

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



**CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE
LOS PACIENTES CON LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Deisy Elizabeth Cieza Díaz

Bajo la dirección de los doctores

**María Isabel Longo Imedio
Jesús Millán Núñez-Cortés**

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE LOS
PACIENTES CON LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T**

MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR POR

Deysy Elizabeth Cieza Díaz

Bajo la dirección de los Doctores:

María Isabel Longo Imedio

Jesús Millán Núñez-Cortés

MADRID 2013

RESUMEN

Introducción

Los linfomas cutáneos primarios representan el segundo grupo en frecuencia de linfomas no Hodgkin extraganglionares con una incidencia estimada entre 0,4-1 casos /1000,000 habitantes. Dentro de este grupo, la mayoría (75-80%) corresponden a linfomas cutáneos de células T (LCCT) que se caracterizan por la heterogeneidad clínica e histológica, y cuyo perfil epidemiológico y clínico varía dependiendo del área geográfica, la raza y el sexo. La clasificación de los LCCT ha variado significativamente en las últimas décadas y la más ampliamente usada es la clasificación conjunta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* de 2005 que, aparte de las principales categorías, también incluye algunas entidades provisionales. La estadificación de este tipo de linfomas también ha sido objeto de varias revisiones y en la última actualización se establecen 2 grupos: linfomas micosis fungoide/síndrome de Sézary (MF/SS) y linfomas no micosis fungoide/síndrome de Sézary. La MF/SS comprende más de 60 % de los LCCT y su estadificación de base en cuatro estadios (I-IV), dependiendo del grado de afectación cutánea (T), ganglionar (N), metástasis a distancia (M) y la carga de células atípicas en sangre periférica (B). Para los linfomas no MF/SS se ha propuesto un sistema TNM que no ha sido sistemáticamente validado.

Objetivos

Los objetivos del presente estudio son calcular la tasa de incidencia de los LCCT en un distrito administrativo de salud al que pertenece el Hospital General Universitario Gregorio Marañón durante el periodo donde era el único centro de referencia (2000-2007); caracterizar a los pacientes diagnosticados de LCCT según la clasificación conjunta OMS/EORTC, describir las características epidemiológicas (edad, sexo) y clínicas (tipo de lesión, diagnóstico clínico e histológico previo, estadificación, tiempo de evolución hasta el diagnóstico, seguimiento, tratamiento y evolución), y para el grupo más numeroso de LCCT, la micosis fungoide, correlacionar distintas variables epidemiológicas, clínicas y analíticas con el pronóstico.

Material y Métodos

Revisamos los informes histológicos y las historias clínicas de los pacientes, mayores de 16 años, con diagnóstico de LCCT entre enero de 2000 y junio de 2010. Todos los pacientes que cumplían los criterios clínicos, histológicos, inmunofenotípicos y genotípicos para el diagnóstico de LCCT, según la clasificación conjunta OMS/EORTC, fueron incluidos en el análisis. Los datos necesarios para el cálculo de incidencia se obtuvieron del Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid. En el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 15.0.

Resultados

Entre enero de 2000 y junio de 2010, se diagnosticaron un total de 53 pacientes con LCCT, fueron diagnosticados de LCCT, con una tasa de incidencia de 0,82 casos/100,000 personas y año, durante el periodo de enero de 2000 a diciembre de 2007. La micosis fungoide supuso el 64% de los casos, con una incidencia de 0,57 casos/100,000 personas y año. El segundo y tercer grupo en frecuencia correspondieron a los trastornos linfoproliferativos CD30 positivos (20%) y a una entidad provisional conocida como linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña / mediana CD4+ (5%). Aproximadamente el 10% de los casos correspondían entidades provisionales.

Se observó un incremento significativo de la tasa de incidencia de los LCCT en general y de la MF en particular entre los periodos de 2000-2001 y 2002-2003. La mediana de edad al diagnóstico fue de 51,6 y 49 años para los LCCT y la MF, respectivamente. La micosis fungoide fue ligeramente más frecuente en hombres (5:4). El porcentaje de pacientes diagnosticados de MF en estadios iniciales (IA-IIA) estaba alrededor del 95%.

Aproximadamente el 70% y 36% de los pacientes con LCCT tuvieron otro diagnóstico clínico e histológico previo, respectivamente. La media del número de biopsias requeridas para alcanzar un diagnóstico definitivo fue de 2 y 1,8 para la MF y los LCCT, respectivamente. La supervivencia para la MF fue del 100% a los 5 años y del 93% a los 10 años. Incluyendo al paciente con SS que falleció por la enfermedad, la supervivencia fue del 95% y del 85% a los 5 y 10 años, respectivamente.

El actual sistema de estadificación predijo adecuadamente el pronóstico de los pacientes con linfoma MF/SS, pero no el de los linfomas no MF/SS.

Para la MF, un peor pronóstico se asociaba con un estadio clínico avanzado y con el grado de afectación cutánea ($p=0,01$ para ambos) y con el número de tratamientos realizados ($p=0,02$). Había una tendencia hacia la significación estadística con la edad mayor de 60 años ($p=0,06$), pero no hubo asociación con la eosinofilia, la detección de reordenamiento monoclonal del receptor de células T en sangre periférica, ni con la falta de respuesta a la primera línea de tratamiento. La mayoría de los pacientes recibieron tratamientos dirigidos a la piel y un 30% optó por observación en algún momento del seguimiento.

Conclusiones

Las principales características epidemiológicas de nuestra población con MF: elevada tasa de incidencia, alta proporción de mujeres, edad joven al diagnóstico (aún excluyendo pacientes menores de 16 años), mayor porcentaje de casos en estadio precoz y mayor tasa de supervivencia son similares a las descritas en la población árabe, con paradas con aquellas descritas en otros países mediterráneos u occidentales. Nosotros especulamos que la notable ascendencia árabe en España podría explicar parcialmente estos resultados.

La clasificación conjunta OMS/EORTC describe con precisión todos los subtipos de LCCT en nuestra serie y cerca del 10% de nuestros casos constituyen entidades provisionales, una de las cuales ha sido incorporada en la última clasificación de la OMS (2008). Posiblemente, el resto de entidades provisionales terminen siendo validadas en un futuro cercano, debido a que estos linfomas tienen características clínico-histológicas bien definidas.

A pesar de los recientes avances en las técnicas histológicas y moleculares, el diagnóstico de los LCCT continúa siendo difícil, dado el número de biopsias necesarias para su diagnóstico definitivo y la proporción significativa de pacientes con otro diagnóstico clínico e histológico previo.

Los factores pronósticos significativos para la MF en nuestra serie coinciden con los descritos en la literatura excepto la eosinofilia, la detección de reordenamiento monoclonal del receptor de células T en sangre periférica y la falta de respuesta a la primera línea de tratamiento. La falta de asociación con estos últimos podría explicarse por el limitado número de pacientes de nuestra serie pero también podría deberse a las peculiaridades de nuestra población con una elevada tasa de supervivencia.

Es de destacar el porcentaje de pacientes que no recibieron ningún tratamiento específico durante el curso de la enfermedad; la observación constituye una opción perfectamente válida para la MF y otros linfomas indolentes donde un tratamiento agresivo no ha demostrado afectar favorablemente la evolución de la enfermedad.

ABSTRACT

Introduction

Primary cutaneous lymphomas comprise the second most frequent group of extranodal non-Hodgkin lymphomas with an estimated incidence of 0,4-1 cases/100,000 inhabitants. Among this group, the majority (75-80%) belong to cutaneous T cell lymphomas (CTCL) that are characterized by clinical and histological heterogeneity and their epidemiological and clinical profile differ depending on the geographic area, race and sex.

The classification of CTCL has varied significantly in the last decades and currently the most widely used is the World Health Organization (WHO)-European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) joint classification published in 2005 that, in addition to the main categories, also includes several provisional entities. Staging of this type of lymphomas has also undergone several revisions and the latest update establishes 2 groups: mycosis fungoides/Sézary syndrome (MF/SS) and non mycosis fungoides/Sézary syndrome lymphomas. The MF/SS group comprises more than 60% of CTCL and is staged based on four stages (I-IV) depending on the degree of skin involvement (T), lymph node involvement (N), distant metastases (M) and burden of atypical cells in blood (B). For non-MF/SS lymphoma there is a proposed TNM system that has not been systematically validated.

Objectives

The objectives of the present study are to calculate the incidence rate of CTCL in the administrative health district that belongs to Hospital General Universitario Gregorio Marañón during the period where it was the only referral center (2000-2007), characterize the patients diagnosed of CTCL according to the WHO/EORTC 2005 classification, describe epidemiological (age, sex) and clinical features (type of lesion, previous clinical and histological diagnoses, staging, time to diagnosis, follow-up, treatment and outcome), and for the largest group of CTCL, mycosis fungoides, correlate different epidemiological, clinical, and laboratory variables with prognosis.

Material and Methods

We reviewed the pathology reports and clinical charts of patients older than 16 years diagnosed of CTCL from January 2000 to June 2010. All patients that fulfilled clinical, histological, immunophenotypic and genotypic criteria for the diagnosis of CTCL, based on the WHO-EORTC 2005 classification, were included for the analysis. The data to calculate the incidence rate was obtained from the Instituto de Estadística, Comunidad de Madrid. The statistical analysis was performed using the SPSS program, version 15.0.

Results

Between January 2000 and June 2010, a total of 53 patients were diagnosed of CTCL, yielding an incidence rate of 0,82 cases/100,000 person-years during the period of January 2000 to December 2007. Mycosis fungoides roughly comprised 64% of the cases with an incidence rate of 0,57 cases /100,000 person-years. The second and third

most frequent types of lymphomas were primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders (20%) and a provisional entity known as primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma (5%). Roughly 10% of the cases belonged to provisional entities.

There was a significant increase in the incidence rate for CTCL in general and MF in particular between the period of 2000-2001 and 2002-2003. The median age at diagnosis was 51,6 and 49 years for CTCL and MF, respectively. MF was only slightly more frequent in males (5:4). The percentage of patients diagnosed with MF in early stages (IA-IIA) is close to 95%. Approximately 70% and 36% of patients with CTCL had another clinical and histological diagnosis, respectively. The mean number of biopsies required to reach a definitive diagnosis was 2 and 1,8 for MF and CTCL, respectively. Disease-survival for MF was 100% at 5 years and 93% at 10 years. Including the patient with SS that died from the disease, the survival was 95% and 88% at 5 and 10 years, respectively.

The current staging system accurately predicted the prognosis of patients with MF/SS lymphomas but not the one of non-MF/SS lymphomas.

For MF, a poorer prognosis was associated with advanced clinical stage and degree of cutaneous involvement ($p=0,01$ for both) and with the number of therapies ($p=0,02$). There was a trend towards statistical significance for age older than 60 years ($p=0,06$), but no association with blood eosinophilia, detection of monoclonal T cell receptor rearrangement in peripheral blood or non response to first line of therapy. Most patients received skin directed therapy and in 30% of the cases no treatment was prescribed at some point during follow-up.

Conclusions

The main epidemiological characteristics of our study population with MF: high incidence rate, higher proportion of women, younger age at diagnosis (even excluding patients younger than 16 years), more cases of early-stage disease, and high survival rates are more similar to those described in Arab populations compared to those from other Mediterranean or Western countries. We speculate that the strong Arab ancestry in Spain might partially explain our findings.

The WHO/EORTC 2005 classification accurately describes all the subtypes in our series and roughly 10% of the cases belong to provisional entities, one of which has been validated in the latest WHO classification (2008). Possibly the rest of provisional entities will be validated in the near future as these lymphomas present well-defined clinical and histological features.

The significant prognostic factors for MF in our series correspond with what has been described in the literature except for blood eosinophilia, detection of monoclonal T cell receptor rearrangement in peripheral blood and non response to first line of therapy. The lack of association between these last ones might be due to the limited number of patients in our series but it could also be explained by the peculiarities of our population with a high rate of survival.

Even with the recent advances in histological and molecular techniques, the diagnosis of CTCL remains a challenge given the number of biopsies needed for a definite diagnosis and the significant proportion of patients with other previous clinical and histological diagnoses. It is noteworthy the percentage of patients that did not receive any specific treatment during the course of the disease, this “wait and see” policy is perfectly valid for MF and other indolent lymphomas where an aggressive treatment has not shown to favourably impact the outcome of the disease.

ÍNDICE

| | Página |
|--------------------------------------------|--------|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 2. OBJETIVOS..... | 4 |
| 3. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL..... | 6 |
| 3.1. <i>Clasificación</i> | 7 |
| 3.2. <i>Epidemiología</i> | 8 |
| 3.3. <i>Características clínicas</i> | 11 |
| 3.4. <i>Diagnóstico</i> | 15 |
| 3.5. <i>Estadificación</i> | 22 |
| 3.6. <i>Evolución y Pronóstico</i> | 28 |
| 3.7. <i>Tratamiento</i> | 33 |
| 4. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 36 |
| 5. RESULTADOS..... | 39 |
| 5.1. <i>Clasificación</i> | 40 |
| 5.2. <i>Epidemiología</i> | 41 |
| 5.3. <i>Características clínicas</i> | 42 |
| 5.4. <i>Diagnóstico</i> | 46 |
| 5.5. <i>Estadificación</i> | 49 |
| 5.6. <i>Evolución</i> | 50 |
| 5.7. <i>Supervivencia</i> | 52 |
| 5.8. <i>Pronóstico</i> | 52 |

| | |
|---------------------------------------------|----|
| 5.9. <i>Tratamiento</i> | 53 |
| 6. DISCUSIÓN..... | 57 |
| 6.1. <i>Clasificación</i> | 58 |
| 6.2. <i>Epidemiología</i> | 63 |
| 6.3. <i>Características clínicas</i> | 69 |
| 6.4. <i>Diagnóstico</i> | 71 |
| 6.5. <i>Estadificación</i> | 72 |
| 6.6. <i>Evolución y supervivencia</i> | 74 |
| 6.7. <i>Pronóstico</i> | 75 |
| 6.8. <i>Tratamiento</i> | 77 |
| 7. CONCLUSIONES..... | 78 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA..... | 82 |
| 9. ANEXOS..... | 96 |
| 9.1. <i>Figuras</i> | 97 |

1. INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos primarios constituyen el segundo grupo más frecuente de linfomas no Hodgkin extraganglionares, después de los linfomas gastrointestinales, con una incidencia estimada de 0,4 a 1 casos por cada 100,000 habitantes, aunque su incidencia se ha ido incrementando en los últimos años. Dentro de este grupo, los linfomas cutáneos primarios de células T (LCCT) constituyen la mayoría (75-80%), y se caracterizan por la heterogeneidad clínica e histológica que dificulta el diagnóstico y condiciona pronósticos muy variables. Se trata, por tanto, de un grupo de entidades raras que no se incluyen sistemáticamente en los registros de cáncer y cuyo abordaje no es el clásico del resto de linfomas.

La caracterización clínico-histológica de este tipo de linfomas es muy difícil y las clasificaciones al respecto han sufrido numerosas modificaciones con inclusión de nuevas entidades y el cambio de denominación de otras previas. Las principales clasificaciones son las de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) que en 2005 publicaron una clasificación conjunta y en 2008 la OMS publicó su última revisión. En ambas clasificaciones existen entidades provisionales.

El mayor conocimiento de estos procesos ha favorecido un reconocimiento más precoz que está apoyado en las técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular. No obstante, la correlación clínica resulta esencial para llegar a un diagnóstico definitivo.

En la práctica clínica los linfomas cutáneos de células T se dividen en dos grandes grupos: linfomas micosis fungoide/síndrome de Sézary (forma leucémica, muy rara, de linfoma cutáneo de células T) y linfomas no micosis fungoide/síndrome de Sézary. La forma más frecuente de linfoma cutáneo de células T es la micosis fungoide, que supone más del 50% de todos los linfomas de células T. Se caracteriza por un curso

generalmente indolente y suele afectar a varones alrededor de los 60 años. Las manifestaciones clínicas de la micosis fungoide pueden ser muy polimorfas aunque solo se han individualizado algunas variantes por su distinta significación pronóstica. El segundo grupo en frecuencia está constituido por los trastornos linfoproliferativos CD30+ que también tienen un pronóstico favorable. El resto de subtipos supone un grupo muy heterogéneo en cuanto a manifestaciones clínicas y pronóstico.

La estadificación de los linfomas cutáneos está bien establecida para el grupo de micosis fungoide/síndrome de Sézary y, al igual que la clasificación clínico-histológica, se ha modificado en diversas ocasiones para poder definir con mayor precisión el pronóstico de la enfermedad. En la última revisión de dicha estadificación se incluye el tipo y grado de afectación cutánea (T), el grado de afectación ganglionar (N), la afectación visceral (M) y la expresión en sangre periférica (B). En base a esta estadificación TMNB se definen los estadios clínicos que definen enfermedad inicial (IA-IIA) y enfermedad avanzada (IIB-IV). Para los linfomas no micosis fungoide/síndrome de Sézary no existe un criterio uniforme en cuanto a estadificación aunque se ha propuesto una clasificación TNM que permite estratificar a los enfermos aunque no se ha evaluado su utilidad pronóstica de forma sistemática.

La mayor parte de los datos que conocemos provienen de los registros de Estados Unidos y de series europeas, pero no existe suficiente información sobre las características clínico-epidemiológicas en nuestro medio, y se sabe que dichas características pueden variar dependiendo del área geográfica, la raza y el sexo.

2. OBJETIVOS

1. Calcular la incidencia entre enero 2000 y diciembre 2007 de los linfomas cutáneos de células T y de la micosis fungoide en el área sanitaria correspondiente al Hospital General Universitario Gregorio Marañón (área 1).
2. Describir los casos diagnosticados de linfomas cutáneos de células T, entre enero 2000 y junio 2010, en el Hospital General Universitarios Gregorio Marañón, en base a la clasificación conjunta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) de 2005.
3. Caracterizar los aspectos epidemiológicos (edad, sexo) y clínicos (tipo de lesión, diagnósticos clínicos e histológicos previos, estadificación, tiempo de evolución y tipos de tratamiento).
4. Para la micosis fungoide, correlacionar distintas variables epidemiológicas, clínicas y analíticas con el pronóstico.

3. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

3.1. Clasificación

En el año 2005 se publicó la clasificación conjunta de la OMS y EORTC de los linfomas cutáneos primarios (1). Posteriormente, en 2008, se publicó una nueva clasificación por parte de la OMS (2). En la tabla 1 se comparan ambas clasificaciones.

Tabla 1. Comparación de la clasificación conjunta de la OMS-EORTC (2005) y la clasificación de la OMS (2008).

| Clasificación OMS-EORTC 2005 | Clasificación OMS 2008 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Micosis fungoide | Micosis fungoide |
| Variantes de micosis fungoide y subtipos <ul style="list-style-type: none"> • Micosis fungoide foliculotropa • Reticulosis pagetoide • Piel laxa granulomatosa | |
| Síndrome de Sézary | Síndrome de Sézary |
| Linfoma/leucemia de células T del adulto | Linfoma/leucemia de células T del adulto |
| Trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30 positivos <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes • Papulosis linfomatoide | Trastornos linfoproliferativos primarios cutáneos CD30 positivos <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes • Papulosis linfomatoide |
| Linfoma subcutáneo de células T, tipo paniculítico | Linfoma subcutáneo de células T, tipo paniculítico |
| Linfoma de células T/NK extraganglionar, tipo nasal | Linfoma de células T/NK extraganglionar, tipo nasal |
| Linfoma cutáneo primario de células T periférico (no especificado) <i>Linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+ (provisional)</i> <i>Linfoma cutáneo de células T γ/δ (provisional)</i> <i>Linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 + (provisional)</i> | Linfoma de células T periférico (no especificado) Linfoma cutáneo primario agresivo de células T citotóxico epidermotropo CD8+ (provisional) <i>Linfoma cutáneo primario de células T de célula pequeña/mediana CD4 + (provisional)</i> |
| | Linfoma cutáneo primario de células T γ/δ |
| | Linfoma tipo hidroa vacciniforme |

Como se puede observar al comparar ambas clasificaciones, las únicas diferencias son la inclusión como entidades nuevas del linfoma cutáneo primario de células T γ/δ y del linfoma tipo hidra vacciniforme y la ausencia de subclasificación de los diferentes tipos de micosis fungoide en la clasificación de la OMS de 2008.

El motivo para subclasificar diferentes variantes de micosis fungoide se debe al diferente pronóstico que presentan. Clásicamente se definía la forma foliculotropa como de peor pronóstico (3, 4), similar a la micosis fungoide estadio tumoral (IIB), aunque no se haya corroborado en otras series (5). Las otras variantes (reticulosis pagetoide y piel laxa granulomatosa) se caracterizan por un curso muy indolente.

3.2. Epidemiología

La incidencia global de todos los linfomas cutáneos primarios está estimada en 1/100,000 habitantes, siendo el grupo más numeroso de linfomas no Hodgkin extraganglionares después de los linfomas del tracto gastrointestinal (6). La incidencia de los linfomas cutáneos de células T está en aproximadamente 0,6 casos /100,000 habitantes (7). En Estados Unidos, esta incidencia es mayor en personas de raza negra en comparación con personas de raza blanca; y también es mayor en hombres que en mujeres (7).

La forma más frecuente de linfomas cutáneos primarios de células T es la micosis fungoide (MF). En segundo lugar están los trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30 positivos y ambas entidades se caracterizan por un curso relativamente indolente en comparación con la mayor parte del resto de linfomas de células T que tienen un curso más agresivo.

Micosis fungoide

La micosis fungoide es una enfermedad típica de personas mayores de 50 años, que afecta fundamentalmente a varones en una proporción de 2:1, aunque también puede afectar a niños y adolescentes (8-11).

Un estudio en Estados Unidos describió que las personas de raza no blanca, suelen tener una edad al diagnóstico de micosis fungoide más precoz (media de 51-53 años), que los pacientes de raza blanca (media de 59 años) (12).

Variantes de micosis fungoide

Se han descrito diversas variantes clínicas de micosis fungoide (ampollosa, hiperpigmentada, hipopigmentada, anetodérmica, etcétera) pero solo se consideran de forma separada las variantes de MF foliculotropa, reticulosis pagetoide y piel laxa granulomatosa por su comportamiento clínico y sus características clínico-histológicas diferenciadas (1).

Micosis fungoide foliculotropa

Aparece generalmente en adultos aunque también se puede observar en niños y adolescentes. Afecta con mayor frecuencia a los varones (1).

Otras variantes de micosis fungoide

La reticulosis pagetoide y la piel laxa granulomatosa son entidades muy raras descritas en adultos (13).

Síndrome de Sézary

Se trata de una enfermedad rara que ocurre exclusivamente en los adultos. Es la forma leucémica del LCCT. Afecta con más frecuencia a varones y la edad media es de 66 años (14, 15).

Leucemia/linfoma de células T del adulto

Es una enfermedad asociada con la infección por el HTLV-1. Es endémica en áreas con una elevada prevalencia de la infección como el suroeste de Japón, el Caribe, América del Sur y regiones de África Central (16). Menos del 5% de la población seropositiva desarrolla la enfermedad tras más de 2 décadas de persistencia viral (17).

Trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30 positivos

Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes

Afecta fundamentalmente a adultos con una proporción en varones de 2-3:1 (18, 19).

Papulosis linfomatoide

Como el linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes, afecta también a adultos con una proporción en varones de 1,5:1 (18, 19).

Linfoma subcutáneo de células T, tipo paniculítico

Es un subtipo infrecuente donde se engloba la forma paniculítica con fenotipo α/β (20). Suele afectar a adultos jóvenes, el 20% aproximadamente son menores de 20 años y la edad media al diagnóstico es de 36 años. Predomina en mujeres con una proporción de 2:1. En cerca del 20% de los casos se asocia con enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Sjögren, diabetes mellitus tipo I, trombocitopenia idiopática, esclerosis sistémica, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Kikuchi) (1, 20).

Linfoma de células T/NK extraganglionar, tipo nasal

Este tipo de linfoma afecta de forma preferente a la cavidad nasofaríngea y, en segundo lugar, a la piel. Las manifestaciones cutáneas pueden ser primarias o secundarias pero

como el comportamiento clínico y el tratamiento son similares, no se distingue entre linfoma primitivamente cutáneo o afectación secundaria.

Se asocia en prácticamente todos los casos con la infección por el virus de Epstein-Barr. Predomina en adultos varones y es más común en Asia, América Central y América del Sur (21).

Linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+

Es un subtipo raro que suele afecta con más frecuencia a varones adultos con una edad media de 60 años (22).

Linfoma cutáneo de células T γ/δ

Es también otro subtipo muy raro que predomina en mujeres con edad media de 60 años (20).

Linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 +

Puede afectar a cualquier grupo de edad aunque la media suele ser de 50 años, sin predominio de sexo (23).

Linfoma cutáneo primario de células T periférico (no especificado)

Engloba a un grupo heterogéneo de linfomas que no se pueden caracterizar en los subtipos anteriormente descritos (13, 24-26).

3.3. Características clínicas

Micosis fungoide clásica

La micosis fungoide suele tener un curso indolente con la aparición de manchas y placas de predominio en zonas no fotoexpuestas que pueden evolucionar a placas más

infiltradas y eventualmente a tumores (8, 10, 27). En fases avanzadas de la enfermedad puede haber afectación ganglionar y visceral así como expresión en sangre periférica con carga tumoral variable (en función del porcentaje de células atípicas).

El desarrollo de nódulos en un paciente con lesiones de micosis fungoide en placa puede deberse a la evolución hacia una micosis fungoide tumoral o hacia una micosis fungoide transformada que tiene un peor pronóstico, motivo por el cual se requiere siempre un estudio histológico para diferenciar ambas entidades. La transformación de la micosis fungoide suele ocurrir en fases avanzadas de la enfermedad (estadio IIB o superior) (28) pero también puede ocurrir en fases iniciales con una presentación atípica (desarrollo brusco de pápulas y nódulos diseminados) por lo que, ante cualquier cambio de morfología de las lesiones, es necesario realizar un estudio histológico (29, 30). La aparición de nódulos únicamente, sin lesiones de manchas o placas, prácticamente excluye el diagnóstico de micosis fungoide y se debe considerar otro tipo de linfoma de células T (1).

Variantes de micosis fungoide

Micosis fungoide foliculotropa

Se trata de lesiones acneiformes que predominan en la región de cabeza y cuello y con frecuencia se asocian con alopecia. También pueden aparecer placas infiltradas y tumores (3, 5). El prurito es con frecuencia grave y las excoriaciones predisponen a infecciones bacterianas.

Reticulosis pagetoide

Se caracteriza por placas aisladas, de aspecto psoriasiforme, que predominan en las extremidades (31).

Piel laxa granulomatosa

En áreas de grandes pliegues (axilas e ingles) se aprecian zonas de piel laxa, pedunculada (32, 33).

Síndrome de Sézary

Se caracteriza por eritrodermia que se acompaña de intenso prurito y grados variables de descamación, edema y liquenificación. Otros hallazgos frecuentes incluyen adenopatías, alopecia, onicodistrofia, hiperqueratosis palmo-plantar y pterigion (15).

Leucemia/linfoma de células T del adulto

La mayoría de los pacientes presentan la forma aguda que se caracteriza por adenopatías, visceromegalias y, en aproximadamente la mitad de los casos, lesiones cutáneas en forma de nódulos o tumores (33%), pápulas generalizadas (22%) o placas (19%) (34). La forma crónica presenta lesiones que se asemejan a la micosis fungoide.

Trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30 positivos

Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes

En la mayoría de los casos aparecen lesiones únicas o localizadas, con frecuencia ulceradas, en forma de nódulos y, a veces, pápulas (34). En un 20% de los pacientes se aprecian lesiones multifocales. Puede haber involución espontánea parcial o completa aunque las recurrencias son frecuentes. La diseminación extracutánea ocurre en un 10% de los casos y afecta fundamentalmente a los ganglios linfáticos regionales (18, 19).

Papulosis linfomatoide

Se caracteriza por pápulas y nódulos que tienden a necrosarse y predominan en el tronco y las extremidades. Las lesiones individuales desaparecen en 1-3 meses y pueden dejar cicatrices superficiales. Tiende a la involución espontánea aunque la duración de la

enfermedad puede ser de varios años. Hasta en un 20% de los pacientes, la papulosis linfomatoide puede estar asociada con otro tipo de linfoma cutáneo (puede preceder o ser posterior al diagnóstico de papulosis linfomatoide), generalmente micosis fungoide, linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes o linfoma de Hodgkin (18, 19, 36).

Linfoma subcutáneo de células T, tipo paniculítico

Clínicamente se presenta como nódulos subcutáneos que a veces dejan zonas de lipoatrofia cuando se resuelven y rara vez se ulceran. La mayoría de los pacientes presentan lesiones generalizadas que afectan las extremidades y el tronco. Más de la mitad presentan síntomas B. Las alteraciones analíticas, principalmente citopenias y elevación de las pruebas de función hepática, se objetivan en cerca de la mitad de los pacientes. La aparición de este tipo de lesiones en pacientes con lupus eritematoso (asociación no infrecuente) plantea el diagnóstico diferencial con lupus paniculitis y requiere una revisión minuciosa de la histología ya que puede llevar a un diagnóstico erróneo (se ha descrito en el 6% de los casos de la mayor serie publicada) (20). El desarrollo de síndrome hemofagocítico es infrecuente (<20%) comparado con el linfoma γ/δ (50%) (37-39).

Linfoma de células T/NK extraganglionar, tipo nasal

Se caracteriza por múltiples placas y tumores en tronco y extremidades o en la zona media facial, que se ulceran con frecuencia (40, 41). No es raro que presenten síntomas B o síndrome hemofagocítico.

Linfoma cutáneo primario de células T agresivo epidermotropo CD8+

La presentación es polimorfa con pápulas y nódulos de aparición brusca que se ulceran o placas hiperqueratósicas. La diseminación extracutánea es frecuente, sobre todo a

sistema nervioso central, testículos y pulmón, pero suele respetar los ganglios (22, 42, 43).

Linfoma cutáneo de células T γ/δ

Suele presentarse como nódulos subcutáneos que simulan una paniculitis pero con frecuencia debuta con lesiones ulceradas. La mayoría de los pacientes presentan lesiones generalizadas que predominan en las extremidades inferiores. La serie más amplia publicada recoge 20 casos y el 70% presentaba adenopatías, visceromegalias o alteraciones analíticas (citopenias o elevación de pruebas de función hepática). El síndrome hemofagocítico se diagnosticó en aproximadamente la mitad de los pacientes (9/20) (20).

Linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 +

Generalmente se presenta como una placa o nódulo único de predominio en cabeza, cuello y parte superior del tronco, siendo menos común la aparición de lesiones múltiples (1, 23).

Linfoma cutáneo primario de células T periférico (no especificado)

Se presenta como nódulos generalizados sin predilección anatómica.

3.4. Diagnóstico

El diagnóstico de los linfomas cutáneos de células T es difícil, especialmente las formas iniciales de micosis fungoide y las entidades provisionales (o recientemente incluidas) como el linfoma cutáneo primario de células T γ/δ , el linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+ o el linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4+ (1), así como las nuevas entidades de papulosis

linfomatoide descritas tipos D y E (44-46). En la mayoría de los casos es necesaria una adecuada correlación clínico-histológica para establecer el diagnóstico. El diagnóstico histológico se ha facilitado en gran medida gracias a la disponibilidad de mayor número de marcadores inmunohistoquímicos y del estudio genotípico del tejido (1).

Micosis fungoide

En el año 2005 se publicó un algoritmo diagnóstico de micosis fungoide inicial con unos criterios clínicos, histológicos, inmunohistoquímicos y genotípicos (47) que se detallan en la tabla 2. Para realizar el diagnóstico se requiere un total de 4 puntos.

Aparte, se ha descrito una elevada sensibilidad y especificidad para la citometría de flujo en muestras de piel de pacientes con micosis fungoide, lo cual aportaría una evidencia adicional de afectación por células neoplásicas aunque la correlación clínica es esencial ya que entidades no neoplásicas pueden asociarse con alteraciones histológicas, genotípicas y de citometría en el tejido (48).

Tabla 2. Algoritmo diagnóstico de micosis fungoide inicial.

| Criterios | Puntuación |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Clínicos</p> <p><i>Básicos:</i> placas persistentes o progresivas</p> <p><i>Adicionales</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Localización en zonas no fotoexpuestas 2) Variación en tamaño y forma 3) Poquilodermia | <p>2 puntos: criterios básicos + 2 criterios adicionales</p> <p>1 punto: criterios básicos + 1 criterio adicional</p> |
| <p>Histológicos</p> <p><i>Básico:</i> Infiltrado linfoide superficial</p> <p><i>Adicionales</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Epidermotropismo sin espongiosis 2) Atipia linfoide | <p>2 puntos: criterio básico + 2 criterios adicionales</p> <p>1 punto: criterios básico + 1 criterio adicional</p> |
| <p>Genotípicos</p> <p>Reordenamiento clonal del gen del receptor de células T</p> | <p>1 punto: clonalidad</p> |
| <p>Inmunohistoquímicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <50% de células T CD2+, CD3+ o CD5+ 2) <10% de células CD7+ 3) Discordancia epidérmica/dérmica de CD2, CD3, CD5 O CD7 | <p>1 punto: uno o más criterios</p> |

Síndrome de Sézary

Para diferenciar el síndrome de Sézary (SS) de otras formas eritrodérmicas de LCCT, la *International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL)*, recomienda uno o más de los siguientes criterios para el diagnóstico de síndrome de Sézary (1):

- Recuento absoluto de células de Sézary en sangre periférica de al menos 1000 por μL .
- Presencia de un clon de células en piel y sangre periférica por medio de técnicas moleculares o citogenéticas
- Presencia de anormalidades inmunofenotípicas en sangre: cociente CD4/CD8 superior a 10 por la expansión de la población de células CD4, pérdida de uno o todos los antígenos de células T (CD2, CD3, CD4 y CD5).

Leucemia/linfoma de células T del adulto

La histología puede ser indistinguible de la micosis fungoide. Las células T neoplásicas suelen expresar fenotipo CD3+, CD4+, CD8-, CD25+. El HTLV-1 suele estar integrado en el clon neoplásico y es necesario para el diagnóstico (1, 17).

Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes

Histológicamente se caracteriza por un infiltrado difuso dérmico que puede llegar al tejido celular subcutáneo, constituido por linfocitos T grandes, atípicos y pleomorfos, que expresan en su mayoría CD30+ (más del 75%). Al contrario de lo que ocurre en los linfomas sistémicos CD30+, la mayoría de los linfomas cutáneos primarios anaplásicos de células grandes expresan el antígeno linfocitario cutáneo pero no el antígeno epitelial de membrana (EMA) ni la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) que es indicativo de la traslocación 2:5 (1). Además, en estos pacientes no hay historia previa o evidencia clínica de papulosis linfomatoide, micosis fungoide u otro tipo de linfoma cutáneo de células T.

Papulosis linfomatoide

Las células neoplásicas son CD 30+. Clásicamente se distinguían 3 subtipos histológicos (A, B y C), sin implicación pronóstica ni diferenciación clínica. Actualmente se han descrito 2 nuevas variantes (D y E), también sin implicación pronóstica, pero es útil su conocimiento para un correcto diagnóstico.

- Tipo A (histiocitoide): Se caracteriza por pequeños cúmulos de células grandes, algunas multinucleadas con numerosas células inflamatorias (1).
- Tipo B (tipo micosis fungoide): Se caracteriza por un infiltrado epidermotropo de células atípicas de pequeño tamaño, similar al que se observa en la MF. Es la forma menos frecuente dentro de los subtipos clásicos (1).
- Tipo C (tipo linfoma anaplásico de células grandes): Se caracteriza por un infiltrado de células grandes con escasas células inflamatorias (1).
- Tipo D (variante citotóxica): Simula un linfoma cutáneo primario de células T agresivo epidermotropo CD8+. Se observan linfocitos atípicos que se extienden a través de la dermis, con marcado epidermotropismo, siguiendo un patrón similar a la reticulosis pagetoide con fenotipo CD8+, CD30+ y algún otro marcador citotóxico (44, 45).
- Tipo E (variante angioinvasiva): Simula un linfoma de células T citotóxico, angiocéntrico y angiodestructivo. Se caracteriza por escasas lesiones que rápidamente se ulceran y se resuelven dejando cicatriz. Histológicamente se observa un infiltrado angiocéntrico y angiodestructivo de linfocitos atípicos de pequeño a mediano tamaño, que expresan CD30 y con frecuencia también CD8 (46).

Linfoma subcutáneo de células T, tipo paniculítico

Es un tipo de linfoma T citotóxico de curso clínico indolente, caracterizado por la presencia de un infiltrado subcutáneo de células T de pequeño, mediano o gran tamaño, que simula una paniculitis. La nueva clasificación sólo incluye en este subgrupo a los fenotipos α/β , que generalmente son CD3+, CD4-, CD8+ (1, 20).

Linfoma de células T/NK extraganglionar, tipo nasal

Se caracteriza por la presencia de células pequeñas, medianas o grandes, con fenotipo de células *natural killer* (CD2+, CD3-, CD 56+) o más raro de célula T citotóxica. El virus de Epstein Barr se expresa en casi todos los casos (1, 21).

Linfoma cutáneo primario de células T agresivo epidermotropo CD8+

Se caracteriza por una proliferación epidermotropa de células T citotóxicas CD8+ y comportamiento clínico agresivo. La diferencia con los otros tipos de LCCT que presentan un fenotipo de célula T citotóxica CD8+ se basa en la presentación clínica. (1, 42).

Recientemente, Nofal y colaboradores, han propuesto criterios clínicos, histológicos e inmunofenotípicos para facilitar el diagnóstico (49).

Criterios que siempre deben estar presentes

- Clínicos: tiempo de evolución corto (pocas semanas o meses), curso agresivo, lesiones extensas (pápulas, placas y tumores, frecuentemente ulcerados, sin ninguna lesión precursora).
- Histológicos: marcado epidermotropismo, infiltrado nodular o difuso de células T pleomórficas.
- Inmunohistoquímicos: CD8+, CD4-

Criterios que pueden estar presentes

- Clínicos: lesiones tipo pioderma gangrenoso, tipo reticulosis pagetoide y placas anulares eritematodescamativas.
- Histológicos: espongirosis, ampollas y necrosis; infiltración profunda del tejido subcutáneo con adipocitos en anillo; invasión y destrucción de los anejos; angiocentricidad y angioinvasión.
- Inmunohistoquímicos: expresión variable de CD2, CD5, CD7, CD15, CD30, CD45 y CD 56.

Linfoma cutáneo de células T γ/δ

Es un linfoma compuesto por una proliferación clonal de células T maduras activadas gamma/delta con fenotipo citotóxico. El infiltrado neoplásico suele ser epidermotropo, a nivel de dermis e hipodermis y está constituido por células de mediano y gran tamaño. Característicamente tiene un inmunofenotipo beta F1-, CD3+, CD2+, CD5-, CD7+/-, CD56+ con expresión de proteínas citotóxicas. En muchos casos falta la expresión de CD4 y CD8, aunque el CD8 puede estar presente en algunos casos (1).

Linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 +

Es un linfoma constituido por células de pequeño y mediano tamaño, CD4+, pleomorfas, sin historia de manchas o placas sugestivas de MF. Por definición estos linfomas tienen un fenotipo CD3+, CD4+, CD8-, CD30-, aunque también se han descrito casos CD8+ (1).

3.5. Estadificación

El sistema de estadificación más implementado en la práctica clínica corresponde a la clasificación basada en TNM con algunas modificaciones, que se publicó en 1979 (50). Posteriormente se realizó una revisión, publicada por la ISCL/EORTC en 2007, que incorpora los avances en biología molecular así como datos sobre variables pronósticas (51). Ambas clasificaciones excluyen los linfomas no micosis fungoide/síndrome de Sézary. La modificación más significativa es que la afectación de sangre periférica (B: *blood*) modifica el estadio clínico.

En la tabla 3 se muestra la comparación de ambas clasificaciones y en las tablas 4 y 5 se muestran los estadios clínicos en función de la clasificación TNMB de la clasificación original y la clasificación revisada, respectivamente.

Para estadificar correctamente a los pacientes con micosis fungoide/síndrome de Sézary hay que realizar, aparte de una exploración física detallada, un estudio basal que incluye:

1. Analítica de sangre: hemograma, frotis, bioquímica general con pruebas de función hepática, LDH y beta-2 microglobulina; reordenamiento del gen del receptor de células T e inmunofenotipo.
2. Pruebas de imagen: en los pacientes con estadio IA es suficiente realizar una placa de tórax y una ecografía de los ganglios linfáticos regionales. Para el resto de los pacientes convendría realizar una tomografía axial computerizada (TAC) de cuerpo o una tomografía por emisión de positrones (PET). En el caso de no poder realizar una TAC, se puede sustituir por una resonancia magnética.
3. Biopsia de ganglio linfático: está indicada su realización si se objetiva algún ganglio mayor de 1,5 cm, firme, irregular o adherido. Se recomienda realizar

estudio histológico, citometría de flujo y reordenamiento del gen del receptor de células T.

4. Biopsia de médula ósea: está indicada cuando existe una alteración de las series en sangre periférica que no esté justificada por una causa conocida o un estadio B2.

Tabla 3. Comparación de la clasificación TNM del Grupo Cooperativo de Micosis Fungoide (1979) y la clasificación revisada de la ISCL/EORTC (2007).

| TNMB | Clasificación original del Grupo Cooperativo de Micosis Fungoide (1979) | Clasificación revisada de la ISCL/EORTC (2007) |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T | <p>T0: Lesiones clínica o histológicamente sugestivas</p> <p>T1: Placas, pápulas o manchas eritematosas limitadas, que afectan a menos del 10% de la superficie corporal</p> <p>T2: Placas, pápulas o manchas eritematosas generalizadas, que afectan a más del 10% de la superficie corporal</p> <p>T3: Tumores, uno o más</p> <p>T4: Eritrodermia generalizada</p> | <p>T1: Placas, pápulas o manchas limitadas, que afectan a menos del 10% de la superficie corporal</p> <p style="padding-left: 40px;">T1a: solo manchas</p> <p style="padding-left: 40px;">T1b: mancha ± placa</p> <p>T2: Placas, pápulas o manchas, que afectan a más del 10% de la superficie corporal</p> <p style="padding-left: 40px;">T1a: solo manchas</p> <p style="padding-left: 40px;">T1b: mancha ± placa</p> <p>T3: Uno o más tumores (≥ 1 cm)</p> <p>T4: Eritema confluyente que afecta $\geq 80\%$ de la superficie corporal</p> |
| N | <p>N0: Ganglios linfáticos periféricos sin anomalías clínicas, histología negativa para LCCT.</p> <p>N1: Ganglios linfáticos periféricos con anomalías clínicas, histología negativa para LCCT</p> <p>N2: Ganglios linfáticos periféricos sin</p> | <p>N0: Ganglios linfáticos periféricos sin anomalías clínicas, no se requiere biopsia</p> <p>N1: Ganglios linfáticos periféricos con anomalías clínicas, histología Dutch grado 1 o NCI LN₀₋₂</p> <p style="padding-left: 40px;">N1a: Clon negativo</p> <p style="padding-left: 40px;">N1b: Clon positivo</p> <p>N2: Ganglios linfáticos periféricos con anomalías</p> |

| | | |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>anomalías clínicas, histología positiva para LCCT</p> <p>N3: Ganglios linfáticos periféricos con anomalías clínicas, histología positiva para LCCT</p> | <p>clínicas, histología Dutch grado 2 o NCI LN₃</p> <p>N2a: Clon negativo</p> <p>N2b: Clon positivo</p> <p>N3: Ganglios linfáticos periféricos con anomalías clínicas, histología Dutch grado 3-4 o NCI LN₄; clon positivo o negativo</p> <p>Nx: Ganglios linfáticos periféricos con anomalías clínicas sin confirmación histológica</p> |
| M | <p>M0: Sin afectación visceral</p> <p>M1: Afectación visceral (se requiere confirmación histológica y especificación del órgano afectado)</p> | <p>M0: Sin afectación visceral</p> <p>M1: Afectación visceral (se requiere confirmación histológica y especificación del órgano afectado)</p> |
| B | <p>B0: Sin presencia de células atípicas circulantes (<5%)</p> <p>B1: Presencia de células atípicas circulantes (>5%); registrar el recuento total de linfocitos, y el número de células atípicas por 100 linfocitos</p> | <p>B0: Ausencia de afectación significativa de sangre periférica: ≤5% de los linfocitos periféricos son atípicos (células de Sézary)</p> <p>B0a: Clon negativo</p> <p>B0b: Clon positivo</p> <p>B1: Baja carga tumoral en sangre periférica: >5% de linfocitos en sangre periférica son atípicos (células de Sézary) pero no cumple criterios de B2</p> <p>B1a: Clon negativo</p> <p>B1b: Clon positivo</p> <p>B2: Elevada carga tumoral en sangre periférica: ≥ 1000 células de Sézary/μL con clon positivo</p> |

Tabla 4. Estadificación original del Grupo Cooperativo de Micosis Fungoide (1979).

| Estadio clínico | T | N | M |
|------------------------|----------|----------|----------|
| IA | 1 | 0 | 0 |
| IB | 2 | 0 | 0 |
| IIA | 1,2 | 1 | 0 |
| IIB | 3 | 0,1 | 0 |
| III | 4 | 0,1 | 0 |
| IVA | 1-4 | 2,3 | 0 |
| IVB | 1-4 | 0-3 | 1 |

Tabla 5. Estadificación revisada de la ISCL/EORTC (2007).

| Estadio clínico | T | N | M | B |
|------------------------|----------|----------|----------|----------|
| IA | 1 | 0 | 0 | 0,1 |
| IB | 2 | 0 | 0 | 0,1 |
| IIA | 1,2 | 1,2 | 0 | 0,1 |
| IIB | 3 | 0-2 | 0 | 0,1 |
| IIIA | 4 | 0-2 | 0 | 0 |
| IIIB | 4 | 0-2 | 0 | 1 |
| IVA ₁ | 1-4 | 0-2 | 0 | 2 |
| IVA ₂ | 1-4 | 3 | 0 | 0-2 |
| IVB | 1-4 | 0-3 | 1 | 0-2 |

En cuanto a los linfomas no micosis fungoide/síndrome de Sézary, la estadificación resulta muy compleja debido a la heterogeneidad de este grupo de linfomas. Clásicamente se ha utilizado la clasificación de Ann Arbor (1971) que contempla la distribución anatómica y la presencia o ausencia de síntomas sistémicos. Esta

clasificación resulta poco útil en la mayoría de los linfomas cutáneos ya que la afectación múltiple equivale a un estadio IVD, lo cual implica realizar un tratamiento agresivo innecesario en un elevado número de pacientes.

Es por este motivo que se ha propuesto una clasificación TNM para linfomas cutáneos no micosis fungoide/síndrome de Sézary (47) que se detalla en la tabla 6.

Tabla 6. Propuesta de clasificación TNM para linfomas cutáneos no micosis fungoide/síndrome de Sézary (ISCL/EORTC).

| | |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T | <p>T1: Afectación cutánea única</p> <p>T1a: Lesión única < 5 cm</p> <p>T1b: Lesión única >5 cm</p> <p>T2: Afectación cutánea regional: múltiples lesiones limitadas a una región corporal o a 2 regiones corporales contiguas</p> <p>T2a: Toda la enfermedad se engloba en un área circular < 15 cm</p> <p>T2b: Toda la enfermedad se engloba en un área circular >15 cm y <30cm</p> <p>T2c: Toda la enfermedad se engloba en un área circular >30 cm</p> <p>T3: Afectación cutánea generalizada</p> <p>T3a: Lesiones múltiples que afectan 2 áreas corporales no contiguas</p> <p>T3b: Lesiones múltiples que afectan ≥ 3 regiones corporales</p> |
| N | <p>N0: Sin afectación clínica o histológica de ganglios linfáticos</p> <p>N1: Afectación de una región ganglionar periférica que drena un área de afectación cutánea actual o previa</p> <p>N2: Afectación de 2 o más regiones ganglionares periféricas o afectación de cualquier región linfática que no drena un área de afectación cutánea actual o previa</p> <p>N3: Afectación de ganglios linfáticos centrales</p> |
| M | <p>M0: Sin evidencia de enfermedad extracutánea no ganglionar</p> <p>M1: Evidencia de enfermedad extracutánea no ganglionar</p> |

La utilidad pronóstica de esta clasificación no ha sido validada de forma sistemática. Se ha mostrado que tiene utilidad pronóstica en los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes (53). En un estudio con más de 100 pacientes, la supervivencia específica de enfermedad fue de 93% para los estadios T1 y T2 y del 77% para el estadio T3. Aparte, la localización de las lesiones en cabeza y cuello y piernas confería un peor pronóstico (53). A priori, esta clasificación no resulta útil para determinados cuadros como la papulosis linfomatoide, que en muchas ocasiones presenta lesiones generalizadas (lo que equivaldría a un estadio T3) y sin embargo tienen un pronóstico excelente. La utilidad de esta clasificación reside en que permite documentar de una manera sencilla y rápida la extensión de la enfermedad. Esto resulta muy útil para estratificar a los pacientes que entran en un ensayo clínico y para monitorizar de una forma objetiva la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Para estadificar correctamente a los pacientes con linfoma cutáneo no MF/SS hay que realizar, aparte de una exploración física detallada, un estudio basal que incluye:

1. Analítica de sangre: hemograma; frotis; bioquímica general con pruebas de función hepática, LDH y beta-2 microglobulina, reordenamiento del gen del receptor de células T e inmunofenotipo.
2. Pruebas de imagen: en todos los pacientes con linfoma cutáneo de células T no micosis fungoide/síndrome de Sézary se recomienda realizar una TAC o PET. En el caso de no poder realizar una TAC, se puede sustituir por una resonancia magnética. Aunque en los pacientes con papulosis linfomatoide podría obviarse la prueba de imagen dado el excelente pronóstico de la enfermedad en la mayoría de los casos, la asociación con otros linfomas aconseja la realización de esta prueba de forma basal.

3. Biopsia de ganglio linfático: está indicada su realización si se objetiva algún ganglio mayor de 1,5 cm, firme, irregular o adherido. Se recomienda realizar estudio histológico, citometría de flujo y reordenamiento del gen del receptor de células T.
4. Biopsia de médula ósea: está indicada en los casos de linfoma con comportamiento intermedio o agresivo y cuando existe una alteración de las series en sangre periférica que no esté justificada por una causa conocida.

3.6. Evolución y Pronóstico

La clasificación de la OMS/EORTC distingue 2 grandes grupos dentro de los LCCT en base a su pronóstico: linfomas de curso indolente y linfomas de curso agresivo. En la tabla 7 se detallan la frecuencia y la supervivencia específica de la enfermedad a los 5 años para cada tipo de linfoma basado en un registro de casi 1500 casos (1).

Tabla 7. Frecuencia relativa y supervivencia específica de enfermedad a los 5 años de linfomas cutáneos de células T.

| Linfoma cutáneo de células T (OMS/EORTC - 2005) | Número de casos | Frecuencia (%) | Supervivencia a los 5 años (%) |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| Curso indolente | | | |
| ▪ Miosis fungoide clásica | 800 | 54.2 | 88 |
| ▪ Miosis fungoide foliculotropa | 86 | 5.9 | 80 |
| ▪ Reticulosis pagetoide | 14 | 0.9 | 100 |
| ▪ Piel laxa granulomatosa | 4 | 0.3 | 100 |
| ▪ Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes | 146 | 9.9 | 95 |
| ▪ Papulosis linfomatoide | 236 | 16 | 100 |
| ▪ Linfoma subcutáneo de células T, tipo paniculítico | 18 | 1.2 | 82 |
| ▪ Linfoma cutáneo primario de célula T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4+ | 39 | 2.6 | 75 |
| Curso agresivo | | | |
| ▪ Síndrome de Sézary | 52 | 3.5 | 24 |
| ▪ Linfoma de células T/NK, tipo nasal | 7 | 0.5 | NA |
| ▪ Linfoma cutáneo agresivo epidermotropo CD8+ | 14 | 0.9 | 18 |
| ▪ Linfoma de células T γ/δ | 13 | 0.9 | NA |
| ▪ Linfoma de células T periférico, no especificado | 47 | 3.2 | 16 |

NA: no se alcanza valor.

Miosis fungoide

El pronóstico de los pacientes con miosis fungoide está condicionado por la edad y el grado de afectación cutánea al diagnóstico (T) así como por la presencia de enfermedad extracutánea (10) (tabla 8).

Tabla 8. Factores pronósticos independientes de supervivencia en pacientes con micosis fungoide y síndrome de Sézary (525 pacientes).

| Factor pronóstico | Número de pacientes (n) | Supervivencia a los 5 años (%) |
|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|
| Edad | | |
| ▪ <57 | 261 | 80 |
| ▪ ≥ 57 años | 264 | 56 |
| Clasificación T | | |
| ▪ T1 | 159 | 97 |
| ▪ T2 | 192 | 72 |
| ▪ T3 | 96 | 40 |
| ▪ T4 | 78 | 41 |

La supervivencia específica de enfermedad a los 10 años es del 97-98% para los pacientes con enfermedad en manchas o placas que afecta a menos del 10% de la superficie corporal, del 83% para aquellos con enfermedad en manchas o placas generalizada (afecta a más del 10% de la superficie corporal), del 42% con enfermedad tumoral y del 20% para aquellos con afectación ganglionar confirmada histológicamente (10). En algunos estudios se ha demostrado que las curvas de supervivencia para el estadio T3 (tumor) son similares e incluso más desfavorables que para el estadio T4 (eritrodermia). Estos hallazgos requieren un análisis exhaustivo sobre otros factores pronósticos que pudieran estar influenciando estos resultados tales como la afectación ganglionar o sanguínea o la transformación de la MF. Por este motivo, hasta que no se presenten estudios donde los pacientes con afectación cutánea (T) tengan similar grado de afectación ganglionar (N) y de sangre periférica (B) que permita realizar comparaciones sin sesgos, la ISCL/EORTC ha decidido no modificar estos parámetros de estadificación.

Otra variable que ha demostrado, al menos en un estudio, su valor pronóstico independiente tanto en la progresión como en la supervivencia específica de la enfermedad es la eosinofilia en sangre periférica al diagnóstico (54).

Variantes de micosis fungoide

De los subtipos de micosis fungoide, solo la forma foliculotropa ha demostrado presentar un peor pronóstico comparada con la afectación en placas, con una supervivencia específica de la enfermedad a los 5 años del 70-80% (3), (4), (55). No obstante, en una serie de 20 pacientes de nuestro país, la mayoría mostró una enfermedad lentamente progresiva (5). Esta discordancia puede ser debida a un sesgo de selección en centros de referencia donde las formas más incipientes o indolentes no llegan a evaluarse.

Síndrome de Sézary

El pronóstico de estos pacientes es generalmente pobre con una mediana de supervivencia de 2-4 años. La principal causa de fallecimiento son las infecciones oportunistas por la inmunosupresión (56).

Linfoma/leucemia de células T del adulto

El pronóstico depende del subtipo clínico siendo la supervivencia muy baja (alrededor de 1 año) en las formas agudas y mayor en las formas crónicas aunque estas últimas pueden sufrir una transformación de curso clínico agresivo (57).

Trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30 positivos

Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes

El pronóstico es generalmente favorable, con una supervivencia específica de la enfermedad superior al 90% a los 10 años. La afectación cutánea multifocal así como la

afectación ganglionar regional o el subtipo histológico (anaplásico versus no anaplásico) no empeoran el pronóstico (18).

Papulosis linfomatoide

El pronóstico suele ser muy favorable. En una serie de más de 100 pacientes, solo un 2% falleció por enfermedad sistémica tras una mediana de seguimiento de 77 meses (18). El desarrollo de otro linfoma asociado es variable según las series (4-18%) (58) y suele aparecer varios años después (generalmente más de 10 años) tras el diagnóstico de papulosis linfomatoide. Como factores de riesgo para el desarrollo de un segundo linfoma se han implicado la infección por el virus de Epstein-Barr y el sexo (mayor riesgo en varones) (58).

Linfoma subcutáneo de células T, tipo paniculítico

Los pacientes con linfoma subcutáneo de células T, tipo paniculítico, que no tiene el fenotipo γ/δ presentan un pronóstico favorable con una supervivencia específica de la enfermedad a los 5 años del 85% (20). La mayoría de los fallecimientos se producen por complicaciones del síndrome hemofagocítico, lo cual ocurre en menos del 20% de los pacientes en la mayor serie documentada con 63 pacientes (20).

Linfoma de células T/NK extraganglionar, tipo nasal

Se trata de un tumor muy agresivo con una mediana de supervivencia inferior a 12 meses (41,59-61). La afectación extracutánea al diagnóstico condiciona un peor pronóstico con una mediana de supervivencia de solo 5 meses (61).

Linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotrofo CD8+

Se trata de un subtipo agresivo con frecuente diseminación visceral con una supervivencia media de 3 años (62).

Linfoma cutáneo de células T γ/δ

A pesar de realizar un tratamiento agresivo con poliquimioterapia, la mayoría fallecen por diseminación visceral o síndrome hemofagocítico. La supervivencia global a los 2 y 5 años es del 31% y 11%, respectivamente (20).

Linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 +

Suele presentar un buen pronóstico, sobre todo los casos con lesiones únicas o localizadas (23, 63). La supervivencia a los 5 años varía entre el 60-80% según las series (25, 26, 64).

Linfoma cutáneo primario de células T periférico (no especificado)

El pronóstico es generalmente muy pobre con una supervivencia a los 5 años inferior al 20% (13, 24-26). No se han descrito diferencias significativas entre los casos con lesiones únicas o localizadas y los que presentan lesiones generalizadas.

3.7. Tratamiento

Existen múltiples opciones terapéuticas en el manejo de los LCCT. La elección del tratamiento debe basarse principalmente en el diagnóstico según la clasificación conjunta OMS-EORTC de 2005 u OMS de 2008 y el estadio clínico, pero también deben considerarse otros factores como la accesibilidad a los tratamientos, la edad, el estado general del paciente y el coste-beneficio de cada tratamiento. Además, el abordaje debe ser multidisciplinar, entre dermatólogos, hemato-oncólogos y radioterapeutas. Debido a la escasa incidencia de la enfermedad, resulta difícil evaluar el impacto de un tratamiento sobre la evolución de la enfermedad. En casos refractarios se recomienda la inclusión en ensayos clínicos (65-68).

El tratamiento de la micosis fungoide/síndrome de Sézary consiste en terapias dirigidas a la piel, en fármacos sistémicos e incluso el trasplante alogénico de células precursoras en algunos casos de micosis fungoide en estadio avanzado y en el síndrome de Sézary refractario (69). En algunos casos la simple observación es una estrategia válida, especialmente en aquellos pacientes con escasas lesiones asintomáticas o poco sintomáticas o en aquellos que debido a la edad o a determinadas enfermedades concomitantes no esté indicado realizar un tratamiento específico (65-68).

- Terapias dirigidas a la piel: su acción es exclusiva sobre la población neoplásica a nivel cutáneo. Estos tipos de tratamientos están recomendados en las fases precoces de la micosis fungoide. En los estadios avanzados se emplea en combinación con otras terapias. Las terapias dirigidas a la piel incluyen corticoides tópicos, fototerapia tipo PUVA (psoraleno y ultravioleta A) o UVB de banda estrecha, agentes alquilantes tópicos como mostaza nitrogenada (mecloretamina) y carmustina, bexaroteno tópico y radioterapia (local e irradiación corporal total) (65-68).

Existen otras modalidades de tratamiento dirigidas a la piel, con escasa experiencia y poca evidencia disponible al respecto como terapia fotodinámica, láser excímer monocromático con longitud de onda de 308 nm e imiquimod.

- Terapias sistémicas: retinoides orales (bexaroteno), interferon alfa, denileukin diftotox, quimioterapia en monoterapia como metotrexato y gemcitabina, o poliquimioterapia clásica tipo CHOP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona) con o sin doxorubicina; inhibidores de histona desacetilasa como vorinostat y belinostat; y anticuerpos monoclonales como alemtuzumab y zanolimumab (65-68, 70).

- Otros: fotoféresis extracorpórea. Se ha descrito su efectividad en casos de micosis fungoide eritrodérmica y síndrome de Sézary (65-68).

En el grupo de los trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30 positivos, para el linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes, que generalmente se presenta como una lesión solitaria o tumores localizados, el tratamiento de primera línea es la radioterapia o la extirpación quirúrgica. En el caso de lesiones múltiples, se puede optar por radioterapia o metotrexato en bajas dosis. En la papulosis linfomatoide, al tratarse de lesiones que tienden a involucionar espontáneamente y debido a que ninguno de los tratamientos disponibles modifica el curso de la enfermedad, en muchos de los casos se mantiene una actitud expectante. Para los pacientes con múltiples lesiones persistentes, el tratamiento más eficaz es el metotrexato en bajas dosis. Otras alternativas son la fototerapia y la quimioterapia tópica. La poli quimioterapia sólo está indicada en los pacientes con enfermedad extracutánea o en los casos raros de enfermedad cutánea rápidamente progresiva (1, 67)

El resto de LCCT que no pertenecen a las categorías MF/SS o trastornos linfoproliferativos CD30+, a excepción de los linfomas de curso indolente, requieren tratamiento con poli quimioterapia sistémica e incluso trasplante alogénico de médula ósea (1).

En el caso de los linfomas cutáneos primarios de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 +, al tratarse generalmente de lesiones únicas y de curso indolente, el tratamiento suele ser con radioterapia o cirugía.

En general existe mucha controversia en el manejo de los pacientes con LCCT en estadios avanzados y no existen estudios comparativos entre las distintas terapias por lo que el tratamiento ha de individualizarse.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

El Hospital General Universitario Gregorio Marañón es el centro de referencia para el Área 1 de atención especializada, un área administrativa con una población bien definida localizada en la comunidad de Madrid. Todos los casos que se valoraban en centros adscritos al área sanitaria 1 (Hospital Virgen de la Torre y Centros de Especialidades) se remitían a este hospital, al menos, hasta febrero de 2008 cuando comenzaron a funcionar el Hospital Infanta Leonor y el Hospital del Sureste.

4.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, mediante revisión de historias clínicas, en los pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo de células T, atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

4.2 Sujetos del estudio

A partir del registro del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón se obtuvo el listado de los casos de linfoma cutáneo primario diagnosticados entre enero de 2000 y junio de 2010 únicamente en mayores de 16 años. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que cumplían con los criterios clínicos, histológicos, inmunofenotípicos y genotípicos para el diagnóstico de linfoma cutáneo de células T, según la clasificación de la OMS/EORTC de 2005 para los linfomas cutáneos primarios.

4.3 Variables de estudio

En todos los casos se revisó la historia clínica de los pacientes y se recogieron los siguientes datos:

- Demográficos: sexo, edad al diagnóstico.

- Clínicos y de laboratorio: diagnóstico clínico e histológico previo, tipo de lesiones, número de biopsias, datos histológicos, inmunohistoquímicos y genotípicos, analítica sanguínea (hemograma, velocidad de sedimentación globular [VSG], LDH, beta-2 microglobulina), estadio al diagnóstico, evolución y tipo de tratamiento.

Se tipificaron los diferentes subtipos de linfomas cutáneos de células T según la clasificación conjunta de la OMS/EORTC.

La estadificación del grupo micosis fungoide/síndrome de Sézary se realizó según la estadificación revisada de la ISCL y el Grupo de Trabajo de la EORTC de 2007, y la de los subtipos no micosis fungoide/síndrome de Sézary según la propuesta de clasificación TNM de la ISCL/EORTC de 2007.

4.4 Análisis estadístico

El cálculo de la tasa de incidencia se realizó teniendo en cuenta únicamente el periodo comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2007 (periodo en el que no funcionaban el Hospital Infanta Leonor y el Hospital del Sureste). El número de personas-año, mayores de 16 años, se obtuvo de la base de datos del Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid. Para comparar las tasas de incidencia se utilizó el programa Epidat 3.1.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 15.0. Las variables categóricas se presentan como número con porcentaje y las variables continuas como media, mediana y rango. La comparación de variables categóricas y continuas se realizó utilizando la prueba de Chi-cuadrado y la prueba de Mann-Whitney, respectivamente.

El cálculo de la supervivencia se realizó mediante las curvas de Kaplan-Meier.

5. RESULTADOS

5.1. Clasificación

Todos los casos de nuestra serie pudieron ser adecuadamente catalogados siguiendo la clasificación conjunta de la OMS/EORTC cuyos resultados se resumen en la tabla 9. La MF constituye el grupo más numeroso con casi dos tercios de todos los casos, seguido de los trastornos linfoproliferativos CD30+ con cerca del 20% de los casos.

Tabla 9. Frecuencias relativas de los linfomas cutáneos primarios de células T diagnosticados en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (2000-2010).

| Clasificación OMS-EORTC 2005 | Número de casos (%) | Mediana de edad al diagnóstico (rango) | Sexo | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------|---------------|---------------|
| | | | ♂ | ♀ |
| Micosis fungoide clásica | 34 (64,2) | 49,2 (22,4 – 83,3) | 20 (55,6%) | 16 (44,4%) |
| Micosis fungoide foliculotropa | 2 (3,8) | | | |
| Síndrome de Sézary | 1 (1,9) | 75,5 | 1 | 0 |
| <i>Trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30 positivos</i> | | | | |
| Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes | 4 (7,5) | 73,4 (65,1-80,6) | 1 (25%) | 3 (75%) |
| Papulosis linfomatoide | 6 (11,3) | 43,5 (26,8-71,1) | 5 (83,3%) | 1 (16,7%) |
| Linfoma subcutáneo de células T, tipo paniculítico | 1 (1,9) | 16,7 | 0 | 1 |
| <i>Linfoma cutáneo primario de células T agresivo epidermotropo CD8+ (provisional)</i> | 1 (1,9) | 39,3 | 1 | 0 |
| <i>Linfoma cutáneo de células T γ/δ (provisional)</i> | 1 (1,9) | 70,7 | 0 | 1 |
| <i>Linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 + (provisional)</i> | 3 (5,6) | 63,3 (57,1-66,1) | 1 (33,3%) | 2 (66,7%) |
| Total | 53 (100) | 51,6 (16,71-83,3) | 29 (54,7%) | 24 (45,3%) |

5.2. Epidemiología

Entre enero de 2000 y junio de 2010 se diagnosticaron 53 pacientes que cumplían criterios clínicos e histológicos de LCCT. Más de la mitad de los casos (54,7%) se diagnosticaron entre 2002 y 2005.

Teniendo en cuenta el periodo comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2007 (cuando el Hospital General Universitario Gregorio Marañón era el único centro de referencia del Área Sanitaria 1), la tasa de incidencia para todos los LCCT fue de 0,82 casos/100,000 habitantes y año, y para la micosis fungoide de 0,57 casos/100,000 habitantes y año.

En la figura 1 se observa la evolución de la incidencia de los LCCT en general y de la micosis fungoide en particular. Para los LCCT se observó un incremento significativo de la incidencia del periodo 2000-2001 (0,36 casos/100,000 habitantes y año) al periodo 2002-2003 (1,22 casos/100,000 habitantes y año) ($p=0,033$). Para la micosis fungoide se evidenció un incremento significativo de la incidencia del periodo 2000-2001 (0,18 casos/100,000 habitantes y año) a los periodos 2002-2003 y 2004-2005 (0,9 casos/100,000 habitantes y año) ($p=0,035$).

La mediana de edad al diagnóstico para todos los casos de LCCT fue de 51,6 años.

La micosis fungoide representa el 64% de todos los casos. La mediana de edad al diagnóstico para la micosis fungoide y sus variantes fue de 49 años y la proporción de hombres a mujeres fue de 5:4. Solo registramos 2 casos de variante de micosis fungoide (micosis fungoide foliculotropa).

El segundo grupo en frecuencia es el de los trastornos linfoproliferativos CD30+ con cerca del 20% de los casos, siendo la mayoría papulosis linfomatoide (6/10). Para todo

el grupo, la mediana de edad al diagnóstico fue de 58 años y la proporción de hombres a mujeres fue de 3:2. Sin embargo, la proporción de hombres a mujeres para la papulosis linfomatoide fue de 5:1.

El tercer grupo en frecuencia corresponde a la entidad provisional de linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 + con un 5% de los casos.

En nuestra serie no diagnosticamos otras variantes raras de micosis fungoide como la reticulosis pagetoide ni la piel laxa granulomatosa ni tampoco tenemos ningún caso de linfoma/leucemia T del adulto, linfoma NK tipo nasal, ni linfoma T periférico no especificado.

Del resto de subtipos se diagnosticó un caso de cada uno.

5.3. Características clínicas

Las principales características clínicas de los pacientes con linfoma cutáneo de células T al momento del diagnóstico se resumen en las tablas 10 y 11. Los pacientes con micosis fungoide clásica presentaron en la mayoría de los casos lesiones en placa (cerca del 70%) (figura 2). Al diagnóstico, 7 pacientes presentaron lesión única (19%), de los que se tiene datos del seguimiento, 3 de ellos desarrollaron posteriormente otras lesiones y sólo 3 de ellos pueden ser clasificados como micosis fungoide solitaria. La combinación de manchas y placas, y placas y tumores (figura 3) se presentó en un 5,6% de los casos, respectivamente. Solo un paciente presentó pápulas y más del 15% solo manchas. La mediana del tiempo de evolución hasta el diagnóstico fue de 35 meses. Ningún paciente presentó afectación ganglionar ni visceral al diagnóstico. De los 2 pacientes con micosis fungoide foliculotropa, solo uno de ellos presentó lesiones típicas acneiformes en la cara

(figura 4) que, aparte, se acompañaban de lesiones en placas en el tronco y las extremidades. El otro paciente presentaba eritema y descamación en la región occipital sin alopecia y eritema y alopecia en una axila.

El paciente con síndrome de Sézary presentaba un cuadro de eritrodermia no filiada de 6 meses de evolución, posteriormente desarrolló afectación ganglionar con elevada carga tumoral en sangre periférica.

En cuanto a los trastornos linfoproliferativos CD30+, la mayoría de los pacientes presentaron pápulas y lesión única en 3 casos que correspondían a linfoma anaplásico de células grande. La mediana del tiempo de evolución hasta el diagnóstico fue de 8 meses. Ninguno de los pacientes presentó afectación ganglionar ni visceral al diagnóstico.

La paciente con linfoma subcutáneo de células T, tipo paniculítico, presentó un nódulo único en el abdomen de 5 meses de evolución. Los pacientes con linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 + presentaron lesión única en la zona de cabeza y cuello en 2 casos y lesiones múltiples en cabeza y extremidades en otro caso. El tiempo de evolución fue inferior a 1 año en 2 casos y de 3 años en el otro.

Los dos pacientes con linfomas agresivos (linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+ y linfoma cutáneo de células T γ/δ) presentaron lesiones únicas de gran tamaño (más de 2 cm) localizadas en extremidades (ambos en miembro superior), sin sintomatología sistémica acompañante al momento del diagnóstico (figuras 5 y 6). El tiempo de evolución hasta el diagnóstico fue superior a 1 año.

Tabla 10. Características clínicas de los pacientes con micosis fungoide y sus variantes al diagnóstico.

| | Micosis fungoide (n=36) |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mediana de edad al diagnóstico (rango) | 49,2 (22,4-83,3) |
| Proporción ♂:♀ | 5:4 |
| Mediana del tiempo de evolución (meses) al diagnóstico (rango) | 34,9 (5,2-210,4) |
| Tipo de lesiones: n (porcentaje) | Manchas: 6 (16,6) Placas: 25 (69,4) Manchas y placas: 2 (5,6) Placas y tumores: 2 (5,6) Pápula: 1 (2,8) |
| Lesión única: n (porcentaje) | 7 (19,4) |
| Estadio al diagnóstico: n (porcentaje) | Inicial (IA-IIA): en 34 (94,5) Avanzado (IIB-IVB): en 2 (5,5) |
| Pruebas de laboratorio | |
| Mediana (rango) | |
| Recuento de linfocitos | 2150 (100-7200) |
| Recuento de eosinófilos | 200 (0-650) |
| LDH | 234 (100-384) |
| Beta 2 microglobulina | 1,5 (1,1-4,3) |
| Mediana de seguimiento en meses (rango) | 56,3 (7,2-214,3) |

Tabla 11. Características clínicas de los pacientes con linfoma cutáneo de células T no micosis fungoide al diagnóstico.

| | Síndrome de Sézary | Trastornos linfoproliferativos CD30+ | Linfoma subcutáneo de células T, tipo paniculítico | Linfoma cutáneo primario de células T agresivo epidermotropo CD8+ | Linfoma cutáneo de células T γ/δ | Linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 + |
|---------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Casos (n) | 1 | 10 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| Edad al diagnóstico | 72,5 | Mediana de 58 (26,82-80,6) | 16,7 | 39,3 | 70,7 | Media de 60,1 (57,1-66,13) |
| Sexo | ♂ | ♂:♀ 3:2 | ♀ | ♂ | ♀ | ♂:♀ 1:2 |
| Tiempo de evolución al diagnóstico (meses) | 6,7 | Mediana de 8,2 (1,2-292) | 5,4 | 50,4 | 17,8 | Media de 18,1 (7,67-37,23) |
| Tipo de lesiones | Eritrodermia | Pápulas en 6 (60%) Nódulos en 4 (40%) | Nódulo en abdomen y adenopatía inguinal | Placa-nódulo único en brazo | Nódulo único en brazo | Lesiones únicas en 2 (nódulo en cabeza y placa en cuello) y pápulas en cabeza y extremidades |
| Lesión única | No | Sí en 3 (30%) | Sí | Sí | Sí | Sí en 2/3 |
| Estadio al diagnóstico | T4N0M0 (IIIA) | T1N0M0 (30%) T2N0M0 (50%) T3N0M0 (20%) | T1N1M0 | T1N0M0 | T1N0M0 | T1N0M0 (2 pacientes) T3N0M0 (1 paciente) |
| Tiempo de seguimiento en meses (mediana) | 43 | 35,5 (6,3-144,1) | 38 | 37 | 14 | 24 |

5.4. Diagnóstico

El diagnóstico de LCCT requirió una media de 1,8 biopsias para todos los LCCT y una media de 2 biopsias para la micosis fungoide y sus variantes (tabla 12). Es significativo que para llegar al diagnóstico de los 2 tipos de linfomas más agresivos de nuestra serie (linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+ y linfoma cutáneo de células T γ/δ) se necesitaran 3 y 4 biopsias, respectivamente.

El 71,7%% de los pacientes (38/53) tenían otro diagnóstico clínico previo, siendo los más frecuentes la dermatitis y la parapsoriasis en los casos de micosis fungoide (tabla 13). En la tabla 14 se describen los diagnósticos clínicos previos más frecuentes de los trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30 positivos. En el caso del linfoma subcutáneo de células T, tipo paniculítico, el diagnóstico clínico previo fue de quiste o absceso. En el linfoma cutáneo de células T γ/δ la sospecha clínica fue de lupus cutáneo. En dos de los casos de linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 + el diagnóstico clínico previo fue de granuloma facial y quiste o absceso.

También el 35,8% (19/53) de los pacientes tenía otro diagnóstico histológico, siendo los más frecuentes el eccema, la dermatitis crónica inespecífica y la parapsoriasis en los pacientes con micosis fungoide (tabla 15). Uno de los pacientes con micosis fungoide foliculotropa fue inicialmente evaluado por especialistas de Oncología Médica y se diagnosticó de linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 +, que posteriormente, tras reevaluación del caso y revisión de las preparaciones histológicas se llegó al diagnóstico correcto.

Dos de los casos de papulosis linfomatoide tuvieron una biopsia previa de dermatitis crónica inespecífica.

Las entidades provisionales, según la clasificación conjunta de la OMS-EORTC, fueron diagnosticadas inicialmente de linfoma cutáneo primario de células T periférico, no especificado.

Tabla 12. Número de biopsias requeridas para llegar al diagnóstico de los distintos tipos de linfomas cutáneos primarios de células T.

| Clasificación OMS-EORTC 2005 | Media del número de biopsias (rango) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Micosis fungoide clásica y variantes | 2 (1-5) |
| Síndrome de Sézary | 1 |
| Trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30 positivos | |
| Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes | 1 |
| Papulosis linfomatoide | 1,3 (1-2) |
| Linfoma de células T paniculítico | 1 |
| <i>Linfoma cutáneo primario de células T agresivo epidermotropo CD8+ (provisional)</i> | 3 |
| <i>Linfoma cutáneo de células T γ/δ (provisional)</i> | 4 |
| <i>Linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 + (provisional)</i> | 1,3 (1-2) |
| Total | 1,8 (1-5) |

Tabla 13. Diagnósticos clínicos previos al diagnóstico de micosis fungoide.

| Diagnóstico clínico previo | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------|
| Eccema o dermatitis atópica | 20 | 66,7 |
| Parapsoriasis | 2 | 6,7 |
| Psoriasis | 1 | 3,3 |
| Dermatofitosis | 2 | 6,7 |
| Dermatosis purpúrica pigmentaria | 1 | 3,3 |
| Exantema fijo medicamentoso | 1 | 3,3 |
| Lupus | 1 | 3,3 |
| Pitiriasis liquenoide | 1 | 3,3 |
| Urticaria | 1 | 3,3 |
| Total | 30 | 100 |

Tabla 14. Diagnósticos clínicos previos al diagnóstico de trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30 positivos

| Diagnóstico clínico previo | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------|
| Eccema o dermatitis atópica | 1 | 25 |
| Pitiriasis liquenoide | 1 | 25 |
| Prurigo | 1 | 25 |
| Quiste o absceso | 1 | 25 |
| Total | 4 | 100 |

Tabla 15. Diagnósticos histológicos previos al diagnóstico de micosis fungoide

| Diagnóstico histológico previo | Frecuencia | Porcentaje |
|-------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Eccema | 4 | 23,5 |
| Proceso inflamatorio crónico inespecífico | 4 | 23,5 |
| Linfoma cutáneo de células T a filiar | 3 | 17,6 |
| Parapsoriasis | 3 | 17,6 |
| Pitiriasis liquenoide | 1 | 5,9 |
| Púrpura pigmentaria crónica | 1 | 5,9 |
| Urticaria | 1 | 5,9 |
| Total | 17 | 100 |

5.5. Estadificación

La gran mayoría de los pacientes con MF (94,5%) tenían enfermedad inicial al diagnóstico (estadios IA-IIA) (tabla 10). El paciente con síndrome de Sézary se diagnosticó en un estadio IIIA.

Los pacientes con trastornos linfoproliferativos CD30+ presentaban lesiones únicas o regionales en la mayoría de los casos (30% T1 y 50% T2) (tabla 11). La paciente con linfoma subcutáneo de células T, tipo paniculítico, presentó un nódulo único en abdomen (T1). Los pacientes con linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 + presentaban lesiones únicas al diagnóstico en el 66% (T1) y generalizadas en el 33% (T3). Los pacientes con linfomas agresivos (linfoma cutáneo primario de células T γ/δ y linfoma cutáneo primario de células T agresivo epidermotropo CD8+) presentaban lesiones localizadas al diagnóstico (T1).

5.6. Evolución

La evolución de los pacientes con linfoma cutáneo de células T se resume en las tablas 16 y 17.

Tabla 16. Evolución de los pacientes con micosis fungoide.

| Evolución | Casos (n) | Porcentaje |
|-------------------------------------------------|------------------|-------------------|
| Vive sin enfermedad | 9 | 25 |
| Vive con enfermedad estable o no evolucionada | 18 | 50 |
| Vive con enfermedad evolucionada o transformada | 3 | 8,3 |
| Fallece por la enfermedad | 1 | 2,8 |
| Fallece por otras causas | 1 | 2,8 |
| Se desconoce | 4 | 11,1 |
| Total | 36 | 100 |

De los 9 pacientes con micosis fungoide que viven sin enfermedad, 3 de ellos presentaron lesión única al diagnóstico.

El único paciente con micosis fungoide que fallece era un paciente de 52 años, que llevaba dos años de evolución con placas y posterior aparición de nódulo perianal (IIB), y tras 7,3 años de seguimiento, se transforma a un linfoma de células grandes tipo T y fallece en un estadio IVB con afectación cutánea generalizada, afectación extracutánea ganglionar y extraganglionar (mastoides y región supraciliar).

El único paciente con síndrome de Sézary registrado durante este periodo era un varón de 72 años que debutó con un cuadro de eritrodermia (estadio IIIA), llevaba 6 meses de evolución antes de realizarse el diagnóstico y finalmente falleció por la enfermedad tras 3 años y medio de seguimiento.

Tabla 17. Evolución de los pacientes con linfoma cutáneo de células T no micosis fungoide/síndrome de Sézary.

| Evolución | Trastornos linfoproliferativos CD30+ (n) | Linfoma de células T paniculítico (n) | Linfoma cutáneo primario de células T agresivo epidermotropo CD8+ (n) | Linfoma cutáneo de células T γ/δ (n) | Linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 + (n) |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Vive sin enfermedad | + (6) | + (1) | | | + (2) |
| Vive con enfermedad estable o no evolucionada | | | | | + (1) |
| Vive con enfermedad evolucionada o transformada | + (3) | | | | |
| Fallece por la enfermedad | + (1) | | + (1) | + (1) | |

El paciente con trastorno linfoproliferativo cutáneo primario CD30 positivo que fallece fue un paciente diagnosticado de papulosis linfomatoide a los 35 años de edad, que tras 12 años de seguimiento desarrolló un linfoma anaplásico de célula grande ALK1 negativo.

La paciente con linfoma cutáneo primario de células T γ/δ evolucionó hacia lesiones generalizadas, estadio T3, sin afectación extracutánea cuando fallece.

El paciente con linfoma cutáneo primario de células T agresivo epidermotropo CD8+, también evolucionó hacia lesiones generalizadas (T3), pero presentó además afectación extracutánea no ganlionar (intraorbitaria, meníngea y testicular).

5.7. Supervivencia

Debido al tamaño de la muestra, sólo se pudo realizar el análisis de supervivencia en el grupo de micosis fungoide.

Para la micosis fungoide y sus variantes la supervivencia fue del 100% a los 5 años y del 93% a los 10 años (figura 7).

Incluyendo al único paciente con síndrome de Sézary que falleció, obtuvimos una supervivencia del 95% a los 5 años y del 88% a los 10 años (figura 8).

5.8. Pronóstico

En cuanto al pronóstico desfavorable de la micosis fungoide (enfermedad avanzada), las variables que se asociaron estadísticamente con el pronóstico fueron el estadio y el grado de afectación cutánea al diagnóstico ($p=0,01$ para ambas) y el número de tratamientos realizados ($p=0,02$). Observamos una tendencia hacia la significación estadística para la edad superior a 60 años ($p=0,06$).

Sin embargo, no observamos asociación estadísticamente significativa con el tiempo de evolución de la enfermedad hasta el diagnóstico ($p=0,55$), respuesta completa al primer tratamiento ($p=0,6$), monoclonalidad del receptor de células T en piel y sangre periférica al diagnóstico ($p=1$ y $p=0,53$ respectivamente). Tampoco encontramos significación estadística con los niveles sanguíneos de $\beta 2$ -microglobulina, LDH, VSG, eosinofilia y ni con la presencia de células CD30+ en piel.

5.9. Tratamiento

En la tabla 18 se resumen los tratamientos realizados de forma global (a lo largo de la enfermedad) por los pacientes con micosis fungoide. La mayor parte recibió tratamiento con fototerapia (más del 75%) y corticoides tópicos (cerca del 70%) en algún momento de la evolución de su enfermedad. El tratamiento con bexaroteno oral se realizó en la mayoría de los casos (3/4) en combinación con la fototerapia. El caso donde se administró poliquimioterapia se trataba de un paciente que debutó con una micosis fungoide en fase tumoral y posteriormente presentó una transformación a un linfoma de células grandes tipo T. Cabe destacar que hasta en el 30% de los casos (11 pacientes), en algún momento, no se realizó ningún tipo de terapia, únicamente observación.

Cuando se valoró la respuesta al primer tratamiento realizado, excluyendo a los pacientes que optaron por observación, se encontró una respuesta completa en el 65,5% de los casos (19/29).

El único paciente con síndrome de Sézary recibió de tratamiento con PUVA, bexaroteno oral, interferón alfa, fotoféresis extracorpórea, poliquimioterapia y vorinostat.

Tabla 18. Tratamientos realizados en pacientes con micosis fungoide y sus variantes.

| Tratamiento | Número de pacientes | Porcentaje de pacientes |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Acitretino | 1 | 2,8 |
| Bexaroteno <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oral ▪ Tópico | 1 8 | 2,8 22,2 |
| Corticoides tópicos | 25 | 69,4 |
| Escisión | 1 | 2,8 |
| Fototerapia <ul style="list-style-type: none"> ▪ PUVA ▪ UVA ▪ UVB banda ancha ▪ UVB banda estrecha | 13 1 2 12 | 36,1 2,8 5,6 33,3 |
| Interferón alfa <ul style="list-style-type: none"> ▪ Intralesional ▪ Subcutáneo | 1 4 | 2,8 11,1 |
| Quimioterapia <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mostaza nitrogenada tópica ▪ Metotrexato ▪ Poliquimioterapia | 2 3 1 | 5,6 8,3 5,6 |
| Radioterapia <ul style="list-style-type: none"> ▪ Irradiación corporal total ▪ Radioterapia localizada | 2 5 | 5,6 13,9 |
| Terapia fotodinámica | 1 | 2,8 |
| Otros <ul style="list-style-type: none"> ▪ PUVA/UVB + bexaroteno oral | 3 | 8,3 |

Cuando se evaluaron diferentes variables que pudieran condicionar la respuesta completa al primer tratamiento, no se observó asociación estadísticamente significativa con una edad menor de 40 años, el estadio al diagnóstico, la presencia de lesión única ni el tipo de lesión (mancha versus placa).

En la tabla 19 se resumen los tratamientos realizados por los pacientes con trastornos linfoproliferativos CD30 positivos.

Tabla 19. Tratamientos realizados en pacientes con trastornos linfoproliferativos CD30+.

| Tratamiento | Número de pacientes | Porcentaje de pacientes |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Bexaroteno oral | 2 | 20 |
| Denileukin diftitox | 1 | 10 |
| Escisión | 2 | 20 |
| Fototerapia <ul style="list-style-type: none"> ▪ PUVA ▪ UVB banda estrecha | 1 2 | 10 20 |
| Quimioterapia <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metotrexato ▪ Poliquimioterapia | 2 2 | 20 20 |
| Radioterapia localizada | 4 | 40 |

Los pacientes con papulosis linfomatoide se trataron fundamentalmente con fototerapia o metotrexato mientras que en el caso del linfoma anaplásico de células grandes, sobre todo con lesiones únicas, el tratamiento de elección fue la cirugía o la radioterapia.

La paciente con linfoma subcutáneo de células T, tipo paniculítico, recibió tratamiento con poliquimioterapia y posterior trasplante de médula ósea.

Dos de nuestros pacientes con linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 positivo que presentaban lesión única fueron tratados mediante escisión quirúrgica y el que presentaba lesiones múltiples mediante fototerapia con PUVA.

El paciente con linfoma cutáneo primario de células T agresivo epidermotropo CD8+ fue tratado con PUVA, bexaroteno oral y poliquimioterapia.

La paciente con linfoma cutáneo primario de células T γ/δ fue tratada con poliquimioterapia y posterior trasplante de médula ósea.

6. DISCUSIÓN

6.1. Clasificación

La clasificación conjunta de la OMS/EORTC ha mostrado ser una herramienta útil para el diagnóstico de los LCCT. En diferentes series norteamericanas y europeas se ha comprobado su aplicación en la práctica clínica para subclasificar el grupo heterogéneo de LCCT no MF/SS (tabla 20) (1, 71-76). En nuestra serie, todos los pacientes pudieron ser adecuadamente diagnosticados siguiendo dicha clasificación y un 9,4% de los mismos pertenecían a algunas entidades catalogadas como provisionales en la clasificación de la OMS/EORTC (linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+, linfoma cutáneo de células T γ/δ , linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 +). Sin embargo, estos linfomas presentan unas características clínico-histológicas bien definidas, motivo por el que el linfoma cutáneo primario de células T γ/δ ha sido recientemente incorporado en la clasificación de la OMS de 2008 (2). Además, Nofal y colaboradores han propuesto recientemente criterios diagnósticos para el linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+ (49). Por tanto, es previsible que en futuras clasificaciones se acaben incluyendo las restantes entidades provisionales.

Al comparar las diferentes series publicadas (tabla 20) (1, 71-76), se observa que la micosis fungoide es la forma más frecuente de linfoma cutáneo de células T en todas las series aunque su frecuencia varía dependiendo de la zona geográfica entre un 51,2% en Alemania hasta un 64% en nuestra serie.

En las series donde se especifican los subtipos de micosis fungoide se constata que la micosis fungoide foliculotropa es el subtipo más común con una frecuencia del 3-9%. Esta variabilidad se debe probablemente a los criterios de clasificación ya que se puede

considerar la infiltración folicular como manifestación única, predominante o acompañante de otras lesiones de micosis fungoide.

El síndrome de Sézary es una entidad rara y supone menos del 4% de los casos en la mayoría de las series pero en esta revisión se constata que en países como Suiza y Francia supone más del 10% de los casos. Los criterios diagnósticos del síndrome de Sézary se han revisado últimamente para diferenciarlo del linfoma cutáneo de células T eritrodérmico (1,14) así que, según los criterios que se hayan utilizado así como la población de referencia incluida podría existir un sesgo de selección que condicione una sobrerrepresentación de estos casos.

El segundo grupo más numeroso son los trastornos linfoproliferativos CD30 positivos excepto en las series de EEUU y Perú. Llama la atención el elevado número de casos de linfoma periférico T no especificado en la serie norteamericana con cerca del 30% de los casos y, sin embargo, no describen ningún caso de las series catalogadas como provisionales (linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+, linfoma cutáneo de células T γ/δ , linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 +). Este hallazgo contrasta con el resto de las series en las que el linfoma periférico T no especificado no supera el 5% de los casos en los estudios con más de 90 pacientes. Es posible que un número notable de estos casos se pudiera reclasificar tras una revisión, teniendo en cuenta dichas entidades provisionales. En la serie de Perú, tras la micosis fungoide, el segundo grupo más representativo es el de linfoma/leucemia de células T del adulto y tiene una explicación clara por la elevada prevalencia de la infección por el virus linfotrópico humano de células T (HTLV-1) en esa zona, como también ocurre, aunque en menor medida, en Japón, donde la leucemia/linfoma de células T del adulto constituye el tercer grupo en frecuencia.

Los trastornos linfoproliferativos CD30 positivos representan entre el 15-20% de todos los linfomas cutáneos de células T. De las series europeas publicadas, los casos conjuntos de Holanda y Austria suponen un 26% y en Alemania, un 40%, lo cual contrasta con el resto de la series. Por otro lado, los casos descritos en Perú no superan el 10% (7,2%). En la mayoría de las series la papulosis linfomatoide es más frecuente que el linfoma anaplásico de células grandes (1,5 veces aproximadamente), excepto en Perú y Japón donde la incidencia es muy similar y en Suiza donde los casos de linfoma anaplásico de célula grande prácticamente duplican los de papulosis linfomatoide. Hay que tener en cuenta que la diferenciación entre un tipo u otro de trastorno es clínico lo cual puede generar un sesgo de clasificación de estos pacientes.

El tercer grupo en frecuencia, con el 2,5-5,5% de los casos lo constituye, curiosamente, una entidad considerada como provisional, tanto en la clasificación conjunta de la OMS/EORTC de 2005 y la clasificación de la OMS de 2008, el linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 +.

El resto de los subtipos suponen menos del 2% cada uno excepto el linfoma de células T subcutáneo, tipo paniculítico, que supone más del 3% de los casos en las series de Japón (3,3%) y Perú (3,6%).

Estas variaciones geográficas en la frecuencia de cada tipo de LCCT podrían explicarse por los diferentes tamaños muestrales y las diferentes clasificaciones utilizadas en los distintos estudios, pero también podrían ser el reflejo de un mecanismo etiopatogénico como ocurre en Japón y Latinoamérica donde existe una alta prevalencia de linfomas asociados a infección por el HTLV-1.

La patogenia de los LCCT se desconoce, pero se han formulado varias hipótesis, desde un inmunogenotipo predispuesto basado en ciertos antígenos HLA de clase II hasta la

hipótesis más aceptada acerca de una estimulación antigénica crónica (exposición ambiental, infecciones) (77). Actualmente se habla de la alteración en la regulación de ARNs no codificantes largos (lnc RNAs) en el síndrome de Sézary, micosis fungoide, así como en otras neoplasias humanas (78). Los estudios epidemiológicos permiten identificar determinados patrones que pueden contribuir al esclarecimiento de posibles mecanismos etiopatogénicos.

Tabla 20. Frecuencias relativas de los subtipos de linfomas cutáneos de células T. Revisión de la literatura.

| Clasificación OMS/EORTC | Serie actual 2000-2010 | EEUU 2001-2005* (71) | Holanda-Austria 1986-2002 (1) | Suiza 1990-2009 (72) | Alemania 1980-2005 (73) | Francia 1997-2003 (74) | Japón 1995-2008* (75) | Perú 1997-2004 (76) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|-------------------------------|----------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------|---------------------|
| Número total de casos | 53 | 2769 | 1476 | 190 | 189 | 154 | 92 | 55 |
| Micosis fungoide | 34 (64,2%) | 1487 (53,7%) | 800 (54,2%) | 114 (60%) | 97 (51,2%) | 88 (57,1%) | 55 (59,8%) | 30 (54,6%) |
| Variantes de micosis fungoide y subtipos | | | | | | | | |
| Micosis fungoide foliculotropa | 2 (3,8%) | | 86 (5,9%) | | 3 (1,6) | 14 (9,1%) | | |
| Reticulosis pagetoide | | | 14 (0,9%) | | 2 (1,1%) | 1 (0,6%) | | |
| Piel laxa granulomatosa | | | 4 (0,3%) | | 1 (0,5%) | 1 (0,6%) | | |
| Síndrome de Sézary | 1 (1,9%) | 33 (1,2%) | 52 (3,5%) | 29 (15,3%) | 3 (1,6%) | 16 (10,4%) | 1 (1,1%) | 1 (1,8%) |
| Linfoma/leucemia de células T del adulto | | 2 (0,1%) | | | | | 6 (6,5%) | 13 (23,7%) |
| Trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30 positivos | | 396 (14,3%) | | | | | | |
| Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes | 4 (7,5%) | | 146 (9,9%) | 22 (11,6%) | 26 (13,7%) | 7 (4,5%) | 9 (9,8%) | 2 (3,6%) |
| Papulosis linfomatoide | 6 (11,3%) | | 236 (16%) | 12 (6,3%) | 50 (26,4%) | 15 (9,7%) | 8 (8,7%) | 2 (3,6%) |
| Linfoma de células T paniculítico | 1 (1,9%) | 23 (0,8%) | 18 (1,2%) | | 1 (0,5%) | 2 (1,3%) | 3 (3,3%) | 2 (3,6%) |
| Linfoma de células T/NK extraganglionar, tipo nasal | | 12 (0,4%) | 7 (0,5%) | | 1 (0,5%) | | 5 (5,4%) | 1 (1,8%) |
| Linfoma cutáneo primario de células T periférico (no especificado) | | 816 (29,5%) | 47 (3,2%) | 5 (2,6%) | | 2 (1,3%) | 4 (4,3%) | 4 (7,3%) |
| <i>Linfoma cutáneo primario de células T agresivo epidermotropo CD8+</i> (provisional) | 1 (1,9%) | | 14 (0,9%) | | | 1 (0,6%) | | |
| <i>Linfoma cutáneo de células T γ/δ</i> (provisional) | 1 (1,9%) | | 13 (0,9%) | | 1 (0,5%) | 1 (0,6%) | | |
| <i>Linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4+</i> (provisional) | 3 (5,6%) | | 39 (2,6%) | 7 (3,7%) | 5 (2,5%) | 6 (3,9%) | | |

En todos los estudios se empleó la clasificación conjunta de la OMS/EORTC de 2005, excepto en el de EEUU* que empleó la clasificación OMS-ICD-O-3 y

*Japón que utilizó la clasificación de la OMS de 2008.

6.2. Epidemiología

La incidencia de los LCCT ha aumentado significativamente en las últimas décadas. En Estados Unidos, el análisis de la base de datos SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) ha demostrado que la tasa de incidencia de todos los linfomas cutáneos primarios aumentó de 5 casos por millón de personas y año durante 1980-1982 a 14,3 casos por millón de personas y año durante 2001-2003 (71). Otro estudio epidemiológico en Estados Unidos durante el periodo de 1973-2002 mostró una incidencia anual de los LCCT de 6,4 casos por millón de personas (7). Esta incidencia aumentó en 2,9 casos por millón de personas por década durante el periodo de estudio. También en Europa se ha observado este incremento. Por ejemplo, en Francia, la tasa de incidencia era de 0,2 casos/100,000 habitantes y año en el periodo de 1980-1984 y durante el periodo de 2000-2003 casi se multiplicó la incidencia por 3 (0,57 casos/100,000 habitantes) para todo el grupo de linfomas cutáneos de células T. Para la micosis fungoide también se observó el mismo incremento, con una tasa de incidencia de 0,13 casos/100,000 habitantes y año en el periodo de 1980-1984 a 0,25 casos/100,000 habitantes y año en el periodo de 2000-2003 (79).

En nuestra serie la tasa de incidencia es bastante mayor, con 0,82 casos/100,000 habitantes y año para todo el grupo de linfomas cutáneos de células T y de 0,57 casos/100,000 habitantes y año para la micosis fungoide. No hemos encontrado publicaciones sobre la tasa de incidencia de los linfomas cutáneos de células T en la población española. Una tasa de incidencia tan elevada sólo se ha descrito en población árabe. En un estudio clínico-epidemiológico sobre micosis fungoide realizado en Kuwait, entre 1991 y 2006, se observó una tasa de incidencia global de 0,43 casos por 100,000 personas y año. En este mismo estudio, se objetivó una tasa de incidencia

significativamente mayor (RR = 4,4; 95% IC = 2,9-6,6) cuando se compararon las tasas de incidencia entre asiáticos de raza árabe (0,66 casos/100,000 habitantes y año) y asiáticos de raza no árabe (0,15 casos/100,000 habitantes y año) (80). Esto supone que el 86% de los casos de micosis fungoide se desarrollan en sujetos de raza árabe. No hemos encontrado más datos sobre incidencia en otras poblaciones árabes.

La causa de este incremento en la incidencia es desconocida. Sin duda, los avances y refinamientos en las técnicas diagnósticas de inmunohistoquímica y biología molecular han facilitado el diagnóstico de estos linfomas. Aparte, existe un mayor conocimiento de la enfermedad, sobre todo de las formas iniciales, cuya inclusión conlleva un mayor impacto en la incidencia. Además, hay un mayor acceso a los recursos sanitarios y mayor conciencia de salud por parte de la población. La combinación de todos estos factores podría haber contribuido a un incremento relativo del diagnóstico de la enfermedad como se ha registrado en la mayor parte de las series.

Por otro lado, también es posible que este incremento de la incidencia de los LCCT se deba a cambios en los factores ambientales (exposición ambiental, profesional, infecciones), cambios epigenéticos en la población o interacción de ambos.

El pico de incidencia registrado en nuestra población también coincide con el publicado en otras series y la incidencia global está aumentando ya que, a partir de 2008, parte de la población de referencia de nuestro hospital pasó a otro centro lo que explicaría el descenso relativo a partir de dicha fecha.

Resulta llamativa la menor edad al diagnóstico de micosis fungoide en nuestra serie (mediana de 49,2 años) comparada con la de otros países occidentales, a pesar de que en la mayoría de las series se incluyen casos en menores de 16 años (tabla 21) (8, 10, 72,

73, 75, 79, 81) y nuestra serie incluye mayores de 16 años. Esta tendencia en España ya se objetivó en una tesis doctoral del Hospital Doce de Octubre de Madrid del año 2002 en el que la media de edad al diagnóstico fue de 54,4 años (82). Es por ello que, aparte de un mayor diagnóstico precoz gracias a la mejor formación de los especialistas, a un mayor conocimiento de la enfermedad, a un mayor acceso a los recursos sanitarios y a la optimización de técnicas diagnósticas, deben existir otros factores que expliquen este hallazgo ya que en las recientes series europeas la edad al diagnóstico está próxima o es superior a los 60 años (tabla 21) (8, 10, 72, 73, 75, 79, 81).

Tabla 21. Comparación de series de pacientes diagnosticados de micosis fungoide.

| | Nuestra serie | Alemania (73) | Austria (81) | EEUU (10) | Francia (79) | Holanda (8) | Japón (75) | Suiza (72) | |
|--------------------------------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| Centro | Distrito administrativo | Centro de referencia | Centro de referencia | Centro de referencia | Distrito administrativo | Multicéntrico | Centro de referencia | Centro de referencia | |
| Periodo | 2000-2010 | 1980-2005 | 1960-1999 | 1958-1999 | 1980-2003 | 1985-1997 | 1995-2008 | 1990-2009 | |
| Número de pacientes | 36 | 97 | 281 | 525 | 34 | 309 | 55 | 114 | |
| Edad en años mediana (rango) | 49 (22-83) | 63,1 | 61 (9-88) | 57 (12-88) | 62 (20-101) | 61 (14-92) | 59,5 (16-87) | 58 (12-93) | |
| Proporción H:M | 5:4 | 64:33 | 2,02:1 | 63:37 | 21:13 | 196:113 | 33:22 | 68:46 | |
| Enfermedad inicial (IA-IIA) | 94,5% | NE | NE | 66% | 85% | 78,3% | 75% | 1990-1999 62% | 2000-2009 88% |
| Periodo de seguimiento (mediana en meses) | 56,3 | 28 | 38 | 66 | 76,8 | 62 | 22 | NE | |
| Supervivencia a los 5 años | 100% 95%* | 80,5% | 89% | 71,6%* | 66,4% | 89% | 90,7% | 84% | |

NE: Dato no especificado. *Incluye a pacientes con síndrome de Sézary.

Sólo en 4 estudios provenientes de Kuwait, Singapur, Turquía y Arabia Saudita se observa también una edad muy joven al diagnóstico (igual o inferior a 45 años), tabla 22 (80, 83-85). La variante de micosis fungoide hipopigmentada, que es más frecuente en niños y adolescentes, está sobrerrepresentada en las series de Kuwait, Singapur y Arabia Saudita (22%, 35,9% y 41,9% de los pacientes, respectivamente); con una edad media al diagnóstico de 27,6 años en Kuwait, y una mediana de 17 y 22 años en Singapur y Arabia Saudita, respectivamente. Sin embargo, aun sin tener en cuenta la variante hipopigmentada en el análisis, la edad al diagnóstico de micosis fungoide está por debajo de los 50 años (media de 38,1 años en Kuwait y medianas de 47 y 36,5 años en Singapur y Arabia Saudita, respectivamente).

Es difícil explicar estos hallazgos aunque podemos especular que, al igual que en los sujetos de raza árabe existe una mayor incidencia de la enfermedad, también la etnia podría contribuir a un desarrollo más precoz de la enfermedad. En el estudio de Kuwait, más del 85% de los casos era de etnia árabe, en el estudio de Turquía no se especifica la etnia pero se asume que la mayoría es árabe, y en el caso de Arabia Saudita describen que es el primer estudio en pacientes de raza árabe. En el estudio de Singapur, la mayoría de los diagnósticos se realizaron en pacientes de raza china (77%) y un menor porcentaje en malayos (10%), indios (8%) y otros (5%). Singapur tuvo una notable influencia árabe ya que estuvo gobernada por el sultanato de Johor durante 4 siglos (s. XVI-XIX). Nuestro país también tiene una gran influencia árabe debido a la ocupación musulmana durante 8 siglos (s.VII-XIV). En otros países se está demostrando también una tendencia hacia un diagnóstico en edades más tempranas pero nuestros hallazgos, en conjunción con lo publicado en la literatura (mayor incidencia y edad más precoz en países con población mayoritariamente árabe o con importante influencia ancestral) orientan, al menos, a algún tipo de susceptibilidad genética determinada por esta raza.

Tabla 22. Comparación de series de pacientes diagnosticados de micosis fungoide.

| | Nuestra serie | Kuwait (80) | Singapur (83) | Turquía (84) | Arabia Saudita (85) |
|--------------------------------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------------------|----------------------|------------------------------|
| Centro | Distrito administrativo | Multicéntrico | Centro de referencia | Centro de referencia | Centro de referencia |
| Periodo | 2000-2010 | 1991-2006 | 2000-2004 | 1984-2001 | 2000-2006 |
| Número de pacientes | 36 | 193 | 131 | 113 | 43 |
| Edad en años: mediana (rango). | 49 (22-83) | 35 (7,5-75) | 33 (3-87) | 45,6* (12-81) | 30,5 (5-74) |
| Proporción H:M | 5:4 | 128:65 | 87:44 | 55:58 | 29:14 |
| Enfermedad inicial (IA-IIA) | 94,5% | 92% | 93% | 89,4% | 83.3% |
| Periodo de seguimiento (mediana en meses) | 56,3 | NE | 19,7* | 35,64* | 24 |
| Supervivencia a los 5 años | 100% 95%** | NE | NA (Fallecen 3 pacientes)** | 93%** | NA (Fallecen 2 pacientes) |

NA: Valor no se alcanza. NE: Dato no especificado. *Valor expresado en media. ** Incluye a pacientes con síndrome de Sézary.

La proporción hombre:mujer para la micosis fungoide en la mayoría de las series está en torno a 1,6-2:1 (tabla 21), mientras que en nuestra serie dicha proporción está más igualada (5:4), y en la serie procedente de Turquía se invierte (55/58) (84).

Resulta aun más llamativa la mayor proporción de hombres con papulosis linfomatoide (5:1) ya que en la mayoría de las series dicha proporción está entre 0,6-1,4:1 (71, 75, 73), si bien nuestra serie no llega a los seis pacientes.

6.3. Características clínicas

Respecto a los casos de micosis fungoide, la mayoría de los pacientes (94%) se diagnosticaron en estadios precoces lo que contrasta con otras series más amplias donde el diagnóstico en estas fases no suele superar el 80% (tabla 21) (8, 10, 72, 73, 75, 79, 81). Esto puede deberse a un sesgo de selección por tratarse de centros de referencia (Universidad de Stanford, de Okayama) (10, 75) aunque también puede contribuir la inclusión de pacientes diagnosticados hace muchos años (década de los 50) cuando las técnicas no facilitaban un diagnóstico precoz y este se realizaba en fases más evolucionadas de la enfermedad. En los estudios que incluyen distritos administrativos y no centros de referencia, siendo mayor el impacto del sesgo de selección en estos últimos, se observa una mayor proporción de pacientes con enfermedad inicial (85% en Francia) (79). En una serie de Suiza en la que analizaron las tendencias demográficas entre dos periodos (1990-1999 y 2000-2009) se objetivó una proporción de diagnóstico de micosis fungoide en fases iniciales significativamente mayor en el segundo periodo (62% versus 88%) (72). Este hallazgo se podría explicar por el mayor conocimiento de la enfermedad y la mayor disponibilidad de recursos diagnósticos que se han adquirido con el paso del tiempo. No obstante, nuestra cifra de pacientes con micosis fungoide en

estadios iniciales solo es comparable con la publicada en países con elevada población de raza árabe (tabla 22) (80, 83-85). En general, la mayor parte de los pacientes con enfermedad inicial son jóvenes y esto explicaría parcialmente la mayor proporción de diagnósticos en fases precoces en nuestra serie y la de poblaciones árabes donde más del 15% se diagnostica en menores de 20 años (80).

En la tabla 10 observamos que el 69% de nuestros pacientes con micosis fungoide presentaron al diagnóstico lesiones tipo placa, seguido de manchas en el 17%, combinación de manchas y placas en el 5,6%, combinación de placas y tumores en el 5,6% y pápulas en el 3% (1 paciente). Estos datos concuerdan con lo descrito en la literatura, sobre todo que las lesiones tumorales deben ir precedidas o acompañadas de placas (1). Además, la única paciente que presentó pápulas en abdomen, muslos y miembros superiores, que a diferencia de las pápulas de la papulosis linfomatoide, no se resolvieron espontáneamente y en la histología el marcador CD30 era negativo, puede ser catalogada como una variante de micosis fungoide precoz, caracterizada por un buen pronóstico, llamada micosis fungoide papulosa (86, 87).

Siete de nuestros pacientes con micosis fungoide presentaron al diagnóstico una única lesión (mancha o placa); y después de una media de seguimiento de 23 meses, sólo tres pacientes permanecieron con una sola lesión; con lo cual, a pesar del corto tiempo de seguimiento, también podemos caracterizarlas como una micosis fungoide solitaria, otra entidad clínico-patológica de micosis fungoide de buen pronóstico (88, 89).

Los demás pacientes presentaron una clínica al diagnóstico según lo descrito en la literatura.

Los pacientes con linfomas agresivos (linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+, linfoma cutáneo de células T γ/δ) presentaron lesiones cutáneas

únicas de gran tamaño (placa-nódulo de más de 2 cm) pero sin sintomatología sistémica acompañante, ni afectación extracutánea, en estadio T1, aunque posteriormente las lesiones se generalizaron (T3). El paciente con linfoma cutáneo primario de células T agresivo epidermotropo CD8+ presentó además afectación extracutánea no ganglionar (intraorbitaria, meníngea y testicular), lo cual concuerda con lo descrito en la literatura (20,22,42,43); sin embargo, la paciente con linfoma cutáneo de células T γ/δ no presentó afectación extracutánea, lo cual resulta llamativo teniendo en cuenta el desenlace fatal que podría haberse debido a un síndrome hemofagocítico, presente hasta en el 50% de estos pacientes (20).

6.4. Diagnóstico

El diagnóstico de los LCCT continúa siendo difícil. En una tesis doctoral del Hospital Doce de Octubre del año 1992 sobre una población en Madrid, se encontró que se necesitaba una media de 6 biopsias para llegar al diagnóstico de micosis fungoide (90), y es un hallazgo clásico en múltiples estudios la necesidad de biopsias repetidas para llegar al diagnóstico en cerca del 30% de los casos, según las series. Ante casos de sospecha clínica en los que no se ha obtenido un resultado histológico concluyente, se recomienda repetir la biopsia cada 6-12 meses. Para el diagnóstico de micosis fungoide, en un estudio realizado en Singapur durante el periodo de 2000 y 2004, se necesitaron una media de 1,3 biopsias (83), y en Arabia Saudita, entre 2000 y 2006, la media fue de 1,76 (85). En nuestra serie, se necesitó una media de 1,8 biopsias para llegar al diagnóstico de LCCT y una media de 2 para el diagnóstico de micosis fungoide y sus variantes. Todos estos datos reflejan el gran avance que ha supuesto la optimización de técnicas histológicas y de biología molecular; de hecho, en uno de los 2 casos en los que

se requirió mayor número de biopsias, el diagnóstico inicial estuvo dificultado por la falta de disponibilidad del marcador del receptor de células T gamma/delta en parafina. En el futuro, con el desarrollo del patrón de expresión de los microRNA en los LCCT, el número de biopsias para llegar al diagnóstico será aún más limitado (91).

El diagnóstico de micosis fungoide en las fases iniciales es más difícil porque los hallazgos histológicos pueden ser sutiles pero el diagnóstico de linfomas agresivos puede requerir también biopsias repetidas aunque sean lesiones clínicamente muy sugestivas como los dos casos de nuestra serie (linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+ y linfoma cutáneo de células T γ/δ).

El 71,1% de nuestros pacientes con LCCT tuvieron otro diagnóstico clínico y el 35,8% otro diagnóstico histológico. En el caso de la micosis fungoide, los diagnósticos clínicos más frecuentes fueron dermatitis y parapsoriasis, y los diagnósticos histológicos más frecuentes fueron eccema, dermatitis crónica inespecífica y parapsoriasis. En el estudio realizado en Arabia Saudita, hasta el 28% de los pacientes con micosis fungoide eran inicialmente diagnosticados de eccema, y hasta el 39% de las micosis fungoides hipopigmentadas eran diagnosticadas de pitiriasis alba o vitíligo (85).

Por lo tanto, a pesar del avance en las técnicas inmunohistoquímicas y genotípicas, el diagnóstico de los LCCT es complejo.

6.5. Estadificación

En nuestra serie de pacientes con micosis fungoide, el estadio clínico al diagnóstico se correlacionó claramente con el pronóstico de la enfermedad. La progresión de la enfermedad hacia fases avanzadas (micosis fungoide tumoral y síndrome de Sézary) con el consiguiente cambio en la estadificación inicial, se correlacionó con un peor

pronóstico en los cinco casos para los que tenemos datos sobre el seguimiento. Existe alguna controversia en cuanto a las curvas de supervivencia de los estadios T3 y T4 ya que en algunas series se objetiva un peor pronóstico en los pacientes con micosis fungoide tumoral (IIB) comparado con micosis fungoide eritrodérmica (III) (10). En nuestra serie, solo tenemos 5 casos que ejemplifican y validan el actual sistema de estadificación. El paciente con micosis fungoide eritrodérmica que evolucionó a un síndrome de Sézary tuvo una supervivencia más baja (3,6 años) que el paciente con micosis fungoide tumoral que finalmente falleció por transformación hacia linfoma de alto grado (supervivencia de 7,6 años desde el diagnóstico de micosis fungoide tumoral). Los otros tres pacientes con estadio tumoral (IIB) permanecían vivos al seguimiento (1,4 años, 2 años y 7 años), aunque los del seguimiento más corto, habían presentado también una transformación hacia linfoma de alto grado. Es posible que existan factores pronósticos (afectación ganglionar o de sangre periférica y transformación hacia linfoma de células grandes) que no estén adecuadamente documentados y que explicarían los datos observados. Es por ello que, ante las revisiones de la estadificación actual con los parámetros de carga tumoral en sangre periférica y la mejor caracterización clínica e histológica de la transformación de micosis fungoide hacia linfoma de células grandes, la ISCL/EORTC ha decidido mantener los parámetros actuales hasta que exista mayor información disponible.

Desde el punto de vista de la práctica clínica es importante realizar los estudios de citometría de flujo para objetivar carga tumoral y clonalidad en sangre periférica, así como, ante todo paciente con micosis fungoide, sobre todo en fases avanzadas, realizar biopsia de cualquier lesión nueva (pápula o nódulo) ya que las manifestaciones clínicas de la micosis fungoide transformada pueden ser muy sutiles.

En cuanto a los linfomas no micosis fungoide/síndrome de Sézary, la clasificación TNM propuesta no tuvo valor pronóstico significativo para los trastornos CD30+ debido al excelente pronóstico de la enfermedad y a la afectación multifocal de las lesiones (sobre todo en el caso de la papulosis linfomatoide).

Tampoco tuvo valor pronóstico en los linfomas agresivos (linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+, linfoma cutáneo de células T γ/δ) que se estadificaron inicialmente como T1 pero en pocos meses pasaron a un estadio T3. El fallecimiento de ambos pacientes se produjo sin afectación ganglionar; en el caso del linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+ se produjo afectación del sistema nervioso central y genital, y en el caso del linfoma cutáneo de células T γ/δ se produjo un cuadro tipo sepsis no filiado que podría corresponder a un síndrome hemofagocítico.

6.6. Evolución y supervivencia

La supervivencia de nuestros pacientes con micosis fungoide es más favorable que lo descrito en la literatura (100% a los 5 años y de 93% a los 10 años). Incluyendo en el análisis al único paciente con síndrome de Sézary que falleció, también tenemos una supervivencia más alta (95% a los 5 años y 88% a los 10 años) (tabla 21) (8, 10, 72, 73, 75, 79, 81). Posiblemente estos hallazgos se deban a la menor edad al diagnóstico (mediana de 49 años) y la mayor proporción de diagnósticos en fases iniciales (prácticamente el 95%) que tiene nuestra serie, lo cual se refleja también en las series con población o influencia de raza árabe (tabla 22) (80, 83, 84). De los países europeos de nuestro entorno solo se ha publicado una serie en Francia con una supervivencia a los 5 años del 97,5% pero el periodo de seguimiento fue bastante inferior al de nuestra serie

(mediana de 32,4 meses) (74). En las series con un periodo seguimiento largo (mediana por encima de 65 meses), las cifras de supervivencia a los 5 años suelen estar por debajo del 75% y en otras series con menor tiempo de seguimiento, la supervivencia a 5 años oscila entre el 80 y 90% (tabla 21) (8, 10, 72, 73, 75, 79, 81).

En cuanto a los trastornos linfoproliferativos CD30 positivos, la evolución es similar a la descrita en la literatura. Solo 1 de nuestros casos con papulosis linfomatoide evolucionó hacia un linfoma anaplásico de célula grande ALK1 negativo que resultó fatal.

En el resto de los casos, la evolución fue acorde a lo descrito previamente, incluso las entidades catalogadas como provisionales.

Los dos casos de linfomas de alto grado (linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+ y linfoma cutáneo de células T γ/δ) tuvieron una supervivencia baja, de 3 y 1 año, respectivamente, coincidiendo con el comportamiento agresivo descrito (1, 42, 62, 92-95). Los otros subtipos catalogados de bajo grado (linfoma subcutáneo de células T, tipo paniculítico, y linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 +) han presentado una evolución favorable, coincidiendo con el curso indolente descrito previamente (1, 23, 63) aunque el periodo de seguimiento global es inferior a 5 años.

6.7. Pronóstico

En el caso de la micosis fungoide y sus variantes, el pronóstico desfavorable se asoció con las variables descritas en la literatura (8,10, 82): estadio al diagnóstico (p=0,013), grado de afectación cutánea al diagnóstico (p=0,013) y edad al diagnóstico (p=0,06), aunque para esta última no observamos significación estadística pero sí una tendencia,

posiblemente por el menor tamaño de la serie. Los dos casos de micosis fungoide foliculotropa, clásicamente descrita como un subtipo de peor pronóstico, han tenido una evolución favorable tras más de 10 años de seguimiento, con persistencia de la enfermedad pero con adecuado control. Estos hallazgos están más en concordancia con una serie publicada por un grupo español en la que tampoco objetivan un peor pronóstico (5) y con otras series en las que no observan diferencias en la supervivencia entre los pacientes con micosis fungoide clásica y micosis fungoide foliculotropa (81, 74).

Además, encontramos asociación entre el número de distintas líneas de tratamiento utilizadas con un peor pronóstico ($p=0,016$), lo cual es lógico y esperable puesto que conforme progresa la enfermedad, más líneas de tratamiento se necesitan.

Sin embargo, no encontramos asociación con un peor pronóstico con la eosinofilia y el reordenamiento monoclonal para el receptor de células T en sangre periférica, como ha sido descrito alguna vez en la literatura (54, 82, 96), aunque hay que tener en cuenta que el número de pacientes con estos últimos datos en nuestra serie era de once.

Tampoco encontramos asociación entre la respuesta a la primera línea de tratamiento con el pronóstico, como fue descrito por van Doorn y colaboradores en el año 2000 (8) y por Gómez de la Fuente en su tesis doctoral de 2002 (82). Esto podría explicarse por el notable porcentaje de pacientes con lesión única al diagnóstico (casi el 20%), que a pesar del buen pronóstico; más del 50% de estos casos terminaron desarrollando más placas o necesitaron más de dos líneas de tratamiento.

Además, no hubo asociación entre un tiempo más prolongado de evolución hasta el diagnóstico con un peor pronóstico, lo que justifica un tratamiento conservador para la

MF en fases iniciales, incluso una actitud expectante, ya que no se ha demostrado que el tratamiento agresivo tenga un impacto en la evolución de la enfermedad.

6.8. Tratamiento

Cerca del 30% de nuestros pacientes con micosis fungoide y sus variantes no realizó ningún tipo de tratamiento en algún momento, únicamente observación, una opción perfectamente válida para estadios iniciales, según las recomendaciones de la EORTC publicadas en 2006 (65).

Como se puede ver en la tabla 18, el listado de opciones terapéuticas que utilizaron nuestros pacientes con micosis fungoide es amplio y esto es el reflejo de la falta de consenso, incluso como primera línea de tratamiento la EORTC describe varios fármacos solos o en combinación según el estadio de la enfermedad (65). Lo mismo ocurre para los trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30+.

Para la micosis fungoide y sus variantes evaluamos algunas variables que pudieran condicionar la respuesta completa al primer tratamiento y no encontramos asociación estadísticamente significativa con la edad inferior a los 40 años, el estadio al diagnóstico, la presencia de lesión única ni con el tipo de lesión (mancha versus placa). Tampoco encontramos en la literatura factores predictores de buena respuesta a una primera línea de tratamiento en la micosis fungoide aunque está descrito que la micosis fungoide solitaria tiene buen pronóstico y buena respuesta a la primera línea de tratamiento que suele tener intención curativa con radioterapia o cirugía (88).

7. CONCLUSIONES

1. La incidencia de linfomas cutáneos de células T en general y de micosis fungoide en particular en nuestra área sanitaria, en mayores de 16 años, durante el periodo de 2000 a 2007, fue de 0,82 por 100,000 habitantes y año, y de 0,57 por 100,000 habitantes y año, respectivamente. Además, se ha observado un incremento significativo entre los años 2002 a 2005.
2. Todos nuestros casos pudieron ser adecuadamente catalogados siguiendo la clasificación conjunta de la OMS/EORTC de 2005. Aproximadamente el 10 % de nuestros casos se engloban en las entidades provisionales de dicha clasificación (linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+, linfoma cutáneo de células T γ/δ , linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 +) ya que presentan unas características clínico-histológicas bien definidas.
3. Características clínico-epidemiológicas
 - a) La tasa de incidencia, la edad, la distribución por sexos, el estadio clínico al diagnóstico y la tasa de supervivencia de la micosis fungoide en nuestra serie es similar a la descrita en poblaciones de raza mayoritariamente árabe o con importante influencia ancestral comparada con países occidentales de nuestro entorno.
 - i) La incidencia de 0,57 casos por 100,000 habitantes y año es elevada en comparación con lo descrito en Europa y Estados Unidos, y es similar a la descrita en pacientes de raza árabe.
 - ii) La edad al diagnóstico es significativamente menor en nuestra serie (mediana de 49 años) que lo descrito en países de Europa y en Estados Unidos, incluso sin excluir los casos pediátricos (no recogidos en nuestra

serie). Sin embargo, es comparable con edad al diagnóstico descrito en poblaciones árabes.

- iii) Existe mayor proporción de mujeres con micosis fungoide que lo descrito en la mayoría de las series de Europa y Estados Unidos.
 - iv) La micosis fungoide en fase inicial (estadios IA-IIA) es significativamente más frecuente en nuestra serie (94,5%) que lo descrito en países de Europa y en Estados Unidos y comparable con las cifras de población árabe.
 - v) La tasa de supervivencia de los pacientes con micosis fungoide es significativamente mayor (100% a los 5 años y 93% a los 10 años) que la descrita en países de Europa y Estados Unidos y comparable con las cifras de población árabe. Incluso incluyendo al paciente con síndrome de Sézary obtuvimos una supervivencia alta (95% a los 5 años y 88% a los 10 años).
- b) El diagnóstico de los linfomas cutáneos de células T continúa siendo difícil
- i) Se necesitaron una media de 2 biopsias para el diagnóstico definitivo de micosis fungoide y una media de 1,8 biopsias para el diagnóstico de un linfoma cutáneo de células T.
 - ii) El 71,7% de los pacientes tenían otro diagnóstico clínico previo.
 - iii) El 35,8% de los pacientes tenían otro diagnóstico histológico previo.
- c) La estadificación actual predijo adecuadamente el pronóstico de los pacientes con micosis fungoide/síndrome de Sézary pero no el de los pacientes con linfomas no micosis fungoide/síndrome de Sézary.

d) Tratamiento de la micosis fungoide

- i) En los pacientes donde se indicó tratamiento, la mayoría recibió fototerapia (más del 75%) y corticoides tópicos (70%) en algún momento de la evolución de la enfermedad.
- ii) En un 30% de los casos se decidió únicamente observación en algún momento de la evolución de la enfermedad.

4. Pronóstico de la micosis fungoide

- a) Las variables que se asociaron con el pronóstico fueron el estadio y el grado de afectación cutánea al diagnóstico así como el número de tratamientos realizados.
- b) No se encontró asociación estadísticamente significativa con el tiempo de evolución de la enfermedad hasta el diagnóstico, la respuesta completa al primer tratamiento, la eosinofilia, ni con la presencia de monoclonalidad del receptor de células T en sangre periférica.
- c) La asociación con un peor pronóstico en relación a la edad superior a 60 años mostró una tendencia hacia la significación estadística.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105(10):3768-85.
2. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:523-31
3. Lehman JS, Cook-Norris RH, Weed BR, Weenig RH, Gibson LE, Weaver AL, et al. Folliculotropic mycosis fungoides: single-center study and systematic review. *Arch Dermatol* 2010;146(6):607-13.
4. van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol* 2002;138(2):191-8.
5. 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(3):418-26.
6. Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(15):1240-51.
7. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol* 2007;143(7):854-9.
8. Van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, Geerts ML, Heule F, de Rie M, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000;136(4):504-10.

9. Zackheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(3):418-25.
10. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003;139(7):857-66.
11. Wain EM, Orchard GE, Whittaker SJ, Spittle MSMF, Russell-Jones R. Outcome in 34 patients with juvenile-onset mycosis fungoides: a clinical, immunophenotypic, and molecular study. *Cancer* 2003;98(10):2282-90.
12. Wilson LD, Hinds GA, Yu JB. Age, race, stage, and incidence of cutaneous lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2012; 12(5): 291-6.
13. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, 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. *Blood* 1997;90(1):354-71.
14. Nagler AR, Samimi S, Schaffer A, Vittorio CC, Kim EJ, Rook AH. Peripheral blood findings in erythrodermic patients: importance for the differential diagnosis of Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(3):503-8.
15. Wieselthier JS, Koh HK. Sezary syndrome: diagnosis, prognosis, and critical review of treatment options. *J Am Acad Dermatol* 1990;22(3):381-401.
16. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* 1991;79(3):428-37.

17. Amano M, Setoyama M, Grant A, Kerdel FA. Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1) infection--dermatological implications. *Int J Dermatol* 2011;50(8):915-20.
18. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten WA, et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 2000;95(12):3653-61.
19. Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, Harvell JD, Reddy S, Kim YH. CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(6):1049-58.
20. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, Berti E, Santucci M, Assaf C, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood* 2008;111(2):838-45.
21. Kohrt H, Advani R. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma: current concepts in biology and treatment. *Leukemia & Lymphoma* 2009;50(11):1773-84.
22. Santucci M, Pimpinelli N, Massi D, Kadin ME, Meijer CJ, Muller-Hermelink HK, et al. Cytotoxic/natural killer cell cutaneous lymphomas. Report of EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Cancer* 2003;97(3):610-27.
23. Baum CL, Link BK, Neppalli VT, Swick BL, Liu V. Reappraisal of the provisional entity primary cutaneous CD4+ small/medium pleomorphic T-cell lymphoma: a

- series of 10 adult and pediatric patients and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(4):739-48.
24. Grange F, Hedelin G, Joly P, Beylot-Barry M, D'Incan M, Delaunay M, et al. Prognostic factors in primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and the Sezary syndrome. The French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Blood* 1999;93(11):3637-42.
25. Beljaards RC, Meijer CJ, Van der Putte SC, Hollema H, Geerts ML, Bezemer PD, et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma: clinicopathological features and prognostic parameters of 35 cases other than mycosis fungoides and CD30-positive large cell lymphoma. *J Pathol* 1994;172(1):53-60.
26. Bekkenk MW, Vermeer MH, Jansen PM, van Marion AM, Canninga-van Dijk MR, Kluin PM, et al. Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood* 2003;102(6):2213-9.
27. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2011;86(11):928-48.
28. Arulogun SO, Prince HM, Ng J, Lade S, Ryan GF, Blewitt O, et al. Long-term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma and large cell transformation. *Blood* 2008;112(8):3082-7.
29. Herrmann JL, Hughey LC. Recognizing large-cell transformation of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(4):665-72.
30. Barberio E, Thomas L, Skowron F, Balme B, Dalle S. Transformed mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome. *Br J Dermatol* 2007;157(2):284-9.

31. Steffen C. Ketrin-Goodman disease, Woringer-Kolopp disease, and pagetoid reticulosis. *Am J Dermatopathol* 2005;27(1):68-85.
32. LeBoit PE. Granulomatous slack skin. *Dermatol Clinics* 1994;12(2):375-89.
33. Van Haselen CW, Toonstra J, van der Putte SJ, van Dongen JJ, van Hees CL, van Vloten WA. Granulomatous slack skin. Report of three patients with an updated review of the literature. *Dermatology* 1998;196(4):382-91.
34. Matutes E. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. *J Clin Pathol* 2007;60(12):1373-7.
35. Willemze R, Meijer CJ. Primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *Hematology/Oncology Clin North America* 2003;17(6):1319-32, vii-viii.
36. El Shabrawi-Caelen L, Kerl H, Cerroni L. Lymphomatoid papulosis: reappraisal of clinicopathologic presentation and classification into subtypes A, B, and C. *Arch Dermatol* 2004;140(4):441-7.
37. Weenig RH, Ng CS, Perniciaro C. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: an elusive case presenting as lipomembranous panniculitis and a review of 72 cases in the literature. *Am J Dermatopathol* 2001;23(3):206-15.
38. Hoque SR, Child FJ, Whittaker SJ, Ferreira S, Orchard G, Jenner K, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a clinicopathological, immunophenotypic and molecular analysis of six patients. *Br J Dermatol* 2003;148(3):516-25.
39. Marzano AV, Berti E, Paulli M, Caputo R. Cytophagic histiocytic panniculitis and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: report of 7 cases. *Arch Dermatol* 2000;136(7):889-96.

40. Stokkermans-Dubois J, Jouary T, Vergier B, Delaunay MM, Taieb A. A case of primary cutaneous nasal type NK/T-cell lymphoma and review of the literature. *Dermatology* 2006;213(4):345-9.
41. Natkunam Y, Smoller BR, Zehnder JL, Dorfman RF, Warnke RA. Aggressive cutaneous NK and NK-like T-cell lymphomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23(5):571-81.
42. Gormley RH, Hess SD, Anand D, Junkins-Hopkins J, Rook AH, Kim EJ. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(2):300-7.
43. Agnarsson BA, Vonderheid EC, Kadin ME. Cutaneous T cell lymphoma with suppressor/cytotoxic (CD8) phenotype: identification of rapidly progressive and chronic subtypes. *J Am Acad Dermatol* 1990;22(4):569-77.
44. 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(8):1168-75.
45. Cardoso J, Duhra P, Thway Y, Calonje E. Lymphomatoid papulosis type D: a newly described variant easily confused with cutaneous aggressive CD8-positive cytotoxic T-cell lymphoma. *Am J Dermatopathol* 2012; 34(7):762-5.
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): 1-13.

47. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, Stevens S, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(6):1053-63.
48. Jokinen CH, Fromm JR, Argenyi ZB, Olerud J, Wood BL, Greisman HA. Flow cytometric evaluation of skin biopsies for mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 2011;33(5):483-91.
49. Nofal A, Abdel-Mawla MY, Assaf M, Salah E. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8 (+) T -cell lymphoma: Proposed diagnostic criteria and therapeutic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67(4): 748-59.
50. Bunn PA, Jr., Lamberg SI. Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancer Treatment Reports* 1979;63(4):725-8.
51. 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(6):1713-22.
52. 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(2):479-84.
53. Benner MF, Willemze R. Applicability and prognostic value of the new TNM classification system in 135 patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2009;145(12):1399-404.

54. Tancrede-Bohin E, Ionescu MA, de La Salmoniere P, Dupuy A, Rivet J, Rybojad M, et al. Prognostic value of blood eosinophilia in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Arch Dermatol* 2004;140(9):1057-61.
55. Gerami P, Rosen S, Kuzel T, Boone SL, Guitart J. Folliculotropic mycosis fungoides: an aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2008;144(6):738-46.
56. Russell-Jones R, Whittaker S. Sezary syndrome: diagnostic criteria and therapeutic options. *Semin Cut Med Surg* 2000;19(2):100-8.
57. Setoyama M, Katahira Y, Kanzaki T. Clinicopathologic analysis of 124 cases of adult T-cell leukemia/lymphoma with cutaneous manifestations: the smouldering type with skin manifestations has a poorer prognosis than previously thought. *J Dermatol* 1999;26(12):785-90.
58. Kunishige JH, McDonald H, Alvarez G, Johnson M, Prieto V, Duvic M. Lymphomatoid papulosis and associated lymphomas: a retrospective case series of 84 patients. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(5):576-81.
59. Chan JK, Sin VC, Wong KF, Ng CS, Tsang WY, Chan CH, et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood* 1997;89(12):4501-13.
60. Cheung MM, Chan JK, Lau WH, Foo W, Chan PT, Ng CS, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16(1):70-7.

61. Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJ, Willemze R. CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol* 2004;15(7):1097-108.
62. Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJ, Alessi E, Willemze R. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol* 1999;155(2):483-92.
63. Beltraminelli H, Leinweber B, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous CD4+ small-/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a cutaneous nodular proliferation of pleomorphic T lymphocytes of undetermined significance? A study of 136 cases. *Am J Dermatopathol* 2009;31(4):317-22.
64. Friedmann D, Wechsler J, Delfau MH, Esteve E, Farcet JP, de Muret A, et al. Primary cutaneous pleomorphic small T-cell lymphoma. A review of 11 cases. The French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Arch Dermatol* 1995;131(9):1009-15.
65. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides / Sézary syndrome. *Eur J Cancer* 2006; 42(8):1014-30.
66. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2009; 114(20):4337-53.
67. Willemze R, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group: Primary cutaneous lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2009; 20 (S4): iv115-iv118.

68. Izu-Belloso RM, García-Ruiz JC. Actualización terapéutica en linfomas cutáneos. *Actas Dermo-Sifiliogr* 2012; 103(8): 694-707.
69. Duarte RF, Canals C, Onida F, Gabriel IH, Arranz R, Arcese W, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2010; 28(29):4492-9.
70. Mestel DS, Beyer M, Möbs M, Steinhoff M, Sterry W, Assaf C. Zanolimumab, a human monoclonal antibody targeting CD4 in the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8(12): 1929-39.
71. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009;113(21):5064-73.
72. Jenni D, Karpova MB, Seifert B, Golling P, Cozzio A, Kempf W, et al. Primary cutaneous lymphoma: two-decade comparison in a population of 263 cases from a Swiss tertiary referral centre. *Br J Dermatol* 2011;164(5):1071-7.
73. Hallermann C, Niermann C, Fischer RJ, Schulze HJ. Survival data for 299 patients with primary cutaneous lymphomas: a monocentre study. *Acta Derm Venereol* 2011;91(5):521-5.
74. Bouaziz JD, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Wechsler J, Bagot M. Relative frequency and survival of patients with primary cutaneous lymphomas: data from a single-centre study of 203 patients. *Br J Dermatol* 2006;154(6):1206-7.

75. Fujita A, Hamada T, Iwatsuki K. Retrospective analysis of 133 patients with cutaneous lymphomas from a single Japanese medical center between 1995 and 2008. *J Dermatol* 2011;38(6):524-30.
76. Beltrán Gárate B, Morales Luna D, Quiñones Ávila P et al. Linfomas cutáneos primarios: estudio retrospectivo clínico-patológico durante el periodo 1997-2004 en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú. *Acta Médica Peruana* 2008; 25(2):81-4.
77. Lessin SR. Cutaneous T-Cell Lymphoma Epidemiology. Patients providing the power. *Arch Dermatol* 2007; 143(7): 916-8.
78. Lee CS, Ungewickell A, Bhaduri A, Qu K, Webster DE, Amstrong R, et al. Transcriptome sequencing in Sezary syndrome identifies Sezary cell and mycosis fungoides-associated lncRNAs and novel transcripts. *Blood* 2012;120(16):3288-97.
79. Riou-Gotta MO, Fournier E, Mermet I, Pelletier F, Humbert P, Danzon A, et al. Primary cutaneous lymphomas: a population-based descriptive study of 71 consecutive cases diagnosed between 1980 and 2003. *Leukemia & Lymphoma* 2008;49(8):1537-44.
80. Alsaleh QA, Nanda A, Al-Ajmi H, Al-Sabah H, Elkashlan M, Al-Shemmari S, et al. Clinicoepidemiological features of mycosis fungoides in Kuwait, 1991-2006. *Int J Dermatol* 2010;49(12):1393-8.
81. Fink-Puches R, Zenahlik P, Back B, Smolle J, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood* 2002;99(3):800-5.

82. Gómez de la Fuente E. Factores clínicos de progresión tumoral y supervivencia en linfomas cutáneos de células T (MF-SS) [Tesis doctoral]. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid; 2002.
83. Tan ES, Tang MB, Tan SH. Retrospective 5-year review of 131 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome seen at the National Skin Centre, Singapore. *Australas J Dermatol* 2006;47(4):248-52.
84. Anadolu RY, Birol A, Sanli H, Erdem C, Tursen U. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: therapeutic approach and outcome in 113 patients. *Int J Dermatol* 2005;44(7):559-65.
85. AlGhamdi KM, Arafah MM, Al-Mubarak LA, Khachemoune A, Al-Saif FM. Profile of mycosis fungoides in 43 Saudi patients. *Ann Saudi Med* 2012; 32(3): 283-7.
86. Martorell-Calatayud A, Botella-Estrada R, Sanmartín-Jimenez O, Requena C, Guillén-Barona C, Sangüeza OP. Papular mycosis fungoides: two new cases of a recently described clinicopathological variant of early mycosis fungoides. *J Cut Pathol* 2010; 37(3): 330-5.
87. Kodama K, Fink-Puches R, Massone C, Kerl H, Cerroni L. Papular mycosis fungoides: a new clinical variant of early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(4): 694-8.
88. Ally MS, Pawade J, Tanaka M, Morris S, Mitchell T, Child F, et al. Solitary mycosis fungoides: a distinct clinicopathologic entity with a good prognosis: a series of 15 cases and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67 (4): 736-44.

89. Oliver GF, Winkelmann RK, Banks PM. Unilesional mycosis fungoides: clinical, microscopic and immunophenotypic features. *Australas J Dermatol* 1989; 30(2): 65-71.
90. de Pablo Martín MP. Linfomas cutáneos de células T periféricos: Estudio clínico, histológico, inmunofenotípico e inmunogenotípico. [Tesis doctoral]. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid; 1992.
91. Ralfkiaer U, Hagedorn PH, Bangsgaard N, Lovendorf MB et al. Diagnostic microRNA profiling in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood* 2011; 1128(22): 5891-900.
92. Diwan H, Evan D. CD8-positive mycosis fungoides and primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8-positive cytotoxic T-cell lymphoma. *J Cut Pathol* 2009; 36:390-2.
93. Koch R, Jaffe ES, Mensing C, Zeis M, Schmitz N, Sander CA. Cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma. *J German Soc Dermatol* 2009; 7(12): 1065-7.
94. Kao GF, Resh B, McMahon C, Gojo I, Sun CC, Phillips D, Zhao XF. Fatal subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma gamma/delta subtype (cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma): report of a case and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2008; 30(6): 593-9.
95. Youn SH, Lee YW, Min SK, Park HR, Kim KH, Kim KJ. Fatal cutaneous γ/δ T-cell lymphoma with central nerve system metastasis. *Ann Dermatol* 2011; 23: S100-4.
96. Fraser-Andrews EA, Woolford AJ, Russell-Jones R, Seed PT, Whittaker SJ. Detection of a peripheral blood T-cell clone is an independent prognostic marker in mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2000; 114:117-21.

9. ANEXOS

9.1. Figuras

Figura 1. Evolución de la incidencia de los linfomas cutáneos de células T y de la micosis fungoide.

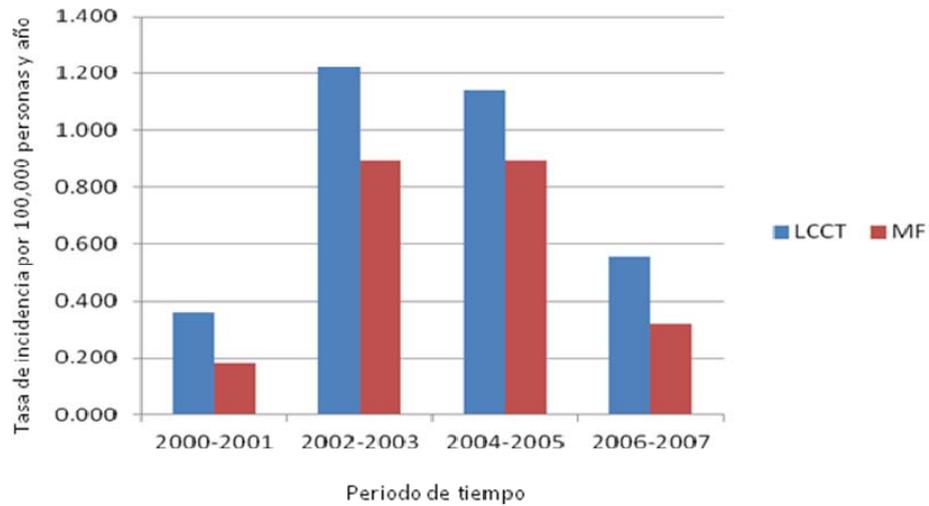


Figura 2. Típicas lesiones en placas de micosis fungoide en espalda y glúteos.



Figura 3. Paciente con lesiones de micosis fungoide en placas que terminó desarrollando una lesiones tumorales en axila



Figura 4. Típicas lesiones acneiformes en una paciente con micosis fungoide foliculotrópica.



Figura 5: Placa única inicial, con 3 nódulos en periferia, en el brazo, de paciente con diagnóstico de linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+.



Figura 6. Placa-nódulo único inicial en brazo, en paciente con diagnóstico de linfoma cutáneo de células T δ/γ .



Figura 7. Curva de supervivencia de los pacientes con micosis fungoide y sus variantes

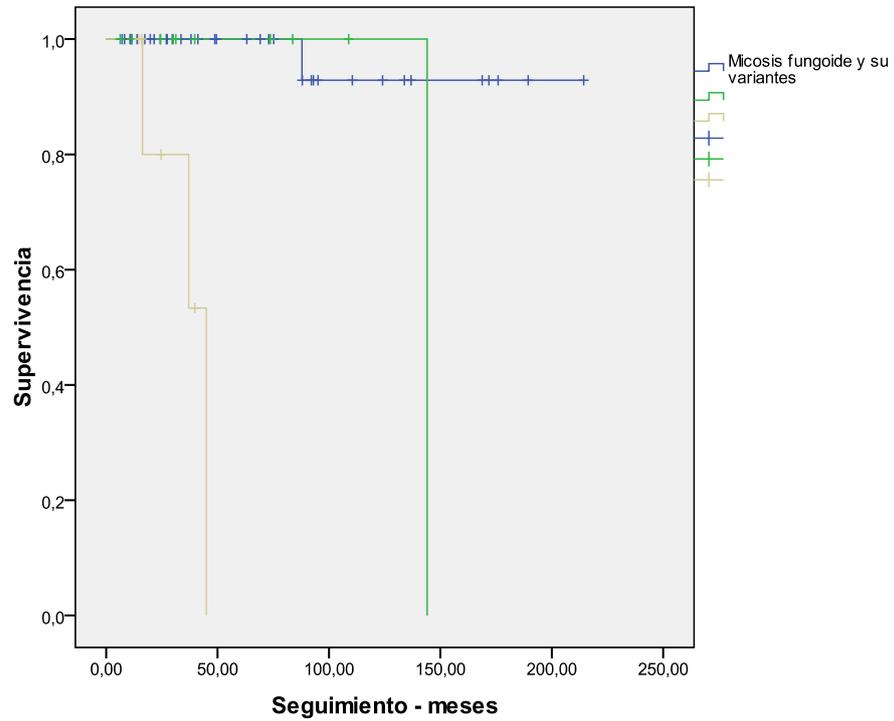


Figura 8. Curva de supervivencia de los pacientes con micosis fungoide, sus variantes y síndrome de Sézary.

