

Experiencia de linfomas cutáneos entre enero de 1995 y abril de 2008 en el Instituto Nacional de Cancerología

Experience with Cutaneous Lymphomas between January 1995 and April 2008 at the National Cancer Institute

Xavier Rueda¹, Carolina Cortés², Álvaro Acosta¹

1. Clínica de Piel, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia

2. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia

Resumen

Objetivos: Describir los diferentes linfomas cutáneos conforme a la clasificación WHO- EORTC, observados en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) entre el 1° de enero de 1995 y abril de 2008. **Métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo, donde se incluyó a los pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo en el INC desde enero de 1995 hasta abril de 2008. La ubicación de las historias clínicas se realizó utilizando la base de datos del Departamento de Patología. El análisis estadístico se realizó mediante el programa Epi info 2008. **Resultados:** Se revisaron 252 historias y se incluyó a 160 pacientes en el estudio: 139 linfomas T (87%) y 21 linfomas B (13%). El linfoma más común fue la micosis fungoide (63% de los casos). Dentro de las variantes descritas de micosis fungoide (MF) llamó la atención la frecuencia de MF hipopigmentadas (13%). El grupo de enfermedades linfoproliferativas CD30+ fue el segundo en frecuencia dentro de los linfomas T. En el grupo de linfomas B los linfomas indolentes de excelente pronóstico se presentaron en un 5% de los casos. **Conclusiones:** Los linfomas cutáneos primarios son tumores raros. Predominan los linfomas de células T sobre los B. La mayoría de los casos son linfomas de bajo grado, y deben tratarse con terapias dirigidas a la piel. Dentro de cada categoría existen linfomas que van a progresar y comprometer órganos internos.

Palabras clave: Linfoma, linfoma no Hodgkin, micosis fungoide.

Abstract

Objectives: To describe different cutaneous lymphomas in accordance with WHO-EORTC classification under observation at the National Cancer Institute (NCI) between January 1, 1995 and April, 2008. **Methods:** A descriptive, retrospective study was carried out which included patients diagnosed with cutaneous lymphoma at the NCI from January 1995 until April 2008. Clinical cases were taken from Pathology Department data base. Statistical analysis was performed with Epi 2008 info program. **Results:** A total of 252 case histories were reviewed, and 160 patients were included in the study: 139 T-cell lymphomas (87%) and 21 B-cell lymphomas (13%). The most common (63% of cases) was mycosis fungoides (MF). Among the variations of MF described, the frequency of hypopigmented MF (13%) stood out. The lymphoproliferative CD30+ disease group was the second most frequent among T-cell lymphomas. In the B-cell lymphoma group, the indolent lymphomas with excellent prognosis made up 5% of cases. **Conclusions:** Primary cutaneous lymphomas are rare tumors. T-cell lymphomas predominate over B-cell. Most cases are low grade lymphomas and should be treated with skin therapies. Within each category, lymphomas exist that will progress and compromise internal organs.

Key Words: Lymphoma, Lymphoma Non-Hodking, Mycosis Fungoides.

Correspondencia

Xavier Rueda Cadena. Instituto Nacional de Cancerología, Clínica de Piel. Avenida 1ª No. 9-85. Bogotá, Colombia.

Tel: 3341111, ext. 5421.

Correo electrónico: ruedalozada@yahoo.com.

Fecha de recepción: 02 de diciembre del 2010. Fecha de aprobación: 22 de noviembre del 2011.

Introducción

Los linfomas cutáneos son procesos linfoproliferativos malignos de linfocitos T o B cuya primera manifestación es la presencia de lesiones en la piel sin que exista enfermedad extracutánea en el momento del diagnóstico, y donde se puede observar afectación ganglionar o visceral en el curso de la enfermedad.

Después de los linfomas gastrointestinales, la piel es la segunda localización en frecuencia de linfomas no Hodgkin extranodales. El 65% de los casos son linfomas T; el 25%, linfomas B; y el 10% restante están representados por desórdenes linfoproliferativos raros e indefinidos (1). Presentan una incidencia anual en el mundo entero de 0,5 a 1 por 100.000 habitantes (2).

A lo largo de la historia han surgido muchas clasificaciones de los linfomas basadas en los conocimientos de la época en la que fueron escritas. Las clasificaciones modernas surgen con el advenimiento de la inmunohistoquímica, la cual permitió distinguir entre los diferentes tipos de linfocitos, indistinguibles desde el punto de vista morfológico (3,4). Inicialmente los linfomas cutáneos se incluían dentro de los linfomas nodales (5).

Rápidamente, y bajo el liderazgo de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC, por sus siglas en inglés), resultó evidente que se debía realizar una clasificación específica de los linfomas cutáneos por su comportamiento biológico diferente de los linfomas nodales. En la clasificación EORTC de 1997 se cita un número bien definido de linfomas cutáneos de células T y B, y algunas entidades clasificadas como provisionales (6-8). También se hacía distinción entre las entidades indolentes, intermedias o con un comportamiento clínico agresivo.

En 2005 aparece la nueva clasificación WHO-EORTC (Tabla 1) para los linfomas cutáneos, la cual no solo complementa las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés) y la EORTC, sino que unifica conceptos en pro del clínico. Esta nueva clasificación fue validada con el registro austriaco y alemán de 1.905 pacientes con linfoma cutáneo entre los años 1986 y 2002 (Tabla 2) (9).

En el presente estudio se describirán los diferentes linfomas cutáneos conforme a la clasifica-

ción WHO-EORTC observados en el INC entre el 1° enero de 1995 y abril de 2008. Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, acerca de las características clinicopatológicas, la respuesta al tratamiento y la evolución de los pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo.

Tabla 1. Clasificación WHO-EORTC linfomas cutáneos

Linfomas cutáneos de células T y NK
MF
MF, variantes y subtipos
MF foliculotrópica
Reticulosis pagetoide
Piel laxa granulomatosa
Síndrome de Sézary
Leucemia/linfoma de células T del adulto
Desórdenes linfoproliferativos primarios cutáneos CD30+
Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes
Papulosis linfomatoide
Linfoma T subcutáneo paniculitis like
Linfoma extranodal NK/T tipo nasal
Linfoma cutáneo primario periférico de células T, inespecífico
Linfoma de células T citotóxico Cd8+ epidermotrópico agresivo cutáneo primario
Linfoma de células T cutáneo gamma/delta
Linfoma de células T pequeño/mediano pleomórfico CD4+ cutáneo primario
Linfoma cutáneo primario periférico de células T, otro
Linfomas cutáneos de células B
Linfoma de células B de zona marginal cutáneo primario (LZM)
Linfoma centrofolicular cutáneo primario
Linfoma de células B grande difuso cutáneo primario, tipo de las piernas
Linfoma de células B grande difuso cutáneo primario, otros
Linfoma de células B grande intravascular (LCBGIV)
Neoplasias precursoras hematológicas
Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (linfoma de células NK blástico)

Métodos

Se incluyó a los pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo en el INC desde enero de 1995 hasta abril de 2008 que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- Historias clínicas de pacientes en el archivo del INC que presenten diagnóstico de linfoma cutáneo confirmado por estudios de histopatología e inmunohistoquímica durante el periodo ya descrito, sin distinción de edad ni de género.

Tabla 2. Frecuencia relativa y supervivencia específica a 5 años de 1.905 linfomas cutáneos primarios, según la clasificación de la WHO-EORTC

Tipo de Linfoma	Número	Frecuencia (%)	Sobrevida específica a 5 años (%)
Linfomas T indolentes			
MF clásica	800	44	88
Foliculotrópica	86	4	80
Reticulosis pagetoide	14	<1	100
MF granulomatosa	4	<1	100
Linfoma anaplásico CD30+	146	8	95
Papulosis linfomatoide	236	12	100
Linfoma paniculitis like	18	1	82
Linfoma primario CD4	39	2	75
Linfomas T agresivos			
Síndrome de Sézary	52	3	24
Linfoma NK	7	<1	-
Linfoma CD 8 agresivos	14	<1	18
Linfomas gamma/delta	13	<1	-
Linfomas cutáneos primarios no clasificables	47	2	16
Linfomas B indolentes			
Linfoma de zona marginal	127	7	99
Linfoma centro folicular	207	11	95
Linfomas B agresivos			
Linfoma tipo de las piernas	85	4	55
Linfoma B difuso, otros	4	<1	50
Linfoma B intravascular	6	<1	65

Se excluyó del estudio a los pacientes en cuyas historias clínicas no se encuentre confirmado el diagnóstico por histopatología, y de quienes no se encuentren registros completos de las variables demográficas estudiadas.

Se realizó la ubicación de las historias clínicas utilizando la base de datos del Departamento de Patología, la cual se encuentra en físico desde 1995 hasta 2000, y sistematizada desde 2001 hasta la actualidad, por lo cual esta búsqueda se realizó de manera manual y sistematizada. Las historias se localizaron por medio de los códigos CIE-10, con las cuales se hallan registrados los diagnósticos. Se incluyeron los siguientes códigos para la búsqueda:

- C83.3 Linfoma difuso no-Hodgkin células grandes (difuso).
- C84.0 Micosis fungoide.
- C84.1 Síndrome de Sézary.
- C84.2 Linfoma zona-T.

- C84.4 Linfoma periférico tipo T.
- C85.1 Linfoma de células B, sin especificar.
- C44.9 tumor maligno de piel en área no especificada.

Las historias seleccionadas se revisaron registrando minuciosamente las variables por estudiar. Los datos de las historias clínicas fueron recolectados entre noviembre y diciembre de 2009, por lo cual el periodo de seguimiento se estableció hasta el 1° de noviembre de 2009. A los pacientes que no continuaron asistiendo al INC por cualquier motivo se les realizó seguimiento telefónico para evaluar su estado actual de salud; en caso de fallecimiento la familia fue la encargada de informar la causa de la muerte.

La información registrada en los formularios, se tabuló en Excel office 2007 y se analizó mediante el programa Epi info 2008.

Este proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del INC.

Resultados

Se encontraron en los registros del Servicio de Patología del INC 252 historias clínicas que correspondían a los códigos de CIE-10 ya descritos. Al realizar la revisión de dichas historias 55 fueron excluidas, ya que 17 de ellas se encontraban mal codificadas y correspondían a otros diagnósticos, y las otras 38 correspondían a pacientes que presentaban como diagnóstico clínico linfomas cutáneos, pero al revisar las patologías no se confirmaba el diagnóstico.

Otras 37 historias clínicas no fueron localizadas en los archivos del INC, pues correspondían a revisiones de láminas histológicas de pacientes que no eran manejados por el Instituto. En total se incluyeron en el estudio 160 historias clínicas.

De los 160 pacientes estudiados, 139 fueron diagnosticados como linfomas T, y otros 21, como linfomas B. La frecuencia de los diferentes subtipos de linfomas y la supervivencia específica ligada a la enfermedad hasta el momento del seguimiento están representadas en la Tabla 3.

Tabla 3. Frecuencia relativa y supervivencia específica a 5 años de la presente serie, de 160 linfomas cutáneos primarios, según la clasificación de la WHO-EORTC

Linfoma	Número	Frecuencia (%)	Sobrevida específica a 5 años (%)
Linfomas T indolentes			
MF clásica	102	63,7	92
Foliculotrópica	3	1,8	100
Reticulosis pagetoide	1	0,6%	100
MF granulomatosa	3	1,8%	66,6
Linfoma anaplásico CD30+	7	4,3%	100
Papulosis linfomatoide	7	4,3%	100
MF paniculitis like	1	0,6%	100
Linfoma primario CD4	0	0	0
Linfomas T agresivos			
Síndrome de Sézary	5	3,1	60
Linfoma NK	3	1,8	67
Linfoma CD 8 agresivos	1	0,6	0
Linfomas cutáneos primarios no clasificables	6	3,7	84
Linfomas B indolentes			
Linfoma de zona marginal	2	1,25	100
Linfoma centrofolicular	6	3,7	100
Linfomas B agresivos			
Linfoma tipo de las piernas	5	3,1	40
Otros	8	5	62,5

Para realizar el análisis estadístico y la mejor presentación e interpretación de los resultados se dividieron las historias clínicas según la clasificación WHO-EORTC.

Linfomas cutáneos de células T/NK

Micosis fungoide (MF)

En total se revisaron 102 casos que corresponden a MF. Para realizar un adecuado análisis de los pacientes se dividió el grupo en MF clásica y MF hipopigmentadas, por cuanto cada una tiene características clínicas y pronósticos diferentes. De los

102 casos 89 son MF clásica, que corresponden al 55,6% de todos los linfomas cutáneos y al 64% de los linfomas cutáneos T; 13 historias clínicas son de MF hipopigmentada, lo cual corresponde al 13% de las MF.

De los pacientes objeto de estudio, 83 fueron diagnosticados clínicamente como MF desde la primera visita, 19 pacientes más fueron diagnosticados como otras patologías, y gracias al estudio histopatológico se realizó el diagnóstico de MF; el diagnóstico inicial más común fue el de eccema crónico, realizado en 10 pacientes.

Micosis fungoide clásica

Los pacientes presentaban un rango de edad entre los 14 y los 94 años, con una mediana de 61 años. De los pacientes, 50 son de sexo masculino, y 39, de sexo femenino, para una proporción de 1,2/1.

El tiempo de evolución de los síntomas antes del diagnóstico fue entre 1 y 3 años en 32 de los pacientes; de 4 a 6 años, en 23 pacientes; de 7 a 9 años, en 13 pacientes; y mayor de 10 años, en 21 pacientes.

El principal síntoma asociado fue el prurito (44% de los pacientes). Los pacientes observados presentaron la evolución clínica crónica y progresiva descrita en la literatura, con aparición inicial de parches; la mayoría de estos progresó a placas, y algunos, a tumores y eritrodermia. Las localizaciones de las lesiones fueron: la cara y el cuero cabelludo en 4 pacientes; el tronco, en 59 pacientes; los miembros superiores, en 44 pacientes; los miembros inferiores, en 64 pacientes; y el abdomen, en 19 pacientes.

La estadificación inicial de la enfermedad se realizó con base en TNM ISCL/EORTC para MF/SS. De los 89 pacientes, a 76 se los clasificó como estadios iniciales (IA-IIA), y a 13 pacientes, en estadios avanzados (IIB-IVA) (Tabla 4).

Tabla 4. Estadificación de los pacientes con diagnóstico de MF, supervivencia global y específica por enfermedad y riesgo de progresión de estadios tempranos a tardíos

Estadio	Número de pacientes	%	Sobrevida global (%)	Sobrevida específica por enfermedad (%)	Riesgo de progresión (temprano > tardío) (%)
IA	29	32,6	86,2	96,6	3,4
IB	42	47,2	90,5	97,6	9,5
IIA	5	5,6	20	80	20
IIB	7	7,9	42,9	71,4	-
III	5	5,6	60	60	-
IVA	1	1,1	0	0	-

Estadio IA: 29 pacientes

El seguimiento de los pacientes fue de 2 a 18 años, con una mediana de 7 años. A 2 pacientes no fue posible realizarles el seguimiento.

De los 29 pacientes en estadio IA, 14 recibieron manejo con fototerapia con ultravioleta A ó PUVA (por sus siglas en inglés Phototherapy Ultraviolet A); otros 9, con terapia combinada de PUVA y corti-

coides tópicos; y 3, con corticoides tópicos como monoterapia. Solo 1 de los pacientes no respondió al manejo inicial con fototerapia, por lo cual se adicionó interferón. Otros 2 pacientes decidieron no iniciar tratamiento.

Todos los pacientes tuvieron una respuesta inicial completa al tratamiento. De ellos, 15 no han tenido ninguna recaída (8 continúan en mantenimiento con fototerapia y 7 ya terminaron el tratamiento). Otros 10 pacientes presentaron de 1 a 2 recaídas, y 2 pacientes, 3 o más recaídas.

Una paciente del grupo presentó una progresión de la enfermedad a estadio tumoral tratado con radioterapia, y posteriormente presentó compromiso ganglionar, tratado, a su vez, con poliquimioterapia tipo CHOP. La paciente falleció a causa de la enfermedad 14 años después del diagnóstico. Además de esta paciente, otros 3 miembros del grupo murieron durante el seguimiento: un paciente, a consecuencia de otro tumor ligado a una neoplasia endocrina múltiple de tipo IIB asociada, y otros 2, en cuyos casos no se pudo establecer la causa.

Estadio IB: 42 pacientes

Se les realizó seguimiento entre 1 y 19 años, con una mediana de 5 años. A 6 pacientes no se les realizó seguimiento.

De estos pacientes, 40 recibieron fototerapia al inicio del tratamiento, otros 18 recibieron tratamiento complementario con corticoides tópicos, 1 paciente recibió tratamiento con mostaza nitrogenada tópica y 1 paciente más no inició tratamiento.

Tuvieron una respuesta completa y no han presentado recaídas 20 pacientes. Otros 16 pacientes presentaron de 1 a 2 recaídas.

Dos pacientes que recayeron con la fototerapia recibieron interferón intralesional en lesiones específicas. Posteriormente presentaron progresión de la enfermedad y requirieron manejo con poliquimioterapia (CHOP).

Un paciente fue manejado extrainstitucionalmente con metotrexate; al momento del ingreso presentó una recaída, por lo cual se inicio fototerapia. Tuvo progresión de la enfermedad (eritrodermia) y requirió manejo con CHOP.

Un paciente progresó a estadio tumoral y requirió manejo con radioterapia.

El paciente que inició tratamiento con mostaza nitrogenada recayó 3 años después del tratamiento, y fue manejado exitosamente con fototerapia.

Cuatro pacientes fallecieron durante el seguimiento: tres de ellos, sin que su deceso tuviera relación con la enfermedad; el paciente que progresó a estadio tumoral y requirió manejo con radioterapia desarrolló un carcinoma escamocelular en el sitio de la radioterapia, y falleció a causa de dicho tumor.

Estadio IIA: 5 pacientes

De los 5 pacientes en dicho estadio, 4 eran mayores de 70 años. Todos recibieron inicialmente manejo con PUVA, y a 1 de ellos se le adicionaron corticoides tópicos. Se obtuvieron datos de 4 pacientes que fallecieron durante el seguimiento. Del grupo, solo 1 de ellos presentó progresión de la enfermedad que requirió manejo con poliquimioterapia, y murió a causa de la inmunosupresión de la enfermedad y del tratamiento (reactivación de una tuberculosis). Otro de los pacientes falleció como consecuencia de un infarto; el otro, por enfermedad no relacionada con el linfoma; y el cuarto, por causas desconocidas.

La paciente más joven, menor de 40 años, fue tratada con PUVA y corticoides tópicos; presentó resolución completa de la enfermedad.

Estadio IIB: 7 pacientes

Se realizó a dichos pacientes un seguimiento entre 2 a 15 años, con una mediana de 8 años.

De este grupo, 5 pacientes recibieron quimioterapia asociada a fototerapia. 3 de estos pacientes fueron manejados con radioterapia localizada en los tumores resistentes a la terapia anterior. Otros 4 pacientes fallecieron durante el seguimiento: 2, por causa de la enfermedad, y 2, por causas desconocidas.

Un paciente recibió únicamente tratamiento con PUVA, sin recurrencia de la enfermedad después de 8 años de seguimiento.

El último paciente fue tratado con radioterapia localizada. Presentó varias recurrencias, tratadas de igual manera durante sus 15 años de seguimiento.

Estadio III: 5 pacientes

El seguimiento se realizó entre 1 y 8 años, con una mediana de 1 año.

De estos pacientes, cuatro recibieron manejo con fototerapia más interferón 2 alfa, y un paciente, CHOP.

A un paciente no fue posible realizarle seguimiento. Dos pacientes más fallecieron: uno, por una evolución rápidamente progresiva y mortal, y el segundo, por sepsis durante un ciclo de quimioterapia.

Estadio IVA: 1 paciente

Se trata de un paciente de 73 años que recibió tratamiento con poliquimioterapia tipo CHOP asociada a PUVA, y posteriormente, radioterapia localizada, en las lesiones cutáneas, las cuales no resolvieron con el tratamiento inicial. El paciente falleció por causas desconocidas.

Micosis fungoide hipopigmentada:

13 pacientes

La mediana de edad para este grupo de pacientes fue de 13 años (rango de 5 a 37 años), sin predominio de sexo (7 hombres y 6 mujeres).

El tiempo de evolución de los síntomas antes del diagnóstico fue entre 1 y 3 años en 7 pacientes; de 4 a 6 años, en 2 pacientes; de 7 a 9 años, en 2 pacientes; y mayor de 10 años, en 2 pacientes.

Solo 3 pacientes refirieron prurito asociado (23%). Desde el punto de vista clínico, todos los pacientes se encontraron en un estadio de parches y placas (máculas: 46%; parches: 54%; placas: 61%). Las localizaciones de las lesiones fueron: la cara y el cuero cabelludo (2 pacientes), el tronco (11 pacientes), los miembros superiores (7 pacientes), los miembros inferiores (8 pacientes) y el abdomen (3 pacientes).

A los 13 pacientes se los clasificó como estadios iniciales: 4 pacientes en estadio IA, y 9, en estadio IB.

Los 13 pacientes recibieron manejo con fototerapia; a 7 de ellos, adicionalmente, se los manejó con corticoides tópicos.

Se realizó un seguimiento en un rango de 2 a 8 años, con una mediana de 5 años. De estos pacientes, 4 están actualmente en tratamiento. Otros 3 pacientes no han presentado ninguna recaída posterior al término del tratamiento. Otros 4 pacientes han presentado entre 1 y 2 recaídas.

Uno de los pacientes presentó compromiso ganglionar de la enfermedad, y actualmente se encuentra en valoración por hematología, para inicio de tratamiento sistémico.

Durante el seguimiento no hubo mortalidad en este grupo de pacientes.

Variantes y subtipos de la MF: 7 pacientes

Micosis fungoide foliculotrópica: 3 pacientes

Los 3 pacientes son hombres mayores de 40 años. El tiempo de evolución antes del diagnóstico fue variado. Las manifestaciones clínicas reportadas son pápulas foliculares y placas que se distribuyen, de manera predominante, en el tronco, los miembros superiores y los miembros inferiores. Uno de los pacientes refirió prurito como sintomatología asociada.

Ninguno de los tres pacientes presentó compromiso extracutáneo de la enfermedad al momento del diagnóstico, ni durante su seguimiento.

La estadificación fue IA en dos pacientes, y IB en el otro. Todos recibieron manejo con fototerapia. En la actualidad uno de los pacientes se encuentra en fase de mantenimiento después de 2 recaídas, con un seguimiento de 9 años. El segundo de los pacientes se encuentra en fase de mantenimiento, con un seguimiento de 4 años sin recaída. El tercer paciente, tras 14 años de seguimiento, no presenta recaídas de la enfermedad. No se reportó mortalidad alguna en este grupo de pacientes.

Reticulosis pagetoide: 1 paciente

Se trataba de un hombre de 55 años, con una placa localizada en el tronco, de más de 10 años de evolución. Se inició manejo con fototerapia y corticoides tópicos, sin respuesta adecuada. Requiere manejo con radioterapia, con resolución completa de la lesión. Actualmente se encuentra en fase de mantenimiento con PUVA, y con 2 años de seguimiento sin recaídas.

Piel laxa granulomatosa: 3 pacientes

Este grupo lo conforman 2 hombres adolescentes, de 17 y 16 años, y una niña de 6 años.

Los 2 pacientes masculinos presentaron placas y nódulos localizados en el tronco y las extremidades. Uno de ellos tenía al momento del diagnóstico compromiso ganglionar dermatopático, confirma-

do por patología. La niña presentó un nódulo en la cara, sin compromiso ganglionar ni sistémico.

El seguimiento fue de 3 y 4 años para los hombres, y de 8 años para la niña. Ninguno tuvo compromiso extracutáneo durante el seguimiento.

Uno de los casos masculinos fue manejado mediante PUVA, con resolución completa de las lesiones, y sin recaída 4 años después. El otro paciente presentó una enfermedad resistente a PUVA y requirió manejo con poliquimioterapia y radioterapia; falleció por complicación infecciosa durante la quimioterapia. La niña fue tratada con interferón intralesional, sin respuesta, y, posteriormente, por medio de poliquimioterapia, con resolución completa de la enfermedad.

Síndrome de Sézary (SS): 5 pacientes

El promedio de seguimiento fue de 2 años (1-3 años); a uno de los pacientes no fue posible realizarle seguimiento.

La mediana de la edad es de 73 años (55-80 años); 2 pacientes son hombres, y 3, mujeres.

Cuatro de los pacientes presentaron compromiso clínico ganglionar al momento del diagnóstico. Se confirmó infiltración de médula ósea en un paciente durante el seguimiento.

De los cuatro pacientes en seguimiento, uno no inició ninguna terapia; otros dos realizaron manejo con fototerapia, y uno, con CHOP. Los cuatro pacientes fallecieron: uno, por compromiso de la enfermedad, y otro, a causa de un carcinoma escamocelular. En los otros dos casos las familias no establecieron la causa específica de la muerte.

Desórdenes linfoproliferativos cutáneos primarios CD30+: 13 pacientes

Se incluyen aquí la papulosis linfomatoide y el linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásico.

Papulosis linfomatoide: 7 pacientes

En este grupo se halló un fuerte predominio de las mujeres (6 mujeres y 1 hombre), con una proporción de 5:1. La mediana de edad fue de 44,5 años (34-58 años).

El tiempo de evolución de los síntomas fue menor a 3 años en 1 paciente; de 4 a 6 años, en 2; de 7 a 9 años, en 1; y mayor de 10 años, en 2.

Todos los pacientes presentaron pápulas como manifestación clínica de la enfermedad. La localización anatómicas más habitual fueron los miembros inferiores, en el 100% de los pacientes; 6 de los pacientes (86%) presentaron lesiones en el tronco. De los 7 pacientes revisados, 5 referían prurito asociado al cuadro clínico.

Fueron tratados mediante manejo combinado de fototerapia y corticoides tópicos 4 de los pacientes (57%). Otros 2 pacientes recibieron tratamiento con fototerapia en monoterapia, y 1, con corticoides tópicos.

El seguimiento promedio fue de 6,1 años (2-9 años).

De estos pacientes, 3 se encuentran actualmente en tratamiento, sin recaídas; 1 paciente ya terminó el curso de fototerapia, sin recaída en 2 años de seguimiento. Otros 2 pacientes evolucionaron a MF a los 3 y a los 7 años posteriores al diagnóstico, respectivamente. Una de las pacientes viró durante el seguimiento a un linfoma anaplásico CD30+; luego de esto no se pudo realizar seguimiento.

No se reporta mortalidad en este grupo.

Linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásico: 7 pacientes

La mediana de edad de este grupo fue de 56 años (36-68 años), y no hubo un predominio claro de sexo (3 hombres y 4 mujeres).

El tiempo de evolución de los síntomas previos al diagnóstico fue menor a 3 años en 5 pacientes, de entre 4 y 6 años en 1 paciente, y mayor a 10 años en 1 paciente.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes fueron muy variadas: se presentaron placas en 2 pacientes, nódulos en 2 pacientes, tumores en 2 pacientes y úlcera en 1 paciente.

Presentaron una única lesión 4 pacientes, y los otros 3, más de una. La localización más habitual fue en los miembros inferiores, en 3 pacientes, seguida del abdomen y la cara, con 2 pacientes en cada una; un paciente más presentó las manifestaciones clínicas en los miembros superiores.

El promedio de seguimiento fue de 4,6 años (2-8 años). No se pudo realizar seguimiento a uno de los pacientes.

En un paciente la enfermedad fue precedida por una papulosis linfomatoide. Un paciente más presentó compromiso clínico e histopatológico ganglionar durante el seguimiento, y para ello recibió tratamiento con poliquimioterapia y radioterapia; el seguimiento no se pudo realizar.

Cuatro pacientes recibieron tratamiento con poliquimioterapia; 2 pacientes, radioterapia como monoterapia; y 1, fototerapia. Dos pacientes se encuentran actualmente en tratamiento, sin recaídas; 3 más presentaron curación completa de la enfermedad, y 1 presentó una recaída posterior al tratamiento. No hay reportada mortalidad en este grupo de pacientes.

Linfoma de células T subcutáneo (paniculitis like): 1 paciente

Es un paciente masculino de 56 años, quien consultó por una paniculitis en una pierna. Se le realizó manejo mediante CHOP, con resolución de la lesión durante 1 año de seguimiento. Posteriormente el paciente no volvió a sus controles.

Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal: 3 pacientes

Los 3 pacientes son hombres, 2 de ellos mayores de 60 años, y 1 niño de 5 años. Todos presentaron clínicamente tumores centofaciales de rápida evolución; 2 de dichos tumores fueron diagnosticados clínicamente como linfomas desde la primera visita al INC, y 1 de ellos fue diagnosticado como una leishmaniasis.

Se reporta como sintomatología asociada fiebre en 2 de los pacientes, y pérdida de peso en el otro. Fueron manejados con CHOP, y 2 pacientes requirieron radioterapia complementaria. El seguimiento se realizó a 2 pacientes, de los 3 evaluados, con un promedio de 1,5 años de seguimiento (1-2 años). El primero se encuentra en observación, sin recaídas hasta el momento; el segundo falleció por extensión local de la enfermedad.

Linfomas cutáneos primarios T periféricos, inespecíficos: 7 pacientes

A un paciente de este grupo se lo clasificó dentro del subgrupo de linfoma de células T citotóxico

CD8+ epidermotrópico agresivo, y a los otros seis se los clasificó dentro del subgrupo de los linfomas cutáneos no clasificables.

La primera paciente del grupo es una paciente de 79 años de edad, quien presentó tumores de 3 años de evolución en las piernas, con dolor asociado. Al momento del diagnóstico no presentó compromiso extracutáneo de la enfermedad, y durante el año de seguimiento fue manejada con radio y poliquimioterapia. Desarrolló compromiso del sistema nervioso central, lo cual fue la causa de su fallecimiento.

Los 6 pacientes restantes del subgrupo no clasificable (4 hombres y 2 mujeres) eran pacientes adultos mayores de 40 años.

Las manifestaciones clínicas más comunes fueron las placas múltiples en diferentes localizaciones anatómicas.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con poliquimioterapia, y a dos de ellos se les complementó con radioterapia.

Tres pacientes no tuvieron compromiso sistémico durante el seguimiento. Uno de ellos entró en remisión completa con 2 años de seguimiento. Los otros dos se perdieron del seguimiento.

Tres pacientes presentaron compromiso ganglionar, y uno de ellos, también, compromiso gastrointestinal y hepático. De esos tres pacientes dos fallecieron: uno, como consecuencia del linfoma, y el otro, por causas desconocidas. Del otro paciente no se pudo tener información sobre el seguimiento.

Linfomas cutáneos primarios de células B

Linfomas de células B de la zona marginal (LZM): 2 pacientes

En el primer caso se trata de una mujer de 47 años, quien consultó por un cuadro clínico de un nódulo en región malar izquierda, asintomático. Recibió tratamiento mediante radioterapia local, con resolución completa del tumor, sin recaída 5 años después.

En el segundo caso se trata de una mujer de 38 años, quien consultó por múltiples nódulos asintomáticos, localizados en el tronco y las extremidades superiores. Recibió tratamiento a base de radioterapia local e interferón intralesional complementario, con resolución completa de los nódulos. La

paciente no presenta recaída de la enfermedad 7 años después del tratamiento.

Linfoma cutáneo primario centro folicular: 6 pacientes

Mediana de la edad: 68,5 años (11-86 años); incluye a 4 pacientes masculinos y 2 femeninos.

Desde el punto de vista clínica, todos los pacientes se presentaron con pápulas o nódulos asintomáticos, de localización facial.

Cinco de los pacientes recibieron radioterapia local, y un paciente más fue tratado con cirugía, por presentar lesión única. Todos los pacientes respondieron completamente, y uno de ellos presentó progresión de la enfermedad de tipo ganglionar, la cual le fue tratada con CHOP. Durante el seguimiento (de 3 a 9 años) un paciente murió, por causas desconocidas.

Linfomas cutáneos primarios de células B grande, tipo de las piernas: 5 pacientes

El grupo de pacientes estuvo representado por 4 mujeres y 1 hombre, todos ellos mayores (mediana de edad de 80 años). La evolución clínica antes del diagnóstico fue menor a 3 años. La presentación clínica fue variada: se hallaron nódulos, placas y úlceras en los miembros inferiores. Uno de los pacientes presentó, adicionalmente, compromiso en el abdomen.

Un paciente presentó compromiso ganglionar al inicio del cuadro, confirmado histopatológicamente, y durante el seguimiento otros dos pacientes presentaron compromiso extracutáneo en la médula ósea.

Todos los pacientes fueron manejados mediante CHOP. Uno de ellos falleció antes de iniciar el tratamiento, por enfermedad rápidamente progresiva.

El promedio de seguimiento fue de 2,8 años (1-7 años), y se realizó a 4 de los 5 pacientes. Todos ellos fallecieron: 2, por causa de la enfermedad; 1, debido a un carcinoma escamocelular asociado, y otro, por causas desconocidas.

Linfoma cutáneo B de células grande difuso primario, otros: 8 pacientes

En este grupo heterogéneo de linfomas, se tuvo a dos pacientes con linfomas B asociados a SIDA, un

paciente con un linfoma B rico en células T y otros 5 pacientes con linfomas B de células grandes no clasificables.

De los dos pacientes con SIDA, uno presentó la variedad plasmablastica, la cual es exclusiva de pacientes con inmunodeficiencias. Ambos pacientes fueron tratados con CHOP; los dos fallecieron: uno, como consecuencia del linfoma, y el otro (variedad plasmablastica), por su enfermedad de base. El linfoma se encontraba en remisión completa para el momento del deceso del último paciente.

La paciente con el linfoma B rico en células T era una mujer mayor, quien consultó por un tumor único en la cara. Recibió tratamiento combinado mediante radioterapia y CHOP. Tuvo una remisión completa inicial y presentó una recaída durante el seguimiento. Falleció 6 años después del tratamiento, por causas desconocidas.

Los otros 5 pacientes no fueron clasificables en otro grupo de linfomas B. En este grupo se tuvo a 3 pacientes jóvenes, menores de 30 años, quienes se presentaron con un cuadro clínico consistente en pápulas y nódulos cutáneos en diferentes localizaciones, y de corta evolución (menor de 1 año). El compromiso extracutáneo de la enfermedad desde el diagnóstico se presentó en dos de los pacientes jóvenes: el primero presentó compromiso del sistema nervioso central (SNC), y el segundo, compromiso ganglionar. Este último paciente desarrolló compromiso de la médula ósea durante el seguimiento.

Los 3 pacientes jóvenes fueron tratados con CHOP, y 2 recibieron tratamiento complementario mediante radioterapia. No se pudo realizar seguimiento a ninguno de ellos.

Los otros 2 pacientes del grupo eran adultos de mediana edad, con lesiones únicas (en la cara y en el tronco, respectivamente), las cuales les fueron tratadas mediante CHOP asociada a radioterapia en un caso, y a cirugía, en el otro caso. El paciente con la lesión facial tuvo una remisión completa, sin recaída 5 años después del tratamiento. El otro paciente presentó varias recaídas y murió como consecuencia de la enfermedad.

Discusión

Esta serie de casos retrospectiva es el reflejo de la experiencia de un centro de referencia en el ma-

nejo del cáncer, como lo es el INC de Colombia. Hasta donde alcanza el conocimiento del grupo a cargo del presente trabajo, se trata de la primera serie de pacientes que incluye todo el espectro de los linfomas cutáneos primarios publicada en el país. En esta discusión se hará un paralelo con la serie de casos del registro del grupo de linfomas cutáneos holandés y austriaco, el cual comprende a 1.905 pacientes. Con base en dicho registro, se construyó la actual clasificación internacional de la WHO-EORTC, usada en el presente trabajo.

La primera gran diferencia entre las dos series es la frecuencia relativa entre los diferentes tipos de linfomas, con un porcentaje mayor de linfomas T/NK en esta investigación (cerca al 90% de los casos) en relación con la europea, que es cercana al 80% de los casos, y la escasa casuística en linfomas B cutáneos propia de la presente investigación.

En el grupo de los linfomas T no se diferenciaron de manera significativa las frecuencias relativas de los diferentes subtipos de linfomas entre la serie de este trabajo y la europea. En ambos casos la MF y sus variantes ocupan el primer lugar, seguidas de los desórdenes linfoproliferativos CD30+.

En el grupo de los linfomas B, en la presente serie, el subgrupo de los linfomas cutáneos más agresivos (el 60% de los casos, aproximadamente) predominó claramente con respecto a los linfomas indolentes (linfomas de la zona marginal y linfomas centrolímbicos). Esto es lo contrario de lo observado en la serie europea (linfomas indolentes en el 77,8% de los casos, y linfomas más agresivos en el 22,2%), y ello podría explicarse más por un sesgo de remisión que por una diferencia real entre la población colombiana y la población germánica del estudio europeo.

En la serie de este trabajo fue de gran utilidad separar la MF en clásica y variantes, pues se encontró a una gran cantidad de pacientes con MF hipopigmentadas (13%). Como se reporta en la literatura, se trata de un grupo de pacientes muy jóvenes (niños y adolescentes, en su mayoría) y de diagnóstico inicial difícil. A todos los pacientes se los diagnosticó en estadios tempranos (estadios IA y IB) y recibieron tratamiento a base de fototerapia y esteroides tópicos, con excelentes resultados terapéuticos; sin embargo, un paciente de los 13 (7,7%), progresó a enfermedad ganglionar, lo que confirma la naturaleza maligna de la enfermedad.

Es preocupante, también, la corta edad de los pacientes y su evolución futura, pues 4 pacientes (30,8%) han presentado recaídas durante el seguimiento. A diferencia de lo estipulado en la clasificación de la WHO/EORTC, los autores de la presente investigación piensan que la variante hipopigmentada amerita un capítulo aparte en el subgrupo de las variantes de la MF, al lado de las foliculotrópicas, la reticulosis pagetoide y la piel laxa granulomatosa.

Después de excluir las MF hipopigmentadas del grupo de las MF clásicas no se hallaron mayores diferencias con los datos publicados en la literatura. La mayoría de los pacientes con MF clásica tenían más de 40 años (edad media de 61 años), y en esta investigación se halló un leve predominio de los hombres (56,2%).

En el 62% de los pacientes los síntomas estaban presentes 6 años antes del diagnóstico, al ingreso en el INC. El 18,6% de los pacientes de la serie ingresaron con otro diagnóstico diferente de MF. La MF clásica se dividió en estadios, y se encontró que el 85,4% de los pacientes se hallaban en estadios tempranos (estadios IA, IB y IIA), dato que concuerda con la mayoría de las series publicadas en la literatura (entre el 65% y el 85% de los pacientes).

En cada uno de dichos estadios hubo pacientes que presentaron progresión de la enfermedad a 5 años, en promedio (estadio IA: 3,5%; estadio IB: 9,5%; estadio IIA: 20%). Este dato es comparable con la serie inglesa de 1.502 pacientes, publicada recientemente, y en la cual se observa una tasa de progresión a 5 años del 8% para el estadio IA; del 21%, para el estadio IB; y del 17%, para el estadio IIA (10).

En los estadios iniciales se lograron respuestas completas con terapias dirigidas a la piel (PUVA, principalmente), sin recaída durante el seguimiento en la mitad de los pacientes, aproximadamente. En los estadios avanzados (estadios IIB, III y IV) la mortalidad fue considerable: del 57,1% en estadio IIB; del 40%, en estadio III; y del 100%, en estadio IV.

A diferencia de lo reportado en la literatura, los 3 pacientes del presente estudio con MF foliculotrópicas tuvieron una evolución favorable. Tal diferencia podría explicarse por un número muy bajo de pacientes en este grupo. En la variante granulomatosa de MF se halló una supervivencia del 66%

en los 3 pacientes evaluados, dato que no concuerda con la serie de la WHO-EORTC, la cual no reporta mortalidad en ninguno de sus 4 pacientes.

En la presente serie de papulosis linfomatoide se observó un fuerte predominio de las mujeres (6 mujeres y 1 hombre), con una proporción de 5:1, mientras que en la literatura se describe una proporción similar de hombres y mujeres. La mayoría de los pacientes son adultos (mediana de edad: 44,5 años), al igual que en la serie europea (45 años, en promedio). En la presente serie 3 pacientes (43%) presentaron otro linfoma asociado (2 MF y 1 linfoma anaplásico de células T CD30+). Dicho dato supera, por el doble, el clásico 20% de la literatura.

En el subgrupo de pacientes con linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásico la mediana de edad fue de 56 años, y a diferencia de la literatura (predominio de hombres), no hubo un predominio de sexo en esta serie. En la presente serie el 42,8% de los pacientes tuvo lesiones multifocales, mientras que en la serie europea se encontró un 20%. Un paciente (14%) presentó una progresión de la enfermedad a ganglios, dato similar (10%) al reportado en la serie europea. No hubo mortalidad en el grupo de pacientes de la presente serie, lo cual confirma el excelente pronóstico de dicho linfoma.

Dentro del grupo heterogéneo de otros linfomas T se hallaron muy pocos casos en cada entidad como para sacar conclusiones; sin embargo, todos los casos de este grupo fueron manejados con CHOP por hematología. Muchos de los pacientes recibieron tratamiento complementario con radioterapia. La mortalidad global en el grupo fue del 57% de los pacientes.

En el grupo de los linfomas B cutáneos llamados indolentes (linfomas centrofoliculares y linfomas de la zona marginal) todos los pacientes recibieron un tratamiento local de las lesiones (radioterapia, cirugía e interferón intralesional), y se obtuvo una respuesta completa en todos los casos. Ninguno de los pacientes con linfoma de la zona marginal progresó, y la supervivencia fue del 100%. En la serie europea la supervivencia descrita es del 99%. Uno de los pacientes con linfoma centrofolicular (16,6%) progresó a compromiso ganglionar. No se reportó mortalidad en este grupo, pero tampoco se pudo seguir a este último paciente. En la serie europea la supervivencia global es del 95%.

En el grupo de los linfomas cutáneos B de células grandes tipo de las piernas la presente serie confirma los datos de la literatura. Se trata de un linfoma que afecta, principalmente, a las mujeres (80% de los casos) de edad avanzada (mediana de edad de 80 años). Todos los pacientes presentaron lesiones en los miembros inferiores, y 1 (20%) presentó, adicionalmente, compromiso en el abdomen. El 60% de los pacientes evaluados en esta serie presentó compromiso extracutáneo (ganglionar y de la médula ósea). En la literatura se reporta progresión de la enfermedad en el 40% de los casos, aproximadamente. La mortalidad en este grupo es muy alta (el 80% de los pacientes observados fallecieron). Para el grupo europeo la supervivencia a 5 años es del 55%.

Finalmente, en el grupo de los otros linfomas cutáneos B de células grandes difusos primarios, se observó un predominio de pacientes jóvenes; dos de ellos, con SIDA. Fueron tratados con poliquimioterapia, y la mayoría de ellos fallecieron.

Referencias

1. Eros N, Karolyi Z, Matolcsy A. Complex histologic, immunophenotypic and molecular genetics investigation in cutaneous T-cell lymphoproliferative diseases. *Orv Hetil.* 2004;1452:75-80.
2. Maxwell A, Fung MD, Michael J, et al. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermat.* 2002;46:325-60.
3. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest.* 2005;115:798-812.
4. Arndt KA, Leboit PE, Robinson JK, et al. Cutaneous lymphomas. *Sem Cutan Medic Surg.* 2000;19:71-7
5. Willemze R, Meijer CJ. Classification of cutaneous T-cell lymphoma: from Alibert to WHO-EORTC. *J Cutan Pathol.* 2006;33(Suppl 1):18-26.
6. Lennert K, Feller AC. Non-Hodgkin's lymphomas (based on the updated Kiel classification). *Verh Dtsch Ges Pathol.* 1992;76:1-13.
7. Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. A proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood.* 1997;90:354-62.
8. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Histopathology.* 2000;36:69-86.
9. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005;105:3768-86.
10. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al. Survival outcomes and Prognostic factors in micosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Reserch and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol.* 2010;28:4730-9.