

Linfomas cutáneos primarios: estudio retrospectivo clinicopatológico durante el periodo 1997 - 2004 en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Essalud, Lima, Perú.

Cutaneous lymphoma: A retrospective clinico-pathological study during the 1997-2004 Period in Edgardo Rebagliati-Martins Hospital, Essalud, Lima, Peru.

Brady Bletrán Gárate¹, Domingo Morales Luna², Pilar Quiñones Ávila², Fernando Hurtado de Mendoza¹, Luis Riva Gonzales¹, Alejandro Yabar Berocal², Esther Cotrina Montenegro³, Karem Portugal Meza⁴

RESUMEN

Introducción: las características clinicopatológicas de los linfomas malignos varían de acuerdo a la geografía. La piel es el segundo lugar de compromiso extranodal de linfoma no Hodgkin. El linfoma primario cutáneo tienen un comportamiento clínico y pronóstico diferente de los linfomas sistémicos

Objetivo: el objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia relativa de los linfomas cutáneos y examinar la relevancia clínica de la nueva clasificación WHO/EORTC y la sobrevida de los casos peruanos de linfoma primario cutáneo.

Material y método: se realizó un estudio retrospectivo clinicopatológico de 78 casos de linfomas cutáneos, diagnosticados desde 1997 al 2004 en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Essalud, Lima, Perú. Las historias clínicas, biopsias y pruebas de inmunohistoquímica de los 78 pacientes enrolados fueron revisadas.

Resultados: 67/78 (85,9%) fueron linfomas primarios cutáneos y 11/78 (14,1%) fueron linfomas cutáneos secundarios. El linfoma secundario cutáneo más frecuente fue el linfoma /leucemia T del adulto (ATLL) con 72% de los casos. El linfoma primario cutáneo más frecuente fue la micosis fungoide (MF) 30/67 (44,7%), seguido del ATLL 13/67 (19,4%) y el linfoma T periférico no especificado 4/67 (6%). La sobrevida a 5 años para la MF, ATLL cutáneo y ATLL sistémico fue de 77%, 18% y 0% respectivamente.

Conclusión: MF y ATLL cutáneo fueron los linfomas primarios cutáneos más frecuentes en nuestro hospital. La MF posee un buen pronóstico mientras el ATLL cutáneo posee pobre sobrevida.

Palabras Clave: linfomas cutáneos, micosis fungoide; linfoma/leucemia T del adulto

ABSTRACT:

Introduction: Clinico-pathological features of malignant lymphomas vary according to geography. The skin is the second site for extranodal Non-Hodgkin Lymphoma. Primary cutaneous lymphoma has a different clinical behavior and prognosis compared with systemic lymphomas.

Objective: The aim of this study was to determine the relative rate of cutaneous lymphomas and to examine the clinical relevance of the new WHO/EORTC classification and survival in Peruvian persons with primary cutaneous lymphoma.

Methods: We conducted a clinico-pathological retrospective study in 78 cases of cutaneous lymphoma diagnosed between 1997 and 2004 in a National General Hospital. Clinical records, hematoxylin & eosin-stained slides and immunohistochemical studies from 78 patients with malignant lymphoma of the skin were reviewed.

Results: 67/78 cases (85,9%) were primary cutaneous lymphomas and 11/78 (14,1%) were secondary cutaneous lymphomas. Most frequent secondary cutaneous lymphoma was systemic adult T-cell lymphoma/Leukemia (ATLL), accounting for 72% of cases. Most frequently found primary cutaneous lymphoma were mycosis fungoides (MF), in 30/67 (44,7%) patients, cutaneous ATLL in 13/67 (19,4%), and non-specific peripheral T-cell lymphoma in 4/67 (6%). 5-year survival rates for MF, cutaneous ATLL and systemic ATLL were 77%, 18%, and 0%, respectively.

Conclusions: MF and ATLL are the more frequently found primary cutaneous lymphomas in our hospital. MF has a good prognosis, while cutaneous ATLL has a poor survival rate.

Keywords: cutaneous lymphomas, Mycosis fungoides, adult T-cell lymphoma/leukemia

INTRODUCCIÓN

Los linfomas no Hodgkin infiltran la piel primaria o secundariamente. Los linfomas primarios cutáneos (LPC) son definidos como linfomas de células T cutáneos (LCTC) o linfomas cutáneos de células B (LCCB), el cual al momento del diagnóstico sólo involucra la piel sin compromiso extracutáneo.

Los LPC es el segundo tipo más común de los linfomas extranodales con una incidencia anual estimada de 0,5 -1:100 000^{1,2}.

En el Perú, la información sobre la epidemiología de los LPC es limitada, sin embargo en un reporte de Ferrel³ con 327 pacientes reportados como linfoma no Hodgkin, el 51% correspondieron a linfomas extranodales, siendo los

linfomas cutáneos los terceros en frecuencia después de los linfomas gástricos e intestinales³.

Antes de la introducción de la inmunohistoquímica y de las técnicas moleculares para la detección de la clonalidad y translocaciones cromosómicas, diferentes sistemas de clasificaciones habían sido empleados. Durante la última década, dos sistemas de clasificación fueron usados: la clasificación EORTC² y la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO)⁴. Aunque muchas similitudes habían entre ambas, fuertes diferencias se mantenían en la terminología. Después de un consenso en Lyon, Francia (setiembre 2003) y en Zurich, Suiza (enero 2004), una nueva clasificación surgió. Dicha clasificación adoptó el nombre de WHO-EORTC⁵.

El presente estudio pretende mostrar resultados de una revisión retrospectiva de ocho años durante el periodo 1997-2004 de los linfomas cutáneos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Essalud, Lima, Perú, empleando la clasificación actual WHO-EORTC enfatizando en la relevancia clínica-patológica y sobrevida.

1 Oncólogo Médico, Departamento de Oncología Médica y Radioterapia Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú

2 Anatomopatólogo, Departamento de Anatomía Patológica Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú

3 Enfermera asistente, Departamento de Enfermería, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú

4 Oncólogo médico, Servicio de Oncología Médica Hospital Santa Rosa, Lima, Perú

MATERIAL Y MÉTODO

Todos los casos nuevos de LPC diagnosticados en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins desde enero de 1997 a diciembre del 2004 fueron incluidos en el estudio. Los pacientes fueron mayores a los 18 años de edad

La información clínica, laboratorio y radiológica fue obtenida de las historias clínicas. Los linfomas fueron considerados primarios cutáneos si los signos de compromiso extracutáneo no fueron detectados al tiempo del diagnóstico. Se recopiló información del examen físico, exámenes de laboratorio rutinarios, serología ELISA y Western Blot para el virus HTLV-1, tomografía toracoabdominopélvica, biopsia y aspirado medular.

Además se hizo una revisión sistemática de todas las láminas de hematoxilina-eosina además de las láminas de inmunohistoquímica de todos los pacientes.

Dentro de los parámetros clínicos se contempló el Zubrod definido por:

- **Zubrod 0:** el paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
- **Zubrod 1:** el paciente presenta síntomas que no le impiden realizar su trabajo, ni las actividades de la vida diaria. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
- **Zubrod 2:** el paciente no es capaz de desempeñar su trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día.
- **Zubrod 3:** el paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas.
- **Zubrod 4:** el paciente permanece encamado el 100% del día.

Los síntomas B son definidos por:

- **Fiebre:** superior a 38 °C, durante un mínimo de tres días consecutivos sin causa infecciosa aparente.

- **Pérdida de peso:** superior al 10 % del peso corporal

Se empleó estadística descriptiva y para el análisis de las curvas de supervivencia se utilizó el método de Kaplan Meyer. Para la comparación de las curvas de supervivencia se empleó el test de Logrank. El programa estadístico empleado fue el SPSS versión 12.

El anonimato y confidencialidad de los datos obtenidos de las historias clínicas fue debidamente asegurado de acuerdo a los requerimientos éticos estándares.

RESULTADOS

De los 78 casos seleccionados, 11 correspondieron a linfomas secundarios de los cuales 8 fueron linfomas / leucemias T del adulto sistémico (ATLL) y los tres casos restantes correspondieron a: dos linfomas anaplásicos sistémicos y un caso de leucemia mieloide aguda.

Los 67 casos restantes fueron catalogados como primarios y tipificados de acuerdo a la nueva clasificación de linfomas cutáneos WHO-EORTC, tal como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1 Frecuencia de linfomas cutáneos primarios

Tipo	Nº	%
Linfomas T/NK cutáneos:		
Micosis fungoides	30	44,80
Síndrome Sézary	1	1,49
Linfoma /leucemia T del adulto	13	19,4
Desorden linfoproliferativo CD30-positivo primario cutáneo	0	0
Linfoma células grandes anaplásico primario cutáneo	2	2,99
Papulosis linfomatoide	2	2,99
Linfoma de células T tipo paniculítico subcutáneo	2	2,99
Linfoma de células T/NK, tipo nasal	1	1,49
Linfoma de células T periférico primario cutáneo, no especificado	4	5,97
Linfomas cutáneos de células B:		
Linfoma primario cutáneo de célula B de la zona marginal	1	1,49
Linfoma primario cutáneo centrofolicular	1	1,49
Linfoma primario cutáneo difuso de células grandes B, de la pierna	1	1,49
Linfoma primario cutáneo difuso de células grandes B difuso	1	1,49
Linfoma de células B grandes intravascular	1	1,49
Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+	0	0
No especificado	5	7,46
TOTAL	65	100

Los linfomas cutáneos de células T fueron los prevalentes con 55 casos mientras que los linfomas de células B fueron 10, de estos casos 5 no pudieron ser clasificados. El tipo histológico más frecuente fue la micosis fungoide (MF) con 30 casos: en segundo lugar se ubica el linfoma /leucemia T del adulto (ATLL) con 13 casos. También se describen dentro del grupo de LCCT, 4 casos de linfomas T periféricos no especificados, 2 de papulosis linfomatoide, 2 de linfoma anaplásico primario cutáneo, 2 de linfoma T paniculítico y 1 de linfoma T/NK extraganglionar tipo nasal.

Dentro de los 7 casos de linfomas cutáneos de célula B, tenemos 3 de linfoma de células grandes B difuso, 1 caso de linfoma de células grandes B difuso de la pierna, 1 caso de linfoma marginal esplénico, 1 caso de linfoma centrofolicular y 1 de un linfoma intravascular.

Cuando se analizó la curva de supervivencia de la MF comparada con la del ATLL cutáneo y sistémico, éstas fueron de 77, 18 y 0 % a 5 años respectivamente.

En la Tabla 2 se muestran las características clínicas de los pacientes con ATLL cutáneo, ATLL sistémico y MF.

Mediante el test de Logrank se detecta una diferencia estadística entre la supervivencia del grupo de MF y el grupo de ATLL cutáneo ($p < 0,05$). No se encuentra una diferencia estadística con el ATLL sistémico por el escaso número de pacientes de este grupo.

Tabla 2 Frecuencia de linfomas ATLL

Pacientes	ATLL cutáneos	ATLL Sistémico	MFF cutáneo
	13	8	30
Edad			
Mediana / rango	64 (33 - 86)	53 (39-66)	64 (30-88)
Sexo			
Femenino	8 (62 %)	6 (75 %)	17(57 %)
Masculino	5 (38 %)	2 (25 %)	13(43 %)
Zubrod			
0-1	10 (77 %)	5 (63 %)	21 (70 %)
2-4	3 (23 %)	3 (38 %)	9 (30 %)
Síntomas			
A	9 (69 %)	3 (38 %)	29 (97 %)
B	4 (31 %)	5 (63 %)	1 (3 %)
Sobrevida			
5años	18 %	0 %	77 %

DISCUSIÓN

Una variedad de neoplasias de células B y T pueden involucrar la piel ya sea primaria o secundariamente. Después del tracto gastrointestinal, la piel es el segundo lugar de compromiso extranodal de linfoma no Hodgkin^{3,4}.

El LPC tienen un comportamiento clínico y pronóstico diferente de los linfomas sistémicos, los cuales pueden involucrar la piel secundariamente y por tanto requerir tipos diferentes de tratamiento.

Sesenta siete casos de LPC fueron incluidos en el presente estudio. 30 fueron MF y 13 fueron ATLL primario cutáneo. De acuerdo a la clasificación WHO/EORTC, en la que se recopilaron 1 905 casos de LCP⁵ siendo los más frecuentes con el 78%, los LCTC aproximadamente. Así, el 44% correspondieron a MF, 12% a papulosis linfomatoide y 8% a linfomas anaplásicos primarios cutáneos. Ningún caso de ATLL se incluyó en dicho registro pues correspondía a una base de datos europea, donde no es endémica dicha entidad.

Reportes asiáticos confirman que la MF es el LPC más prevalente sin embargo, los segundos son los linfomas T/NK, lo cual difiere de las series americanas y europeas^{6,7,8}. Una reporte de Rumania confirma que el linfoma T cutáneo más frecuente es la MF⁹. De manera comparativa se confirma que la MF es el LPC más prevalente en nuestro hospital y en el mundo. La MF es un LPC indolente con expectativa de vida muy larga que requiere inicialmente tratamientos tópicos y luego sistémicos cuando la enfermedad progresa. En nuestro estudio, la sobrevida a cinco años de esta entidad fue del 77%.

En el presente trabajo, el segundo lugar de todos los LPC fue para el ATLL cutáneo que es una forma clínica nueva a diferencia de los cuatro formas clásicas (*smoldering*, crónica, aguda y linfomatosa) descritas por Shimoyama¹⁰. Debemos considerar que el 72% de los casos de linfomas cutáneos secundarios correspondieron a ATLL sistémico.

Esta es una entidad muy agresiva, asociada al retrovirus HTLV-1 y es endémica en Asia, Africa, Caribe y en Sudamérica.

Existen varios reportes de esta entidad endémica en el Perú¹¹⁻¹³ y no existen tratamientos efectivos contra esta entidad. El ATLL comúnmente involucra la piel como también los ganglios periféricos y la sangre periférica aunque algunos reportes han descrito pacientes con sólo lesiones cutáneas sin transformación leucémica o invasión visceral por varios años¹⁴⁻¹⁷.

Johno¹⁵ propuso una nueva categoría de ATLL llamado variante cutánea representado por lesiones cutáneas que persistían a través de la evolución de la enfermedad y que fácilmente no desarrollaban leucemia o forma linfomatosa nodal.

Un reporte brasileño detecta la forma cutánea de ATLL en 5 de 70 casos reportados con una sobrevida menor que la forma *smoldering*¹⁸.

Recientemente Amano¹⁹ tipifica los criterios para definir ATLL cutáneo: la forma tumoral y la forma eritematopapular siendo la de mejor pronóstico está última.

En un estudio donde se evaluaron 46 casos de ATLL con compromiso cutáneo que fueron positivos para la integración clonal del virus presentaron un sobrevida de 14 meses comparado con aquellos que no tuvieron integración clonal del virus (72 meses)²⁰.

Histopatológicamente el pronóstico fue pobre en pacientes con infiltración difusa o nodular de células de tamaño mediano a grande comparado con los que presentaban infiltración perivascular y componente de células de tamaño intermedio a pequeño²⁰. Otro estudio demostró que la erupción máculo-papular fue la más frecuente de las presentaciones dermatológicas del ATLL²¹.

La expectativa de vida de los pacientes con ATLL cutáneo fue de 18% a 5 años y la de los con ATLL sistémico fue de 0%, lo que demuestra el mal pronóstico de esta entidad. Otra entidad descrita en Perú con afectación fundamentalmente a niños es el linfoma *Hydroa-like* no encontrándose ningún caso en nuestra serie ya que ésta sólo consideró a mayores de 18 años²².

Con respecto a los LCCB, sólo siete casos correspondieron a ésta entidad siendo el más frecuente el linfoma de células grandes B difuso contrastando con los datos epidemiológicos mundial que ubica al LCCBI linfoma centrofolicular más prevalente e⁵. Debemos considerar que no se realizó el estudio molecular de integración clonal para el virus HTLV-1 porque no se contaba con tejido fresco neCésario para dicha prueba lo que genera una gran limitación de nuestro estudio sin embargo la información que este trabajo aporta, servirá de base para la ejecución de estudios prospectivos que contemplen esta prueba molecular.

En conclusión, los LCCT son los LPC más prevalentes en nuestro hospital tal como se reporta en la literatura, siendo MF y ATLL las entidades más frecuentes. ATLL cutáneo es una nueva entidad con una expectativa de vida corta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Groves FD, Linet MS, Travis LB, et al. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1240-1251.
2. Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas; a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood.* 1997;90:354-371.
- 3.- G. Ferrel, B. Beltran, F. Hurtado de Mendoza, S. Falcon, E. Salinas. Epidemiological characteristics of non hodgkin's lymphoma in a general hospital from Peru. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 2003 (abstr 2470).
4. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues. *Am J Clin Pathol.* 1999;111(Suppl 1):S8-S12.
5. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005;105:3768-3785.
- 6.- Yasukawa K, Kato N, Kodama K, Hamasaka A, Hata H.. The spectrum of cutaneous lymphomas in Japan: a study of 62 cases based on the World Health Organization Classification. *J Cutan Pathol.* 2006 Jul;33(7):487-9.
- 7.- Chang SE, Jee MS, Kim KJ, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK.. Relative frequency of the different types of cutaneous T cell and natural killer cell lymphomas in Korea based on the proposed WHO classification and the EORTC classification. *J Dermatol.* 2003 Jan;30(1):42-.
- 8.- Lee MW et al.. Characteristics of cutaneous lymphomas in Korea. *Clin Exp Dermatol.* 2003 Nov;28(6):639-46.
- 9.- Caruntu ID, Mardari V, Radulescu D, Chirana A, Cozma L, Taranu T, Dobrescu G. T-cell primary cutaneous lymphomas. A clinicopathological and immunohisto-chemical study. *Pol J Pathol.* 2007;58(4):259-65.
- 10.- Shimoyama M. Adult T-cell leukemia/lymphoma and its clinical subtypes from the viewpoints of viral etiology. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1985;115:113-25.
- 11.- Carrasco A., Beltran B. Clinical and phenotypic characteristics of adult T-cell leukemia / lymphoma – Report of 36 cases in Lima-Perú". *Proceeding Book EHA 2001*.poster.
- 12.- P. Pimentel, Beltran B, Carrasco A. Clinical characteristics of lymphomatous form of Adult T cell lymphoma-leukemia in Peru .*Proceedings Book ASCO 2005*, abstract 6728.
- 13.- Beltran B, Carrasco A. Clinical Outcomes in Adult T Leukemia/Lymphoma: Report of 55 cases from Peru. *Proceeding Book ASH 2005*, abstract 4797.
14. Dosaka N, Tanaka T, Miyachi Y et al. Examination of HTLV-1 integration in the skin lesions of various types of adult T-cell leukemia (ATL): independence of cutaneous-type ATL confirmed by Southern blot analysis. *J Invest Dermatol* 1991; 96:196–200.
15. Johno M, Ohishi M, Kojo Y et al. Cutaneous manifestations of adult T cell leukemia D lymphoma. In: *Advances in adult T-cell leukemia and HTLV-1 Research* (Takatsuki K, Hinuma Y, Yoshida M, eds). Tokyo: Japan Scientific Society Press, 1992; 33–41.
- 16.- Takahashi K, Tanaka T, Fujita M et al. Cutaneous-type of adult T-cell leukemia D lymphoma. *Arch Dermatol* 1998; 124:399–404.
- 17.- Yagi H, Takigawa M, Hashizume H. Cutaneous type of adult T cell leukemia D lymphoma: a new entity among cutaneous lymphomas. *J Dermatol* 2003; 30:641–3.
- 18.- Bittencourt AL, da Graças Vieira M, Brites CR, Farre L, Barbosa HS. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Bahia, Brazil: analysis of prognostic factors in a group of 70 patients. *Am J Clin Pathol.* 2007 Nov;128(5):875-82.
- 19.- Amano M, Kurokawa M, Ogata K, Itoh H, Kataoka H, Setoyama M . New entity, definition and diagnostic criteria of cutaneous adult T-cell Leukemia/lymphoma: human T-lymphotropic virus type 1 proviral DNA load can distinguish between cutaneous and smoldering types. *J Dermatol.* 2008 May;35(5):270-5.
- 20.- Yamaguchi T , Ohshima K , Karube K, Tutiya T et al. Clinicopathological features of cutaneous lesions of adult T-cell leukaemia/ lymphoma. *Br J Dermatol* 2005; 152: 76–81.
- 21.- Pezeshkpoor F, Yazdanpanah MJ, Shirdel A. Specific cutaneous manifestations in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Dermatol.* 2008 Apr;47(4):359-62.
- 22.- Barrionuevo C, Anderson VM, Zevallos-Giampietri E, Zaharia M, Misad O, Bravo F, Cáceres H, Taxa L, Martínez MT, Wachtel A, Piris MA. Appl immunohistochem Mol Morphol. Hydroa-like cutaneous T-cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular genetic study of 16 pediatric cases from Peru.2002 Mar;10(1):7-14.

CORRESPONDENCIA

Brady Beltrán Gárate

bgrady@hotmail.com

Recibido: 01/02/08

Arbitrado: Sistema por pares

Aprobado: 01/05/08