

LINFOMAS CUTÁNEOS

Dr. Miguel Angel Idoate Gastearena.
Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

I. Comentarios generales.

En este tema se tratarán los linfomas primarios cutáneos (LPC), que se definen como aquellos linfomas originados en la piel e hipodermis en los que no existe evidencia de afectación extracutánea en el momento del diagnóstico. Es un concepto incompleto porque definido de esta manera excluiría a algunas formas de micosis fungoides (MF), el síndrome de Sézary y el linfoma/leucemia de células T del adulto. Los LPC constituyen la segunda localización en incidencia de linfoma extraganglionar.

En el diagnóstico de los linfomas cutáneos es fundamental la correlación clínico-patológica. El diagnóstico del LPC es difícil debido al parecido clínico y patológico con hiperplasias linfoide e infiltrados inflamatorios reactivos, algunos de ellos atípicos (linfomatoides) en respuesta a diferentes noxas, en especial frente a fármacos. En general, la hiperplasia linfoide B es una lesión pequeña, localizada, con un infiltrado de escasa densidad y superficial, sin restricción de cadenas ligeras y policlonal. Clínicamente estas lesiones son autocurativas. Los infiltrados linfoides T benignos muestran espongiosis, no forman agregados linfocitarios, conservan el inmunofenotipo CD7, CD5 y CD2 y suelen ser clonales. En casos conflictivos es conveniente solicitar la realización de una nueva biopsia. Si bien los datos moleculares indicados son de ayuda en el diagnóstico diferencial, por sí mismos no discriminan entre ambos. También es fundamental diferenciar al LPC de la afectación cutánea por un linfoma sistémico, ya que el pronóstico es muy distinto. Para ello, se debe disponer de una completa información clínica.

Clasificación de los linfomas primarios cutáneos

Existen tres principales categorías de neoplasia linfoide: T/NK, B y neoplasia de células precursoras hematológicas. Las dos clasificaciones más relevantes de los LPC son la de la OMS, que es la que trata en general de los tumores de los tejidos hematopoyético y linfoide) y la de la EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer.Blood*), no coincidente enteramente con la anterior, y que añade un correlato pronóstico. La diferente denominación para la misma entidad en ambas clasificaciones añade confusión. Recientemente se ha establecido una nueva clasificación de consenso EORTC-OMS (tabla). Los LPC presentan características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas y moleculares definidas, aunque existen tres tipos de linfoma que aún no han sido aceptadas como entidades independientes (tabla). En general el tamaño celular no se asocia necesariamente con el pronóstico, pero sí el inmunofenotipo.

Características generales de los linfomas T/NK cutáneos
Suponen el 75% de los LPC. Se puede decir que en general los linfomas T son más agresivos que los B. Destaca por su incidencia la micosis fungoides (MF) que es un linfoma simulador de inflamación en los estadios iniciales. Se trata en general de linfomas de curso benigno, dado que el 50% de los casos está representado por la MF, que muestra escasa tendencia hacia el crecimiento extracutáneo. Ciertos marcadores inmunofenotípicos se asocian al pronóstico: así, la expresión marcada en las células tumorales del antígeno CD30+ se asocia a un mejor pronóstico; por el contrario, la expresión extensa de CD56 se asocia a un peor pronóstico. Histológicamente se caracterizan por un infiltrado denso de células pleomórficas, epiteliotropismo, aunque este rasgo puede estar ausente, y un cierto carácter angiocéntrico e histodestructivo, acompañado por células reactivas, en especial eosinófilos. No se ha observado que la actividad proliferativa tenga correlación pronóstica.

Características generales de los linfomas B cutáneos
Se trata de procesos linfoides en general de comportamiento benigno que se presentan como pápulas y nódulos, no ulcerados, con especial localización en cabeza, cuello y tronco. Histológicamente se caracterizan por tratarse de infiltrados dérmicos, densos y profundos, no epidermotropos, de linfocitos B tumorales acompañados de variedad de células reactivas, de tipo T, macrófagos y eosinófilos. La patogenia de estas lesiones puede ser una disregulación inmune, asociada o no a ciertas picaduras de insectos (borrelia) y fármacos, entre otras.

II. Comentarios particulares

Linfomas B primarios cutáneos benignos.

1. *Linfoma B centrofolicular cutáneo.* Es el más frecuente de los linfomas B, y supone un 13% del total. Se presentan como pápulas y nódulos que pueden formar placas, que raramente se ulceran, con especial localización en cabeza y cuello. Está constituido por un infiltrado denso y profundo, compuesto por centrocitos y centroblastos acompañados de infiltrado linfoide T, que raramente forman folículos. El perfil inmunocitoquímico es C20+, CD5-, CD10-(-/+), bcl-2(-/+), Mum-1-. A diferencia de los linfomas foliculares convencionales no muestran la t(14;18). La supervivencia a los 5 años es del 95%.

2. *Linfoma B de zona marginal cutáneo.* Supone un 2% del total de linfomas cutáneos. Se trata de un linfoma que afecta especialmente a tronco y extremidades, caracterizado por un infiltrado linfoide nodular o difuso, con diferenciación a células plasmáticas, con ocasionales inclusiones intranucleares PAS positivas y con linfocitos T y/o eosinófilos acompañantes. El perfil inmunohistoquímico es CD20+, CD5-, CD10-, CD43+/- . Se puede demostrar con frecuencia reordenamiento clonal para la cadena pesada de las inmunoglobulinas y restricción de cadenas ligeras. La supervivencia a los 5 años es del 99%.

Linfomas T primarios cutáneos benignos.

1. *Enfermedad linfoproliferativa T cutánea CD30+*. Supone el 20% de linfomas cutáneos. Dentro de este grupo se distinguen la papulosis linfomatoide y el linfoma cutáneo CD30+.

- La *papulosis linfomatoide* se manifiesta en forma de brotes de pápulas o nódulos autocurativas. Se admiten tres variantes histológicas, tipos A, B y C. Histológicamente se compone de un infiltrado en cuña, que en el tipo A, está compuesta por células grandes CD30+, dispuestas de manera salpicada, sin tendencia a formar agregados densos, acompañados de linfocitos pequeños, neutrófilos; en el tipo C es una población pura de linfocitos CD30+. El tipo B, tiene un fenotipo semejante a la MF. Pueden asociarse a hiperplasia pseudocarcinomatosa. La supervivencia a los 5 años para el grupo es del 100%.
- El *linfoma cutáneo de células grandes CD30+* se compone de agregados densos de células CD30+, que deberían suponer al menos el 75% del infiltrado total de células grandes, aunque pueden adoptar diversos fenotipos. El inmunofenotipo es: CD3+, CD4+, CD30+ y pALK-. No muestra la t(2;5)-, a diferencia del linfoma T anaplásico CD30+ sistémico con afectación cutánea secundaria, que tiene un mal pronóstico. La supervivencia a los 5 años para este grupo es del 95-100%, independientemente de si existe afectación ganglionar regional. La supervivencia a los 5 años es del 95%.

2. *Micosis fungoides y sus variantes*. Supone el 50% de los linfomas cutáneos. Se distinguen tres estadios clínicos evolutivos, denominados parche, placa y tumor, en función de la densidad del infiltrado tumoral. La principal dificultad surge en el diagnóstico de los estadios iniciales y en las formas espongióticas. Los cuatro rasgos histológicos claves son: epidermotropismo no espongiótico, disposición linear basal o con desarrollo de agregados densos (microabscesos de Pautrier), aparición de linfocitos epidérmicos provistos de halo artefactual, de núcleo atípico de mayor diámetro que el correspondiente dérmico y desarrollo de fibrosis colagénica reticular (indicativo de proceso crónico). El perfil inmunofenotípico es CD3+, CD4+, CD7- y CD5-. Con frecuencia se detecta reordenamiento clonal del receptor de la célula T (RCT). El pronóstico a los 5 años es del 88-100%. De las variantes de MF aceptadas (tabla), la que muestra intensa afectación folicular (o anexotrópica) con degeneración mucinosa asociada (figura), con epidermotropismo ligero, es la que muestra un peor pronóstico (supervivencia del 80% a los 5 años). El tratamiento para las formas localizadas se apoya en los esteroides, PUVA o radioterapia local.

3. *Linfoma T subcutáneo simulador de paniculitis*. Es un raro linfoma que forma nódulos subcutáneos y placas en las piernas acompañados de fiebre, pérdida de peso y síndrome hemofagocítico. Se compone de un infiltrado subcutáneo angiocéntrico que necrosa la grasa, de linfocitos pleomórficos acompañados de macrófagos y eritrofagocitosis. La supervivencia a los 5 años es del 82%.

4. *Linfoma T CD4+ pleomórfico de células pequeñas/medianas*. Es un linfoma de características histológicas e inmunofenotípicas

muy semejantes a la MF, pero sin la historia clínica propia de este tipo de linfoma. El infiltrado es dermohipodérmico y muy pleomórfico. La supervivencia a los 5 años es del 75%.

Linfomas B primarios cutáneos de malignidad intermedia.

1. *Linfoma B de células grandes de la pierna.* Se trata de un proceso linfoide atípico caracterizado por nódulos cutáneos ulcerados en la pierna de pacientes de edad avanzada, especialmente mujeres, aunque raramente pueden surgir en otras áreas cutáneas. Supone un 4% del total de linfomas cutáneos. Histológicamente, se observa un infiltrado de células grandes B dispuestas formando densos agregados. El perfil inmunocitoquímico es CD20+, bcl-2+, bcl-6 +/-, CD10- y Mum-1:+. La supervivencia a los 5 años es del 55%.

2. *Linfoma B intravascular.* Es un raro linfoma que afecta especialmente a piel y sistema nervioso, aunque también puede desarrollar afectación visceral, en personas ancianas. Se caracteriza por formar placas de piel enrojecida con telangiectasias, debido al desarrollo de densos agregados de células grandes B dentro de los vasos, con escasa capacidad para el crecimiento extravascular y, por tanto, para el desarrollo de masas tumorales. Su peculiar crecimiento condiciona isquemia y clínica de vasculitis. La supervivencia a los 5 años es del 65%.

Linfomas T/NK primarios cutáneos malignos.

1. *Micosis fungoides con transformación blástica.* No se considera una entidad independiente en la clasificación. Habitualmente se trata de una forma evolutiva agresiva de la MF o, más raramente, la manifestación inicial de la MF, que el autor desea considerarla aparte por su particular agresividad biológica. Esta transformación celular ocurre entre el 8-40% de las MF y se asocia a estadio tumor y a una mayor extensión de la enfermedad. La mediana de supervivencia es de sólo 21 meses. Es un linfoma refractario al tratamiento, que es quimioterápico asociado o no a interferón.

2. *Síndrome de Sézary.* El diagnóstico es clínico-patológico. Se define por la triada eritrodermia, linfadenopatía generalizada y presencia de células T cerebriformes en sangre, con valores de >1.000 células/mm³. Las células de Sézary tienen un núcleo cerebriforme, anomalías inmunofenotípicas y clonalidad para el RCT. El infiltrado T cutáneo es monomorfo, con epidermotropismo variable. Los ganglios linfáticos y la médula ósea muestran infiltración por células de Sézary. La supervivencia a los 5 años es del 24%.

3. *Linfoma T/NK extraganglionar tipo nasal.* Se presenta como múltiples placas o tumores en tronco y extremidades, con especial incidencia en Asia y Centro-Suramérica. Es un raro linfoma de linfocitos NK o T citotóxico, que usualmente afecta a la piel y a la cavidad nasal, pero puede ser sólo cutáneo, asociado al virus de Epstein-Barr (VEB). Histológicamente se observa un denso infiltrado dérmico y subcutáneo, angiodestructivo y necrosante, de células pleomórficas acompañadas de diversos tipos de células inflamatorias. El inmunofenotipo es CD56+, CD3-, perforina y granzima+, ocasionalmente CD30+ y VEB+, por hibridación *in situ*. La

supervivencia para los raros primarios cutáneos de 27 meses, mejor que para la variedad sistémica.

3. *Linfoma/leucemia de células T del adulto*. Es un raro linfoma de células T asociado al virus de la leucemia de células T humana tipo 1 (HTLV-1), que generalmente se presenta de una manera diseminada, pero que ocasionalmente es sólo cutáneo. Tiene especial incidencia en Japón, Centro y Suramérica y África. Se manifiesta como placas, nódulos o tumores de células T grandes epidermotrópicas, de núcleo polilobulado, que en la variante exclusivamente cutánea son menos atípicas. El fenotipo es CD3+, CD4+, CD25+ con presencia clonal del gen del HTLV-1.

4. *Linfoma T periférico primario cutáneo CD30- y sus variantes*. Se trata de linfomas T que no se ajustan al concepto clínico-patológico de MF y suponen en conjunto un 3% del total de linfomas. Se presenta como nódulos o tumores cutáneos localizados o generalizados compuestos por células T pleomórficas, CD4+, CD56+/- y CD30-, con escaso epidermotropismo, que suponen al menos un 30% del infiltrado tumoral. Se plantea diagnóstico diferencial con MF con transformación blástica. La supervivencia a los 5 años para este grupo es de 17%.

- El *linfoma T citotóxico CD8+ epidermotrópico y agresivo* y el *linfoma T cutáneo cd* se presentan como pápulas, nódulos y tumores con tendencia a ulcerarse y tendencia a la afectación estracutánea, constituido por un infiltrado denso muy epidermotropo, angiocéntrico e histodestructivo, de linfocitos pleomorfos, granzima y perforina+, con pérdida de diversos marcadores linfoides. El primer linfoma citado expresa el marcador CD8 y el segundo, el CD56 y el RCT-**d**, así como el reordenamiento de este receptor.

Bibliografía

1. Idoate MA. Significado de la molécula CD30 en la enfermedad linfoproliferativa CD30 cutánea. pp. 314-41. En: Fisiopatología de las Enfermedades Cutáneas III. Eds. España A, Quintanilla E. Aula Médica. Barcelona. 2000.
2. Massone C, Chott A, Metze D et al. 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;28:719-35.
3. OMS classification of tumours. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. *Pathology & Genetics*. Eds: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. IARC Press. Lyon. 2001
4. Ploysangam T, Breneman DL, Mutasim DF. Cutaneous pseudolymphomas. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:877-95.
5. Prince H, O'Keefe R, Mc Cormack C et al. Cutaneous lymphomas: which pathological classification? *Pathology* 2002;34:36-45.
6. Shapiro PE, Pinto FJ. The histologic spectrum of mycosis fungoides/Sezary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma). A review of 222 biopsies, including newly described patterns and the earliest pathologic changes. *Am J Surg Pathol* 1994;18:645-67.
7. Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005 (febrero).
8. Willemze R, Kerl H, Sterry W, 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;90:354-71.

Tabla 1. Clasificación OMS-EORTC de los linfomas primarios cutáneos.

Pronóstico	Linfomas B	Linfomas T y NK	Neoplasia de precursores hematológicos
Benigno	Linfoma B de zona marginal primario cutáneo	Desórdenes linfoproliferativos primarios cutáneos CD30+ <ul style="list-style-type: none"> • Papulosis linfomatoide • Linfoma de células grandes anaplásico primario cutáneo 	
	Linfoma centrofolicular primario cutáneo	Variantes de Micosis Fungoide <ul style="list-style-type: none"> • MF foliculotrópica • Reticulosis pagetoide • Piel laxa granulomatosa 	
		Linfoma T subcutáneo simulador de paniculitis	
		Linfoma T pleomórfico primario cutáneo CD4+ de células de pequeño-mediano tamaño*	
Intermedio (linfomas B) o Maligno (linfomas T/NK)	Linfoma B de células grandes difuso primario cutáneo tipo de la pierna	Síndrome de Sézary	Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (Linfoma NK blástico)
	Otros linfomas B de células grandes difuso <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma B de células grandes intravascular 	MF con transformación blástica**	
		Linfoma T/NK extraganglionar tipo nasal	
		Linfoma/leucemia de células T del adulto	
		Linfoma T periférico primario cutáneo, no especificado <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma T primario CD8+ cutáneo agresivo epidermotrópico* • Linfoma T$\gamma\delta$ cutáneo* 	

(*) Entidades provisionales. (**) Variante de MF incluida por el autor.