los que la diferenciación con procesos benignos no es posible realizarla por métodos clínico-patológicos. No obstante, no se debe olvidar que el diagnóstico de las proliferaciones linfoides en la piel se debe llevar a cabo con un conocimiento adecuado de las manifestaciones clínicas y de los hallazgos de la histología clásica.

En la MF las células tumorales suelen ser CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8- y CD30-. Se han descrito algunos casos raros de MF que expresan CD3+, CD4- y CD8+. El diagnóstico de linfoma se basa en la detección de la pérdida de alguno de los antígenos T comunes siendo el más frecuente el CD7 seguido de CD2, CD3 y CD5, aunque conviene recordar que la pérdida de CD7 se observa en algunos procesos cutáneos benignos a pesar de ser poco frecuente (1).

En la actualidad se sabe que la MF es un proceso monoclonal de células T. Los estudios moleculares y genéticos detectan los reordenamientos del gen del TCR (30). También se han descrito mutaciones del gen supresor tumoral p16^{NK4a} (29). La mayor sensibilidad que tienen los análisis de biología molecular ha permitido el diagnóstico de MF en un estadio incipiente. La determinación de la clonalidad en el infiltrado dérmico de las lesiones de MF mediante análisis de los genes del TCR puede ser un arma diagnóstica importante. La mayor parte de los investigadores han encontrado que en los estadios en placas de la MF se pueden obtener datos de reordenamiento del gen del TCR, pero que en las fases muy incipientes de la MF no se pueden detectar, probablemente por un problema de sensibilidad técnica (31).

SÍNDROME DE SÈZARY

El Síndrome de Sèzary es una forma eritrodérmica de MF que se define por tres datos: eritrodermia, linfadenopatías y presencia del 10% o más de células mononucleadas atípicas (células de Sèzary) en sangre periférica. La eritrodermia se debe a la liberación de linfoquinas activas. Se puede desarrollar *de novo* o constituir una etapa evolutiva de la MF.

1. Clínica

La piel se afecta de forma difusa con un color rojo brillante e intensa descamación, pero puede haber áreas pequeñas de piel indemne y distribución simétrica muy características (Fig

31-33). Cuando se afecta la cara suele desarrollar una *facies leonina* con marcada acentuación de los pliegues faciales, lo que obliga al diagnóstico diferencial con lepra lepromatosa, sarcoidosis y leishmaniosis (32). Con frecuencia se observa la presencia de hiperqueratosis y fisuración palmo-plantar, alopecia, ectropion, oncodistrofia y edema perimaleolar (6), lo que produce intensos dolores en manos y pies y ocasiona una grave impotencia funcional. Cursa además con intenso prurito, fiebre, escalofríos, debilidad, pérdida de peso y mal estado general. Pese al mal estado general de las fases avanzadas la repercusión visceral es poco intensa y apenas tiene traducción clínica en forma de hepatoesplenomegalia muy discreta que sólo se evidencia en los casos en los que se realiza autopsia. La muerte sobreviene al cabo de los pocos años e incluso meses y está relacionada con infecciones microbianas o víricas sobreañadidas más que por el proceso neoplásico en sí.

Se han descrito formas raras de expresión del Síndrome de Sèzary en las que se asocia con gammopatías monoclonales o mieloma múltiple, otras proliferaciones de células B, desarrollo de lesiones granulomatosas, asociación con síndromes mielodisplásicos, transformación en linfomas malignos de alto grado, transformación a linfoma pleomórfico de células grandes CD30+ y desarrollo de diferentes neoplasias secundarias (33).

2. Diagnóstico

Existe una controversia con respecto al número de células de Sèzary necesarias para establecer el diagnóstico de este Síndrome. En general se aceptan los siguientes criterios diagnósticos (34):

1. Recuento absoluto de células de Sèzary de 1.000 células/mm³ o superior
2. Cociente CD4/CD8 igual o mayor de 10 producido por un aumento en las células T circulantes y pérdida o expresión aberrante de los marcadores pan-T en la citometría de flujo
3. Aumento en el recuento de linfocitos con evidencia de un clon de células T en sangre confirmada mediante Southern blot o técnica de la PCR
4. Alteración cromosómica del clon de células T

Aunque según la clasificación TNM de National Cancer Institute (NCI), se establece que la presencia de células de Sèzary deberá ser al menos del 5% de los linfocitos circulantes, en la práctica diaria se utiliza una cifra del 20% de linfocitos o un número absoluto mínimo de 1.000/mm³ (3). Por otro lado hay que tener en cuenta que se puede observar una leucocitosis variable de 8.500 a 30.000/mm³. El grupo EORTC propone como criterio diagnóstico adicional la presencia en sangre periférica de una población clonal de células T CD4+ que resulten en un incremento de la ratio CD4/CD8 > 10 (1). En algunos procesos cutáneos benignos se pueden encontrar niveles bajos de células de Sèzary en sangre periférica (6).

3. Dermatopatología

Puede ser similar a la de la MF. Sin embargo en general los infiltrados son más difusos y pueden no presentar epidermotropismo. Se han descrito casos de Síndrome de Sézary en los que se observa un importante infiltrado granulomatoso reaccional en dermis que en algunas ocasiones producen granulomas epitelioides que recuerdan a la sarcoidosis en la piel y en los ganglios linfáticos afectados (35).

4. Inmunofenotipo

CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8-, CD30-.

5. Estudios genéticos

Reordenamiento del TCR. La detección de poblaciones monoclonales de células T en sangre periférica puede servir para el diagnóstico diferencial con procesos cutáneos benignos.

6. Supervivencia y pronóstico

Estimada a los 5 años del 11%.

ESTADIAJE Y PRONÓSTICO

El estadiaje de los LCCT se hace según el sistema TNM del NCI (36). Es una clasificación basada en el grado de extensión de la enfermedad y por tanto tiene implicaciones pronosticas y de tratamiento (Tablas 2 y 3). Resumimos en la Tabla 4 el protocolo de evaluación diagnóstica en un paciente con sospecha de LCCT.

Este método de clasificación tiene un valor pronóstico. En conjunto, la supervivencia media de pacientes con LCCT es de 8-9 años. Se han establecido tres grupos pronósticos en función de la extensión de las lesiones cutáneas:

- Los pacientes con enfermedad cutánea limitada (IA y IIA) tienen la supervivencia media más larga, por encima de los 10-12 años;
- Los enfermos con afectación nodal o visceral (IVA-IVB) tienen el peor pronóstico, con una supervivencia media inferior a 2 años;
- En el grupo intermedio (IIB y III) la supervivencia media es de 5 años (37).

Existen algunos factores que pueden implicar un pronóstico peor (Tabla 5). Entre ellos, tras aplicar un análisis multivariante, los más importantes son la presencia de enfermedad extracutánea, tipo y extensión de la afectación cutánea, respuesta al tratamiento inicial y

TABLA 2
SISTEMA TNM PARA LOS LCCT

T - tipo y extensión de la lesión cutánea	
T_0	Lesiones clínica o histológicamente sospechosas no diagnósticas
T_1	Máculas y placas afectando <10% de la superficie cutánea
T_2	Máculas y placas afectando >10% de la superficie cutánea
T_3	Presencia de tumores
T_4	Eritrodermia generalizada
N - afectación ganglionar	
N_0	Ganglio clínica e histológicamente normal
N_1	Ganglio palpable e histológicamente normal (incluye ganglios reactivos)
N_2	Ganglio no palpable e histológicamente positivo para LCCT
N_3	Ganglio palpable e histológicamente positivo para LCCT
M - afectación visceral	
M_0	Ausencia de afectación visceral
M_1	Afectación visceral histológicamente confirmada
B - sangre periférica	
B_0	Ausencia de células atípicas circulantes (células de Sèzary) <5%
B_1	Existencia de células atípicas circulantes >5%

TABLA 3
CLASIFICACIÓN DE LOS LCCT EN ESTADIOS

	T	N	M
ESTADIO IA	T_1	N_0	M_0
ESTADIO IB	T_2	N_0	M_0
ESTADIO IIA	T_{1-2}	N_1	M_0
ESTADIO IIB	T_3	N_{0-1}	M_0
ESTADIO IIIA	T_4	N_0	M_0
ESTADIO IIIB	T_4	N_1	M_0
ESTADIO IVA	T_{1-4}	N_{2-3}	M_0
ESTADIO IVB	T_{1-4}	N_{0-3}	M_1

TABLA 4 PROTOCOLO DE EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA EN LCCT

1. Anamnesis y exploración clínica completa
2. Mapeo de todas las lesiones del cuerpo
3. Hemograma completo con proporción de linfocitos atípicos
4. Pruebas de función hepática y renal determinación de ácido úrico, calcio y fósforo.
5. Radiografía de tórax.
6. Biopsia de piel; de ganglio linfático palpable del área de drenaje (cervical, axilar o inguinal, en orden de preferencia).
7. Inmunotipificación de tejidos fresco y de linfocitos de sangre periférica
8. En algunos centros se puede realizar la citogenética y el reordenamiento de los genes del TCR
9. Biopsias de ganglios linfáticos, hígado y médula ósea en estadios II, III y IV.
10. Evaluación de otros órganos cuando como resultado del interrogatorio o examen físico si se sospecha su compromiso (ECO o TAC).

En los estadios tempranos de la MF es muy difícil establecer el diagnóstico, incluso por medio de histopatología habitual. Si no se puede corroborar la sospecha clínica de MF estará justificado un seguimiento regular con biopsias repetidas. Además puede ser útil el empleo de diversos procedimientos diagnósticos que incluyan las modalidades más recientes como el reordenamiento de genes de receptores de células T.

TABLA 5 FACTORES DE MAL PRONÓSTICO PARA LCCT

- Células tumorales CD30-, CD3-, CD44-
- Extensión de las lesiones cutáneas >10% de la superficie corporal
- Presencia de lesiones tumorales
- Presencia de adenopatías palpables
- Existencia de hepato-esplenomegalia
- Elevación de LDH sérica
- Alta expresión de la glicoproteína MDR-1/P-glicoproteína
- Reordenamiento del gen PCRγ
- Expresión del antígeno CD7
- Elevada expresión de IL-15 (es un factor de crecimiento para las células del Síndrome de Sèzary)
- Elevada expresión de bcl-2 (protege a las células tumorales de la apoptosis).
- Expresión de variable de CD44- (intervienen en la diseminación tumoral)

presencia de mucinosis folicular. La falta de respuesta al tratamiento está asociada con una alta expresión de la glicoproteína MDR-1/P-glicoproteína, reordenamiento del gen PCRy y expresión del antígeno CD7 (38).

Se considera que el paciente está curado cuando han pasado 5 años y no ha presentado manifestaciones clínicas de la enfermedad. La causa más frecuente de muerte son infecciones víricas, bacterianas o fúngicas. Estos pacientes tienen un riesgo de infecciones más alto, como consecuencia de la inmunodepresión debida al proceso y potenciada por el tratamiento inmunosupresor. La mortalidad debida a afectación visceral es mucho menos frecuente. Las infecciones más frecuentes son las neumonías y los gérmenes más habituales *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas*. Otros procesos menos frecuentes son las septicemias secundarias a cocos gram-positivos y bacilos gram-negativos (10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Willemza R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, Diaz-Pérez JL, Geerts ML, Goos M, Knobler R, Ralfkiaer E, Santucci M, Smith N, Wechsler J, van Vloten WA, Meijer CJLM. EORT Classification for primary cutaneous lymphomas: A proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Blood 1997;90:354-371.
2. Zackheim HS, McCalmont TH. Mycosis fungoides: The great imitator. J Am Acad Dermatol 2002;47:914-918.
3. Kim Y, Hoppe R. Mycosis fungoides and the Sézary syndrome. Seminars in Oncology 1999;26:276-289.
4. Koh HK, Charif M, Weinstock MA. Epidemiology and clinical manifestations of cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 1995;9:943-960. (9)
5. Kim Y, Hoppe R. Cutaneous T-cell lymphomas. Magrath I (ed). The non-Hodgkin's lymphomas 1997;43:907-926.
6. Weiselthier JS, Koh HK. Sézary syndrome: Diagnosis, prognosis and critical review of treatment options. J Am Acad Dermatol 1990;22:381-401.
7. Gibson LE, Muller SA, Leiferman KM, Peters MS. Follicular mucinosis. J Am Acad Dermatol 1989;20:441-446.
8. Kim Y, Chow S, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and long-term of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. Arch Dermatol 1999;135:26-32.
9. Epstein EH, Levin DL, Croft JO, Lutzner MA. Mycosis fungoides. Survival, prognostic features, response to therapy, and autopsy findings. Medicine 1972;51:61-72.
10. Blasik LG, Newkirk RE, Dimond RL, Clendenning WE. Mycosis fungoides d'emblee: A rare presentation of cutaneous T-cell lymphoma. Cancer 1982;49:742-747.
11. Cerroni L. Mycosis fungoides. J Hematol 2003;88:10-13.
12. Mielke V, Wolf HH, Winzer M, Sterry W. Localized and disseminated pagetoid reticulosis. Arch Dermatol 1989;125:402-406.

13. Fischer M, Wohlrab J, Audring H, Sterry W, Marscht WC. Granulomatous mycosis fungoides. Report of two cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:196-202.
14. Mouly F, Baccard M, Cayuela JM, Janssen F, Verola O, Flageul B, Morel P. Cutaneous T-cell lymphoma associated with granulomatous slack skin. *Dermatology* 1996;192:288-290.
15. Metzler G, Schlagenhauff B, Kröber SM, Kaiserling E, Schaumburg-Lever G, Lischka G. Granulomatous mycosis fungoides. Report of a case with some histopathologic features of granulomatous slack skin. *Am J Dermatopathol* 1999;21:156-160.
16. Leboit PE. Granulomatous slack skin. *Dermatol Clin* 1994;12:375-389.
17. Klemke CD, Dippel E, Assaf C, Hummel M, Stein H, Goerdts S, Orfanos CE. Follicular mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 1999;141:137-140.
18. Monopoli A, Annessi G, Lombardo GA, Baliva G, Girolomoni G. Purely follicular mycosis fungoides without mucinosis: report of two cases with review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:448-452.
19. Neuhaus IM, Ramos-Caro FA, Hassanein AM. Hypopigmented mycosis fungoides in childhood and adolescence. *Pediatric Dermatol* 2000;17:403-406.
20. Izu Belloso R, Díaz Ramón JL, Díaz Pérez JL. Linfomas cutáneos de células T. Micosis fungoide. Síndrome de Sézary. Diagnóstico. Estudio de extensión. Tratamiento. *Monogr Dermatol* 2001;14:149-162.
21. Georgala S, Katoulis AC, Symeonidou S, Georgala C, Vayopoulos G. Persistent pigmented purpuric eruption associated with mycosis fungoides: a case report and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:62-64.
22. Bowman PH, Hogan DJ, Sanusi ID. Mycosis fungoides bullosa: report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:934-939.
23. Cerroni L, Fink-Puches R, El-Shabrawi-Caelen L, Soyer P, LeBoit PE, Kerl H. Solitary skin lesions with histopathologic features of early mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 1999;21:518-524.
24. Pujol RM, Gallardo F, Llistosella E, Blanco A, Bernadó L, Bordes R, Nomdedeu JF, Servitje O. Invisible mycosis fungoides: A diagnostic challenge. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:324-328.
25. Hoppe R, Wood G, Abel E. Mycosis fungoides and the Sézary syndrome: pathology, staging and treatment. *Curr Probl Cancer* 1990;14:295-371.
26. Sirois D, Miller A, Harwick R, Vonderheid EC. Oral manifestations of cutaneous T-cell lymphoma. A report of eight cases. *Oral Surg Med Pathol* 1993;75:700-705.
27. Beylot-Barry M, Dubus P, Vergier B, Cogrel O, Marit G, Beylot C, Merlio JP. Meningeal involvement by a transformed mycosis fungoides following Hodgkin's disease. *Br J Dermatol* 1999;141:909-913.
28. Smoller BR, Bishop K, Glusac E, Warnke R. Reassessment of histologic parameters in the diagnosis of mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1423-1430.
29. Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:325-357.

30. Woods GS. Recent advances in the molecular biology of cutaneous lymphomas and related disorders. *Semin Dermatol* 1991;10:172-177.
31. Wolff-Sneedorf A, Ralfkiaer E, Thomsen K, Vejlsgaard GL. Analysis of T-cell receptor_ chains genes by Southern blotting in known and suspected cutaneous T-cell lymphomas. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:381-401.
32. Polo M, López I, Manteiga E, Del Potro E. Linfomas cutáneos: definición, patogénesis, diagnóstico y clasificación. *Rev Cancer (Madrid)* 2000;14 (Supl 4):1-14.
33. Carrozza PM, Kempf W, Kazakov DV, Dummer R, Burg G. A case of Sézary's syndrome associated with granulomatous lesions, myelodysplastic syndrome and transformation into CD30-positive large-cell pleomorphic lymphoma. *Br J Dermatol* 2002;147:582-586.
34. Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, Duvic M, Heald P, Laroche L, Olsen E, Pittelkow M, Russell-Jones R, Takigawa M, Willemze R. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:95-106.
35. Gregg PJ, Kantor GR, Telang GH, Lessin SR, Nowell PC, Vonderheid EC. Sarcoidal tissue reaction in Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:372-376.
36. Bunn PJ, Lamberg S. Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-cell Lymphoma (CTCL). Treatment recommendations. *J Am Acad Dermatol* 1997;63:725-728.
37. Demierre MF, Foss FM, Koh HK. Proceedings of the International Consensus Conference on Cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer Treat Res* 1979;36:460-466.
38. van Doorn R, van Haselen CW, van Voorst Vader PC, Geerts ML, Heule F, de Rie M, Steijlen PM, Dekker SK, van Vloten W, Willemze R. Mycosis Fungoides. Disease evolution and prognosis of 309 Dutch Patients. *Arch Dermatol* 2000;136:504-510.

5. LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS T NO MICOSIS FUNGOIDE

ARMARIO HITA J.C., FERNÁNDEZ VOZMEDIANO J.M.

INTRODUCCIÓN

Hasta hace poco tiempo algunos afirmaban, de una forma relativa, que en la práctica dermatológica no se requería un conocimiento detallado de la clasificación de los linfomas. Las clasificaciones que existían hasta el momento se limitaban a diferenciar entre los distintos tipos de procesos linfoproliferativos de células T y se consideraba que casi todos los linfomas de células B de afectación cutánea, representaban diseminaciones secundarias de linfomas ganglionares primarios. En la actualidad sabemos que existe una gran cantidad de linfomas, tanto de células B como de células T, que son cutáneos al principio pero no todas estas neoplasias se van a comportar de una manera indolente. Por tanto es necesario que los dermatólogos conozcan los nuevos esquemas de clasificación que les permitan hacer una distinción de los procesos linfoproliferativos de afectación cutánea, con el fin de poder realizar un diagnóstico correcto y precoz, disponer de unas indicaciones pronósticas adecuadas, de unos métodos de clasificación por grados y de unas opciones terapéuticas para los pacientes con linfomas cutáneos.

CLASIFICACIÓN

Los intentos de clasificación de los linfomas cutáneos han dado lugar a diversas y variadas clasificaciones que han contribuido a provocar cierto grado de confusión en la terminología más apropiada para estas neoplasias. Entre las clasificaciones más utilizadas se encuentran la de Kiel (1), la Working Formulation (2) o la de Lukes-Collins (3).

En la actualidad, tras múltiples revisiones, existen dos clasificaciones aceptadas de forma general y que son usadas de manera simultánea. La clasificación REAL (Clasificación de Linfoma Europea Estadounidense revisada), que permite reconocer enfermedades específicas basándose en los signos morfológicos, inmunológicos y genéticos (4). La European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Program Project, que creó un esquema específico para los linfomas cutáneos primarios y además incorporaba las manifestaciones

TABLA 1
COMPARACIÓN DE ESQUEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LINFOMA
CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS T

REAL	EORTC
Micosis fungoide	Micosis fungoide
No especificada	Piel laxa granulomatosa
Síndrome de Sézary	Síndrome de Sézary
Linfoma/leucemia de células T del adulto	No especificado
Linfoma periférico de células T	Linfoma pleomórfico de células T pequeñas/medianas
Linfoma de células T similar a paniculitis subcutánea	Linfoma similar a paniculitis subcutánea
Linfoma angiocéntrico	Linfoma pleomórfico de células T pequeñas/medianas
No especificado	Papulosis linfomatoide CD30+
Linfoma anaplásico de células grandes	Linfoma de células T grandes CD30 positivo
No especificado, linfoma periférico de células T	Anaplásico Pleomórfico Inmunoblástico

clínicas iniciales y el comportamiento biológico de los tumores en la piel (5). Los resúmenes de estas clasificaciones se exponen en la tabla 1. De forma reciente se ha introducido una nueva clasificación EORTC-OMS de los linfomas cutáneos primarios que servirá de referencia en los próximos años (Tabla 2).

Debemos definir de una manera clara el significado de linfoma cutáneo primario y secundario en estas clasificaciones. Cuando nos referimos a linfoma cutáneo primario hacemos referencia a neoplasias que se inician y se desarrollan en la piel, sin presentar manifestaciones extracutáneas de linfoma concomitantes tras un estudio de médula ósea y radiográfico (5), aunque algunos autores puntualizan que las manifestaciones extracutáneas sólo deben estar

TABLA 2
CLASIFICACIÓN EORTC-OMS DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS
PRIMARIOS DE CÉLULAS T (2005)

- Micosis fungoide
- Variantes de micosis fungoides
 - Folliculotropía
 - Reticulosis pagetoide
 - Piel laxa granulomatosa
- Síndrome de Sézary
- Leucemia/linfoma de células T del adulto
- Procesos linfoproliferativos cutáneos de células T CD30+
 - Linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásicas
 - Papulosis linfomatoide
- Linfoma subcutáneo tipo paniculitis
- Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal
- Linfoma T periférico, no especificado (provisional):
 - Linfoma primario cutáneo agresivo epidermotropo CD8+
 - Linfoma cutáneo T fenotipo $\gamma\delta$
 - Linfoma primario cutáneo de células T CD4+ pleomórficas pequeña/medianas

TABLA 3
LINFOMAS QUE PUEDEN SER TUMORES PRIMARIOS DE CÉLULAS T
DE LA PIEL

Micosis fungoide (reticulosis pagetoide, piel laxa granulomatosa, síndrome de Sézary)

Linfoma/leucemia de células T del adulto

Linfoma periférico de células T, no especificado (que incluye linfoma pleomórfico de células T pequeñas/medianas)

Linfoma similar a paniculitis subcutánea

Linfomas de células NK/T

Papulosis linfomatoide CD30 positiva (Ki-1 +) / Linfoma anaplásico de células grandes

ausentes durante los 6 meses posteriores al inicio de los síntomas (6). Sea como fuere hemos resumido estos linfomas cutáneos primarios de células T en la **tabla 3**.

Bajo el término de **linfoma cutáneo secundario** hacemos referencia a los linfomas que aparecen en la piel como manifestación secundaria de un linfoma extracutáneo primario (7) o bien tumores cutáneos que aparecen como transformación de un linfoma cutáneo.

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Desde el punto de vista de la clínica existe una gran variación en las manifestaciones clínicas cutáneas iniciales en los LCCT y esos signos clínicos pueden permitir a veces realizar el diagnóstico diferencial con entidades cuya dermatopatología sea muy similar. Estas lesiones varían desde nódulos solitarios eritematosos o violáceos hasta máculas múltiples o solitarias, placas eritematosas infiltradas o eritrodermias generalizadas y con intenso prurito.

En estos pacientes se deben realizar de forma rutinaria las pruebas complementarias que deberán incluir, al margen de la exploración clínica completa, un hemograma completo y bioquímica de rutina, una radiografía de tórax, una ecografía abdominal y una biopsia de médula ósea si procede. Otras pruebas que pueden ser útiles, siempre que estén disponibles, serán la TAC de tórax, abdomen y pelvis, la inmunoelectroforesis sérica, así como la citometría de flujo de sangre periférica y de médula ósea. Los controles de estos pacientes deben ser regulares y las pruebas complementarias se deben repetir al menos una vez al año (8).

En cuanto a la histología, a diferencia de los LCCB, los LCCT suelen mostrar epidermotropismo, que por lo general tiene una distribución difusa aunque existen excepciones. El curso clínico de cada proceso linfoproliferativo en la piel parece estar relacionado con los índices de proliferación celular y apoptosis por lo que dichos criterios podrían ser factores útiles en el diagnóstico y pronóstico de pacientes con enfermedades linfoproliferativas (9).

En relación con el **inmunofenotipo** el diagnóstico de LCCT se sustenta en la identificación de un inmunofenotipo aberrante de células T (**tabla 4**), en particular la pérdida de uno o más antígenos de células T (CD2, CD3, CD5 o CD7). El antígeno de las células T que se pierde con mayor frecuencia en los LCCT es el CD7 (Leu9). Sin embargo la pérdida de un segundo antígeno de células T apoya aún más el diagnóstico de linfoma ya que la pérdida aislada del CD7 se ha descrito en algunos procesos reactivos de células T sin transformación linfomatosa. De esta manera se ha llegado a sugerir que el linfoma cutáneo podría surgir en el contexto de una reacción inflamatoria persistente o en los casos de disregulación inmunitaria (10). Esta teoría se ha aplicado a las proliferaciones de células T secundarias a enfermedad del tejido conectivo, dermatitis actínica crónica (reticuloide actínico) y erupciones medicamentosas linfomatoides.

En los últimos años se están describiendo casos de LCCT CD8+ en relación con la infección VIH. Los linfomas no Hodgkin son frecuentes entre los pacientes VIH+ y aunque estos linfomas son en su mayor parte de células B, se han descrito algunos casos de células T, lo que podría sugerir que los procesos linfoproliferativos asociados con el VIH no son clonales sino que se trata de proliferaciones linfoides clonales. Por tanto debemos tener en cuenta que en pacientes

con infección avanzada por el VIH y linfopenia severa a base de linfocitos T CD4+ se pueden observar infiltrados cutáneos y sistémicos por linfocitos T policlonales CD8+. La apariencia clínica de estos tumores es semejante al de cualquier linfoma cutáneo de células T y se considera un signo de mal pronóstico (11).

Los reagrupamientos genéticos se pueden demostrar mediante los métodos de Southern blot. De esta manera se han descrito redistribuciones de los genes de receptores de células T e inmunoglobulinas. Sin embargo a pesar de ser muy específico no posee sensibilidad y tiene poca utilidad en los casos que tengan escasos infiltrados neoplásicos (12). De esta manera si las células tumorales constituyen menos del 5% del infiltrado la técnica puede dar falsos negativos. Las técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son muy sensibles y basta una concentración de 0'001 a 1% de células tumorales, por ello los informes son positivos en casi todos los casos de linfoma cutáneo. En el caso de la PCR se ha confirmado que también se pueden tener resultados falsos positivos con redistribuciones de los genes de los receptores de las células T en algunos procesos reactivos. Como ocurre con cualquier herramienta diagnóstica, los datos suministrados por estas técnicas se deben interpretar en el conjunto de los datos clínicos, histopatológicos e inmunofenotípicos (13). En un estudio reciente se ha comprobado que la técnica de PCR mediante electroforesis el gel de poliacrilamida es un método viable y útil para la detección de la clonalidad en los estadios iniciales de los linfomas cutáneos de células T e incluso en la identificación de afectación extracutánea silente. Esta técnica se mostró de forma evidente que es más sensible que el análisis de Southern blot, aunque este último es más específico que la PCR (14).

FORMAS CLÍNICAS

1. Linfoma/leucemia de células T del adulto

Corresponde en la clasificación REAL a la linfoma/leucemia de células T (LLCT) del adulto, en la EORTC no está especificado y en la de KIEL al linfoma de células T pleomórficas HTLV-1 positivo de células pequeñas o medianas y grandes. En la clasificación EORTC-OMS se incluye esta entidad de forma independiente.

Este linfoma es el primer cáncer de origen retroviral comprobado al estar vinculado a la infección por el virus 1 linfotrópico T humano (HTLV-I). Aunque fue descrito por primera vez en Japón (15) con posterioridad se ha considerado endémico en países del Caribe, Sudeste de Estados Unidos y África Central (16). El HTLV-I se ha considerado agente patogénico de otros LCCT incluida la MF. Estudios recientes lo han relacionado de forma exclusiva con el LLCT del adulto y no con otras formas de linfomas de células T (17). Además es responsable de un cuadro neurológico denominado paresia espástica tropical o mielopatía asociada a HTLV-I. También se ha descrito la asociación concomitante de enfermedad neurológica y LLCT del adulto. Estos procesos son más frecuentes si aumentan los factores de riesgo para adquirir la infección por HTLV-I como transfusiones sanguíneas, infección por virus de la hepatitis B,

promiscuidad sexual o adicción a drogas por vía parenteral (18). En cuanto a la importancia patogénica de otros virus en el desarrollo de linfomas cutáneos, se ha estudiado la posible relación con la presencia de partículas virales del VHH-8 sin que se encuentre una relación estadísticamente significativa (19).

El diagnóstico de este proceso se basa en la combinación de criterios clínicos e histológicos y en la presencia de anticuerpos circulantes frente al HTLV-I o genoma del HTLV-I en las células tumorales.

Clinica: Las lesiones cutáneas están presentes en la mitad de los pacientes con LLCT del adulto en cualquiera de sus cuatro formas de presentación: aguda, linfomatosa, crónica y latente. Hay que tener en cuenta que en las formas latentes las lesiones cutáneas pueden ser a veces la única manifestación de la enfermedad, ya que tienen menos del 3% de células leucémicas y no presentan asociada linfadenopatía, hipercalcemia, hepatoesplenomegalia ni afectación significativa de la médula ósea (20). Se deben diferenciar de las formas latentes de MF.

Las lesiones del LLCT del adulto son similares a las observadas en la MF y consisten en una mezcla de pápulas, placas o nódulos eritematosos, pero suele afectar a personas más jóvenes que la MF y es frecuente que curse con hepatoesplenomegalia e infecciones de repetición por gérmenes oportunistas.

En cuanto a su evolución existe la posibilidad de que progrese de la forma latente o crónica a una forma aguda de pronóstico letal para el paciente. Constituyen signos de mal pronóstico la existencia de hipercalcemia, hiperbilirrubinemia y el aumento de la LDH en suero.

El tratamiento de las formas agudas se basa en la combinación de diversos agentes quimioterápicos pero a pesar del tratamiento la supervivencia media de estos pacientes es inferior a los seis meses. Las otras tres formas de presentación tienen una supervivencia mucho mayor y en algunos casos supera los 10 años.

Dermatopatología: En el LLCT del adulto se observa un infiltrado cutáneo constituido por un número variable de linfocitos pleomórficos con núcleos hiperlobulados que se han denominado células florales, término que hace referencia a la morfología de su núcleo que adquiere una imagen que recuerda a los pétalos de una flor cuando se realiza un frotis en sangre periférica. Junto a estas células características se distinguen linfocitos pequeños con aspecto normal y células grandes binucleadas dispersas, similares a la célula de Reed-Sternberg con nucleólos eosinófilos prominentes. Este infiltrado, en el que se observan con frecuencia figuras mitóticas, se localiza sobre todo según una distribución perivascular liquenoide o superficial. Por último en menos de la mitad de los pacientes se pueden observar microabscesos de Pautrier.

Inmunofenotipo: Las células T neoplásicas de este linfoma poseen un inmunofenotipo CD4+ y CD8+ (21). Sin embargo las células CD4+ del LLCT del adulto parece que funcionan como células supresoras in vivo (22). Además las células tumorales expresan Leu 8 y a veces CD25 (23).

Estudio genético: Es característico y constituye una clave diagnóstica la presencia de secuencias provirales del HTLV-1 integradas en el genoma del huésped, dato que además sirve

para diferenciar este linfoma de la MF. Un signo frecuente es la redistribución clonal del gen del receptor de células T (24).

2. Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes CD30+

Corresponde en la REAL con el linfoma anaplásico de células grandes, en la EORTC con el linfoma de células T grandes CD30+ (tipos anaplásicos, pleomórfico e inmunoblástico) y en la de KIEL con el linfoma anaplásico de células T grandes (Ki-1 positivo). Es posible que las formas pleomórfica e inmunoblástica de la clasificación EORTC queden dentro de los apartados de linfomas de células T grandes, pleomórficos, de tamaño mediano y del linfoma inmunoblástico, de forma respectiva, en la clasificación de Kiel. En la nueva clasificación EORTC-OMS se ha definido un nuevo grupo de procesos linfoproliferativos cutáneos de células T CD30+, dentro del cual se incluyen tanto el linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásicas como la papulosis linfomatoide.

Clinica: Aparece como un nódulo o tumor solitario entre los 70 y 89 años de la vida (25) siendo muy poco frecuente en niños (26). La diseminación extracutánea se produce en menos del 25% de los pacientes y casi siempre se dirige hacia los ganglios linfáticos regionales. En estos casos la tasa de supervivencia supera el 90% a los cuatro años (27). Se ha descrito un caso que surgió después de un trasplante renal (28).

Al tratar pacientes con linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásico, se debería tener en cuenta que los linfomas de este tipo que muestran positividad para CD30 en las técnicas de inmunohistoquímica tienen muy buen pronóstico e incluso se han descrito casos de regresión espontánea (29). En caso que sea necesario la poliquimioterapia ha proporcionado buenos resultados. En los casos localizados se puede utilizar radioterapia o excisión quirúrgica como tratamiento inicial (30).

Dermatopatología: Es característico observar grupos de linfocitos anaplásicos grandes que se extienden de la dermis superficial a la grasa subcutánea. En general más del 75% de las células infiltrantes tienen una notable anaplasia celular con frecuentes imágenes de mitosis atípicas y la presencia de células de morfología similar a las células de Reed-Stenberg, con uno o más núcleos ovales indentados o de forma irregular, macronucleólos eosinófilos notables y citoplasma abundante. La epidermis puede ser hiperplásica pero muy rara vez se identifica epidermotropismo. Junto a este componente tumoral existe un infiltrado inflamatorio reactivo moderadamente denso en la periferia del tumor.

La hiperplasia de la epidermis en estos linfomas, termina desarrollando con frecuencia una hiperplasia pseudoepiteliomatosa. La producción de hiperplasia pseudoepiteliomatosa en la epidermis suprayacente de los linfomas parece estar relacionada con un aumento en la expresión epidérmica del factor de crecimiento epidérmico (EGF), del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr) y del factor de crecimiento de transformación alfa (TGF- α). El aumento de expresión de estas moléculas parece estar producido por el aumento de su producción por parte de los linfocitos neoplásicos, ya que las células T linfomatosas expresan EGF y TGF- α en localizaciones donde estas citoquinas no deberían ser detectadas como sería el

ganglio linfático normal. Por otro lado la expresión epidérmica de EGFr es más intensa en los LCCT que se asocian con hiperplasia pseudoepiteliomatosa, que en aquellos en los que no la desarrollan, lo que sugiere que estas citoquinas, junto a otros factores, son las responsables de la hiperplasia epidérmica observada en algunos casos de linfoma cutáneo de células T (31).

Inmunofenotipo: Las células tumorales presentan una clara positividad para CD30 (BerH2, Ki-1) con una acentuación punteada muy característica en la región del aparato de Golgi de localización perinuclear. Los panantígenos CD2, CD3, CD4 y CD5 de células T muestran tinción inconstante o débil. También existe una tinción positiva en las células tumorales para HLA-DR, CD25 y CD45RO. Se ha identificado EMA en el 33% de los casos (32), aunque en la actualidad parece que la positividad de EMA es mucho menor en los linfomas cutáneos primarios CD30+ que en los linfomas anaplásicos sistémicos de células grandes.

Estudio genético: Es frecuente observar el reordenamiento clonal del gen del receptor de células T (33). No suele estar presentes la translocación t(2;5)(p23;q35) ni se advierte la proteína resultante p80 NPM-ALK (34) a diferencia de lo que ocurre en los linfomas ganglionares CD30+ (35). Mediante técnicas inmunohistoquímicas se ha demostrado que la proteína ALK está presente en el 8% de casos de linfoma de células grandes anaplásicas cutáneo primario y en el 36% de los casos de linfoma de células grandes anaplásicas cutáneo secundario. La expresión de la p80 NPM-ALK no tiene un significado diagnóstico ni pronóstico en las proliferaciones linfoides cutáneas CD30 positivas (36).

3. Linfoma T de células grandes CD30-

Esta entidad está recogida en la clasificación EORTC como una variación del linfoma T de células grandes CD30+. Se trata de un LCCT constituido por células linfoides de tamaño grande CD30- sin asociación a MF de desarrollo previo o simultáneo. En la clasificación de KIEL se corresponden con los linfomas pleomórficos de células de mediano/gran tamaño o inmunoblásticos. Esta entidad no viene recogida en la nueva clasificación EORTC-OMS.

Clínica: Se trata de placas, nódulos o tumores aislados o generalizados que se localizan sobre todo en las extremidades inferiores. Es más frecuente que se presente de forma generalizada que en los linfomas T de células grandes CD30+. La mayoría de los casos tienen un curso rápido y agresivo (37).

Dado que la supervivencia estimada a los 5 años es del 15% se suelen emplear regímenes quimioterápicos agresivos. En los casos localizados se puede intentar un tratamiento más conservador con radioterapia. El pronóstico está en relación con el número de células neoplásicas grandes que se presenten en el tumor. Los linfomas con más del 80% de células grandes pleomórficas o inmunoblastos son los que tienen el peor pronóstico.

Dermatopatología: Infiltrado nodular o difuso con células T pleomórficas de tamaño mediano-grande que a veces tienen un núcleo cerebriforme y están asociados a inmunoblastos. Las células neoplásicas grandes representan al menos el 30% del total de la celularidad (37). El epidermotropismo tiene escaso valor ya que es mínimo o inexistente. Se han descrito formas de distribución o patrón angiocéntricos.

El aspecto histológico de estos tumores es idéntico a las MF transformadas en linfomas difusos de células grandes. Es importante hacer esta distinción porque las posibilidades terapéuticas y pronósticas pueden ser muy diferentes.

Inmunofenotipo: Las células muestran un fenotipo T aberrante, con pérdida de uno o más antígenos comunes T. En general es CD4+ con alguna pérdida de los antígenos del pan-T (CD5, CD7) (38).

Estudios genéticos: En algunos casos hay reordenamientos del gen del TCR.

4. Papulosis linfomatoide

Esta entidad en la clasificación REAL no está especificada, corresponde en la clasificación EORTC a la papulosis linfomatoide y en la de KIEL tampoco está especificada. De hecho durante mucho tiempo no se sabía si considerar esta entidad dentro de los pseudolinfomas cutáneos de células T o si encuadrarla dentro de las formas iniciales o de baja expresividad de los verdaderos linfomas cutáneos primarios de células T. Las últimas tendencias la clasifican como un linfoma verdadero debido a la posibilidad de evolución en algunos casos hacia formas clínicas e histológicas de malignidad. En la clasificación EORTC-OMS se ha incluido dentro del grupo de procesos linfoproliferativos cutáneos de células T CD30+.

Macaulay describió la papulosis linfomatoide (PL) en 1,968 como un proceso autorresolutivo que tenía una clínica benigna y una histología maligno (39). Entre los años 70 y 80 la PL se describía como una variante de pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda debido a su semejanza tanto clínica como histológica, aunque la posterior aplicación de técnicas de inmunofenotipificación ha permitido demostrar que se trata de procesos completamente diferentes. Con posterioridad se pensó que la PL representaba el extremo indolente del espectro de alteraciones linfoproliferativas CD30 positivas (40).

Lo que está confirmado es que la enfermedad puede evolucionar y transformarse en linfoma, es decir que puede dar lugar a la producción de una MF (41), de un linfoma anaplásico de células grandes (Ki-1 positivo) (42) o en más raras ocasiones, de una enfermedad de Hodgkin (43). En algunos de estos casos se han observado inmunofenotipos similares y reordenamiento del gen del receptor de las células T idénticos para las células de la PL y para el linfoma en el que se transformaba de forma ulterior. Sin embargo aún es imposible predecir por técnicas de citometría de flujo de DNA el reordenamiento del gen del receptor de células T o estudios de la translocación t (2;5) qué pacientes van a desarrollar un linfoma sobre una PL (36). Los signos clínicos que indican que se está produciendo una transformación linfomatosa de una PL son las lesiones cutáneas que persisten o se agrandan, la linfadenopatía y la presencia de células atípicas en un frotis de sangre periférica (44).

Clínica: Los pacientes suelen presentar una erupción formadas por pápulas y nódulos eritematosos recurrentes que afecta de forma predominante a la zona proximal de las extremidades y que en algunos casos pueden evolucionar a la formación de una erupción generalizada de pápulas rojo-marrón o nódulos pequeños en las extremidades y en el tronco (Fig 1-3). La erupción suele ser polimorfa en distinto estadio de evolución y las lesiones se pueden ulcerar

(Fig 4-7). La desaparición de cada brote se produce de forma espontánea, curando lentamente con formación de cicatrices atróficas pequeñas. La progresión a linfoma se estima en el 10% de los casos aproximadamente. La aparición en niños es poco frecuente y aunque es idéntica a la observada en la edad adulta, desde el punto de vista clínico e histológico no hay ningún caso descrito de transformación maligna (45).

Al margen de la posibilidad de transformación linfomatosa este proceso se caracteriza por un pronóstico excelente. De esta manera el tratamiento debería ir dirigido sobre todo a controlar los síntomas e intentar disminuir la frecuencia de las recurrencias. Se han usado esteroides sistémicos, metotrexato y fotoquimioterapia solos o en combinación con interferon alfa-2b, con lo que se han conseguido respuestas parciales. Algunos pacientes se pueden beneficiar del uso de metotrexato a bajas dosis en regímenes prolongados de administración. Hasta el momento no existe ningún tratamiento que pueda prevenir el desarrollo a otro tipo de linfoma (46).

Dermatopatología: Los cambios epidérmicos que se observan consisten en paraqueratosis, acantosis, espongirosis, vacuolización de la capa basal y de manera ocasional focos de erosión epidérmica. Con frecuencia hay edema en las células endoteliales con extravasación de eritrocitos. El infiltrado linfoide dérmico puede seguir tres patrones bien diferenciados:

Tipo A: las células que constituyen el infiltrado se asemejan a las células de Reed-Sternberg de la enfermedad de Hodgkin, con núcleos bilobulados y nucleólos eosinofílicos prominentes. Se observa un infiltrado en disposición perivascular y de interfase con poco o nulo epidermotropismo y disposición en cuña. Es frecuente observar un abundante infiltrado inflamatorio acompañante compuesto sobre todo por polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos.

Tipo B: las células que integran el infiltrado se parecen a las células de Sézary de la MF con grandes núcleos hiper cromáticos y membranas nucleares contorneadas. El infiltrado se distribuye en patrón de interfase con epidermotropismo. La tinción para CD30 nos ayudará a realizar el diagnóstico diferencial con la MF.

Tipo C: las células del infiltrado son grandes, mononucleares CD30 positivas con escaso infiltrado inflamatorio y corresponden a casos borderline que podrían ser diagnosticados mediante la histología de linfoma cutáneo CD30+ (47).

Inmunofenotipo: La mayoría de células del infiltrado muestran fenotipo CD4+ y suelen ser además CD3+ y CD8-. En algunos linfocitos de gran tamaño se pierde de forma total o parcial los panantígenos de células T. Las células similares a las de Reed-Sternberg suelen ser CD30+, CD15-, CD45R+, aunque de forma reciente se han descrito algunas líneas de células CD15+ en la PL (36).

Estudios genéticos: Se puede demostrar el reordenamiento del gen de los receptores de las células T en el 60-70% de los casos. Sin embargo la presencia de estos reordenamientos no se relaciona con mal pronóstico de la enfermedad. La presencia de la proteína NPM-ALK y el resultado de la transcripción t(2;5)(p23;q35) tampoco conllevan implicaciones pronósticas ni diagnóstica en las proliferaciones cutáneas CD30+ (36).

5. Linfoma subcutáneo de células T tipo paniculitis

Se corresponde en la clasificación REAL con un linfoma similar a paniculitis subcutánea, en la clasificación EORTC con el linfoma similar a paniculitis subcutánea y en la clasificación KIEL no está especificado. En la clasificación EORTC-OMS se considera como entidad independiente, denominado Linfoma subcutáneo tipo paniculitis. Es un LCCT caracterizado por la presencia de infiltrados de células linfoides T de tamaño pequeño, mediano o grande, acompañadas de macrófagos, en tejido subcutáneo, que afecta de forma predominante a piernas y que con frecuencia se complica con un síndrome hemofagocítico (48).

Existen muchos datos comunes entre el linfoma de células T subcutáneo y el angiocéntrico desde el punto de vista inmunohistoquímico y genético. Tanto es así que se ha propuesto que cualquier neoplasia con proliferación centrada en la grasa subcutánea con o sin angiocentricidad se clasificara como linfoma similar a paniculitis subcutánea. Este linfoma es una neoplasia de células T citotóxicas CD8+, TIA-1+, CD56-, CD3+ y VEB- (49). Por otro lado, existe la recomendación de utilizar el término de linfoma de tipo nasal de células NK/T para todos los tumores similares a paniculitis con inmunofenotipo CD56+ (50).

En cuanto a su pronóstico en general los tumores con fenotipo de célula citotóxica (CD8+, TIA-1+) o NK/T (CD56+) tienen peor pronóstico que los CD30+ o los que poseen fenotipo de células B (51). Por otro lado, la eritrofagocitosis es signo de mal pronóstico (52).

Clinica: Se trata de una entidad poco frecuente que afecta a ambos sexos por igual y a pacientes relativamente jóvenes, con una media de edad de 42 años. Las paniculitis de histiocitos malignos e histiocitosis citofágicas pertenece a este espectro de linfomas subcutáneos.

Se desarrollan lesiones en forma de nódulos o placas iniciales con zonas de induración leñosa, eritematosas, solitarias o múltiples, por lo general no ulceradas, localizadas en las extremidades y con menor frecuencia en tronco y cabeza. Las lesiones cutáneas pueden simular eritema nodoso. Cuando existe un síndrome hemofagocítico asociado es frecuente que las lesiones cutáneas se acompañen de fiebre, astenia y pérdida de peso (53). Aunque se han descrito varias pautas poliquimioterápicas de tratamiento el pronóstico es malo (54).

Dermatopatología: Es típica la presencia de un infiltrado denso lobulillar subcutáneo de células T con escasa afectación de la dermis suprayacente. Las células T son pleomórficas y poseen grandes núcleos densamente cromáticos e irregulares. Es frecuente que las células tumorales formen bordes que revisten los espacios grasos y coexistan con cariorrexis e histiocitos llenos de restos cariorréticos. En algunos casos se observa al eritrofagocitosis.

Inmunofenotipo: Los linfocitos T pleomórficos muestran fenotipo CD3+, CD4+, CD8- o bien CD3+, CD4-, CD8+, TIA-1+. Suelen ser CD56- y VEB- (48). Los tumores CD8+ y CD56+ son los de peor pronóstico (20).

Estudios genéticos: Muestran un reordenamiento clonal del gen de receptores de células T en el 50% de los casos e incluso, expresar receptores δ y γ de dichas células (20).

6. Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal

Corresponde en la clasificación REAL al linfoma angiocéntrico (linfoma de células NK de tipo nasal de células T), en la clasificación EORTC se incluye en los linfomas angiocéntricos en la categoría del linfoma pleomórfico de células T pequeñas/medianas y en la clasificación KIEL no se especifica aunque algunos linfomas angiocéntricos se incluyen en la categoría de linfomas pleomórficos de células T pequeñas/medianas.

Además ha recibido la denominación de lesión inmunoproliferativa angiocéntrica, granuloma letal de la línea media, linfoma de células T nasal y granulomatosis linfomatoide. El

linfoma nasal de células NK y el granuloma letal de la línea media se consideraban tumores integrados por células NK CD56 + y estaban asociados a la infección por VEB. La mayoría de los casos de granulomatosis linfomatoide pulmonar se han identificado como linfomas de células B grandes y también estaban vinculados a VEB (55). Por tanto existe la duda si linfomas angiocéntricos cutáneos son proliferaciones de células NK/T o de células B y si se relacionan o no con la infección por VEB. Sin embargo, en la piel se han observado linfomas angiocéntricos producidos por proliferaciones de células NK/T, células B y por células distintas a estas dos poblaciones. De esta manera, los linfomas angiocéntricos cutáneos pueden dividirse en:

- *Linfoma de células T que no son del tipo NK/T:* Estos tumores están formados por células CD8+ y no CD4+ y en general son VEB-. Estos procesos se pueden asociar con paniculitis y hemofagocitosis (56). La forma CD8+ tiene un comportamiento clínico agresivo (57). En la actualidad estos procesos se consideran como entidades independientes provisionales dentro de la clasificación EORTC-OMS.
- *Linfoma de células NK/T:* También denominado extraganglionar o tumor de tipo nasal por su inclusión durante años dentro del granuloma letal de la línea media localizado en la zona nasal. Estos tumores son CD56+ y VEB+ (58).
- *Linfoma de células B grandes con positividad para el VEB:* Son poco frecuentes y se suelen acompañar de granulomatosis linfomatoide en la forma de un trastorno linfoproliferativo angi destructivo que afecta a pulmones (32) y a piel en el 30-60% de los casos y al sistema nervioso central en el 30% de los pacientes (59).

Clinica: Se presenta como nódulos y placas purpúricas de consistencia más o menos duras que a menudo se ulceran, localizadas o generalizadas (Fig 8-10). Son más frecuentes en miembros inferiores y en la mayoría de los casos existe una afectación de otros órganos (60). Entre los tratamientos utilizados se ha sugerido la combinación de regímenes de poliquimioterapia como puede ser ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona. Aunque en algunos casos se pueden conseguir remisiones totales se ha descrito un índice alto de recurrencias (61).

Dermatopatología: El infiltrado linfoide angiocéntrico se puede extender a la grasa subcutánea y de forma ocasional puede tener una distribución perianexial con destrucción de los anejos cutáneos. Sin embargo estos tumores no se parecen a los de tipo paniculitis, ni presentan epidermotropismo. El infiltrado está compuesto de linfocitos pequeños de morfo-

logía normal junto a linfocitos pleomórficos con núcleos grandes, densamente cromáticos, indentados y de forma irregular. Además se puede observar asociado en el infiltrado, células plasmáticas e histiocitos dispersos con granulomas ocasionales. Es característico que se desarrolle una vasculitis linfocítica con edema endotelial, depósito de fibrina en las luces y en las paredes vasculares y una proliferación de la pared vascular en piel de cebolla.

También se puede observar una necrosis tisular asociada que parecía debida en un principio a la destrucción vascular, angiocentrismo y angiodestrucción del infiltrado linfomatoso. Sin embargo hace poco que se ha postulado otra hipótesis para explicar el daño tisular. Estos linfomas son capaces de producir un aumento de la expresión de la quimocina IP-10 y Mig las cuales pueden estar inducidas por la infección concomitante por VEB. Dichas quimocinas inducen daño vascular directo como se ha demostrado en modelos murinos de enfermedad linfoproliferativa VEB positiva y de esta manera se podría producir la necrosis tisular (62).

Inmunofenotipo: En este caso el fenotipo puede determinar la clasificación del proceso y tiene valor pronóstico sobre el curso de la enfermedad. En general el linfoma suele pertenecer a una de las cuatro siguientes categorías:

1. Linfoma de células T, CD8+, TIA-1+ y VEB-.
2. Linfoma de células T, CD4+, TIA-1-.
3. Linfoma de células NK/T, CD56+, VEB+.
4. Linfoma de células B, CD 20+ y VEB+.

Estas tinciones inmunohistoquímicas para CD8, CD56, TIA-1 y VEB se pueden realizar en tejido fijado en formol y no se necesita tejido congelado para su estudio. La expresión de perforin, TIA-1 y Gramazyme B son muy específicos de células NK y de células citotóxicas y son expresadas de forma invariable en las células tumorales de este tipo de linfomas (62).

Estudios genéticos: De forma ocasional y sobre todo en los tumores de células NK-T hay manifestaciones de infección por VEB (63).

7. Linfoma de Lennert

También denominado linfoma linfoepitelioide, es una forma rara de linfoma de células T CD4+ que no está recogido en las clasificaciones actuales de los linfomas cutáneos excepto dentro del epígrafe de linfoma de células T periférico inespecífico. Es un tumor de bajo grado hasta que se transforma en un linfoma de células grandes.

Clinica: Es un proceso que se desarrolla en los adultos en forma de adenopatías ganglionares. Las lesiones cutáneas sólo se observan en el 10% de los casos en forma de pápulas, placas o nódulos, pero no de máculas. Las lesiones cutáneas no siempre representan un linfoma cutis y en ocasiones se han comunicado como reacciones inflamatorias no específicas o infiltrados granulomatosos en empalizada.

Histología: Proliferación de linfocitos T CD4+ pequeños similares a los de MF, acompañados de un infiltrado reactivo formado por histiocitos epitelioides que constituye el factor

fundamental para establecer el diagnóstico. El diagnóstico diferencial con la forma de MF granulomatosa depende por tanto, de las manifestaciones clínicas.

Inmunohistoquímica: Características de linfocito CD4+ de la MF. En algunas ocasiones se han descrito con fenotipo de célula T citotóxica.

Estudios genéticos: Reordenamiento de las cadenas β de los TCR (24).

ENTIDADES PROVISIONALES. LINFOMAS T PERIFÉRICOS, NO ESPECÍFICOS

La nueva clasificación EORTC-OMS distingue una serie de entidades provisionales dentro del grupo de linfomas T periféricos no específicos y que incluye el linfoma cutáneo primario de células T CD4+ pleomórficos pequeñas/medianas, el linfoma cutáneo T fenotipo $\gamma\delta$ y el linfoma primario cutáneo agresivo epidermotropo CD8+.

1. Linfoma cutáneo primario de células T CD4+ pleomórficas pequeñas/medianas

Se corresponde en la clasificación REAL con el linfoma periférico de célula T periférico, inespecífico, en la EORTC con el linfoma pleomórfico de células T pequeñas/medianas y en la de KIEL con el linfoma pleomórfico de células T pequeñas. Esta entidad se encuentra recogida de forma provisional en la última clasificación EORTC-OMS como variante dentro de un grupo heterogéneo denominado linfoma T periférico no especificado.

El linfoma pleomórfico cutáneo de células T pequeñas/medianas es una proliferación neoplásica de linfocitos T pleomórficos de pequeño/mediano tamaño cuya clínica se diferencia MF aunque la histología pueda ser similar (64).

Clínica: Se caracteriza por la aparición de nódulos eritematosos o violáceos únicos o múltiples por lo general sin placas ni manchas con tendencia a la recurrencia. Afecta a pacientes adultos sin diferencia de sexo. En el pasado este subgrupo de linfoma de células T se llegó a denominar MF del tipo *tumeur d'emblée*. La radioterapia suele ser eficaz en las lesiones solitarias o localizadas. En caso de lesiones diseminadas la quimioterapia con un solo agente como ciclofosfamida o interferon alfa ha dado buenos resultados (30). Parece que estos pacientes tienen buen pronóstico con una supervivencia superior al 60% en 5 años aunque se han recogido pocas series hasta el momento.

Dermatopatología: Es típico que se observe una proliferación dérmica superficial y profunda de células T pleomórficas de pequeño-mediano tamaño con epidermotropismo mínimo o leve que afectan toda la dermis y que en ocasiones llegan hasta la grasa subcutánea. El pleomorfismo suele ser uniforme con escaso número de células linfoides de aspecto normal, plasmocitos, eosinófilos o polimorfonucleares. El diagnóstico diferencial con la MF se basa en la ausencia casi completa de epidermotropismo, en la frecuente presencia de nódulos cutáneos y no de placas en el linfoma cutáneo pleomórfico de células T pequeñas/media-

nas. Además se observa la presencia de aproximadamente un 30% de células pleomórficas grandes (37).

Immunofenotipo: El fenotipo es el de célula CD4+, con pérdida frecuente de los panantígenos de los linfocitos T. Se han descrito algunos casos con fenotipo CD8+ que parecen tener un peor pronóstico (65).

Estudios genéticos: Los análisis moleculares revelan un reordenamiento monoclonal del gen de receptores de células T en la mayoría de los casos.

2. Linfoma de células T gamma-delta

De forma muy reciente se han descrito algunos casos de linfomas cutáneos que expresan el gen de los receptores gamma-delta del grupo de receptores de células T (TCR) a diferencia de la gran mayoría de los linfomas que presentan receptores del tipo alfa-beta. Aunque la mayor parte de los casos corresponden a variables fenotípicas de MF, existen algunos casos de linfomas de células T gamma-delta con afectación del tejido celular subcutáneo que a veces se asocia a un síndrome hemofagocítico, que podría estar producido por la secreción de las células T neoplásicas de un factor inductor de fagocitosis (PIF) (66).

Desde el punto de vista clínico aparecen como placas, tumores o nódulos subcutáneos distribuidos al principio en las extremidades. Suelen seguir un curso agresivo y son resistentes a la poliquimioterapia y la radiación, aunque se han descrito casos de curso lento y buena respuesta a la quimioterapia. El curso y pronóstico de estos linfomas es muy variable, con formas de evolución fatal y otras de progreso lento y buena respuesta a la quimioterapia. Sin embargo hoy en día no se sabe si estos linfomas constituyen una entidad diferente o simplemente son variables fenotípicas de entidades ya establecidas (67).

Los estudios histológicos muestran de forma inconstante epidermotropismo o afectación subcutánea pero en todos los casos existe un infiltrado dérmico de linfocitos neoplásicos. Los estudios de inmunohistoquímica muestran un fenotipo CD3+, TCR δ 1+, CD4-, CD8-. Se encuentra un reordenamiento del gen de la cadena γ o δ de los TCR. La hibridación in situ a resultado negativa para VEB (68).

3. Linfoma primario cutáneo agresivo epidermotropo CD8 positivo

Ya hemos referido que aunque la mayor parte de los linfomas T cutáneos expresan un fenotipo cooperador, es decir CD4+, existen casos publicados con fenotipo supresor CD8+, CD3+ y CD4-. Algunos casos constituyen variables fenotípicas de la MF y hay autores que lo han asociado a infección avanzada por VIH con linfopenia severa de linfocitos CD4+. Sin embargo aún no hay estudios definitivos al respecto. La apariencia clínica de estas proliferaciones es muy variable y se han descrito lesiones en forma de máculas, placas o tumores. Se ha comunicado la presentación clínica de un linfoma T cutáneo CD8+ que remedaba el hydroa vacciniforme (69). De nuevo la evolución de estos pacientes es inconstante y mientras en algunos casos tienen un curso fatal, en otros tienen una progresión crónica similar a la de la MF (11).

NEOPLASIA HEMATOLÓGICA DE CÉLULAS PRECURSORAS. LINFOMAS T CUTÁNEOS CITOTÓXICOS O DE CÉLULAS NK

Un estudio reciente de la EORTC ha confirmado que los linfomas cutáneos de células T que expresan fenotipo celular citotóxico o NK representan un grupo de alteraciones linfoproliferativas para las cuales existe en la actualidad cierto grado de confusión y un escaso consenso respecto a su nomenclatura y clasificación. Todavía es materia de debate si alguna de estas neoplasias linfoides constituyen linfomas cutáneos primarios o se debe considerar que la piel es sólo el primer sitio de presentación de una enfermedad sistémica. La nueva clasificación de la EORTC-OMS ha distinguido un nuevo tipo de linfomas primarios cutáneos denominados neoplasia hematológica de células precursoras haciendo referencia a esta neoplasia hemato-dérmica CD4+/CD56+ que correspondería con el anterior concepto de linfoma/leucemia de células NK blásticas.

• Linfoma/leucemia de células NK blásticas

Este proceso neoplásico se presenta a menudo en piel y médula ósea y tiene por lo general un curso agresivo. Además puede afectar a otras posibles localizaciones como ganglios linfáticos, tejidos blandos y sangre periférica. Las lesiones cutáneas consisten en una proliferación densa de blastos CD56+ que recuerdan a los linfoblastos o meduloblastos, que suelen expresar CD4+ y con menor frecuencia CD2+ y CD7+. En algunos casos se encuentra positividad para el terminal nucleotidil-transferasa (TdT) mientras que son negativos los marcadores de linfocitos citotóxicos o células NK maduras.

En base a su superposición morfológica y en parte antigénica con las neoplasias linfoblásticas y mieloblásticas el diagnóstico de linfoma NK blástico debe ser siempre cuidadoso y sólo se puede considerar tras haber descartado una proliferación de células T o de líneas mieloides (negatividad para CD3, MPO y CD33). El pronóstico es malo en la mayor parte de los casos con escasa o nula respuesta para los tratamientos utilizados en los linfomas no Hodgkin (70) (Fig 11-14).

BIBLIOGRAFÍA

1. Stansfeld A, Diebold J, Kapanci Y, Rilke F, Kelényi G, Sundstrom C, Lennert K, van Unnik JA, Mioduszewska O. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 1988;1:292-293.
2. National Center Institute. Study of classification of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. The non-Hodgkin's lymphomas pathologic classification project. *Cancer* 1982;49:2112-2135.
3. Lukes R, Collins R. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974;34:1488-1489.

4. Harris NL, Jaffe E, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf Peeters C, Falini B, Gatter KC. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
5. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, Diaz Pérez JL, Geerts ML, Goos M, Knobler R, Ralfkiaer E, Santucci M, Smith N, Wechsler J, van Vloten WA, Meijer CJ. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: A proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997;90:354-371.
6. Cerroni L, Signoretti S, Hofler G, Annessi G, Pütz B, Lackinger E, Metze D, Giannetti A, Kerl H. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: A recently described entity of low-grade malignant cutaneous B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1307-1315.
7. Kadin ME. Anaplastic large cell lymphoma and its morphological variants. *Cancer Surv* 1997;30:77-86.
8. Brug G, Dummer R, Kerl H. Classification of cutaneous B-cell lymphomas. *Dermatol Clin* 1994;12:213-217.
9. Sangueza OP, Yadav S, White CR, Braziel RM. Evolution of B-cell lymphoma from pseudolymphoma. A multidisciplinary approach using histology, immuno-histochemistry and Southern blot analysis. *Am J Dermatopathol* 1992;14:408-415.
10. Slater DN. MALT and SALT. The clue to cutaneous B-cell lymphoproliferative disease. *Br J Dermatol* 1994;131:557-561
11. Guitart J, Variakojis D, Kuzel T, Rosen S. Cutaneous CD8+ T cell infiltrates in advanced HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:722-727.
12. Bottaro M, Berti E, Biondi A, Migone N, Crosti L. Heteroduplex analysis of T-cell receptor gamma gene rearrangements for diagnosis and monitoring of cutaneous T-cell lymphomas. *Blood* 1994;83:3271-3278.
13. Wood GS, Haeffner A, Dummer R, Crooks CF. Molecular biology techniques for the diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clin* 1994;12:231-241.
14. Curcó N, Servitje O, Lluçà M, Bertran J, Limón A, Carmona M, Romagosa V, Peyrí J. Genotypic analysis of cutaneous T-cell lymphoma: a comparative study of Southern blot analysis with polymerase chain reaction amplification of the T-cell receptor- γ gen. *Br J Dermatol* 1997;137:673-679.
15. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia. Clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977;50:481-492.
16. Swerdlow S, Habeshaw J, Rohatiner AZ, Lister TA, Stansfeld AG. Caribbean T-cell lymphoma/leukemia. *Cancer* 1984;54:687-696.
17. Wood GS, Schaffer JM, Boni R, Dummer R, Burg G, Takeshita M, Kikuchi M. No evidence of HTLV-I proviral integration in lymphoproliferative disorders associated with cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Pathol* 1997;150:667-673.
18. Sharata HH, Colvin JH, Fujiwara K, Goldman B. Cutaneous and neurologic disease associated with HTLV-I infection. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:869-871.

19. Dupin N, Franck N, Calvez V, Gorin I, Grandadam M, Huraux JM, Leibowitch M, Agut H, Escande JP. Lack of evidence of human herpesvirus 8 DNA sequences in HIV-negative patients with various lymphoproliferative disorders of the skin. *Br J Dermatol* 1997;136:827-830.
20. Duncan LM. Cutaneous lymphoma. Understanding the new classification schemes. *Dermatol Clin* 1999;17:569-592.
21. Watanabe S, Mukai K, Shimoyama M. Adult T cell leukemia/lymphoma. En Knowles D (ed). *Neoplastic Hematopathology*. Baltimore: Williams and Wilkins 1992:1281-1294.
22. Broder S, Uchiyama T, Waldmann T. Neoplasms of immunoregulatory cells. *Am J Clin Pathol* 1979;72:724-731.
23. Uchiyama T, Hori T, Tsudo M, Wano Y, Umadome H, Tamori S, Yodoi J, Maeda M, Sawami H, Uchino H. Interleukin-2 receptor (Tac antigen) expressed on adult T-cell leukemia cells. *J Clin Invest* 1985;76:446-453.
24. Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:325-357.
25. Krishnan J, Tomaszewski M, Kao G. Primary cutaneous CD30-positive anaplastic large-cell lymphoma. Report of 27 cases. *J Cutan Pathol* 1992;20:193-202.
26. Sandlund JT, Pui CH, Santana VM, Mahmoud H, Roberts WM, Morris S, Raimondi S, Ribeiro R, Crist WM, Lin JS. Clinical features and treatments outcome for children with CD30+ large cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1994;12:895-898.
27. Willemze R, Beljaards RC. Spectrum of primary cutaneous CD30 (Ki-1)-positive lymphoproliferative disorders. A proposal for classification and guidelines for management and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:973-980.
28. Seçkin D, Demirhan B, Güleç TO, Arıkan U, Haberal M. Posttransplantation primary cutaneous CD30 (Ki-1)-positive large-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2001;45: S197-199.
29. Bernier M, Bagot M, Broyer M, Farcet JP, Gaulard P, Weschler J. Distinctive clinicopathologic features associated with regressive primary CD30 positive cutaneous lymphomas. Analysis of 6 cases. *J Cutan Pathol* 1997;24:157-163.
30. López San Román I, Polo Zarzuela M, Manteiga Riestra E, del Potro Gómez E. Linfomas cutáneos: revisión terapéutica. *Rev Cancer* 2000;14(Suppl 4):15-27.
31. Courville P, Wechsler J, Thomine E, Vergier B, Fonck Y, Souteyrand P, Beylot-Barry M, Bagot M, Joly P and The French Study Group on Cutaneous Lymphoma. Pseudoepitheliomatous hyperplasia in cutaneous T-cell lymphoma. A clinical, histopathological and immunohistochemical study with particular interest in epithelial growth factor expression. *Br J Dermatol* 1999;140:421-426.
32. Llamas-Martin R, Postigo-Llorente C, Vanaclocha-Sebastian F, Gil-Martin R, Iglesias-Diez L. Primary cutaneous extramedullary plasmacytoma secreting lambda IgG. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:351-355
33. MacGrogan G, Vergier B, Dubus P, Beylot-Barry M, Belleannee G, Delaunay MM, Eghbali H, Beylot C, Rivel J, Trojani M, Vital C, De Mascarel A, Bloch B, Merlio JP. CD30 positive

- cutaneous large cell lymphomas. A comparative study of clinicopathologic and molecular features of 16 cases. *Am J Clin Pathol* 1996;105:440-450.
34. Wood GS, Salvekar A, Schaffer J, Crooks CF, Henghold W, Fivenson DP, Kim YH, Smoller BR. Evidence against a role for human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in the pathogenesis of American Cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1996;107:301-307.
 35. Ott G, Katzenberger T, Siebert R, DeCoteau JF, Fletcher JA, Knoll JH, Kalla J, Rosenwald A, Ott MM, Weber-Matthiesen K, Kadin ME, Muller-Hermelink HK. Chromosomal abnormalities in nodal and extranodal CD30+ anaplastic large cell lymphomas. Infrequent detection of the t(2;5) in extranodal lymphomas. *Genes Chromosomes and Cancer* 1998;22:114-121.
 36. Vergier B, Beylot-Barry M, Pulford K, Michel P, Bosq J, de Muret A, Beylot C, Delaunay MM, Avril MF, Dalac S, Bodemer C, Joly P, Groppi A, de Mascarel A, Bagot M, Mason DY, Wechsler J, Merlio JP. Statistical evaluation of diagnostic and prognostic features of CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders. A clinicopathologic study of 65 cases. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1192-1202.
 37. Beljaards RC, Meijer CJ, van der Putt SC, Hollema H, Geerts ML, Bezemer PD, Willemze R. Primary cutaneous T-cell lymphoma. Clinicopathological features and prognostic parameters of 35 cases other than mycosis fungoides and CD30-positive large cell lymphoma. *J Pathol* 1994;172:53-60.
 38. Gallardo Hernández F. Otros linfomas cutáneos. *Monogr Dermatol* 2001;14:169-175.
 39. Macaulay WL. Lymphomatoid papulosis. A continuing self-healing eruption, clinically benign - histologically malignant. *Arch Dermatol* 1968;97:23-30.
 40. Demierre MF, Goldberg LJ, Kadin ME, Koh HK. Is it lymphoma or lymphomatoid papulosis? *J Am Acad Dermatol* 1997;36:765-772.
 41. Basarab T, Fraser-Andrews EA, Orchard G, Whitakker S, Russel-Jones R. Lymphomatoid papulosis in association with mycosis fungoides. A study of 15 cases. *Br J Dermatol* 1998;139:630-638.
 42. McNiff JM, Cooper D, Howe G, Crotty PL, Tallini G, Crouch J, Eisen RN. Lymphomatoid granulomatosis of the skin and lung. An angiocentric T-cell rich B-cell lymphoproliferative disorder. *Arch Dermatol* 1996;132:1464-1470.
 43. Zackheim HS, LeBoit PE, Gordon BI, Glassberg AB. Lymphomatoid papulosis followed by Hodgkin's lymphoma. *Arch Dermatol* 1993;129:86-91.
 44. Kadin ME. Lymphomatoid papulosis and associated lymphomas. How are they related? *Arch Dermatol* 1993;129:351-353.
 45. van Neer FJMA, Toonstra J, van Voorst Vader PC, Willemze R, van Vloten WA. Lymphomatoid papulosis in children: a study of 10 children registered by the Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group. *Br J Dermatol* 2001;144:351-354.
 46. Willemze R, Meijer C. Primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003;17:1319-1332.
 47. Gallardo Hernández F. Otros linfomas cutáneos. *Monogr Dermatol* 2001;14:169-175.

48. Wang CE, Su WP, Kurtin PJ. Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma. *Int J Dermatol* 1996;35:1-8.
49. Salhany KE, Macon WR, Choi JK, Elenitsas R, Lessin SR, Felgar RE, Wilson DM, Przybylski GK, Lister J, Wasik MA, Swerdlow SH. 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.
50. Slater DN. New CD56 positive and cytotoxic T-cell cutaneous lymphomas from the World Health Organisation. *Br J Dermatol* 2003;148:385-387.
51. Miyamoto T, Yoshino T, Takehisa T, Hagari Y, Mihara M. Cutaneous presentation of nasal/nasal type T/NK cell lymphoma. Clinicopathological findings of four cases. *Br J Dermatol* 1998;139:481-487.
52. Romero LS, Goltz RW, Nagi C, Shin SS, Ho AD. Subcutaneous T-cell lymphoma with associated hemophagocytic syndrome and terminal leukemia transformation. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:904-910.
53. Yung A, Snow J, Jarrett P. Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma and cytophagic histiocytic panniculitis. *Austral J Dermatol* 2001;42:183-187.
54. Vélez García-Nieto A, Moreno Giménez JC. Linfomas cutáneos de células citotóxicas. *Piel* 2001;16:193-197.
55. Guinee D, Jaffe E, Kingma D, Fishback N, Wallberg K, Krishnan J, Frizzera G, Travis W, Koss M.. Pulmonary lymphomatoid granulomatosis. Evidence for a proliferation of Epstein-Barr virus infected B-lymphocytes with a prominent T-cell component and vasculitis. *Am J Surg Pathol* 1994;18:753-764.
56. Su IJ, Tsai TF, Cheng AL, Chen CC. Cutaneous manifestations of Epstein-Barr virus associated T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:685-692.
57. Urrutia S, Piris MA, Orradre JL, Martinez B, Cruz MA, Garcia-Almagro D. Cytotoxic/suppressor (CD8+, CD4-) cutaneous T-cell lymphoma with aggressive course. *Am J Dermatopathol* 1990;12:603-606.
58. Takeshita M, Akamatsu M, Ohsima K, Kimura N, Suzumiya J, Kikuchi M, Okamura T, Nakayama J, Imayama S, Uike N. Angiocentric immunoproliferative lesions of the skin show lobular panniculitis and are mainly disorders of large granular lymphocytes. *Hum Pathol* 1995;26:1321-1328.
59. Petrella T, Delfau-Larue MH, Caillot D, Morcillo JL, Casasnovas O, Portier H, Gaulard P, Farcet JP, Arnould L. Nasopharyngeal lymphoma. Further evidence for a natural killer cell origin. *Hum Pathol* 1996;27:827-833.
60. del Pozo J, Garcia Silva J, Fonseca E. Linfomatosis intravascular. *Piel* 2001;16:180-188.
61. Kato N, Yasukawa K, Onozuka T, Kikuta H. Nasal and nasal-type T/NK-cell lymphoma with cutaneous involvement. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:850-856.
62. Aliaga A, Alegre V. Linfomas T cutáneos citotóxicos. *Monogr Dermatol* 2001;14:176-182.
63. Chan JK, Sin VC, Wong KF, Ng CS, Tsang WY, Chan CH, Cheung MM, Lau WH. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56. A clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm *Blood* 1997;4501-4513.

64. Friedmann D, Wechsler J, Delfau MH, Estève E, Farcet JP, de Muret A, Parneix-Spake A, Vaillant L, Revuz J, Bagot M. Primary cutaneous pleomorphic small T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1995;131:1009-1015.
65. Agnarsson BA, Vonderheid EC, Kadin ME. Cutaneous T-cell lymphoma with suppressor/cytotoxic (CD8) phenotype: Identification of rapidly progressive and chronic subtypes. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:569-577.
66. Avinoach I, Halevy S, Argov S, Sacks M. γ/δ T-cell lymphoma involving the subcutaneous tissue and associated with a hemophagocytic syndrome. *Am J Dermatopathol* 1994;16:426-433.
67. Toro JR, Beaty M, Sorbara L, Turner ML, White J, Kingma DW, Raffeld M, Jaffe ES. $\gamma\delta$ T-cell Lymphoma of the skin. A clinical, microscopic and molecular study. *Arch Dermatol* 2000;136:1024-1032.
68. Aliaga A, Alegre V. Linfomas T cutáneos citotóxicos. *Monogr Dermatol* 2001;14:176-182.
69. Chen HH, Hsiao CH, Chiu HC. Hydroa vacciniforme-like primary cutaneous CD8-positive T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2002;147:587-591.
70. Paulli M. Non-mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphomas. *J Hematol* 2003;88:14-17.

6. LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS B

ARMARIO HITA J.C., FERNÁNDEZ VOZMEDIANO J.M.

LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS B

INTRODUCCIÓN Y CLASIFICACIÓN

Aunque en la actualidad existen múltiples clasificaciones de los linfomas verdaderamente complejas y que en muchos casos crean confusión, existe un consenso para considerar que las infiltraciones cutáneas malignas de células B pueden ser debidas a un linfoma cutáneo primario o bien a una afectación cutánea secundaria por un linfoma de células B sistémico. Por tanto es necesario que los dermatólogos conozcan una clasificación actual de los distintos tipos de linfomas cutáneos primarios y secundarios así como su pronóstico, métodos de clasificación por grados y las diferentes opciones terapéuticas descritas.

Hemos comentado la clasificación de los linfomas cutáneos en el capítulo anterior. En el caso de linfomas cutáneos de células B (LCCB) primarios existe una gran controversia para aplicar la clasificación de la EORTC por múltiples razones, como no tener en cuenta las posibles anomalías cromosómicas de ciertos linfomas B, no definir de forma completa el concepto de centrofolicular en la piel o individualizar entidades como el linfoma B de células grandes de las piernas basándose solo en su localización y comportamiento, lo que no es aceptado por la mayoría de patólogos. A todo lo expuesto se añaden conceptos que dificultan aún más la aplicación de la EORTC como ocurre con los linfomas SALT (*Skin associated lymphoid tissue*), equivalentes a los linfomas MALT, en la piel y el hecho que muchos linfomas cutáneos B primarios tengan un comportamiento relativamente indolente y muy diferente de sus correspondientes nodales. Por todo ello dentro de la clasificación de las neoplasias linfoides, los linfomas cutáneos primarios siguen siendo motivo de polémica. La clasificación EORTC-OMS definió de forma más exacta los procesos linfoproliferativos cutáneos primarios de células B (tabla 1)(1).

TABLA 1
CLASIFICACIÓN EORTC-OMS DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS
PRIMARIOS DE CÉLULAS B (2005)

- a. Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal
- b. Linfoma cutáneo primario de células del centro folicular
- c. Linfoma cutáneo difuso de células B grandes tipo piernas
- d. Linfoma cutáneo difuso de células grandes, otros
 - Linfoma de células B grandes intravascular

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Casi todos los linfomas cutáneos de células B aparecen en la clínica en forma de pápulas o nódulos eritematosos solitarios o múltiples que pueden llegar a formar placas por coalescencia (Fig 1). Se puede observar cierta predilección regional por algunos tipos y de hecho los linfomas centrofoliculares tienden a localizarse en cuero cabelludo (Fig 2), mientras que los de zona marginal suelen aparecer en las piernas. Sin embargo cualquier tipo de LCCB se puede desarrollar a lo largo de toda la superficie cutánea, por lo que su localización no es un dato fiable para establecer un diagnóstico (2) e incluso se ha publicado un caso en el que seguía la distribución de una metámera nerviosa sin que se pudiese comprobar la presencia de partículas víricas en las lesiones (3). El pronóstico en general suele ser mejor con una supervivencia media a los dos años del 89% frente al 78% de los LCCT primarios (4).

Se han descrito asociaciones de otros procesos sobre todo proliferativos, con el desarrollo de un linfoma cutáneo primario como es el caso de melanoma maligno (5), linfadenopatía angioinmunoblástica (6), enfermedades del tejido conectivo (7) o anetodermia (8). Por tanto en estos pacientes es obligado realizar un control exhaustivo y regular con el fin de detectar de forma precoz la aparición de cualquiera de estos procesos relacionados. Las pruebas complementarias y el seguimiento de estos pacientes son idénticos a las indicadas para los LCCT.

En el estudio dermatopatológico los LCCB no suelen presentar epidermotropismo y están separados de la epidermis por la denominada zona de Grenz. Sin embargo para algunos autores existe epidermotropismo, que en ocasiones remeda el de la MF en estadio inicial (9) y cuando se observa es signo claro de LCCB, por lo que el epidermotropismo no constituye un signo definitivo capaz de diferenciar los LCCB de los LCCT (10). Otro dato que los diferencia de algunos LCCT es que los LCCB primarios tienen una enorme tendencia a ser nodulares y salvo contadas excepciones es esta la distribución que se observa (11).

El **inmunofenotipo** puede ser útil para diagnosticar un LCCB cuando existe un inmunofenotipo aberrante lo cual parece explicar la aparición de estos linfomas en infecciones por

Borrelia (12). Esta aberración se suele manifestar como coexpresión de los Ag CD43 y CD20. En todo caso el diagnóstico de LCCB viene dado por la existencia de una proliferación monoclónica de cadenas ligeras kappa y lambda realizada mediante inmunohistoquímica en tejido congelado. El infiltrado reactivo suele ser de células T y si está formado por más del 75% de dichos linfocitos se apoya el diagnóstico de LCCB.

Con el mismo fin de poder diferenciar los distintos tipos celulares que existan en un infiltrado cutáneo relacionado con un proceso linfoproliferativo, se está desarrollando un sistema de microscopía mediante láser que permite el análisis molecular selectivo de una célula aislada o de un pequeño grupo de células en casos de linfomas cutáneos. Se utiliza un sistema microscópico láser de luz ultravioleta para aislar las poblaciones de células a estudiar de una muestra de biopsia habitual. Usando este láser se puede cortar un círculo alrededor de un centro germinal diana, que de esta manera queda separado del resto de tejidos y sus células pueden ser estudiadas de forma aislada. Con posterioridad se realiza una extracción y amplificación del DNA mediante la técnica de PCR y un análisis del gen de la inmunoglobulina J_H . En una segunda fase se puede realizar una técnica similar para aislar las células de manto. Además esta técnica permite destruir el tejido no deseado con la energía láser dando lugar a una muestra de biopsia limpia de contaminantes. El desarrollo de esta técnica podría mejorar la precisión diagnóstica para diferenciar los distintos tipos de linfomas primarios cutáneos (13).

Los reagrupamientos genéticos pueden ayudar a completar el diagnóstico, pero en todo caso, tanto la técnica por el método de Southern blot como la de PCR deben ser interpretadas en el marco de datos clínicos, histológicos e inmunofenotípicos (14). Algunos estudios parecen corroborar, sin embargo, que el método Southern blot es más seguro que el de reacción en cadena de la polimerasa. Aunque los más estudiados en la actualidad se relacionan con el gen *bcl-2* y la translocación $t(11;18)$, también se han encontrado alteraciones con otros lugares del genoma, como en *bcl-x*, *bax*, *p53*, $p16^{INK4a}$, *pRB* y *Ki-67*, aunque su significado definitivo aún es incierto (15).

En cuanto al origen de estas alteraciones genéticas subyacentes al desarrollo del linfoma, en el momento actual se realizan múltiples investigaciones con el fin de encontrar relaciones entre distintos precipitantes y la producción de estas mutaciones. Una de las hipótesis que se han planteado es que la infección por un virus de la familia herpes, en concreto el herpes virus tipo 8 (VHH-8) que ya se ha relacionado con el desarrollo del sarcoma de Kaposi de los pacientes con SIDA, podría ser responsable del desarrollo de algunos tipos de linfomas de células B (16). De hecho se ha encontrado un receptor emparejado con la proteína G que una vez activado podría ser responsable de un crecimiento alterado o una transformación neoplásica (17). Por otro lado existen en el genoma del HHV-8 secuencias similares a las responsables de la interleuquina 6 y de los genes *bcl2* y ciclina D (18). En un estudio reciente se ha encontrado positividad para HHV-8 en el 14% de un grupo de 50 pacientes con LCCB primarios frente a un 3'6% de la población sana, lo cual establece una diferencia estadísticamente significativa (19).

También se han descrito casos aislados en los que el desarrollo de un linfoma se asocia a la presencia del virus de Epstein-Barr (VEB), pero en este caso los mecanismos por los que se

produce el desarrollo del proceso linfoproliferativo todavía son desconocidos aunque parecen precisar de un estado previo de inmunodepresión del paciente (20).

FORMAS CLÍNICAS

1. Linfoma de células B en zona marginal de tipo MALT

Corresponde en la clasificación REAL al linfoma de células B de zona marginal y extraganglionar (linfoma de célula B de bajo grado del tipo de tejido linfoide vinculado a la mucosa), en la EORTC linfoma de zona marginal (inmunocitoma) y en la de Kiel no está especificado. En la clasificación EORTC-OMS se corresponde con el linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal. Son proliferaciones de linfocitos, células linfoplasmocitoides y células plasmáticas que expresan Ig intracelular (21).

Esta neoplasia es una forma independiente de LCCB descrita hace poco tiempo y que comparte manifestaciones con los linfomas extraganglionares del tipo del tejido linfoide relacionado con la mucosa (MALT) (22) y también se le conoce como linfoma monocitoide de células B y como linfoma del tejido linfoide concomitante con la piel (SALT) (23). Sin embargo aún existe mucha controversia en la terminología de estas neoplasias. De hecho este tumor comparte muchas características clínicas e histológicas con la hiperplasia linfoide cutánea que es una proliferación benigna de linfocitos, lo cual es responsable del bajo índice de diagnósticos de este tipo de linfoma ya que están clasificados como hiperplasias linfoides cutáneas. Estos linfomas cutáneos suelen ser indolentes pero a veces pueden producir diseminación e incluso la muerte (24).

En algunos casos se ha podido establecer relación entre el desarrollo del linfoma y una infección previa por *B. burgdorferi* (25) y se han obtenido muy buenos resultados al combinar una terapia antibiótica o infiltraciones intralesionales con interferon alfa-2a (26).

Clínica: Comienza como nódulos eritematosos o violáceos, únicos o múltiples, a menudo localizados en tronco o extremidades, siendo más frecuente en mujeres de 30-40 años. Tiene un comportamiento indolente y por lo general queda confinado a la piel y sólo en raras ocasiones se disemina a nivel sistémico (27) y cuando lo hace suele afectar a localizaciones extraganglionares y suele tener un buen pronóstico (28). El tratamiento más eficaz en el momento actual es la radioterapia local, la infiltración intralesional con corticosteroides o la extirpación quirúrgica. La supervivencia estimada a los 5 años es del 100%

Dermatopatología: Se caracteriza por la presencia de una proliferación de células de la zona marginal (similares a centrocitos), de células monocitoides B o de ambos tipos, a menudo con zonas intercaladas de plasmocitos, localizada en la porción media de la dermis o a veces en plano subcutáneo. Las células B neoplásicas rodean los centros germinativos reactivos y a veces ocupan la dermis interfolicular (29). El infiltrado suele ser irregular, nodular, difuso o de los tres.

Las células neoplásicas B de zona marginal tienen pequeños núcleos segmentados y un citoplasma anfófilo abundante. Los focos con diferenciación plasmocítica pueden contener células plasmáticas con inclusiones intranucleares de inmunoglobulina que se denominan **corpos de Dutcher**. Sin embargo aunque para algunos autores este dato es patognómico, para usarlo como elemento diagnóstico se debe confirmar mediante la tinción de la inmunoglobulina con PAS. De forma constante se observa un infiltrado de células T reactivas mezcladas con las células B neoplásicas, que puede ser muy variable desde escaso a muy abundante.

El diagnóstico diferencial con la hiperplasia linfoide cutánea se basa en el hecho que el linfoma teñido con hematoxilina-eosina presenta con frecuencia una proliferación difusa de células de zonas marginales, centros germinativos reactivos, zonas de plasmocitos, ausencia de cambios epidérmicos y un tipo difuso de infiltración. En ambos trastornos se observa la misma densidad del infiltrado, la presencia de eosinófilos y la zona de Grenz. Por otro lado los cuerpos de Dutcher sólo son visibles en los LCCB, pero no de manera constante (11).

Inmunofenotipo: Todos los LCCB son proliferaciones clonales de dichas células que se detectan al demostrar la restricción de cadenas ligeras mediante coloraciones inmunohistoquímicas. En el caso de los plasmocitos neoplásicos se identifican por medio de Ac policlonales dirigidos contra las cadenas kappa y lambda en tejido fijado en formol y parafina. Esta técnica detecta células plasmáticas neoplásicas en el 70% de los linfomas cutáneos de zona marginal (28). En este linfoma se encuentran células plasmáticas monotípicas y otras de zona marginal en regiones interfoliculares con centros foliculares politípicos. Las células de la zona marginal neoplásica, similares a centrocitos, presentan inmunofenotipo CD20+, CD79a+, CD22+, KiM1p+, CD5-, CD10-, cyclinD1- y CD23- (30) y las células linfoplasmocitoides muestran CD79a+, pero CD20- (31).

Estudios genéticos: Mediante técnicas basadas en la reacción de cadena de la polimerasa se ha detectado la redistribución clonal de los genes de cadenas pesadas de inmunoglobulinas (Ig H) en el 70% de los linfomas cutáneos de zona marginal (32). No existen alteraciones del gen bcl-2, pero en algunos casos se ha relacionado con la presencia de una trisomía 3 (33) o con una translocación t(11;18) (34).

2. Linfoma centro folicular

Corresponde en la clasificación REAL al linfoma de centro folicular, en la EORTC al linfoma de células del centro folicular (cabeza y tronco) y en la de Kiel centroblastico o centrocítico. También se han utilizado otros nombres como reticulohistiocitoma del dorso o linfoma de Crosti (35). En la clasificación EORTC-OMS corresponde con el linfoma cutáneo primario de células del centro folicular.

Representan el 80% de los LCCB (36) y se caracteriza por una proliferación de centrocitos (células pequeñas y grandes hendidas) y centroblastos (células grandes con nucleolo prominente) a menudo siguiendo un tipo folicular (37). Por lo común son de buen pronóstico y la supervivencia a los 5 años suele ser del 97% (38).

Clínica: Se presenta como nódulos o placas cutáneas múltiples o solitarias en general localizadas en cuero cabelludo o tronco (39) (Fig 3-5). En nuestra experiencia hemos tenido la oportunidad de ver un caso de linfoma centrofolicular facial de afectación profunda que se presentó en forma de edema palpebral bilateral persistente (Fig 6-8). En otros momentos de la evolución el edema era menos intenso y permitía observar una afectación profunda de ambas mejillas en forma de placas o nodulos infiltrados de coloración rojo-violácea y de consistencia dura a la palpación (Fig 9-11). La supervivencia a los cinco años es superior al 97% (40). El tratamiento eficaz de las lesiones localizadas es la extirpación y la radioterapia, mientras que las formas diseminadas se tratan mediante quimioterapia. La diseminación extracutánea es poco frecuente.

En algunos casos se han descrito lesiones en las piernas sobre todo en pacientes mayores, que a menudo tienen un pronóstico menos favorable con una supervivencia a los 5 años del 58% (41). Este peor pronóstico no se sabe si está relacionado con una mayor agresividad inherente al linfoma o con la edad avanzada de los pacientes. Según la clasificación de la EORTC esta forma localizada en miembros inferiores constituye una entidad independiente denominada linfoma B de células grandes de las piernas.

Dermatopatología: En su forma típica se observa en dermis media y zona subepidérmica, una infiltración de centrocitos y centroblastos siguiendo un patrón folicular, con mayor abundancia de centrocitos (Fig 12). Aunque el tejido celular subcutáneo puede estar afectado en fases avanzadas de la enfermedad hasta el momento sólo hay un caso descrito en la literatura de linfoma centrofolicular de origen subcutáneo primario (42). En muchos casos se observa la zona de Grenz (38). Existe asociado un infiltrado mixto de células T benignas e intensidad variable.

Los centrocitos y los centroblastos son células que se encuentran de forma habitual y fisiológica en los centros foliculares. Los centrocitos son células de núcleo pequeño segmentado con nucleólos apenas visibles. Los centroblastos tienen un gran núcleo redondo con nucleólos basófilos periféricos y presentan un borde angosto de citoplasma anfófilo o basófilo. Según las variaciones de las características de estas células, se ha dividido a este linfoma en la clasificación REAL en tres subtipos: grado I (predominio de células pequeñas), grado II (mezcla de células pequeñas y grandes) y grado III (predominio de células grandes).

Se considera que en las lesiones tumorales precoces y pequeñas se observa un infiltrado formado por un predominio de células B neoplásicas pequeñas con escasos centroblastos y muchas células T entremezcladas, mientras que en las grandes lesiones tumorales de larga evolución se observa un infiltrado donde predominan las células grandes, sobre todo de centrocitos, con menor número de centroblastos e inmunoblastos. Por tanto la proporción relativa entre estas células dependerá del grado de proliferación, tamaño y tiempo de evolución de las lesiones, sin que estos datos se relacionen con el pronóstico de la enfermedad. Es típico encontrar rasgos histopatológicos de bajo y alto grado en el mismo paciente e incluso en diferentes partes de la misma lesión (43).

De una forma característica esta proliferación neoplásica adopta la forma de folículos linfoides expandidos de manera irregular en la dermis. Estos folículos neoplásicos muestran una

composición celular relativamente monomórfica a diferencia de la polimórfica de un folículo reactivo (44). En los casos en los que existe mezcla de células pequeñas y grandes, puede ser muy difícil diferenciar una formación reactiva de un folículo maligno aunque en estos últimos se suele observar con mayor frecuencia imágenes de mitosis, no tienen histiocitos fagocíticos y son del tipo de cielo estrellado.

A veces parece que las células neoplásicas se desparraman fuera de los folículos y rodean cúmulos de linfocitos pequeños benignos lo que se conoce como **folículos de dentro a fuera**.

Inmunofenotipo: Mediante inmunohistoquímica para cadenas ligeras kappa y lambda es posible confirmar la restricción de cadenas ligeras en los centros foliculares neoplásicos. En cuanto al inmunofenotipo, son CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD23+/-, CD5-, CD10- y CD43- (2). Además, los linfomas cutáneos de centro folicular expresan la proteína bcl-2 en menos del 30% de los casos (45). Esta proteína aparece de forma habitual y fisiológica en todas las células T y B excepto en las B en centros foliculares reactivos; los linfomas de dichos centros en la piel muy a menudo son bcl-2- y los demás linfocitos bcl-2+, por lo que es imposible diferenciar, en el momento actual, entre procesos reactivos y neoplasias verdaderas.

Los LCCB de centro folicular de cabeza y tronco, expresan con mayor frecuencia las moléculas de adhesión ICAM-1 (80%) y LFA-1 (50%) cuando se compara con la forma de las piernas (40% y 20% respectivamente) y los linfomas de centro folicular de afectación cutánea secundaria (14 y 14% respectivamente). La molécula de adhesión VLA-4 sin embargo, se encuentra en el 60% de los linfomas de las piernas pero no en los de cabeza y tronco. Así mismo, la ausencia de positividad para ICAM-1 y LFA-1 en las células tumorales son signos de mal pronóstico. De esta manera parece existir una relación entre la expresión de moléculas de adhesión en las células tumorales y las diferencias clínicas que se encuentran entre los grupos de LCCB centro folicular primario y de afectación cutánea secundaria (46).

Estudios genéticos: En la forma clásica el linfoma cutáneo centro folicular no se relaciona con t(14;18) como ocurre en la forma ganglionar. A veces lo que existe es una redistribución clonal de los genes de las inmunoglobulinas (47).

Sin embargo queda por aclarar algunas cuestiones en relación con el solapamiento histológico, inmunofenotípico y genético observado entre los linfomas de zona marginal y de centro folicular de origen cutáneo. La colonización folicular (invasión de folículos reactivos por células B neoplásicas de zona marginal) se ha descrito para el linfoma extracutáneo ganglionar aunque no está comprobado en el LCCB primario. De todas maneras se ha propuesto que algunos tumores calificados como linfomas cutáneos de centro folicular en realidad sean linfomas de la zona marginal con colonización folicular. Esto se podrá aclarar cuando se empiecen a utilizar marcadores específicos de cada tipo tumoral, como la proteína bcl-6 para los de centro folicular y la integrina $\alpha 4 \beta 7$ y trisomía 3 para la variedad marginal (48).

3. Linfoma de células B grandes de la extremidad pélvica

Corresponde en la clasificación REAL al linfoma difuso de células B grandes, en la EORTC al linfoma de células B grandes de la pierna y en la de Kiel al linfoma centroblástico. Es un

LCCB con predominio de células B grandes (centroblastos e inmunoblastos) localizado en las piernas (41). En la clasificación EORTC-OMS se ha denominado como linfoma cutáneo primario de células B grandes, tipo piernas.

Clínica: Se presenta como nódulos o tumores eritematosos o violáceos localizados en una o ambas piernas a menudo ulcerados. Afecta con mayor frecuencia a las extremidades inferiores de mujeres y aparece en épocas tardías de la vida, siendo mayores de 70 años en más del 80% (Fig 13-15).

Tiene un pronóstico menos favorable que el linfoma difuso de células grandes, que surge en otros lugares de la piel pero la supervivencia a los cinco años es del 58% (40). El tratamiento más eficaz es la radioterapia en los casos localizados y la quimioterapia para los generalizados.

Dermatopatología: Infiltración difusa de la dermis y del tejido celular subcutáneo a base de una proliferación de células B grandes, con predominio de centroblastos e inmunoblastos con centrocitos dispersos y escasas células inflamatorias. No existe epidermotropismo.

Inmunofenotipo: Inmunofenotipo de CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, Ig s+, Ig c+, CD5+/-, CD10+/- y bcl-2+. No expresan las moléculas de adhesión ICAM-1 y LFA-1, a diferencia de los linfomas de centro folicular localizados en cabeza y tronco. Se pueden detectar inmunoglobulinas monotípicas de superficie (49).

Estudios genéticos: Se han identificado redistribuciones clonales en los genes de la cadena pesada de inmunoglobulina (J_H). La expresión de la proteína bcl-2 no está asociada con la translocación t(14;18) (50).

4. Linfoma intravascular de células B

Se corresponde en la clasificación REAL al linfoma difuso de células B grandes, en la EORTC al linfoma de células B intravascular y en la de Kiel no está especificado. Se caracteriza por la proliferación de grandes células neoplásicas B dentro de vasos sanguíneos dérmicos (51). Este linfoma se ha clasificado según la clasificación EORTC-OMS como linfoma de células B grandes intravascular y se incluye dentro de otros linfomas cutáneos difusos de células B grandes.

Clínica: Al principio se trata de placas violáceas en tronco y extremidades pélicas (Fig 16-18) y en ocasiones se disemina a zonas extracutáneas y en otros cursa con fiebre de origen desconocido (52). El pronóstico en general es malo y tiene una tasa de supervivencia a los 5 años inferior al 50%. Este pronóstico es aún peor si hacemos referencia a las formas clínicas con afectación del SNC (53). El tratamiento consiste en poliquimioterapia. Se ha descrito un caso con buena evolución al clorambucil (54).

Dermatopatología: Los vasos estáticos en la dermis contienen innumerables células B grandes atípicas. Esto determina su oclusión y la dilatación de las vénulas. En ocasiones se produce la extensión de algunas células malignas a nivel extravascular (55).

Inmunofenotipo: Inmunofenotipo de CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, Ig s+. Se han descrito casos raros con fenotipo T.

Estudios genéticos: Se han descrito reordenamientos clonales del gen de las cadenas de inmunoglobulinas (56).

5. Linfoma de células B rico en células T

Clinica: Las personas con este linfoma tiene como manifestación inicial placas y nódulos.

Dermatopatología: Se infiltrado linfocítico dérmico y subcutánea. Es imposible hacer el diagnóstico de LCCB rico en células T si no se practican estudios inmunofenotípicos.

Inmunofenotipo: Las células B transformadas y grandes que representan el 10% del infiltrado están rodeadas de células T pequeñas CD3+ o CD45RO+ (57). Las células B grandes expresan el antígeno CD20 y por lo regular son monotípicas para las cadenas ligeras kappa o lambda.

Estudios genéticos: Por medio de la reacción en cadena de la polimerasa se puede identificar una redistribución clonal de J_H sólo en dos de cinco casos que estudiaron los autores, tal vez porque las pequeñas clonas de células B neoplásicas no alcanzaban el umbral de detectabilidad (57).

6. Plasmocitoma

Corresponde en las otras clasificaciones REAL, EORTC y de Kiel al plasmocitoma.

Es una proliferación neoplásica poco común de células plasmáticas que surge sin que haya un mieloma subyacente (58). Se ha informado de algún caso de evolución a mieloma (59).

Clinica: Surgen en forma de nódulos o placas violáceas, solitarias o múltiples, con predilección por cabeza y tronco, que son tratados de forma eficaz mediante extirpación y radioterapia aunque pueden tener múltiples recurrencias (60). No se ha descrito mortalidad en relación con este proceso.

Dermatopatología: Se trata de nódulos dérmicos, en algunos casos en el tejido celular subcutáneo, difusos, formados por plasmocitos maduros, multinucleados, a veces con notables macronucleólos eosinófilos y núcleos anaplásicos. Es importante saber diferenciar entre plasmocitoma cutáneo primario y linfoma de células B de zona marginal, que pueden mostrar una diferenciación plasmocitoide similar (61).

Inmunofenotipo: Estas células tumorales son positivas respecto a las inmunoglobulinas citoplásmicas (IgG, IgA y en raras ocasiones, a las inmunoglobulinas D o E) y se identifica expresión monotípica de cadenas ligeras. Inmunofenotipo de CD79a+/-, CD38+, CD43+, Ig c+, CD19-, CD20- y CD22-, LCA- (62).

Estudios genéticos: En casi todos los casos hay redistribución clonal de las cadenas J_H o ligeras kappa o lambda.

LINFOMAS DE CÉLULAS B DE AFECTACIÓN CUTÁNEA SECUNDARIA

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

La piel es el segundo órgano en frecuencia que puede ser afectado por un linfoma extraganglionar (63). Aunque la mayoría son linfomas de células T, los linfomas de células B constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que presenta variaciones en su estructura histológica, en el inmunofenotipo y en su pronóstico. En este tipo de linfomas de células B la evolución clínica depende del pronóstico de la neoplasia primaria y por tanto su comportamiento es distinto a los LCCB primarios (2).

En cuanto a su clasificación, la EORTC no los incluye y sólo en la REAL se hace referencia tanto a los linfomas cutáneos primarios como secundarios (62), dando lugar a la clasificación de los linfomas B que recogemos en la tabla 2.

TABLA 2
CLASIFICACIÓN REAL DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS B

1. Neoplasias de precursores de células B: leucemia/linfoma de precursores linfoblásticos.
2. Neoplasias de células periféricas:
 - Leucemia linfocítica crónica de células B/ prolinfocítica/ de linfocitos pequeños
 - Linfoma linfoplasmocitoide/inmunocitoma
 - Linfoma de células del manto
 - Linfoma de centro folicular, folicular.
 - Grados citológicos provisionales: I (células pequeñas), II (pequeñas y grandes mixtas), III (células grandes)
 - Subtipo provisional: difuso, de células pequeñas predominantes.
 - Linfomas de células B de zona marginal
 - Extraganglionar (células B monocitoides tipo MALT +/-)
 - Subtipo provisional: ganglionar (células monocitoides +/-)
 - Enfermedad provisional: linfoma esplénico de zona marginal (linfocitos vellosos +/-)
 - Leucemia de células vellosas
 - Plasmocitoma/mieloma de células plasmáticas.
 - Linfoma difuso de células B
 - Subtipo: linfoma mediastínico primario (tímico) de células B
 - Linfoma de Burkitt
 - Enfermedad provisional: linfoma de células B de alto grado, similar a Burkitt.

LEUCEMIA/LINFOMA LINFOBLÁSTICO DE CÉLULAS B PRECURSORAS

Afecta sobre todo a niños y adultos jóvenes siendo sus localizaciones más frecuentes, las zonas de cabeza y cuello. Las lesiones consisten en pápulas, nódulos o placas rojizas más o menos pruriginosas. Existe el peligro que estos procesos evolucionen hacia el desarrollo de una leucemia por lo que se debe controlar al paciente como si se tratara de una enfermedad sistémica. El tratamiento consiste en la poliquimioterapia (64).

Histología: Las células neoplásicas son pequeñas y tienen cromatina nuclear blástica, nucleolos pequeños o apenas visibles y citoplasma escaso. Es frecuente observar figuras mitóticas. En casi todos los casos se identifica la zona de Grenz.

Inmunofenotipo: Las células linfoides expresan TdT, CD19, CD79a y CD10, éste último de forma inconstante (62).

Estudios genéticos: Los datos de genética molecular suelen señalar una redistribución del gen de las cadenas pesadas de inmunoglobulina (J_H). También puede haber redistribución de los genes de las cadenas ligeras. Según la etapa de diferenciación del linfoma linfoblástico se observan casos con una configuración de línea germinativa de las cadenas J_H y ligeras (65).

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B PERIFÉRICAS O MADURAS

1. Leucemia linfocítica crónica de células B/linfoma de linfocitos pequeños

De nuevo la afectación cutánea es secundaria al desarrollo del linfoma. Suele aparecer en estadios avanzados de la enfermedad en forma de máculas, pápulas, placas, nódulos eritematosos. En otras ocasiones da lugar a lesiones eritrodérmicas o ampollosas (66). A veces existen antecedentes de herpes zoster o simple (67). En estos casos suelen ser signos de mal pronóstico y la muerte se suele producir en los siguientes 16 meses (66) aunque parece ser algo mejor en los pacientes que tienen antecedentes de infección por herpes virus (67).

Histología: Existen diversos tipos histológicos, uno irregular perivasculare y perianexial, otro difuso y otro más nodular.

Inmunofenotipo: Las células neoplásicas expresan inmunofenotipo aberrante de CD79a, CD20 y CD43 y los cortes de tejido congelado expresan CD5 y CD23 (68).

2. Linfoma / linfoplasmocitoma inmunocitoma

Este linfoma se acompaña de la macroglobulinemia de Waldenström. Es una enfermedad de la edad adulta que se manifiesta con adenopatías generalizadas, anemia y esplenomegalia

(69). La afección secundaria de la piel da lugar a la aparición de pápulas, nódulos y tumores (70). El curso es indolente pero no cura con las medidas terapéuticas habituales.

Este linfoma se debe diferenciar del inmunocitoma ya que en este último no existe nunca afectación extracutánea. Para algunos autores ambos tumores cumplen criterios para ser incluidos dentro del grupo de los linfomas de células B de la zona marginal (31).

Histología: Infiltrado nodular o difuso de la dermis y tejidos subcutáneos en el que a veces se puede distinguir algún folículo linfoide secundario.

Inmunofenotipo: Restricción de cadenas ligeras kappa o lambda. Los plasmocitos y células linfoplasmocitoides expresan CD79a.

3. Linfoma de células del manto

Es raro que es tipo de linfoma se desarrolle de forma inicial en la piel pero es capaz de afectar al 17% de los pacientes en estadio IV (71) en forma de pápulas, nódulos y placas que para algunos tumores tiene un curso crónico (72) y para otros son indicadores de mal pronóstico (73).

Histología: Se observa un infiltrado nodular de composición citológica homogénea en el que se identifican células linfoides pequeñas o medianas que poseen una cromatina dispersa, citoplasma escaso y pálido y nucleólos poco aparentes (62).

Inmunofenotipo: El fenotipo es característico y se puede comprobar mediante la expresión de CD5+, CD20+, CD22+, CD43+, CD23-, CD10+/- . Las cadenas lambda se expresan con mayor frecuencia que las kappa. La positividad de CD5 es un marcador útil para diferenciar entre el linfoma de células del manto y el de zona marginal o folicular (74).

Estudios genéticos: Los linfomas ganglionares de células del manto muestran una translocación cromosómica t(11;14). El gen bcl-1/Prad-1 que está en el cromosoma 11q13 es traslocado al cromosoma 14q32 que es el gen de la cadena pesada de inmunoglobulina por lo que hay sobreexpresión de la cíclica D1 (75). Mediante el análisis de Northern prácticamente todos los linfomas de células del manto han tenido expresión de Prad-1 (74). Sin embargo no se ha publicado datos en cuanto a la translocación de bcl-1 en estos linfomas cutáneos primarios.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DEL LINFOMA HODGKIN

El linfoma Hodgkin es un linfoma maligno que se caracteriza por la presencia de células neoplásicas de Reed-Sternberg asociadas con diferentes patrones de células reactivas. Los estudios recientes han demostrado que la mayor parte de estas neoplasias se originan de linfocitos B del centro germinal, lo que sugiere que más del 90% de los casos de linfoma Hodgkin representan variantes de linfomas de células B. Aunque su etiología es desconocida, se ha sugerido una posible relación con la infección por VEB, ya que se ha descrito de forma frecuente la presencia de genoma viral en las células tumorales.

Clinica: La afectación cutánea secundaria a un linfoma Hodgkin ganglionar es poco común (0.5-7.5%) y casi en la totalidad de los casos se produce sólo como manifestación tardía de un linfoma Hodgkin sistémico en estadios avanzados. Esta proporción es más alta en los pacientes inmunosuprimidos y se puede desarrollar afectación extraganglionar del linfoma de Hodgkin en el 60% de los pacientes infectados por VIH (76). Aunque se han descrito casos de linfoma Hodgkin cutáneo primario, en la actualidad no está claro si en realidad se tratan de linfomas anaplásicos de células grandes o papulosis linfomatoideas (77).

Se ha sugerido que esta afectación cutánea estaría producida por una extensión retrograda a través de los vasos linfáticos obstruidos (78), por extensión directa desde ganglios linfáticos superficiales o bien por diseminación hematógena (79). Se presentan como pápulas, nódulos o tumores múltiples localizados en las áreas de extensión directa desde los ganglios linfáticos afectados, aunque pueden existir siembras a distancia. Estas lesiones son más frecuentes a nivel del tronco, aunque pueden aparecer en cualquier zona. La ulceración es inusual (80).

Se ha descrito una variedad de erupciones cutáneas asociadas al linfoma de Hodgkin y que incluyen eritema nodoso, cambios ictiosiformes, síndrome de Bazex, eritema anular centrífugo, síndrome de la piel laxa granulomatosa, prurigo nodular y mucinosis folicular. En algunos casos sólo se observan erupciones inespecíficas eritematosas, urticariales, vesiculosas o ampollosas que se han explicado como parte de un síndrome paraneoplásico secundario a la liberación de citoquinas por parte de las células de Reed-Sternberg (81).

Histología: El estudio dermatopatológico muestra los signos típicos de un linfoma de Hodgkin con la presencia de células de Reed-Sternberg en el seno de un infiltrado formado por linfocitos pequeños, histiocitos, eosinófilos y células plasmáticas. La célula de Reed-Sternberg es una célula neoplásica de entre 15 y 45 µm de diámetro, núcleo grande multilobulado, nucleolo prominente y citoplasma amplio y eosinófilo. En ocasiones es binucleada lo que le da el típico aspecto en *ojos de lechuza*. En los casos de afectación ganglionar las células de Reed-Sternberg pueden estar ausentes de las lesiones cutáneas y no es posible aplicar la clasificación en los subtipos histopatológicos reconocidos en la clasificación de los tumores linfoides de la WHO (82). El diagnóstico diferencial hay que realizarlo con aquellas entidades en las que también se pueden observar células de Reed-Sternberg como la mayor parte de las papulosis linfomatoideas y el linfoma anaplásico de células grandes.

Inmunofenotipo: En la mayor parte de los casos son linfocitos CD30+, CD15+, aunque se han descrito casos con CD15-. Los linfocitos pequeños del infiltrado reactivo son tanto células B como células T (83). No hay datos moleculares de las lesiones cutáneas de linfoma de Hodgkin.

BIBLIOGRAFÍA

1. Santucci M. Cutaneous B-cell lymphoma. *J Hematol* 2003;88:18-20.
2. Santucci M, Pimpinelli N, Arganini L. Primary cutaneous B-cell lymphoma: A unique type of low-grade lymphoma. Clinicopathologic and immunologic study of 83 cases. *Cancer* 1991;67:2311-2326.
3. Marzano AV, Berti E, Alessi E. Primary cutaneous B-cell lymphoma with a dermatomal distribution. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:884-886.
4. Andrès P, Lepagney ML, Bureau B, Litoux P, Dréno B. Primary cutaneous lymphomas: a study of 37 cases. *Int J Dermatol* 1997;36:582-586.
5. Koepfel MC, Grego F, Andrac L, Berbis P. Primary cutaneous large B-cell lymphoma of the legs and malignant melanoma: coincidence or association? *Br J Dermatol* 1998;139:751-752.
6. Viraben R, Brousset P, Lamant L. Cutaneous B-cell lymphoma associated with angioimmunoblastic lymphadenopathy. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:992-994.
7. Magro CM, Crowson AN, Harrist TJ. Atypical lymphoid infiltrates arising in cutaneous lesions of connective tissue disease. *Am J Dermatopathol* 1997;19:446-455.
8. Child FJ, Woollons A, Price ML, Calonje E, Russell-Jones R. Multiple cutaneous immunocytoma with secondary anetoderma: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2000;143:165-170.
9. Chui CT, Hoppe RT, Kohler S, Kim YH. Epidermotropic cutaneous B-cell lymphoma mimicking mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:271-274.
10. Slater DN. B-cell epidermotropism in cutaneous lymphoma. *Am J Dermatopathol* 1998;20:434.
11. Duncan LM. Cutaneous lymphoma. Understanding the new classification schemes. *Dermatol Clin* 1999;17:569-592.
12. Sanguenza OP, Yadav S, White CR, Brazier RM. Evolution of B-cell lymphoma from pseudolymphoma. A multidisciplinary approach using histology, immunohistochemistry and Southern blot analysis. *Am J Dermatopathol* 1992;14:408-415.
13. Cerroni L, Minkus G, Pütz B, Höfler H, Kerl H. Laser beam microdissection in the diagnosis of cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 1997;136:743-746.
14. Wood GS, Salvekar A, Schaffer J, Crooks CF, Henghold W, Fivenson DP, Kim YH, Smoller BR. Evidence against a role for human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in the pathogenesis of American Cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1996;107:301-307.
15. Grønbæk K, Møller PH, Nedergaard T, Thomsen K, Baadsgaard O, Hou-Jensen K, Zeuthen J, Goldberg P, Ralfkiær E. Primary cutaneous B-cell lymphoma: a clinical, histological, phenotypic and genotypic study of 21 cases. *Br J Dermatol* 2000;142:913-923.
16. Berti E, Marzano AV, Decleva I, Bestetti G, Pizzuto M, Poirel L, Capra M, Parravicini C, Corbellino M. Simultaneous onset of primary cutaneous B-cell lymphoma and human herpesvirus 8-associated Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol* 1997;136:924-929.

17. Arvanitakis L, Geras-Raaka E, Varma A, Gershengorn MC, Cesarman E. Human herpesvirus KSHV encodes a constitutively active G-protein-coupled receptor linked to cell proliferation. *Nature* 1997;385:347-350.
18. Murphy PM. Pirated genes in Kaposi's sarcoma. *Nature* 1997;385:296-298.
19. Zöchling N, Pütz B, Wolf P, Kerl H, Cerroni L. Human herpesvirus 8-specific DNA sequences in primary cutaneous B-cell lymphomas. *Arch Dermatol* 1998;134:246-247.
20. Kikuchi A, Anzai H, Kosuge H, Naka W, Nishikawa T. Aggressive B-cell lymphoma induced by Epstein-Barr virus infection in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 1997;136:124-128.
21. Rijlaarsdam JU, van der Putte SCJ, Berti E, Kerl H, Rieger E, Toonstra J, Geerts ML, Meijer CJLM, Willemze R. Cutaneous immunocytomas: A clinicopathologic study of 26 cases. *Histopathology* 1993;23:2080-2085.
22. Mattia AR, Ferry JA, Harris NL. Breast lymphoma. A B-cell spectrum including the low grade B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *Am J Surg Pathol* 1993;17:574-487.
23. Gianotti B, Santucci M. Skin-associated lymphoid tissue (SALT)-related B-cell lymphoma (primary cutaneous B-cell lymphoma). A concept and a clinico-pathologic entity. *Arch Dermatol* 1993;129:353-355.
24. Bailey EM, Harris NL, Ferry JA. Cutaneous B-cell lymphoma at the Massachusetts General Hospital, 1972-1994. *Lab Invest* 1996;74:39A.
25. Garbe C, Stein H, Dienemann D, Orfanos CE. *Borrelia burgdorferi* associated cutaneous B cell lymphoma: clinical and immunohistologic characterization of four cases. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:584-590.
26. Kütting B, Bonsmann G, Metzke D, Luger TA, Cerroni L. *Borrelia burgdorferi*-associated primary cutaneous B cell lymphoma: complete clearing of skin lesions after antibiotic pulse therapy or intralesional injection of interferon alfa-2a. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:311-314.
27. de la Fouchardière A, Balme B, Chouvet B, Sebban C, Perrot H, Claudy A, Bryon PA, Coiffier B, Berger F. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a report of 9 cases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:181-188.
28. Bailey EM, Ferry JA, Harris NL, Mihm MC, Jacobson JO, Duncan LM. Marginal zone lymphoma (low grade B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type) of skin and subcutaneous tissue. *Am J Surg Pathol* 1996;8:1011-1123.
29. Harris NL. Extranodal lymphoid infiltrates and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). A unifying concept. *Am J Surg Pathol* 1991;15:879-884.
30. Servitje Bedate O. Linfomas cutáneos primarios de células B. Concepto, características clínico-patológicas y clasificación. *Monogr Dermatol* 2001;14:163-168.
31. LeBoit PE, McNutt NS, Reed J, Jacobson M, Weiss LM. Primary cutaneous immunocytoma. *Am J Surg Pathol* 1994;18:969-978.

32. Cerroni L, Signoretti S, Hofler G, Annessi G, Pütz B, Lackinger E, Metzger D, Giannetti A, Kerl H. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. A recently described entity of low grade malignant cutaneous B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1307-1315.
33. Brynes RK, Almaguer PD, Leathery KE, McCourty A, Arber DA, Medeiros LJ, Nathwani BN. Numerical cytogenetic abnormalities of chromosomes 3, 7, and 12 in marginal zone B-cell lymphomas. *Mod Pathol* 1996;9:995-1000.
34. Auer IA, Gascoyne RD, Connors JM, Cotter FE, Greiner TC, Sanger WG, Horsman DE. t(11;18)(q21;q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. *Ann Oncol* 1997;8:879-885.
35. Berti E, Alessi E, Caputo R, Gianotti R, Delia D, Vezzoni P. Reticulohistiocytoma of the dorsum. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:259-272.
36. Willemze R, Beljaards RC, Rijlaarsdam JU. Classification of primary cutaneous large cell lymphomas. *Dermatol Clin* 1994;12:361-373.
37. Willemze R, Meijer CJLM, Sentis HJ, Scheffer E, van Vloten WA, Toonstra J, van der Putte SCJ. Primary cutaneous large cell lymphomas of follicular center cell origin. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:518-526.
38. García CF, Weiss LM, Warnke RA, Wood GS. Cutaneous follicular lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1986;10:454-463.
39. Nagatani T, Miyazawa M, Matsuzaki T, Hayakawa H, Iemoto G, Kim ST, Baba N, Aihara M, Miyamoto H, Nakajima H. Cutaneous B-cell lymphoma—a clinical, pathological and immunohistochemical study. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:530-536.
40. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, Diaz Perez JL, Geerts ML, Goos M, Knobler R, Ralfkiaer E, Santucci M, Smith N, Wechsler J, van Vloten WA, Meijer CJ. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. A proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997;90:354-371.
41. Vermeer MH, Geelen FA, van Haselen C, van Voorst Vader PC, Geerts ML, van Vloten WA, Willemze R. Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group. *Arch Dermatol* 1996;132:1304-1308.
42. Kazakov DV, Burg G, Dummer R, Palmedo G, Müller B, Kempf W. Primary subcutaneous follicular centre cell lymphoma with involvement of the galea: a case report and short review of the literature. *Br J Dermatol* 2002;146:663-666.
43. Gronbaek K, Moller P, Nedergaard T, Thomsen K, Baadsgaard O, Hou-Jensen K, Zeuthen J, Guldberg P, Ralfkiaer E. Primary cutaneous B-cell lymphoma. A clinical, histological, phenotypic and genotypic study of 21 cases. *Br J Dermatol* 2000;141:913-923.
44. Mann RB. Follicular lymphomas. In Jaffe ES (ed). *Surgical pathology of the lymph nodes and related organs*. WB Saunders, Philadelphia, 1995:252-260.
45. Triscott JA, Ritter JH, Swanson PE, Wick MR. Immunoreactivity for bcl-2 protein in cutaneous lymphomas and pseudolymphomas. *J Cutan Pathol* 1995;22:2.

46. Beljaards RC, van Beek P, Willemze R. Relation between expression of adhesion molecules and clinical behavior in cutaneous follicle center cell lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:34-40.
47. Rijlaarsdam JU, Bakels V, van Ostveen JW, Gordijn RJ, Geerts ML, Meijer CJ, Willemze R. Demonstration of clonal immunoglobulin gene rearrangements in cutaneous B-cell lymphomas and pseudo-B-cell lymphomas. Differential diagnostic and pathogenetic aspects. *J Invest Dermatol* 1992;99:749-754.
48. Baldassano MF, Harris NL, Ferry JA. The presence of MAdCAM-1 in cutaneous endothelium and $\alpha 4\beta 7$ expression by Marginal Zone Lymphoma (MZL) suggest that MZL of the skin and gastrointestinal tract may be related tumors. *J Cutan Pathol* 1998;25:487.
49. Servitje Bedate O. Linfomas cutáneos primarios de células B. Concepto, características clínico-patológicas y clasificación. *Monogr Dermatol* 2001;14:163-168.
50. Geelen FA, Vermeer MH, Meijer CJ, Van der Putte SC, Kerkhof E, Kluin PM, Willemze R. bcl-2 protein expression in primary cutaneous large B-cell lymphoma is site-related. *J Clin Oncol* 1998;16:2080-2085.
51. Chang A, Zic JA, Boyd AS. Intravascular large cell lymphoma. A patient with asymptomatic purpuric patches and a chronic clinical course. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:318-321.
52. DiGuseppe JA, Nelson WG, Seifer EJ, Boitnott JK, Mann RB. Intravascular lymphomatosis. A clinicopathologic study of 10 cases and assessment of response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:2573-2579.
53. Berger TG, Dawson NA. Angioendotheliomatosis. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18:407.
54. Erös N, Károlyi Z, Kovács A, Takács I, Radványi G, Kelényi G. Intravascular B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:S260-S262.
55. Wick MR, Mills SE. Intravascular lymphomatosis. Clinicopathologic features and differential diagnosis. *Semin Diagnost Pathol* 1991;8:1304-1308.
56. Perniciaro C, Winkelmann RK, Daoud MS, Su WP. Malignant angioendotheliomatosis is an angiotropic intravascular lymphoma. *Am J Dermatopathol* 1995;17:242-248.
57. Sander CA, Kaudewitz P, Kutzner H, Simon M, Schirren CG, Sioutos N, Cossman J, Plewig G, Kind P, Jaffe ES. T-cell-rich B-cell lymphoma presenting in skin. *J Cutan Pathol* 1996;23:101.
58. Torne R, Su WPD, Winkelmann RK, Kerl H. Clinico-pathologic study of cutaneous plasmacytoma. *Int J Dermatol* 1990;29:562-566.
59. Tuting T, Bork K. Primary plasmacytoma of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:386-390.
60. Allbritton JJ, Horn TD. Cutaneous lymphoplasmacytic lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:820-824.
61. Chang YT, Wong CK. Primary cutaneous plasmacytomas. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:177-180.

62. Harris NL, Jaffe E, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf Peeters C, Falini B, Gatter KC. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
63. Isaacson PG, Norton AJ. General features of extranodal lymphoma. In: *Extranodal lymphomas*. Churchill Livingstone ed., Edinburgh, 1994:2-172.
64. Sander CA, Medeiros JL, Abruzzo LV, Horak ID, Jaffe ES. Lymphoblastic lymphoma presenting in cutaneous sites. A clinicopathologic analysis of six cases. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:1023-1031.
65. Medeiros LJ, Bagg A, Cossman J. Molecular genetics in the diagnosis and classification of lymphoid neoplasms. In: Jaffe ES (ed). *Surgical pathology of the lymph nodes and related organs*. WB Saunders, Philadelphia, 1995:52-60.
66. Su WP, Bruechner SA, Li C-Y. Clinicopathologic correlations in leukemia cutis. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:121-128.
67. Cerroni L, Zenahlik P, Kerl H. Specific cutaneous infiltrates of B-cell chronic lymphocytic leukemia arising at the site of herpes zoster and herpes simplex scars. *Cancer* 1995;76:26-31.
68. Sander CA, Flaig MJ. Morphologic spectrum of cutaneous B-cell lymphoma. *Dermatol Clin* 1999;17:593-599. (68)
69. Sander CA, Kind P, Kaudewitz P, Raffeld M, Jaffe ES. The Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm (REAL). A new perspective for the classification of cutaneous lymphomas. *J Cutan Pathol* 1997;24:329-341.
70. Rijlaarsdam JU, van der Putte SCJ, Berti E, Kerl H, Rieger E, Toonstra J, Geerts ML, Meijer CJ, Willemze R. Cutaneous immunocytomas. A clinicopathologic study of 26 cases. *Histopathology* 1993;23:117-125.
71. Ellison DJ, Turner RR, van Antwerp R, Martin SE, Nathwani BN. High-grade mantle zone lymphoma. *Cancer* 1987;60:2717-2720.
72. Bertero M, Novelli M, Fierro MT, Bernengo MG. Mantle zone lymphoma. An immunohistologic study of skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:23-30.
73. Geerts ML, Busschots AM. Mantle-cell lymphomas of the skin. *Dermatol Clin* 1994;12:409-417.
74. Pimpinelli N, Santucci M, Bosi A, Moretti S, Vallecchi C, Messori A, Giannotti B. Primary cutaneous follicular center-cell lymphoma - a lympho-proliferative disease with favorable prognosis. *Clin Exp Dermatol* 1989;14:12-19.
75. Raffeld M, Jaffe ES. Bcl-1, t(11;14), and mantle cell derived neoplasm. *Blood* 1991;78:259-263.
76. Shaw MT, Jacobs SR. Cutaneous Hodgkin's disease in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Cancer* 1989;64:2585-2587.
77. White RM, Patterson JW. Cutaneous involvement in Hodgkin's disease. *Cancer* 1985;55:1136-1145.

78. Cerroni L, Beham-Schmid C, Kerl H. Cutaneous Hodgkin's disease: an immunohistochemical analysis. *J Cutan Pathol* 1995;22:229-235.
79. Guitart J, Fretzin D. Skin as the primary site of Hodgkin's disease and review of its relationship with non-Hodgkin lymphoma. *Am J Dermatopathol* 1998;20:218-222.
80. Tassies D, Sierra J, Monserrat E, Marti R, Estrach T, Rozman C. Specific cutaneous involvement in Hodgkin's disease. *Hematol Oncol* 1992;10:75-79.
81. Kadin ME, Kempf W, Burg G. Cutaneous manifestations of Hodgkin lymphoma. En: Burg G, Kempf W (eds). *Cutaneous Lymphomas*. Taylor & Francis: New Cork (USA), 2005:311-315.
82. Cerroni L, Gatter K, Kerl H. An illustrated guide to Skin Lymphoma (2th ed). Blackwell Pub: Oxford, 2004:141-143.
83. Moretti S, Pimpinelli N, Di Lollo S, Vallecchi c, Bosi A. *In situ* immunologic characterization of cutaneous involvement in Hodgkin's disease. *Cancer* 1989;63:661-666.

7. MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LAS LEUCEMIAS

CONDE CALVO MT
Clínica V San Sebastián. Bilbao

INTRODUCCIÓN

Las leucemias son el resultado de la transformación y expansión clonal de células progenitoras anormales en la médula ósea o en el timo. Incluyen un grupo muy heterogéneo de neoplasias con etiología, tipo celular clonogénico, anomalías citogenéticas y moleculares, rasgos clínicos y respuestas terapéuticas muy diversas. Según el linaje de las células proliferantes y en relación con la progresión de la enfermedad, las leucemias se dividen en mieloides y linfoides, agudas y crónicas, además de otro grupo minoritario de leucemias bifenotípicas que presentan un fenotipo mixto o mielo-linfoide. La distinción entre ellas es muy importante en relación con el pronóstico y la terapéutica (1).

EPIDEMIOLOGÍA

Cada uno de los múltiples tipos de leucemias que existe, tiene sus propias características epidemiológicas. Así la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es característica en la infancia; la leucemia mielocítica aguda (LMA) y la mielocítica crónica (LMC) son significativamente típicas de la edad adulta, mientras que la leucemia linfocítica crónica (LLC) y la de células peludas (LCP) son más comunes en los pacientes de edad avanzada. La leucemia representa un 2,5% de los procesos malignos en USA y el 3,5% de las muertes por cáncer (2). En este caso, hay que señalar que los hombres están afectados con mayor frecuencia que las mujeres. La leucemia congénita (LC), que es uno de los procesos malignos más habituales en la infancia, es responsable del 40% de las muertes infantiles (3) y la LMC juvenil del 1-2% de las mismas (4).

ETIOPATOGENIA

Algunos tipos de leucemia se han asociado con anomalías cromosómicas específicas. Así el cromosoma Filadelfia es el rasgo característico de la LMC y representa la translocación entre el cromosoma 9 y el 22 [t(9:22)]. En la LMA-M5 se ha descrito la translocación t (9,11) (p. 22; q. 25) (5). El 95% de los pacientes con leucemia promielocítica tiene una t (15:17). La variante mielomonocítica aguda asociada con la inversión del cromosoma 16 tiene un pronóstico más favorable. En la LLA y en la LMA hay una variedad de anomalías cromosómicas no aleatorias.

Se ha descrito un aumento en la incidencia de leucemias en pacientes tratados de una histiocitosis de células de Langerhans. Veinte de veintinueve casos descritos de LLA o leucemia no linfoblástica aguda (LNLA), aparecieron después del tratamiento de la histiocitosis que consistió en radioterapia, quimioterapia o ambas (6). Esto ha hecho sospechar que en este grupo de pacientes la leucemia fue secundaria al tratamiento de la histiocitosis (7)(8). La asociación de xantogranulomas juveniles con neurofibromatosis tipo I ha sido observada en muchos pacientes. Los niños con este tipo de asociación tienen de 20-32 veces más riesgo de padecer una LMC juvenil que los pacientes en los que sólo se observa una neurofibromatosis tipo I sin xantogranuloma juvenil (4)(7), no obstante, también han sido descritos numerosos casos (9). Aunque en la infancia los pacientes con Síndrome de Down pueden desarrollar una reacción leucemioide que desaparece de manera espontánea, tienen mayor riesgo de padecer mielodisplasia o leucemias (10-12). Se han presentado casos de leucemia aguda, estados preleucémicos así como la transformación de una mielodisplasia a una LMA fatal después de tratamientos con PUVA (13).

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LAS LEUCEMIAS

1. Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA)

Se caracteriza por la acumulación de células inmaduras clonales de estirpe mieloide, por el aumento de la proliferación y la disminución de la diferenciación, así como por una inadecuada producción de células maduras. El frotis de sangre periférica muestra anemia normocítica, normocrómica, neutropenia y trombopenia, con o sin leucocitosis y en ocasiones marcadas dismorfias celulares. Se suelen observar células blásticas y a veces células rojas nucleadas. En la médula ósea aparecen de un 20-30% de células blásticas con más de un 3% de ellas mieloperoxidasa positivas.

El examen morfológico detallado del frotis de la sangre periférica y de la médula ósea permite realizar el diagnóstico de algunos tipos. En otros casos el diagnóstico definitivo de mieloide se debe establecer por la combinación de estudios inmunológicos, citogenéticos y moleculares. La LMA es una enfermedad heterogénea producida por diversos mecanismos patogénéticos. Morfológicamente esta heterogeneidad se manifiesta por la variabilidad en el

grado de compromiso y diferenciación del linaje celular y se emplea para definir subgrupos morfológicos específicos. La clasificación basada exclusivamente en criterios citológicos y citoquímicos permite el reconocimiento de la mayoría de los tipos de LMA:

a. LMA-M0 (mínimamente diferenciada)

Morfológicamente las células blásticas son de tamaño mediano-grande, relación núcleo-citoplasmática intermedia o elevada con uno o varios nucleolos, citoplasma claro o ligeramente basófilo, desprovisto de gránulos azurófilos y de cuerpos de Auer. El diagnóstico en estos casos no se puede hacer únicamente por las características morfológicas y citoquímicas. La naturaleza mieloide se debe establecer por la demostración de gránulos MPO positivos, a nivel ultraestructural o inmunocitoquímico o bien por la expresión de al menos uno de los antígenos específicos de la serie mieloide y la negatividad de los marcadores linfoides específicos. Las MPO, el NSB y las CAE (clorocetato esterasa) son negativos o presenta positividad en menos del 3% de las células.

b. LMA-M1 (sin maduración)

Se caracteriza por un porcentaje de mieloblastos en la médula ósea igual o superior al 90% de las células no eritroides. Poseen un núcleo redondo de contorno regular con una cromatina finamente distribuida con uno o varios nucleolos muy visibles. El citoplasma es escaso, claro o ligeramente basófilo, agranular en los mieloblastos tipo I o con escasos y finos gránulos azurófilos en los de tipo II. Menos del 10% de las células medulares no eritroides muestran rasgos de maduración granulocítica y monocítica, por lo que el cuadro citológico es extraordinariamente monomorfo.

Desde el punto de vista citoquímico presentan positividad frente a MPO y NSB siempre superior al 3% de las células. Las CAE son muy positivas en la granulopoyesis neutrófila a partir del estadio de promielocito y son negativas en los mieloblastos.

c. LMA-M2 (con maduración)

Cursa con una evidente maduración granulocítica, de promielocitos a polinucleares neutrófilos, en un porcentaje superior al 10% y de precursores monocíticos y monocitos inferiores al 20% de las células no eritroides. Las células blásticas en la médula ósea son superiores al 20-30% e inferiores al 89% y tienen mayor presencia de cuerpos de Auer y de gránulos azurófilos que en la variedad M1. Existe un predominio de blastos y se puede encontrar una población importante de neutrófilos maduros con marcadas alteraciones en el citoplasma. Las células blásticas presentan MPO y NSB de intensa positividad.

d. LMA-M3 (promielocítica)

Representa una parada madurativa a nivel del promielocito. Es muy heterogénea desde el punto de vista morfológico. Se han descrito 2 subtipos: La M3 clásica hipergranular y la M3 variante microgranular. La M3 clásica es la forma más frecuente y puede ser diagnosticada de manera exclusiva por las características morfológicas. En la sangre periférica siempre se acompaña de una marcada leucopenia, en contraste con la intensa hiperplasia de la médula ósea con predominio de promielocitos anormales. Una porción variable de estas células contiene de forma constante cuerpos de Auer entrelazados o en forma de haces (faggot-cells). La M3 variante (M3v) cursa con leucocitosis. Ambos tipos son de intensa positividad a MPO, NSB y CAE.

e. LMA-M4 (mielomonocítica)

En este tipo coincide la proliferación de dos líneas celulares: la granulocítica y la monocítica, que muestran diferentes grados de maduración en ambas series. Para establecer el diagnóstico el porcentaje de blastos en la médula ósea debe ser igual o mayor al 30% de las células no eritroides y tanto el componente granulocítico como el monocítico debe ser igual o mayor al 20%. En la sangre periférica debe ser igual o mayor a $5 \times 10^9/L$. El componente granulocítico incluye desde el mieloblasto al neutrófilo polinuclear y el componente monocítico a monoblastos, promonocitos y monocitos. Evidencian un patrón citoquímico mixto (granulocítico-monocítico) con MPO, NSB, CAE, ANAE y ANBE positivos. Resulta de gran utilidad realizar una doble tinción en la misma preparación de CAE para la población granulocítica y de ANAE, ANBE para la monocítica.

f. LMA-M5 (monocítica)

El componente proliferativo corresponde a la estirpe monocitaria. Se distinguen dos tipos:

- *M5a (monoblástica)*. Se presenta con células blásticas poco diferenciadas, con monoblastos poco diferenciados en un porcentaje igual o mayor al 80% del componente monocítico de la médula ósea y con limitada evidencia de maduración a promonocitos y monocitos. Los monoblastos manifiestan grados variables de positividad frente a los ANAE y ANBE y un 20-25% son débilmente positivos o negativos. En cambio la MPO y NSB son negativos.
- *M5b (monocítica)*. El número de mieloblastos y monoblastos puede ser inferior del 10-15%. Predominan los promonocitos y monocitos y las células de la M5b son positivas frente a los ANAE y ANBE.

g. LMA-M6 (eritroide)

Se han establecido dos clases:

- *LMA-M6 (eritroleucemia)*. Se caracteriza por una proliferación mixta de las series eritroblástica y granulocítica. Para establecer el diagnóstico se necesita un porcentaje superior al 50% de precursores eritroides de todos los elementos nucleados de la médula ósea y un 30% de blastos de células no eritroides. Las células blásticas corresponden a mieloblastos tipo I y II.
- *LMA-M6 (eritroide pura)*. Corresponde a células de estirpe eritroide en estadios precoces.

h. LMA-M7 (megacarioblástica)

Se acompaña de intensa fibrosis medular. El recuento de leucocitos suele ser bajo con escasos blastos circulantes, plaquetas muy dismórficas y micromegacariocitos circulantes. La población blástica proliferativa es de la línea megacariocítica muy inmadura (promegacarioblasto o megacarioblasto) con células muy pleomórficas y difíciles de identificar. El diagnóstico de este tipo requiere técnicas inmunohistoquímicas, citoquímica ultraestructural para la demostración de la peroxidasa de las plaquetas y estudio inmunológico con anticuerpos frente a glucoproteínas de membrana plaquetaria.

2. Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)

Se caracteriza por la proliferación clonal e infiltración tisular de células progenitoras linfoides (linfoblastos). El diagnóstico de este tipo se hace esencialmente por el estudio de médula ósea, que muestra una gran infiltración de células blásticas, siendo en ocasiones extraordinariamente densa.

La clasificación se basa en criterios morfológicos como el tamaño celular, la forma del núcleo, el aspecto de la cromatina, el número y tamaño de los nucleolos, la amplitud y la basofilia del citoplasma, así como en la presencia y en la ausencia de vacuolas.

a. LLA-L1

Se manifiestan linfoblastos homogéneos, uniformes, de pequeño tamaño, núcleo redondeado, cromatina semimadura con uno o ningún nucleolo y citoplasma escaso y agranular.

b. LLA-L2

Se presentan blastos heterogéneos de tamaño variable, contorno nuclear irregular, con 1-2 nucleolos bien visibles y citoplasma amplio y basofilia variable.

c. LLA-L3 (tipo Burkitt)

Es la variedad menos frecuente. Las células blásticas son uniformes, grandes y homogéneas. Muestran un núcleo con cromatina densa, contorno regular y uno o varios nucleolos, citoplasma con basofilia muy intensa y presencia de numerosas vacuolas. La actividad mitótica es elevada. En la nueva clasificación propuesta por la OMS este tipo equivale al linfoma de Burkitt en fase leucémica y deberá ser diagnosticado como tal.

3. Leucemia mieloide crónica (LMC)

La LMC es un síndrome mieloproliferativo clonal con origen en una célula madre hematopoyética pluripotente. La alteración afecta a la serie mieloide, a la monocítica, a la eritroide, a la megacariocítica, a los linfocitos B y a algunos linfocitos T. La característica fundamental de la LMC es la presencia del cromosoma Filadelfia (Ph) por la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 y el oncogén BCR/ABL. El hallazgo hemoperiférico más importante de la LMC es la leucocitosis neutrofilica. La trombocitosis, la basofilia y la disminución de la fosfatasa alcalina granulocítica son rasgos que pueden preceder a las manifestaciones clínicas durante años. El curso evolutivo de la enfermedad es bifásico con un primer periodo prolongado o fase crónica en la que la enfermedad resulta fácilmente controlable y una fase final o crisis blástica que se comporta como una leucemia aguda resistente. Entre ambas fases en algunos pacientes, se intercala un periodo intermedio denominado fase acelerada. La fase crónica se caracteriza desde el punto de vista citológico por la presencia en la sangre periférica de células en todos los estadios de diferenciación granulocítica, desde el mieloblasto al neutrófilo, eosinófilo y basófilo. Los mielocitos y los segmentados son los más numerosos y el porcentaje de mielocitos no supera del 2-3% en los casos en los que se observan. En algunos pacientes se puede hallar una marcada eosinofilia o basofilia con células inmaduras de ambas series. Aunque la eosinofilia es bastante frecuente, carece de la especificidad diagnóstica de la basofilia. Con frecuencia se observan algunos eritroblastos. En la fase crónica inicial los neutrófilos no suelen presentar rasgos de displasia, ni los hematíes alteraciones morfológicas en ausencia de déficit de hierro o mielofibrosis. Las plaquetas, sin embargo, muestran alteraciones como aumento de tamaño, disminución o ausencia de gránulos y vacuolización. De forma aproximada en el 25% de los casos se observan núcleos de megacariocitos o micromegacariocitos circulantes. La médula ósea muestra hiper celularidad con aumento de la serie granulopoyética, disminución de la grasa y en ocasiones mayor número de megacariocitos. La secuencia madurativa de los neutrófilos es normal pero el porcentaje de células inmaduras, promielocitos y mielocitos es mayor que en la sangre periférica. Los megacariocitos se distribuyen de manera uniforme entre las otras células medulares o aparecen agrupadas en nidos y con frecuencia se observan formas pequeñas hipolobuladas. La serie eritroide se encuentra disminuida. En 1/3 de los pacientes se observan histiocitos azul marino y células pseudo-Gaucher. El cuadro hematológico de la fase acelerada se caracteriza por el aumento de leucocitos, basófilos, eosinófilos y blastos. De igual modo se advierte la aparición de anemia, trombopenia y cambios citogenéticos. La crisis

blástica se caracteriza por un porcentaje de blastos más promielocitos en la sangre periférica o en la médula ósea, igual o superior al 20-30% o por la presencia de blastosis focal en la biopsia de médula ósea o en otras localizaciones extramedulares. Puede tener un comienzo brusco con aumento rápido y progresivo de células blásticas con intensa anemia y trombopenia. En un 70% de las células blásticas pueden tener diferenciación mieloides y características morfológicas similares a cualquier tipo de LMA.

4. Leucemia Linfoide Crónica (LLC)

Es un síndrome mieloproliferativo crónico que se caracteriza por una proliferación monoclonal de linfocitos B. El hecho de que las células de la LLC manifiesten una resistencia a la apoptosis espontánea y que la mayoría de ellas se encuentren en la fase G₀ del ciclo celular, hace pensar que esta leucemia es más una enfermedad linfoacumulativa que linfoproliferativa, sobre todo en los estadios iniciales. Lo más significativo es el hallazgo de una leucocitosis con linfocitosis absoluta y persistente. Desde el punto de vista morfológico existen 2 variantes de LLC:

a. *Leucemia linfoide crónica típica*

El 90% de los linfocitos son de pequeño o mediano tamaño, núcleo redondo, cromatina condensada en grumos gruesos separados por zonas claras, sin nucleolo visible. El citoplasma, de contorno regular es muy escaso pero visible, de color azul pálido y agranular. La morfología constituye un rasgo característico de este tipo de leucemia son las sombras de Gumprecht, que aparecen por la rotura mecánica de las células al hacer el frotis y ser los linfocitos anormalmente frágiles. Se observa menos de un 10% de prolinfocitos o linfocitos con núcleos indentados, irregulares y con rasgos linfoplasmocitoides.

b. *Leucemia linfoide crónica atípica*

Parece estar relacionada con la trisomía 12 y es de peor pronóstico. Constituye el 15% de las LLC y se reconocen 2 subtipos.

- *LLC/leucemia prolinfocítica*. Tiene un número de prolinfocitos mayor de un 10% y menor de un 55%. Su morfología se caracteriza por ser linfocitos de pequeño tamaño de la LLC típica y células prolinfocitoides grandes y nucleoladas. Se pueden observar algunas células con citoplasma basófilo con uno o dos nucleolos muy evidentes.

- *LLC atípica o forma mixta*. Constituida por células grandes con citoplasma amplio, basófilo y núcleo con uno o dos nucleolos junto a prolinfocitos (superior al 10%) y linfocitos con núcleo indentado o hendido. Para establecer el diagnóstico de este subtipo el porcentaje de células atípicas circulantes debe ser superior al 15% (1).

TABLA 1
MANIFESTACIONES CUTÁNEAS INESPECÍFICAS DE LAS LEUCEMIAS

Lesiones secundarias al fallo medular	Lesiones reactivas o Paraneoplásicas	Lesiones inducidas por el Tratamiento
<p>a. Secundarias a trombopenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Petequias, formación de equimosis y hemorragias en mucosas (ej. Epistaxis) o irregularidades menstruales - Púrpura trombocitopénica <p>b. Secundarios a la anemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Palidez cutánea. <p>c. Secundarios a granulocitopenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Herpes zona-varicela. - Herpes simple. - Infecciones micóticas. - Piodermitis. - Verrugas vulgares. 	<p>a. Prurito.</p> <p>b. Lesiones de mucosa oral.</p> <p>c. Hiperpigmentación.</p> <p>d. Alteraciones inflamatorias.</p> <p style="text-align: center;">(Tabla 2)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Alopecia. - Estomatitis. - Hiperpigmentación. - Eritema acral - Hidradenitis neutrofílica ecrina. - Respuesta. injerto contra huésped - Erupción cutánea por recuperación linfocitaria - Reacciones de hipersensibilidad - Reacciones fototóxicas

CLÍNICA

Los síntomas de presentación suelen ser inespecíficos: fatiga, fiebre, malestar general, pérdida de peso. La afectación inicial del SNC, con cefaleas, vómitos e irritabilidad, es rara. En ocasiones cursa con dolores óseos y articulares sobre todo en la LLA. Los pacientes con leucemia pueden mostrar una amplia variedad de manifestaciones cutáneas. Estas pueden ser lesiones reactivas inespecíficas o específicas resultantes de la infiltración cutánea de células leucémicas (Tabla 1 y 2)(14).

LESIONES CUTÁNEAS INESPECÍFICAS DE LAS LEUCEMIAS

1. Púrpura Trombocitopénica

Es el signo más característico de las leucemias agudas. Afecta a piel y mucosas y frecuentemente es el síntoma de presentación (12)(15).

TABLA 2
ALTERACIONES INFLAMATORIAS ASOCIADAS CON LEUCEMIAS
AGUDAS Y CRÓNICAS (14)

ALTERACIÓN	LEUCEMIA ASOCIADA
Dermatosis neutrofílicas - Síndrome de Sweet - Pioderma gangrenosum (especialmente ampoloso) - Hidradenitis neutrofílica ecrina	- LMA>LMC, Leucemia de células peludas, LNC>LLA, LLC - LMA, LMC, Leucemia de células peludas>LLA, LLC - LLA
Eritemas Reactivos - Reacciones exageradas a picaduras de artrópodos - Eritrodermia	- LLC - LLC (Representan frecuentemente (S. Sezary))
Paniculitis - Poliarteritis nodosa (Síndrome de Sweet) - Otras paniculitis (Síndrome de Sweet con componente profundo)	- LMA, LMC, LMMC - Leucemia de células peludas, LMA, LMMC
Vasculitis - Poliarteritis nodosa - Vasculitis (de pequeños vasos y leucocitoclástica) - Eritema elevatum diutinum	- Leucemia de células peludas>LMMC - Leucemia de células peludas, LLC>LMMA - Leucemia de células peludas, LLC
Otros - Eritema multiforme - Urticaria - Pénfigo paraneoplásico - Eczema recalcitrante del adulto - Isquemia acral con lividez	- LLC - LLC, leucemia de células peludas - LLC - LLC (células T) - LLMC (leucostasis). Síndrome hiperleucocitosis

2. Prurito

Según Fitzpatrick (16) el prurito generalizado es una de las manifestaciones cutáneas más frecuentes de la leucemia, con toda probabilidad la 2ª después de la púrpura. De igual forma se ha descrito prurito acuagénico en los síndromes mielodisplásicos. Por lo común es menos severo que el prurito asociado a los linfomas. Sin embargo según Bolognia (17) sólo un 5% de los pacientes con leucemia experimentan prurito generalizado y se asocia con la LLC. Aunque el prurito puede anteceder al diagnóstico de la leucemia, por lo general es un signo

de enfermedad avanzada. La severidad del mismo va a menudo paralela a la evolución de la enfermedad. El prurito severo se asocia con un mal pronóstico.

3. Herpes Zoster - Varicela

En la LL y en los pacientes con tratamiento inmunosupresor o citotóxico aumenta notablemente la incidencia de herpes zoster y de las complicaciones del mismo, así como su diseminación. Las lesiones necróticas y con cicatrices son frecuentes en estos pacientes. Se puede manifestar además de la diseminación cutánea que representa un 25-50% de los casos, mediante la diseminación visceral fatal, en particular en hígado, en pulmón y en cerebro, que aparece en un 10% de los pacientes con diseminación cutánea. La incidencia y severidad también aumenta sobre todo en los receptores de trasplante de médula ósea (18). El 20-40% de los mismos desarrollan herpes zoster dentro del año del trasplante. Es habitual la infección diseminada a menudo sin un foco cutáneo reconocible, así como lo son la neuralgia postherpética, la cicatrización anormal y la sobreinfección bacteriana. El tratamiento se realiza con aciclovir, valaciclovir, fanciclovir o brivudina.

4. Lesiones en la mucosa oral

Existen múltiples manifestaciones asociadas a la leucemia o a su tratamiento. Las ulceraciones de la mucosa constituyen un rasgo prominente sobre todo en las leucemias agudas y mielodisplasias. Pueden ser únicas o múltiples, redondas u ovales y están enrojecidas. Afectan a encías y otras áreas por lo general traumatizadas, como lateral de lengua y la mucosa oral. También puede aparecer sensación de quemazón, hemorragias gingivales espontáneas, palidez de la mucosa, inflamación de las encías, petequias y equimosis. Las infecciones por *Candida albicans* y por bacterias Gram negativas incluyendo *Pseudomonas*, *Escherichia Coli*, *Proteus*, *Klebsiella* y *Serratia* son usuales y pueden actuar como puerta de entrada para septicemias (19). El herpes simple y las úlceras por herpes virus varicela zoster son de igual modo comunes. Incluso se pueden presentar parestesias sobre todo en el labio inferior, extrusión de los dientes, inflamación dolorosa de la mandíbula y síndrome de Mikulicz (inflamación de la parótida).

En cuanto al tratamiento de las lesiones de la mucosa oral, el estudio microbiológico es esencial. La higiene oral debe ser muy cuidadosa con cepillos de dientes blandos y los enjuagues frecuentes con una solución acuosa al 0,2% de clorhexidina son de gran ayuda. Se pueden emplear de una manera profiláctica aciclovir y nistatina. Los pacientes tratados con fármacos mielotóxicos desarrollan una severa neutropenia que agravan las lesiones de la mucosa oral (2).

5. Dermatitis con eosinofilia

Se distinguen:

- a) Reacciones exageradas a las picaduras de insectos.

- b) Dermatitis eosinofílica asociada a síndromes mieloproliferativos.
- c) Síndrome hipereosinófilo.

a) Reacciones exageradas a las picaduras de insectos

La hipersensibilidad a las picaduras de insectos es un cuadro descrito como una alteración caracterizada por lesiones necróticas en la piel y síntomas generales asociados a la picadura de dichos insectos. Se vincula con LLC, infección crónica por el virus de Epstein Barr y con leucemia linfocítica de células NK (natural killer) (20). Las lesiones cutáneas se localizan en áreas expuestas y consisten no sólo en eritema y ampollas sino que también muestran ulceración y necrosis que se resuelven con cicatriz. Dichas lesiones se acompañan de síntomas generales tales como fiebre y malestar (21)(22). Son pruriginosas en la mayoría de los casos y a veces son dolorosas. La mayor parte de los pacientes relacionan la lesión con la picadura, pero a veces no recuerdan haber tenido contacto con insectos.

El diagnóstico de LLC precede a las lesiones cutáneas en la mayoría de los pacientes y no tiene conexión con la evolución de la enfermedad o la terapéutica, sin embargo en ocasiones la LLC ha sido diagnosticada incluso 10 años después de que el enfermo tuviera una historia de respuesta exagerada a las picaduras de insectos (23). En estos casos un estudio hematológico puede conducir al diagnóstico precoz del proceso.

Desde el punto de vista histológico se observa espongiosis eosinofílica, necrosis de la epidermis, ampollas intraepidérmicas o subepidérmicas, así como un abundante infiltrado de células linfocíticas y eosinófilos. De igual forma pueden manifestar patrones similares a una mucinosis folicular desde el punto de vista histológico (24). En ocasiones se ha descrito la existencia de células leucémicas en el infiltrado, lo que para algunos autores representa una contaminación del DNA de las células leucémicas periféricas (23). La presencia de eosinófilos degranulados en todas las lesiones representa una inusual reacción a las picaduras de insectos en pacientes con procesos linfoproliferativos subyacentes (20). Las lesiones pueden mostrar una mejoría variable al iniciarse la quimioterapia de su leucemia. En el caso de que esto no ocurra el tratamiento de elección son los corticoides aunque en paralelo se utilicen inmunoglobulinas (23).

b) Dermatitis eosinofílica asociada a Síndromes Mieloproliferativos

En los pacientes con LLC se describió un grupo de dermatosis que en un inicio fueron denominadas "reacciones exageradas a las picaduras de artrópodos" ya que clínicamente las lesiones son similares a las picaduras de insectos con una prominente eosinofilia tisular (25). Byrd y col. propusieron el término de "dermatitis eosinofílica" asociada a síndromes mieloproliferativos (26) ya que muchos de los pacientes no recuerdan haber sufrido picaduras, ni el entorno epidemiológico sugiere la presencia de insectos.

Se han descrito vinculados a la LLC de células B en la mayoría de los procesos (27) aunque también existen casos ligados a LMA y a síndromes mielodisplásicos (26). El diagnóstico de

la leucemia precede a la aparición de las lesiones cutáneas la mayoría de las veces, pero en ocasiones antecede al diagnóstico del proceso hematológico (26).

La clínica consiste en lesiones papulonodulares, eritematosas y en alguna circunstancia vesiculosas y ampollas. Tienen una evolución crónica con prurito persistente, son resistentes al tratamiento y tienen tendencia a las recidivas. De igual forma las lesiones cutáneas pueden ir acompañadas de un síndrome gripal con febrícula y malestar general. Se localizan sobre todo en extremidades aunque pueden afectar a toda la superficie cutánea.

En la histología el rasgo más prominente es la marcada eosinofilia en un infiltrado linfocitario que tiene disposición perivascular y perianexial en dermis superficial y media. En el estudio inmunohistoquímico se demuestra un claro predominio de linfocitos T. Hay que establecer el diagnóstico diferencial en especial con la leucemia cutis. Por lo general, la aparición de las lesiones no tiene relación con la evolución del proceso linfoproliferativo, ni con la terapéutica. En cuanto al pronóstico se ha observado que los pacientes que manifiestan esta reacción cutánea muestran un curso rápidamente progresivo y evolucionan a un estadio más avanzado de la enfermedad. El hecho de que las reacciones exageradas a las picaduras de insectos y la dermatosis eosinofílica asociada a síndromes mieloproliferativos muestren una clínica similar y se vinculen, además a los procesos hematológicos, a infecciones por el virus de Epstein-Barr y VIH, ha hecho que algunos autores lo interpreten como el mismo proceso (27). Por el contrario Byrd y col. establecieron una clara diferenciación entre ambos. El primero se observa en pacientes con una historia previa de picadura de insectos que exhiben una respuesta exagerada al antígeno de los insectos, tienen una evolución aguda y una rápida resolución. En el segundo, el curso es crónico y resistente al tratamiento. La patogenia en ambos casos es desconocida. No existe evidencia de proliferación clonal de células T. Células T reactivas pueden producir altos niveles de Interleuquina-5, que estimula la eosinofilia tisular.

c) Síndrome Hipereosinofílico

Se define como un grupo de enfermedades que cursan con eosinofilia en sangre periférica, con afectación multiorgánica, en ausencia de las causas típicas que producen eosinofilia.

Los criterios requeridos para el diagnóstico incluyen:

- Eosinofilia en sangre periférica de al menos 1.500 eosinófilos/ml, por lo menos con 6 meses de evolución.
- Síntomas y signos de afectación multiorgánica.
- Inexistencia de afecciones parasitarias, alérgicas y otros procesos que cursan con eosinofilia.

En consecuencia el diagnóstico se hace por exclusión. Un 90% de los pacientes afectados son varones de mediana edad y en ellos se han observado múltiples alteraciones cromosómicas como translocaciones, deleciones parciales o totales y trisomías del 8,15 y 21. No se conoce el mecanismo patogénico exacto pero se observan en muchos pacientes la evidencia de un

síndrome mieloproliferativo. Las leucemias mieloides se han encontrado con mayor frecuencia. Sin embargo las leucemias a eosinófilos se ven con mucha menos frecuencia. La leucemia se puede diagnosticar de 9 a 12 años después de que se haya hecho el diagnóstico de síndrome hipereosinofílico. La detección del gen del receptor de reordenamiento de las células T confirma la expansión clonal de las mismas. Las células T son posiblemente las células efectoras que causan y mantienen la eosinofilia. Dichas células T producen interleukina-5 (IL-5) que está elevada de forma significativa en el suero de los pacientes con S. hipereosinofílico. La IL-5 produce eosinofilo-poyesis y activación de los eosinófilos. Estos eosinófilos activados liberan con facilidad sus gránulos y son los responsables del daño multiorgánico. Para Bolognia el hecho de que linfomas, leucemias incluyendo la leucemia a eosinófilos y la leucemia mieloide aguda hayan sido diagnosticadas entre 9-12 años después de que el diagnóstico de síndrome hipereosinofílico fuese realizado, apoya la teoría de que el síndrome hipereosinofílico es un síndrome mieloproliferativo y las lesiones cutáneas se pueden considerar específicas de estos síndromes linfo-mieloproliferativos (28). Los síntomas implican fiebre, pérdida de peso, fatiga, malestar general y erupción cutánea. Las lesiones cutáneas aparecen en más de la mitad de los casos y comprenden un amplio espectro que va desde máculas pruriginosas, placas y nódulos en tronco y extremidades, hasta urticaria y angioedema. Los nódulos pueden terminar con ulceraciones. Otras lesiones cutáneas incluyen eritema anular centrifugo, placas purpúricas y livedo reticularis. A veces pueden aparecer erosiones en mucosa orofaríngea y en región anogenital. Dichas lesiones sólo aparecen en las formas más graves del síndrome hipereosinofílico y la mayoría de los pacientes mueren antes de los 2 años después de la aparición de dichas erosiones. La afectación cardíaca incluye fibrosis subendocardial y cardiomiopatía restrictiva. De igual forma lesionan hígado y bazo con desarrollo de una hepatoesplenomegalia, pulmones y riñón. En menor proporción se afecta el sistema nervioso central y el periférico.

La anatomía patológica de las lesiones cutáneas es totalmente inespecífica y varía desde infiltrados perivasculares intersticiales de linfocitos, eosinófilos y en ocasiones neutrófilos. A veces se puede observar cierta espongirosis que se asocia al infiltrado dérmico.

El diagnóstico diferencial se debe establecer con todas las dermatosis que cursan con infiltrado de eosinófilos en la dermis con el Síndrome de Wells y el Síndrome de Churg-Strauss. De igual modo se debe establecer el diagnóstico diferencial de la urticaria y de las infecciones por parásitos, entre otros procesos.

El tratamiento consiste en glucocorticoides que se deben mantener hasta controlar la eosinofilia. Así mismo se ha utilizado hidroxiurea, vincristina e Interferón alfa (29).

6. Pénfigo paraneoplásico

El pénfigo paraneoplásico es un tipo de pénfigo con unos rasgos clínicos, histológicos e inmunológicos particulares. La sintomatología clínica se asocia con signos de pénfigo vulgar, eritema multiforme, penfigoide ampolloso y liquen plano (30). Se vincula en un 29% de los casos a la leucemia linfocítica crónica (31) y por lo general presentan lesiones de predominio mucoso. Desde el punto de vista clínico el rasgo más característico es la manifestación de una

estomatitis recalcitrante e intratable. Lo más habitual es que este sea el primer síntoma de aparición y después del tratamiento es el único que persiste, ya que es extraordinariamente resistente al mismo. La estomatitis consiste en erosiones y ulceraciones que afectan a todas las superficies de la orofaringe y se extiende de una forma característica característicamente hasta el borde rojo labial, con una afectación de más del 30% del total de la mucosa oral (32). La mayoría de los pacientes presentan una conjuntivitis pseudomembranosa severa que puede progresar a la formación de cicatrices y obliteración del fórnices conjuntival. Pueden estar afectadas las mucosas esofágicas, nasofaringea, vaginal, labial y del pene. Las lesiones son polimórficas y pueden aparecer como máculas eritematosas, ampollas flácidas y erosiones similares al pénfigo vulgar. De igual manera pueden ser ampollas tensas, análogas a las del penfigoide ampoloso o lesiones semejantes a las del eritema exudativo multiforme (EEM). La aparición de lesiones similares al EEM en palmas y plantas resulta ser de gran ayuda para diferenciar el pénfigo paraneoplásico del pénfigo vulgar en el que la afectación de palmas y plantas es muy rara (31)(33). En la forma crónica de la enfermedad el aspecto de erupción liquenoide puede predominar sobre las lesiones ampollosas.

En la histología se observa un infiltrado inflamatorio en banda, con necrosis y vacuolización de las células de la basal, así como acantólisis suprabasal y necrosis de los queratinocitos. En las formas crónicas sobresale el infiltrado liquenoide en dermis papilar con acantólisis mínima o ausente pero con exocitosis. En la inmunofluorescencia directa se observan depósitos de IgG y C3 a nivel de la capa basal y en la superficie celular de los queratinocitos. Es frecuente que se encuentren anticuerpos circulantes anti-Dsg3 IgG (antidesmogleína 3) y en algunas ocasiones anti-Dsg1 IgG dependiendo de que las manifestaciones clínicas correspondan al tipo mucoso o al mucocutáneo respectivamente (33). Los anticuerpos antidesmogleína 3 se pueden detectar por ELISA en el 100% de los pacientes con pénfigo paraneoplásico (30) y su expresión es mayor en la mucosa oral que en la epidermis. Así mismo la detección de anticuerpos anti-desmoplaquina 1 y o anti-BPAG-1 en el suero de pacientes con pénfigo parece ser bastante específico de pénfigo paraneoplásico. Algunos pacientes con pénfigo paraneoplásico desarrollan una bronquiolitis obliterante que puede resultar fatal y que conduce a un fallo respiratorio.

El tratamiento se debe comenzar con corticoides a dosis de 1 mg/kg/día de prednisona hasta conseguir la resolución de las lesiones. La dosis se reducirá de forma progresiva durante 6-9 meses, hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 5 mg/día. En los casos resistentes a la terapéutica con corticoides se ha utilizado también micofenolato de mofetilo, azatioprina y ciclosporina (34).

7. Dermatitis neutrofilicas

En los pacientes con procesos hematológicos malignos en especial leucemias mieloblásticas, se pueden observar tres tipos de dermatosis neutrofilicas:

- Síndrome de Sweet.
- Pioderma gangrenoso atípico (ampoloso).
- Hidradenitis neutrofilica ecrina.

✓ *Síndrome de Sweet*

Se trata de una entidad caracterizada por tener una forma de presentación aguda que cursa con fiebre, leucocitosis y placas eritematosas, dolorosas, infiltradas por neutrófilos (35). Se han descrito cuadros asociados a procesos malignos en el 10-20% de los casos, siendo la mayoría de los casos del orden del 85%, cuadros hematológicos y en concreto la LMA de especial prevalencia (28)(35). Por lo general es más frecuente en el sexo femenino (3,7:1) aunque los casos paraneoplásicos presentan una relación de 1:1 (36) por ello en los pacientes varones que presenten un Síndrome de Sweet el riesgo de que sea paraneoplásico es superior (35). También se ha vinculado al tratamiento con ácido all-trans-retinoico que se utiliza en la leucemia promielocítica aguda (37). En los casos de Síndrome de Sweet asociado a procesos hematológicos malignos, el cuadro puede preceder varios años a la alteración hematológica subyacente. De igual forma puede surgir coincidiendo con el diagnóstico de la leucemia o después de dicho diagnóstico. Por lo general la manifestación o la recidiva de un Síndrome de Sweet en el curso de un proceso hematológico empeora de forma notable el pronóstico del proceso subyacente y puede ser indicativo de recidiva tras un periodo de inactividad (38) o progresión de un síndrome mieloproliferativo (36)(37). Existe una marcada tendencia al incremento de la incidencia de neoplasias en los pacientes con Síndrome de Sweet que tienen mayor edad en el momento de la presentación, que van a desarrollar lesiones en las membranas mucosas y experimentan episodios recidivantes de su dermatosis (39). En contraposición con la mayoría de otros procesos paraneoplásicos el Síndrome de Sweet se puede presentar tan precoz en el desarrollo de estos cánceres, que van a permitir instaurar una terapéutica que sea curativa. La clínica se caracteriza por la aparición de lesiones múltiples, dolorosas, formando placas eritematosas, elevadas y bien delimitadas (Fig 1). Se localizan por lo general en regiones distales: cabeza, cuello, brazos y piernas y en particular en dorso de manos y pies. Es raro que se afecte el tronco y en ese caso sólo se observan lesiones en la parte alta del tórax (40). En el caso de Síndrome de Sweet asociado a leucemias las lesiones se distribuyen de una forma generalizada. Estas placas son dolorosas y con sensación de quemazón pero lo típico es que no sean pruriginosas. El tamaño oscila desde pocos centímetros a grandes placas de 10x20 cm. (35). Tienen superficie de aspecto mamelonado con intenso edema que se semeja a pseudovesículas y pseudopústulas, aunque a la palpación se comprueban que son lesiones sólidas. Su coloración oscila del rojo al rojo-azulado, a veces con una zona central decolorada que le da aspecto de diana similar a las lesiones de EEM. En la cara las lesiones pueden adquirir aspecto erisipeloides o simular una celulitis de las órbitas (32). En raras ocasiones las lesiones son vesiculoampollosas, que son las que con más frecuencia se asocian a la leucemia mieloides y progresan con rapidez hacia la ulceración imitando al pioderma gangrenoso. En esta forma las lesiones son únicas o escasas, con distribución asimétrica. Las lesiones papulonodulares localizadas en el tercio inferior de piernas pueden ser similares al eritema nodoso y de hecho algunos pacientes muestra un eritema nodoso asociado (28)(32). En los pacientes con procesos mieloproliferativos o mielodisplásicos el Síndrome de Sweet se puede vincular a otras dermatosis neutrofilicas como pioderma gangrenoso y granuloma facial (41). Es habitual que estos

enfermos presenten fenómeno de patergia y que las lesiones de Síndrome de Sweet aparezcan en zonas previamente traumatizadas, (biopsia, arañazo, colocación de catéteres) o después de la exposición a radiación UV, lo que sugiere un fenómeno de Köebner (35). En los procesos hematológicos las lesiones orales, que son raras en el Síndrome de Sweet, aparecen al principio como pseudopústulas que se ulceran con posterioridad y evolucionan a lesiones aftoides. En el 50% de los pacientes con procesos hematológicos subyacentes no existe ni fiebre ni leucocitosis periférica y un alto porcentaje tienen anemia. Así mismo se pueden desarrollar infiltrados neutrofilicos pulmonares (32).

Desde el punto de vista histológico se caracterizan por un denso infiltrado dérmico de células mononucleares con numerosos neutrófilos, leucocitoclasia y algunos eosinófilos, marcada vasodilatación, edema endotelial, discreta extravasación de hematíes y edema de dermis papilar considerable que por lo común conduce a la formación de vesículas y ampollas (42). El infiltrado tiene una disposición en banda en dermis papilar y perivascular en dermis profunda y tejido celular subcutáneo (Fig 2). La epidermis suele ser normal en el Síndrome de Sweet, pero a veces se puede observar exocitosis, espongirosis y algunas pústulas subcórneas. Así mismo la ausencia de vasculitis, que es uno de los criterios diagnosticos, no es constante en estos casos (41). Aunque por definición en el Síndrome de Sweet el infiltrado dérmico está constituido por neutrófilos maduros, las muestras biópsicas de pacientes con leucemias manifestaban un infiltrado compuesto sobre todo por células mieloides inmaduras y algunos neutrófilos maduros. Al inicio la existencia de células blásticas hace pensar en las típicas lesiones de una leucemia cutis, sin embargo responden al tratamiento con corticoides sin dejar cicatriz y ello sólo ocurre en el Síndrome de Sweet (32). Esto se debe con toda seguridad al fenómeno oncotáctico inflamatorio que consiste en la presencia de células leucémicas localizadas en las lesiones inflamatorias de la piel en los pacientes con leucemia (37)(41).

El tratamiento de elección son los corticoides, prednisona o prednisolona, en dosis inicial de 0'5-1'5 mg/kg/día para ir reduciendo la dosis al cabo de 2-4 semanas. A pesar de la buena respuesta inicial a la terapéutica las recidivas son frecuentes. De igual forma se han utilizado yoduro potásico, colchicina, indometacina, clofacimina, dapsona y ciclosporina (40)(43).

✓ *Pioderma gangrenoso*

Es una dermatosis neutrofilica rara que se asocia en un 15-25% con procesos hematológicos sobre todo con leucemias mieloides (44), aunque también se ha descrito asociado a la leucemia de células peludas (28), síndromes mielodisplásicos (45) y leucemia bifenotípica aguda (46). Las alteraciones tienen un comienzo agudo y se manifiestan como lesiones nodulares papulosas o pustulosas, dolorosas, que con rapidez y ante un mínimo traumatismo evolucionan formando placas elevadas con bordes policíclicos de color rojo-azulado y necrosis central que aumenta de forma activa de tamaño. Las lesiones ulcerosas se rodean de un halo eritematoso brillante. Existe una variedad atípica ampollosa característica de los estados preleucémicos y leucémicos. En estos casos se observan al inicio pápulas de color purpúrico y ampollas hemorrágicas de color gris-azulado que aumentan de tamaño con rapidez. Por

regla general se manifiestan como lesiones solitarias localizadas sobre todo en extremidades inferiores aunque en la forma ampollosa atípica pueden ser lesiones múltiples, recidivantes y localizadas en otras áreas como abdomen, cara y dorso de manos. Se acompañan de fiebre y signos de toxicidad general.

En la dermatopatología destacan lesiones con un denso infiltrado perivascular compuesto sobre todo por neutrófilos y linfocitos, edema endotelial, trombosis de los pequeños vasos y medianos, necrosis y hemorragias. En las lesiones más evolucionadas se observa un infiltrado masivo de polinucleares con formación de abscesos y ulceración. La aparición de formas ampollosas atípicas puede ser el primer signo clínico o la progresión de un proceso hematológico subyacente (45). Marie y col. describieron el caso de un paciente con pioderma gangrenoso en el que una miositis neutrofílica severa fue la primera manifestación de una LMA (44).

El tratamiento de elección son los corticoides, en concreto prednisona 1 mg/kg/día hasta conseguir la remisión del proceso (2 semanas aproximadamente) y a continuación ir reduciendo la dosis de forma progresiva.

✓ *Hidradenitis neutrofílica ecrina*

Descrita al principio asociada a LMA como una reacción adversa al tratamiento con agentes antineoplásicos, aparece, sobre todo en pacientes tratados con citarabina (47). Las lesiones cutáneas se manifiestan como máculas, pápulas y nódulos únicos o múltiples, que por confluencia forman placas eritematosas y edematosas. Son dolorosas y se acompañan de fiebre. Se localizan en cara, cuello, tronco y extremidades. Aparecen 1-2 semanas después del inicio de la quimioterapia y se resuelven de forma espontánea al cabo de 1-4 semanas después de interrumpir el tratamiento (45).

En la histología el rasgo distintivo es la infiltración neutrofílica de las glándulas ecrinas, degeneración vacuolar y necrosis del epitelio secretor, respetando el acrosiringium (48). Existe edema en dermis con infiltrado polimorfo y degeneración mucinosa focal del tejido subcutáneo periglandular (49). En algunas ocasiones se advierte una siringometaplasia (47)(50).

8. Reacción Injerto Contra Huésped

El incremento constante del número de trasplantes de médula ósea en los últimos años ha hecho que la aparición de la EICH sea cada vez más frecuente en las consultas de Dermatología ya que la piel es el primer órgano implicado. Se trata de un proceso inmunológico en el que los linfocitos activados del donante atacan a los tejidos del receptor. Este desarrollo implica la secreción de citoquinas y el reclutamiento de células inflamatorias adicionales. La EICH es la mayor causa de morbilidad y mortalidad de los trasplantes, representando del 40 al 60% de las dificultades de los receptores de un trasplante alogénico (no idéntico). El número de muertes que se producen en las formas crónicas varía de un 20% en las que responden al tratamiento inmunosupresor, a un 80% en las que son refractarias a la terapéutica (51). Las formas agudas muestran del 35% al 50% de las complicaciones en los pacientes que han

TABLA 3
ESTADIO CLÍNICO DE LA RICH

ESTADIO	PIEL	HÍGADO	DIGESTIVO
1	Rash maculopapuloso <25% SC	Bilirrubina (2.0 mg/dL)	Diarrea 0,5-1 L/día o náuseas persistentes (vómitos)
2	Rash maculopapuloso 25-50% SC	Bilirrubina (3.0-5,8 mg./dL)	Diarrea 1-1,5 L/día
3	Rash maculopapuloso >50% SC	Bilirrubina (5.9-14.9 mg/dL)	Diarrea >1,5 L/día
4	Eritema generalizado con formación de ampollas y descamación	Bilirrubina (>14.9 mg/dL)	Dolor abdominal severo o leve

SC = superficie corporal.

recibido un injerto de médula con HLA idéntico (52). De forma clásica se dividen en dos fases: aguda y crónica, basadas en el tiempo de aparición después del trasplante, así como en los rasgos clínicos e histológicos. Se establece un periodo de 100 días después del trasplante para separar la forma aguda de la crónica, ya que la forma liquenoide se observada a los 31 días (53) y la forma aguda puede persistir después de los 100 días (54) y se relaciona con la disminución o la supresión de la terapéutica inmunosupresora. Así mismo se ha observado un incremento de la aparición de la EICH en pacientes tratados con Roquimex después del trasplante de médula ósea autóloga (55). La forma aguda por lo general se manifiesta de 10 a 30 días después del trasplante. Entre los factores que predisponen a su aparición destaca la incompatibilidad del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), el trasplante entre individuos no emparentados, el número de linfocitos T en el injerto, la edad avanzada y el régimen terapéutico inmunosupresor profiláctico (56). Desde el punto de vista de la clínica se caracteriza por un rash eritematoso, maculopapuloso, pruriginoso o doloroso, que afecta a palmas de manos y plantas de pies. Cuando la enfermedad progresa interesa la parte alta del tronco, cuello, mejillas y orejas. En estadios posteriores puede evolucionar a una eritrodermia, incluso se pueden desarrollar ampollas epidérmicas con borde necrótico que se asemejan a la Necrólisis Epidérmica Tóxica. El incremento de ampollas implica un peor pronóstico ya que conlleva mayor riesgo de contraer infecciones y de producir un desequilibrio hidroelectrolítico. Además de la piel, el hígado y el tracto gastrointestinal son los otros órganos que se afectan con mayor frecuencia. En la Tabla 3 se resumen las gradaciones del proceso de acuerdo con

la severidad del mismo (56). Este estadiaje tiene valor pronóstico ya que cuanto mayor sea el grado, mayor será la incidencia de mortalidad referida al proceso. La forma crónica se presenta como lesiones liquenoides en piel y en mucosas o lesiones esclerodermiformes con poiquilodermia y esclerosis. Por lo general aparecen más de 100 días después del trasplante y puede ir precedida o no de la forma aguda de la EICH. La forma liquenoide se desarrolla antes que las lesiones esclerodermiformes aunque para algunos autores (52) surgen de forma independiente y pueden corresponder a un proceso inmunológico diferente. Las lesiones liquenoides constituyen pápulas eritematovioláceas similares a las del liquen plano localizadas en las superficies flexoras. Dichas lesiones van aumentando de forma progresiva y afectan en ocasiones a áreas extensas. Cuando remiten dejan una hiperpigmentación residual. La afectación de las mucosas es casi constante. Las lesiones escleróticas cursan con una piel con marcada induración, atrófica y brillante, similar a una esclerodermia o morfea, con un grado variable de hiperpigmentación. Se localizan en tronco y extremidades y se pueden extender en pocas semanas. En ocasiones la aparición de lesiones hiperpigmentadas le confieren al paciente un aspecto de piel de leopardo y preceden a la aparición de los cambios escleróticos en los enfermos con esclerosis generalizada. En estos casos los pacientes pueden desarrollar una enfermedad difusa asociada a contracturas articulares, isquemias cutáneas con erosiones y síndrome de emaciación general. La afectación de la fascia conduce a una fascitis debilitante. Cursa también con xerostomía, xeroftalmia, hipertensión pulmonar, insuficiencia respiratoria obstructiva o restrictiva, afectación gastrointestinal y hepática.

En la forma aguda la histología se caracteriza por alteración de los queratinocitos epidérmicos en un grado variable. En el grado 1 se observa vacualización de los queratinocitos basales. En el grado 2 aparece vacuolización de los queratinocitos de la basal y queratinocitos disqueratóticos. En el grado 3 se forman hendiduras en la basal. En el grado 4 se desprende la epidermis de la dermis. La exocitosis se manifiesta casi de manera constante, con o sin satelitosis en todos grados excepto en el primero, así como un infiltrado linfocitario en dermis. En la forma crónica liquenoide se advierte acantosis, ortoqueratosis, vacuolización de la basal, queratinocitos necróticos y melanófagos presentes en dermis superficial. Estos cambios son prácticamente idénticos a los del liquen plano. En la forma crónica esclerodermiforme el rasgo característico es la esclerosis, con bandas de colágeno engrosadas y homogenizadas, que afectan a dermis reticular en todos los casos. De igual modo se produce la afectación de la dermis profunda, con fibrosis sectal y afectación de fascia, dependiendo de la intensidad del proceso. Existe vacualización de la basal y melanófagos aunque en menor grado que en la forma liquenoide. Prácticamente no se observan queratinocitos necróticos. Es rara la afectación de la hipodermis aunque en la serie de Peñas y col. se observó en algunos casos. Los complejos pilosebáceos y las glándulas ecrinas están disminuidas en algunas ocasiones (52). Estos mismos autores postulan la existencia de tres patrones de esclerosis: pandermal, moteado y de dermis profunda. En algunas publicaciones se ha sugerido, a la vista de los estudios histológicos, que la evolución de la esclerosis se inicia en dermis papilar y va progresando hacia la profundidad, al contrario de lo que ocurre en la esclerodermia (57). La presencia de una paniculitis sectal es muy poco frecuente.

El diagnóstico y el diagnóstico diferencial se establecen en la forma aguda en base a una combinación de aspectos clínicos e histopatológicos. Resulta relativamente sencillo cuando las lesiones surgen en el plazo de las dos semanas posteriores a un trasplante de médula ósea alogénico y en pacientes que no han necesitado ni antibióticos ni otro tipo de medicación que puedan producir un rash y se excluye la existencia de un exantema viral. Pero cuando las lesiones aparecen más de 100 días después del trasplante y el paciente está sometido a terapéutica inmunosupresora (con ciclosporina y corticoides) (54), el problema se agrava. En las fases iniciales la histología es inespecífica y las lesiones pueden corresponder tanto a una EICH como a una erupción causada por altas dosis de quimioterapia, radioterapia y por los protocolos preparatorios para el trasplante. Esta situación se complica cuando no hay correlación entre los rasgos clínicos e histopatológicos (56). Se ha intentado establecer la existencia de eosinófilos sugestiva de erupción medicamentosa, como signo diferenciador. Pero en dos de los tres pacientes estudiados por Valks y col. (54) los eosinófilos estaban presentes, por lo que la evidencia de estas células en el infiltrado no será de gran ayuda para distinguir la EICH de las erupciones por drogas. La pregunta será lo que hay que hacer en estos casos, ya que esperar a que las lesiones sean más específicas y retrasar por tanto el tratamiento, puede conllevar un daño que sea irreversible y fatal. En la fase crónica el diagnóstico diferencial se debe establecer sobre todo con la esclerodermia. En los casos de EICH no existe el antecedente de un fenómeno de Raynaud y los anticuerpos anti-Scl-70 y anticentrómero son negativos.

En cuanto al tratamiento se han ensayado múltiples terapéuticas y han sido la ciclosporina y los corticoides los empleados con mayor frecuencia. De igual modo se ha utilizado con bastante éxito el tacrolimus para las lesiones eritematosas y el prurito resistente a los corticoides (58).

9. Erupción Cutánea por Recuperación Linfocitaria

Aparece en pacientes que han sido sometidos a una terapéutica quimioterápica ablativa medular. Se ha observado después de la administración de citarabina daunorubicina, amsacrina, etopósido, ciclofosfamida y vincristina. También se vincula a la utilización de citoquinas recombinantes tales como los factores estimuladores de colonias de granulocitos y macrófagos y la interleuquina 3. Se manifiesta de 6 a 21 días después del inicio del régimen quimioterápico y coincide con el comienzo de la recuperación de los linfocitos en sangre periférica. Se cree que el rash está causado por el retorno de linfocitos inmunocompetentes a la circulación periférica con la resultante toxicidad cutánea en la que están implicados linfocitos T y células de Langerhans. Consiste en máculas, pápulas o placas pruriginosas con distribución variable que pueden confluir y hacerse eritrodérmicas. Se asocia con un aumento de la temperatura que dura 2-3 días. La erupción desaparece al poco tiempo con descamación y discreta hiperpigmentación.

La histología es inespecífica con un infiltrado mononuclear, perivascular, discretos cambios epidérmicos tales como espongirosis, vacualización de la basal y dismaduración de los queratinocitos. Es raro que se observen queratinocitos disqueratósicos pero la ausencia de eosinófilos es constante. En el caso del uso de citoquinas recombinantes se aprecia una variación en este cuadro con aparición de linfocitos atípicos pleomórficos y con núcleo hiper cromático (47).

El diagnóstico diferencial se debe establecer con sepsis, exantema viral, leucemia cutis, linfomas y reacción injerto contra huésped.

10. Otras Manifestaciones Cutáneas Inespecíficas

- Los granulomas anulares se han descrito en asociación con síndromes mielodisplásicos y con la leucemia linfocítica (59).
- Las lesiones "sarcoid-like" vinculadas a LLC (60).
- Se ha descrito un incremento de la pigmentación aunque es una rara manifestación de la leucemia linfocítica (61).
- Las lesiones típicas de perniosis a veces con necrosis localizadas en dedos de manos, pies, nariz y orejas, aparecen en pacientes de edad avanzada ligadas con leucemia monocítica (62).
- Elevada incidencia de verrugas vulgares en pacientes con LLC. Aunque la prevalencia de estas lesiones no es mayor en los pacientes receptores de trasplante de médula ósea (63).
- Otras reacciones adversas a medicamentos:
 - Reacciones al imatinib (STI 571). Son frecuentes y por lo general moderadas, dosis dependientes y consisten en rash, edema y prurito (64).
 - Ulceras escrotales inducidas por all-trans-retinoico (65).
 - Necrosis de glándulas ecrinas inducida por Roquimex (55).

LESIONES CUTÁNEAS ESPECÍFICAS DE LAS LEUCEMIAS

Las manifestaciones cutáneas específicas de los procesos hematológicos malignos se observan con frecuencia y tienen un importante valor pronóstico. Las lesiones de leucemia cutis se observan del 10% al 50% en los pacientes con LMA (clasificación franco-americana-británica) sobre todo en los subtipos mielomonocíticas y monocíticas (M4 y M5) en más de un 10% en pacientes con subtipos M0, M1, M2 y M3 y aproximadamente en un 2% de en los pacientes con leucemia mieloide crónica (66). En otro estudio retrospectivo de 58 pacientes con leucemia aguda no linfocítica (M1, M2, M3, M4, M5, M6) la afectación cutánea se observó en el 19% de los mismos (67). La leucemia cutis aparece de un 25%-30% en los lactantes con leucemia congénita y se asocia con mayor frecuencia con la LMA (3). En raras ocasiones la leucemia cutis precede a la aparición de blastos en sangre periférica. A esta situación se le ha llamado leucemia aleucémica cutis y se caracteriza por la infiltración en la piel de células leucémicas antes de que éstas aparezcan en sangre periférica (68). De forma excepcional la leucemia cutis precede en algunos meses a la afectación de médula ósea. Es más frecuente en las leucemias mieloides que en las linfocíticas y en la mayoría de estos casos el proceso se diagnostica de linfoma cutáneo (69). Se han descrito sarcomas granulocíticos que pueden anteceder en algunos meses al desarrollo de la leucemia (14)(70). Longacre y col. observaron

infiltración cutánea específica en pacientes con síndromes mielodisplásicos (anemia refractaria con mieloblastosis parcial)(71). El hecho que las lesiones específicas se hayan observado en las zonas en las que existía previamente una cicatriz, algunas enfermedades dermatológicas e incluso lesiones de rascado, ha hecho suponer que estos procesos se desarrollan como inespecíficos y después en el transcurso de una crisis blástica las células leucémicas infiltraban las lesiones preexistentes que se convierten en lesiones específicas de leucemia cutis (72) o pueden ser el reflejo de una respuesta fisiológica de las células malignas a factores quimio-tácticos específicos (66). En el caso de las leucemias mieloides es probable que se produzca como resultado de una especial apetencia por el tejido de una única subpoblación de clones mieloides malignos. Aunque algunos autores creen que la acumulación de células leucémicas parece ser debida más a una proliferación local que a la extravasación de los vasos sanguíneos (73). En general las manifestaciones clínicas de la leucemia cutis son muy variadas y se manifiestan como pápulas, nódulos, placas y úlceras. En raras ocasiones las lesiones son ampollosas o eritodérmicas (74). Por lo habitual tienen una consistencia firme y una coloración que oscila del rosa al eritematoviolácea o eritematomarróncea. Suelen ser asintomáticas aunque en ocasiones son pruriginosas o dolorosas. Los infiltrados leucémicos pueden dar lugar a una facies leonina (74). Lesiones típicas de hematopoyesis extramedular (Blueberry Muffin), pápulas, placas y nódulos que cuyo color varía del rosa al violáceo, se localizan sobre todo en el tronco y han sido descritas en LMA-M7 y en LMC (75)(76).

1. Leucemia Mieloide Aguda

Las lesiones específicas se presentan como pápulas, placas o nódulos que pueden ser solitarios o múltiples, eritematosos o violáceos (Fig 3-7). También pueden adquirir la morfología de una erupción generalizada maculopapulosa de color eritematoparduzca (66) (Fig 8-14). De igual forma se han descrito cuadros que se asemejan a una dermatitis de estasis que afectan a ambas regiones pretibiales formando placas induradas de color eritematoparduzco con hiperpigmentación y edema. Las alteraciones epidérmicas se parecen a una elefantiasis nostra verrucosa, sobre todo en los bordes superiores de las placas (77). También se han observado en zonas en las que haya habido un traumatismo, una cicatriz, algunas enfermedades cutáneas e incluso lesiones de rascado. Por último se puede manifestar como tumor de un curioso color verde llamado cloroma, que está constituido por la infiltración subcutánea de células leucémicas. El color se debe a la presencia de mieloperoxidasa en los mieloblastos (78).

Así mismo puede haber:

- Infiltración de las encías (Fig 15-17). Se presenta en un 25-50% de los pacientes (5) y aparece como un engrosamiento difuso de las encías de crecimiento relativamente rápido de tal forma que el tejido blando puede cubrir de manera parcial la corona de los dientes (79)(14).
- Infiltración de las órbitas.
- Infiltración de la faringe.

- Linfadenopatías generalizadas.
- Infiltración meníngea.

En la serie de Kaddu y col. el tiempo que transcurre entre el diagnóstico de la leucemia y el comienzo de las lesiones cutáneas oscila de 0 a 13 meses y fue el primer signo clínico de la alteración hematológica en 7 de 17 pacientes, aunque en un caso las lesiones cutáneas precedieron en dos meses al diagnóstico de la leucemia.

2. Leucemia Mieloide Crónica

Las lesiones específicas se presentan como pápulas o nódulos, solitarios o múltiples, de especial localización en tronco, cabeza y cuello. Con menor frecuencia se manifiestan como una erupción generalizada maculopapulosa. En ocasiones surgen formando placas eritematoparuduzcas localizadas en dorso de los dedos de los pies, con una morfología idéntica a la perniosis (72). Estos infiltrados de células malignas pueden producir prurito localizado (17)(80). Las lesiones cutáneas se evidencian a los 36-72 meses después del diagnóstico de LMC. De igual forma se han descrito lesiones específicas en la Leucemia Neutrofilica Crónica (81). En este caso las lesiones forman pápulas infiltradas, pruriginosas, que por confluencia constituyen grandes placas eritematovioláceas, purpúricas, localizadas en dorso de manos, tobillos y rodillas. Estas lesiones son indoloras y se acompañan de edema de tobillos. En la LMMC se han descrito lesiones específicas menos frecuentes, que forman máculas equimóticas en tronco asociadas a una placa no infiltrada purpúrica que cubre todo el cuero cabelludo, con úlceras dolorosas necróticas en las piernas con bordes infiltrados o no (80). Existe afectación extramedular similar a la LMA.

3. Leucemia Linfoide Aguda

La leucemia aleucémica cutis se ha descrito sólo en el 3'1% de los pacientes con LLA. Se manifiesta como nódulos múltiples asintomáticos que van aumentando en número y tamaño de forma progresiva (Fig 18). Se localiza sobre todo en extremidades inferiores y superiores (82). Yen y col. presentaron el caso de un lactante de 4 semanas de edad que mostraba máculas pigmentadas con signo de Darier positivo. Con posterioridad las lesiones fueron evolucionando a nódulos con marcada induración localizados en cara y cuero cabelludo y con menor intensidad afectaban al tronco (Fig 19). Llamaba la atención el marcado edema facial y periorbitario. La histopatología de las lesiones correspondían a infiltrados específicos de LLA tipo pre-células B (3).

4. Leucemia Linfoide Crónica

En el curso de una LLC de células B se han descrito lesiones de leucemia cutis eritrodérmica (83) y otras similares a una micosis fungoide tanto en la clínica como en la histología

en el curso de una LLC de células B (84). Las lesiones forman nódulos o placas induradas sin cambios epidérmicos, de localización facial. En el tronco aparecen como placas eritemato-descamativas (Fig 20). Este tipo de leucemias se puede asociar a lesiones de mucinosis folicular con desarrollo de pápulas foliculares características (85).

DIAGNÓSTICO DE LAS LESIONES ESPECÍFICAS

Teniendo en cuenta que las manifestaciones clínicas de la leucemia cutis son bastante inespecíficas es imprescindible el estudio anatomopatológico y el inmunohistoquímico para confirmar el diagnóstico. El estudio hematológico y de médula ósea es de gran ayuda para tipificar el proceso. En la mayoría de los casos las lesiones aparecen en pacientes adultos en el contexto de una leucemia ya diagnosticada antes. Sin embargo en algunos casos el diagnóstico de los infiltrados leucémicos puede resultar de especial dificultad, sobre todo cuando las lesiones se presentan como:

- Erupción maculopapulosa con una clínica similar a una erupción viral o medicamentosa.
- Nódulo solitario como la primera manifestación clínica que precede a las alteraciones en sangre periférica (86).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los rasgos histológicos de la leucemia cutis varían en relación con el tipo de leucemia implicada (Tabla 4)(87). Sin embargo la existencia de diferentes lesiones en el mismo paciente revelan con frecuencia idénticos patrones anatomopatológicos (66). Por lo general consiste en un infiltrado difuso de células tumorales con disposición perivascular y perianexial, que invade dermis e hipodermis. Existe una zona de dermis papilar respetada (zona Grenz). La epidermis suele estar indemne en la mayoría de los casos. Las células infiltrantes neoplásicas son semejantes a las que se encuentran en médula ósea.

1. Leucemia Mieloide Aguda

Se caracteriza por un infiltrado perivascular y perianexial de células mieloides inmaduras que respeta dermis papilar y epidermis. Tiene tendencia a infiltrar las fibras de colágeno disecándolas, el tejido adiposo y se observa entre las fibras musculares (67). Se identifican todos los estadios más inmaduros de las células precursoras mieloides. Existe cierta tendencia a localizarse las células de mayor tamaño en el centro de las lesiones y las más pequeñas en la periferia, lo que puede ser un artefacto en el proceso de fijación o el reflejo de las diferencias maduracionales individuales entre las células neoplásicas (66). En la M-4 y M-5

TABLA 4
RASGOS HISTOLÓGICOS DIFERENCIALES DE LA LEUCEMIA CUTIS

	Leucemia Linfática Aguda	Leucemia Linfática Crónica	Leucemia Granulocítica Aguda	Leucemia Granulocítica Crónica	Leucemia Mieloide Aguda
Afectación epidérmica	Medio	Moderado focal	Medio	Ninguno	Ninguno
Zona Grenz	Severo	Moderado	Severo	Severo	Severo
Infiltrado difuso	Severo	Severo	Severo	Severo	Severo
Infiltrado nodular	Medio	Medio	Medio	Medio	Ninguno
Infiltrado lineal	Ninguno	Ninguno	Severo	Severo	Severo
Afectación peri o intravascular	Severo	Severo	Severo	Severo	Severo
Afectación anexial	Medio	Moderado	Severo	Medio	Moderado
Células leucémicas	Blastos	Pequeños linfocitos	Células mieloides atípicas, mieloblastos	Neutrófilos, granulocitos, eosinófilos, mielocitos	Células blastos, Células monocíticas
Cloroacetato de estearasa	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
Lisozima	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo

se observa un patrón distintivo determinado por capas concéntricas de células neoplásicas alrededor de los vasos y de las estructuras anexiales. En la mayoría de los casos se advierten gránulos citoplasmáticos. La tinción con cloroacetato estearasa puede ser de gran ayuda en la detección de la diferenciación mielóide. Por el contrario en las células muy inmaduras los gránulos mieloides pueden no estar presentes. Es frecuente en este tipo de leucemia que existan abundantes hemorragias en las piezas biópsicas.

2. Leucemia Mieloide Crónica

La distribución del infiltrado es similar al de la LMA pero es más pleomórfico con una mezcla de células maduras e inmaduras incluyendo promielocitos, metamielocitos, segmentados y neutrófilos maduros (72)(76). Todas las células, sobre todo las más inmaduras, se tiñen con cloroacetato estearasa (14). Tanto en la LMA como en la LMC se observa un número variable de células mitóticas (incluyendo mitosis atípicas), células apoptóticas, así como un infiltrado reactivo (linfocitos y mastocitos) (66).

3. Leucemia Linfoide Aguda

Se caracteriza por presentar un infiltrado difuso perivascular y perianexial sin formar centros germinales. Tiene tendencia a destruir los anejos (86) y provocar fenómenos de vasculitis. Suele respetar la epidermis y existe una zona Grenz aunque muestran una cierta propensión al epidermotropismo. En las células blásticas del infiltrado existen gránulos citoplásmicos. Por lo que puede ser difícil identificar estas células en la biopsia.

4. Leucemia Linfoide Crónica

Determina un denso infiltrado uniforme de linfocitos pequeños y redondeados. Las células infiltrantes parecen maduras pero la naturaleza monomorfa y la pobreza de otros tipos celulares en el infiltrado evidencian el proceso leucémico (Fig 21 y 22).

INMUNOHISTOQUÍMICA

Es de gran utilidad para establecer el diagnóstico correcto en los pacientes en que los hallazgos histológicos sean insuficientes. El empleo de un panel de anticuerpos monoclonales es de especial importancia en el caso de las leucemias aleucémicas cutis. La inmunohistoquímica de las células de los infiltrados cutáneos es equivalente al de la sangre periférica y médula ósea en un mismo paciente. Por lo general se emplea el anticuerpo leucocitario común (CD45) que es muy sensible pero poco específico. Sólo sirve para identificar elementos neoplásicos linfoides. El CD3 es un marcador de linfocitos T y suele ser negativo en las leucemias de células T. El CD20 es un buen identificador de células B tanto si son norma-

les como neoplásicas. En la leucemia mieloblástica aguda el inmunofenotipo tiene menor trascendencia por su escasa especificidad. Con respecto a las LMAs sólo la leucemia M0 (leucemia mieloblástica aguda mínimamente diferenciada), M7 (leucemia megacarioblástica) y M6 (eritroleucemia) se pueden definir en función del inmunofenotipo. El resto de las leucemias mieloides agrupadas bajo el concepto de mielomonocíticas, requieren la posibilidad de al menos dos marcadores de este linaje para ser definidas como tales. La tinción con naftol-As-D (NASD) es positiva en la mayor parte de las células del infiltrado en la LMA y

TABLA 5
INMUNOFENOTIPO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

MIELOMONOCITICA	Anti-MPO+, CD13+, CD65+, CD117+, CD64+, CD14+, CD15+
LINAJE ERITROIDE	Antiglicoforina A+, CD36+
MEGACARIOCITICA	CD41+y/o anti-CD61+(membrana o citoplásmico), CD42+
MIELOIDE POCO DIFERENCIADA (M0)	Igual a LMA mielomonocíticas con citoquímica y marcadores linfoides negativos

Otros marcadores: CD9+, DR+, CD38, Tdt+.

TABLA 6
INMUNOFENOTIPO DE LAS LLA-B (EGIL MODIFICADA)

	LLA B Citoplasmático	CD19+, CD79a, CD22+ Marcadores positivos	Marcadores negativos
Pro-B (B-I)	CD79	CD19, CD22	CD10, slg
Común (B-II)	CD79	CD19, CD22, CD10	slg
Pre-B (B-III)	CD79	CD19, CD22	slg
B madura (B-IV)	CD79	CD19, CD22, slg	

Inmunofenotipo de las LLA de linaje B. La cadena m y los antígenos CD22 y CD79a permiten definir la línea celular, mientras que otros marcadores como el CD10 y el CD20 establecen su estadio madurativo; cadena, IgM citoplasmática, slg; inmunoglobulinas de superficie (90).

TABLA 7
INMUNOFENOTIPO DE LAS LLA T (EGIL MODIFICADA)

	LLAT	CD3 citoplasmático	
	Citoplasmático	Marcadores positivos	Marcadores negativos
Prot- T (T-I)	CD3	CD7	Resto
Prot-T (T-II)	CD3	CD7,CD2,CD5	CD1,CD3m
Cortical (T-III)	CD3	CD1a	CD3m
T madura (T-IV)	CD3	CD3m	CD1

Inmunofenotipo de las LLA de linaje T. M: membrana (90).

en la LMC, aunque en esta última se observa en menor número. La inmunohistoquímica con deoxittransferasa terminal (TdT) puede resultar de gran ayuda para filiar de forma correcta el tipo de células en la LLA (14). La tinción con cloracetato estearasa y la lisocima, ya ha sido referida en la Tabla 4. La diferencia de expresión de antígenos de membrana y citoplasmáticos permite clasificarlos según su origen B o T y el estadio de diferenciación de las células blásticas. Además aporta datos en cuanto a la respuesta al tratamiento y al pronóstico. Las características inmunofenotípicas de las leucemias se resumen en las Tablas 5 a 7 (88).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial clínico incluye: linfomas, vasculitis, Síndrome de Sweet y erupciones medicamentosas. La histología en algunos casos de LMA y LMC muestra rasgos citomorfológicos indistinguibles de algunos tipos de linfomas. De igual forma pueden simular un proceso reactivo granulomatoso, así como hematopóyesis extramedular (76), Síndrome de Sweet, vasculitis de pequeños vasos y otras dermatosis neutrofilicas. Las lesiones cutáneas de la leucemia lincocítica crónica de células B (LLC-B) se deben distinguir de los linfomas cutáneos de la zona marginal ya que los linfocitos B neoplásicos son positivos para CD20, CD43 y en general para CD5. En la LLC-B un rasgo característico será la ausencia de células plasmáticas pertenecientes al clon neoplásico y la positividad al CD5 que se observa en la mayoría de estas leucemias y muy raro el que aparece en los linfomas cutáneos de la zona marginal.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La aparición de la leucemia cutis es un signo de mal pronóstico, ya que por lo general el tiempo de supervivencia medio es inferior a 1 año. La afectación cutánea se manifiesta

cuando la leucemia está en una fase avanzada y señala la rápida progresión de la enfermedad que conduce a la muerte. En las autopsias de todos los pacientes con leucemia cutis se ha observado, tras el estudio de los ganglios linfáticos, que la afectación cutánea es indicativa de enfermedad avanzada (73). En el contexto de un síndrome mieloproliferativo, la leucemia cutis se asocia también con recidivas de la enfermedad (77)(67). En una serie de 58 pacientes con leucemia aguda mielocítica los que presentaban lesiones específicas tenían una supervivencia tres veces menor que los que no tenían afectación cutánea. Ninguno de ellos sobrevivió más de 7 meses (73). En otro estudio de 22 pacientes (17 con LMA y 5 con LMC) todos murieron antes de los 24 meses del comienzo de las lesiones cutáneas. El tiempo medio de supervivencia fue de 7,6 meses para los pacientes con LMA y de 9,4 meses para los que tenían una LMC (66). De todas formas existen marcadas diferencias en cuanto al pronóstico, dependiendo del tipo de leucemias, siendo los pacientes con LMA los que tienen el tiempo de supervivencia más corto. De igual forma la aparición de leucemia cutis en el curso de un síndrome mielodisplásico supone un mal pronóstico ya que implica un signo de leucemización del proceso y la progresión a una LMA (3). Llama la atención el hecho de que no exista diferencia significativa en la media de supervivencia del grupo de pacientes con LMA diagnosticados antes del 89 y el grupo de los casos diagnosticados con posterioridad que sin lugar a dudas se deberían haber beneficiado de los nuevos protocolos terapéuticos (66).

El tratamiento de la leucemia cutis es el mismo que el de la leucemia subyacente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seco M. Citomorfología de las leucemias. En: Richard C, León J (eds). *Biología y tratamiento de las leucemias*. Barcelona: Esteve, 2003:199-215.
2. Anderson KM, Sedghizadeh P, Allen CM, Camisa C. Oral disease. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. London: Mosby-Elsevier, 2003:1079-1098.
3. Yen A, Sánchez R, Oblender M, Raimer S. Leukemia cutis. Darier's sign in a neonate with acute lymphoblastic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:375-377.
4. Harper JL. Genetics and genodermatoses. En: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach S (eds). *Rook/Wilkinson/Ebling textbook of dermatology* (ed. 6ª). Oxford: Blackwell Science Ltd, 1998:357-436.
5. Chu AC. Histiocytoses. En: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach S (eds). *Rook/Wilkinson/Ebling textbook of dermatology* (ed. 6ª). Oxford: Blackwell Science Ltd, 1998;2311-2336.
6. Chiles L, Christian M, McCoy DK, Hawkins HK, Yen AH, Raimer SS. Langerhans cell histiocytosis in a child while in remission for a acute lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S233-S235.
7. Goodman WT, Barret TL. Histiocytoses. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. London: Mosby-Elsevier, 2003;1429-1445.

8. Klemke CD, Dippel E, Geilen CC, Koenigsmann MP, Thiel E, Orfanos CE, Goerdt S. Atypical generalized eruptive histiocytosis associated with acute monocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S233-S236.
9. Tsao H. Neurofibromatosis and tuberous sclerosis. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. London: Mosby-Elsevier, 2003:853-867.
10. Pouporte M, Frieden IJ. Vesiculobullous and erosive diseases in the newborn. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. London: Mosby-Elsevier, 2003:509-522.
11. Nijhawan A, Baselga E, González-Ensenat MA, Vicente A, Southern JF, Camitta BM, Esterly NB, Drolet BA. Vesiculopustular eruptions in Down syndrome neonates with mieloproliferative disorders. *Arch Dermatol* 2001;137:760-763.
12. Lerner L, Wiss K, Gellis S, Barnhill R. An unusual pustular eruption in an infant with Down syndrome and a congenital leukomoid reaction. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:330-333.
13. Camp RDR. Psoriasis. En: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach S (eds). *Rook/Wilkinson/Ebling textbook of dermatology* (ed. 6ª). Oxford: Blackwell Science Ltd, 1998:1589-1649.
14. Smoller B. Other lymphoproliferative and mieloproliferative diseases. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. London: Mosby-Elsevier, 2003:1943-1951.
15. Mackie RN. Cutaneous lymphomas and lymphocytic infiltrates. En: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach S (eds). *Rook/Wilkinson/Ebling textbook of dermatology* (ed. 6ª). Oxford: Blackwell Science Ltd, 1998:2373-2404.
16. Mclean DI, Haynes HA. Manifestaciones cutáneas de procesos malignos internos. En: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen A, Wolf K, Austen K, Goldsmith LA, Katz SE (eds). *Dermatología en medicina general* (5ª ed). España: Panamericana, 2001:2230-2245.
17. Weissshaar E, Kucenic MJ, Fleischer AB Jr, Bernhard JD. Pruritus and dysesthesia. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. London: Mosby-Elsevier, 2003:95-121.
18. Straus SE, Oxman MN. Varicela y herpes zoster. En: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen A, Wolf K, Austen K, Goldsmith LA, Katz SE (eds). *Dermatología en medicina general* (5ª ed). España: Panamericana, 2001:2571-2596.
19. Scully C. The oral cavity. En: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach S (eds). *Rook/Wilkinson/Ebling textbook of dermatology* (ed. 6ª). Oxford: Blackwell Science Ltd, 1998:3047-3123.
20. Tokura Y, Ishihara S, Tagawa S, Seo N, Ohshima K, Takigawa M. Hyersensitivity to mosquito bites as the primary clinical manifestation of a juvenile type of Epstein-Barr virus-associated natural killer cell leukemia/lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:569-578.
21. Asada H, Miyagawa S, Sumikawa Y, Yamaguchi Y, Itami S, Suguri S, Harada M, Tokura Y, Ishihara S, Ohshima S, Yoshikawa K. CD4+ T-lymphocyte-induced Epstein-Barr virus reactivation in a patient with severe hipersensitivity to mosquito bitesand

- Epstein-Barr virus-infected NK cell lymphocytosis. *Arch Dermatol* 2003;139:1601-1607.
22. Mascaró JM. Other vesiculobullous diseases. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. London: Mosby-Elsevier, 2003;501-508.
 23. Davis M, Perniciaro C, Dahl PR, Randle HW, McEvoy MT, Leiferman KM. Exaggerated arthropod-bite lesions in patients with chronic lymphocytic leukemia: a clinical, histopathologic, and immunopathologic study of eight patients. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:27-35.
 24. Elston DM. Bites and stings. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. London: Mosby-Elsevier, 2003;1333-1349.
 25. Davis MD, McEvoy MT. Eosinophilic dermatosis associated with hamatologic disorders: not so unique. *Arch Dermatol* 2002;138:1516.
 26. Byrd J, Scherschun L, Chaffins ML, Fivenson DP. Eosinophilic dermatosis of myeloproliferative disease: characterization of a unique eruption in patients with hematologic disorders. *Arch Dermatol* 2001;137:1378-1380.
 27. Mangas C, Bielsa I, Mate JL, Fernández-Figueras MT, Ribera M, Ferrándiz C. Dermatitis eosinofílica asociada a leucemia linfática crónica: estudio clínico, microscópico e inmunohistoquímico de 5 casos. *Actas Dermosifiliogr* 2004;95:165-170.
 28. Stetson C. Eosinophilic Dermatoses. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. London: Mosby-Elsevier, 2003;403-409.
 29. Lieferman KM. Enfermedades eosinofílicas cutáneas. En: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen A, Wolf K, Austen K, Goldsmith LA, Katz SE (eds). *Dermatología en medicina general* (5ª ed). España: Panamericana, 2001;1186-1196.
 30. Joly P, Richard C, Gilbert D, Courville P, Chosidow O, Roujeau JC, Beylot-Barry M, D'incan M, Martel P, Lauret P, Tron F. Sensitivity and specificity of clinical, histologic and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:619-626.
 31. Amagai M. Pemphigus. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. London: Mosby-Elsevier, 2003;449-462.
 32. Ohshima M, Amagai M, Hashimoto T, Noursari HC, Anhalt GJ, Nishikawa T. Clinical phenotype and anti-desmoglein autoantibody profile in paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:593-598.
 33. Wojnarowska F, Eady RA, Burge SM. Bullous eruptions. En: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach S (eds). *Rook/Wilkinson/Ebling textbook of dermatology* (ed. 6ª). Oxford: Blackwell Science Ltd, 1998;1817-1897.
 34. Noursari HC, Anhalt GJ. Pemphigus. En: Lebowitz M, Herman WR, Berth-Jones J, Coulson I (eds). *Treatment of skin disease*. London: Mosby-Elsevier. 2002;452-455.
 35. von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol* 1994;31:535-556.
 36. Hönigsman H, Cohen PR, Wolfk. Dermatitis neutrofilica febril aguda síndrome de Sweet. En: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen A, Wolf K, Austen K, Goldsmith LA, Katz

- SE (eds). *Dermatología en medicina general* (5ª ed). España: Panamericana, 2001;1175-1181.
37. Piette WW, Trapp JF, O'Donnell MJ, Argenyi Z, Talbot EA, Burns CP. Acute neutrophilic dermatosis with myeloblastic infiltrate in a leukemia patient receiving all-trans-retinoic acid therapy. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:293-303.
 38. Levy RM, Junkins-Hopkins JM, Turchi JJ, James WD. Sweet syndrome as the presenting symptom of relapsed hairy cell leukemia. *Arch Dermatol* 2002;138:1551-1554.
 39. Guille J, Spieth K, Kaufmann R. Sweet's syndrome as initial presentation of diffuse large B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:S11-S13.
 40. Kemmett D, Hunter JA. Sweet's syndrome: A clinicopathologic review of twenty-nine cases. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:503-507.
 41. del Pozo J, Martínez W, Fonseca E. Síndrome de Sweet y enfermedad sistémica. *Piel* 2004;19:135-147.
 42. Malone JC, Slone SP, Wills-Frank LA, Fearneyhough PK, Lear SC, Goldsmith LJ, Hood AF, Callen JP. Vascular inflammation (vasculitis) in Sweet syndrome. *Arch Dermatol* 2002;138:345-349.
 43. Cohen PR. Skin lesions of Sweet syndrome and its dorsal hand variant contain vasculitis. *Arch Dermatol* 2002;138:400-403.
 44. Marie I, Levesque H, Joly P, Reumont G, Courville P, Baudrimont M, Baubion D, Cailleux N, Courtois H. Neutrophilic myositis as an extracutaneous manifestation of neutrophilic dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:137-150.
 45. Macea JM, Santi CG, Sotto MN, Caputo R. Multiple erythematous plaques on a child. Acute hemorrhagic edema (AHE) of infancy. *Arch Dermatol* 2003;139:531-536.
 46. Asai M, Aragane Y, Kawada A, Shimada T, Kanamaru A, Yamada H, Tezukam T. Pyoderma gangrenosum associated with biphenotypic acute leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:530-531.
 47. Suser W, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:367-398.
 48. Hurley H. Diseases of the eccrine sweat glands. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. London: Mosby-Elsevier, 2003;567-586.
 49. Fitzpatrick JE, Yokel BE, Hood AF. Complicaciones mucocutáneas del tratamiento antineoplásico. En: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen A, Wolf K, Austen K, Goldsmith LA, Katz SE (eds). *Dermatología en medicina general* (5ª ed). España: Panamericana, 2001;1734-1746.
 50. Escoda-García M, García-Bustinduy M, Guimerá Martín FJ, Noda A, Sáez M, Dorta S, Sánchez R, García Suárez P, Martín Herrera A, García montelongo R. Siringometaplasia escamosa ecrina en un paciente con leucemia y tratamiento quimioterápico. *Med Cután Iber Lat Am* 2001;29(2):125-126.
 51. Nghiem P. The "drug vs graft-vs-host disease" conundrum gets tougher, but there is an answer. *Arch Dermatol* 2001;137:75-76.

52. Peñas PF, Jones-Caballero M, Araques M, Fernández-Herrera J, Fraga J, García-Díez A. Sclerodermatous graft-vs-host disease. *Arch Dermatol* 2002;138:924-934.
53. Ringden O, Paulin T, Lönnquist B, Nilsson B. An analysis of factors predisposing to chronic graft-versus-host disease. *Exp Hematol* 1985;13:1062-1067.
54. Valks R, Fernández-Herrera J, Bartolomé B, Fraga J, Dauden E, García-Díez A. Late appearance of acute graft-vs-host disease after suspending or tapering immunosuppressive drugs. *Arch Dermatol* 2001;137:61-65.
55. Ohsuga Y, Rowe JM, Liesveld J, Burns RP, Gaspari AA. Dermatologic changes associated with roquinimex immunotherapy after autologous bone marrow transplant. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:437-441.
56. Zhou Y, Barnett MJ, Rivers JK. Clinical significance of skin biopsies in the diagnosis and management of graft-vs-host disease in early postallogeic Bone Marrow transplantation. *Arch Dermatol* 2000;136:717-721.
57. Horn TD. Enfermedad injerto versus huesped. En: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen A, Wolf K, Austen K, Goldsmith LA, Katz SE (eds). *Dermatología en medicina general* (5ª ed). España: Panamericana, 2001;1501-1510.
58. Choi CJ, Nghiem P. Tacrolimus ointment in the treatment of chronic cutaneous graft-vs-host disease. *Arch Dermatol* 2001;137:1202-1206.
59. Granjo E, Lima M, Lopes JM, Fernandes JC, Antunes I, Candelas J, Matutes E. Response to cyclosporine in a patient with disseminated granuloma annulare associated with CD4+/CD8+ (dim)/CD56+ large granular Lymphocytic leukemia. *Arch Dermatol* 2002;138:274-276.
60. Bachmeyer C, Debs R, Aractingi S. Cutaneous sarcoid-like lesions in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S180-S181.
61. Bleehen SS. Disorders of skin colour. En: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach S (eds). *Rook/Wilkinson/Ebling textbook of dermatology* (ed. 6ª). Oxford: Blackwell Science Ltd, 1998;1753-1815.
62. Dowd PM. Reactions to cold. En: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach S (eds). *Rook/Wilkinson/Ebling textbook of dermatology* (ed. 6ª). Oxford: Blackwell Science Ltd, 1998;957-972.
63. Sterling JC, Kurtz JB. Viral infections. En: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach S (eds). *Rook/Wilkinson/Ebling textbook of dermatology* (ed. 6ª). Oxford: Blackwell Science Ltd, 1998;995-1095.
64. Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, Bachot N, Wechsler J, Berthaud P, Tulliez M, Giraudier S. Adverse cutaneous reactions to imatinib (ST1 571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: A prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:201-206.
65. Esser AC, Nossa R, Shoji T, Sapadin AN. All-trans-retinoic acid-induced scrotal ulcerations in a patient with acute promyelocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:316-317.

66. Kaddu S, Zenahilik P, Beham-Schmid C, Kerl H, Cerroni L. Specific cutaneous infiltrates in patients with myelogenous leukemia: A clinicopathologic study of 26 patients with assessment of diagnostic criteria. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:966-978.
67. Kato H, Hamada T, Yamane T. Leukemia Cutis in acute monocytic leukemia. *Cutis* 1989;43:571-572.
68. Blázquez N, Fernández-Canedo I, Cardeñoso E, Morán M, Unamuno P, Antúnez P, Martín A. Leucemia cutánea aleucémica: presentación de un caso. *Actas Dermosifiliogr* 2002;93:451-456.
69. Ohno S, Yokoo T, Ohta M, Yamamoto M, Danno K, Hamato N, Tomii K, Ohno Y, Kobashi Y. Aleukemic leukemia cutis. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:374-377.
70. Fridus SR, Rodman OG. Pápulas y placas múltiples en una paciente con carcinoma ovárico. En: Mascaró JM (ed). *Nuevos Desafíos diagnósticos*. Madrid: Doyma, 1993:11-12.
71. Longacre TA, Smoller BR. Leukemia Cutis. Analysis of 50 biopsy-proven cases with an emphasis on occurrence in myelodysplastic syndromes. *Am J Clin Pathol* 1993;100:276-284.
72. Yazama H, Saga K, Omori F, Jimbow K, Sasagawa Y. The chilblain-like eruption as a diagnostic clue to the blast crisis of chronic myelocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:S42-S44.
73. Snaikh BS, Frantz E, Lookingbill DP. Histologically proven leukemia cutis carries a poor prognosis in acute nonlymphocytic leukemia. *Cutis* 1987;39:57-60.
74. McLean DI, Haynes HA. Manifestaciones cutáneas de procesos malignos internos. En: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen A, Wolf K, Austen K, Goldsmith LA, Katz SE (eds). *Dermatología en medicina general* (5ª ed). España: Panamericana, 2001;2230-2246.
75. Fernández Aceñero MJ, Barbujo J, Villanueva C, Peñalver J. Extramedullary hematopoiesis in an adult. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:S62-S63.
76. Mizoguchi M, Kawa J, Minami T, Nakayama H, Mizoguchi H. Cutaneous extramedullary hematopoiesis in myelofibrosis. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:351-355.
77. Chang HY, Wong KM, Bosenberg M, McKee PH, Haynes HA. Myelogenous leukemia cutis resembling stasis dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:128-129.
78. Marco F. Leucemia mieloblástica aguda. En: Richard C, León J (eds). *Biología y tratamiento de las leucemias*. Barcelona: Esteve, 2003;273-291.
79. Gallagher GT. Biología y patología de la mucosa oral. En: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen A, Wolf K, Austen K, Goldsmith LA, Katz SE (eds). *Dermatología en medicina general* (5ª ed). España: Panamericana, 2001;1369-1420.
80. Aractingi S, Bachmeyer C, Miclea JM, Verola O, Rousselot P, Dubertret L, Daniel MT. Unusual specific cutaneous lesions in myelodysplastic syndromes. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:187-191.
81. Willard RJ, Turiansky GW, Genest GP, Davis BJ, Diehl LF. Leukemia cutis in a patient with chronic neutrophilic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:365-369.

82. Zengin N, Kars A, Ozisik Y, Canpinar H, Turker A, Ruacan S. Aleukemic leukemia cutis in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:620-621.
83. Sigurdsson V, Toonstra J, Hezemans-Boer M, van Vloten WA. Erythroderma. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:53-57.
84. Metzman MA, Stevens SR, Griffiths CE, Ross CW, Barnett JM, Cooper KD. A clinical histologic mycosis fungoides simulans occurring as a T-cell infiltrate coexisting with B-cell leukemia cutis. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:341-345.
85. Wood GS. Enfermedades inflamatorias que simulan linfomas: pseudolinfomas cutáneos. En: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen A, Wolf K, Austen K, Goldsmith LA, Katz SE (eds). *Dermatología en medicina general* (5ª ed). España: Panamericana, 2001:1323-1339.
86. Blázquez Sánchez N, Fernández Canedo I, Cardeñoso Álvarez E. Leucemia cutánea. *Piel* 2003;17:310-315.
87. McKee PH, Marsden RA. Cutaneous Lymphoproliferative diseases and allied disorders. En: McKee PH (ed). *Pathology of the skin with clinical correlations*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1989:12.2-12.50.
88. Bermudez A, Cuadrado MA. Immunofenotipo de las leucemias agudas. En: Richard C, León J (eds). *Biología y tratamiento de las leucemias*. Barcelona: Esteve, 2003:219-231.

8. TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS (I): TRATAMIENTOS TÓPICOS. FOTOQUIMIOTERAPIA. RADIOTERAPIA

FERNÁNDEZ VOZMEDIANO J.M., ARMARIO HITA J.C.

INTRODUCCIÓN

Existen múltiples opciones terapéuticas en el manejo de los linfomas cutáneos. Entre ellas se han descrito corticosteroides, fototerapia, quimioterapia tópica, mostaza nitrogenada, carmustina (BCNU), radioterapia, quimioterapia sistémica, fotoaféresis o fotoquimioterapia extracorpórea, interferon alfa y retinoides. En los últimos tiempos se han añadido a esta larga lista de agentes terapéuticos nuevas moléculas con eficacia demostrada en estos procesos, tales como interleucina-12, interleucina-2, denileukin diftotox, retinoides de última generación, claribidina, pentostatina, fludarabina, doxorubicina liposomal y el trasplante de médula ósea. Por otro lado el tratamiento inespecífico sintomático es fundamental en la terapia global del enfermo. Dentro de este grupo se pueden incluir medidas de soporte cuando sean necesarias, tales como la utilización de emolientes y corticoides tópicos, así como antihistamínicos y analgésicos orales (1).

La elección de la terapia específica para cada paciente dependerá sobre todo del tipo de linfoma y de su estadio clínico. Por ejemplo en el caso de la MF en estadios iniciales se usan corticoides tópicos y orales, UVA o PUVA, quimioterapia tópica, interferon alfa, retinoides solos o en combinación, mientras que en estadios avanzados hay que emplear ya quimioterapia sistémica, radioterapia, fotoaféresis extracorpórea e incluso otros tratamientos experimentales. Sin embargo se deben tener en cuenta otras variables como factores pronósticos, accesibilidad de los distintos tratamientos, edad del paciente, existencia de patología concomitante y problemas sociales. Por último y no menos importante hay que tener en cuenta la relación coste-beneficio. A pesar de décadas de experiencia en el tratamiento de estas entidades no existen estudios clínicos prospectivos controlados que comparen la eficacia de las distintas terapias disponibles (2).

En esta primera parte haremos referencia a los tratamientos tópicos indicados en los linfomas cutáneos, la fotoquimioterapia y la radioterapia.

CORTICOSTEROIDES

Los corticoides tópicos han sido muy utilizados en el tratamiento del LCCT en estadios iniciales e incluso muchos pacientes ya han sido tratados con corticosteroides antes de que se realice el diagnóstico de certeza de su enfermedad. Actúan inhibiendo la adhesión intracelular, la unión de los linfocitos al endotelio e inducen apoptosis de los linfocitos (3). Desde el punto de vista clínico los corticosteroides sistémicos como la prednisona tienen un papel definido en los protocolos de quimioterapia de los linfomas Hodgkin y no-Hodgkin (4).

En uno de los pocos estudios prospectivos realizados sobre corticosteroides tópicos en LCCT, se incluyeron 79 pacientes con MF en estadio T1 y T2 que fueron tratados con corticosteroides de clase I a III. El índice de respuesta fue del 94% con respuesta completa del 64% para los pacientes en estadio T1 y un índice de respuesta del 82% con respuesta completa en el 25% en el grupo de pacientes en estadio T2. Sin embargo de este estudio se deduce que los esteroides tópicos de media o alta potencia pueden ser efectivos en MF con lesiones iniciales y localizadas, para controlar la sintomatología pero la respuesta suele ser incompleta y transitoria por lo que no se debe considerar un tratamiento curativo (5).

La tolerancia a la corticoterapia tópica suele ser buena. Los efectos adversos potenciales consisten en equimosis (20%), dermatitis de contacto leve (3%) y desarrollo de atrofia cutánea y estrías (1%) en caso de uso prolongado. La absorción percutánea de corticosteroides tópicos puede producir una depresión transitoria de los niveles de cortisol sérico y del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en el 13% de los pacientes (6). Aunque estos cambios suelen ser asintomáticos se ha observado insuficiencia suprarrenal yatrogénica corticoide-dependiente en pacientes con LCCT que estaban usando cremas de triamcinolona 0,1% aplicadas en toda la superficie corporal durante largos periodos de tiempo (7).

QUIMIOTERAPIA TÓPICA

La mostaza nitrogenada tópica (hidrocloro de mecloretamina, HN2) es la forma más usada de quimioterapia local para MF y SS. De forma ocasional también se ha utilizado carmustina (BCNU) tópica. Estos agentes tópicos están indicados como terapia primaria inicial para pacientes con estadio IA con placas limitadas o estadio IB con placas generalizadas poco infiltradas.

✓ Mecloretamina (Mostaza Nitrogenada)

Se trata de un agente alquilante que se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de la MF desde 1959 (8). La fórmula para aplicación tópica se prepara con una concentración de 10-20 mg/dl en solución acuosa o en pomada emulsificada (9). La solución acuosa es algo inestable y puede producir dermatitis de contacto irritativa o alérgica en pacientes sensibilizados, con mayor frecuencia que la pomada (35-58%). Este producto no se debe aplicar a las mujeres

embarazadas. No existe un consenso sobre si la mecloretamina debe ser aplicada sólo sobre las lesiones o sobre toda la superficie corporal. Tampoco la hay sobre si se debe administrar una o dos veces al día, ni sobre la duración del tratamiento tras la remisión clínica (10). En general se puede empezar por aplicar la solución sobre toda la superficie corporal una vez al día para poner de manifiesto las zonas afectadas en relación con la reacción inflamatoria secundaria provocada por la mostaza nitrogenada. Tras un periodo de varias semanas el tratamiento se podría limitar sólo a la región afectada (1). Cara, cuero cabelludo, grandes pliegues cutáneos y áreas genitales no se suelen incluir en el tratamiento inicial, salvo que exista evidencia de enfermedad activa. Tanto la concentración de la solución, como la frecuencia de aplicación pueden ser modificadas en función de la respuesta inicial.

El mecanismo de acción de la mostaza nitrogenada no está claro aún. Cuando se administra de forma sistémica actúa como agente alquilante con efecto antimetabólico (actúa en fase G1 avanzada o en fase S del ciclo celular). Su actividad tópica no sólo se debe a dicho efecto sino que podría estar relacionada con mecanismos inmunes (inmunoestimulación) o con interacciones a nivel del eje células epiteliales de Langerhans – células T (2).

Sus propiedades citotóxicas e inmunogénicas la hacen muy efectiva en el tratamiento de las fases iniciales de la enfermedad (estadio I), con índices de respuesta completa del 63-75% y una supervivencia media a los 5 años del 94% para los pacientes en estadio IA y del 85% para los pacientes en estadio IB (11). En un estudio comparativo con la radioterapia de flujo de electrones de la totalidad del cuerpo (*total skin electron beam-TSEB*), la mecloretamina se mostró menos efectiva en los índices de respuesta, pero se observó que obtenía una supervivencia global similar (12). La mostaza nitrogenada es también una opción terapéutica a tener presente para el tratamiento de mantenimiento de forma que cuando se continúa la aplicación tópica de mecloretamina tras la remisión de la enfermedad se consigue un tiempo libre de enfermedad más largo con una duración media de 7'3 años (13). Sin embargo la mecloretamina es poco efectiva en el tratamiento de las formas tumorales y eritrodérmicas de la MF (9).

Se tolera bien y no suele producir efectos de toxicidad sistémica. Entre los efectos adversos producidos con mayor frecuencia tras su aplicación tópica se han descrito hiperpigmentaciones y dermatitis de contacto alérgica, que ya hemos comentado que puede afectar al 60% de los enfermos (14). Alrededor del 75% de los pacientes desarrollan intolerancia a la mecloretamina tópica que se manifiesta con una respuesta leve en las pruebas epicutáneas y en el 43% de estos enfermos existen evidencias histológicas de dermatitis espongiforme (15). La sensibilización debe inducir una respuesta favorable al tratamiento ya que a menudo se observa la desaparición de las lesiones clínicas tras la curación de la dermatitis (16). Las reacciones alérgicas son menos frecuentes cuando se usa la formulación en pomada con una incidencia inferior al 5% (17). El efecto adverso más importante a largo plazo es la inducción de carcinogénesis cutánea (18) con una incidencia de cáncer cutáneo no melanoma del 11% en los pacientes que siguen el tratamiento tópico a largo plazo (19). Esta incidencia puede aumentar en los pacientes que también reciben tratamientos con otras modalidades terapéuticas que favorecen la carcinogénesis como la fotoquimioterapia o la terapia TSEB (7).

✓ Carmustina (BCNU)

La carmustina tópica o BCNU es una nitrosurea que ha demostrado ser eficaz en la inducción de remisiones completas en pacientes con LCCT. Las formulaciones para aplicación tópica son 10 mg de BCNU en 60 ml de alcohol diluido (95%) o pomada con el 20-40% de BCNU. Se debe aplicar una vez al día hasta observar la respuesta completa, con un promedio de producción de la misma de 6-12 semanas. Se han observado índices de respuesta completa del 86% en pacientes con LCCT en estadio T1, 48% en estadio T2 y del 21% en estadio T3 (20). No se utiliza como terapia de mantenimiento por los riesgos que conlleva su absorción sistémica.

Entre los efectos adversos secundarios a su aplicación tópica, los más frecuentes son la irritación local, la sensibilización por contacto, así como los eritemas y las telangiectasias residuales tras el tratamiento. La complicación más grave es la posible supresión de la médula ósea por lo que es necesario realizar controles hematológicos regulares a los pacientes en tratamiento con carmustina. De hecho, en la actualidad es un tratamiento poco utilizado debido sobre todo al riesgo de inducir telangiectasias residuales y mielosupresión (7).

RETINOIDES TÓPICOS: BEXAROTENO

Uno de los avances más importantes que hemos tenido en el tratamiento del LCCT es la aprobación y uso de nuevos retinoides tópicos. En el apartado del tratamiento sistémico comentamos la efectividad del uso por vía oral de los retinoides en el LCCT solos o en combinación con otras modalidades terapéuticas. Su mecanismo de acción se basa en la disminución de la proliferación, aumento de la diferenciación, inducción de la apoptosis e inmunomodulación sobre las células T.

El bexaroteno fue el primer retinoide con efecto sobre los RXR (*retinoid X-receptors*) aprobado por la FDA para el tratamiento del LCCT y en la actualidad está disponible para administración tópica y sistémica. El gel de bexaroteno tópico se evaluó en un ensayo clínico de dosificación fase I-II en el que se utilizaron concentraciones del 0'01 al 1% (21) y en un ensayo clínico fase III frente a placebo (22).

El ensayo clínico en fase I-II incluyó 67 pacientes con enfermedad en estadios IA-IIA. Se encontró un índice de respuesta completa del 21% y de respuesta parcial del 42%. El tiempo medio de respuesta fue de unas 20 semanas. Se comprobó que existía una relación dosis-respuesta con la aplicación tópica de bexaroteno de forma que se asociaba mayor eficacia con las concentraciones y la frecuencia de aplicación más altas (21). El estudio en fase I-II demostró que el tratamiento a largo plazo (mayor de 12 meses) con bexaroteno gel fue efectivo, con un índice de respuesta global del 86% y de respuesta completa del 28%. En el ensayo clínico en fase III frente a placebo sobre 50 pacientes con enfermos con MF refractaria en estadio IA, IB y IIA el bexaroteno gel 1% aplicado de forma tópica 1-4 veces al día según tolerancia produjo un índice de respuesta del 44% con un 8% de respuesta completa (22).

Desde el punto de vista histológico se ha observado una disminución de los infiltrados de células T en las lesiones de MF tratadas con bexaroteno. De forma análoga a otros retinoides, el tratamiento tópico con bexaroteno puede ocasionar irritación local en el 70% de los pacientes, que suele ser leve o moderada (23). Esta irritación se controla con facilidad mediante la reducción de la dosis y utilizando además corticosteroides tópicos de potencia leve a moderada. Sólo en algunos casos la irritación local secundaria al tratamiento con bexaroteno tópico ha obligado a la suspensión del tratamiento.

TRATAMIENTOS TÓPICOS EXPERIMENTALES

✓ Tazaroteno tópico

Se trata de un retinoide tópico que se ha utilizado en el tratamiento de la psoriasis. Se ha realizado un ensayo clínico en 20 pacientes con MF en estadio IA y IB con el fin de estudiar la efectividad de tazaroteno tópico aplicado diariamente durante 6 meses. Los datos obtenidos del dicho ensayo clínico mostraron una respuesta completa en el 40% de las lesiones. La aplicación tópica de tazaroteno puede inducir el desarrollo de una irritación local leve o moderada (79%) que puede ser controlada con corticoides tópicos. Si estos datos se confirman el tazaroteno se podría convertir en una alternativa a otros retinoides, corticosteroides e incluso otros tratamientos tópicos (7).

✓ Hipericina tópica

La luz visible puede ser efectiva en el tratamiento del LCCT cuando se combina con un compuesto fotodinámico tópico como la hipericina, que es un compuesto natural derivado de las plantas que ha demostrado ser capaz de inducir la apoptosis de las células T malignas *in vitro*. Es un agente fotoactivo que absorbe la luz entre 570 y 650 nm y actúa como agente fotosensibilizador. En la actualidad se está llevando a cabo un ensayo clínico piloto frente a placebo usando hipericina al 0'5% y 1% estimulada con luz visible fluorescente para valorar su eficacia en psoriasis, MF y verrugas (7).

✓ Metotrexato tópico

Es uno de los tratamientos sistémicos habituales de los LCCT (24). Sin embargo como otros agentes quimioterápicos sistémicos su uso está limitado por la aparición eventual de toxicidad aguda. Las formulaciones tópicas con metotrexato proporcionan la potencia suficiente para que pueda ser considerado como un tratamiento específico de las lesiones sin el riesgo de toxicidad sistémica. Un problema que plantea esta forma de administración es que el metotrexato sólo penetra la piel de forma parcial y se requieren concentraciones muy altas para que se produzcan sus efectos inhibidores de la síntesis de DNA epidérmico (25). De esta forma

la eficacia del metotrexato tópico va a depender en una elevada proporción de la capacidad de su vehículo para atravesar la barrera epidérmica. Su uso en vehículos lipofílicos del tipo del laurocapram puede proporcionar una absorción percutánea adecuada para que el metotrexato sea efectivo en las lesiones de MF. De igual forma las formulaciones de metotrexato en laurocapram se han mostrado efectivas en lesiones de psoriasis con mejorías del 50% en el eritema, la descamación y la infiltración de las lesiones (26). Sin embargo hasta el momento no hay estudios que demuestren su eficacia en lesiones de MF.

✓ Peldesina tópica

Sólo hay un ensayo clínico randomizado frente a placebo a cerca de la utilidad de la crema de peldesina (BCX-34) en el tratamiento de la MF. Se trata de un inhibidor de la enzima purina-nucleósido fosforilasa y en este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el índice de respuesta completa cuando se compara la crema de peldesina frente a placebo (28% vs 24%)(27).

✓ Otros tratamientos tópicos experimentales

Los fármacos inmunomoduladores podrían ser efectivos en la MF. Estos agentes bloquean el antígeno de presentación de las células T. La célula T citotóxica asociada al antígeno CTLA4-Ig bloquea las señales estimuladoras de la célula T a la vía del CD28/CD152 (28). Otro agente, LFA-tip (*biogen: leucocyte function-associated antigen*) que también bloquea la estimulación de determinadas señales, se ha mostrado eficaz en estudios realizados en la fase I de pacientes con psoriasis. Se están experimentando también vacunas de células T que deberán ser desarrolladas de forma específica para la clona Vb de cada paciente.

Los agentes tópicos que pueden regular la producción de citoquinas por las células T podrían ser útiles para el manejo de la MF en estadios precoces. El ABT-281 (*macrolam ascomycin analog*) es uno de estos agentes que hasta ahora solo se ha probado en la psoriasis. Otro de estos agentes es el BCX-34 que ya hemos comentado (29).

FOTOTERAPIA

La fototerapia con UVA (320-400 nm) sola o asociada a psoralenos o con UVB (280-350 nm), en especial la banda estrecha, es un tratamiento muy efectivo en los estadios precoces de la MF (Estadios I y II). Sin embargo el mecanismo de acción de la radiación UV en los linfomas cutáneos no se conoce bien. Se ha comprobado en experimentos *in vitro* que la radiación UVB es capaz de disminuir la capacidad de presentación de Ag de las células de Langerhans e incrementa la producción de IL-2 e IL-6 en queratinocitos humanos (30).

✓ Fototerapia UVB

Resulta efectiva y se tolera muy bien en los estadios iniciales de los LCCT. Su eficacia se debe, entre otras razones, a su capacidad para inducir apoptosis de las células T cutáneas malignas (31). Los estudios clínicos realizados demuestran que existen índices de respuesta completa del 74% en pacientes con MF en estadio I con un tiempo medio de remisión de unos 5 meses (32). En general las remisiones inducidas por la terapia UVB son largas con una duración media que oscila de 22 a 51 meses. La mayor parte de las respuestas se observan en pacientes con la enfermedad en fase maculosa lo que indica que la terapia UVB no penetra de manera suficiente en la piel como para poder tratar a las células que estén localizadas en la dermis profunda. Se debe iniciar el tratamiento con sesiones diarias o bien tres veces por semana con incrementos graduales de dosis según se precise. Tras la desaparición de las lesiones se reduce de forma gradual la frecuencia de las sesiones, dejando un periodo de mantenimiento hasta la interrupción completa del tratamiento. Con este protocolo se han descrito respuestas completas en el 83% de los pacientes con formas maculares en estadio IA (33). La fototerapia UVB permite, además, el tratamiento domiciliario administrado por el propio paciente cuando dispone de las lámparas adecuadas (34).

En general responden mejor los pacientes de piel clara que los de piel oscura o negra aunque también son más susceptible al desarrollo de daño actínico secundario al tratamiento y a la aparición de cáncer cutáneo no-melanoma. Aunque se han descrito casos de quemaduras por UVB el tratamiento suele ser bien tolerado y el cáncer cutáneo es una complicación que se observa con muy poca frecuencia.

En los últimos años se ha estudiado la eficacia de la fototerapia UVB de banda estrecha o TL01 (311 nm) en el tratamiento del LCCT (35). En un estudio realizado sobre 8 pacientes con enfermedad en fase maculosa se consiguió una respuesta completa en el 75% de los casos, con una duración de la remisión de más de 20 meses. La fototerapia UVB de banda estrecha induce la aparición de eritema, prurito y fotoenvejecimiento, similar a la terapia UVB de banda ancha. Sin embargo no hay distinta respuesta en función del fototipo cutáneo, a diferencia de lo observado con la UVB de banda ancha. Cuando se compara con la fotoquimioterapia PUVA, la UVB de banda estrecha no presenta los efectos adversos asociados a la ingesta de psoralenos, como náuseas, cefaleas y fotosensibilidad. Además, no se requiere protección ocular tras el tratamiento y se puede administrar durante el embarazo. Se cree que la UVB de banda estrecha puede tener menor riesgo de desarrollar fotocarcinogénesis que el sistema PUVA (36).

✓ Fotoquimioterapia (PUVA)

La terapia PUVA se sigue considerando en la actualidad el tratamiento de elección en los estadios precoces de LCCT y se ha mostrado más efectivo que la fototerapia UVB (37). El régimen de administración suele contemplar las sesiones tres veces por semana hasta la desaparición total de las lesiones, tras lo cual se disminuye de forma progresiva la frecuencia de las sesiones hasta un mínimo de una sesión cada dos semanas. La terapia de mantenimiento

se interrumpe al cabo de un año para minimizar el riesgo de carcinogénesis cutánea. Entre las sesiones debe existir un descanso mínimo de 48 horas para controlar la reacción eritematosa tardía. La dosis inicial de UVA y el rango de aumento de radiación dependerá del tipo de piel y de factores adicionales relevantes para fotosensibilidad. El momento óptimo de exposición a la radiación UVA es 1'5 a 2 horas después de la ingesta del psoraleno, que será cuando se alcanza su máxima concentración sérica. El psoraleno más usado y mejor tolerado es el 8-metoxipsoraleno de absorción rápida. También se ha utilizado el 5-metoxipsoraleno por su menor toxicidad (38).

En general los pacientes en estadio IA presentan respuestas completas hasta en el 90% y los estadios IB en el 76%. En los estadios II hay que asociarla a otras terapéuticas (1). En un estudio de metanálisis realizado sobre cinco ensayos clínicos se ha confirmado un índice de respuesta completa del 74% del total en 244 pacientes con LCCT. El índice de respuesta total (completa o parcial) fue del 95% y el tiempo medio necesario para conseguir la desaparición de las lesiones fue de 3 meses (39). La dosis acumulada de PUVA para la respuesta completa se sitúa alrededor de los 117 J/cm² (40). La mayor parte de las respuestas se observaron en pacientes con estadios IA-IIA con enfermedad en fase maculosa o en placas. Aunque se observaron respuestas parciales en pacientes con estadio IIB-IVB fueron transitorias y no duraron hasta el final del periodo de estudio (32). Los pacientes con formas tumorales, eritrodérmicas o SS, mostraron una respuesta pobre con el tratamiento PUVA. Por tanto en estadios finales de la enfermedad el tratamiento PUVA sólo está indicado con fines paliativos (40).

La duración del tiempo libre de enfermedad para los pacientes en estadio IA y IB es en general largo con una media de 43 meses. También es posible observar remisiones largas o "curaciones" en estadios iniciales de la enfermedad. Los índices de recidiva son altos para todos los estadios de la enfermedad (31% para el estadio IA) de tal forma que es casi obligado hacer un tratamiento de mantenimiento para evitar las recaídas. En un tercio de los casos se consigue volver a obtener remisiones duraderas mediante la repetición del tratamiento con un segundo ciclo de PUVA (39).

Aunque el tratamiento PUVA se tolera bien puede presentar algunos efectos adversos que pueden tener una duración larga. El eritema y las quemaduras agudas están relacionados con la dosis y se observa en el 10-20% de los pacientes siendo más intenso y duradero que con UVB. La ingestión de psoralenos puede provocar náusea en el 4-17% de los casos (41). Un efecto adverso frecuente es la aceleración del fotoenvejecimiento cutáneo. El efecto adverso más destacable del tratamiento PUVA es el aumento del riesgo de desarrollar cáncer cutáneo no-melanoma. El 8% de los pacientes se presentan carcinomas basocelulares o espinocelulares varios años después del tratamiento PUVA. Se cree que la inducción por la radiación UV de la mutación del gen supresor tumoral p53 puede ser fundamental en el efecto carcinogénico (42). Según los datos obtenidos de su aplicación en pacientes con psoriasis existe un riesgo 6 veces mayor de desarrollar melanoma (43). El riesgo fotocarcinogénico aumenta cuando los pacientes reciben tratamiento combinado con mecloretamina o TSEB (chorro de electrones de superficie corporal total). Los pacientes con MF se deben controlar para prevenir o realizar

poder realizar el diagnóstico precoz de un posible melanoma o de otras formas de cáncer cutáneo no-melanoma.

Con el fin de disminuir la exposición a la radiación UVA se han descrito modalidades de tratamiento que combinan PUVA con interferon- α o con retinoides. La combinación de PUVA + interferon- α es muy efectiva y permite el uso de dosis menores de ambos tipos de tratamiento con una reducción significativa de los efectos adversos asociados a cada uno de ellos (44). Se realizó un ensayo clínico en fase I combinando PUVA e interferon- α para el tratamiento de pacientes con MF en cualquier estadio clínico y se pudo demostrar que se llegaba a conseguir un índice de respuesta completa del 80% y un 13% de respuesta parcial con un tiempo libre de enfermedad superior a los 23 meses (45). En otro ensayo clínico en fase II se observó una respuesta completa del 62% y parcial del 28% (46). En otros estudios se han observado índices de respuesta global del 93-96%, con 77% de respuesta completa y un periodo libre de enfermedad superior a 48 meses en el 75% de los casos (47). Esta combinación ha demostrado ser más eficaz que la monoterapia PUVA obteniéndose respuesta en pacientes que no responden a la terapia PUVA sola (48). Por otro lado, también se ha demostrado que PUVA + interferon- α es más efectivo que interferon sólo o la combinación de interferon + retinoides (49).

Existen menos datos publicados sobre la combinación de retinoides y PUVA (RePUVA). En un estudio sobre 69 pacientes con MF en estadio en placa se observó que el RePUVA (etretinato o isotretinoína) no mejora los índices de respuesta cuando se comparan con monoterapia PUVA. Sin embargo la combinación permite disminuir la frecuencia y dosis de administración de PUVA para alcanzar el mismo resultado (50) (Fig 1-3).

La terapia PUVA es efectiva como coadyuvante de la radioterapia TSEB en pacientes con LCCT. Se ha realizado un estudio que comparaba la TSEB con terapia coadyuvante al PUVA y otras terapias coadyuvantes o sin ellas. Se incluyeron 114 pacientes con MF en estadio T1 y T2 y los resultados mostraron que los pacientes que recibían tratamiento coadyuvante PUVA tenían un mayor beneficio con significancia estadística en relación con el tiempo libre de enfermedad aunque los índices globales de supervivencia no se modificaron. El uso de TSEB + PUVA puede amplificar el riesgo de desarrollo de cáncer cutáneo sobre todo carcinomas basocelulares y espinocelulares pero no parece modificar el riesgo de melanoma (51).

✓ Fotoaféresis extracorpórea

Desde 1987, la fotoaféresis extracorpórea (*extracorporeal photopheresis* – ECP) está aprobada por la FDA para el tratamiento de la forma eritrodérmica de MF y el SS. Este tratamiento consiste en la combinación de la leucoaféresis con PUVA, es decir la exposición de los linfocitos de los enfermos a psoralenos y radiación UV para luego reinfundir al paciente los leucocitos así tratados. Para ello los enfermos toman 0'6 mg/kg de 8-metoxi-psoraleno unas dos horas antes de la extracción de sangre. Los leucocitos se separan por centrifugación de los eritrocitos que son reinfundidos al enfermo. Esos leucocitos patológicos que contienen psoraleno se exponen entonces a la radiación ultravioleta A (UVA) durante un mínimo de una hora y media. Con posterioridad el volumen total se reinfunde al paciente. Este procedimiento se realiza durante

2 días consecutivos cada 3-5 semanas en función de la severidad del proceso durante al menos 6 meses (52).

En un estudio realizado sobre 37 pacientes se pudo constatar una mejoría global superior al 25% en 27 casos (73%) con una reducción media de la superficie cutánea afectada del 64% y un índice de respuesta parcial del 59% tras 22 semanas de tratamiento (53). Esta mejoría se asociaba a cambios significativos en la afectación sanguínea de los pacientes tratados. Sólo el 12% de la población linfocítica de la sangre tratada era viable después de la irradiación. La inmunomodulación se manifestó como un descenso medio del índice CD4+/CD8+ lo que indica una disminución de las clonas de células T malignas y un aumento de la respuesta antitumoral. En un estudio de seguimiento se observó la prolongación de la supervivencia (media de 60 meses) en los pacientes con formas eritrodérmicas de MF que habían recibido tratamiento cuando se comparaba con un grupo control histórico (media de 30 meses) y que el cociente CD4+/CD8+ estaba relacionado con la respuesta en los pacientes tratados (54).

El mecanismo por el cual la ECP es capaz de inducir una reacción inmune anticlonotípica mediada por linfocitos T CD8+ parece ser análogo a una vacunación. Se produce una respuesta inmunológica del huésped contra las clonas de células T dañadas tras la reinfusión de la sangre fotoirradiada. Estudios recientes realizados en pacientes con MF en estadio IB han confirmado que la ECP invierte el balance entre linfocitos T_{H1} y T_{H2} y de esta forma se induce un descenso significativo de los infiltrados linfocíticos y un aumento de la apoptosis (55). Estos cambios en la afectación sanguínea de los pacientes con LCCT hacen que la ECP sea una elección terapéutica óptima para los pacientes con SS.

En la mayoría de los estudios de seguimiento de la ECP se han demostrado unos índices de respuesta del 20 al 88% (52). Las respuestas completas se observan en el 14 al 26% de los pacientes que reciben tratamiento (56). Sin embargo hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios sobre la ECP se han realizado sin diferenciar pacientes con formas maculosas/en placas y eritrodérmicas de MF (57). Los pacientes con mejor índice de respuesta a este tipo de tratamiento serán aquellos que tienen:

- Pequeña cantidad de células de Sèzary en sangre periférica (10-20% de las células mononucleares).
- Corta duración de la enfermedad (menos de 2 años).
- Cifra normal o casi normal de células T citotóxicas (CD8+).
- Actividad de células *Natural Killer* normal (CD56+).
- Carecen de historia previa de quimioterapia intensiva.
- Ausencia de enfermedad *bulky* (definida como masa de diámetro superior a 10 cm) o enfermedad visceral manifiesta (58).

En los últimos años está cobrando mucho interés la utilidad de la ECP en el tratamiento del SS. Existe un estudio controvertido que concluye que la ECP no prolonga la supervivencia de los pacientes con formas eritrodérmicas de MF que tengan una afectación sanguínea demostrada por células T. En este estudio retrospectivo no se encontraron diferencias estadística-

mente significativas entre la supervivencia de 29 pacientes con SS tratados con la ECP (media de 39 meses), frente a la supervivencia de otros dos grupos con un total de 15 enfermos que no habían recibido tratamiento con la ECP (media de 22 y 27'5 meses) (59). Otros autores sin embargo, han señalado que este estudio carece de valor estadístico debido al bajo número de pacientes incluidos y a un protocolo de tratamiento inadecuado con la ECP (menos de 8 semanas de tratamiento) (60). Por otro lado el grupo de pacientes tratados con la ECP presentaban formas más graves de enfermedad con un porcentaje más alto de afectación ganglionar. Por tanto parece que son imprescindibles nuevos ensayos clínicos prospectivos randomizados para clarificar la verdadera actividad y eficacia de ECP en pacientes con SS.

La ECP se puede utilizar también en combinación con otros procedimientos terapéuticos. En estudios comparativos de monoterapia TSEB frente a TSEB asociada a ECP en pacientes con MF eritrodérmica en estadio T4, se pudo comprobar que había un índice de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años mayor en los pacientes tratados con la combinación de tratamientos (49 vs 81%). El tratamiento asociado a la ECP produjo mejores índices de supervivencia libre de progresión, supervivencia específica de causa y supervivencia global. Aunque estos resultados son significativos hay que tener en cuenta que la TSEB fue diferente en ambos grupos y que mientras el grupo con monoterapia TSEB recibieron una dosis total de 4 MeV durante 3-6 semanas, el grupo TSEB+ECP recibió 6 MeV durante 9 semanas. La importancia de esta diferencia en los resultados finales del estudio no está establecida en el trabajo (61). En otra investigación se ha comparó el uso de la quimioterapia sistémica como coadyuvante con la ECP también como coadyuvante tras tratamiento con TSEB. Con la ECP se observó un aumento de la supervivencia que a los 3 años era del 100% frente una supervivencia a los 5 años del 50% para la quimioterapia en pacientes con formas avanzadas de MF. Sin embargo aunque los resultados de la ECP alcanzaron diferencias estadísticamente significativas frente a quimioterapia, ninguno de los dos tratamientos coadyuvantes mejoró la supervivencia libre de enfermedad (62).

Los efectos adversos secundarios al tratamiento con la ECP son mínimos en comparación con los producidos por otras opciones terapéuticas. El efecto adverso más frecuente es la aparición de náuseas en relación con la ingesta de psoralenos. Se ha descrito un caso de sepsis producida por la infección del catéter como complicación grave debido a que los pacientes eritrodérmicos tienen un riesgo mayor para el desarrollo de infecciones por *Staphylococcus aureus*. También se ha observado fiebre y aumento del eritema en el periodo postinfusión y hipotensión transitoria durante el procedimiento (63).

RADIOTERAPIA

Las células neoplásicas de los LCCT son muy sensibles a terapia con radiación ionizante. La radioterapia se puede administrar en áreas localizadas con instrumentos de rayos X, fotones (megavoltaje) que tienen mayor poder de penetración o con electrones de profundidad de penetración más limitada. Por tanto se pueden tratar superficies amplias de piel afecta con haz

de electrones. Con frecuencia se usa la combinación de diferentes formas de radioterapia que se adaptan a diferentes áreas corporales y tipos de piel así como a la afectación extracutánea. La radioterapia se puede utilizar asociada a otras terapias tópicas o sistémicas, en especial como refuerzo en el tratamiento de lesiones refractarias.

✓ Radioterapia de piel total con haz de electrones (*Total Skin Electron Beam Therapy* – TSEB)

La MF es radiosensible por ello la radioterapia se ha utilizado para su tratamiento desde 1902. La terapia con haz de electrones (*Electron Beam Therapy* – EBT) está considerada como una alternativa óptima para el tratamiento superficial de grandes superficies cutáneas desde 1952. En la actualidad la radioterapia de piel total con haz de electrones (*Total Skin Electron Beam Therapy* – TSEB) es la monoterapia de aplicación cutánea directa más eficaz que existe para la enfermedad limitada a la piel, incluyendo la fase tumoral de MF. Las técnicas de aplicación más usadas hoy en día son variaciones de la técnica de Stanford que utiliza electrones generados en un acelerador lineal (64).

Los pacientes son tratados en bipedestación a una distancia de 3 metros del colimador del acelerador lineal permitiendo así un gran tamaño de campo y podrá adoptar diferentes posiciones para conseguir una exposición en la práctica totalidad de la superficie cutánea. Como alternativa a los cambios posturales se utilizan también placas rotatorias en las que el paciente permanece inmóvil. Se utilizan dosis totales de 3000-3600 cGy (rad) con fraccionamientos diarios de 100 cGy requiriéndose de 8 a 10 semanas para completar el tratamiento. Determinadas áreas resultan de difícil acceso y necesitan tratamientos adicionales (plantas de los pies, periné, parte superior del cuero cabelludo, región inframamaria y pliegues corporales). Las plantas de los pies y el periné están totalmente protegidos en la bipedestación y se utiliza un mínimo de 2000 cGy como dosis estándar suplementaria en estas zonas. Si no existe afectación del cuero cabelludo se puede proteger tras una dosis mínima acumulada de 2400 cGy para evitar la alopecia permanente.

En los datos mundiales recogidos de 1.165 pacientes que recibieron tratamiento con TSEB se pudo observar índices de respuesta completa del 70% (7). Aunque los índices de respuesta completa más altos se consiguen en pacientes con MF estadio T1 (90-95%), el uso de TSEB en este grupo de pacientes es poco frecuente debido a su pronóstico favorable. Los resultados de los dos mayores grupos de estudio demostraron que había una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 40-60% para pacientes con MF en estadio IA, del 25% para estadio IB, del 15% para estadio IIA, del 2-20% para estadio IIB y 10-25% para estadio III (65). Los pacientes con estadio IV suelen presentar una recaída antes de los 5 años. Por todo ello la TSEB sigue siendo una de las modalidades terapéuticas más efectivas en la inducción de respuesta en pacientes en estadio IIB de la enfermedad tumoral con índices de respuesta completa del 44-74% (66). Desafortunadamente las respuestas son poco duraderas con una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 2 al 23% (65).

A pesar del alto índice de respuesta los pacientes con MF en estadio superior a IA que han obtenido remisión con TSEB tienen tendencia a la recaída. Se ha demostrado que en los pacientes con formas generalizadas en estadio T2 puede ser efectiva la asociación como terapia coadyuvante de la aplicación tópica con mecloretamina con un aumento de la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 15 al 55% (67). Los pacientes con MF eritrodérmica en estadio T4 se pueden conseguir remisiones duraderas cuando se combina TSEB con ECP (61).

Existen complicaciones agudas y crónicas en relación con el uso de electrones. Las complicaciones agudas dependen de la dosis utilizada, el fraccionamiento de la misma y el campo expuesto. Son en general temporales e incluyen eritema y descamación, formación de ampollas, alopecia parcial, pérdida de la capacidad normal de sudoración y disminución o ausencia de crecimiento de las uñas (68). La recuperación de la alopecia se produce sobre todo a los seis meses de finalizado el tratamiento. Estos efectos suelen ser transitorios y se pueden considerar benignos pero producen en los pacientes una gran morbilidad y sensación de descontento cosmético. Dentro de las complicaciones a más largo plazo se han descrito xerosis y telangiectasias. La producción de esperma se puede ver disminuida de forma temporal en algunos pacientes. Existe un incremento en el riesgo de aparición de cáncer cutáneo no-melanoma (6-25%) siendo este aún mayor en los pacientes que han recibido tratamientos tópicos prolongados o secuenciales múltiples (mecloretamina o PUVA) (69).

✓ Irradiación con fotones

Este tipo de terapia puede suponer un tratamiento paliativo eficaz en pacientes con afectación extracutánea sobre todo de ganglios linfáticos, cerebro, orofaríngea y visceral localizada. Son necesarias dosis totales similares a las utilizadas para la enfermedad cutánea (por encima de 3.000 cGy) para controlar la enfermedad de una forma eficaz en estas localizaciones (2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kim Y, Hoppe R. Mycosis Fungoides and the Sèzary Syndrome. *Sem Oncol* 1999;26:276-289.
2. López San Román I, Polo Zarzuela M, Manteiga Riestra E, Del Potro Gómez E. Linfomas cutáneos: revisión terapéutica. *Rev Cancer (Madrid)* 2000;14 (Supl 4):15-27.
3. Pitzalis C, Pipitone N, Bajocchi G, May M, Goulding N, Lee A, Kingsley G, Lanchbury J, Panay G. Corticosteroids inhibit lymphocyte binding to endothelium and intercellular adhesion: an additional mechanism for their anti-inflammatory and immunosuppressive effect. *J Immunol* 1997;158:5007-5016.
4. De Vita Jr VT, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970;73:881.
5. Zackheim H, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for Mycosis Fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 1998;134:949-954.

6. Gómez EC, Kaminester L, Frost P. Topical halcinonide cream and betamethasone valerate: effects on plasma cortisol. *Arch Dermatol* 1977;89:32-40.
7. Apisarnthanarax N, Talpur R, Duvic M. Treatment of Cutaneous T Cell Lymphoma. Current status and future directions. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:193-215.
8. Haserick J, Richardsen J, Grant D. Remission of lesions in mycosis fungoides following topical application of nitrogen mustard: a case report. *Cleveland Clin* 1959;26:44.
9. Hoppe RT, Abel EA, Deneau DG, Price NM. Mycosis fungoides: management with topical nitrogen mustard. *J Clin Oncol* 1987;5:1796-1803.
10. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas.
11. Bunn Jr PA, Hoffman SJ, Norris D, Golitz LE, Aeling JL. Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome). *Ann Intern Med* 1994;121:592-602.
12. Kim YM, Jensen RA, Watanabe GL, Varghese A, Hoppe RT. Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides: a long-term outcome analysis. *Arch Dermatol* 1996;132:1309-1313.
13. van Scott EJ, Kalmanson JD. Complete remissions of mycosis fungoides lymphoma induced by topical nitrogen mustard (HN2). Control of delayed hypersensitivity to HN2 by desensitisation and by induction of specific immunologic tolerance. *Cancer* 1973;32:18-30.
14. Ramsay DL, Meller JA, Zackheim HS. Topical treatment of early cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1031-1055.
15. Esteve E, Bagot M, Joly P. A prospective study of cutaneous intolerance to topical mechlorethamine therapy in patients with cutaneous T-cell lymphomas. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Arch Dermatol* 1999;135:1349-1353.
16. Constantine VS, Fuks ZY, Farber EM. Mechlorethamine desensitisation in therapy for mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1966;111:485-488.
17. Price NM, Hoppe RT, Constantine VS, Fuks ZY, Farber EM. The treatment of mycosis fungoides: adjuvant topical mechlorethamine after electron beam therapy. *Cancer* 1977;40:2851-2853.
18. Abel EA, Sendagorta E, Hoppe RT. Cutaneous malignancies and metastatic squamous cell carcinoma following topical therapies for mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:1029-1038.
19. Du Vivier A, Vonderheid EC, van Scott EJ, Urbach F. Mycosis fungoides, nitrogen mustard, and skin cancer. *Br J Dermatol* 1978;99:61-63.
20. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:802-810.
21. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, Yocum R, Truglia J, Stevens VJ. Phase I-II trial of bexarotene gel for the skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2002;138:325-332.

22. Heald P, Mehlmauer M, Martin A. The benefits of topical bexarotene (Targretin) in patients with refractory or persistent early stage CTCL [abstract]. *J Invest Dermatol* 2000;114:840.
23. Fernández Vozmediano JM, Armario Hita JC. Retinoides en Dermatología. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003;31:271-294.
24. Zackheim HS, Epstein Jr EH. Low-dose methotrexate for the Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:757-762.
25. Chabner BA, Young RC. Threshold methotrexate concentration for in vivo inhibition of DNA synthesis in normal and tumorous target tissues. *J Clin Invest* 1973;52:1804-1811.
26. Weinstein GD, McCullough JL, Olsen E. Topical methotrexate therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 1989;125:227-230.
27. Duvic M, Olsen E, Omura G, Maize JC, Vonderheid EC, Elmets CA, Shupack JL, Demierre MF, Kuzel TM, Sanders DY. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of peldesine (BCX-34) cream as topical therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:940-947.
28. Abrams JR, Lebwohl MG, Guzzo CA, Jegasothy BV, Goldfarb MT, Goffe BS, Menter A, Lowe NJ, Krueger G, Brown MJ, Weiner RS, Birkhofer MJ, Warner GL, Berry KK, Linsley PS, Krueger JG, Ochs HD, Kelley SL, Kang S. CTLA4Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Invest* 1999;103:1243-1252.
29. Manteiga E, Del Potro E, Polo M, López San Román I. Avances en la terapéutica de los linfomas cutáneos. *Rev Cancer (Madrid)* 2000;14 (Supl 4):28-37.
30. Rasanen I, Reunala T, Lehto M, Jansen C, Rantala I, Leinikki P. Immediate decrease in antigen-presenting function and delayed enhancement of interleukin-1 production in human epidermal cells after in vivo UVB irradiation. *Br J Dermatol* 1989;120:589-596.
31. Krueger JG, Wolfe JT, Nabeya RT, Vallat VP, Gilleaudeau P, Heftler NS, Austin LM, Goolieb AB. Successful ultraviolet B treatment of psoriasis is accompanied by a reversal of keratinocyte pathology and by selective depletion of intraepidermal T cells. *J Exp Med* 1995;182:2057-2068.
32. Hermann JJ, Roenigk Jr HH, Honigsmann H. Ultraviolet radiation for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1077-1088.
33. Ramsay D, Lish K, Yalowitz CB, Soter NA. Ultraviolet-B phototherapy for early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1992;128:931-933.
34. Resnik K, Vonderheid E. Home UV phototherapy of early mycosis fungoides: Long-term follow-up observations in thirty-one patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:73-77.
35. Hofer A, Cerroni L, Kerl H, Wolf P. Narrowband (311-nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999;135:1377-1380.
36. Clark C, Dawe RS, Evans AT, Lowe G, Ferguson J. Narrowband TL-01 phototherapy for patch-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2000;136:748-752.
37. Piccino R, Caccialanza M, Mainardi L. Comparison of the results obtained with ultraviolet radiation and photochemotherapy in the early stages of mycosis fungoides. *G Ital Dermatol Venereol* 1990;125:91-95.

38. Group BP. British photodermatology group guidelines for PUVA. *Br J Dermatol* 1994;130:246-255.
39. Hermann JJ, Roenigk Jr HH, Hurria A, Kuzel TM, Samuelson E, Rademaker AW, Rosen ST. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:234-242.
40. Rosenbaum MM, Roenigk Jr HH, Caro WA, Esker A. Photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma and parapsoriasis in plaques: long-term follow-up in forty-three patients. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:613-622.
41. Gupta AK, Anderson TF. Psoralen photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:703-734.
42. Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, Simon JA, Kunala S, Leffell DJ. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor promotion. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996;1:136-142.
43. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patient treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA): the PUVA follow-up study. *N Engl J Med* 1997;336:1041-1045.
44. Rupoli S, Barulli S, Guiducci B, Offidani M, Mozzicafreddo G, Simonacci M, Filosa G, Giacchetti A, Ricotti G, Brandozzi G, Cataldi I, Serresi S, Ceschini R, Bugatti L, Offidani A, Giangiacomi M, Brancorsini D, Leoni P. Low dose interferon- α 2b combined with PUVA is an effective treatment of early stage mycosis fungoides: results of a multicenter study. *Cutaneous T-cell Lymphoma Multicenter Study Group. Haematologica* 1999;84:809-813.
45. Kuzel TM, Gilyon K, Springer E, Variakojis D, Kaul K, Bunn PA Jr, Evans L, Roenigk HH Jr, Rosen ST. Interferon alfa-a combined with phototherapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:203-207.
46. Kuzel TM, Roenigk Jr HH, Samuelson E, Herrmann JJ, Hurria A, Rademaker AW, Rosen ST. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *J Clin Oncol* 1995;13:257-263.
47. Stadler R, Otte HG. Combination therapy of cutaneous T-cell lymphoma with interferon α -2a and photochemotherapy. *Recent Results. Cancer Res* 1995;139:391-401.
48. Mostow EN, Neckel SI, Oberhelman L, Anderson TF, Cooper KD. Complete remissions in psoralen and UV-A (PUVA)-refractory mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphoma with combined interferon- α and PUVA. *Arch Dermatol* 1993;129:747-752.
49. Stadler R, Otte HG, Luger T, Henz BM, Kuhl P, Zwingers T, Sterry W. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon-2a plus acitretino versus interferon-2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood* 1998;92:3578-3581.
50. Thomsen K, Hammar H, Molin L, Volden G. Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage. A report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta Derm Venereol* 1989;69:536-538.
51. Quiros PA, Jones GW, Kacinski BM, Braverman IM, Helad PW, Edelson RL, Wilson LD. Total skin electron beam therapy followed by adjuvant psoralen/ultraviolet-A light in the

- management of patients with T1 and T2 cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:1027-1035.
52. Armus S, Keyes B, Cahill C, Berger C, Crater D, Scarborough D, Klainer A, Bisaccia E. Photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:898-902.
 53. Lim HW, Edelson RL. Photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1117-1126.
 54. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, Vonderheid E, Knobler R, Wolff K, Plewig G. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. *N Engl J Med* 1987;316:297-303.
 55. Di Renzo M, Rubegni P, De Aloe G, Paulesu L, Pasqui AL, Andreassi L, Auteri A, Fimiani M. Extracorporeal photochemotherapy restores Th1/Th2 imbalance in patients with early stage cutaneous T-cell lymphoma. *Immunology* 1997;92:99-103.
 56. Zic J, Arzubiaga C, Salhany KE, Parker RA, Wilson D, Stricklin GP, Greer J, King LE Jr. Extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:729-736.
 57. Russell-Jones R. Extracorporeal photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma: inconsistent data underline the need for randomized structures. *Br J Dermatol* 2000;142:16-21.
 58. Rook AH, Suchin KR, Kao DMF, Yoo EK, Macey WH, DeNardo BJ, Bromely PG, Geng Y, Junkins-Hopkins JM, Lessin SR. Photopheresis: clinical applications and mechanism of action. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999;4:85-90.
 59. Fraser-Andrews E, Seed P, Whittaker S, Russell-Jones R. Extracorporeal photopheresis in Sezary syndrome: no significant effect in the survival of 44 patients with a peripheral blood T-cell clone. *Arch Dermatol* 1998;134:1001-1005.
 60. Stevens S, Bowen G, Duvic M, King LE, Knobler R, Lim HW, Margolis D, Parry EJ, Rook AH, Stricklin GP, Suchin KR, Tharp MD, von der Heid E, Zic JA. Effectiveness of photopheresis in Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 1999;135:995-997.
 61. Wilson LD, Jones GW, Kim D, Rosenthal D, Christensen IR, Edelson RL, Heald PW, Kacinski BM. Experience with total skin electron beam therapy in combination with extracorporeal photopheresis in the management of patient with erythrodermic (T4) mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:54-60.
 62. Wilson LD, Licata AI, Braverman IM, Edelson RL, Heald PW, Feldman AM, Kacinski BM. Systemic chemotherapy and extracorporeal photochemotherapy for T3 and T4 cutaneous T-cell lymphoma patients who have achieved a complete response to total skin electron beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:987-995.
 63. Duvic M, Hester JP, Lemak NA. Photopheresis therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:573-579.
 64. Van Vloten W, DeVroome H, Noordijk E. Total skin electron beam irradiation for cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Br J Dermatol* 1985;112:697-702.
 65. Jones GW, Hoppe RT, Glastein E. Electron beam treatment for cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1057-1075.

66. Jones G, Tadros A, Hodson DI, Rosenthal D, Roberts J, Torzón B. Prognosis with newly diagnosed mycosis fungoides after total skin electron radiation of 30 or 35 Gy. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:839-845.
67. Chinn DM, Chow S, Kim YH, Hoppe RT. Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:951-958.
68. Price NM. Radiation dermatitis following electron beam therapy: an evaluation of patient ten years after total skin irradiation for mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1978;114:63-66.
69. Licata AG, Wilson LD, Braverman IM, Feldman AM, Kacinski BM. Malignant melanoma and other second cutaneous malignancies in cutaneous T-cell lymphoma: the influence of additional therapy after total skin electron beam radiation. *Arch Dermatol* 1995;131:432-435.

9. TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS (II): TRATAMIENTOS SISTÉMICOS Y EXPERIMENTALES. TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

FERNÁNDEZ VOZMEDIANO JM, ARMARIO HITA JC.

INTERFERONES

Los interferones son modificadores de la respuesta inmunológica que tienen efectos anti-proliferativos, citotóxicos e inmunomoduladores (1). Se han establecido tres tipos: α , β y γ . De ellos el interferon- α recombinante es el mejor estudiado y se divide en dos subtipos 2a y 2b que no muestran diferencias aparentes (2). El interferon- α se utiliza como tratamiento de la MF desde 1.984. El índice de respuesta global de pacientes con LCCT tratados con interferon- α es del 54%, con un índice de respuesta completa del 17% y una duración media de la respuesta de 4 a 28 meses (3). En general es más efectivo en pacientes con enfermedad limitada a la piel y se consiguen índices de remisión más altos en los pacientes en estadio I (50-62% de respuestas completas) si se comparan con los de estadio IV (8-16%) (4). Si se utiliza como monoterapia es más efectivo en los pacientes con MF inicial limitada a la piel (estadios I y II) con una respuesta más escasa en fases más avanzadas de la enfermedad (estadios III y IV) (5). La respuesta es menor en la MF refractaria a otros tratamientos a medida que la enfermedad evoluciona y en aquellos que forman Ac anti-interferon lo que induce a la tolerancia y a la resistencia al tratamiento (6). La experiencia con interferon- α durante más de 15 años ha demostrado que es igual de efectivo cuando se utiliza con un régimen a dosis bajas. En la actualidad se administran dosis de 3×10^6 U al día, tres veces en semana por vía subcutánea (7) aunque la aplicación intralesional también es efectiva con aclaramiento del 83% de las lesiones (8). En caso de falta de respuesta se puede subir la dosis a $6-9 \times 10^6$ U. Los pacientes responden al tratamiento desde el primer mes y se consiguen muy buenos resultados en 2-3 meses con una remisión completa durante los siguientes cinco meses. El tratamiento se debe continuar durante 9-18 meses para evitar la recidiva de la enfermedad. El efecto adverso más frecuente de la aplicación de interferon- α es el desarrollo de un cuadro pseudogripal sobre todo en las primeras infiltraciones que se presenta en forma de fiebre, escalofríos, mialgias y

mal estado general (estado pseudogripal) (9). Otros efectos adversos están relacionados con la dosis y entre ellos destacan fatiga, anorexia, diarrea, leucopenia, trombocitopenia, hepatitis, efluvio telógeno y cambios del estado mental (confusión o depresión). La administración de interferon- α se ha vinculado también a alteraciones de la función tiroidea en el 6% de los casos. Es más frecuente que los pacientes desarrollen hipotiroidismo que hipertiroidismo. El riesgo es mayor en mujeres con neoplasias o hepatitis C, en los tratamientos prolongados a altas dosis, en las combinaciones de inmunoterapia sobre todo con IL-2, y en la presencia de auto-anticuerpos tiroideos basales (10).

La combinación de interferon- α y PUVA parece tener efectos sinérgicos en los pacientes con LCCT (Fig 1-3). Se han estudiado otras combinaciones de interferon- α . La asociación con retinoides tiene un índice de respuesta completa acumulada del 11% y un índice de respuesta objetiva del 60% (11). Estos índices son similares a los conseguidos por cada uno de los fármacos en monoterapia. En otros estudios se ha observado una mayor eficacia de la combinación cuando se utilizó el interferon- α como tratamiento de mantenimiento en 12 pacientes con MF refractaria en estadios avanzados con un índice de respuesta completa del 83% y una media de la duración de remisión de 17'8 meses (12). También se ha usado el interferon- α en combinación con agentes quimioterápicos sistémicos, incluyendo pentostatina (2'-deoxicoformicina), fludarabina y vinblastina. La asociación de interferon- α y fludarabina en 35 pacientes con LCCT avanzado o con enfermedad refractaria consiguió una respuesta completa del 11% y una respuesta total del 51%, lo que supone una mejoría sobre los resultados de la fludarabina en monoterapia (13). La combinación de interferon- α y pentostatina determina una respuesta completa en el 8% de los pacientes y una respuesta total del 46% lo que es algo superior a la pentostatina sola (14). El tratamiento con interferon- α y vinblastina dan lugar a un beneficio mayor con índices de respuesta completa del 17% y total del 83% aunque este estudio sólo incluyó 6 pacientes (15).

Los interferones β y γ han sido menos estudiados que el α y hasta el momento los resultados obtenidos no indican que sean superiores al interferon- α . En un estudio en fase II no se consiguieron remisiones clínicas en los 16 pacientes que fueron tratados con interferon- γ recombinante por vía intramuscular y sólo el 31% de los pacientes mostró una respuesta parcial (16). Por el contrario el interferon- γ indujo una remisión completa en un caso en el que se administraron de 14 a 16x10⁶ U/semana durante 22 semanas (17). Combinando los datos obtenidos en otros estudios de la administración intravenosa o intralesional de interferon- γ se obtuvieron unos resultados con un índice de respuesta completa del 7% y un índice de respuesta objetiva del 48% en pacientes con LCCT (18). En definitiva el tratamiento con interferon- γ no ha demostrado tener un beneficio superior si se compara con el interferon- α y los efectos adversos vinculados al interferon- γ son más importantes y frecuentes que los producidos por interferon- α (1). El interferon- β aún se ha estudiado menos y los resultados preliminares han confirmado que tiene una escasa eficacia en el tratamiento del LCCT (19). En la actualidad se está investigando la utilidad del interferon- α pegilado en el tratamiento del LCCT. Esta forma polietilglicosilada del interferon- α presenta una serie de ventajas clínicas como una vida media superior, mayor eficacia en la hepatitis C y mejor tolerancia. El hecho de

tener una vida media mayor permite un régimen de una dosis semanal y se obtienen buenos resultados en el plazo de 5 a 9 semanas.

RETINOIDES

✓ Isotretinoína, etretinato, acitretino

Los retinoides son análogos sintéticos de la vitamina A que tienen una actividad para modificar la respuesta biológica similar al interferon- α . *In vitro* los retinoides tienen propiedades antiproliferativas e inmunomoduladoras y promueven la diferenciación celular (20). Se han utilizado tres retinoides clásicos en el LCCT: isotretinoína, etretinato y acitretino. Los tres fármacos son agonistas de los receptores del ácido retinoico (*retinoic acid receptors* – RAR). La mayoría de estudios se refieren a etretinato e isotretinoína, entre los cuales no hay diferencias en los índices de respuestas ni en la toxicidad. El etretinato ha sido sustituido en la actualidad por el acitretino debido a la mayor vida media del etretinato, su almacenaje tisular más prolongado y riesgo superior de teratogenicidad (21). Sin embargo sigue siendo el gold standard de los retinoides y la mayoría de los trabajos hacen referencia a esta sustancia.

Cuando se han usado como monoterapia los retinoides producen índices de respuesta similares a los conseguidos con el interferón- α . Los datos acumulados sobre isotretinoína y etretinato demostraban que se alcanzan índices de respuesta completa del 19% y de respuesta total del 58% con una duración media de la respuesta de 3 a 13 meses (18). Por este motivo, los retinoides sólo se utilizaban en combinación con otras modalidades terapéuticas como interferon- α y PUVA. Los beneficios de la combinación de los retinoides clásicos y el interferon- α no están claros. Los índices de respuesta con Re-PUVA eran similares a los conseguidos con PUVA con una respuesta completa del 73%, con la ventaja de permitir dosis menores de PUVA y remisiones más duraderas con un régimen de tratamiento de mantenimiento con retinoides (22). La asociación de los retinoides clásicos y la quimioterapia sistémica también han sido evaluados en el tratamiento del LCCT aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los índices de respuesta cuando se comparaban con la quimioterapia sistémica sola (23). Los efectos adversos constitucionales de la administración sistémica de los retinoides de RAR como sequedad de piel y mucosas se controlan con emolientes. Entre los efectos adversos potenciales más graves del tratamiento con los retinoides clásicos destaca la hipertrigliceridemia transitoria que se puede controlar con dosis bajas de gemfibrocilo.

✓ Bexaroteno oral

El bexaroteno es un tipo de retinoide que activa de forma selectiva los receptores X de los retinoides (RXRs). Tiene la aprobación de la FDA para el tratamiento oral del LCCT desde 1.999. En la actualidad existe también una presentación en gel para uso tópico a la que nos referimos ya con anterioridad (24). Está indicado en el tratamiento de las manifestaciones

cutáneas del LCCT en pacientes que son refractarios por lo menos a un tratamiento sistémico previo. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a esta sustancia o a otros componentes del producto. No se han observado evidencias clínicas de reacciones cruzadas de hipersensibilidad con otros fármacos. El bexaroteno se une de forma selectiva y activa a los subtipos del receptor X de retinoides (RXR α , RXR β y RXR γ) (25). Una vez activados estos receptores funcionan como factores de transcripción que regulan la expresión de genes que controlan la proliferación, diferenciación y apoptosis celular (26). En estudios *in vitro* realizados sobre líneas celulares de leucemia mieloide se ha demostrado que el bexaroteno a concentraciones de 10^{-6} mol/L es capaz de inhibir la proliferación de las células leucémicas en un 37% (27). Sin embargo no se han publicado estudios *in vitro* sobre líneas celulares de LCCT (28). En un estudio realizado en pacientes con psoriasis el bexaroteno oral a dosis de 0,5, 1 y 2 mg/kg/día administrado durante 12 semanas, fue capaz de reducir de forma significativa el número de núcleos positivos para MIB-1 que es un marcador de proliferación celular, además aumenta la queratina 10, es un marcador de la diferenciación celular y no afecta los porcentajes de células CD4+ y CD8+ ni a la expresión de queratina 13 (29). Esta respuesta parece ser dosis-dependiente.

Como tratamiento de estadios avanzados e iniciales de los LCCT se procedió a evaluar el bexaroteno en dos estudios clínicos controlados abiertos multicéntricos, realizados en USA, Canadá, Europa y Australia. El primer estudio estaba integrado por 58 pacientes en estadios iniciales refractarios o persistentes de LCCT (TNM Ia-IIa) (27) y el segundo estaba constituido por 94 pacientes con estadios avanzados refractarios de LCCT (TNM Ib-IVb) (30). En ambos estudios los pacientes iniciaron el tratamiento con una dosis de inicio de 650 mg/m²/día, con reducción posterior de la dosis inicial a 500 mg/m²/día. La conclusión fue que ninguna de estas dosis iniciales se toleró bien por lo que la dosis inicial se estableció en 300 mg/m²/día y se recomendaba que si un paciente no respondía con la dosis inicial de 300 mg/m²/día de bexaroteno después de 8 semanas de tratamiento o más la dosis se podía aumentar a 400 mg/m²/día.

Los índices de respuesta clínica en pacientes con formas iniciales de LCCT fueron del 20% en los pacientes que recibieron una dosis de 6'5 mg/m²/día, del 54% a dosis de 300 y del 67% a dosis superiores a los 300 mg/m²/día. Las respuestas completas fueron del 7% para las dos primeras dosis y del 27% para las dosis superiores a los 300 mg/m²/día. A la dosis de 300 mg/m²/día la media de tiempo necesario para observar la primera respuesta clínica era de 57 días y el tiempo necesario para tener la mejor respuesta clínica fue de 87 días. Tras 16 semanas de tratamiento el 84% de los pacientes que respondieron, tenían mejorías de moderadas a muy buenas en su calidad de vida. Se observó un 13% de recaídas (27). En las formas avanzadas, la respuesta clínica se produjo en el 45% de los pacientes que recibieron la dosis recomendada de bexaroteno de 300 mg/m²/día y en el 55% de los que recibieron una dosis superior. Los pacientes con estadio Ib, III, IVa y IVb de LCCT tuvieron índices de respuesta del 57, 32, 44 y 40% respectivamente. El tiempo medio para obtener la mejor respuesta clínica fue de 180 días a dosis de 300 mg/m²/día. A esta dosis el 36% de los pacientes que habían respondido recayó tras un periodo de seguimiento de 19'1 semanas (30). Un análisis de los datos de ambos estudios en fase II/III demostró que los 84 pacientes que recibieron bexaroteno a dosis de 300

mg/m²/día tuvieron porcentajes comparables de respuesta al tratamiento, sin estar relacionado con el TNM. Sin embargo los cambios de respuesta en relación con el TNM eran mayores a dosis superiores a los 300 mg/m²/día (31).

En un análisis posterior se observaron los resultados de 9 pacientes con un estadio III refractario de LCCT (estado eritrodérmico) que recibieron al inicio una dosis de 500 mg/m²/día y luego se redujo a 300 mg/m²/día. Todos los pacientes blanquearon en una proporción superior al 70% su afectación cutánea. Aunque los pacientes con SS consiguieron una importante mejoría de sus lesiones no hubo cambios significativos en cuanto al porcentaje CD4/CD8 y persistieron las alteraciones hematológicas en sangre periférica (32).

En la actualidad se acepta que la dosis inicial recomendada para el bexaroteno oral es de 300 mg/m²/día en única toma administrada durante la comida. Esa dosis inicial se puede ajustar con posterioridad a 200 mg/m²/día e incluso a 100 mg/m²/día si aparecen signos de toxicidad pero se puede llegar a suspender de forma transitoria si fuese necesario. Cuando los efectos tóxicos se hayan controlado la dosis se puede aumentar de forma lenta y progresiva. Si no hay respuesta tras 8 semanas de tratamiento y si la dosis inicial de 300 mg/m²/día se tolera bien, se puede aumentar a 400 mg/m²/día siempre con un control cuidadoso. El tratamiento se puede continuar tanto tiempo como el paciente necesite y vaya obteniendo un efecto beneficioso.

Los futuros estudios se centrarán en la eficacia de la combinación de bexaroteno con otras modalidades terapéuticas del LCCT. Se ha observado un índice de respuesta total del 69% en 16 pacientes con LCCT avanzados que recibieron un tratamiento combinado de bexaroteno, PUVA, interferón y ECP. También se ha comunicado un índice de respuesta total del 75% en 9 pacientes con LCCT que fueron tratados con una combinación de bexaroteno y denileukin diftotox (33).

Los efectos adversos que se han comunicado con mayor frecuencia con la dosis inicial de 300 mg/m²/día tienen una incidencia del 10% y se resumen en la tabla 1. Otros efectos secundarios menos frecuentes se recogen en la tabla 2 (27)(30). Efectos secundarios graves o de consecuencias fatales en el conjunto de 504 pacientes tratados sólo se observaron en dos pacientes uno en cada uno de los grupos y consistieron en pancreatitis aguda, hematoma subdural y fallo hepático (28).

El bexaroteno induce alteraciones lipídicas de importancia en casi la totalidad de los pacientes que lo ingieren, por lo que se deben controlar sus niveles durante los tratamientos a medio y largo plazo. Los efectos en los triglicéridos, HDL colesterol y colesterol total fueron reversibles con la suspensión del tratamiento, pero se suelen controlar por lo general mediante la administración concomitante de un tratamiento antilipemiente o bien mediante la reducción de la dosis. En la actualidad se aconseja comenzar con un tratamiento antilipémico antes de iniciar el tratamiento con bexaroteno. En caso de alteraciones lipídicas mantenidas, que no se controlen con tratamiento antilipémico puede que sea necesario la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. El bexaroteno también induce evidencias bioquímicas o clínicas de hipotiroidismo en casi la mitad de los pacientes tratados dando lugar a una reducción reversible de los niveles de hormonas tiroideas (tiroxina total [T4 total]) y hormona

TABLA 1
EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS FRECUENTES DEL BEXAROTENO ORAL

- Alteraciones metabólicas y nutricionales: hiperlipemia (78.6%), hipercolesterolemia (32.1%), aumento de LDH (7.1%).
- Síntomas generales: cefalea (29.8%), astenia (20.2%), infecciones (13.1%), dolor abdominal (10.7%), escalofríos (6.5%), fiebre (4.8%), síndrome gripal (3.6%), dolor de espalda (2.4%), infección bacteriana (1.2%).
- Alteraciones endocrinas: hipotiroidismo (28.6%).
- Alteraciones cutáneas: exantema (16.7%), xerosis cutánea (10-7%), dermatitis exfoliativa (9.5%), alopecia (3.6%).
- Alteraciones hematológicas: leucopenia (16.7%), anemia (6%), anemia hipocrómica (3.6%).
- Alteraciones digestivas: náuseas (15.5%), diarrea (7.1%), vómitos (3.6%), anorexia (2.4%).
- Alteraciones cardiovasculares: edemas periféricos (13.1%).
- Alteraciones del sistema nervioso: insomnio (4.8%).

TABLA 2
EFFECTOS SECUNDARIOS MENOS FRECUENTES DE BEXAROTENO ORAL

- Síntomas generales: escalofríos, celulitis, dolor torácico, sepsis.
- Cardiovascular: hemorragia, hipertensión, angina de pecho, insuficiencia cardíaca derecha, síncope, taquicardia.
- Digestivo: constipación, boca seca, flatulencias, colitis, dispepsia, queilitis, gastroenteritis, gingivitis, insuficiencia hepática, melena.
- Hematológicos: eosinofilia, trombocitemia, aumento del tiempo de coagulación, linfocitosis, trombocitopenia.
- Metabólicos y nutricionales: aumento de LDH, aumento de creatinina, hipoproteïnemia, hiperglucemia, pérdida de peso, ganancia de peso, aumento de amilasa.
- Musculo-esqueléticos: artralgias, mialgias, dolor óseo, miastenia, artrosis.
- Nerviosos: depresión, agitación, ataxia, accidente cerebrovascular, confusión, hiperestésias, hiperestésias y neuropatía.
- Respiratorios: faringitis, rinitis, disnea, efusión pleural, bronquitis, tos, edema pulmón, hemoptisis e hipoxia.
- Cutáneos: úlceras, acné, alopecia, nódulos cutáneos, erupción maculo-papulosa, erupción pustulosa, drenajes serosos y erupción vesículo-ampollosa.
- Sentidos especiales: ojo seco, conjuntivitis, otalgia, blefaritis, lesión corneal, queratitis, otitis externa y defectos del campo visual.
- Urogenitales: albuminuria, hematuria, incontinencia urinaria, infección del tracto urinario, urgencia urinaria, disuria, alteración de la función renal y mastodinia.

TABLA 3
CONTROLES ANALÍTICOS DURANTE EL TRATAMIENTO

Antes de iniciar el tratamiento:

- hemograma y fórmula leucocitaria
- creatinina y urea
- transaminasas y bilirrubina
- triglicéridos, colesterol y fracciones
- hormonas tiroideas (TSH, T3, T4)
- test de embarazo.

Controles semanales durante un mes:

- triglicéridos y colesterol
- transaminasas y bilirrubina

Controles mensuales:

- test de embarazo

Controles bimensuales (a partir del primer mes):

- hemograma completo
- triglicéridos y colesterol
- transaminasas y bilirrubina
- función renal
- hormonas tiroideas.

Valorar la necesidad de control oftalmológico

estimuladora de tiroides (TSH). La incidencia del descenso de TSH es del 60% y de T4 total del 45% en los pacientes con LCCT que recibieron una dosis inicial de 300 mg/m²/día. El hipotiroidismo como efecto secundario se produce en el 29% de los pacientes. El tratamiento con suplementos de hormonas tiroideas se debe considerar en los pacientes con evidencias analíticas de hipotiroidismo. Se deberían medir los niveles basales previos al tratamiento de test de función tiroidea y monitorizarlos durante el tratamiento (34). En la tabla 3 resumimos los controles necesarios para el tratamiento con bexaroteno oral. Recientemente se ha sugerido una estrategia terapéutica capaz de minimizar la hipertrigliceridemia y el hipotiroidismo asociados al tratamiento con bexaroteno. Se basa en los datos de los estudios realizados con este fármaco en los LCCT y en la experiencia cotidiana con este fármaco en la clínica. Esta estrategia prevé que es probable que aparezcan estos efectos adversos y se recomienda que se efectúe de manera precoz un tratamiento preventivo capaz de reducir los triglicéridos y elevar las concentraciones de hormona tiroidea en sangre, seguido de una monitorización posterior

con ajustes de dosis durante el tratamiento con bexaroteno para establecer una dosis diaria de este fármaco entre 150 y 300 mg/m² que es la óptima para la mayoría de los pacientes. Este tratamiento se basa en normalizar las concentraciones de tiroxina, triglicéridos y colesterol en ayunas antes de iniciar el tratamiento con bexaroteno, con un tratamiento previo con fenofibrato (145-200 mg/día) durante 7 días antes de iniciar el tratamiento con bexaroteno, empezar el tratamiento con bexaroteno inicialmente con la mitad de dosis, como aumentarla después administrando de forma concomitante tiroxina (levotiroxina 0'05 mg/día) a partir del primer día de la terapia con bexaroteno y ajustar la tiroxina y el tratamiento hipolipemiente según sean las necesidades durante todo el tratamiento. Cuando se disponga de más información sobre la forma de interacción de bexaroteno con el metabolismo lipídico y la función tiroidea tal vez sea necesario modificar el enfoque terapéutico sugerido (35).

CITOQUICINAS

✓ Interleuquina-2 (IL-2)

El tratamiento de LCCT con citoquinas (IL-2 o IL-12) ha demostrado ser activo en ensayos clínicos experimentales. La IL-2 es una glicoproteína producida por los linfocitos T activados y es un factor mayor de crecimiento de células T que promueve una mayor activación y proliferación de las células T. En el tratamiento antineoplásico la IL-2 debe inducir la proliferación de células T contra un antígeno tumoral de superficie celular y de esta manera provoca la regresión tumoral. Aunque la mayor parte de los estudios sobre IL-2 recombinante se han realizado en pacientes con linfoma no Hodgkin, hay pocos estudios que demuestren su actividad en pacientes con LCCT (36). En un estudio realizado se trataron 7 pacientes con estadios avanzados de LCCT (estadio III y IVA) con altas dosis de IL-2. Se observó respuesta completa en 3 pacientes (43%) y parcial en 2 casos (29%). La enfermedad progresó en otros 2 enfermos. Las respuestas al tratamiento aparecieron con rapidez en los tres primeros ciclos (37). En dos casos se observaron respuestas duraderas de 62 y 56 meses (38). El tratamiento con IL-2 produce una alta toxicidad y su administración requiere una Unidad de Cuidados Intensivos. Los efectos adversos más frecuentes son escalofríos, náuseas y vómitos, diarrea, pérdida de peso, aumento de creatinina, hipotensión, anemia y trombocitopenia. La fiebre y la hipotensión de grado I son muy frecuentes (37).

El mecanismo de acción de IL-2 no se conoce por completo pero se sabe que existe una deficiencia de IL-2 e interferon- γ en las células neoplásicas del LCCT que exhiben un perfil de citocinas de linfocito T_{h2}. De esta forma la actividad de IL-2 se puede relacionar con su deficiencia ya que se sabe que produce un aumento de la producción de interferon- γ y descenso de IL-4 en las células T (37). Debido a estas propiedades IL-2 se está investigando en combinación con vacunas de tratamiento para el cáncer (39).

✓ Interleuquina 12 (IL-12)

Entre las múltiples alteraciones que se producen en las citoquinas en el LCCT la deficiencia en IL-12 tiene un papel muy significativo en la enfermedad ya que esta interleuquina es fundamental en la respuesta antitumoral de las células T citotóxicas (40) y este es el mecanismo patogénico en el que se basa el tratamiento con IL-12. En un ensayo clínico en fase I se demostró la utilidad de la IL-12 subcutánea o intralesional en 10 pacientes con MF en placa o tumoral y con SS. La administración subcutánea del fármaco induce respuesta global del 56% de los casos y respuesta completa del 22% de los pacientes. La administración intralesional también se mostró efectiva en 2 casos en los que se pudo comprobar la regresión tumoral (41). Las biopsias de las lesiones en regresión mostraron un aumento del número de células CD8+. También se ha observado en los estudios *in vitro* que IL-12 recombinante restaura la producción normal de interferon- γ , disminuye la producción de IL-4 y estimula la citotoxicidad mediada por células en las líneas de células de Sèzary (42).

En un ensayo clínico multicéntrico en fase II se administraron 300 ng/kg de IL-12 en 23 pacientes con fases iniciales de LCCT, con lo que se consiguió un índice de respuesta parcial del 43%. La IL-12 tuvo una buena tolerancia, con escasos efectos adversos y de baja intensidad consistentes en fiebre, cefalea y depresión. Un paciente experimentó una anemia hemolítica autoinmune fatal aunque no se llegó a establecer relación entre este efecto adverso y la administración de IL-12 (43).

QUIMIOTERAPIA

✓ Monoquimioterapia y poliquimioterapia

La afectación extracutánea, ganglionar o visceral, de la enfermedad es bastante resistente a la mayor parte de los tratamientos, incluyendo el TSEB, modificadores de la respuesta inmunológica y otros tratamientos de aplicación cutánea directa. Es clásico que los pacientes con MF en estadios finales (estadio IIB-IVB) hayan sido tratados con mono o poliquimioterapia. En la actualidad se sabe hay otros tratamientos sistémicos efectivos en los linfomas cutáneos, incluyendo bexaroteno oral o denileukin diftitox.

Entre las sustancias que se han utilizado como monoquimioterapia del linfoma cutáneo procede destacar, metotrexate, cisplatino, etopósido, bleomicina y vinblastina. En una revisión de los ensayos clínicos sobre monoquimioterapia con diferentes fármacos se observaron índices de respuesta del 62%, con respuestas completas del 32% y una duración de la respuesta de 3 a 22 meses. La monoquimioterapia puede ser efectiva pero la duración de la respuesta es demasiado corta y se produce toxicidad acumulada e inmunosupresión (2). Un agente que es relativamente bien tolerado y muy efectivo en los pacientes con formas eritrodérmicas en fase T4 o estadio III del LCCT es el metotrexate sistémico a dosis bajas. En un estudio realizado sobre pacientes en tratamiento con metotrexate oral, intramuscular

o subcutáneo (dosis de 5 a 12.5 mg semanales) se observó un índice de respuesta completa del 41% y de respuesta total del 58% (44). Los efectos adversos más frecuentes de la administración de metotrexate suelen ser leves y transitorios. Los efectos graves como hepatotoxicidad o fibrosis pulmonar son muy poco frecuentes. Ya que es un fármaco bien tolerado y efectivo como quimioterapia el metotrexate se puede usar como tratamiento adyuvante de la enfermedad en fase maculosa o en placas que se ha mostrado refractaria a otras modalidades terapéuticas.

Las combinaciones de poliquimioterapia pueden incluir clorambucil, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, doxiconformicina, fludaravina, 2-clodeoxiadenosina, bleomicina, metotrexate y prednisona. Los regímenes de poliquimioterapia como el CHOP (ciclofosfamida, vincristina, metotrexate y prednisona) han mostrado resultados algo mejores que la monokuimioterapia, con un índice de respuesta del 81% y un 38% de respuestas completas (45) (Fig 4-7). La duración media de las respuestas en estos ensayos clínicos varía entre los 5 y los 41 meses, aunque en general suele ser bajo. Estudios recientes confirman estos resultados (46). Por otro lado, ningún régimen de mono o poliquimioterapia ha conseguido resultados mejores ni diferencias entre ellos (47). Los agentes quimioterápicos sistémicos tienen efectos mielosupresores que pueden favorecer el desarrollo de infecciones oportunistas, sepsis y mortalidad. No es infrecuente el desarrollo de una leucemia mieloide aguda como complicación del tratamiento (48). Debido a esta alta toxicidad y a la corta duración de las respuestas, la quimioterapia sistémica no se recomienda para los pacientes que presentan formas iniciales de la enfermedad o MF limitada a la piel.

✓ Agentes quimioterápicos sistémicos experimentales

• Gemcitabina

Se trata de un nuevo antimetabolito de la pirimidina que ha demostrado tener actividad frente a los tumores sólidos y ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer de páncreas. Como agente quimioterápico es muy útil por su baja toxicidad y su fácil protocolo de administración, basado en una toma a la semana durante 3 semanas consecutivas con intervalos de un mes. La única experiencia significativa de gemcitabina en el tratamiento del LCCT ha sido un estudio abierto realizado en 30 pacientes con MF en estadio T3 y T4 recalcitrantes a otras opciones terapéuticas. La gemcitabina proporcionó un índice de respuesta total del 70% con un índice de respuesta completa del 10%. Los adversos efectos fueron mínimos y no aparecieron náuseas, vómitos ni toxicidad hematológica de grado 3-4 en la clasificación de la OMS (49).

Se ha llevado a cabo un ensayo clínico sobre 14 pacientes con MF estadio III y IV, incluyendo un caso de linfoma T periférico. Se observó una respuesta completa, ocho casos de respuesta parcial y una respuesta menor con un índice de respuesta global del 64%. La mejoría clínica se puso de manifiesto tras uno o dos ciclos y se ha observado una disminución de la masa tumoral en 5 de los 6 pacientes que presentaban MF en estadio IIB. Un paciente con

estadio IVB experimentó una respuesta completa visceral con desaparición de las lesiones hepáticas. Los efectos adversos más frecuentes consistieron en supresión de médula ósea, sobre todo leucopenia, hiperpigmentación cutánea en 5 pacientes e hipertransaminemia en 4 casos. Debido a su perfil de eficacia y seguridad la gemcitabina puede ser un tratamiento efectivo para la MF en especial en las fases tumorales de la enfermedad (18).

- *Pentostatina*

Fue el primero de un nuevo grupo de análogos de las purinas que fue aprobado para el tratamiento la leucemia de células peludas y ha sido ensayado en el LCCT. Ejerce un efecto linfotóxico selectivo para las células T a través de la inhibición de la adenosindeaminasa (50). En recientes publicaciones se ha informado de los resultados obtenidos en 94 pacientes con LCCT en un ensayo clínico multicéntrico en fase II. Los resultados han sido de respuesta global en el 40% y completa en el 7% (51). En 14 pacientes con SS y 6 pacientes con enfermedad en fase tumoral se consiguió una respuesta global del 70% y una completa del 25%. En general la duración de las respuestas son cortas con una media de 2 meses para los pacientes con enfermedad tumoral y 3,5 meses en los enfermos con SS (52). La combinación de pentostatina e interferon- α proporciona respuestas más duraderas, con una media algo superior a un año, pero no aumenta los índices de respuesta (53). Los estudios realizados señalan que la pentostatina sería más eficaz en los pacientes con MF eritrodérmica y SS.

Se trata de una molécula relativamente segura y bien tolerada cuando se administra a dosis inferiores a los 4 mg/m²/día (54). Sin embargo como ocurre con todos los análogos de las purinas es frecuente que se produzcan reacciones adversas dosis-dependientes. El efecto adverso más frecuente es la toxicidad hematológica con granulocitopenia y trombocitopenia que se observa en el 33% de los casos. Es muy frecuente el desarrollo de inmunosupresión en la mayor parte de los pacientes con descenso del recuento de células T CD4+ (51). El 19% de los pacientes desarrollaron un herpes zóster en el año posterior al tratamiento (52). Dada la frecuencia con la que se produce inmunosupresión en los pacientes en tratamiento con pentostatina, se debe considerar la necesidad de realizar tratamiento profiláctico antiviral y frente a neumonía por *Pneumocystis carinii*. Otros efectos adversos menos frecuentes son náuseas (18%) e insuficiencia renal (7%) (51). Los antecedentes de insuficiencia renal obligan a la reducción de la dosis. Más excepcional será la aparición de neurotoxicidad en forma de confusión, debilidad motora, parestesias y demielinización del sistema nervioso central (55). La cardiotoxicidad es otra posible complicación. En algunas ocasiones se han descrito fenómenos de *flare-up* o rebrote de la enfermedad después del tratamiento con pentostatina aunque este hallazgo se suele asociar con una buena respuesta al tratamiento (52).

- *Fludarabina*

Es el derivado fluorado de la vidarabina. Ejerce su efecto sobre los linfocitos mediante la inhibición de la adenosina deaminasa y la subsiguiente inhibición de la síntesis y reparación del DNA (55). Se realizó un estudio en 30 pacientes con MF tratados con fludarabina de los que en solo uno se observó una respuesta completa y en cinco respuesta parcial (56). En otro ensayo clínico en fase II se demostró que la fludarabina era más efectiva si se combinaba con dosis bajas de interferon- α con un índice de respuesta global del 51% y de respuesta completa en el 11% en pacientes que presentaban LCCT recalcitrante a otras modalidades terapéuticas (13). Se han observado respuestas completas en pacientes con SS y con enfermedad en fase tumoral.

De forma análoga a la pentostatina, el efecto adverso más frecuente es la toxicidad hematológica aunque es más grave y más frecuente en la asociación de fludarabina e interferon- α que en la combinación de pentostatina e interferon- α (60% vs. 36%). Fludarabina también puede inducir inmunosupresión grave pero a diferencia de la pentostatina suprime los tanto a los linfocitos T como a los B. El tratamiento con fludarabina se vincula a la aparición de sepsis en el 17% y a infecciones oportunistas en el 14% cuando se combina con interferon- α . La neurotoxicidad se observa en el 17% de los pacientes (13).

- *Cladribina*

La cladribina (2-clorodeoxiadenosina, 2-CDA) es el análogo de las purinas que se ha desarrollado hace poco tiempo. Al igual que la fludarabina inhibe la actividad de la adenosina-deaminasa y tiene toxicidad más selectiva por los linfocitos T. En un estudio amplio sobre la utilidad de la cladribina en los LCCT, se incluyeron 21 enfermos con MF o SS refractarios a otras modalidades terapéuticas. El índice de respuesta global y completa fue del 28 y del 14% respectivamente con una duración media de la respuesta de 4.5 meses. Como ocurre con los otros análogos de las purinas la toxicidad suele estar limitada a la mielosupresión y las complicaciones suelen ser infecciones. En los 21 pacientes tratados con cladribina, el 62% desarrollaron mielosupresión o complicaciones infecciosas. A pesar de la frecuencia de efectos adversos el 38% de los pacientes tratados con cladribina no experimentó toxicidad (57).

- *Temozolomida*

Se trata de un nuevo agente alquilante que se ha estudiado en ensayos clínicos en fase I y que ha demostrado ser efectivo frente a gliomas, melanoma y MF. Un paciente con MF avanzada y refractaria que fue tratado con temozolomida oral a una dosis total de 1.000 mg/m² repartidos a lo largo de 5 días, desarrolló una respuesta completa que se mantuvo durante los siguientes 7 meses, seguidos por una recaída de la enfermedad y una segunda remisión de la enfermedad tras el nuevo tratamiento (58). El efecto adverso más importante

de temozolomida es la mielosupresión que se observa a dosis superiores a los 750 mg/m². La temozolomida puede ser muy efectiva en la MF debido a que la pérdida de O6-alquilguanina-DNA alquiltransferasa, una proteína reparadora de DNA que se asocia con resistencia a la actividad de los fármacos alquilantes es muy poco frecuente (59). Todavía no disponemos de resultados de los ensayos clínicos en fase II con temozolomida.

- *Doxorrubicina liposómica pegilada*

En la última década se ha desarrollado una forma liposómica pegilada de doxorubicina y se ha investigado en el tratamiento del LCCT. La encapsulación de la doxorubicina en liposomas permite obtener menor toxicidad y mayor eficacia mientras que la adición de polietilenglicol al liposoma hace que la vida media sea mayor y se obtenga una concentración más alta dentro de las células tumorales (60). De forma reciente se ha llevado a cabo un estudio piloto usando una dosis de 20 mg/m² de doxorubicina liposómica pegilada en el tratamiento de 10 pacientes con MF recurrente o recalcitrante (estadio IB-IVA). Los resultados indicaron un índice de respuesta global del 80% y de respuesta completa del 60% con una supervivencia libre de enfermedad media superior al año. Los resultados de este estudio piloto son prometedores, aunque los 10 pacientes no habían sido sometidos a una quimioterapia sistémica previa (61)(62). En un estudio más actual realizado en pacientes con MF refractaria a quimioterapia, no se obtuvo ninguna respuesta con la doxorubicina liposómica pegilada. Este tratamiento podría no ser efectivo en pacientes con enfermedad resistente a tratamiento quimioterápico (63). En este momento creemos que son necesarios nuevos ensayos clínicos que permitan valorar la verdadera eficacia y seguridad de doxorubicina liposómica pegilada en el tratamiento del LCCT.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

✓ Anticuerpo monoclonal conjugado T101 Y 90

Los anticuerpos monoclonales se han desarrollado en la búsqueda del tratamiento ideal que sea efectivo de forma selectiva para las células malignas respetando al mismo tiempo los tejidos normales. Los primeros ensayos clínicos se llevaron a cabo en 1.981 y se usaron anticuerpos monoclonales murinos. Se trataba de los anticuerpos monoclonales T101 que se unen de forma específica al antígeno CD5 de las células T maduras. Este tratamiento fue capaz de inducir respuesta parcial del 44% en 9 pacientes, aunque era transitoria (64). Estudios posteriores realizados en 34 pacientes con LCCT no pudieron reproducir estos resultados y sólo se consiguió una respuesta parcial que duró 3 meses en un paciente. Ese fallo terapéutico de los anticuerpos monoclonales T101 en estos estudios se achacó a la modulación antigénica y al desarrollo de respuesta del huésped con formación de anticuerpos anti-murinos humanos (18).

Para mejorar la citotoxicidad de los anticuerpos monoclonales T101 se efectuó su conjugación con el radioisótopo iodo-131. El radio-inmunoconjugado demostró que era capaz de mejorar su actividad con una respuesta parcial del 50% en 6 pacientes y una duración de la respuesta entre 1 y 6 meses (65). Sin embargo debido a la dehalogenización de la iodo-131 del inmunoconjugado, el ^{131}I -T101 tenía un depósito muy pobre en los ganglios linfáticos y la piel, sobre todo cuando se comparaba con T101 marcado con indio-111 (66). Esta inestabilidad hizo que se desarrollase el anticuerpo monoclonal conjugado T101- ^{90}Y (T101 unido a Ytrio-90). Hace poco se ha realizado un ensayo clínico fase I sobre la administración del anticuerpo monoclonal conjugado T101- ^{90}Y en 8 pacientes con LCCT en el que se ha podido demostrar como se produce mayor acúmulo en huesos, lesiones cutáneas y ganglios linfáticos afectados cuando se comparaba con anticuerpo monoclonal T101 marcado con ^{111}In . Se observaron respuestas parciales del 38% con una duración media de la respuesta de 23 semanas. La toxicidad asociada con mayor frecuencia fue la supresión de la médula ósea. El desarrollo de anticuerpos anti-ratón humanos es un factor que va a limitar el número de ciclos de tratamiento que se pueden realizar con el anticuerpo monoclonal conjugado T101- ^{90}Y (67).

✓ Anticuerpo quimérico anti-CD4 (HuMax-CD4 / zanolimumab)

Se ha desarrollado otro anticuerpo monoclonal frente al antígeno CD4 que se expresa en las células de Sèzary y las células T de la MF (68). A diferencia del anticuerpo monoclonal conjugado T101- ^{90}Y , el anticuerpo monoclonal anti-CD4 es quimérico y contiene componentes humanos y murinos lo que disminuye la inmunogenicidad del anticuerpo. Los primeros estudios sobre anticuerpo quimérico anti-CD4 se realizaron en 7 pacientes con MF de los cuales sólo uno presentó una respuesta parcial que duró 2 meses (69). Como era de esperar por su naturaleza quimérica, los niveles producidos de anticuerpo anti-ratón humanos fueron muy bajos. Con posterioridad se realizó un estudio de seguimiento en otro grupo de 8 pacientes con MF tratados con dosis más altas y se obtuvieron respuestas menores en 7 casos más. El tratamiento produjo una supresión significativa del recuento de células CD4 periféricas. El anticuerpo quimérico anti-CD4 se tolera bien y tiene una escasa capacidad de inducción de inmunosupresión clínica (70). En la actualidad se está llevando a cabo un ensayo clínico en fase III sobre eficacia y seguridad de zanolimumab en el tratamiento del LCCT.

✓ Zolimomab aritox y anticuerpo anti-idiotípico

Como alternativa a la conjugación de los anticuerpos monoclonales se ha desarrollado un anticuerpo ligado a toxina formado por la cadena de la ricina A unida al anticuerpo monoclonal murino H65 que de forma similar al T101 también reconoce el antígeno CD5. Este

inmunoconjugado H65-RTA, denominado zolimomab aritox, se ha administrado a pacientes con LCCT en fases avanzadas y refractarios a otras modalidades terapéuticas. En estos enfermos indujo un índice de respuesta parcial del 29% con una duración de 3-8 meses (71).

Otra posibilidad es la producción de un anticuerpo anti-idiotípico que reconoce un antígeno tumoral específico de las células T malignas del paciente. Sin embargo, no se han obtenido resultados duraderos con este tratamiento en los estudios realizados hasta el momento (72).

✓ Alemtuzumab

Los últimos ensayos clínicos sobre anticuerpos monoclonales están dirigidos a la valoración de los anticuerpos humanos. Alemtuzumab (Campath-1H) es un anticuerpo monoclonal inmunoglobulina G1 humana anti-CD52 que se une a casi todas las células T y B de los linfomas. Se ha realizado un ensayo clínico en fase II en 50 pacientes con linfoma no-Hodgkin de bajo grado en estadios avanzados, incluyendo 8 pacientes con MF. Los resultados obtenidos mostraron un índice de respuesta global del 50% con dos casos de respuesta completa entre los pacientes con MF. Es importante señalar que se confirmaron las respuestas completas en sangre y médula ósea en el 94% y 32%, respectivamente en los pacientes tratados, aunque los autores no indicaron cuantas de estas respuestas fueron en pacientes con MF. Sin embargo la administración de alemtuzumab está relacionada con el desarrollo frecuente de inmunosupresión, incluyendo linfopenia en todos los pacientes y neutropenia de grado 4 de la OMS en el 28% de los casos. También se observaron infecciones oportunistas y sepsis bacteriana alguna de las cuales produjeron la muerte del enfermo (73). En cinco pacientes tratados con alemtuzumab se desarrollaron alteraciones cardíacas consistentes en insuficiencia cardíaca y arritmia. Ninguno de estos enfermos presentó respuesta al tratamiento. Alemtuzumab parece mejorar la eficacia sobre los otros anticuerpos monoclonales pero su uso debe ser limitado a causa de la inmunosupresión grave y a la cardiotoxicidad (18).

✓ Rituximab

Se trata de un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno transmembrana CD20 presente en las células B normales y malignas. Con este tratamiento se ha conseguido la regresión parcial de los nódulos tumorales en dos pacientes tras la infiltración intralesional a dosis de 3 ml de solución (10 mg/ml) tres veces por semana en 6 ciclos separados por 3 semanas de descanso. Con este protocolo de administración no se observaron efectos adversos, salvo el dolor que refieren los pacientes durante y tras la infiltración y el aumento de temperatura que se observó en un caso. Se comprobó la desaparición completa y mantenida de las células B en sangre periférica tras este tratamiento (74). Se han publi-

cado otros dos casos aislados tratados con dosis sistémicas de 375 mg/m² semanales durante 4 semanas, con lo que se consiguió una mejoría del 85% en un caso de linfoma difuso de células B grandes y del 30% en otro caso con un linfoma de células B primario cutáneo. Ambos pacientes tuvieron una recurrencia posterior (75). Aunque estos datos sugieren que rituximab es efectivo en el tratamiento de los linfomas cutáneos de células B, son necesarios ensayos clínicos controlados con mayor número de pacientes que permitan establecer de forma definitiva su eficacia y seguridad.

TOXINAS DE FUSIÓN. DENILEUKIN DIFTITOX

El denileukin diftitox ha sido aprobado en 1.998 por la FDA para el tratamiento de LCCT recurrente y es el primero de una nueva clase de toxinas de fusión que se están desarrollando en la actualidad. Esta toxina de fusión está compuesta de secuencias de IL-2 combinadas con la cadena de la toxina tipo A de la difteria. Utiliza la capacidad de unión selectiva para células T de la IL-2 y las propiedades citotóxicas de la toxina diftérica para destruir las células linfomatosas que expresan el componente CD25 del receptor de IL-2 (76). Una vez que la molécula de denileukin diftitox penetra en la célula T diana mediante un proceso de endocitosis, la actividad de la toxina diftérica inhibe la síntesis proteica y de esta manera induce la muerte celular (77). Frente a las primeras moléculas desarrolladas como DAB₄₈₁-IL2, el denileukin diftitox es más pequeña, tiene mayor afinidad por el receptor de IL-2, posee una vida media más prolongada y presenta un mejor perfil de efectividad y seguridad (78)(79).

Los primeros ensayos clínicos en fase I con DAB₄₈₁-IL2 usaban dosis únicas o múltiples en bolos o en infusiones de 90 minutos y se realizaron en pacientes con neoplasias sanguíneas recalcitrantes (80). Se observaron respuestas en pacientes con LCCT, linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin. Los pacientes con LCCT experimentaron los mejores resultados con un índice de respuesta global del 17%, incluyendo una respuesta completa de larga duración con remisión superior a 5 años en un paciente con enfermedad en fase tumoral (81)(82). Los estudios en fase II utilizaron un protocolo de ciclos de 5 días consecutivos, separados por intervalos de 21 días. Con este régimen se trataron 15 pacientes con LCCT refractario a cualquier otra modalidad terapéutica entre los que se observó una respuesta parcial en un caso de MF en fase de placa y una mejoría importante en 2 pacientes con SS (83).

La molécula de DAB₃₈₉-IL2 resultó ser más eficaz. En los ensayos clínicos en fase I se incluyeron pacientes con enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y LCCT, entre los que se obtuvo un índice de respuesta del 37% con un 14% de respuestas completas (84). Las respuestas se producían de forma rápida en los dos primeros ciclos de tratamiento y tenían una duración de 15 meses en las respuestas completas y 3 meses en las parciales (85)(86). Estos resultados condujeron a la realización de un estudio en fase III de denileukin diftitox en 73 pacientes con enfermedad refractaria a tres o más modalidades terapéuticas anteriores. Los pacientes fueron randomizados a un protocolo de administración de dosis bajas (9 µg/kg/día) o dosis altas (18 µg/kg/día) durante 5 días consecutivos en ciclos de 21 días. Los

resultados de este estudio confirmaron la actividad de denileukin diftitox en el tratamiento de LCCT con un índice de respuesta global del 30% y respuesta completa del 10%, con una duración media de la respuesta de 4'4 meses desde la primera respuesta y de 6'9 meses desde la primera dosis (77). Se observaron respuestas en pacientes en estadio IB-IVA a dosis de 18 µg/kg/día. Denileukin diftitox es muy efectivo en los pacientes en estadio tumoral IIB con un índice de respuesta superior al 50% a dosis de 18 µg/kg/día (87). También se confirmó una mejoría significativa en la calidad de vida de los enfermos y en el prurito (88). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el protocolo de dosis bajas o dosis altas aunque todo parecía indicar que existe un efecto dosis-dependiente en los pacientes con MF en estadios avanzados y de hecho se observaron respuestas en el 10% de los pacientes en estadios avanzados tratados con dosis bajas frente al 38% de los tratados con dosis altas (89). En este ensayo clínico se demostró que los anticuerpos antidifteria que están presentes en la mitad de los enfermos antes de comenzar el ensayo y en casi la totalidad a la finalización del mismo no juegan un papel significativo en la respuesta al tratamiento (90).

Los efectos tóxicos más frecuentes observados en el estudio en fase III fueron síntomas constitucionales y gastrointestinales como fiebre, escalofríos, astenia, náuseas y vómitos, mialgias, artralgias, cefalea, diarrea y anorexia, presentes en el 92% de los enfermos (77). Otros efectos menos frecuentes fueron exantema cutáneo (35%), hipertransaminemia transitoria (17%) y síndrome de debilidad capilar o vascular en forma de edema, hipoalbuminemia e hipotensión (25%). A diferencia de otros agentes quimioterápicos, denileukin diftitox no suele inducir mielosupresión y la frecuencia de las reacciones de toxicidad disminuye tras el primer ciclo de tratamiento (89).

La premedicación con corticoterapia sistémica favorece el descenso de la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad y de efectos adversos (91). Se ha observado que el uso de suero salino fisiológico tras la infusión de denileukin diftitox puede disminuir la frecuencia del síndrome de debilidad capilar. En el momento actual se está realizando un ensayo clínico en fase III a doble ciego controlado con placebo de denileukini diftitox, así como un estudio abierto de pacientes con enfermedad CD25-negativa que no reciben premedicación con corticosteroides. Aunque está bien establecido que denileukin diftitox es efectivo en el tratamiento de los pacientes con LCCT refractarios a otros tratamientos todavía queda mucho de investigar sobre la eficacia, dosificación y control de la toxicidad de denileukin diftitox (18).

Existen otras dos moléculas con actividad anti-CD25 en estudio fase II. Son el ⁹⁰Y-anti-CD25 y el LMB2, una exotoxina A de la *Pseudomona*.

TRATAMIENTOS EPIGENÉTICOS

En la actualidad uno de los campos más investigados como terapias futuras para los linfomas cutáneos es el de la bioingeniería y el desarrollo de moléculas que interaccionen con

la actividad genética de las células tumorales. Las dos líneas fundamentales de investigación son los inhibidores de la histona deacetilasa y los inhibidores de los proteosomas.

La histona deacetilasa aumenta la transcripción génica y por tanto es una diana para los fármacos citostáticos. Se están investigando dos *inhibidores de la histona deacetilasa* para el tratamiento del LCCT: FR-901228, un péptido cíclico y el ácido suberanilohiroxámico (SAHA). Ambos productos están ahora en ensayos clínicos fase II (92). También se encuentran en fase II el PXD101, depsipéptido y vorinostat y en fase I, LBH 589. Dentro de los *inhibidores de los proteosomas* se está estudiando en un ensayo clínico en fase II, la utilidad de bortezumib en el tratamiento del LCCT.

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES TOLL-LIKE

Los agonistas de los receptores toll-like apoyan la respuesta inmune. Estas moléculas imitan las interacciones entre las moléculas bacterianas o virales y los receptores toll-like (TLR7, TLR8 y TLR9). Esta interacción induce una respuesta inmune que favorece respuestas tipo Th1. De esta manera el imiquimod ejerce su acción al actuar sobre TLR7 y TLR8 y estimulando la formación de interferon- α . El tratamiento efectivo con este tratamiento se asocia de forma característica con la aparición de un cuadro de inflamación y dermatitis erosiva grave en la zona de aplicación.

En la actualidad se está llevando a cabo un ensayo clínico en fase II sobre la utilidad y seguridad de un agonista para el TLR9, CpG-7909 en el tratamiento del LCCT. El CpG-7909 es un oligonucleótido y tiene efectos pleiotrópicos en la estimulación inmunológica a través de la interacción con el TLR9. Los datos clínicos y preclínicos confirman que la estimulación de este receptor toll-like puede aumentar la respuesta inmune de tipo Th1 (92).

TRATAMIENTOS COMBINADOS

Se han llevado a cabo 5 ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de TSEB y quimioterapia con el fin de mejorar la respuesta, la supervivencia y el periodo libre de enfermedad de LCCT en estadios avanzados. Este protocolo de tratamiento está bien implantado en la enfermedad de Hodgkin, donde ha producido una mejoría significativa sobre la radioterapia sola (93). Esta acción sinérgica se supone que está basada en la hipótesis de que las recurrencias de la enfermedad avanzada se deben en la presencia de focos ocultos de células neoplásicas que escapan a la radioterapia.

Hasta el momento se ha realizado un único ensayo clínico randomizado comparativo entre el tratamiento combinado y el conservador secuencial. En este estudio se concluyó que aunque el tratamiento combinado producía un índice de respuestas completas más altas, no se observaban diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad ni la supervivencia global frente al tratamiento conservador secuencial incluyendo mecloretamina,

PUVA, TSEB y metotrexate oral (94). En otro trabajo se valoró el tratamiento de pacientes con MF estadio T3 con TSEB y MOPP (metotrexate, vincristina, procarbazona, prednisona) o COPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona). Se obtuvieron respuestas completas del 52% con una supervivencia libre de enfermedad de 12 meses y una supervivencia media de 6 años (95). Se ha llevado a cabo un estudio en 39 pacientes tratados con TSEB que seguían diferentes tratamientos en función de la severidad de la enfermedad. Los pacientes con MF estadio I recibieron mecloretamina sistémica, mientras que los pacientes con estadio II-IV fueron tratados con ABV (doxorubicina, bleomicina, vinblastina) y CMP (ciclofosfamida, metotrexate, prednisona). Esta modalidad de tratamiento combinado alcanzó unos índices de respuesta completa del 77% y parcial del 13% en pacientes con MF estadio I y 23% y 65% respectivamente en pacientes con MF estadio II-IV. La duración media de la respuesta fue mayor de 48 meses para estadio I y de unos 6.5 meses para estadios II-IV, lo que refleja de nuevo la naturaleza refractaria de la enfermedad en fases avanzadas (96). También se han comunicado respuestas completas del 60% en pacientes con enfermedad en fases inicial y avanzada a los que se administró TSEB seguido de ciclofosfamida y doxorubicina. Cuando estos resultados se comparan con los obtenidos por TSEB sola, el tratamiento combinado conseguía una duración mayor de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con MF en fases iniciales, pero no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con MF en fases avanzadas (97).

De forma reciente se ha concluido un estudio multifase de 15 años de seguimiento sobre 100 pacientes. En este protocolo multifase se utilizaba un modificador de la respuesta biológica del tipo de interferon- α e isotretinoína, una fase de quimioterapia con CMED (ciclofosfamida, metotrexate, etopósido, dexametasona), una fase de radioterapia con TSEB y un tratamiento de mantenimiento con interferon y mecloretamina tópica. Los objetivos de la fase de inducción con interferon e isotretinoína se basaban en la premisa de que ambos modificadores de la respuesta inmunológica podían reducir la proliferación de la enfermedad e inducir una inmunomodulación que potenciaría la eficacia de TSEB y quimioterapia. El objetivo de la fase de mantenimiento con interferon y mecloretamina tópica era prolongar la duración de la fase de remisión. Hasta el momento sólo se han publicado los resultados preliminares de los 28 primeros pacientes incluidos en el estudio (98). Los resultados obtenidos de los 85 pacientes evaluables revelan una respuesta global el 90'6% con un índice de respuesta completa del 64% y una supervivencia libre de enfermedad de 28'5 meses para los pacientes en fases iniciales de la enfermedad y 7'2 meses para los pacientes en fases avanzadas. Esta modalidad de tratamiento combinado ha demostrado mejoría en los índices de respuesta y en la supervivencia libre de enfermedad en algunos pacientes en estadios avanzados cuando se compara con TSEB sola y consigue un índice de curación del 13% en pacientes con LCCT en fases iniciales y avanzadas. Los datos también parecen confirmar que se produce una mejoría de la supervivencia global en los pacientes en estadio IIA y IVB de la enfermedad (100% a los 5 años) aunque los resultados definitivos de este estudio todavía no han sido publicados (18).

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

El trasplante de médula ósea (TMO) que se usa con frecuencia en el tratamiento de leucemias, linfomas y enfermedades hematológicas, es una opción terapéutica que no se emplea por lo general en el tratamiento del LCCT debido al carácter indolente de esta enfermedad (99). El trasplante puede ser autólogo o alogénico y se basa en el aislamiento de células madres de la médula ósea del donante para ser infundidas en el receptor. El paciente receptor debe recibir un tratamiento mieloablativo con quimioterapia o quimio-radioterapia antes de la infusión de las células madres. En los últimos años hay cierta tendencia a usar sangre periférica o de cordón umbilical como fuente del aislamiento de células madres. Los estudios llevados a cabo se ha mostrado que el trasplante de células madres de sangre periférica da lugar a un prendimiento del injerto más rápido, estancia hospitalaria más corta y descenso del coste cuando se compara con el TMO, mientras que no hay diferencias en la supervivencia global o libre de enfermedad (100).

El TMO autólogo no produce remisiones duraderas en los pacientes con LCCT. Se ha publicado un ensayo clínico sobre 6 pacientes con MF en estadio avanzado tratados con varios protocolos de retrasplante como TSEB, irradiación de fotones y quimioterapia. En 5 de los 6 enfermos se observaron respuestas completas aunque en tres de ellos la duración fue menor de 100 días. Los otros dos pacientes, que habían recibido carmustina, etopósido y cisplatino previo al TMO, estuvieron libres de enfermedad durante 1 año tras el tratamiento. Las complicaciones infecciosas fueron las típicas que se asocian con el TMO (101). Otro trabajo describe el uso de TMO autólogo y TSEB en un paciente con MF eritrodérmica y de nuevo los resultados no fueron duraderos (102). Las respuestas duraderas son difíciles de conseguir con TMO autólogos ya que parece que no es posible eliminar todas las células T malignas de la médula ósea.

Los TMO alogénicos podrían solucionar este problema. Sin embargo el uso de células madres de un donante representa un mayor riesgo de enfermedad injerto contra huésped (EICH) que puede tener peores consecuencias que la MF. Aunque los datos actuales sobre el TMO alogénicos son escasos esta modalidad de tratamiento es mucho más potente para el tratamiento efectivo del SS refractario a otro tratamiento, en el que se consigue remisiones completas tras la realización del procedimiento (103). De forma reciente se han comunicado resultados satisfactorios con trasplante alogénico de células madres en pacientes con SS o MF en fase tumoral recalcitrantes a otros tratamientos. En un estudio sobre 5 pacientes se obtuvieron respuestas completas en todos los pacientes con duraciones entre 6 y 60 meses después del trasplante. Un paciente murió 16 meses después del trasplante debido al desarrollo de una EICH (104). En otro trabajo sobre 3 pacientes se observó respuesta completa en dos casos con duraciones de 11 y 51 meses y sólo un paciente recayó tras 9 meses (105). El uso de trasplante de células madres de sangre periférica se ha estudiado menos en el LCCT. En el momento actual se están realizando varios intentos de trasplante de células madres de sangre periférica en pacientes con LCCT. Los resultados de estos trabajos todavía no se han publicado pero los datos preliminares parecen señalar que las recaídas son frecuentes y precoces (18).

La técnica más moderna es el trasplante minialogénico, también denominado trasplante de baja intensidad o trasplante ligero. Se basa en la realización de quimioterapia y radioterapia de baja intensidad, no mieloablativa previa al trasplante, sobre todo con fludarabina sola o en combinación con otros agentes citotóxicos (106). El trasplante minialogénico reduce la toxicidad y la inmunosupresión para permitir que prenda el injerto y se produzca un efecto injerto contra tumor. Sin embargo el procedimiento del TMO o trasplante de células madres no se modifica en los minitrasplantes y los pacientes todavía tienen un riesgo alto de EICH. En el momento actual, el minitrasplante de médula ósea es un tratamiento experimental que se podría convertir en una alternativa para los pacientes mayores de 55 años y pacientes más jóvenes con daño orgánico previo que no reúnen las condiciones para un TMO (18).

BIBLIOGRAFÍA

1. Olsen E, Bunn PA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1089-1107.
2. Bunn Jr PA, Hoffman SJ, Norris D, Golitz LE, Aeling JL. Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome). *Ann Intern Med* 1994;121:592-602.
3. Therstrup-Pederson K, Hammer R, Kaltoft K, Sogaard H, Zachariae H. Treatment of mycosis fungoides with recombinant interferon-alpha2a alone and in combination with etretinate. *Br J Dermatol* 1988;118:811-818.
4. Ross C, Tingsgaard P, Jorgensen H, Vejlsgaard GL. Interferon treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 1993;51:63-72.
5. Jumbou O, N'guyen JM, Tessier MH, Legoux B, Dreno B. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome treated by interferon-alfa. *Br J Dermatol* 1999;140:427-431.
6. Steis RG, Smith JW, Urba WJ, Clark JW, Itri LM, Evans LM, Schoenberger C, Longo DL. Resistance to recombinant interferon alfa-2a in hairy cell leukaemia associated with neutralizing anti-interferon antibodies. *N Engl J Med* 1988;318:1409-1413.
7. VanderMolen LA, Steis RG, Duffey PL, Foon KA, Smith JW 2nd, Clark JW, Conlon K, Stevenson HC, Urba WJ, Hartmann LC. Low-versus high-dose interferon alfa-2a in relapsed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:235-238.
8. Vonderheid EC, Thompson R, Smiles KA, Lattanand A. Recombinant interferon alfa-2b in plaque-phase mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1987;123:757-763.
9. Quesada JR, Talpaz M, Rios A, Kurzrock R, Gutterman JU. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 1986;4:234-243.
10. Koh LK, Greenspan FS, Yeo PP. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid* 1997;7:891-896.

11. Stravrianeas N, Katsambas A, Varelzides A. Treatment of mycosis fungoides with recombinant alpha-2b interferon in combination with etretinate [abstract]. *J Invest Dermatol* 1989;93:580.
12. Aviles A, Guzman R, García EL, Diaz-Maqueo JC. Biological modifiers (etretinate and interferon alfa-2a) in the treatment of refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Biother Radiopharm* 1996;11:21-24.
13. Foss F, Ihde D, Linnoila IR, Fischmann AB, Schechter GP, Cotelingam JD, Steinberg SM, Ghosh BC, Stocker JL, Bastian A. Phase II study of fludarabine phosphate and interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *J Clin Oncol* 1994;12:2051-2059.
14. Foss FM. Activity of pentostatin (Nipent) in cutaneous T-cell lymphoma: single-agent and combination studies. *Semin Oncol* 2000;27 (Suppl):58-63.
15. Scheulen ME, Ohi S, Bamberg M. Treatment of mycosis fungoides by recombinant leukocyte alpha-A interferon and vinblastine [abstract]. *J Cancer Res Clin Oncol* 1986;111:S40.
16. Kaplan EH, Rosen ST, Norris DB, Roenigk HH Jr, Saks SR, Bunn PA Jr. Phase II study of recombinant human interferon gamma for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:208-212.
17. Horikoshi T, Onodera H, Eguchi H, Hanada N, Fukuzawa K, Takahashi M, Ishihara K, Ikeda S. A patient with plaque-stage mycosis fungoides has successfully been treated with long-term administrations of IFN-[gamma] and has been in complete remission for more than 6 years. *Br J Dermatol* 1996;134:130-133.
18. Apisarnthanarax N, Talpur R, Duvic M. Treatment of Cutaneous T Cell Lymphoma. Current status and future directions. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:193-215
19. Zinzani PL, Mazza P, Tura S. Beta interferon in the treatment of mycosis fungoides [letter]. *Haematologica* 1988;14:152-158.
20. Kessler JF, Jones SE, Levine N, Lynch PJ, Booth AR, Meyskens FL Jr. Isotretinoin and cutaneous helper-T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Arch Dermatol* 1987;123:201-204.
21. Molin L, Thomsen K, Volden G, Aronsson A, Hammar H, Hellbe L, Wantzin GL, Roupe G. Oral retinoids in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a comparison of isotretinoin and etretinate. *Acta Derm Venereol* 1987;67:232-236.
22. Thomsen K, Molin L, Volden G, Wantzin GL, Hellbe L. 13-cis-retinoic acid effective in mycosis fungoides: a report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta Derm Venereol* 1984;64:563-566.
23. Molin L, Thomsen K, Volden G, Jensen P, Knudsen E, Nyfors A, Schmidt H. Retinoids and systemic chemotherapy in cases of advanced mycosis fungoides: a report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta Derm Venereol* 1987;67:179-182.
24. Fernández Vozmediano JM, Armario Hita JC. Retinoides en Dermatología. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003;31:271-294.

25. Breneman D, Duvic M, Kuzel T. Phase 1-2 clinical trial demonstrates the safety and efficacy of Targretin® topical gel for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma [abstract no. 200]. 57th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; 1999 Mar 19-24; New Orleans.
26. Hein NI, Howell SR, Ulm EH. Evaluation of the cytochrome P450 isozymes involved in the metabolism of Targretin™, and RXR-selective retinoid [abstract]. 7th ISSX 1996;10:364.
27. Kizaki M, Dawson MI, Heyman R, Elster E, Morosetti R, Pakkala S, Chen DL, Ueno H, Chao W, Morikawa M, Ikeda Y, Heber D, Pfahl M, Koeffler HP. Effects of novel retinoid X receptor-selective ligands on myeloid leukemic differentiation and proliferation in vitro. *Blood* 1996;87:1977-1984.
28. Duvic M, Friedman-Kien AE, Miles SA. Phase I-II evaluation of Panretin™ (ALRT1057; LGD1057; AGN192013; 9-cis retinoic acid) topical gel for AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma [abstract no. 160]. 33rd Annual Meeting Am Soc Clin Oncol; 1997 May 17-20; Denver, 46.
29. Sun SY, Lotan R. Retinoids as chemopreventive and therapeutic agents. *Drug Future* 1998;23:621-634.
30. Sherman SI, Gopal J, Haugen BR, Chiu AC, Whaley K, Nowlakha P, Duvic M. Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands. *N Engl J Med* 1999;340:1075-1079.
31. Smit J, de Jong E, van Hooijdonk C. A multicentre phase II clinical and immunohistochemical trial of systemic bexarotene (Targretin) in psoriasis [abstract no. 151]. 61st Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology; 2000 May 10-14; Chicago.
32. Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Woods GS, Crowley CA, Yocum, and the Worldwide Bexarotene Study Group. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001;137:649-652.
33. DiVenuti GM, Foss FM. Phase I dose escalation study of Targretin and ONTAK in hematologic malignancies: upregulation of IL2R expression by low dose Targretin [abstract]. 43rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, 2001; Orlando (FL), 2520a.
34. Boehm MF, Heyman RA, Nagpal S. A new generation of retinoid drugs for the treatment of dermatological diseases. *Emerging Drugs* 1997;2:287-303.
35. Assaf C, Bagot M, Dummer R, Duvic M, Gniadecki R, Knobler R, Ranki A, Schwandt P, Whittaker S. Minimización de los efectos secundarios adversos de bexaroteno oral en el linfoma cutáneo de células T: opinión de los expertos. *Br J Dermatol* 2006;155:261-266.
36. Gisselbrecht C, Maraninchi D, Pico JL, Milpied N, Coiffier B, Divine M, Tiberghien P, Bosly A, Tilly H, Boulat O. Interleukin-2 treatment in lymphoma: a phase II multicenter study. *Blood* 1994;83:2081-2085.

37. Marolleau JP, Baccard M, Flageul B, Rybojad M, Laroche L, Verola O, Brandely M, Morel P, Gisselbrecht C. High-dose recombinant interleukin-2 in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1995;131:574-579.
38. Baccard M, Marolleau JP, Rybojad M. Middle-term evolution of patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma treated with high-dose recombinant interleukin-2 [letter]. *Arch Dermatol* 1997;133:656.
39. Overwijk WW, Theoret MR, Restifo NP. The future of interleukin-2: enhancing therapeutic anticancer vaccines. *Cancer J Sci Am* 2000;6 (Suppl 1):S76-S80.
40. Rook AH, Kubin M, Fox FE, Niu Z, Cassin M, Vowels BR, Gottlieb SL, Vonderheid EC, Lessin SR, Trinchieri G. The potential therapeutic role of interleukin-12 in cutaneous T-cell lymphoma. *Ann NY Acad Sci* 1996;795:310-318.
41. Rook AH, Vowels BR, Jaworsky C, Singh A, Lessin SR. The immunopathogenesis of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1993;129:486-489.
42. Rook AH, Wood GS, Yoo EK, Elenitsas R, Kao DM, Sherman ML, Witmer WK, Rockwell KA, Shane RB, Lessin SR, Vonderheid EC. Interleukin-12 therapy of cutaneous T-cell lymphoma induces lesion regression and cytotoxic T-cell responses. *Blood* 1999;94:902-908.
43. Duvic M, Rook A, Foss F. A phase 2 open-label study of recombinant human interleukin-12 (Ril-12) in patients with stage Ia, Ib or IIa cutaneous T cell lymphoma (CTCL) [abstract no. 82]. 36th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2000;New Orleans (LA):23.
44. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:626-631.
45. Case Jr DC. Combination chemotherapy for mycosis fungoides with cyclophosphamide, vincristine, methotrexate and prednisone. *Am J Clin Oncol* 1984;7:453-455.
46. Fierro MT, Doveil GC, Quaglino P, Savoia P, Verrone A, Bernengo MG. Combination of etoposide, idarubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone and bleomycin (VICOP-B) in the treatment of advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatology* 1997;194:268-272.
47. Ronsen ST, Foss FM. Chemotherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1109-1116.
48. Waddell CC, Zubler MA, Gore WS. Acute myeloblastic leukaemia following chemotherapy for mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1982;118:179-182.
49. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, Bendandi M, Modugno G, Gherlinzoni F, Orcioni GF, Ascani S, Simoni R, Pileri SA, Tura S. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol* 2000;18:2603-2606.
50. Grever MR, Bisaccia E, Scarborough DA, Metz EN, Neidhart JA. An investigation of 2'-deoxycoformycin in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1983;61:279-282.

51. Foss FM. Activity of pentostatin (Nipent) in cutaneous T-cell lymphoma: single agent and combination studies. *Semin Oncol* 2000;27 (Suppl 5):58-63.
52. Kurzrock R, Pilat S, Duvic M. Pentostatin therapy of T-cell lymphomas with cutaneous manifestations. *J Clin Oncol* 1999;17:3117-3121.
53. Foss FM, Ihde D, Breneman DL, Phelps RM, Fischmann AB, Schechter GP, Linnoila I, Breneman JC, Cotelingam JD, Ghosh BC. Phase II study of pentostatin and intermittent high-dose recombinant interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *J Clin Oncol* 1992;10:1907-1913.
54. Margolis J, Grever MR. Pentostatin (Nipent): a review of potential toxicity and its management. *Semin Oncol* 2000;27 (Suppl 5):9-14.
55. Foss FM, Kuzel TM. Experimental therapies in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1127-1137.
56. von Hoff D, Dahlberg S, Hartstock R, Hartstock RJ, Eyre HJ. Activity of fludarabine monophosphate in patients with advanced mycosis fungoides: a Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1353-1355.
57. Kuzel TM, Hurria A, Samuelson E, Tallman MS, Roenigk HH Jr, Rademaker AW, Rosen ST. Phase II trial of 2-chlorodeoxyadenosine for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1996;87:906-911.
58. Newlands ES, Blackledge GRP, Slack JA, Rustin GJ, Smith DB, Stuart NS, Quarterman CP, Hoffman R, Stevens MF, Brampton MH. Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045: M&B 39831; NSC 362856). *Br J Cancer* 1992;65:287-291.
59. Dolan ME, McRae BL, Ferries-Rowe E, Belanich M, van Seventer GA, Guitart J, Pezen D, Kuzel TM, Yarosh DB. O6-Alkylguanine-DNA alkyltransferase in cutaneous T-cell lymphoma: implications for treatment with alkylating agents. *Clin Cancer Res* 1999;5:2059-2064.
60. Gabizon AA. Selective tumour localization and improved therapeutic index of anthracyclines encapsulated in long-circulating liposomes. *Cancer Res* 1992;52:891-896.
61. Wollina U. Pegylated doxorubicin for primary cutaneous T-cell lymphoma: a report on ten patients with follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:128-34.
62. Wollina U, Graefe T, Kaatz M. Pegylated doxorubicin for primary cutaneous T-cell lymphoma. *Ann N Y Acad Sci* 2001;941:214-216.
63. Prince HM, Seymour JF, Ryan G, McCormack C. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma [letter]. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:149-150.
64. Miller RA, Levy R. Response of cutaneous T-cell lymphoma to therapy with hybridoma monoclonal antibody. *Lancet* 1981;2:226-230.
65. Rosen ST, Zimmer ZM, Goldman-Leikin R, Gordon LI, Kazikiewicz JM, Kaplan EH, Variakojis D, Marder RJ, Dykewicz MS, Piergies A. Radioimmunodetection and radioimmunotherapy of cutaneous T-cell lymphoma using an iodine-131-labeled monoclonal antibody: an Illinois Cancer Council Study. *J Clin Oncol* 1987;5:562-573.

66. Carrasquillo JA, Mulshine JL, Bunn Jr PA, Reynolds JC, Foon KA, Schroff RW, Perentesis P, Steis RG, Keenan AM, Horowitz M. Indium-111 T101 monoclonal antibody is superior to iodine-131 T101 in imaging of cutaneous T-cell lymphoma. *J Nucl Med* 1987;28:281-287.
67. Foss FM, Raubitscheck A, Mulshine JL, Fleisher TA, Reynolds JC, Paik CH, Neumann RD, Boland C, Perentesis P, Brown MR, Frincke JM, Lollo CP, Larson SM, Carrasquillo JA. Phase I study of the pharmacokinetics of a radioimmunoconjugate, 90Y-T101, in patients with CD5-expressing leukaemia and lymphoma. *Clin Cancer Res* 1998;4:2691-2700.
68. Bunn Jr PA, Norris DA. The therapeutic role of interferons and monoclonal antibodies in cutaneous T-cell lymphomas. *J Invest Dermatol* 1990;95(Suppl 6):209S-212S.
69. Knox S, Levy R, Hodgkinson S, Bell R, Brown S, Wood GS, Hoppe R, Abel EA, Steinman L, Berger RG. Observations on the effect of chimeric anti-CD4 monoclonal antibody in patients with mycosis fungoides. *Blood* 1991;77:20-30.
70. Knox S, Hoppe RT, Maloney D, Gibbs I, Fowler S, Marquez C, Combleet PJ, Levy R. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with chimeric anti-CD4 monoclonal antibody. *Blood* 1996;87:893-899.
71. LeMaistre CF, Rosen S, Frankel A, Kornfeld S, Saria E, Meneghetti C, Drajesk J, Fishwild D, Scannon P, Byers V. Phase I trial of H65-RTA immunoconjugate in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1991;78:1173-1182.
72. Chatterjee M, Mrozek E, Vaickus L, Oseroff A, Stoll H, Russell D, Kohler H, Foon KA. Antidiotype (Ab2) vaccine therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Ann NY Acad Sci* 1993;690:376-377.
73. Lundin J, Osteborg A, Brittinger G, Crowther D, Dombret H, Engert A, Epenetos A, Gisselbrecht C, Huhn D, Jaeger U, Thomas J, Marcus R, Nissen N, Poynton C, Rankin E, Stahel R, Uppenkamp M, Willemze R, Mellstedt H. CAMPATH-1H monoclonal antibody in therapy for previously treated low-grade non-Hodgkin's lymphomas: a phase II multicenter study. European Study Group of CAMPATH-1H treatment in low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16:3257-3263.
74. Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, Schmid MH, Burg G. Intralesional therapy with Anti-CD20 monoclonal antibody Rituximab in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2000;136:374-378.
75. Sabroe RA, Child FJ, Woolford AJ, Spittle MF, Russell-Jones R. Rituximab in cutaneous B-cell lymphoma: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2000;143:157-161.
76. Bacha P, Williams DP, Waters C, Williams JM, Murphy JR, Strom TB. Interleukin 2 receptor-targeted cytotoxicity. Interleukin 2 receptor-mediated action of a diphtheria toxin-related interleukin 2 fusion protein. *J Exp Med* 1988;167:612-622.
77. Foss FM. DAB389IL-2 (ONTAK): a novel fusion toxin therapy for lymphoma. *Clin Lymphoma* 2000;1:110-116.
78. Foss FM, Saleh MN, Krueger JG, Nichlos JC, Murphy JR. Diphtheria toxin fusion proteins. *Curr Top Microbiol Immunol* 1998;234:63-81.

79. Kiyokawa T, Williams DP, Snider CE, Strom TB, Murphy JR. Protein engineering of diphtheria toxin-related interleukin-2 fusion toxins to increase biologic potency for high affinity interleukin-2 receptor-bearing target cells. *Protein Eng* 1991;4:463-468.
80. Hesketh P, Caguioa P, Koh H, Dewey H, Facada A, McCaffrey R, Parker K, Nylén P, Woodworth T. Clinical activity of a cytotoxic fusion protein in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1993;11:1682-1690.
81. LeMaistre CF, Meneghetti C, Rosenblum M, Reuben J, Parker K, Shaw J, Deisseroth A, Woodworth T, Parkinson DR. Phase I trial of an interleukin-2 (IL-2) fusion toxin (DAB486IL-2) in hematologic malignancies expressing the IL-2 receptor. *Blood* 1992;79:2547-2554.
82. Kuzel TM, Rosen ST, Gordon LI, Winter J, Samuelson E, Kaul K, Roenigk HH, Nylén P, Woodworth T. Phase I trial of the diphtheria toxin/interleukin-2 fusion protein DAB486IL-2: efficacy in mycosis fungoides and other non-Hodgkin's lymphomas. *Leuk Lymphoma* 1993;11:369-377.
83. Foss FM, Borkowski TA, Gilliom M, Stetler-Stevenson M, Jaffe ES, Figg WD, Tompkins A, Bastian A, Nylén P, Woodworth T. Chimeric fusion protein DAB486IL-2 in advanced mycosis fungoides and the Sezary syndrome: correlation of activity and interleukin-2 receptor expression in a phase II study. *Blood* 1994;84:1765-1774.
84. LeMaistre CF, Saleh MN, Kuzel TM, Foss F, Platanius LC, Schwartz G, Ratain M, Rook A, Freytes CO, Craig F, Reuben J, Nichols JC. Phase I trial of a ligand fusion protein (DAB389IL-2) in lymphomas expressing the receptor for interleukin-2. *Blood* 1998;91:399-405.
85. Saleh MN, LeMaistre CF, Kuzel TM, Foss F, Platanius LC, Schwartz G, Ratain M, Rook A, Freytes CO, Craig F, Reuben J, Sams MW, Nichols JC. Antitumor activity of DAB389IL-2 fusion toxin in mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:63-73.
86. Nichols J, Foss F, Kuzel TM, LeMaistre CF, Platanius L, Ratain MJ, Rook A, Saleh M, Schwartz G. Interleukin-2 fusion protein: an investigational therapy for interleukin-2 receptor expressing malignancies. *Eur J Cancer* 1997;33 (Suppl 1):S34-S36.
87. Duvic M, Cather J, Mazie J, Frankel AE. DAB389IL-2 diphtheria fusion toxin produces responses in tumor stage cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Hematol* 1998;58:87-90.
88. Duvic M, Kuzel TM, Olsen EA, Martin AG, Foss FM, Kim YH, Heald PW, Bacha P, Nichols J, Liepa A. Quality-of-life improvements in cutaneous T-cell lymphoma patients treated with denileukin diftitox (ONTAK). *Clin Lymphoma* 2002;2:222-228.
89. Olsen EA, Duvic M, Frankel A, Kim Y, Martin A, Vonderheid E, Jegasothy B, Wood G, Gordon M, Heald P, Oseroff A, Pinter-Brown L, Bowen G, Kuzel T, Fivenson D, Foss F, Glode M, Molina A, Knobler E, Stewart S, Cooper K, Stevens S, Craig F, Reuben J, Bacha P, Nichols J. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:376-388.
90. Duvic M, Cather J. Immunotoxin DAB389-interleukin 2 (Ontak) in the management of cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Pract Med* 1999;2:7-9.

91. Foss FM, Bacha P, Kuzel TM. Biological correlates of acute hypersensitivity events with DAB389IL-2 (denileukin diftitox, ONTAK) in cutaneous T-cell lymphoma: decreased frequency and severity with steroid premedication. *Clin Lymphoma* 2001;1:298-302.
92. Dummer R. Future perspectives in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Semin Oncol* 2006;33 (Supl 3):S33-S36.
93. Rosenberg SA, Moore MR, Bull JM, Jones SE, Kaplan HS. Combination chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *Cancer* 1972;30:1505-1509.
94. Kaye FJ, Bunn PA, Steinberg SM, Stocker JL, Ihde DC, Fischmann AB, Glatstein EJ, Schechter GP, Phelps RM, Foss FM. A randomized trial comparing combination electron beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989;321:1784-1790.
95. Hallahan DE, Griem ML, Griem SF, Medenica M, Soltani K, Lorincz AL, Baron JM. Combined modality therapy for tumor stage mycosis fungoides: results of a 10-year follow-up. *J Clin Oncol* 1988;6:1177-1183.
96. Winkler CF, Sausville EA, Ihde DC, Fischmann AB, Schechter GP, Kumar PP, Nibhanupdi JR, Minna JD, Makuch RW, Eddy JL. Combined modality treatment of cutaneous T-cell lymphoma: results of a 6-year follow-up. *J Clin Oncol* 1986;4:1094-1100.
97. Braverman IM, Yager NB, Chen M, Cadman EC, Hait WN, Maynard T. Combined total body electron beam irradiation and chemotherapy for mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:45-60.
98. Duvic M, Lemak NA, Redman JR, Eifel PJ, Tucker SL, Cabanillas FF, Kurzrock R. Combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:1022-1029.
99. Duncombe A. ABC of clinical haematology: bone marrow and stem cell transplantation. *BMJ* 1997;314:1179-1182.
100. Johnston LJ, Horning SJ. Autologous hematopoietic cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:889-916.
101. Bigler RD, Crilley P, Micaily B, Brady LW, Topolsky D, Bulova S, Vonderheid EC, Brodsky I. Autologous bone marrow transplantation for advanced stage mycosis fungoides. *Bone Marrow Transplant* 1991;7:133-137.
102. Sterling JC, Marcus R, Burrows NP, Roberts SO. Erythrodermic mycosis fungoides treated with total irradiation and autologous bone marrow transplantation. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:73-75.
103. Molina A, Nademanee A, Arber DA, Forman SJ. Remission of refractory Sezary syndrome after bone marrow transplantation from a matched unrelated donor. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999;5:400-404.
104. Molina A, Arber D, Murata-Collins L. Clinical, cytogenetic and molecular remissions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for refractory Sezary syndrome and tumor-stage mycosis fungoides [abstract]. 43rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, 2001;Orlando (FL):1715a.

105. Oyama Y, Burt RK, Kuzel T. Allogeneic stem cell transplantation for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) [abstract]. 43rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, 2001;Orlando (FL):5297a.
106. Carella AM, Champlin R, Slavin S, McSweeney P, Storb R. Mini-allografts: ongoing trials in humans. Bone Marrow Transplant 2000;25:345-350.

10. TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS (III): PROTOCOLO DE TRATAMIENTO SEGÚN GRUPOS PRONÓSTICOS

FERNÁNDEZ VOZMEDIANO J.M., ARMARIO HITA J.C.

Si seguimos la clasificación de la EORTC se pueden diferenciar tres grupos de linfomas cutáneos en función de su comportamiento clínico: indolentes, intermedios y agresivos, tanto para los LCCT como para los LCCB. De acuerdo con esta clasificación existen una serie de posibilidades terapéuticas.

MICOSIS FUNGOIDE

El tratamiento de la Micosis Fungoide (MF) se debe individualizar en función del tipo clínico, del estadio de evolución de la enfermedad, así como de las características de cada paciente y de sus antecedentes personales previos. La introducción de nuevos fármacos en los últimos años ha determinado la modificación de los protocolos de tratamiento en los LCCT. En la **Tabla 1** recogemos el protocolo indicado en la actualidad en el tratamiento de la MF y del Síndrome de Sèzary (SS), en el que podemos referirnos con mayor detalle a aquellas modalidades terapéuticas que se consideran de primera elección en cada estadio clínico.

✓ Estadio IA (T1 N0 Mo)

- Mostaza nitrogenada tópica: tratamiento local para la enfermedad limitada a una sola región o toda la superficie corporal con múltiples áreas.
- Corticoterapia tópica
- PUVA
- UVB
- EBT local

TABLA 1
TRATAMIENTO DE MICOSIS FUNGOIDE / SÍNDROME DE SÈZARY

Estadio	Primera línea	Segunda línea	Experimental	No aconsejable
IA	TCD No tratamiento	TCD No tratamiento	Bexaroteno gel	Quimioterapia
IB	TCD	PUVA + interferon- α TSEB	Denileukin diftitox Bexaroteno	Quimioterapia
IIA	TCD	PUVA + interferon- α TSEB	Denileukin diftitox Bexaroteno	Quimioterapia
IIB	Radioterapia TSEB Quimioterapia	Interferon- α Denileukin diftitox Bexaroteno	TCMSP autólogo Minialoinjerto	Ciclosporina
III	PUVA \pm interferon- α FEC \pm interferon- α Metotrexate	TSEB Bexaroteno Denilukin diftitox Quimioterapia Alemtuzumab	TCMSP autólogo Minialoinjerto	Ciclosporina
IVA	Radioterapia o TSEB	Interferon- α Denileukin diftitox Alemtuzumab Bexaroteno	TCMSP autólogo Minialoinjerto	Ciclosporina
IVB	Radioterapia Quimioterapia	Tratamiento paliativo	Minialoinjerto	

FEC: Fotoaféresis extracorpórea; PUVA: Psoralenos + UVA; TCD: Tratamiento cutáneo directo incluyendo emolientes, corticosteroides, mecloretamina, carmustina, bexaroteno gel, UVB/PUVA, radioterapia superficial; TCMSP: Transplante de células madres de sangre periférica; TSEB: Radioterapia de haz de electrones de superficie corporal total. El Estadio III incluye el Síndrome de Sèzary, aunque algunos casos de Síndrome de Sèzary se corresponderían al estadio IVA. FEC es de elección en los pacientes con afectación de sangre periférica.

La mayoría de los pacientes con afectación limitada (máculas/placas T1) se encuentran en el estadio IA. La terapia de inicio en estos casos es tópica a base de agentes quimioterápicos tópicos, sobre todo mecloretamina, de fototerapia (UVB o PUVA) o de EBT local. Un tratamiento precoz agresivo con poliquimioterapia combinada no aporta beneficios en la tasa de supervivencia cuando se compara con el tratamiento tópico secuencial (1). En el caso de una MF localizada el tratamiento de elección puede ser la EBT local asociada a un régimen de mantenimiento con mostaza nitrogenada tópica. El tratamiento TSEB se debe reservar para los pacientes con enfermedad progresiva ya que no se ha demostrado que mejore los resultados las otras opciones terapéuticas en estadio IA (2).

Con el PUVA se alcanzan cifras de remisión completa del 90%. Si se interrumpe la terapia de mantenimiento, que debe ser al menos de un año, se producen recaídas en la mayoría de los pacientes aunque existe la posibilidad de volver a conseguir la remisión si se reinicia el tratamiento. La respuesta a UVB en este estadio es algo inferior pero también se muestra eficaz con un 83% de remisiones completas (3).

En los pacientes en estadio IA algunos autores preconizan el uso de corticosteroides tópicos. En la últimas recomendaciones de tratamiento de la EORTC para la MF se incluye la corticoterapia como tratamiento de primera línea en estadios iniciales (4).

En caso de la progresión de estos estadios se pueden intentar el tratamiento con TSEB o PUVA asociado a interferon- α (5).

✓ Estadio IB/IIA (T2 N0 M0/T1-2, N1, M0)

De forma inicial:

- Mostaza nitrogenada tópica
- Corticoterapia tópica
- PUVA
- TSEB (placas infiltradas de importante grosor o progresión rápida)

En caso de progresión o de ausencia de respuesta:

- Terapias combinadas:
 - TSEB + mostaza nitrogenada tópica
 - PUVA + mostaza nitrogenada tópica
 - PUVA + interferon- α
 - PUVA + retinoides
 - TSEB + interferon- α

Como ocurre en la MF en el estadio IA el tratamiento inicial también es tópico. En el caso de la fototerapia el sistema de elección es el PUVA reservando la radiación con UVB sólo para aquellos pacientes con afectación maculosa generalizada dada la escasa profundidad de penetración de este tipo de radiación. La terapia TSEB se debe tener en cuenta como terapia inicial en caso de placas infiltradas dada la mayor penetración que tiene en comparación con mostaza nitrogenada y UVB/PUVA así como en pacientes con historia de progresión rápida de la enfermedad. Tras la TSEB el tratamiento de mantenimiento se hace con mostaza nitrogenada tópica. Las tasas de remisión completa obtenidas en estadio T2 con mostaza nitrogenada oscilan del 50 al 70% mientras que con la TSEB se obtienen porcentajes entre 50 y 80% (6).

Sólo si no se obtiene respuesta con el uso de un agente único se deben introducir las modalidades de terapia combinada. Se han descrito algunos pacientes en estadios IB y IIA, tratados con terapia combinada PUVA + interferon- α en los que se han observado tasas de respuesta completas del 80% (7). Existen indicios de que tanto la respuesta clínica como la duración de las mismas pueden mejorar con el tratamiento combinado pero se requieren aún

estudios prospectivos randomizados que lo confirmen. Uno de los beneficios derivados de esta asociación sería la supresión en la formación de anticuerpos anti- interferon- y de hecho en un estudio publicado ninguno de los 24 pacientes incluidos llegó a desarrollar dichos anticuerpos en comparación con los porcentajes publicados que oscilan del 4 al 46% (8).

✓ Estadio IIB (T3 N0-1, M0)

Lesiones aisladas de pequeño tamaño:

- EBT local + mostaza nitrogenada o PUVA

Lesiones múltiples:

- TSEB + mostaza nitrogenada tópica
- PUVA + interferon- α
- PUVA + retinoides

Refractariedad:

- TSEB + fotoaféresis extracorpórea
- Retinoides + interferon- α
- TSEB + radioterapia

La mayoría de los pacientes en fase tumoral (IIB) tienen afectación generalizada con placas y tumores y el mayor porcentaje de respuesta se obtiene con la terapia TSEB. Si se tiene en cuenta el alto riesgo de recaída, incluso en los pacientes con remisión completa, es necesario incorporar un tratamiento adyuvante que suele ser la mostaza nitrogenada tópica. Los índices de respuesta completa obtenidos tras la TSEB en la MF en estadio IIB oscilan entre el 44 y el 74%. Los pacientes que presentan un número escaso de tumoraciones se pueden tratar con mostaza nitrogenada o PUVA en combinación con EBT local sobre cada tumor de forma individualizada. Aún no está establecida cual es la importancia de la terapia adyuvante tópica o sistémica tras TSEB en la mejoría de la supervivencia (8). En los casos con falta de respuesta o recaída tras la TSEB se utiliza la combinación de tratamiento tópico y sistémico, del tipo de PUVA + interferon- α y Re-PUVA. Los resultados obtenidos en la MF en estadio IIB con el tratamiento mediante PUVA + interferon- α son de un 33% de respuestas completas y un 50% de respuestas parciales (9). En los pacientes con enfermedad refractaria puede ser útil la combinación de terapias sistémicas con o sin tratamientos tópicos asociados. Entre las posibilidades terapéuticas, la más utilizada es la asociación de interferon- α + retinoides y los diferentes protocolos de poliquimioterapia + TSEB. En casos más localizados se puede utilizar la EBT o la radioterapia. Algunos autores consideran que en este estadio si no se obtiene mejoría con otros tratamientos, se debe intentar la fotoaféresis (5).

✓ Estadio IIIA/IIIB (T4 N0 M0/T4 N1 M0)

Agentes únicos:

- Fotoaféresis extracorpórea
- PUVA
- Interferon- α
- Retinoides
- Metotrexate

Terapias combinadas:

- Fotoaféresis extracorpórea + interferon- α
- PUVA + interferon- α
- PUVA + retinoides
- Retinoides + interferon- α

Los casos de MF eritrodérmica (T4) no constituyen una indicación primaria de la TSEB. Si no existe afectación hematológica periférica se puede iniciar el tratamiento con PUVA a dosis bajas incrementando las mismas de forma lenta y cuidadosa para evitar reacciones fototóxicas. Con este protocolo se obtienen remisiones completas del 33 y el 70% (10). El PUVA se puede administrar sólo o asociado con interferón- α . A pesar de la buena respuesta clínica de estos pacientes con el uso de PUVA en monoterapia la mayoría de los pacientes recaen durante la fase de mantenimiento. En caso de falta de respuesta al PUVA o al interferón- α en monoterapia se puede utilizar la combinación de ambos con lo que se ha obtenido un 62% de respuestas completas (9). Esta combinación parece mejorar la respuesta clínica o aumentar su duración y con ello se puede influir de forma positiva en la supervivencia global.

La fotoaféresis extracorpórea puede ser el primer tratamiento de elección en la MF en fase eritrodérmica y en el SS (11). Puede ser eficaz como tratamiento de primera línea en aquellos pacientes con MF eritrodérmica con ausencia de enfermedad extracutánea o incluso cuando la enfermedad ganglionar es limitada. Con este tratamiento se han descrito respuestas sobre el 25% en la mayoría de los pacientes con MF eritrodérmica o SS (83%) (10). Si la respuesta a la fotoaféresis es parcial o lenta se puede asociar interferon- α a dosis bajas de 1.5-5 MU de tres a cinco veces por semana sin exceder nunca los 10 MU (12).

Los retinoides también se pueden utilizar como monoterapia o asociados a PUVA o interferon- α para los casos de MF en estadio III. Las dosis de retinoides no varían con las usadas en la enfermedad refractaria o en la fase tumoral de la enfermedad.

El tratamiento quimioterápico se suele realizar con metotrexate en monoterapia y está indicado si no se observa respuesta a la fotoaféresis (13). La mayor parte de autores prefieren intentar primero la asociación de fotoaféresis + PUVA + interferon- α y sólo en caso de fracaso terapéutico se administrará metotrexate en monoterapia. Con este fármaco a dosis de 5 a 50 mg/semana se ha obtenido un 58% de respuestas totales, con un 41% de respuestas completas y un 17% de respuestas parciales (14)(15).

✓ Estadio IVA/IVB (T1-4, N2-3, M0/T1-4, N0-3, M1)

Terapia tópica apropiada:

- Mostaza nitrogenada
- PUVA
- EBT

Tratamiento paliativo individualizado:

- Quimioterapia sistémica
- Terapias combinadas: interferon- α , quimioterapia sistémica, fotoaféresis extracorpórea.
- Radioterapia local adyuvante para enfermedad extracutánea sintomática

Trasplante autólogo de médula ósea

La quimioterapia sistémica es el tratamiento de elección para la enfermedad extracutánea aunque en la MF sólo se consigue un control paliativo temporal. Se puede utilizar sola o combinada con terapia tópica (radioterapia) o terapia biológica (interferon- α). Las respuestas que se obtienen son altas (80-100%) pero su duración es menor al año.

La monoquimioterapia suele proporcionar peores resultados que la poliquimioterapia excepto en el caso de los nuevos análogos de las purinas (2-deoxicoformicina y fludarabina) que presentan respuestas francamente prometedoras. En los casos refractarios o en las recaídas puede ser una buena opción el tratamiento con doxorubicina liposomal en pauta mensual (16).

La radioterapia con fotones (megavoltaje) sola o en combinación con quimioterapia sistémica o interferon- α puede ser útil para el control paliativo de la enfermedad ganglionar. En caso que la afectación extracutánea se asocie a enfermedad cutánea grave se prefiere utilizar la TSEB.

La experiencia con trasplante autólogo de médula ósea en la MF es muy limitada y su eficacia no está bien establecida. Los protocolos de acondicionamiento ablativo consisten en una combinación de TSEB, radioterapia con fotones y poliquimioterapia con ciclofosfamida, etopósido, carmustina y cisplatino.

Otros autores han sugerido la utilidad en estos estadios del uso de terapias combinadas como interferon- α 2b + isotretinoína, interferon- α 2b + etretinato o interferon- α 2b + etretinato + zidovudina en tratamiento secuencial.

LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS T NO MICOSIS FUNGOIDE

1. LCCT de Curso Indolente

Mucinosis folicular: Dada la localización perifolicular de los infiltrados dérmicos la respuesta a las terapias tópicas suele ser menor en estos casos que la observada en la MF clásica. Si se comprueba la falta de eficacia, es preferible la terapia TSEB.

Reticulosis pagetoide: Se recomienda radioterapia o excisión quirúrgica.

LCCT de células grandes CD30 positivo: Si la lesión es solitaria o localizada se recomienda la radioterapia o excisión quirúrgica. En caso de lesiones cutáneas diseminadas o afectación extracutánea se debe considerar el tratamiento con poliquimioterapia. En aquellos pacientes refractarios se puede asociar radioterapia suplementaria. El etopósido oral es un tratamiento seguro y eficaz para estos LCCT de células grandes CD30 positivo (17). Aquellos casos secundarios a MF preexistente tienen peor pronóstico.

Papulosis linfomatoide: No existe ningún tratamiento curativo disponible. PUVA, quimioterapia tópica o dosis bajas de metotrexate pueden interrumpir la aparición de nuevas lesiones, pero cuando se deja de administrar el tratamiento la enfermedad reaparece en el curso de pocos meses.

2. LCCT de Curso Agresivo

Síndrome de Sézary: Se han descrito como efectivos el metotrexate, la combinación de clorambucil y prednisona y la fotoaféresis extracorpórea, considerada como tratamiento de elección aunque en general no es efectiva si los niveles de células CD8+ son inferiores al 15%.

LCCT CD30 negativos: Se recomienda la quimioterapia sistémica con regímenes combinados. Sólo en los pacientes con enfermedad localizada o lesión solitaria se debe tener en cuenta la radioterapia como tratamiento inicial. Dentro de este grupo se consideran de peor pronóstico aquellos linfomas que presentan más de un 80% de células pleomórficas o inmunoblásticas incluyendo los linfomas angiocéntricos en este grupo.

3. Entidades Provisionales de la Clasificación de la EORTC

Piel laxa granulomatosa: La radioterapia puede ser efectiva. Se han descrito recaídas precoces tras la excisión quirúrgica simple.

LCCT pleomórfico (células de tamaño pequeño-intermedio): En pacientes con enfermedad localizada está indicada la radioterapia. La ciclofosfamida como agente único y el interferon- α se han descrito como eficaces en pacientes con enfermedad cutánea generalizada.

Linfoma T similar a paniculitis subcutánea: El pronóstico es en general malo a pesar de la quimioterapia intensiva.

LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS B

1. LCCB de Curso Indolente

Linfoma centrofolicular: Se recomienda radioterapia como primera elección. Sólo en los raros casos de afectación cutánea más generalizada o diseminación extracutánea se debe utilizar quimioterapia sistémica con regímenes combinados.

Linfoma de la zona marginal (inmunocitoma): Se recomienda radioterapia.

2. LCCB de Curso Agresivo

Linfoma de células grandes de miembros inferiores: En el caso de lesión solitaria o enfermedad localizada se prefiere el uso de radioterapia. En caso contrario poliquimioterapia sistémica.

3. Entidades Provisionales de la Clasificación de la EORTC

Linfoma de células grandes intravascular: Poliquimioterapia sistémica como primera elección.

Plasmocitoma: Radioterapia o excisión quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. López San Román I, Polo M, Manteiga E, Del Potro E. Linfomas cutáneos: revisión terapéutica. Rev Cancer (Madrid) 2000;14 (Supl 4):15-27.
2. Kim Y, Jensen R, Watanabe G, Varthèse A, Hoppe RT. Clinical Stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides. Arch Dermatol 1996;132:1309-1313.
3. Ramsay D, Lish K, Yalowitz C, Soter NA. Ultraviolet-B phototherapy for early-stage cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol 1992;128:931-933.
4. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, D'Incan M, Ranki A, Pimpinelli N, Ortiz-Romero P, Dummer R, Estrach T, Whittaker S. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. Eur J Cancer 2006;42:1014-1030.
5. Kim YH, Hoppe RT. Cutaneous T-cell lymphomas. En Magrath IT (ed). The Non-Hodgkin's Lymphomas (2nd ed). Arnold:Londres, 1997:907-926.
6. Kim Y, Chow S, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. Arch Dermatol 1999;135:26-32.
7. Kuzel T, Roenigk HJ, Samuelson E, Herrmann JJ, Hurria A, Rademaker AW, Rosen ST.

- Effectiveness of Interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sèzary syndrome. *J Clin Oncol* 1995;13:257-263.
8. Kim Y, Hoppe R. Mycosis Fungoides and the Sezary Syndrome. *Sem Oncol* 1999;26:276-289.
 9. Hermann J, Roenigk HJ, Hurria A, Kuzel TM, Samuelson E, Rademaker AW, Rosen ST. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): Long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:234-342.
 10. Heald P, Rook A, Perez M, Wintroub B, Knobler R, Jegasothy B, Gasparro F, Berger C, Edelson R. Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:427-433.
 11. Lim H, Edelson R. Photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1117-1127.
 12. Gottlieb S, Wolfe J, Fox FE, DeNardo BJ, Macey WH, Bromley PG, Lessin SR, Rook AH. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photopheresis monotherapy and in combination with recombinant interferon alfa: A 10-year experience at a single institution. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:946-957.
 13. Olsen E, Bunn P. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1089-1107.
 14. Zackheim H, Kashani-Sabet M, Hwang S. Low dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. Results in twenty-nine patients. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:626-631.
 15. Zackheim HS. Cutaneous T-cell lymphoma: update of treatment. *Dermatology* 1999;199:102-105.
 16. Wollina U, Graefe T, Karte K. Treatment of relapsing or recalcitrant cutaneous T-cell lymphoma with pegylated liposomal doxorubicin. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:40-46.
 17. Rijlaarsdam J, Huygens P, Beljaards R, Bakels V, Willemze R. Oral etoposide in the treatment of cutaneous large cell lymphomas. 1992;127:524-528.

.....

ANEXO FOTOGRAFICO

.....

2. DERMATOPATOLOGÍA DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS

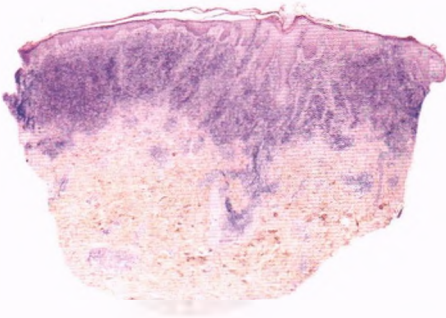


Figura 1. Imagen panorámica de MF en estadio de placa infiltrada.

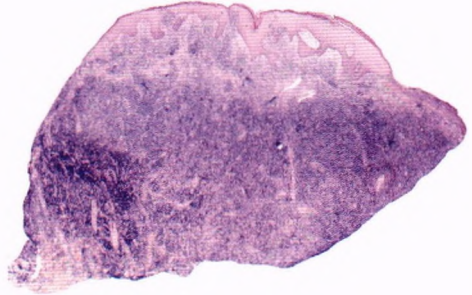


Figura 2. Imagen panorámica de MF en estadio tumoral.

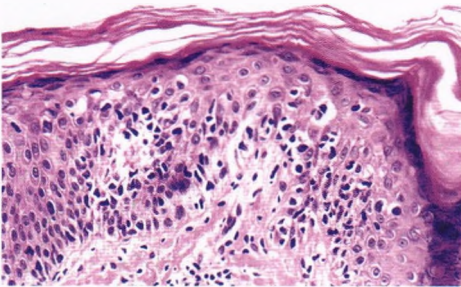


Figura 3. MF en estadio inicial. Obsérvese el infiltrado linfocitario en "fila india" de linfocitos atípicos, hiper cromáticos con halos claros.

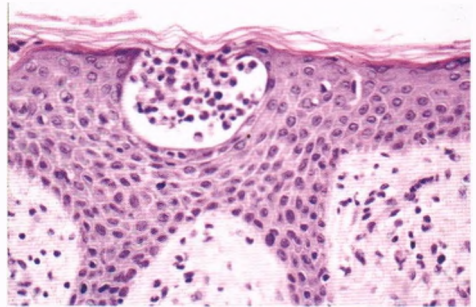


Figura 4. MF con microabscesos de Pautrier.

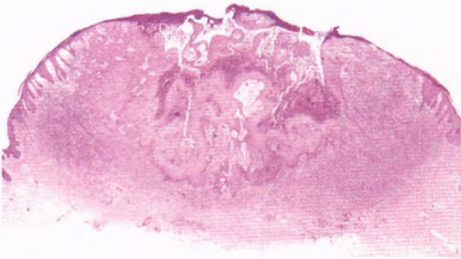


Figura 5. Imagen panorámica de PL donde se advierte ulceración de la epidermis con proliferación linfoide en "uve".

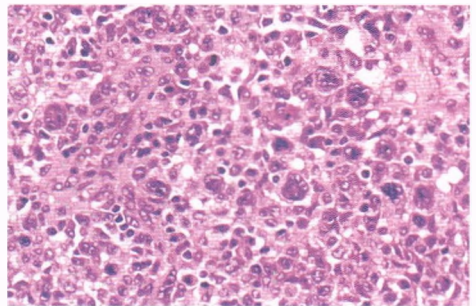


Figura 6. PL tipo C. Proliferación monomorfa de linfocitos atípicos de gran tamaño.

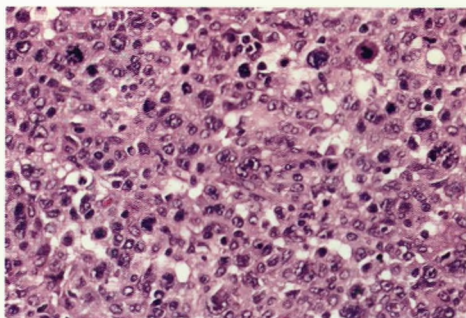


Figura 7. Linfoma T de células grande CD 30 +.

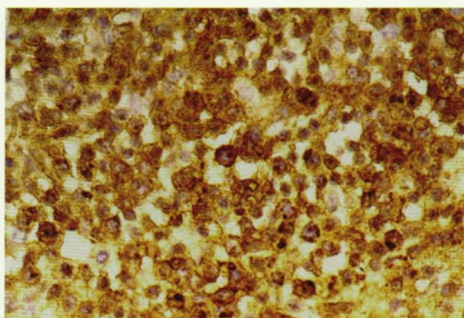


Figura 8. Intensa positividad para CD 30 (membranosa y paranuclear) en el linfoma de la figura 7.

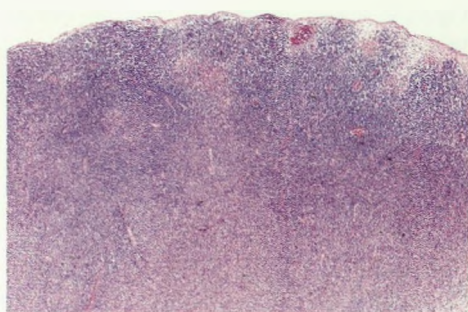


Figura 9. Imagen panorámica de un linfoma T periférico.

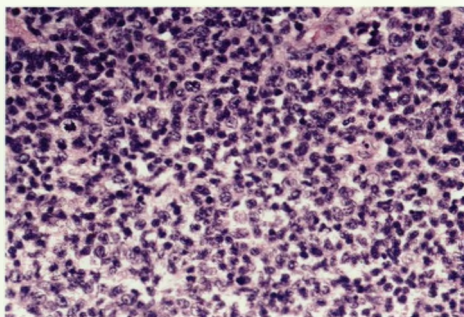


Figura 10. Linfoma T periférico cutáneo constituido por linfocitos grandes, atípicos con nucleolo evidente y elevado índice mitótico.

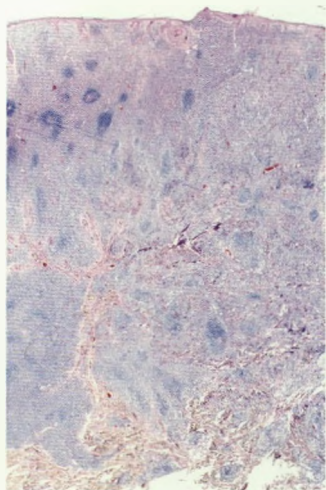


Figura 11. Imagen panorámica de linfoma marginal, donde se advierte la presencia de folículos reactivos y de una proliferación linfoide interfolicular.

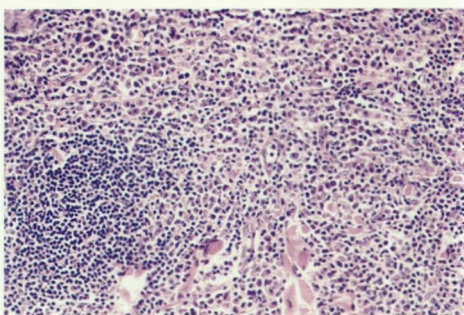


Figura 12. Detalle de linfoma marginal. Obsérvese el pleomorfismo celular y la presencia de células claras monocitoides.

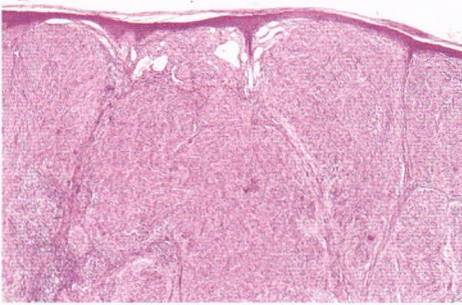


Figura 13. Imagen panorámica de linfoma B de células grandes.

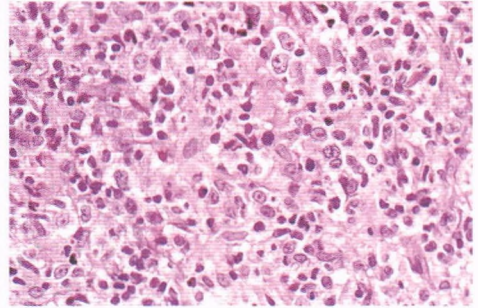


Figura 14. Detalle de la figura 14. Se reconocen abundantes células linfoides atípicas de gran tamaño.

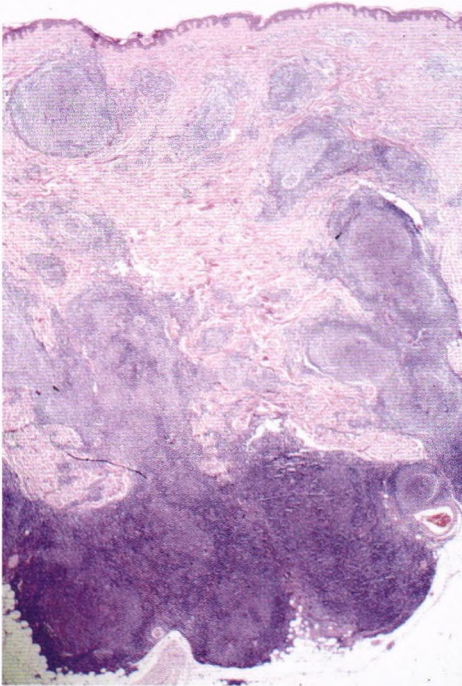


Figura 15. Linfoma folicular, donde se aprecian abundantes estructuras foliculares neoplásicas distribuidas a lo largo de toda la tumoración.

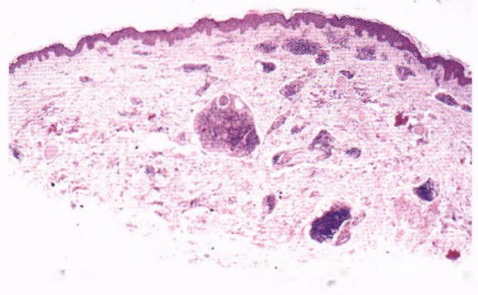


Figura 16. Imagen panorámica de plasmocitoma cutáneo. Nótese la distribución multinodular.

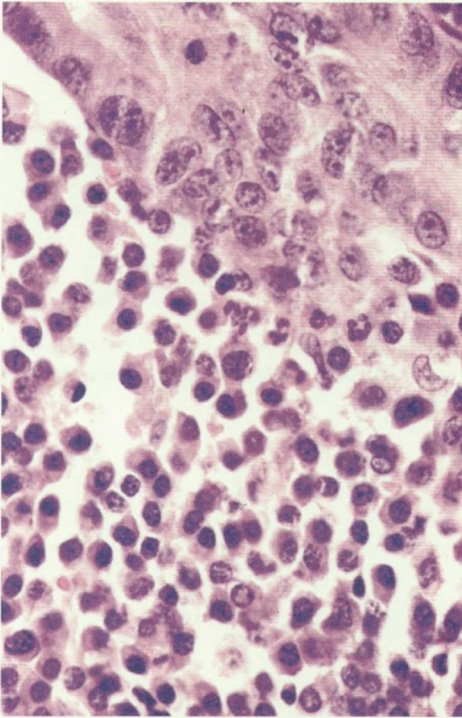


Figura 17. Detalle de la figura 17, donde se advierten abundantes células plasmáticas maduras y atípicas.

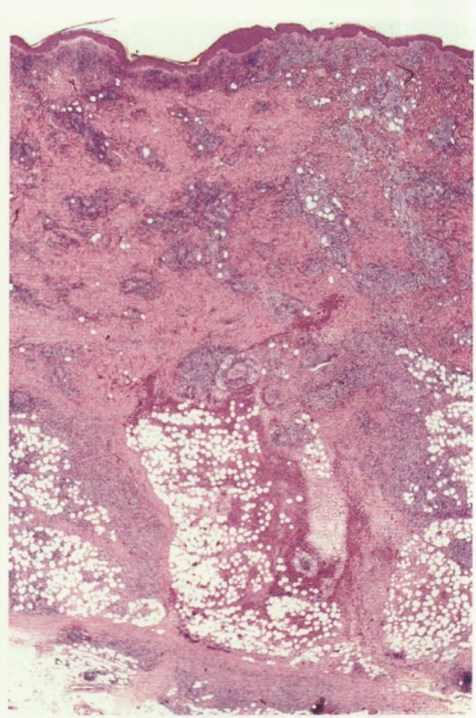


Figura 18. Linfoma T paniculítico. La imagen panorámica simula una paniculitis lobulillar.

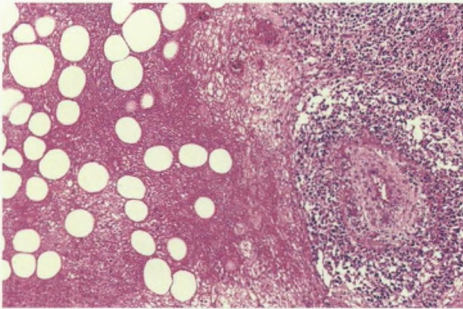


Figura 19. Detalle de la figura 18 donde se observa abundante necrosis grasa y ocupación difusa del lobulillo por células linfoides atípicas.

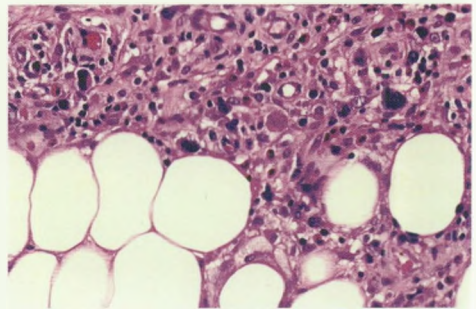


Figura 20. Paniculitis lobulillar. Las células linfoides son pleomórficas, grandes o medianas, entremezcladas con infiltrado linfohistiocitario reactivo.

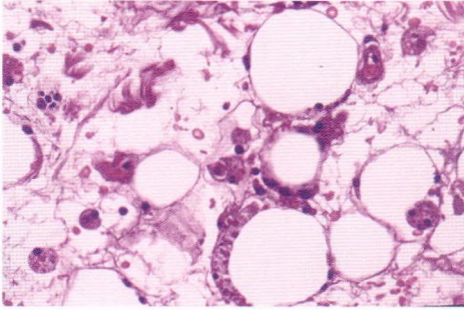


Figura 21. Imagen en "saco de habichuelas" correspondiente a histiocitos con hemofagocitosis en el seno de un linfoma T paniculítico.

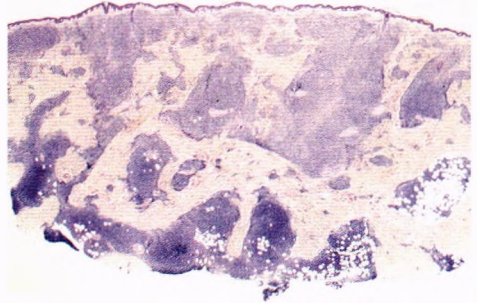


Figura 22. Linfoma NK blástico. Imagen panorámica.

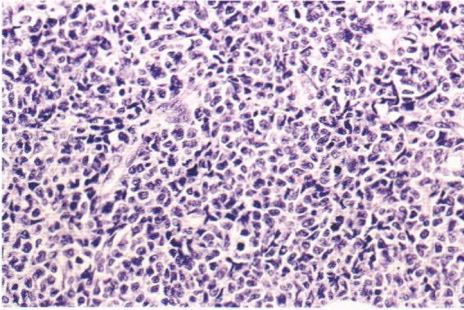


Figura 23. Detalle de la figura 22. Las células atípicas son de mediano tamaño, con atipia marcada.

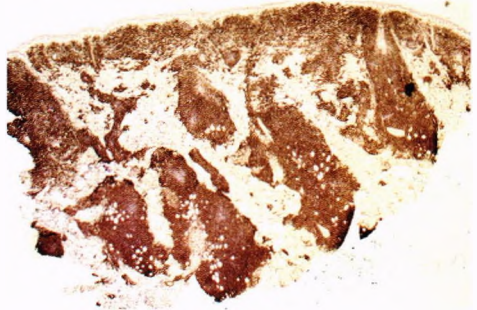


Figura 24. Intensa positividad CD56 en los citoplasmas de las células atípicas del linfoma NK blástico.

3. PSEUDOLINFOMAS



Figura 1. Pseudolinfoma cutáneo de células T.



Figura 2. Pseudolinfoma secundario a escabiosis, en forma de erupción maculo-papulosa generalizada muy pruriginosa.



Figura 3. Pseudolinfoma secundario a escabiosis, aspecto de región dorsal.



Figura 4. Pseudolinfoma secundario a escabiosis. A mayor detalle se observaba la presencia de lesiones maculosas y papulas pruriginosas asociadas a lesiones de rascado.



Figura 5. Reticuloide actínico. Lesiones en región del escote.



Figura 6. Reticuloide actínico.



Figura 7. Reticuloide actínico. Lesiones faciales.

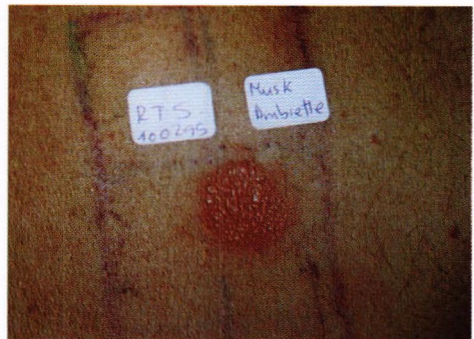


Figura 8. Prueba positiva a musk ambrette.



Figura 9. A. Reticuloide actínico. Afectación en mejilla derecha. B. Respuesta al tratamiento.



Figura 10. A. Reticuloide actínico. Afectación de pabellón auricular. B. Respuesta al tratamiento.



Figura 11. LCCT desarrollado en el mismo paciente afecto de reticuloide actínico.



Figura 12. Papulosis linfomatoide.



Figura 13. Infiltración linfocitaria de Jessner-Kanof. Lesiones maculo-papulosas asintomáticas.



Figura 14. Infiltración linfocitaria de Jessner-Kanof. Lesiones papulosas.



Figura 15. Infiltración linfocitaria de Jessner-Kanof. Lesiones papulo-edematosas.



Figura 16. Infiltración linfocitaria de Jessner-Kanof. Afectación facial.



Figura 17. Infiltración linfocitaria. Detalle de las lesiones papulo-edematosas a nivel frontal.



Figura 18. Infiltración linfocitaria. Lesión jabo-nosa en frente.



Figura 19. Infiltración linfocitaria. Afectación facial. A. Lado izquierdo. B. Lado derecho.



Figura 20. Infiltración linfocitaria. A. Afectación en espalda. B. A mayor detalle, presencia de papulas y placas eritemato-edematosas.



Figura 21. Infiltración linfocitaria de Jessner-Kanof. Afectación en tronco.



Figura 22. Pseudolinfoma de células B.



Figura 23. Pseudolinfoma de células B secundario a picadura de insecto.

4. MICOSIS FUNGOIDE



Figura 1. MF en fase inicial.



Figura 2. MF en fase inicial.



Figura 3. Aspecto de piel plisada en una MF en fase inicial.



Figura 4. Placa de piel plisada localizada en pliegue axilar.



Figura 5. Piel plisada en área areolar.



Figura 6. Parapsoriasis de grandes placas. MF en fase inicial.



Figura 7. MF en estadio maculoso. Eritema pre-micótico.



Figura 8. MF en estadio maculoso. Lesión circinada de bordes bien definidos.



Figura 9. MF en estadio maculoso.



Figura 10. MF maculosa diseminada, con lesiones en distinto estadio evolutivo.



Figura 11. MF maculosa de patrón eczematoso.



Figura 12. MF maculosa extensa de patrón eczematoso.



Figura 13. Detalle de la figura anterior. Las lesiones son más intensas a nivel de los pliegues.



Figura 14. MF maculosa de patrón psoriasiforme.



Figura 15. MF maculosa psoriasiforme de distribución en planos de extensión.



Figura 16. Detalle de una lesión de MF maculosa psoriasiforme.



Figura 17. MF en placas.



Figura 18. MF en placas.



Figura 19. MF en placas localizada en miembros inferiores, las lesiones son más infiltradas y rojo-violáceas.



Figura 20. Detalle de la figura anterior. Se puede observar que conserva la imagen de piel plisada sobre la superficie de las lesiones.



Figura 21. MF en placas hiperqueratótica.



Figura 22. MF en estadio tumoral.



Figura 23. MF avanzada. Lesiones fungosas.



Figura 24. MF avanzada. Lesiones fungosas ulceradas.



Figura 25. MF tipo mucinosis follicular afectando la cara posterior del cuello.



Figura 26. MF tipo mucinosis follicular en antebrazo, en forma de placa alopecica con cierto grado de eritema y descamación cutánea.



Figura 27. MF tipo mucinosis folicular en miembro inferior. Las lesiones provocan una placa alopécica.



Figura 28. MF hipopigmentada o acrómica.



Figura 29. MF de patrón liquenoide.



Figura 30. MF purpúrica.



Figura 31. Síndrome de Sézary.



Figura 32. Síndrome de Sézary.



Figura 33. Imagen de la cara posterior de la misma paciente. Se identifican lesiones en placas sobre la eritrodermia generalizada.

5. LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS T NO MICOSIS FUNGOIDE



Figura 1. Papulosis linfomatoide.



Figura 2. Detalle de las pápulas rojo-marronáceas características.



Figura 3. Papulosis linfomatoide intensa en zona distal de miembros inferiores.



Figura 4. Papulosis linfomatoide con afectación facial.



Figura 5. Papulosis linfomatoide con lesiones generalizadas.



Figura 6. Papulosis linfomatoide intensa en zona distal de miembros inferiores.



Figura 7. Papulosis linfomatoide con afectación de miembros superiores.



Figura 8. Linfoma angiocéntrico de células T localizado en mano izquierda.



Figura 9. Linfoma angiocéntrico.



Figura 10. Linfoma angiocéntrico. Detalle de las lesiones tumorales y ulceradas.



Figura 11. A. Neoplasia hematodérmica. B. Respuesta al tratamiento con poliquimioterapia.



Figura 12. A. Neoplasia hematodérmica, detalle de placas rojo-violáceas en frente. B. Respuesta al tratamiento.



Figura 13. A. Neoplasia hematodérmica, infiltración indurada rojo-violácea en mejilla. B. Respuesta al tratamiento.



Figura 14. A. Neoplasia hematodérmica, lesiones papulosas rojo-marrónceas en espalda. B. Respuesta al tratamiento.

6. LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS B



Figura 1. LCCB, lesiones nodulares.



Figura 2. LCCB, placas nodulares localizados en cuero cabelludo.



Figura 3. A. LCCB centro folicular. B. Resultado tras el tratamiento mediante infiltraciones intralesionales con interferon.



Figura 4. LCCB centro folicular



Figura 5. LCCB centro folicular



Figura 6. LCCB centro folicular profundo. Edema palpebral bilateral.



Figura 7. LCCB centro folicular profundo. Vista lateral.



Figura 8. LCCB centro folicular profundo. Detalle de la afectación palpebral.



Figura 9. LCCB centro folicular profundo. Aspecto tras tratamiento con corticoterapia.



Figura 10. LCCB centro folicular profundo. Placas o nódulos infiltrados de color rojo-violáceo que afecta ambas mejillas.



Figura 11. LCCB centro folicular profundo. Evolución con el tratamiento.

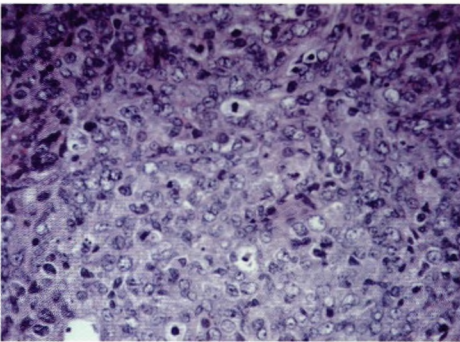


Figura 12. Imagen histológica de la afectación ganglionar de un LCCB centro folicular.



Figura 13. LCCB de células grandes de la extremidad pélvica. Lesión nodular.



Figura 14. LCCB de células grandes de la extremidad pélvica. Lesiones de aspecto purpúreo o hematomatoso.



Figura 15. LCCB de células grandes de la extremidad pélvica. Lesiones papulo-nodulares.



Figura 16. LCCB intravascular de células grandes.



Figura 17. LCCB intravascular de células grandes. Aspecto de infiltración profunda de miembros inferiores.



Figura 18. LCCB intravascular de células grandes. Detalle de la zona afectada con aspecto linfedematoso o de piel de naranja.

7. MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LAS LEUCEMIAS



Figura 1. Síndrome de Sweet.

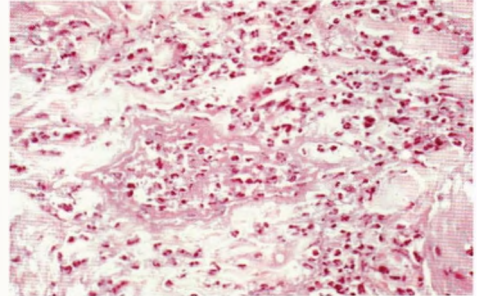


Figura 2. Imagen histological del syndrome de Sweet.



Figura 3. Infiltración cutánea por LMA. Erupción papulosa generalizada.



Figura 4. Infiltración cutánea por LMA. Lesiones papulosas en tronco.



Figura 5. Infiltración cutánea por LMA. Lesiones de diverso tamaño en miembros superiores.

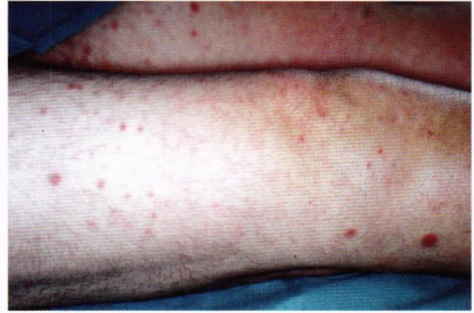


Figura 6. Infiltración cutánea por LMA. Lesiones en miembros inferiores.



Figura 7. Infiltración cutánea por LMA. Aspecto de erupción maculo.papulosa difusa pruriginosa.



Figura 8. Sarcoma mioelode. Lesiones cutáneas de Leucemia Mioelode Aguda.



Figura 9. Sarcoma mioide. Lesiones nodulares violáceas faciales.



Figura 10. Sarcoma mioide. Afectación a nivel cervical.



Figura 11. Sarcoma mioide. Erupción diseminada de lesiones nodulares gris-violáceas.



Figura 12. Sarcoma mioide. Erupción diseminada.



Figura 13. Sarcoma mioide. Detalle de las lesiones nodulares a nivel lumbar.



Figura 14. Sarcoma mioide. Detalle de una lesión nodular única.



Figura 15. Sarcoma mieloide. Hiperplasia gingival.



Figura 16. Sarcoma mieloide. Hiperplasia gingival, encía superior.



Figura 17. Sarcoma mieloide. Hiperplasia gingival, encía inferior.



Figura 18. Lesiones cutáneas de Leucemia Linfóide Aguda.



Figura 19. Lesiones cutáneas atípicas de Leucemia Linfoide Aguda en forma de infiltración cutánea difusa en un recién nacido.



Figura 20. Lesiones cutáneas de Leucemia Linfoide Crónica.

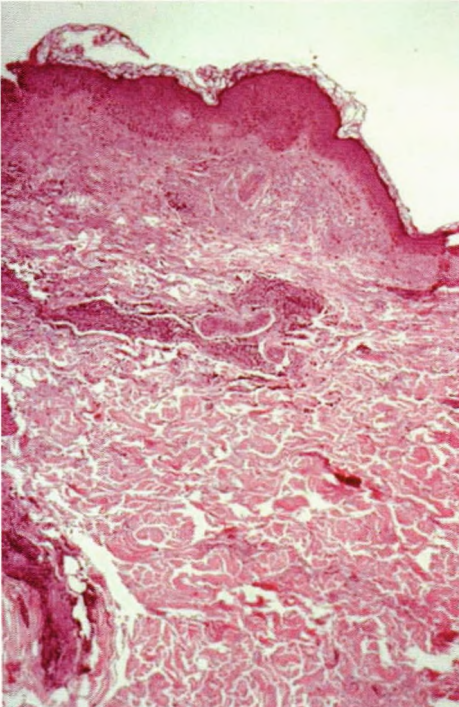


Figura 21. Imagen histológica de la Leucemia Linfoide Crónica.

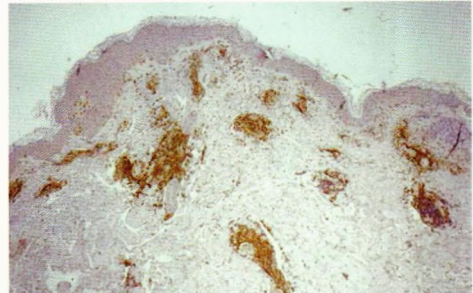


Figura 22. Inmunohistoquímica CD3 +

9. TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS (II): TRATAMIENTOS SISTÉMICOS Y EXPERIMENTALES. TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA



Figura 1. LCCB centro folicular.



Figura 2. Evolución durante el tratamiento con Radioterapia.

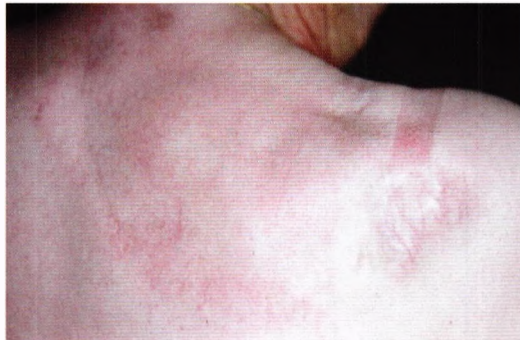


Figura 3. Resultado tras la finalización de las sesiones de Radioterapia.

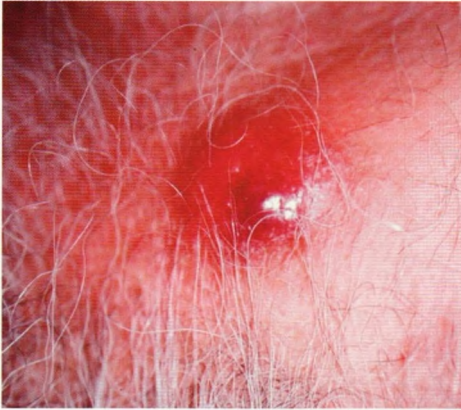


Figura 4. Linfoma Cutáneo de Células B.



Figura 5. Resultado tras el tratamiento con quimioterapia.



Figura 6. LCCB extenso.



Figura 7. Resultado tras la quimioterapia.

ÍNDICE TEMÁTICO

A

Acido suberanilohiroxámico (SAHA), 200
Acitretino, 185
Alemtuzumab, 197
Alopecia mucinosa, 73
Amsacrina, 148
Anetodermia, 110
Angiocentrismo, 99
Angioqueratoma acral pseudolinfomatoso, 47
Antipalúdicos, 53, 60
Azatiprina, 54, 142

B

Bacterias Gram negativas, 138
BCNU, 168, 165-6
Bexaroteno, 168, 185, 191
Borrelia Burdorgferi, 57, 24, 56, 111,
Bortezumib, 200

C

Candida albicans, 138
Carmustina, ver BCNU
Célula de Langerhans, 52, 130, 148, 167, 170
Células de Reed-Stenberg, 50, 51, 93
Células de Sézary, 79-81, 17, 46, 48, 96, 174,
191, 196
Células florales, 92
Células pseudo-Gaucher, 134
Centroblastos, 21, 36, 113-6
Centrocitos, 21, 36, 112-6
CHOP, 18, 192

Citarabina daunorrubicina, 145, 148
Citoqueratinas, 37
Cladribina, 194
Colágeno en alambre, 33
Colchicina, 144
CpG-7909, 200
Criocirugía, 53, 60
Cuerpos de Auer, 131-2
Cuerpos de Dutcher, 37, 113
Cuerpos de Russell, 37

D

Dapsona, 56, 144
Denileukin diftitox, 198, 165, 187, 191
Depsipéptido, 200
Dermatitis actínica crónica, 48, 90
Dermatitis de contacto linfomatoide, 47, 45, 53
Dermatitis descamativa crónica superficial, 69
Dermatosis con eosinofilia, 138
Dermatosis digitada, 69
Dermatosis eosinofílica asociada a
síndrome mieloproliferativo, 139
Dermatosis neutrofilicas, 142-5, 156
Doxorrubicina liposómica pegilada, 195
Doxorubicina, 165, 201, 218

E

Enfermedad de Hodgkin, 120, 43, 48, 74, 95, 96,
198, 200,
Enfermedad injerto contra huésped, 202

- Enfermedades del tejido conectivo, 90
- Eritema anular centrifugo, 121, 141
- Eritema crónico migratorio, 55-57
- Eritema fijo medicamentoso, 55
- Eritema nodoso, 38, 97, 121, 143
- Erupción cutánea por recuperación linfocitaria, 148
- Erupción linfomatoide a fármacos, 46, 45, 50
- Escherichia coli*, 138
- Etopósido, 148, 191-2, 201-2, 218-9
- Etretinato, 185, 173, 218
- F**
- Fascies leonina, 48
- Fludarabina, 194, 165, 184, 203, 218
- Fotoaféresis extracorpórea, 173, 165, 214-9
- Fotoquimioterapia, 171, 53-4, 60, 96, 167, 171
- Fotoquimioterapia PUVA, 171
- Fototerapia, 170, 54, 165, 214-5
- Fototerapia UVB, 171
- FR-901228, 200
- G**
- Gemcitabina, 192, 193
- Granulomas anulares, 149
- Gránulos azurófilos, 131
- H**
- Helicobacter pylori*, 21
- Hematopoyesis extramedular, 150, 156
- Herpes simple, 136, 138
- Herpes zoster, 138, 45, 56, 119, 193
- Hidradenitis neutrofilica ecrina, 145, 136, 137, 142
- Hidroxicloroquina, 56
- Hidroxiurea, 141
- Hipericina, 169
- Hiperplasia cutánea linfóide, 43, 51, 56
- Hiperplasia linfóide crónica, 54-6
- Hiperplasia pseudoepiteliomatosa, 93, 94
- Hydroa vacciniforme*, 101
- I**
- Imatinib, 149
- Imiquimod, 200
- Indometacina, 144
- Infiltración linfocitaria de Jessner-Kanof, 55
- Inhibidores de la histona deacetilasa, 200
- Inhibidores de los proteosomas, 200
- Inmunocitoma, 119, 20, 35, 112, 118, 120, 220
- Interferon, 183, 173, 187, 201
- Interferon-alfa, 53, 60, 96, 100, 112, 141, 165, 173, 183-185, 193-4, 200-1, 215-9
- Interferon-beta, 184
- Interferon-gamma, 184, 190-1
- Interleuquina-12, 191, 165
- Interleuquina-2, 190, 165
- Irradiación con fotones, 177
- Isotretinoína, 185, 173, 201, 218
- K**
- Klebsiella*, 138
- L**
- Laurocapram, 170
- LBH589, 200
- Leucemia,
- congênita, 129, 149
 - de células peludas, 144, 193
 - linfoblástica aguda, 133, 129
 - linfoblástica aguda tipo Burkitt (LLA-L3), 134
 - linfóide crónica, 135, 151, 154
 - linfóide crónica atípica, 135
 - linfóide crónica típica, 135
 - mieloblástica aguda, 130, 155
 - mieloblástica aguda con maduración (LMA-M2), 131
 - mieloblástica aguda eritroide (LMA-M6), 133
 - mieloblástica aguda megacarioblástica (LMA-M7), 133, 150
 - mieloblástica aguda mielomonocítica (LMA-M4), 132
 - mieloblástica aguda mínimamente diferenciada (LMA-M0), 131, 155

- mieloblástica aguda monolítica (LMA-M5), 132, 130,
 - mieloblástica aguda promielocítica (LMA-M3), 132
 - mieloblástica aguda sin maduración (LMA-M1), 131
 - mieloide crónica, 134, 151, 154 149
 - Leucemia/linfoma linfoblástico de células B precursoras, 119
 - Linfadenopatía angioinmunoblástica, 110
 - Linfadenosis benigna cutis, 43, 56
 - Linfocito T "helper", 58
 - Linfocitoma cutis, 43
 - Linfocitoma cutis idiopático, 56
 - Linfocitoma cutis por *Borrelia*, 57
 - Linfoma,
 - centro folicular, 113
 - cutáneo primario, 16, 88, 109, 110
 - cutáneo primario anaplásico de células grandes CD30+, 93, 16-7
 - cutáneo primario de células B (LCPCB), 17, 15-6, 18-9, 21, 24, 112
 - cutáneo primario de células T (LCPCT), 16, 15, 17, 19-21, 24, 25
 - cutáneo primario de células T CD4+ pleomórficas pequeñas/medianas, 100
 - cutáneo secundario, 16, 90
 - de células B en zona marginal de tipo MALT, 112
 - de células B grandes de la extremidad pélvica, 115
 - de células B rico en células T, 117
 - de células del manto, 120
 - de células T gamma-delta, 101
 - de Lennert, 99
 - de linfocitos pequeños, 119
 - extranodal de células NK/T, tipo nasal, 98, 21
 - Hodgkin, 120, 50, 54
 - intravascular de células B, 116
 - linfocítico, 54-5
 - linfoplasmocitoide, 118
 - primario cutáneo agresivo epidermotropo CD8 positivo, 101, 25, 100
 - subcutáneo de células T tipo paniculitis, 97
 - T de células grandes CD30-, 94, 19
 - Linfoma/Leucemia de células NK blásticas, 102
 - Linfoma/Leucemia de células T del adulto, 91
 - Linfomas MALT, 21, 109
 - Linfomas SALT, 109
 - Livedo reticularis*, 141
 - Lupus discoide cutáneo, 55
- M**
- Macroglobulinemia de Waldenström, 119
 - Melanoma maligno, 110, 172-3, 194
 - Metotrexato, 169, 18, 96
 - Micofenolato-mofetil, 142
 - Micosis fungoide,
 - ampollosa o vesiculosa, 75, 33
 - de Alibert-Bazin, 71, 67, 70
 - diseminada, 76
 - folicular, 75
 - granulomatosa, 74
 - hipopigmentada, 75
 - invisible, 76
 - liquenoide, 75
 - purpúrica, 75
 - pustulosa, 76
 - tipo *tumeur d'embèle*, 100
 - tumoral de Vidal-Brocq, 72, 70
 - eritrodérmica de Hallopeau-Besnier, 72, 70
 - Microabscesos de Pautrier, 33, 50, 52, 78, 92
 - Mieloblastos, 131-3, 150
 - MOPP, 201
 - Mostaza nitrogenada, 166, 165, 167, 213-6, 218
 - Mucinosis eritematosa reticular, 55
 - Mucinosis folicular, 73, 19, 32-3, 67, 71, 75, 84, 121, 139, 152, 219
- N**
- Neoplasia hematológica de células precursoras, 102

Neoplasias de células B periféricas o maduras,
119

Nidos de Darier, 33

O

OMS, clasificación de, 20

OMS-EORTC, clasificación de, 21

P

Papulosis linfomatoide (PL), 33, 49, 95, 15, 31-2,
45, 51, 54, 93, 121, 219

Parapsoriasis

- en gota, 69

- en grandes placas, 69, 71

- en pequeñas placas, 69

- en placas, 69

- premicótica, 69

Peldesina, 170

Pénfigo paraneoplásico, 141, 142

Pentostatina, 193, 165, 184, 194

Piel laxa granulomatosa, 17, 67, 74, 121, 219

Pioderma gangrenoso, 144, 142-3, 145

Pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda, 51, 95

Plasmocitoma, 37, 117, 32, 220

Poiquilodermia atrófica vascular, 69

Proteus, 138

Prurigo nodular, 47, 121

Pseudolinfoma,

- cutáneo clonal, 51

- cutáneo de células B, 59, 50-1, 56, 58, 60

- cutáneo de células T, 52, 43, 45-7, 50-3, 59

- cutáneo inducido por fármacos, no anticonvulsivantes, 47

- de Spiegler y Fendt, 43, 56

- inducido por anticonvulsivantes, 46

Pseudomonas, 84

Púrpura trombocitopénica, 136

PUVA, 171, 18, 56, 130, 165, 172-3, 177, 184-5,
187, 201, 213-9

PXD101, 200

Q

Quimioterapia, 166, 191, 18, 100, 101, 114, 116,
130, 139, 145, 148, 165, 174-5, 185, 200,
201-3, 218-9, 220

R

Radioterapia, 175, 18, 56, 73, 93-4, 100, 112, 114,
116-7, 130, 148, 165, 167, 173, 176, 200-3,
214-6, 218-9, 220

Reacciones nodulares persistentes a picaduras,
47, 57

REAL, clasificación de, 19, 31, 35, 87, 91, 95, 97-
8, 100, 112

Receptores toll-like, 200

Reticuloide actínico, 48, 43, 45, 50-1, 53, 90

Reticulosis pagetoide, 17, 19, 31, 33, 67, 76, 219

Reticulosis pagetoide de Woringer-Kolopp, 73

Retinoides, 168, 185, 165, 169, 173, 184, 186,
215-7

Rituximab, 197, 198

Roquimex, 146, 149

S

Sales de oro, 56

Sarcoma de células reticulares, 31

Sarcomatosis cútis, 43

Serratia, 138,

Síndrome,

- de Bazex, 121

- de Churg-Strauss, 141

- de Mikulicz, 138

- de Sezary (SS), 79, 15, 16, 31-2, 46-7, 67, 72,
80-1, 213-4, 219

- de Sweet, 143, 142, 144, 156

- de Wells, 141

- hipereosinofílico, 140, 141

Smoller, criterios diagnósticos de, 33

Staphylococcus aureus, 84

T

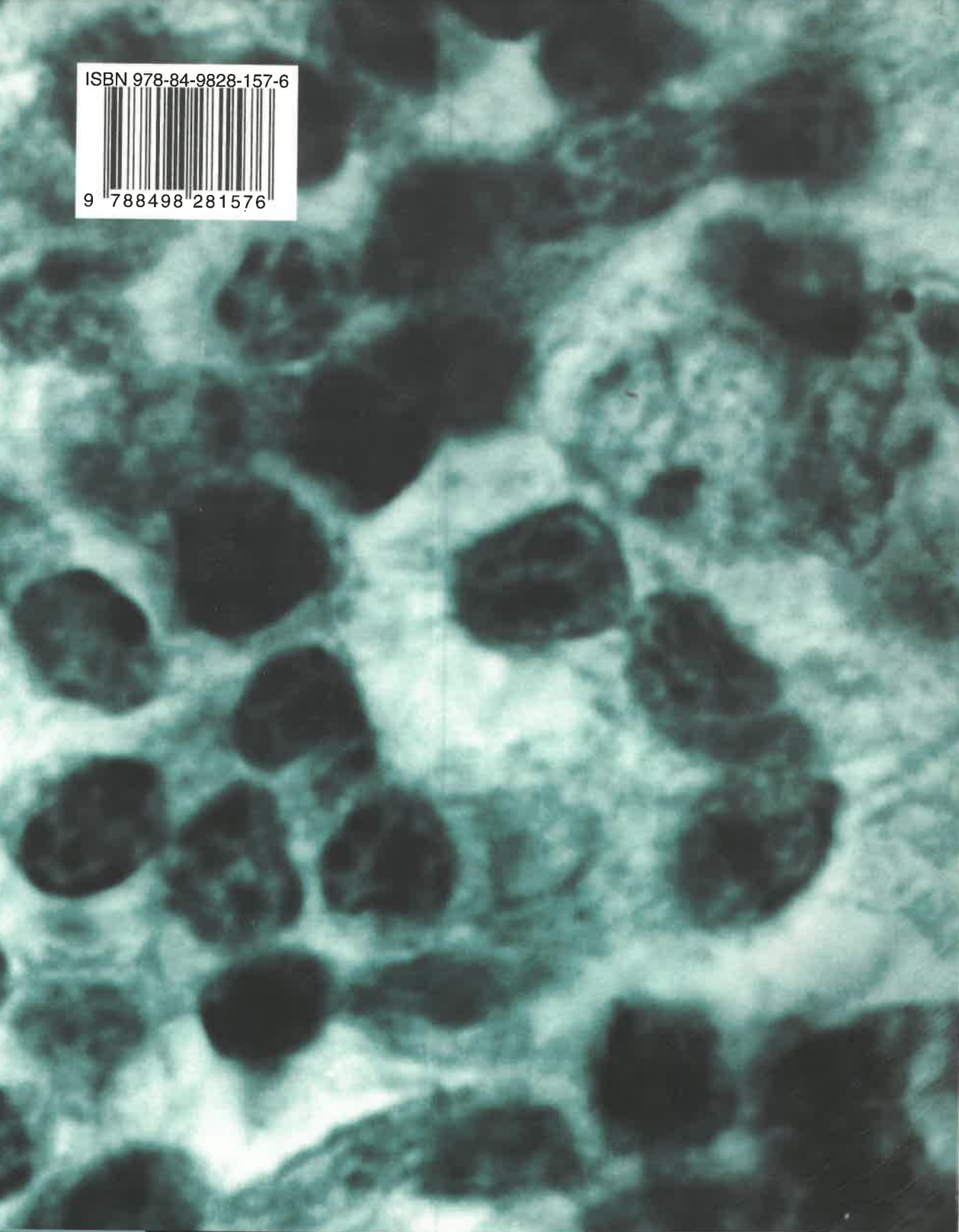
Talidomida, 56

- Tazaroteno, 169
Temozolamida, 195
Transplante de médula ósea, 165
TSEB - Total skin electrón beam, 176, 167, 172-3, 175, 177, 191, 200-2, 215-9
- U
- Urticária, 121, 141
- V
- Varicela, 138
VIH, 51, 90-1, 101, 121, 140
- Vincristina, 98, 141, 148, 192, 201
Vitiligo, 75
Vorinostat, 200
- W
- Working Formulation, 19, 31, 87, 102
- Z
- Zanolimumab, 196
Zolimomab aritox, 196, 197
Zona Grenz, 18, 152, 154

ISBN 978-84-9828-157-6



9 788498 281576



UCA

Universidad
de Cádiz

Servicio de Publicaciones