

DERMATOLOGÍA PRÁCTICA

Linfomas cutáneos. Parte I: micosis fungoide, síndrome de Sézary y proliferaciones linfoides cutáneas CD30 positivas



R.M. Pujol y F. Gallardo*

Servicio de Dermatología, Hospital del Mar, Barcelona, España

Recibido el 27 de abril de 2020; aceptado el 22 de agosto de 2020
Disponibile en Internet el 5 de septiembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Linfomas cutáneos T;
Micosis fungoide;
Síndrome de Sézary;
Procesos
linfoproliferativos
cutáneos de células T
CD30 positivas

KEYWORDS

Cutaneous T-cell
lymphoma;
Mycosis fungoides;
Sézary syndrome;
CD30⁺ cutaneous
lymphoproliferative
disorders

Resumen Los linfomas cutáneos primarios son un grupo heterogéneo de procesos linfoproliferativos malignos que se manifiestan inicialmente en la piel sin evidencia de afectación extracutánea en el momento del diagnóstico y que presentan una baja incidencia (7-10 casos \times 10⁶ personas/año). Se dividen en linfomas cutáneos derivados de linfocitos T (70-85%) y de células B (15-30%). El reconocimiento de la idiosincrasia de los linfomas cutáneos primarios por parte de hematólogos y oncólogos es cada vez mayor, como queda reflejado en la última actualización de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, si bien todavía quedan matices o peculiaridades a considerar en su manejo que obligan a los dermatólogos a seguir trabajando para una plena integración de las diferentes situaciones clínicas que nos plantean en futuras revisiones de la clasificación de las neoplasias linfoides. El diagnóstico de un linfoma cutáneo primario se establece en base a los hallazgos clínicos, histopatológicos, inmunofenotípicos y genotípicos (demostración de monoclonalidad linfoide T o B) de las lesiones cutáneas y en el resultado de las distintas exploraciones complementarias destinadas a descartar una afectación extracutánea.

© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cutaneous Lymphomas — Part I: Mycosis Fungoides, Sézary Syndrome, and CD30⁺ Cutaneous Lymphoproliferative Disorders

Abstract CD30⁺ primary cutaneous lymphomas comprise a large group of malignant lymphoproliferative disorders that present in the skin without extracutaneous involvement at the time of diagnosis. The incidence of these lymphomas is low, at 7 to 10 cases per 100 000 population. Two types, derived from T cells (70%–85%) or B cells (15%–30%), have been identified. Hematologists and oncologists have increasingly recognized the idiosyncrasy of primary

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fgallardo@parcdesalutmar.cat (F. Gallardo).

cutaneous lymphomas, as reflected in the updated classification of the World Health Organization. However, there remain nuances or small differences to consider when managing these conditions, obliging dermatologists to continue to strive to fully reconcile the various clinical pictures in future reviews of the classification of lymphoid neoplasms. A diagnosis of a primary cutaneous lymphoma is based on clinical, histopathologic, immunophenotypic, and genotypic criteria, particularly evidence of T- or B-cell lymphoid monoclonality in lesions. Also relevant are complementary tests to rule out extracutaneous involvement.

© 2020 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Linfomas cutáneos: concepto y clasificación

Los linfomas cutáneos primarios (LCP) son un grupo heterogéneo de procesos linfoproliferativos malignos que se manifiestan inicialmente en la piel sin evidencia de afectación extracutánea en el momento del diagnóstico. Presentan una baja incidencia (7-10 casos $\times 10^6$ /año)^{1,2} y se dividen en LCP derivados de linfocitos T (LCCT) (70-85%) y de células B (LCCB) (15-30%)³⁻⁵.

El reconocimiento de la idiosincrasia de los LCP por parte de hematólogos y oncólogos es cada vez mayor, como queda reflejado en la última actualización de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (tabla 1)⁶. Sin embargo, quedan todavía matices o peculiaridades a considerar en el manejo de los LCP que obligan a los dermatólogos

a seguir trabajando para conseguir una plena integración de las diferentes situaciones clínicas en las futuras revisiones de la clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides (clasificación consensuada OMS/EORTC de los linfomas cutáneos 2018)¹. Los cambios más relevantes de la clasificación OMS 2016 incluyen: a) El LCCT CD4+ pleomórfico de células de pequeño/mediano, la clasificación actual lo define como «proceso linfoproliferativo cutáneo primario de células pleomórficas de pequeño/mediano», perdiendo su condición de «linfoma» verdadero; b) Se definen algunas nuevas entidades provisionales como el LCCT de células CD8+ acral o la úlcera mucocutánea por virus de Epstein-Barr (VEB), mientras que otras entidades como el LCCT CD8+ epidermotropo agresivo mantienen su carácter provisional. Respecto a los LCCB, la última actualización de la clasificación OMS defiende la idiosincrasia del LCCB de células del centro-folicular y del LCCB difuso de células grandes «tipo piernas» como entidades diferenciadas, pero no consideran el LCCB cutáneo primario de la zona marginal como una entidad individualizada y lo incluyen dentro de los linfomas extranodales MALT (tabla 1).

El diagnóstico de LCP suele establecerse en base a los hallazgos clínicos, histopatológicos, inmunofenotípicos y genotípicos (demostración de monoclonalidad linfocítica T o B) de las lesiones cutáneas y en el resultado de las distintas exploraciones complementarias destinadas a descartar una afectación extracutánea^{5,7,8}. Las exploraciones complementarias para la evaluación inicial de los LCP se resumen en las tablas 2 y 3 y la estadificación en las tablas 4 y 5.

Linfomas cutáneos primarios de células T

Dentro del grupo de los LCCT se incluyen la micosis fungoide (MF), el subtipo más frecuente representando aproximadamente la mitad de los mismos, el síndrome de Sézary (SS) y los LCCT distintos al grupo MF/SS, grupo heterogéneo de entidades caracterizadas por una proliferación maligna de células T^{3,4}.

Micosis fungoide

La MF es el subtipo más frecuente de LCP con una incidencia anual de 0,3-0,5 casos nuevos por 100.000 habitantes cada año. Afecta a pacientes adultos con una predilección (2:1) por el sexo masculino. La MF es una proliferación

Tabla 1 Clasificación OMS 2016: subtipos de linfomas cutáneos primarios reconocidos

Linfomas de células T y NK

Micosis fungoide/S. Sézary

Síndromes linfoproliferativos CD30+

Papulosis linfomatoide

Linfoma anaplásico CD30+

Linfoma T subcutáneo «paniculitis-like»

Linfoma cutáneo de células T γ/δ

Linfoma NK/T extranodal «tipo nasal»

Proceso linfoproliferativo similar a hidroa vacciniiforme linfoma T periférico no especificado, otros

Entidades provisionales

Linfoma cutáneo primario de células T CD8+

citotóxico epidermotropo agresivo

Linfoma cutáneo de células T CD8+ indolente acral

Procesos linfoproliferativos de células T CD4 pleomórficas pequeñas/medianas (provisional)

Linfomas de células B

Linfoma primario cutáneo centrofolicular

Linfomas de células B de la zona marginal

extranodales (incluye los de presentación cutánea)

Linfoma difuso de célula grande «tipo piernas»

Linfoma difuso de célula grande «otros»

Linfoma de célula grande intravascular

Entidades provisionales

Úlcera mucocutánea VEB+

Fuente: Willemze et al.¹

Tabla 2 Exploraciones complementarias en el diagnóstico y evaluación de la micosis fungoide/síndrome de Sézary

Estadios IA-IB-IIA

Hemograma, morfología sangre periférica
 Bioquímica estándar (LDH)
 Serología (HIV, HTLV-I)
 Inmunofenotipo linfocitos T sangre periférica (ratio CD4/CD8) y estudio clonalidad TCR
 Pruebas epicutáneas de contacto
 Radiografía de tórax
 Ecografía ganglionar
 Biopsia ganglionar^a

Estadios IIB-III-IV

TAC ± PET
 Inmunofenotipo linfocitos T sangre periférica (ratio CD4/CD8) y estudio clonalidad TCR
 Biopsia ganglionar^a
 Considerar biopsia de médula ósea

^a Biopsia de adenopatías en los siguientes escenarios clínicos: tamaño mayor de 1,5 cm; consistencia dura o irregularidades morfológicas en ecografía; agrupados o adheridos; elevada actividad funcional por PET. Fuente: Olsen et al.⁷.

Tabla 3 Exploraciones complementarias para el diagnóstico y evaluación de los linfomas cutáneos de células T distintos de micosis fungoide/síndrome de Sézary

Historia clínica completa/ revisión por sistemas y exploración física

Estudios de laboratorio

Hemograma completo, bioquímica estándar, LDH sérica
 Citometría de flujo de células mononucleares en sangre periférica y estudio clonalidad T

Estudios de imagen^a

TAC toraco-abdominal-pélvico con contraste o PET; incluyendo TAC o ecografía cervical si clínicamente indicada

Aspirado/biopsia de médula ósea^b

Requerido en linfomas cutáneos de comportamiento intermedio a agresivo
 Podría considerarse en linfomas cutáneos con comportamiento clínico indolente, pero no requerido a no ser que estuviera indicado a partir de otras valoraciones de estadificación

Estudios adicionales según indicación clínica

^a Ganglios linfáticos > 1,0 cm en su eje corto y/o PET con un aumento significativo de actividad deberían ser biopsiados (preferentemente biopsia escisional).

^b En el momento de esta propuesta, no existe un estándar unificado para el estudio de médula ósea como parte de la valoración de estadificación en los linfomas cutáneos de evolución clínica indolente. Los clínicos deberían seguir las guías prácticas de tratamiento convencionales de cada país. Fuente: Kim et al.⁸.

monoclonal de linfocitos T cooperadores maduros de memoria CD4+/CD45RO+².

Manifestaciones clínicas

En sus estadios iniciales, la MF permanece localizada en la piel durante años en forma de máculas

eritemato-descamativas o placas infiltradas persistentes, habitualmente localizadas en áreas no expuestas. En estas fases iniciales (estadios IA, IB, IIA) la enfermedad no ocasiona un impacto en la supervivencia. En un porcentaje limitado de pacientes (20%) la enfermedad progresa a estadios más avanzados desarrollando nódulos o tumores, solitarios o múltiples, con tendencia a la ulceración (estadio IIB), que suelen coexistir simultáneamente con máculas o placas y/o afectación ganglionar y visceral específica (estadio IV) (fig. 1A-C). Se consideran datos con valor pronóstico clínico negativo en la MF una edad superior a 60 años, unos niveles elevados de LDH, la presencia de afectación visceral, o de transformación histológica a un linfoma de células grandes⁹⁻¹¹.

Diagnóstico

El estudio histopatológico de las máculas iniciales muestra un infiltrado en la dermis superficial formado por linfocitos pequeños cerebriformes que con frecuencia se distribuyen siguiendo la capa basal epidérmica (epidermotropismo) sin cambios espongióticos. La progresión de las lesiones a placas da lugar a un infiltrado más denso en banda en la dermis papilar, y a un epidermotropismo más intenso (microabscesos de Pautrier intraepidérmicos). Las lesiones tumorales se caracterizan por densos infiltrados monomorfos de linfocitos atípicos, nodulares o difusos, afectando todo el grosor de la dermis. La presencia de células grandes (habitualmente CD30+) es frecuente y cuando estas representan más del 25% del infiltrado, se considera que existe transformación a célula grande (fig. 1D-H). El fenotipo habitual es CD2+, CD3+, βF1+, CD4+, CD8-, CD45RO con una pérdida de marcadores de linfocitos T maduros (CD7, CD2 o CD5). Un fenotipo citotóxico (CD8+, TIA1+ o γδ+) en la MF no suele implicar diferencias clínicas, pronósticas o evolutivas. El estudio de clonalidad mediante técnicas de PCR detecta un reordenamiento monoclonal del receptor de la célula T (TCR) en la mayoría de los casos³.

Mecanismos patogénicos

Los pacientes con MF/SS presentan alteraciones genómicas complejas, heterogéneas, poco específicas, que afectan a genes implicados en la activación de la célula T, apoptosis, remodelación de la cromatina o de respuesta al daño del DNA, así como genes reguladores de ciclo celular (TP53, PLCG1, CARD11, STAT5B, NFKB2, IL6, ITPR1, RASA2, TNFRSF10A, FASN, ZEB1, DNMT3A o KMT2C). De forma concreta o específica parece clave la activación de vías de señalización como STAT, NOTCH1 o β-catenina (vía NF-κB)¹²⁻²⁰.

Variantes de micosis fungoide

Micosis fungoide foliculotropa

La MF foliculotropa (MFF) es una variante clínico-patológica peculiar caracterizada por un tropismo preferente por el epitelio del folículo pilosebáceo. Puede asociarse con mucinosis folicular. Las lesiones suelen localizarse en la cara, cuello y tronco, y se manifiestan como pápulas foliculares agrupadas, quistes, comedones, áreas alopecias y/o lesiones pseudotumorales (fig. 2A y B). La supervivencia global a los 10 años es de aproximadamente el 82% frente al 91% de

Tabla 4 Estadificación TNM(B) de la micosis fungoide/síndrome de Sézary

Afectación cutánea (T)				
T1	Placas, pápulas o placas limitadas a < 10% de la superficie corporal (T1a = máculas; T1b = placas ± máculas)			
T2	Lesiones en ≥ 10% de la superficie corporal (T2a = máculas; T2b = placas ± máculas)			
T3	Uno o más tumores (≥ 1 cm)			
T4	Eritrodermia ≥ 80% de la superficie corporal			
Afectación nodal (N)				
N0	No adenopatías clínicas			
N1	Adenopatías clínicas. Grado 1, NCI LN 0-2			
N1a	No clonal			
N1b	Clonal			
N2	Adenopatías clínicas. Grado 2, NCI LN 3			
N2a	No clonal			
N2b	Clonal			
N3	Adenopatías clínicas. Grado 3-4, NCI LN 4, clonal o no			
Nx	Adenopatías clínicas. No confirmación histopatológica			
Afectación visceral (M)				
M0	No afectación visceral			
M1	Afectación visceral con confirmación histológica			
Sangre periférica (B)				
B0	No afectación significativa de sangre periférica: ≤ 5% células de Sézary, < 250/μL células de Sézary, CD4+/CD26- o CD4+/CD7- o CD4+/CD26- y CD4+/CD7- en < 15% células por citometría			
B0a	No clona			
B0b	Clona			
B1	Baja carga tumoral en sangre periférica (no cumple criterios de B0 ni B2)			
B1a	No clona			
B1b	Clona			
B2	Alta carga tumoral en sangre periférica: Clona + uno de los siguientes criterios: > 1.000 células de Sézary/μL, ratio CD4/CD8 ≥ 10, CD4+/CD7- ≥ 40% o CD4+/CD26- ≥ 30%			
	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
II	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
III	4	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

Fuente: Olsen et al.⁷.

la forma clásica, y del 41% frente a un 90% a los 15 años. Sin embargo, recientemente se ha propuesto la existencia de distintos subgrupos de MFF: una forma precoz o «superficial» con componente neoplásico poco prominente y con un pronóstico similar a la MF clásica en sus estadios iniciales, y una variante «profunda» de evolución más agresiva^{21,22}. Se conoce como MF siringotropa a aquellas formas de MF con una afectación exclusiva o predominante de las glándulas sudoríparas ecninas. Las lesiones suelen consistir en placas infiltradas, hiperpigmentadas y anhidroticas y, a menudo, alopecias. La MF siringotropa puede desarrollarse bien de forma aislada o bien asociada a una MFF (MF anexotropa).

Reticulosis pagetoide

La reticulosis pagetoide (RP) es una variante localizada de MF, caracterizada clínicamente por una o varias placas hiperqueratósicas generalmente en áreas distales de las extremidades, e histopatológicamente por un intenso epidermotropismo. Las células neoplásicas presentan un fenotipo CD8+ o CD4+ y con frecuencia son CD30+. Debe diferenciarse de otros subtipos de LCCT agresivos con epidermotropismo prominente, ya que la RP es un proceso de evolución clínica indolente, proponiéndose la radioterapia localizada como el tratamiento de elección¹.

Tabla 5 Estadificación TNM de los linfomas cutáneos primarios de células T distintos a la micosis fungoide/síndrome de Sézary

Afectación cutánea (T)	
T1: Lesión cutánea solitaria	
T1a: < 5 cm	
T1b: > 5 cm	
T2: Lesiones múltiples agrupadas en una sola región anatómica o en 2 contiguas	
T2a: < 15 cm diámetro total del área afectada	
T2b: > 15 y < 30 cm diámetro total del área afectada	
T2c: > 30 cm diámetro total del área afectada	
T3: Lesiones múltiples generalizadas	
T3a: Lesiones en > 2 zonas anatómicas no contiguas	
T3b: Lesiones en ≥ 3 regiones anatómicas	
Afectación nodal (N)	
No: No afectación nodal clínica o patológica	
N1: Afectación nodal periférica de 1 ganglio en territorio de drenaje linfático de la lesión cutánea	
N2: Afectación de 2 ganglios o 1 ganglio periférico en zona no de drenaje linfático de la lesión cutánea	
N3: Afectación de ganglio(s) linfático central	
Afectación visceral (M)	
M0: No afectación visceral	
M1: Afectación visceral	

Fuente: Kim et al.⁸.

Piel laxa granulomatosa

La piel laxa granulomatosa o *granulomatous slack skin disease* es una variante peculiar y excepcional de MF caracterizada clínicamente por el desarrollo lento y progresivo de piel redundante en los grandes pliegues (axilas, ingles). Histológicamente, se observa un denso infiltrado de características granulomatosas con densos infiltrados linfoides dérmicos y abundantes células gigantes multinucleadas con fenómenos de elastofagocitosis y elastólisis. Suele observarse asimismo un infiltrado en banda superficial

con células linfoides atípicas y un grado variable de epidermotropismo¹.

Síndrome de Sézary

El SS es un proceso clásicamente caracterizado por una eritrodermia, linfadenopatías generalizadas y más de 1.000/mm³ (o >10%) células mononucleares atípicas circulantes con núcleo cerebriforme (células de Sézary). Se observa casi exclusivamente en adultos de edad avanzada y presenta una cierta predisposición por el sexo masculino. Junto a una eritrodermia difusa (eritema que afecta a >80% de la superficie corporal) asociada a un intenso prurito, suele acompañarse de ectropión, queratodermia palmo-plantar, distrofia ungueal y alopecia (fig. 3). Las células de Sézary circulantes son CD4+, CD7-, CD26- con una relación entre linfocitos CD4+ y CD8+ >10. La evidencia de una expansión clonal CD4+/CD7- $\geq 40\%$, o CD4+/CD26- $\geq 30\%$, constituiría también un criterio suficiente para el diagnóstico. Los hallazgos histopatológicos cutáneos del SS son similares a los observados en la MF, aunque suelen presentar un epidermotropismo de menor intensidad. La enfermedad suele seguir una evolución agresiva con una supervivencia a los 5 años que no supera el 30-40%^{7,10,23}.

Tratamiento de la micosis fungoide y del síndrome de Sézary

Los pacientes con estadios IA-IIA deben ser tratados inicialmente con terapias dirigidas a la piel, como los corticoides tópicos o la fototerapia (PUVA-terapia o UVB de banda estrecha)^{24,25}. Los citostáticos tópicos (mecloretamina o carmustina) permiten obtener respuestas terapéuticas superiores a un 50% de los casos, aunque su uso está limitado por su mala tolerancia (dermatitis irritativa)²⁶. Otros tratamientos tópicos incluyen el bexaroteno en gel (no financiado), el resiquimod (agonista de receptores *Toll-like*, no aprobado) y ocasionalmente inhibidores de la calcineurina

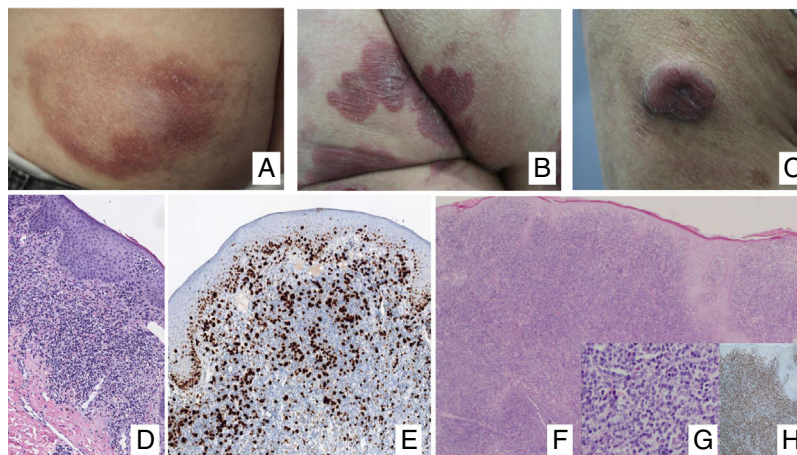


Figura 1 (A) Lesión de micosis fungoide (MF) en fase macular. (B) Lesión de MF tipo placa. (C) MF tumoral. (D) Histología de MF en placa con infiltrado en banda de dermis reticular superficial y media con linfocitos atípicos de gran tamaño. Asocia fenómenos de epidermotropismo. (E) El indicador de proliferación Ki67 permite detectar las células linfoides de gran tamaño. (F) Infiltrado difuso en toda la dermis correspondiente a una lesión de MF tumoral. (G) Células de gran tamaño y núcleo pleomórfico de una biopsia de MF tumoral. (H) Índice de proliferación > 50% en una lesión de MF tumoral.

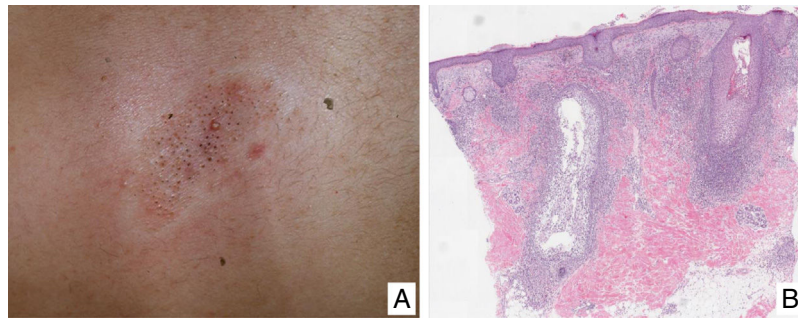


Figura 2 (A) Lesiones papulares y comedogénicas de una micosis fungoide foliculotropa (MFF). (B) Histología de una lesión papular de MFF incipiente o superficial que muestra foliculotropismo linfoide y fenómenos de mucinosis folicular.



Figura 3 Eritrodermia de un paciente con síndrome de Sézary.

(no aprobados) o la terapia fotodinámica^{27,28}. En aquellos pacientes con placas infiltradas diseminadas, o en los casos refractarios a los tratamientos anteriores, suele prescribirse bexaroteno oral²⁹ o interferón- α ³⁰ en monoterapia, o bien, tratamientos combinados con bexaroteno, interferón- α o PUVA-terapia²⁴. La irradiación cutánea total con electrones representa una alternativa terapéutica eficaz en casos seleccionados de MF estadios IB o IIA³¹⁻³³ (fig. 4). En la MFF, los mejores resultados parecen obtenerse con el empleo de PUVA asociado a bexaroteno o interferón- α o mediante irradiación cutánea total con electrones³⁴.

En pacientes con tumores únicos o localizados (IIB) se emplea radioterapia localizada y en caso de lesiones múltiples, gemcitabina o doxorrubicina en monoterapia^{3,35,36}. Otros tratamientos modificadores de la respuesta

biológica como los inhibidores de la deacetilasa de las histonas (vorinostat, romidepsina) utilizados tanto para enfermedad avanzada como inicial, en monoterapia o en combinación con otros tratamientos, pueden ser de utilidad, si bien aún no están aprobados en la Unión Europea³⁷. Las pautas de poli quimioterapia (CHOP) solo están indicadas en los pacientes con diseminación ganglionar y/o visceral (estadio IV) refractarios a las terapias anteriores o dentro del contexto de un tratamiento previo al trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos. Recientemente han sido aprobados brentuximab vedotin (anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD30) y mogamulizumab (anticuerpo monoclonal contra el receptor CCR4) en pacientes con MF avanzada y SS^{38,39} (fig. 4).

La fotoféresis extracorpórea se considera el tratamiento inicial del SS tras el diagnóstico⁴⁰. Puede asociarse a interferón- α , bexaroteno, irradiación corporal total o PUVA-terapia. Metotrexato, prednisona y clorambucilo son terapias clásicas del SS, aunque poseen una eficacia relativa. En pacientes refractarios, el manejo de SS avanzado no difiere significativamente del de una MF avanzada, si bien algunos fármacos como alemtuzumab (anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD52) y mogamulizumab podrían tener un perfil de eficacia/toxicidad más favorable para casos refractarios de SS⁴¹, habiendo este último demostrado una mejor respuesta terapéutica en el compartimento sanguíneo (a diferencia de brentuximab, que tendría una mayor eficacia sobre el compartimento cutáneo)^{23,24,38,39} (fig. 4).

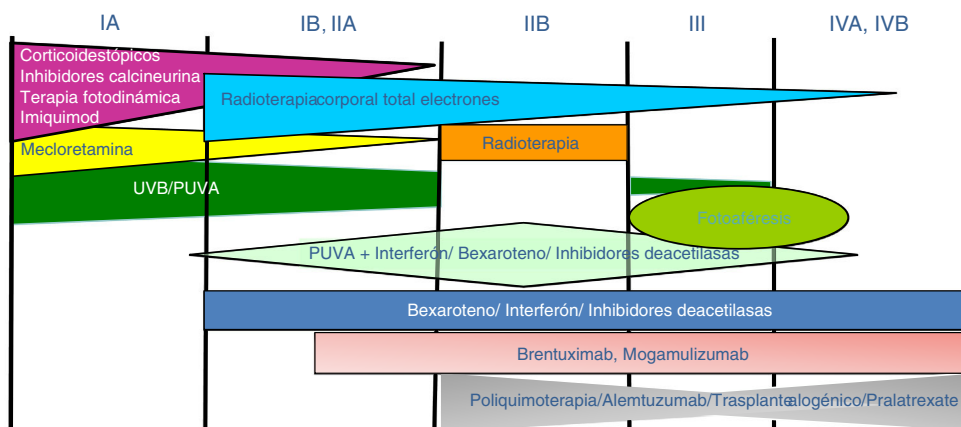


Figura 4 Algoritmo terapéutico de la micosis fungoide/síndrome de Sézary.

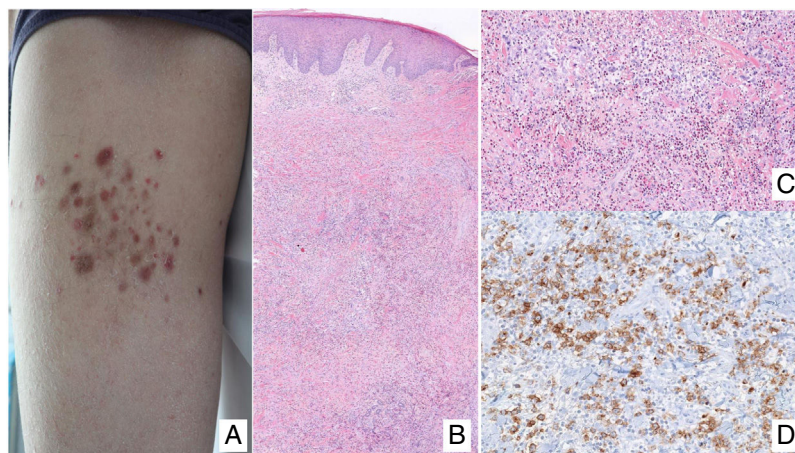


Figura 5 (A) Pápulas en diferente estadio evolutivo correspondientes a una papulosis linfomatoide (PL). (B) Infiltrado dérmico formado por linfocitos atípicos y rico en eosinófilos de una lesión papular de PL. (C) Linfocitos de gran tamaño y pleomorfismo nuclear de una lesión de PL. (D) Expresión del antígeno CD30 en los linfocitos de aspecto activado y gran tamaño en la PL.

Finalmente, en pacientes con MF/SS en fases avanzadas, debería considerarse la posibilidad de un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos⁴² o su posible inclusión en ensayos clínicos, dado que en el momento actual existen diversas moléculas en desarrollo clínico dirigidas tanto a controlar la respuesta inmune (anticuerpos monoclonales anti-PD1 o anti-PDL1) como a potenciar la citotoxicidad mediada por anticuerpos monoclonales (KIRDL2)⁴³.

Proliferaciones linfoides cutáneas CD30 positivas

Las proliferaciones linfoides cutáneas CD30+ son un grupo de procesos linfoproliferativos cutáneos que poseen en común la expresión por parte de las células neoplásicas del antígeno de activación linfoide CD30. Este espectro de entidades incluye la papulosis linfomatoide (PL) y el linfoma de células grandes anaplásicas CD30+ (LCCT-CD30+). Suelen presentar un buen pronóstico con una supervivencia media superior al 90% a los 5 años¹.

Papulosis linfomatoide

Manifestaciones clínicas. Se caracteriza por la aparición recurrente y crónica de pápulas o nódulos que presentan una involución espontánea dejando frecuentemente cicatrices residuales. Las lesiones suelen ser pápulas eritematosas, con tendencia a presentar ulceración y necrosis central, de tamaño, número y distribución variables (lesiones aisladas, agrupadas o diseminadas) habitualmente localizadas en tronco y extremidades (fig. 5A). Entre el 5 y el 20% de pacientes pueden presentar una asociación con otro proceso neoplásico, generalmente hematológico (linfoma de Hodgkin) o MF⁴⁴.

Histología. La PL muestra un infiltrado linfoide de disposición perivascular e interfase con una disposición o morfología en «cuña» en la dermis, con ocasional extensión a tejido celular subcutáneo. En dicho infiltrado se observan células linfoides atípicas, de gran tamaño, que expresan el antígeno CD30 similares a las células de Reed-Sternberg del linfoma de Hodgkin. Se observa asimismo un denso infiltrado inflamatorio acompañante con abundantes

polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos. Los hallazgos histopatológicos observados pueden plantear el diagnóstico diferencial con una pitiriasis liquenoide o incluso con picaduras de artrópodo. Las células neoplásicas expresan un fenotipo T cooperador (CD3+, CD4+, CD8-) con presencia de grupos de células atípicas de gran tamaño CD30+⁴⁴ (fig. 5B-D).

En los últimos años se han descrito distintas variantes histopatológicas. Junto a las formas clásicas tipo A (histiocítica), tipo B (similar a MF) o tipo C (similar a LCCT-CD30+)⁴⁴, se han descrito variantes con fenotipo citotóxico (tipo D)⁴⁵ que pueden simular un linfoma cutáneo T citotóxico epidermotropo agresivo; variantes con histología angioinvasiva (tipo E)⁴⁶ que suelen manifestarse clínicamente con lesiones ulcero-necróticas; formas predominantemente foliculotropas, granulomatosas, etc. Estas variantes no conllevan una distinta evolución clínica, aunque pueden plantear dificultades diagnósticas en su diferenciación con otros procesos linfoproliferativos. No se han descrito alteraciones genéticas específicas en la PL, aunque recientemente se han detectado reordenamientos que implican al gen DUSP22 con IRF4 en el locus 6p25.3 en un reducido número de casos⁴⁷.

Valoración y tratamiento. El diagnóstico de la PL se establece en base a las características clínico-patológicas de las lesiones cutáneas y a su carácter autoinvolutivo. El tratamiento de la PL vendrá condicionado por la extensión y las características de las lesiones. En muchas ocasiones no se precisa tratamiento. En casos de lesiones extensas, necróticas o con tendencia a dejar cicatrices puede prescribirse tratamiento con metotrexato oral a dosis bajas (7,5 a 15 mg/semana e incluso inferiores), fototerapia (UVB o PUVA-terapia) o interferón- α . Excepcionalmente, podría plantearse el tratamiento con brentuximab^{38,44}.

Linfoma primario cutáneo anaplásico de células T CD30 positivas

Manifestaciones clínicas. El LCCT-CD30+ se presenta de forma característica como un nódulo solitario o múltiples nódulos de tamaño variable, agrupados o en distintas localizaciones anatómicas, de crecimiento rápido y con tendencia

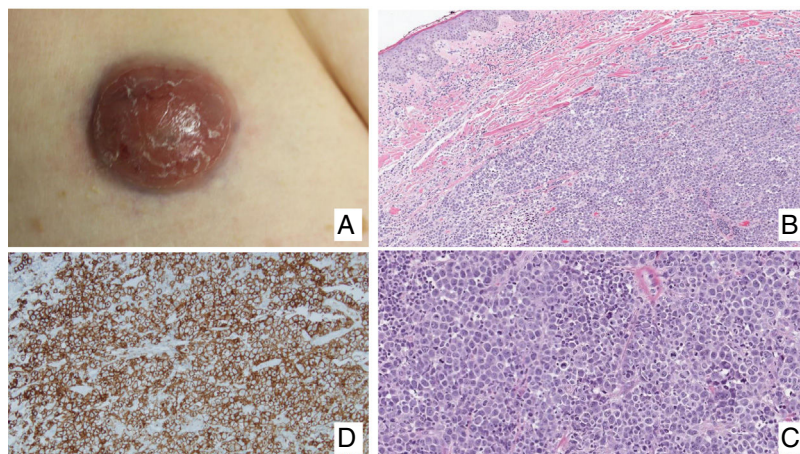


Figura 6 (A) Linfoma cutáneo primario anaplásico de células T CD30 positivas. (B) Infiltrado dérmico difuso de células linfoides atípicas. (C) Células linfoides atípicas y núcleos pleomórficos. (D) Expresión del antígeno CD30 en la mayor parte de las células del infiltrado.

a la ulceración (fig. 6A). En su estadificación se aplica la clasificación TNM para los LCP distintos del grupo MF/SS (tabla 5). Aproximadamente un 10% de los pacientes pueden desarrollar afectación extracutánea, generalmente ganglionar locorregional⁴⁴.

Histopatología. Histológicamente se caracteriza por una infiltración dérmica difusa formada por células linfoides atípicas de gran tamaño con abundante citoplasma, núcleos redondeados-ovales, y nucléolo prominente. Estas células presentan un fenotipo T CD4+/CD45RO+ con intensa expresión del antígeno CD30 (>75% de las células neoplásicas) (fig. 6B-D). La expresión de CD56 o marcadores citotóxicos no es excepcional (TIA-1, *granzyme B*) sin que ello tenga implicaciones pronósticas⁴⁴.

En los LCCT-CD30+ no se detecta la translocación cromosómica t(2;5)(p23;q35), que caracteriza a los linfomas anaplásicos de origen nodal, ni la expresión de su proteína de fusión NPM/ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) asociada a dicha translocación. Tampoco expresan el antígeno EMA y son CD15- a diferencia de los linfomas anaplásicos ganglionares y del linfoma de Hodgkin. En aproximadamente un 25% de los casos, puede detectarse la translocación DUSP22/IRF4⁴⁴.

Pronóstico y tratamiento

Suele ser un proceso de buen pronóstico incluso en aquellos casos con afectación ganglionar locorregional secundaria, con unas tasas de supervivencia a los 5 años superiores al 75-90%. Suele aconsejarse un tratamiento conservador mediante cirugía o radioterapia en lesiones solitarias, o bien metotrexato, interferón o monoquimioterapia en aquellos casos con lesiones localizadas. Una afectación cutánea multicéntrica extensa debe plantear la posibilidad de tratamiento con brentuximab y solo excepcionalmente otras alternativas más agresivas (poliquimioterapia)⁴⁴.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133:1703–14.
2. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol*. 2013;149:1295–9.
3. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): Part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:205–16.
4. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M, ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl. 6:149–54.
5. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*. 2008;112:1600–9.
6. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375–90.
7. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110:1713–22.
8. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110:479–84.
9. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol*. 2010;28:4730–9.

10. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of specific prognostic markers on survival and development of a prognostic model. *J Clin Oncol.* 2015;33:3766–73.
11. Talpur R, Duvic M. Pilot study of denileukin diftitox alternate dosing regimen in patients with cutaneous peripheral T-cell lymphomas. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012;12:180–5.
12. Choi J, Goh G, Walradt T, Hong BS, Bunick CG, Chen K, et al. Genomic landscape of cutaneous T cell lymphoma. *Nat Genet.* 2015;47:1011–9.
13. Da Silva Almeida AC, Abate F, Khiabanian H, Martinez-Escala E, Guitart J, Tensen CP, et al. The mutational landscape of cutaneous T cell lymphoma and Sézary syndrome. *Nat Genet.* 2015;47:1465–70.
14. Kiel M, Sahasrabudde A, Rolland D, Velusamy T, Chung F, Schaller M, et al. Genomic analyses reveal recurrent mutations in epigenetic modifiers and the JAK-STAT pathway in Sezary syndrome. *Nate Commun.* 2015;6:8470.
15. McGirt LY, Jia P, Baerenwald DA, Duszynski RJ, Dahlman KB, Zic JA, et al. Whole-genome sequencing reveals oncogenic mutations in mycosis fungoides. *Blood.* 2015;126:508–19.
16. Vaque J, Gomez-Lopez G, Monsalvez V, Varela I, Martinez N, Perez C, et al. PLCG1 mutations in cutaneous T-cell lymphomas. *Blood.* 2014;123:2034–43.
17. Wang L, Ni X, Covington KR, Yang BY, Shiu J, Zhang X, et al. Genomic profiling of Sézary syndrome identifies alterations of key T cell signaling and differentiation genes. *Nat Genet.* 2015;47:1426–34.
18. Prasad A, Rabionet R, Espinet B, Zapata L, Puiggros A, Melero C, et al. Identification of gene mutations and fusion genes in patients with Sézary Syndrome. *J Invest Dermatol.* 2016;136:1490–9.
19. Chang LW, Patrone CC, Yang W, Rabionet R, Gallardo F, Espinet B, et al. An integrated data resource for genomic analysis of cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2018;138:2681–3.
20. Park J, Yang J, Wenzel AT, Ramachandran A, Lee WJ, Daniels JC, et al. Genomic analysis of 220 CTCLs identifies a novel recurrent gain-of-function alteration in RLTPR (p.Q575E). *Blood.* 2017;130:1430–40.
21. Muniesa C, Estrach T, Pujol RM, Gallardo F, Garcia-Muret P, Climent J, et al. Folliculotropic mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome in a series of 20 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:418–26.
22. Van Santen S, Roach RE, van Doorn R, Horváth B, Bruijn MS, Sanders CJ, et al. Clinical staging and prognostic factors in folliculotropic mycosis fungoides. *JAMA Dermatol.* 2016;152:992–1000.
23. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): Part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:223–317.
24. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer.* 2017;77:57–74.
25. Olsen EA, Hodak E, Anderson T, Carter JB, Henderson M, Cooper K, et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:27–58.
26. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, Pandya AG, Strober BE, Olsen EA, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol.* 2013;149:25–32.
27. Heald P, Mehlmauer M, Martin AG, Crowley CA, Yocum RC, Reich SD, et al. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:801–15.
28. Rook AH, Gelfand JM, Wysocka M, Troxel AB, Benoit B, Surber C, et al. Topical resiquimod can induce disease regression and enhance T-cell effector functions in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 2015;126:1452–61.
29. Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol.* 2001;19:2456–71.
30. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther.* 2003;16:311–21.
31. Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD, Willemze R, Spittle M, Hohenberg G, et al. Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: consensus of the EORTC Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:364–70.
32. Hoppe RT. Mycosis fungoides: radiation therapy. *Dermatol Ther.* 2003;16:347–54.
33. Hoppe RT, Harrison C, Tavallae M, Bashey S, Sundram U, Li S, et al. Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoides: results of a pooled analysis from 3 phase-II clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:286–92.
34. Van Santen S, van Doorn R, Neelis KJ, Daniëls LA, Horváth B, Bruijn MS, et al. Recommendations for treatment in folliculotropic mycosis fungoides: report of the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Br J Dermatol.* 2017;177:223–8.
35. Pellegrini C, Stefoni V, Casadei B, Maglie R, Argnani L, Zinzani PL. Long-term outcome of patients with advanced-stage cutaneous T cell lymphoma treated with gemcitabine. *Ann Hematol.* 2014;93:1853–7.
36. Dummer R, Quaglino P, Becker JC, Hasan B, Karrasch M, Whitaker S, et al. Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monotherapy in patients with stage IIB, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides: final results from EORTC 21012. *J Clin Oncol.* 2012;30:4091–7.
37. Duvic M. Histone deacetylase inhibitors for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clin.* 2015;33:757–64.
38. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al., ALCANZA study group. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet.* 2017;390:555–66.
39. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al., MAVORIC Investigators. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:1192–204.
40. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28 Suppl 1:1–37.
41. De Masson A, Guitera P, Brice P, Moulouguet I, Mouly F, Bouaziz JD, et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in advanced primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol.* 2014;170:720–4.
42. Virmani P, Zain J, Rosen ST, Myskowski PL, Querfeld C. Hematopoietic stem cell transplantation for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Dermatol Clin.* 2015;33:807–18.
43. Khodadoust M, Rook AH, Porcu P, Foss FM, Moskowitz AJ, Shustov AR, et al. Pembrolizumab for treatment of relapsed/refractory

- mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical efficacy in a CITN multicenter phase 2 study. *Blood*. 2016;128:181.
44. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer M, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118:4024–35.
 45. Saggini A, Gulia A, Argenyi Z, Fink-Puches R, Lissia A, Magaña M, et al. A variant of lymphomatoid papulosis simulating primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma. Description of 9 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:1168–75.
 46. Kempf W, Kazakov DV, Schärer L, Rütten A, Mentzel T, Paredes BE, et al. Angioinvasive lymphomatoid papulosis: a new variant simulating aggressive lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:1–13.
 47. Karai LJ, Kadin ME, Hsi ED, Sluzevich JC, Ketterling RP, Knudson RA, et al. Chromosomal rearrangements of 6p25.3 define a new subtype of lymphomatoid papulosis. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:1173–81.