

Linfoma cutáneo de células T paniculítico

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma

J. Magliano, M^ªE Mazzei, D. DeBoni, M. Martínez

Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Montevideo. Uruguay.

Correspondencia:

Julio Magliano

e-mail: juliomagliano@gmail.com

Resumen

El linfoma T paniculítico es un tipo raro de linfoma cutáneo, cuyo infiltrado se localiza primariamente en el tejido subcutáneo y representa menos de 1% de los linfomas T cutáneos. La nueva clasificación de la EORTC-OMS separa por un lado un tipo indolente el linfoma paniculítico α/β y por otro lado el linfoma paniculítico γ/δ más agresivo.

La presentación clínica generalmente son nódulos subcutáneos paniculíticos, frecuentemente a nivel de las piernas, pero pueden comprometer otras localizaciones. La inmunohistoquímica y la genética son elementos importantes para poder identificar estos dos tipos de linfomas paniculíticos. Sabiendo que el tipo α/β representa el 75% de los casos y presenta una sobrevida a los 5 años del 80% mientras que el γ/δ tiene una sobrevida a los 5 años de 10%.

(J. Magliano, M^ªE Mazzei, D. DeBoni, M. Martínez. Linfoma cutáneo de células T paniculítico. Med Cutan Iber Lat Am 2011;39(5):220-225)

Palabras clave: Linfoma cutáneo, linfoma paniculítico.

Summary

Panniculitic T cell lymphoma is a rare type of cutaneous lymphoma, which infiltration is located primarily into the subcutaneous tissue and represents less than 1% of cutaneous T-cell lymphoma. The new classification of the WHO-EORTC separates by one side a panniculitic α/β indolent lymphoma and on the other side a panniculitic γ/δ lymphoma which is more aggressive.

The clinical presentation usually consists of panniculitic nodules, frequently in the legs, but can compromise other locations. Immunohistochemistry and genetics are important to identify these two types of panniculitic lymphomas. The α/β type represents 75% of cases and presents a 5-year survival of 80% while the γ/δ type has a 5-year survival of 10%.

Key words: Cutaneous lymphoma, panniculitis-like lymphoma.

El linfoma cutáneo de células T es una neoplasia linfática crónica de la piel que puede afectar a la sangre, los ganglios linfáticos y los órganos viscerales. Su diagnóstico preciso es importante, porque tiene similitud con otros infiltrados cutáneos linfocitarios y requiere un tratamiento prolongado específico para su control y obtener un pronóstico favorable. Los linfomas de células T más comunes de la piel son la micosis fungoide y el síndrome de Sézary.

En 1991, González et al.[1] describieron un nuevo tipo de linfoma de células T con características clínicas e histológicas que simulaba una panniculitis, denominándolo linfoma de células T subcutáneo paniculítico[2, 3].

Este tipo de linfoma representa menos del 1% de todos los casos de linfoma T cutáneos[4].

El linfoma subcutáneo paniculítico (LSP) fue incluido como una entidad provisional en la clasificación de la EORTC y luego como una entidad diferenciada en la clasificación de la OMS del 2001[5].

Dentro de los LSP se distinguen 2 subtipos, el α/β con un fenotipo CD4-, CD8+ y CD56- con un pronóstico favorable y el γ/δ con un fenotipo CD4-, CD8- y CD56+ con un curso clínico agresivo y mal pronóstico por asociar a menudo un síndrome hemofagocítico[6], respondiendo a la descripción original de González.

La nueva clasificación de la OMS-EORTC para los linfomas cutáneos usa el término de LSP solo para el tipo α/β e incluye al tipo γ/δ en el grupo de los linfomas cutáneos primarios de células T sin otra especificación (Tabla 1)[7].

Tabla 1. Clasificación de linfomas cutáneos primarios de la OMS-EORTC[7]

Clasificación de la OMS-EORTC de los linfomas cutáneos primarios
<p><i>Linfoma cutáneo de células T y células NK</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Micosis fungoides (MF) • Micosis fungoides, variantes y subtipos: <ul style="list-style-type: none"> – MF foliculotropa – Reticulosis granulomatosa • Síndrome de Sézary • Linfoma/leucemia de células T del adulto • Enfermedades linfoproliferativas cutáneas primarias CD30+ <ul style="list-style-type: none"> – Linfoma anaplásico de células grandes primario cutáneo – Papulosis linfomatoide • Linfoma T subcutánea tipo paniculitis • Linfoma extranodal células T/NK, tipo nasal • Linfoma cutáneo primario de células T, sin otra especificación <ul style="list-style-type: none"> – Linfoma de células T CD8+, epidermotropo agresivo, primario cutáneo – Linfoma de células T γ/δ cutáneo – Linfoma de células T de pequeño/mediano tamaño CD4+ primario cutáneo
<p><i>Linfoma cutáneo de células B</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma de células B de la zona marginal primario cutáneo • Linfoma del centro folicular primario cutáneo • Linfoma B de células grandes, difuso primario cutáneo de las piernas • Otros tipo de linfoma B de células grandes difuso <ul style="list-style-type: none"> – Linfoma B de células grandes intravascular
<p><i>Neoplasias de precursores hematológicos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (linfoma básico de células NK)

Esta división de los LSP tiene importantes consecuencias en la terapéutica, ya que en muchos centros se trataba a este tipo de linfoma con quimioterapia[7].

Puede presentarse en un rango de edad muy amplio, con ligero predominio del sexo femenino en algunas series[8], aunque para otros autores en cambio afectaría ambos sexos por igual. El diagnóstico diferencial de linfomas cutáneos es complejo, por lo que su manejo adecuado dependerá de un examen clínico, histológico e inmunohistoquímico minucioso.

En el tipo de linfoma γ/δ la infiltración neoplásica a menudo no se limita solamente al tejido subcutáneo, sino que puede afectar a la dermis e incluso a la epidermis[5].

Clínica

Los pacientes generalmente se presentan con nódulos subcutáneos[8] únicos o múltiples y / o placas eritematosas infiltradas, que se extienden progresivamente (Figura 1). Aunque también podemos encontrar tumoraciones ulceradas, sobre todo aquellos CD56 +[2]. Algunas placas pueden adoptar un aspecto esclerodermiforme[5]. Las lesiones pue-



Figura 1. Placas eritematosas infiltradas a nivel de ambas piernas, esta paciente también presentaba nódulos subcutáneos en igual topografía.

den ser únicas o múltiples y se localizan en las extremidades, sobre todo en las piernas[9]. Pero también pueden afectar el tronco y la cara. En un caso la enfermedad se presentó como parches alopecicos similares a los de alopecia areata[10].

Las lesiones van desde los 0,5 a más de 10 cm de diámetro. Otros tipos de lesiones menos frecuentes pueden ser placas alopecicas, masas mamarias y úlceras similares a las producidas por éstasis venosa[5]. Ocasionalmente se acompaña de prurito que aumenta por la noche[11].

La presencia de síntomas generales como malestar, fatiga, anorexia, mialgia y pérdida de peso es variable[8]. Es particularmente importante la posibilidad de desarrollar un síndrome hemofagocítico (32% de los pacientes), responsable de la muerte en una buena parte de los pacientes[12]. Este síndrome se da sobre todo en el tipo γ/δ y se presenta con manifestaciones sistémicas, fiebre, pancitopenia[9], hipertrigliceridemia[13], coagulopatía, hepatoesplenomegalia, ulceraciones en mucosa y, en ocasiones derrames en serosas. También pueden incluir infiltrados pulmonares e insuficiencia renal[5]. El síndrome hemofagocítico estaría dado por la producción de citoquinas (en particular el factor de necrosis tumoral- α , interferón- γ , el factor estimulante de colonias granulocitos monocitos, MIP- α y el factor inductor de la fagocitosis) secretada por los linfocitos T neoplásicos, factor importante en la activación de células histiocíticas. Se produce la fagocitosis de las células sanguíneas[5]. La diseminación ganglionar y visceral es poco frecuente[9], pero puede ocurrir en una etapa tardía de la enfermedad.



Figura 2. Histopatología donde se aprecia el compromiso del tejido celular subcutáneo. Tinción con hematoxilina y eosina. Aumento 2x. (Imagen gentileza de la Unidad de Histopatología de la Cátedra de Dermatología).

Es muy importante recordar que los pacientes inmunocomprometidos tienen mayor riesgo de desarrollar ciertos tumores malignos, en particular agresivos, si bien el tipo de linfoma que predomina en estos pacientes es de tipo B, se reporta un caso de linfoma paniculítico en un paciente HIV positivo[14]. También se describe en la literatura 23 casos de linfomas cutáneos primarios aparecidos luego del trasplante de órganos, dentro de ellos un caso corresponde al tipo paniculítico[15].

Agentes biológicos de uso creciente en diferentes formas de artritis como los antiTNF pueden contribuir al desarrollo de linfomas cutáneos particularmente de tipo B, y con menos frecuencia de tipo T. Recientemente se ha descrito el caso de un paciente que recibió etanercept por 6 años para el tratamiento de su artritis reumatoidea y que desarrolló un LSP[16].

Etiopatogenia

Los linfomas cutáneos primarios T representan proliferaciones clonales de linfocitos T neoplásicos.

La etiología de los linfomas T aún permanece desconocida, hay varios factores (físicos, químicos y biológicos) que influyen en el inicio de la enfermedad, como ocurre en la mayoría de las neoplasias.

Las radiaciones UV, el cigarrillo y las infecciones por los virus linfotrópico humano 1 (HTLV-1) y el virus de Epstein-Barr (VEB) están fuertemente asociados al desarrollo del LTC[17]. Con respecto a las alteraciones moleculares implicadas se encuentran; reordenamientos o deleciones de los factores de transcripción y de los miembros de la familia del

factor nuclear kb (NF- κ b). Aún no se ha dilucidado específicamente la participación de éstos en la formación de los linfomas. Debido a hallazgos histopatológicos se piensa que mecanismos de apoptosis pueden estar implicados en la patogénesis, recordando que el crecimiento de un tumor depende del equilibrio entre la apoptosis y la proliferación. BCL-2 uno de los principales reguladores de apoptosis, se caracteriza por inhibir la apoptosis. BAX, en cambio promueve la apoptosis. La relación entre BCL-2 y BAX se correlaciona con la sensibilidad a la apoptosis en diversos linfomas no hodgkinianos, pero no hay informes sobre los LSP. La proteína p53 codificada por el gen p53, también regulador de la apoptosis, induce detención del crecimiento y apoptosis luego del daño en el ADN. P53 también regula la expresión en menos de BCL-2 y en más de BAX[18].

Se han sido reportadas pérdidas en los cromosomas 1p, 2p, 10q, 11q, 12q[18] y de los incrementos de 2q y 4q.

Histopatología

La característica histológica de este tipo de linfoma es su predominante localización subcutánea (Figura 2) y su patrón de crecimiento no epidermotrópo. Los infiltrados neoplásicos afectan a los lóbulos del tejido subcutáneo, lo que resulta en un típico patrón de paniculitis lobulillar (sobre todo los casos α/β), aunque en algunos casos (LSP γ/δ) puede afectar dermis y epidermis[2]. La afectación del tejido celular subcutáneo es difusa y el infiltrado linfoide es moderadamente atípico[19].

El intersticio de los lóbulos de grasa se sustituye por diversas proporciones de linfocitos T pleomórficos de tamaño pequeño, mediano y grande. Se ven abundantes macrófagos, con aspecto vacuolado y espumoso por la ingestión de material lipídico[12] así como linfocitos T atípicos irregulares, que presentan núcleos con cromatina densa y citoplasma pálido. Las mitosis pueden ser abundantes. En algunos casos, sin embargo, y en particular en las lesiones iniciales, el infiltrado linfocitario puede carecer de atipia citológica franca predominando un infiltrado inflamatorio. Esto puede condicionar un error diagnóstico al catalogarlo como una paniculitis inflamatoria por lo que ante la sospecha de LSP se deben realizar biopsias repetidas.

Otro hallazgo común es la necrosis grasa y cariorrexis (citofagocitosis)[7]. La fragmentación de hematíes por parte de histiocitos reactivos (hemofagocitosis) puede estar presente[19] y algunos la describen como una imagen en "bolsa de canicas" lo que parece tener un valor pronóstico peyorativo[9].

Otras características del infiltrado útiles para el diagnóstico, pero no específicos, son la disposición de las células

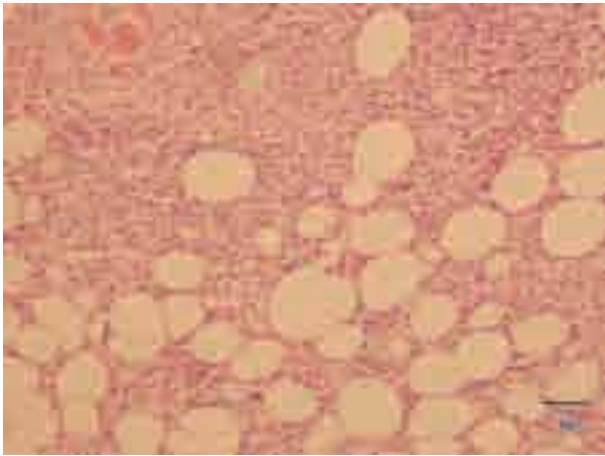


Figura 3. Histopatología donde se aprecia los linfocitos a nivel del subcutáneo, y la disposición rodeando los adipocitos individuales. Tinción con hematoxilina y eosina. (Imagen gentileza de la Unidad de Histopatología de la Cátedra de Dermatología).

individualmente alrededor de los adipocitos (Figura 3) y la permeación de la pared de los vasos por células neoplásicas[8]. Neutrófilos y eosinófilos son por lo general poco frecuentes o inexistentes[5].

En cuanto al diagnóstico diferencial con un proceso autoinmune como la paniculitis lúpica, la presencia de folículos B reactivos[2, 8] en la grasa subcutánea son característicos. Aunque también han sido descritos en la morfea profunda, eritema nodoso, paniculitis asociada a dermatomiositis y en el eritema indurado de Bazin.

Inmunohistoquímica y genética

La inmunofenotipificación se realiza a través de la identificación de los antígenos linfocitos, por medio del uso de anticuerpos monoclonales en tejidos o suspensiones celulares[20]. El inmunofenotipo es propio de cada tipo de linfoma y es a través de éste que podemos realizar el diagnóstico, la estadificación y pronóstico.

En el 75% de los casos de los linfomas T paniculíticos (TCR α/β), las células neoplásicas son positivas para CD8, para CD2, CD3 y CD45 Ro (antígenos pan T) y negativas para CD4 y por lo general para CD56 (marcador de células NK) (Figura 4)[5, 8].

Una intensa positividad difusa para proteínas citotóxicas TIA-1, perforina, y granzima B están presentes en casi todos los casos y son responsables de la destrucción celular que se ve en estos tumores.

Un pequeño porcentaje de los linfomas T paniculíticos (25%) expresan el TCR γ/δ , son CD4-, CD8-, puede demostrarse la expresión de marcadores de células NK (CD56,

CD57, CD16), todo lo cual parece conllevar un peor pronóstico asociándose a hemofagocitosis[21].

En el linfoma paniculítico α/β se observa en la mayoría de los casos un rearrreglo clonal para TCR. Este fenotipo es más frecuente que el TCR γ/δ y en general no se asocia con una infección por el VEB[1] salvo en zonas endémicas donde la infección por VEB es común[5].

En el tipo γ/δ las células muestran reordenamiento clonal del TCR γ mientras que TCR β no se expresa y el VEB es generalmente negativo.

Estadaje

Entre los diferentes sistemas para la estadificación de los linfomas cutáneos, tenemos la clasificación TNMB para linfomas cutáneos de Bunn y Lamberg modificada por Sausville.

El estadaje es útil para individualizar terapias, comparar ensayos terapéuticos y además tiene valor pronóstico. Para realizar el TNM es base fundamental una completa exploración física para determinar el tipo de lesiones cutáneas y su extensión, además de detectar adenopatías y organomegalias que luego puedan ser confirmados con otras técnicas. Junto a lo anterior tenemos que apoyarnos en unas determinadas pruebas complementarias[22].

Tratamiento

El tratamiento de los linfomas paniculíticos depende del fenotipo. Así, por un lado tenemos la forma indolente del α/β y por otro la más agresiva del γ/δ .

En el caso del tipo α/β se opta por terapias no tan agresivas como la quimioterapia, utilizándose los corticosteroides sistémicos a la dosis de 1 mg/kg de peso, más frecuentemente como tratamiento inicial. Se ha descrito remisión completa del cuadro clínico y también progresión de la enfermedad después de su disminución o interrupción[5, 7]. Otras opciones terapéuticas incluyen la asociación de corticosteroides con hidroxycloquina o con colchicina[5].

En las formas agresivas γ/δ así como en las recaídas o los casos refractarios la poli-quimioterapia ha demostrado una respuesta global del 50% con largas remisiones en el 30% de los pacientes[5]. El tratamiento con Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona ha sido uno de los tratamientos más comúnmente utilizados. Actualmente se preconiza la asociación de éstos con alemtuzumab[3].

En casos especiales se ha ensayado la poli-quimioterapia sistémica con trasplante alogénico de médula ósea donde si bien hay respuesta objetiva, se reporta un tiempo de supervivencia menor a 2 años[23].

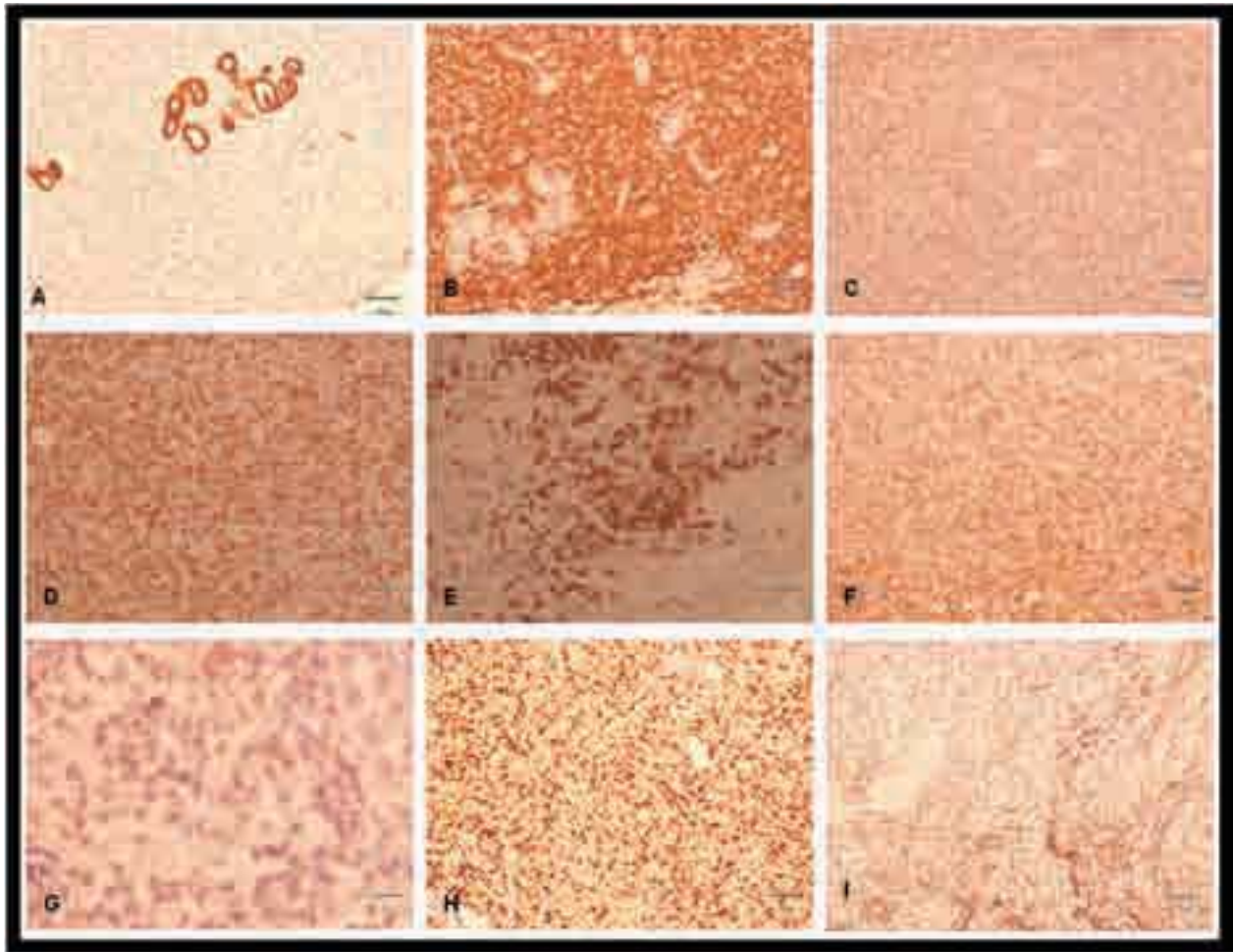


Figura 4. Inmunohistoquímica de nódulo subcutáneo de un linfoma indolente del tipo $\alpha\beta$, en A) tenemos el marcador CK (citoqueratina) el cual es negativo a nivel del componente celular proliferante comparado con testigo interno. En B) el marcador ACL (marcador de serie leucocitaria) intensamente positivo en forma difusa, negativo a nivel del epitelio. En C) el marcador CD8 positividad difusa e intensa. En D) el marcador CD3 intensamente positivo. En E) CD20 se observan algunas células positivas fundamentalmente en el sector superficial vecino a la dermis. En F) el marcador Bcl 2 que presenta expresión focal y aislada en algunas células. En G) el marcador CD56 es negativa a nivel del componente celular proliferante. En H) el marcador Ki67 que es positivo (antígeno nuclear asociado con proliferación, es un indicador de división celular) y en I) el marcador CD31 el cual es positivo.

En los casos con síndrome hemofagocítico el manejo es difícil y requiere tratamiento agresivo de los trastornos coagulopáticos, con altas dosis de corticosteroides y otros inmunosupresores. En la mayoría de los casos no hay respuesta al tratamiento y los pacientes tienen una evolución fatal[5].

Los modificadores de respuesta biológica son muy eficaces en los linfomas T cutáneos primarios. Dentro de ellos tenemos los interferones α y γ , varias interleuquinas asociaciones de de los mismos con retinoides.

El interferón tiene una eficacia limitada por el desarrollo de anticuerpos contra él y por producir síntomas sistémicos similares a los de la gripe. Además la remisión lograda es por lo general de corta duración. La interleuquina-12 (IL-12)

tiene un potencial beneficioso en la actividad CTCL, probablemente por inducir la diferenciación de células T no comprometidas para la producción de interferón- γ y citoquinas del grupo Th1. Se realizó un estudio en pacientes con linfomas primarios cutáneos en quienes recibieron bexaroteno a dosis de 75 mg vía oral por día más PUVA 3 veces a la semana, donde se obtuvo una respuesta completa en el 63% y una tasa de respuesta global del 75%[24].

Pronóstico

La enfermedad puede evolucionar de dos formas diferentes. Una es más habitual, indolente, crónica, lentamente progre-

siva o en algunos casos con remisiones espontáneas y se asocia a expresión de TCR $\alpha/\beta+$, como es sugerido en estudios recientes. Este grupo además de tener un curso clínico prolongado con recurrencias de las lesiones subcutáneas, no tiene compromiso extracutáneo ni desarrolla el síndrome hemofagocítico. La tasa de supervivencia en estos pacientes a 5 años es del 80%[7]. La enfermedad puede ser controlada durante largos períodos con la terapia sistémica.

En el LSP γ/δ (expresión de TCR $\gamma/\delta+$) la evolución es rápida y agresiva con invasión a médula ósea, pulmón e

hígado, sepsis y síndrome hemofagocítico, a menudo mortales. El recuento bajo de glóbulos blancos o elevación de la lactato deshidrogenasa se han reportado como factores asociados con un curso clínico desfavorable. La pancitopenia o disfunción hepática, tienen importancia pronóstica[5]. La supervivencia a 5 años se estima en menos del 10%.

Recordemos que en estos pacientes es muy importante la repercusión en la calidad de vida, la cual se afecta en la medida que avanza la enfermedad.

Bibliografía

- González C, Medeiros L, Brazier L, Jaffe E. T-Cell Lymphoma Involving Subcutaneous Tissue: A Clinicopathologic Entity Commonly Associated with Hemophagocytic Syndrome. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 17-27.
- Paulli M, Berti E. Cutaneous T-cell lymphomas (including rare subtypes). Current concepts II. *Haematologica* 2004; 89: 1372-88.
- Willemze R, Jansen P, 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: 838-645.
- Singh A, Kumar J, Kapur S., Ramesh V. Subcutaneous panniculitis-like T-cell cutaneous lymphoma. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2008; 74: 151-3.
- Parveen Z, Thompson K. Subcutaneous Panniculitis-like T-Cell Lymphoma Redefinition of Diagnostic Criteria in the Recent World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer Classification for Cutaneous Lymphomas *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 303-8.
- Gallardo F, Pujol R. Subcutaneous panniculitic-like T-cell lymphoma and other primary cutaneous lymphomas with prominent subcutaneous tissue involvement. *Dermatol Clin* 2008; 26: 529-40.
- Willemze R, Jaffe E, Burg G, Cerroni L, Berti E., Swerdlow S et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas *Blood* 2005; 105: 3768-85.
- Pérez B, Suárez J. Linfomas cutáneos de células T Revisión de los aspectos histopatológicos más relevantes *Rev Esp Patol* 2004; 37: 181-94.
- Gallardo F, Pujol R. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos de células T primarios *Actas Dermosifiliogr* 2004; 95: 473-90.
- Török L, Gurbity P, Kirschner A, Krenács L. Panniculitis-like T-cell lymphoma clinically manifested as alopecia *Br J Dermatol* 2002; 147: 785-8.
- Etter L, Myers S. Pruritus in systemic disease: mechanisms and management. *Dermatol Clin* 2002; 20: 459-72.
- Chalid A, Wolfram S. Linfomas cutáneos. En: Wolff K, Goldsmith L, Katz S et al. Fitzpatrick's Dermatología en Medicina General, 7ª Edición 2009. Elsevier Ed. Barcelona, pág. 1393-4.
- Cardona A, Reveiz L, Rodríguez M, Ramos P. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma and haemophagocytic. *Rev Colomb Cancerol* 2005; 9: 231-7.
- Joseph L, Panicker V, Prathiba D, Domodharan J. Panniculitis-like T Cell Lymphoma in a HIV Positive Patient. *J Assoc Physicians India* 2005; 53: 314-6.
- Ravat F, Spittle M, Russel-Jones R. Primary cutaneous T-cell lymphoma occurring after organ transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 668-75.
- Michot C, Costes V, Gerard-Dran D, Guillot B, Combes B, Dereure O. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in a patient receiving etanercept for rheumatoid arthritis *Br J Dermatol* 2009; 160: 889-90.
- Faxas M. Actualidad clínica Biológica de los linfomas T cutáneos. *Rev Cubana Med* 2003; 42: 72-8.
- Sen F, Rassidakis G, Jones D, Medeiros L. Apoptosis and Proliferation in Subcutaneous Panniculitis-Like T-Cell Lymphoma. *Mod Pathol* 2002; 15: 625-31.
- Lansigan F, Choi J, Foss F. Cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22: 979-96.
- Valle L, Laffargue J, Sarmiento F, Ramón G., Suárez M. Linfomas cutáneos primarios *Rev Asoc Med Argent* 2008; 121: 28-40.
- Good DJ, Gascoyne RD. Classification of non-Hodgkin lymphoma *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22: 781-805.
- Moreno D, Herrera A, Camacho F. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos de células T. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003; 31: 75-100.
- Rizva M, Evens A, Tallman M, Nelson B, Rosen S. T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107: 1255-64.
- Singh F, Lebowitz M. Cutaneous T-cell lymphoma treatment using bexarotene and PUVA: A case series *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 570-3.