

Linfomas T cutáneos con excepción de micosis fungoides/Síndrome de Sezary

R. Fernando Bezares¹ y Antonio Arra²

¹Hematología, ²Patología.
Policlínica Bancaria. OSBA. Gaona 2000. Buenos Aires. (1406)
<rfbezares@fibertel.com.ar>
<aara@yahoo.com.ar>

Fecha de recepción: 5/10/04
Fecha de aceptación: 10/12/04



REVISIÓN

HEMATOLOGÍA, Vol. 8 N° 3: 75-84
Setiembre-Diciembre, 2004

*El conocimiento tiene límites,
lo único que no tiene límites es la estupidez.
Arthur Schopenhauer*

RESUMEN

Los linfomas T-periféricos, comprenden alrededor del 10% de todos los linfomas en los países occidentales. Constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias y hasta el presente, no existe tanto consenso en su subclasificación como el logrado para los linfomas B. Los linfomas T periféricos pueden ser sub clasificados en aquellos que afectan predominantemente la sangre periférica y la médula ósea y aquellos que forman tumores sólidos. Se presentan usualmente como una tumoración ganglionar pero como enfermedad diseminada; en mas de la mitad de los casos presentan afectación extra nodal en algún momento de su evolución.

Los linfomas T periféricos no especificados, muestran afectación de la piel en el 25 a 50% de los casos. En su presentación, los linfomas cutáneos pueden ser primarios o pueden afectar la piel en forma secundaria.

Para clasificar a un linfoma T como primario cutáneo, se requiere ausencia de cualquier otra lesión extra cutánea por lo menos 6 meses después del diagnóstico y estadificación.

La historia natural de los linfomas primarios cutáneos T, resulta mas indolente que los de comienzo ganglionar y por esta razón requieren diferentes estrategias terapéuticas.

Los avances en citogenética, biológica molecular, citometría de flujo e inmunohistoquímica permiten un mejor conocimiento de estas neoplasias.

Palabras clave: linfomas T, linfomas cutáneos, linfomas T periféricos

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias linfoides fueron caracterizadas por primera vez como pertenecientes a Linfocitos B (bursa dependientes) o T (timo dependientes) en ratones y pollos a fines de la década del 60¹⁻².

Durante los últimos 20 años el desarrollo de la inmunología y la biología molecular junto a las metodologías que las soportan, facilitaron la identificación precisa de estos tumores.

Durante mucho tiempo la identificación inmunológica de los Linfomas no pareció modificar las estrategias terapéuticas e incluso algunas clasificaciones de los Linfomas intentaron subdividirlos según su origen con métodos cito e histomorfológicos haciendo prescindencia de los marcadores inmunológicos³⁻⁴.

En la actualidad la clasificación Real⁵ y la modificación de la WHO⁶, definen con mayor claridad a estas entidades y tanto las neoplasias "B" como las "T" son subdivididas con criterios clínicos, morfológicos y moleculares que no solo permiten un diagnóstico seguro sino también la elección de regímenes terapéuticos mas eficaces (Cuadro 1).

Los linfomas de células "T" se clasifican en precursores y periféricos de acuerdo a la maduración del Linfocito "T" que los origina existiendo menor consenso para su subclasificación que el que se observa para los linfomas "B". Existen varias entidades con criterios bien definidos que permiten separarlos como grupos homogéneos, el linfoma T intestinal asociado a enteropatía, los linfomas T cutáneos y el Linfoma Anaplásico a grandes células "T". Por otra parte, también existe un grupo bastante heterogéneo de estos linfomas que afectan la sangre periférica, la médula ósea, los ganglios linfáticos e incluso suelen involucrar localizaciones extranodales.

La incidencia de los Linfomas T en relación con el resto de los linfomas fue recientemente establecida por Harris y col del ILSG entre mas de 1000 pacientes de los 5 continentes y corresponde alrededor del 10% de todos los linfomas. De acuerdo a los mismos autores, la presentación mas frecuente corresponde al denominado Linfoma T periférico sin especificar (53%), siguiendo en orden de frecuencia el tipo Nasal/NK (20%) y el linfoma T asociado a Linfadenopatía Angioinmunoblástica (18%); las variantes Hepato-esplénica, Leucemia Linfoma T del Adulto y el asociado a enteropatía representan cada una aproximadamente el 3% del resto⁶.

El análisis de una población cerrada de nuestro país en el período 1995-1998 mostró una incidencia

CUADRO 1
Clasificación de los Linfomas T
Linfomas No Hodgkin "T". Clasificación O.M.S.
(WHO)

Precusores T/NK

Leucemia / Linfoma Linfoblástico
Linfoma Blástico NK

Periféricos T / NK

Leucémicos. Diseminados

Leucemia Prolinfocítica T (LPL T), Leucemia a Linfocitos Grandes Granulares (LLGG), Leucemia Linfoma T del Adulto (LLTA), Leucemia/Linfoma T/NK.

Predominantemente Nodales

Linfoma Asociado a Linfopatía Angioinmunoblástica (TAI), Linfoma Anaplásico de Células Grandes (LACG) T/Null, Linfoma Nodal T/NK Inespecifico.

Extranodales

Mic. Fungoide, S. Sezary, Cutáneo Primario CD30+ ALCL, Papulosis Linfomatoide, Paniculitis Subcutánea, Linfoma T/NK nasal, L. intestinal T con enterop., L. T Hepato-esplénico, Linfoma Extranodal T/NK inespecifico

CUADRO 2
Características de los Linfomas T Periféricos

Presentación

- Diseminados: LPLT, LLGG, LTNK, LLTA
- Extranodal: Nasal, Hepato-Esplénico, Enteropatía, Panic. Subc.
- Cutáneos: Blástico NK, MF/SS, Primario LACGC
- Nodales: LTAI, LACG

Características generales:

- Citología variada
- > 50a (-LACG bimodal) M>F
- Definición depende de la clínica.
- Compromiso nodal es la presentación + común
- Diseminados. Extranodal
- Síntomas B comunes
- Frecuente necrosis con o sin invasión vascular
- Síndrome Hemofagocítico
- Presencia de VEB

similar a la internacional con un valor que se aproximaba al 10% de todos los linfomas.

Existen diferencias geográficas en la incidencia de Linfomas T. Mientras en zonas de América del Norte la variante mas frecuente el LACG, tanto entre los italianos y los españoles como asi mismo entre nuestra población la variedad con mayor presentación es el Linfoma T sin especificar⁷⁻⁸.

Con excepción de algunas pocas variedades, el pronóstico de los Linfomas T Periféricos es pobre, probablemente esto se relacione con un aún escaso conocimiento de su patología y su fisiología. La media de sobrevivida global para el linfoma T periférico es menor a 2 años en tanto la del LACG es superior a 8 años⁹.

Los linfomas T periféricos presentan características comunes. Su citología es variada, junto a entidades que presentan proliferación de células de aspecto maduro, encontramos otras con morfología anaplásica y algunas con intensa exofitosis con aspecto trebolado (LLTA) o endocitosis con nucleos convolutos cerebriformes (MF/SS). Aunque el compromiso ganglionar es su forma de presentación común, suelen ser diseminados con participación extraganglionar y compromiso de la piel en un tercio de los casos. Frecuentemente se suelen acompañar de necrosis con o sin invasión vascular y la presencia del virus de Epstein Barr o la hemofagocitosis son caracteres distintivos. La edad media al diagnóstico es superior a los 50 años, salvo en el caso del LDCG que presenta una curva bimodal; los varones son afectados más que las mujeres. En muchos casos su definición depende de las manifestaciones clínicas, esto hace que los dermatólogos consideren una clasificación diferente a la WHO para su caracterización¹⁰.

Otras consideraciones que se pueden analizar se relacionan con su forma de presentación, cutánea primaria, extranodal, diseminada con participación de la sangre periférica o con compromiso ganglionar preponderante (Cuadro 2).

Desde el punto de vista histológico, los Linfomas T Periféricos tienen una reproducibilidad intra e inter observador superior al 85% de acuerdo al análisis del ILSG pero en aproximadamente el 40% de los casos la Inmunohistoquímica resulta indispensable para su correcto diagnóstico⁵.

Como resumen se puede afirmar que los Linfomas T en general son entidades raras y confusas, esta confusión parece corroborarse con estudios recientes que describen un grupo especial de neoplasias denominadas Hematodérmicas CD 56+, CD4+ que corresponderían a la forma Blástica NK. Estas últimas no solo constituyen un grupo de diagnóstico dificultoso y costoso por la esencial inmunomarcación, si no también de mal pronóstico y requerimiento de regímenes intensivos de tratamiento¹¹.

En el periodo comprendido entre 1994 y 2004, en dos centros hematológicos de la Capital Federal tuvimos la oportunidad de ver mas de 50 pacientes portadores de Linfomas T con compromiso cutáneo. La mayoría fueron vistos para diagnóstico y estadificación ya que los cutáneos primarios en estadios tempranos e intermedios son de seguimiento dermatológico.

La Micosis Fungoide constituyó el diagnóstico mas frecuente (50%), siguiendo en orden decreciente la Papulosis Linfomatoide 14%, el Linfoma Anaplásico de Células Grandes Cutáneo 12% y el compromiso cutáneo por Linfoma T Periférico sin especificar 6%. El 20% restante comprendió 1 caso de: Linfoma N/K Blástico, Linfoma Anaplásico de Células Grandes, Linfoma Angiocéntrico T (tipo nasal N/K),

Leucemia Prolinfocítica T, Síndrome de Sezary, Leucemia a Células de Sezary y 2 casos de Leucemia Linfoma T del Adulto ambos agudos uno de ellos tipo Linfoma y el otro tipo Leucemia.

LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA T

La Leucemia Prolinfocítica "T" junto a la Leucemia a Linfocitos Grandes Granulares representan las variantes más comunes de síndromes Linfoproliferativos T periféricos con expresión sanguínea. Descrita por Catovsky y col en 1973 se caracteriza citológicamente por presentar 2 morfologías diferentes. Una con elementos grandes y nucleolo vesicular indistinguible de su contrapartida B y otra con células pequeñas en ocasiones difíciles de diferenciar de un linfocito maduro que fuera confundida durante muchos años con la LLC "T". La edad media a la presentación es 70 años y tiene predominio del sexo femenino.

La similitud con su contrapartida "B" se manifiesta por la leucocitosis elevada y la esplenomegalia pronunciada que se observa en el 75% de los casos, sus diferencias son el frecuente compromiso ganglionar y las manifestaciones cutáneas que se observan en un tercio de los pacientes y van desde un rash maculopapular hasta menos frecuentemente una eritrodermia generalizada.

El inmunofenotipo expresa en forma constante, CD 2, CD5 y CD 7, este último en forma intensa. El 75% resultan CD 4+, pero los antígenos T maduros puede coexpresarse o estar ambos ausentes.

Las anomalías cromosómicas suelen ser complejas y afectan a los cromosomas 14, 8 y 11. El cromosoma 14 se puede ver comprometido en el 75% de los casos y la inv¹⁴ (q11q32), puede considerarse característico de la LPL "T"¹².

El Alemtuzumab, parece ser el tratamiento más efectivo para esta rara enfermedad, Dearden y col obtuvieron 76% de respuestas globales con 60% de remisiones completas en 39 pacientes, no obstante la duración media de la respuesta fue de sólo 7 meses indicando que la combinación con otros fármacos parece ser necesaria¹³.

LEUCEMIA LINFOMA T DEL ADULTO (LLTA)

Descrita en 1977 como una entidad clínico patológica con características distintivas, se asocia etiológicamente a la infección por un retrovirus, el HTLV-1¹⁴. Se relaciona geográficamente con el sudoeste de Japón, el Caribe, África central y del Este y Sud América. Se puede asociar con otras enfermedades relacionadas también con el HTLV-1 como la paresia espástica tropical y la uveítis.

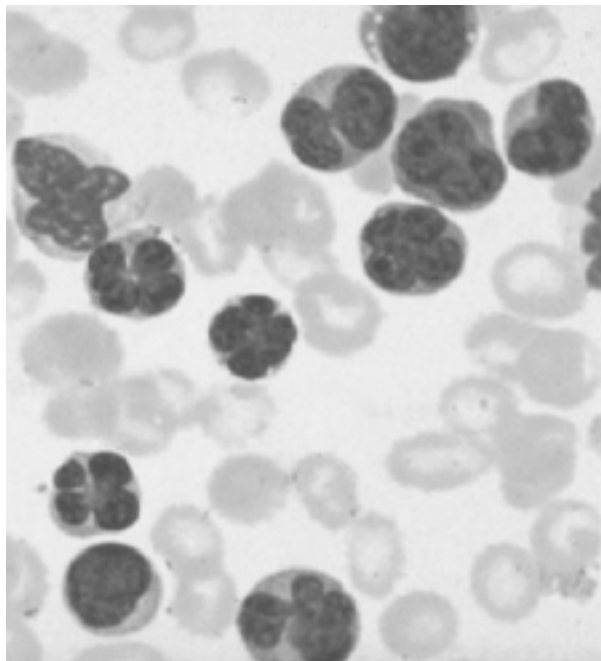


Fig. 1: Citología de sangre periférica. LLTA. MGG 400x.

Afecta a adultos siendo su edad media de presentación 60 años. Se suele subclassificar de acuerdo a la presentación en al menos 4 tipos: dos de ellos con cuadro agudo, tipo leucemia o linfoma de acuerdo a la preminencia de manifestaciones ganglionares o de sangre periférica, una forma crónica que puede permanecer estable por mucho tiempo y una variante "en cenizas" con poca expresión periférica. Estas dos últimas se consideran formas iniciales de la enfermedad. Las formas agudas suelen presentar LDH elevada e hipercalcemia. El compromiso cutáneo, frecuente en las formas agudas puede expresarse como un rash máculo papuloso diseminado o lesiones en placa que pueden llegar a ulcerarse como el resto de los linfomas cutáneos T. La sangre periférica permite siempre sospechar el diagnóstico por el hallazgo de las características células en "trebol" con marcada exofitosis que resultan patognomónicas. El inmunofenotipo destaca CD4 y CD25+ con negatividad para el CD 7. Las alteraciones genéticas son raras y no específicas¹⁵.

Recientemente en un estudio prospectivo de fase II, se ensayó la combinación de IFN mas AZT para tratar 19 pacientes con LLTA (15 tipo leucemia, 4 tipo linfoma). El tratamiento fue utilizado en primera línea en 13/19 obteniendo 92% de respuesta global con 56% de remisión completa, con una supervivencia media de 28 meses¹⁶.

LINFOMA T PERIFÉRICO SIN ESPECIFICAR

Reciben esta denominación, los linfomas T periféricos que no corresponden a ninguna de las enti-

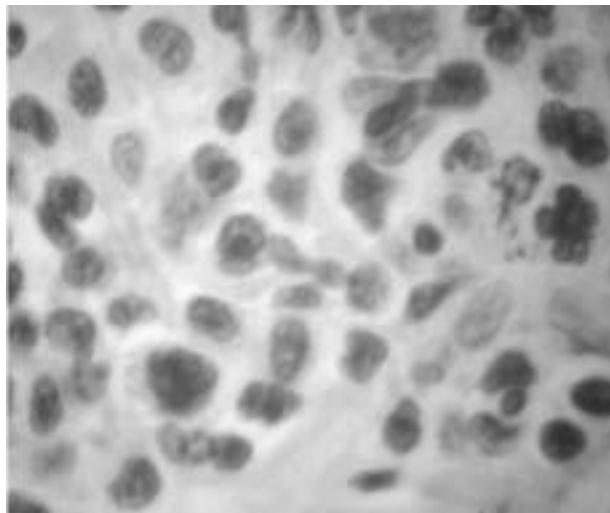


Fig. 2: BMO H&E 400x .Infiltración por LTP.



Fig. 3: Infiltración cutánea por LTP.

dades bien definidas y no presentan caracteres clínicos ni patológicos que permitan agruparlos. Los intentos de diferenciarlos por criterios morfológicos se han acompañado de una pésima correlación intra e inter observador⁵.

Representan la mitad de los LTP, la mayoría de los pacientes son adultos pero pueden afectar también a las primeras décadas de la vida. La relación masculino/femenino es 1:1. La mayoría son de origen ganglionar, pero cualquier sitio de la economía puede ser involucrado.

Con frecuencia, se presentan con enfermedad disseminada con compromiso de la médula ósea, el bazo, el hígado y la piel. El compromiso de la MO se detecta con mayor frecuencia en biopsia que con aspiración ya que suelen acompañarse de fibrosis de tipo reticulínica Fig 2. La participación de la sangre periférica no es común pero la citometría de flujo

CUADRO 3
Diagnóstico Diferencial de los LNH T Periféricos NE

Linfoma	INMUNOFENOTIPO
LTP NE	CD4>CD8, deleción antigénica (CD7, CD5) CD30-/+
LAIT	Mezcla CD4/CD8, CFD, blastos VEB +
LLTA	CD4+, CD25+, CD7-, CD30 -/+ , CD 15 -/+
LACG	CD30 +, ALK +/-, EMA +, CD 25 +, TIA 1 +, CD4 +/-
LBRCT	Grandes blastos CD 20 + en un fondo de células T +
Hiperplasia	Arquitectura conservada, mezcla de CD4 + y CD8 +, zona "T"
	CD 25 y CD 30 variable

permite detectarla con mayor sensibilidad. Cuando invaden la piel, no presentan un patrón característico y pueden o no tener epidermotrofismo Fig 3.

El diagnóstico histopatológico requiere con frecuencia la inmunomarcación, la que permite diferenciarlos de otras entidades y también en algunos casos subclasificarlos en las diferentes variantes. (Cuadro 3).

LINFADENOPATÍA ANGIOINMUNOBLÁSTICA

Descrita por Frizzera en 1974 como un síndrome clínico caracterizado por adenomegalias generalizadas, hepato esplenomegalia, anemia e hipergammaglobulinemia, representa el 2.7% de los diagnósticos en la clasificación de Kiel^{17, 18}.

La edad media a la presentación es de 60 años y tiene una importante prevalencia en el sexo masculino (relación M/F 3 a 6/1). La media de supervivencia es de 11 a 30 meses y aunque no han podido demostrarse factores de riesgo para su desarrollo y hasta la fecha no han sido identificados agentes etiológicos, la infección por el virus de Epstein-Barr se asocia inusualmente con este diagnóstico

El cuadro clínico con síntomas B, Hepato esplenomegalia, adenopatías y rash cutáneo está presente en la mayoría de los pacientes. La manifestación cutánea aunque se considera inespecífica en muchas ocasiones remeda la histología ganglionar. Fue descrita una sensibilidad particular a diferentes fármacos (aspirina, antibióticos), pero resulta más factible que dichas drogas fueran prescritas a los pacientes por los síntomas sistémicos que mimetizan una enfermedad infecciosa, que constituyan la causa primaria de la enfermedad¹⁹. La infiltración pulmonar y el derrame pleural son frecuentes. Esta entidad se acompaña de manifestaciones inmunes como PCD+, Inmuno complejos circulantes, anticuerpos anti músculo liso e hipergammaglobulinemia policlonal que sugieren activación de linfocitos T helper con respuesta Th-1.

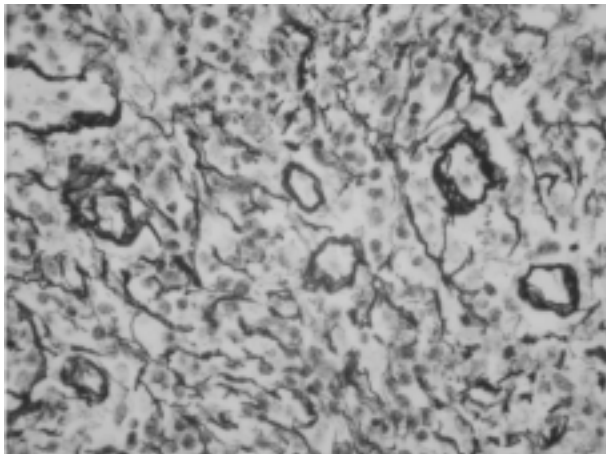


Fig. 4: Biopsia Ganglionar. Gomori 100x.

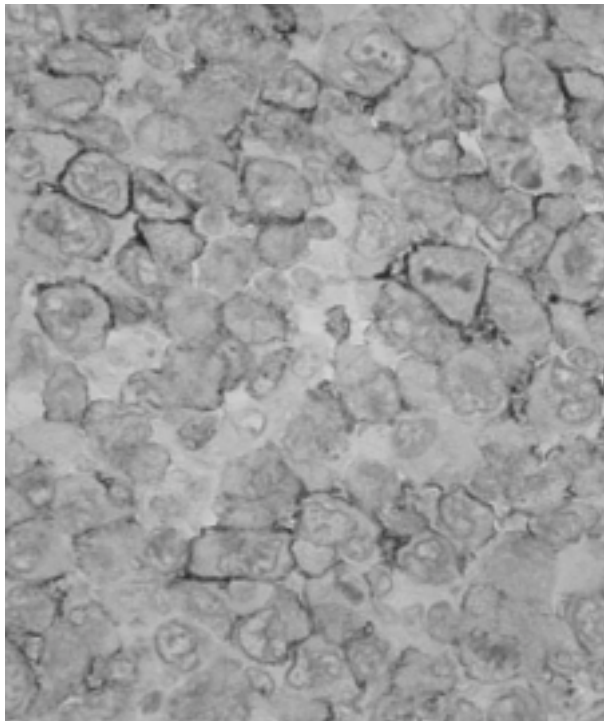


Fig. 6: Biopsia Ganglionar. DAB- Anti CD30. 400x.

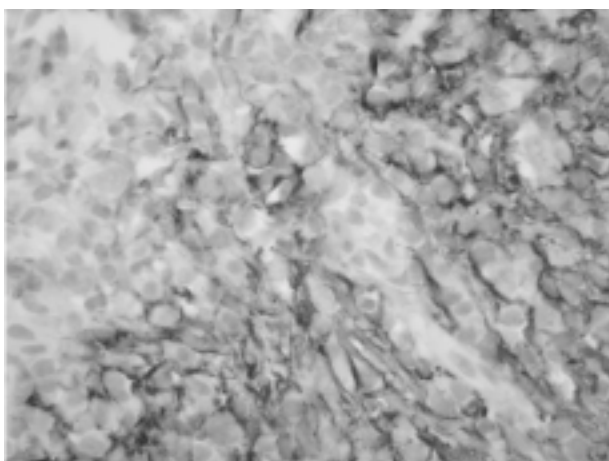


Fig. 5: Biopsia Ganglionar. DAB anti CD 23.

El cuadro histológico está dominado por una tetrada constante constituida por: hiperplasia inmunoblástica sobre un fondo "T", arborización de vasos terminales Fig4, depósitos de substancia PAS+ e incremento marcado de células dendríticas Fig. 5.

El 80% de los casos muestra clonalidad por reordenamiento de la cadena del receptor T y anomalías citogenéticas que involucran a los cromosomas 3, 5 y X pueden encontrarse en la gran mayoría de los casos¹⁹.

En el año 1989 Frizzera la clasificó en tres subtipos: Linfopatía Angioinmunoblástica verdadera, Linfoma Angioinmunoblástico y Displasia Angioinmunoblástica²⁰.

LINFOMA ANAPLÁSICO A CÉLULAS GRANDES

Englobado dentro de los Linfomas difusos a células grandes, este particular linfoma se caracteriza por la morfología de sus componentes que se aseme-

jan a células no hematopoyéticas. La citomorfología esta constituida por células grandes pleomórficas con núcleos en forma de herradura (Fig. 6). Fue descrito por primera vez a mediados de los 80, destacando la reactividad de estas células al anticuerpo monoclonal Ki-1(CD 30)²¹.

La mayoría de los casos expresan fenotipo T por lo que es considerado dentro del espectro de los Linfomas T Periféricos. Representa el 3% de los linfomas en los adultos y en los niños su incidencia es superior oscilando entre el 10 al 30%. Es mas frecuente en varones y tiene una curva bimodal de presentación en relación a la edad con un pico en niños y adultos jóvenes y otro en el geronte. Es común el compromiso tanto ganglionar como extra ganglionar y la piel puede encontrarse comprometida en mas del 20% de los casos a la presentación. Las lesiones cutáneas pueden ser nódulos o úlceras Fig 7. El hueso, los tejidos blandos y el hígado le siguen en orden de frecuencia a la localización cutánea.

El compromiso de médula ósea oscila entre 10% con H&E al 30% cuando se lo investiga con el Ki-1.

Existe una alteración citogenética frecuente t(2;5) (p23;q35) sobre todo en las formas diseminadas y en adultos jóvenes que involucra el reordenamiento del gen de la nucleofosmina localizada en el cromosoma 5q35 con una tirosin kinasa (ALK) del cromosoma 2p23. La fusión de ambos genes genera una proteína quimérica que puede ser detectada por PCR y por



Fig. 7: Lesiones cutáneas en miembro inferior.

inmunohistoquímica denominada ALK-protein1. Fig 8²².

LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES PRIMARIO CUTÁNEO

Se trata de un Linfoma T con células anaplásicas CD30+ confinado a la piel. Debe distinguirse del LACG diseminado y de otros LNH agresivos CD30+. La relación M/F es 1.8/1 y constituye en los adultos el 40% de los linfomas cutáneos. El compromiso ganglionar es raro. Las lesiones solitarias o localizadas pueden adoptar la forma nodular o tumoral siendo menos frecuente la forma papulosa Fig 9. En el 20% de los casos puede ser multicéntrico. Una característica particular es la posibilidad de regresión espontánea pero cuando sucede recae frecuentemente. El inmunofenotipo muestra CD4+, CD30+, TIA 1 + pero la ALK es constantemente negativa Fig 10. La supervivencia a 5 años es superior al 90% y el tratamiento de elección es la radioterapia localizada o la cirugía. En los raros casos con diseminación cutánea la poliquimioterapia se impone.²³

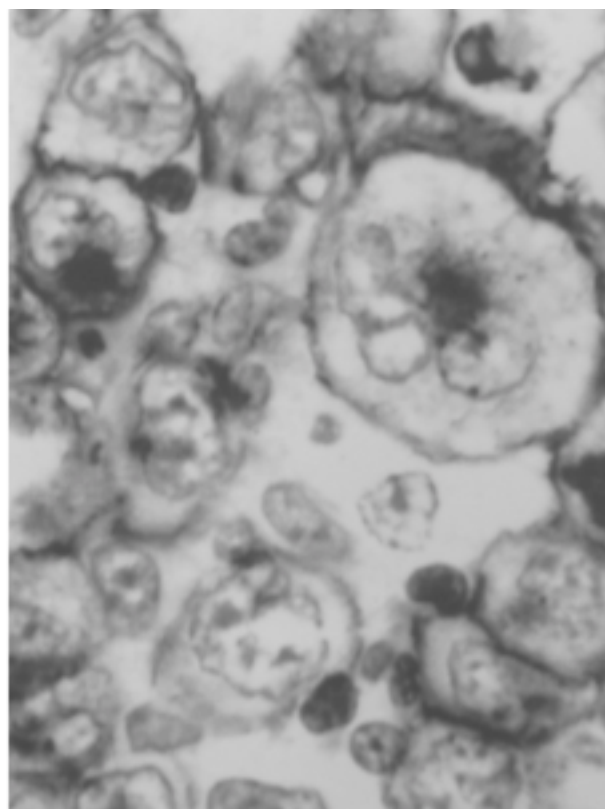


Fig. 8: Biopsia Ganglionar. LACG. Inmunohistoquímica. DAB-CD246 (ALK-Protein1)



Fig. 9: LACG primitivo de dorso.

LINFOMA PRIMARIO INTRAVASCULAR

Entidad rara, descrita por Pleger en 1959 como endoteliomatosis²⁴, se origina en el compartimiento intravascular. Se visualiza como proliferación de células mononucleares atípicas dentro de los vasos Fig. 11 AyB. El fenotipo más frecuente es B pero fueron descritos algunos casos con fenotipo T²⁵.

El cuadro clínico, proteiforme incluye fiebre, lesiones cutáneas, fallo multisistémico y síntomas neurológicos que pueden llegar hasta la demencia. El compromiso de la sangre periférica no resulta sencillo de determinar por morfología. Se puede asociar a síndrome hemofagocítico. El pronóstico es malo.

LINFOMA NK/T (NASAL, TIPO NASAL) Y BLÁSTICO NK

Designados antiguamente como Reticulosis Polimorfa o Granuloma Letal de la Línea Media, o Linfoma Angiocéntrico, se presentan típicamente

como lesiones de origen naso-faríngeo y muestran un patrón de crecimiento angiocéntrico con necrosis y destrucción vascular Fig. 12 A y B. Es más frecuente en varones adultos, de origen Asiático o Centro Sud Americano, y se asocia con infección por el virus de Epstein Barr. Cuando tienen lugar en otros tejidos se denominan Linfoma T N/K Extranodal tipo nasal. Los síntomas B son comunes y el síndrome hemofagocítico suele presentarse con frecuencia. El CD 56 es constantemente positivo al igual que el CD2. Es habitual observar pérdida aberrante de antígenos T; el CD 3 es negativo. Es común hallar la cadena del receptor T intracitoplasmática y la hibridización para VEB es + (26).

La RMN es superior a la TAC para establecer su extensión, el 80% se presentan con IPI 0/1 Tanto los

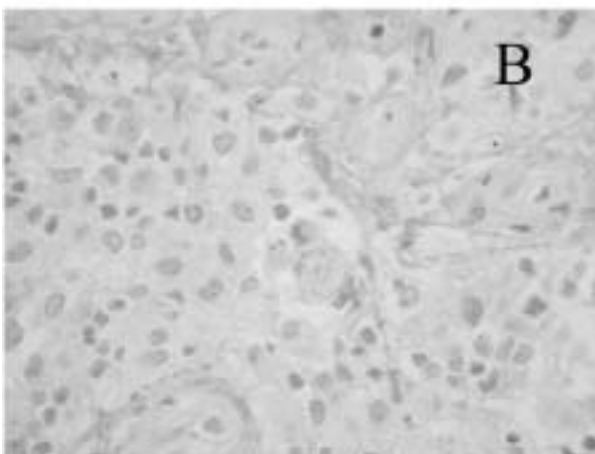
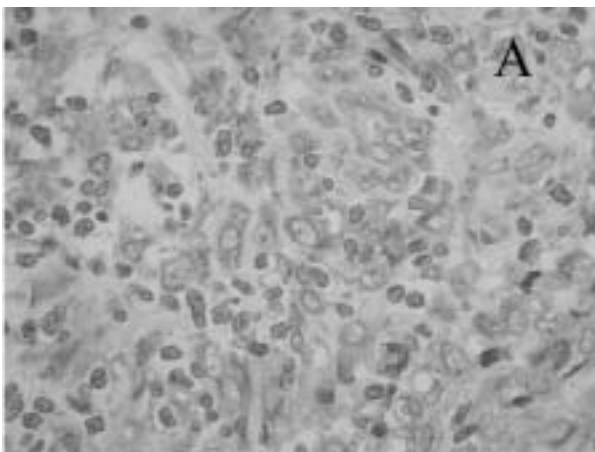


Fig.10: Caso de la figura 9. InmunoHistoquímica. DAB. A) CD 30+, B) ALK-Protein 1 -.100x

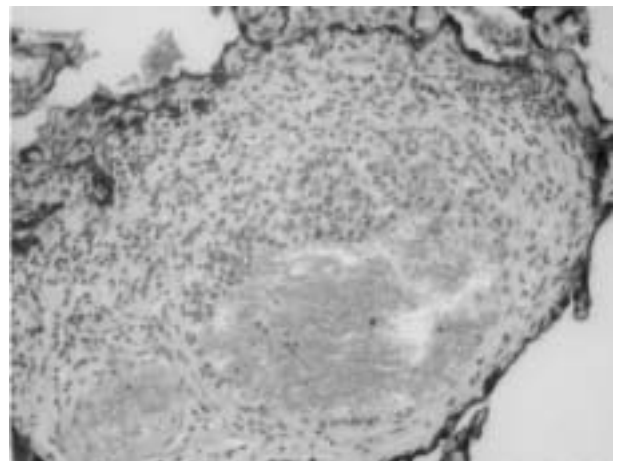


Fig. 11 A: Proliferación mononuclear intravascular. InmunoHistoquímica. DAB anti F VIII. 100x.

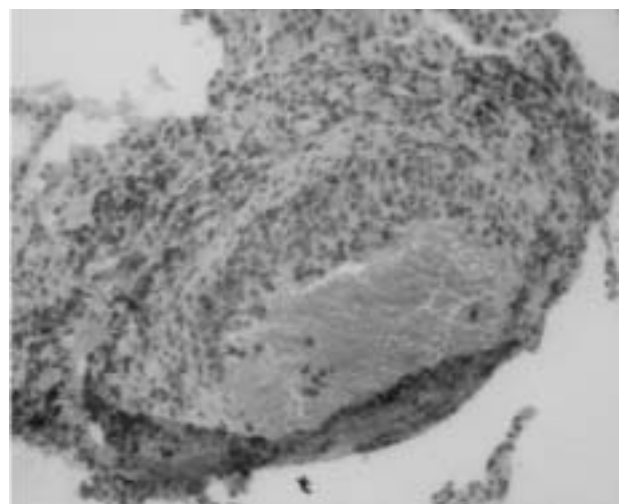


Fig. 11 B: InmunoHistoquímica DAB. CD3. 100x

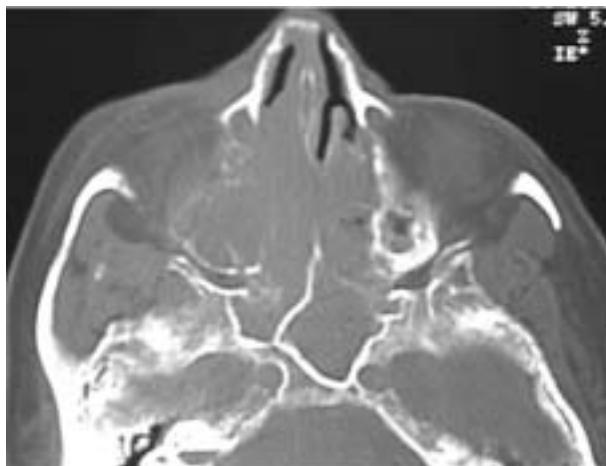


Fig. 12 A: TAC compromiso rino sinusal por Linfoma NK.

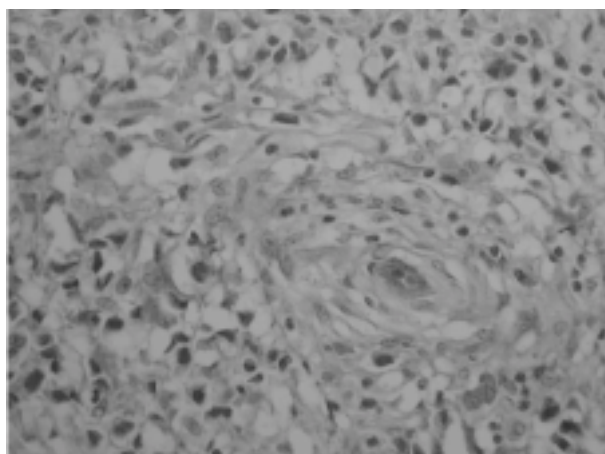


Fig. 12 B: Infiltrado mononuclear rodeando un vaso con extensa necrosis H&E 100x.

síntomas B, como la edad y la enfermedad voluminosa son factores pronósticos importantes. El tratamiento de elección es la radioterapia 5000 cGy, si se opta por iniciar quimioterapia para disminuir el tamaño del tumor, la radioterapia debe aplicarse precozmente. En los casos avanzados debe usarse quimioterapia. El análisis sérico de ADN para VEB resulta de utilidad para detectar recaída precoz²³.

LINFOMA BLÁSTICO NK

Tumor extranodal frecuente en piel Fig. 13. Puede acompañarse de adenomegalias y suele presentarse diseminado. No existe asociación con el VEB. La morfología es Linfoblastoide, en improntas teñidas con MGG se pueden ver gránulos azurófilos. El inmunofenotipo resulta CD3-, CD43+, CD56+ y CD4+. Por su semejanza morfológica con Linfoblastos y Mieloblastos se debe

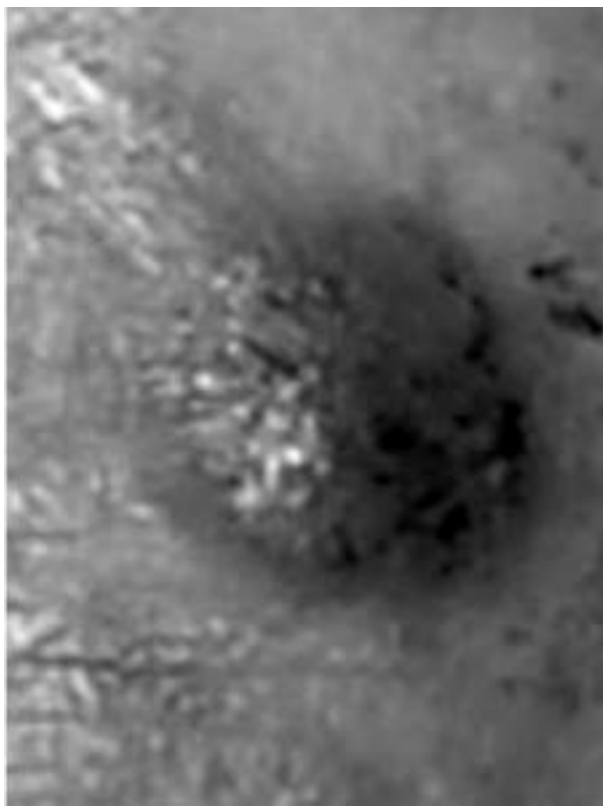


Fig. 13: Tumor en región posterior de cuello.

descartar Leucemia Linfoblástica Aguda T y Leucemia Mieloblástica Fig. 14 A y B. El curso clínico es agresivo, presentan poca respuesta a los regímenes para linfomas siendo mas efectivos los tratamientos tipo leucemia. Los casos localizados en piel son de mejor pronóstico. En la actualidad se considera una neoplasia de células dendríticas tipo 2 plasmocitoides.¹¹

TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS T CUTÁNEOS. RECOMENDACIONES

En los Linfomas T Cutáneos y el Linfoma Anaplásico a Células Grandes que se presentan como lesión solitaria se debe plantear la radioterapia localizada como tratamiento inicial. En los casos que presentan lesiones múltiples es necesario considerar el tratamiento poliquimioterápico.

Para el Linfoma NK Blástico, el extranodal NK y el tipo nasal, como así mismo para el Linfoma Linfoblástico T la poliquimioterapia intensiva constituyen por el momento el tratamiento de elección.

En cuanto a los proyectos en curso para el tratamiento de los linfomas T, cuatro diferentes estudios originados en Alemania y uno en Italia enfocan nuevas estrategias para estas entidades²³.

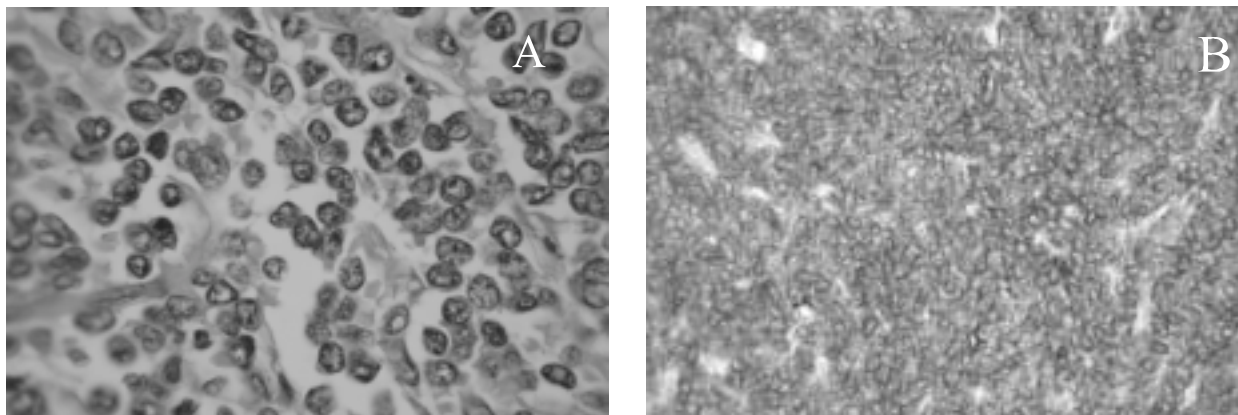


Fig. 14: Caso de la fig 13. A H&E 400x. B) InmunoHistoquímica DAB CD 56 100x.

El East German Study Group para los linfomas T de alto riesgo, considerando como tal a los pacientes que tienen IPI 2-3, enfermedad voluminosa y MO + utiliza CHOP por 4 ciclos. Los pacientes con RC y/o RP menores de 50 años son elegibles para trasplante alogeneico de MO en cambio aquellos entre 50 y 60 años reciben altas dosis de quimioterapia soportadas con trasplante autólogo. El grupo de Wurzburg utiliza CHOP por cuatro ciclos, seguido de DexaBEAM; a los menores de 65 años se practica SC aféresis, seguido por altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo, mientras los mayores de 65 años completan 6 ciclos de CHOP.

El German Study Group of High Grade Lymphoma, considera de alto riesgo a todo paciente con IPI 2-3, en estos casos utiliza Mega dosis de ciclofosfamida en un CHOP con etopósido. En los casos de IPI Bajo o Intermedio Bajo la elección es CHOP 14 por 6 a 8 ciclos. En los pacientes que obtienen RC o RP consolidan con Alemtuzumab 30 mg por semana.

Por último, el Study Group on Peripheral T and NK Lymphomas, se encuentra ensayando la combinación de Alemtuzumab con Fludarabina, Ciclofosfamida y Doxorubicina de acuerdo al siguiente esquema:

Día 1-4 Campath 3,10,30,30 - Día 3 CFM 600 mg/m².

Día 2-4 Fludara 25 mg/m² - Día 4 Doxo 50 mg m².

El grupo Italiano, dirigido por PL Zinzani utiliza el C-CHOP combinando CHOP clásico con Alemtuzumab durante la segunda semana del ciclo a dosis de 30 mg por tres.

CONCLUSIONES

No obstante los Linfomas T Periféricos que comprometen la piel al igual que los diseminados son entidades de diagnóstico difícil, los avances en la inmuno-histoquímica y la biología molecular permiten en la actualidad conocerlos mejor, avanzar sobre

su etiopatogenia y planificar estrategias terapéuticas racionales y probablemente eficaces.

Es importante, reconocerlos y trabajar en estrecha relación con los patólogos y los dermatólogos a fin de obtener los mejores resultados.

SUMMARY

Peripheral T-cell lymphomas comprise around 10% of all non-Hodgkin's lymphoma in the Western countries. There are heterogeneous diseases and until now there is less consensus about his classification than exists for equivalent groups of B-cell lymphomas. Peripheral T-cell lymphomas can be broadly divided into those that mainly affect the blood and marrow and those that form solid tumors. Usually present as nodal masses but with spread disease, in up to half of cases there may be extranodal involvement at some stage of the disease. The peripheral T-cell lymphoma unspecified group shows skin involvement in 25 to 50% of cases. To qualify a T-cell lymphoma as primary cutaneous lymphoma, the absence of extracutaneous lesions for at least 6 months after initial staging is required.

At presentation, cutaneous lymphomas may be primary or may involve the skin as a secondary site of involvement. Their natural history is often more indolent than in nodal lymphomas and for this reason, they require different therapeutic approaches.

Advances in cytogenetics, molecular genetics, flow cytometry and immunohistochemistry allows a better knowledge of these neoplasm.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peterson RDA, Purchase HG, Burmester BR, Cooper MD & Good RA. "Relationship among visceral lymphomatosis, bursa of Fabricius and bursa-dependent lymphoid tissue of the chicken". *Journal of the National Cancer Institute* 1966; 36: 585-598.
2. Cooper MD, Payne LN, Dent PB, Burnester BR & Good RA. Pathogenesis of avian lymphoid leukosis. I. Histogenesis. *Journal of the National Cancer Institute* 1968; 41: 373-389.
3. Lukes RJ and Collins RD New approaches to the classification

- of the lymphomata. **British Journal of Cancer**. 1975; 31 (Suppl.), 1-26.
4. Lennert K, Mohri N, Stein H and Kaiserling E. The histopathology of malignant lymphoma. **British Journal of Haematology** 1975; 31 (Suppl.): 193-203.
 5. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks P, Chan J, Cleary M et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. **Blood** 1994; 84: 1361-1392.
 6. Jaffe ES, Harris NL, Stein H & Vardiman JW World Health Organisation Classification of Tumors. Pathology and Genetics of tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. 2001; IARC Press, Lyon.
 7. Ascani S, Zinzani PL, Gherlinzoni F et al. Peripheral T-cell lymphomas. Clinico-pathological study of 168 cases diagnoses according to R.E.A.L. classification. **Ann Oncol** 1997; 8: 583-592.
 8. Lopez Guillermo A, Cid J, Salar A et al. Peripheral T-Cell Lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. classification. **Ann Oncol** 1998; 9: 849-855.
 9. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying no Hodgkin's Lymphoma Classification Project. **J Clin Oncol**. 1998; 16: 2780-2795 INHLP 1997. **Blood**: 3909-3918.
 10. Willemze R, Kerl H, Sterry E, Berti E 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: 354-371.
 11. 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 of Oncol** 2004; 15: 1097-1108.
 12. Matutes E, Brito-Babapulle V, Swansbury J, Ellis J, Morilla R et al. Clinical and laboratory of 78 cases of T-prolymphocytic leukemia. **Blood** 1991; 78: 3269-3274 .
 13. Dearden CE, Matutes E, Cazin B, et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with Campath 1H. **Blood** 2001; 98: 1721-1726.
 14. Takatsuki K, Uchiyama J, Sagawa K, Yodoi J. Adult T-cell leukemia in Japan. In Topics iun Hematology. Ed: S Seno, F Takaku, S Irino. **Excsera medica** 1977; 1: 73-77.
 15. Matutes E, Catovsky D Adult T cell leukemia Lymphoma. Chapter 18. In Leukemia. (3rd Edition) 1998 Ed: J A Whittaker. Blackwell Scientific Publications. Oxford
 16. Hermine O, Allard J, Lévy V, Arnulf B et al. A prospective phase II trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma form of adult T-cell leukemia/lymphoma. **The Haematol J** 2002; 3: 276-282.
 17. Frizzera G, Moran EM & Rappaport H Angioimmunoblastic lymphadenopatía with disproteinemia. **Lancet** 1974; 1: 1070-1073.
 18. Lennert K Nature, prognosis and nomenclature of angioimmunoblastic lymphadenopathy. **Deutsche Medizin Wochenschrift** 1979; 104: 1246-1247.
 19. Dogan A, Attygalle A & Kyriakou Ch Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma. **British Journal of Haematology** 2003; 121: 681-691.
 20. Frizzera G, Kaneko Y, & Sakurai M Angioimmunoblastic Lymphadenopathy and related disorders: a retrospective look in search of definitions. **Leukemia** 1989; 3: 1-5.
 21. Stein H, Mason J, Gerdes N, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. **Blood** 1985; 66: 848-868.
 22. Shiota M, Nakamura S, Ichinohasama R, et al Anaplastic Large Cell Lymphomas expressing the novel chimeric protein p80 NPM/ALK: A distinct clinicopathologic entity. **Blood**. 1995; 86: 1954-1960.
 23. Weidmann E, Gramatzki M, Wilhelm M & Mitrou PS Diagnosis and actual therapy strategies in peripheral T-cell lymphomas: summary of an international meeting. **Ann of Oncol** 2004; 15: 369-374.
 24. Pflieger L, Tappeiner J. Zur Kenntnis der systemisierten Endotheliomatose der cutanen Blutgefäße (Reticuloendotheliose?). **Hautarzt** 1959; 10: 359-363
 25. Burg G, Kempf W, Haeffner A et al. Cutaneous lymphomas. **Dermatology** 1997; 9: 137-204
 26. Chan JKC The New World Health Organization Classification Of Lymphomas: The Past, The Present and The Future. **Hematological Oncology** 2001; 19:1 29-150.