

Artículo de revisión

Diagnóstico y tratamiento del linfoma cutáneo de células T

Laura Juárez Navarrete,* Catalina Rincón Pérez,** Rocío Tovar Franco,*** Clemente A Moreno Collado****

RESUMEN

Los linfomas cutáneos primarios de células T (LCCT) más frecuentes en la práctica dermatológica son la micosis fungoide y el síndrome de Sézary. Es importante que el clínico conozca el abordaje inicial ante un paciente con diagnóstico de linfoma cutáneo de células T, con la finalidad de realizar una estadificación adecuada e iniciar el tratamiento apropiado. En este escrito se revisan los diferentes estudios de laboratorio y gabinete que deben solicitarse. Se revisan también las diversas opciones terapéuticas, como tratamientos tópicos y sistémicos, sus indicaciones, efectos secundarios y dosis. Actualmente los modificadores de la respuesta biológica ofrecen una alternativa de tratamiento para estos pacientes.

Palabras clave: linfoma cutáneo de células T, tratamiento, cáncer cutáneo, trastorno linfoproliferativo, micosis fungoide, síndrome de Sézary.

ABSTRACT

The most frequent types of cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) in the practice of dermatology are mycosis fungoides and Sézary syndrome. It is important for the clinician to be acquainted with the initial management in a patient with the diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma in order to make a proper staging and begin the correct treatment. We review the different laboratory and imaging studies to be done. We also review the different therapeutic options such as topic and systematic treatments, their indications, side-effects and doses. At present, modifiers of biological response offer an alternative in the management of these patients.

Key words: cutaneous T-cell lymphoma, treatment, skin cancer, lymphoproliferative disorder, mycosis fungoides, Sézary syndrome.

En la primera parte de esta revisión sobre linfomas se analizó la etiopatogenia, clasificación y formas clínicas de los linfomas cutáneos de células T (LCCT).¹ En esta segunda parte se analizará el abordaje diagnóstico, el cual es conveniente iniciar por la historia clínica completa, estudios de laboratorio, inmunohistoquímica y, si es posible, biología molecular. Lo anterior ayudará a precisar el diagnóstico. También se revisarán las diferentes opciones de tratamiento.

* Profesor titular de la especialidad y residencia en dermatología.

** Médico adscrito.

*** Residente de tercer año de la especialidad y residencia en dermatología.

Hospital Central Militar.

**** Profesor emérito, Escuela Médico Militar.

Correspondencia: Dra. Laura Juárez Navarrete. Unidad de Especialidades Médicas, Av. Industria Militar 261, colonia Lomas de Sotelo, CP 11200, México, DF. Tel. 5294-0105 ext. 1406. E-mail: laurajuarez13@hotmail.com

Recibido: agosto, 2007. Aceptado: octubre, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.actualizacionmedica.com.mx

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

En un paciente con sospecha clínica de linfoma debe obtenerse lo siguiente:²

Estudios de laboratorio

- 1) Biometría hemática completa.
- 2) Determinación de urea, electrolitos séricos, pruebas funcionales hepáticas.
- 3) Concentraciones séricas de deshidrogenasa láctica (DHL) (importantes como factor pronóstico).
- 4) Cuenta de células de Sézary.
- 5) Relación de linfocitos CD4/CD8.
- 6) Serología de virus linfotrófico de células T humana (HTLV-1).

Biopsia de piel

En general se requieren varias biopsias de piel para establecer el diagnóstico, debido a la evolución crónica del padecimiento. En muchas ocasiones no basta la opinión del patólogo general o dermatopatólogo, y se requiere la opinión de un patólogo con experiencia en linfomas cutáneos. El espécimen ideal es una biopsia

incisional o escisional que incluya tejido celular subcutáneo y fijado en formol. Los puntos importantes a recordar son:³

1. Documentar la presencia o ausencia de epidermotropismo.
2. Valorar la profundidad del infiltrado.
3. Valorar la morfología y citología de las células atípicas y si hay transformación de células grandes, foliculotropismo, siringotropismo, formación de granulomas, angiocentricidad e infiltración subcutánea.

Los hallazgos histopatológicos pueden ser muy variados. Un estudio de 745 biopsias, de 427 pacientes con diagnóstico de micosis fungoide, demostró el predominio histopatológico de infiltrado lique-noide mezclado con fibras de colágeno en la dermis superficial. En la mayoría de los casos se observó epidermotropismo, principalmente epidermotropismo linfocítico único (22%), linfocitos en la capa basal (23%), microabscesos de Pautrier (19%), linfocitos vacuolados (40%), exocitosis desproporcionada (17%) y epidermotropismo pagetoide (3%). En 4% de los casos no hubo epidermotropismo; los linfocitos atípicos se observaron en 9% y las características de dermatitis de interfase en 59%. Otros hallazgos inusuales fueron los queratinocitos necróticos (23%), melanófagos (8%) y eritrocitos extravasados (4%).⁴

Inmunofenotipo

Todas las biopsias de piel de los pacientes con sospecha de linfoma cutáneo deben evaluarse con estudios de inmunohistoquímica. Éstos son fundamentales para distinguir entre linfocitos T, B, células asesinas (NK) y células no linfoides, e identificar los subtipos basados en su inmunofenotipo.^{5,6} Los estudios inmunofenotípicos deben realizarse en bloques de parafina e incluyen: CD45 para antígeno leucocitario común; marcadores de las células T: CD2, CD3, CD4, CD5 y CD8; marcadores de las células B: CD20 y CD79; y el marcador de células activadas CD30.²

Análisis de reordenamiento del gen del receptor de células T (TCR)

Este análisis se realiza en las células mononucleares de la sangre periférica y en los linfocitos de la biopsia de piel. Además, pueden tomarse otros marcadores,

como el p53, que puede tener un pronóstico significativo en la micosis fungoide; los marcadores CD68 y CD56 también son útiles en las variantes de linfoma cutáneo de células T.

La histopatología, inmunohistoquímica y correlaciones clínicas deben integrarse de acuerdo con la nueva clasificación de la WHO-EORTC.^{7,8}

Estadificación

La estadificación de linfoma cutáneo de células T se basa en el sistema TNM, que clasifica a los tumores con base en la coexistencia de tumor, metástasis y ganglios linfáticos afectados (TNM). Este sistema fue descrito por Burnn y Lamberg en 1979 (cuadro 1).²

Biopsia de ganglio linfático

Debe examinarse cuidadosamente al paciente para buscar ganglios palpables. La biopsia de ganglio linfático valora la infiltración a los mismos, lo que se conoce como adenitis reactiva o dermatopática. Los diferentes grados se denominan N0, N1, N2, y N3, según el grado menor o mayor de infiltración ganglionar por linfocitos atípicos.

Biopsia y aspirado de médula ósea

Está indicada en todas las variantes de pacientes con linfomas cutáneos de células T, excepto en la papulosis linfomatoide. También debe realizarse en los pacientes en estadios IIB/III/IV de la micosis fungoide y en aquellos con afección de sangre periférica de las células de Sézary para establecer su estadio. Los cambios que se observan en el aspirado de médula ósea son hemofagocitosis, hiperplasia granulomatosa, eosinofilia, inflamación granulomatosa, proliferación vascular y mielofibrosis.⁸

Estudios radiológicos

La tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis se indica en las variantes no micosis fungoide de linfoma cutáneo de células T, o en la micosis fungoide en estadios IIA/IIB/III/IV, pero no en los estadios IA y IB.² La tomografía por emisión de positrones (PET) es más sensible que la tomografía computarizada para detectar la afección de los ganglios linfáticos, pues la actividad de intensidad de esta última puede correlacionarse con el grado de malignidad. Tsai y colaboradores demos-

Cuadro 1. Sistema de estadificación del linfoma cutáneo de células T elaborado por Bunn y Lamberg

Estadio	Tumor (T)	Ganglios linfáticos (N)	Metástasis
IA	T1: parches/placas <10% superficie corporal	N0: sin ganglios palpables ni afección histológica de micosis fungoide	M0: sin afección visceral
IB	T2 : parches/placas >10% superficie corporal	N0	M0
IIA	T1 o T2	N1: ganglios palpables, no afección histológica	M0
IIB	T3: tumor	N0 o N1	M0
III	T4: eritrodermia	N0 o N1	M0
IVA	T1-T4	N2: ganglios no palpables pero afección histológica de micosis fungoide o N3: ganglios palpables y evidencia histológica de micosis fungoide	M0
IVB	T1-T4	N0-N3	M1: afección visceral

traron positividad con la PET en dos pacientes que no tenían ganglios palpables ni afección por tomografía computarizada. Las desventajas de la tomografía por emisión de positrones son la poca disponibilidad por su alto costo y que el ganglio linfático afectado puede requerir una biopsia adicional.^{3,9}

RECOMENDACIONES ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO^{2,3}

1. Repetir la biopsia de piel hasta confirmar el diagnóstico de linfoma cutáneo de células T.
2. Determinar el inmunofenotipo y analizar el reordenamiento del gen del receptor de células T.
3. A excepción de los pacientes con micosis fungoide en estadios tempranos (IA y IB), todos requieren la revisión por un grupo multidisciplinario (dermatólogo, hematólogo-oncólogo y patólogo con experiencia en el diagnóstico de linfoma cutáneo de células T) para confirmar el diagnóstico y establecer el tratamiento.
4. Debe establecerse la estadificación de acuerdo con los criterios señalados.

TRATAMIENTO

La micosis fungoide y el síndrome de Sézary son los tipos más frecuentes de linfoma cutáneo de células T, pues representan hasta 90% de dichas neoplasias.^{1,2,4,5} El

tratamiento agresivo temprano no mejora el pronóstico de estos pacientes. El tratamiento del linfoma cutáneo de células T se basa en la comprensión de la regulación del sistema inmunitario en el padecimiento y se divide en tópico (en sus diferentes modalidades) y sistémico.

Tratamiento tópico

Esteroides

Los glucocorticoides reducen la transcripción de las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, INF- γ y TNF- α ; esto disminuye la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, elementos implicados en la respuesta inmunitaria de los linfomas. Los corticosteroides tópicos de alta potencia son la primera línea en el tratamiento temprano de la micosis fungoide. La tasa de respuesta es de hasta 90%.^{10,11} Se realizó un estudio en 79 pacientes con micosis fungoide (75 en estadio de parche y 4 en placa, determinado por histopatología): 51 pacientes en T1 (<10% de la superficie corporal total afectada) y 28 en T2 (>10% de la superficie corporal total afectada). Los pacientes recibieron corticosteroides tópicos clase I-III. De los pacientes en estadio T1, 47 (92%) recibieron corticosteroides clase I y 4 (8%) clase II o III. De los pacientes en estadio T2, 19 (68%) recibieron medicamentos clase I y 12 (43%) clase II o III. La aplicación fue dos veces al día por nueve meses y durante este tiempo se determinaron las concentraciones séricas de cortisol mensualmente. El resultado de los pacientes en estadio T1 fue: 35 (63%) tuvieron remisión

completa y 16 (31%) respuesta parcial, con una tasa total de respuesta de 94%. De los pacientes en estadio T2, 7 (25%) tuvieron respuesta completa y 16 (57%) respuesta parcial; su tasa total de respuesta fue del 82%. Se concluyó que los corticoesteroides tópicos, especialmente los de clase I, son efectivos en el tratamiento de la micosis fungoide en estadio de parche.¹⁰

Mostaza nitrogenada

La quimioterapia tópica ha tenido un papel importante en el tratamiento del linfoma cutáneo de células T, desde la introducción del clorhidrato de mecloretamina por Sipos y Jackson en 1956; sin embargo, este tratamiento en solución acuosa causa dermatitis de contacto en la mayoría de los pacientes y una reacción de hipersensibilidad retardada en 10%. Además, el tratamiento prolongado aumenta el riesgo de cáncer de piel.¹² La administración de nitrosureas tópicas como tratamiento de la micosis fungoide se describió en 1972 y se ha informado la prescripción de carbusatina en diferentes dosis. Inicialmente se administró a la dosis de 20 mg, pero se observó depresión de la médula ósea, por lo que se concluyó que es mejor una dosis de 10 mg/día durante 7 a 14 semanas (máximo 17 semanas) con lo que se observó menor depresión de la médula ósea. En los pacientes que tuvieron una reacción inadecuada con 10 mg/día se volvió a prescribir el tratamiento después de seis semanas con 20 mg/día durante cuatro a ocho semanas. Cuando no hubo lesiones no se recetó terapia de mantenimiento. Los pacientes con menos de 5% de piel afectada y lesiones fácilmente accesibles se trataron localmente con 2 mg/mL de solución alcohólica, dos veces día, y las lesiones resistentes con 4 mg/mL.¹² Con esta terapia hubo respuesta completa de 86% en la micosis fungoide en estadio IA; 47% en IB; 55% en IIA; 17% en IIB; 21% en el III y 0% en el IV. En 7 de 95 pacientes tratados con 10 a 25 mg/día durante 3 a 17 semanas disminuyó la cuenta plaquetaria.^{13,14} Estos agentes también se prescriben como terapia coadyuvante, después de la remisión completa, con la terapia con baño de electrones.²

Bexaroteno

Este fármaco se aprobó en 1999 por la FDA para el tratamiento de linfoma cutáneo de células T, ya que

incide selectivamente en los receptores RXR.¹⁵ Ha mostrado ser útil a dosis de 300 mg/m²/día (450 a 675 mg) en estadios tempranos y tardíos, pero resistentes a fototerapia (psoraleno más UVA o UVB), terapia con baño de electrones, quimioterapia tópica, interferón o quimioterapia citotóxica sistémica. Antes de iniciar el tratamiento deben realizarse estudios de electrolitos séricos, química sanguínea, pruebas tiroideas, triglicéridos y colesterol. Los efectos adversos son dependientes de la dosis, principalmente hiperlipidemia con elevación de los triglicéridos, elevación del colesterol, hipotiroidismo y cefalea.¹⁶⁻¹⁸ Se ha probado como terapia para todos los estadios de linfoma cutáneo de células T.

También se ha prescrito en combinación con INF- γ , ambos a bajas dosis (100 mg/m²), cuyos resultados son buena tolerancia y rápida mejoría,¹⁷ sin embargo, Saskia y colaboradores observaron linfoma extracutáneo en seis pacientes.¹⁵

Algunos estudios demuestran que la combinación de bexaroteno y roziglitazona es efectiva en el tratamiento de linfoma cutáneo de células T.¹⁹

Imiquimod

Chiam y su grupo comunicaron el caso de un paciente con una placa de micosis fungoide en el pene de 15 años de evolución, que no respondió al tratamiento con clobetasol durante seis semanas, pero tuvo resultados satisfactorios con imiquimod, una vez al día cada dos días, durante cuatro meses.²⁰ En otro estudio se valoró, en un paciente en estadio IA, el tratamiento con imiquimod vs placebo. Durante el primer mes, el paciente tuvo eritema, vesículas, xerosis y prurito. Se suspendió por dos días y después se reaplicó sin suspenderlo por las noches durante cuatro meses. A los 10 meses se valoraron las zonas de aplicación y en el sitio de aplicación de imiquimod no hubo recurrencia.²¹

Baño de electrones

El baño de electrones es una terapia en la que la radiación ionizante se administra en la superficie corporal total y sus efectos adversos sistémicos son limitados. La micosis fungoide y sus variantes son extremadamente radiosensibles; las placas o tumores pueden tratarse con dos a tres fracciones de 400 cGy a 80-120 Kv. Este tratamiento puede administrarse en pacientes

en estadios IA/IB/IIA y su tasa de respuesta es del 96%. En el estadio IIB la respuesta clínica completa se obtiene en menos de 36% y las tasas de recaída son altas. En el estadio III las dosis altas se asocian con una tasa de respuesta de 60% y con 26% de pacientes libres de la enfermedad a los 20 años (32 a 36 Gy, 4-6 MeV).² Los efectos adversos son alopecia temporal (100%), edema en las manos y los pies (menos de 50%), anhidrosis, parotiditis menor, ginecomastia en los hombres (menos de 35%), telangiectasias, distrofia crónica de las uñas, xerosis, disestesias y mayor riesgo de padecer cáncer.²²

Tratamiento sistémico

Interferón α

Los interferones son citocinas que se encuentran normalmente en el cuerpo; fueron las primeras sintetizadas para prescribirse como modificadores de la respuesta biológica. Son moléculas proteicas reguladoras del crecimiento celular y se dividen en α , β y γ . Los α y β tienen mayor potencia antiviral y el γ mayor efecto inmunorregulador. El INF- α se prescribe solo o combinado para el tratamiento de la micosis fungoide.

El INF α -2 es el más prescrito como agente sistémico en monoterapia con respuesta del 50 al 80%. Las vías de administración son intralesional, subcutánea o intramuscular, todas con buena respuesta. La dosis de INF α -2 subcutánea es de 3×10^6 U al día o tres veces a la semana durante seis a nueve meses. Los efectos adversos son síntomas de resfriado, escalofrío, artralgia, alopecia difusa,²³ depresión, disminución de los leucocitos totales y concentraciones elevadas de transaminasas.⁵ Se ha observado mejor respuesta clínica en las formas de placa y en los estadios I y II de la enfermedad.

Se realizó un estudio de 56 pacientes con micosis fungoide y síndrome de Sézary: uno en estadio IA, 7 en IB, 1 en IIA, 30 en IIB, 11 en III (síndrome de Sézary) y 1 en IV. Todos recibieron dosis diarias de INF α -2 de 2.7×10^6 U durante 14.9 meses. Se consideró especialmente la expresión del antígeno My7 (CD13) por las células epidérmicas basales, ya que pronosticaban el mantenimiento de la remisión completa, esta última entendida como la desaparición de toda evidencia clínica de la enfermedad. Los pacientes

tuvieron seguimiento durante 43.4 meses. Los resultados mostraron 21 pacientes con remisión completa, 13 con remisión parcial y 13 con enfermedad estable y progresiva; 12 pacientes murieron. Se concluyó que el INF α -2 produce buena respuesta en estadios tempranos, con un mayor número de remisiones completas. Su tiempo promedio para obtener la remisión es de cuatro meses.²⁴

Fototerapia y fotoquimioterapia (PUVA)

El mecanismo de acción de la terapia con UVB es por disminución de la activación y capacidad de las células de Langerhans, así como el incremento en la producción por queratinocitos de IL-2 e IL-6.²⁵ Se han obtenido buenos resultados con fototerapia con UVB de banda ancha (280-320) en el tratamiento de la micosis fungoide en estadio I. Varios estudios señalan que los pacientes sometidos a la terapia con UVB de banda estrecha (311 nm) tienen 54.2 a 81% de remisión completa, con intervalo medio de recaída de 2 a 66 meses.²⁶ La fototerapia con psoralenos se ha administrado con un beneficio establecido en el linfoma cutáneo de células T en estadio temprano durante más de 20 años. La dosis administrada es de dos a cuatro veces por semana con tasa de respuesta de 50 a 88% en estadio IA y de 50 a 60% en IB. Esta terapia es ideal para los pacientes en dichos estadios, que son intolerantes o que no reaccionan a terapias tópicas, como la mostaza nitrogenada, aunque ambas pueden ser complementarias para algunos. Con frecuencia los sitios de flexión no responden adecuadamente. En diferentes estudios la duración de la respuesta varía de tres meses a dos años.^{2,3,27} Algunos estudios mencionan que la terapia de mantenimiento no previene las recaídas y debe evitarse, pero otros demuestran que en los intervalos libres de recaída debe aplicarse, ya que se observó que sin ésta tres pacientes recayeron rápidamente y requirieron terapias alternativas.²⁸ La bibliografía demuestra buena respuesta a la terapia fotodinámica para placas localizadas de linfoma cutáneo de células T en estadio I.

Fotoquimioterapia extracorpórea

La fotoquimioterapia extracorpórea o fotoféresis (FEC) es un procedimiento inmunomodulador, disponible desde 1987, para el tratamiento de los linfomas

cutáneos, basado en un método de leucoféresis. Se tratan las células mononucleares con 8-metoxipsoraleno (8-MPS) y se exponen a UVA. El tratamiento se realiza dos días consecutivos, ya sea una o dos veces al mes. El mecanismo de acción no se ha investigado por completo; se sabe que induce apoptosis con la subsecuente liberación de antígenos de tumor, los cuales inducen una respuesta antitumor contra la clona maligna sospechada. Pocos estudios mencionan su respuesta; los índices de remisión se encuentran en 36 a 64% en pacientes con enfermedad avanzada.⁵ Los pacientes ideales para recibir fotoquimioterapia extracorpórea son aquellos con síndrome Sézary con un curso corto de enfermedad.²⁹

Quimioterapia

La micosis fungoide y el síndrome de Sézary son relativamente quimiorresistentes. La quimioterapia no debe administrarse a pacientes en estadios tempranos IA, IB, o IIA. En los estadios IIB y IVA, los tumores individuales y ganglios linfáticos esporádicos responden mejor a la radioterapia superficial. El metotrexato se aprobó por la FDA para el tratamiento de linfoma cutáneo de células T avanzado. Las ventajas incluyen bajo costo, familiaridad con su administración, efectos colaterales bien tolerados por los pacientes y resultados comparables a los de otros agentes quimioterapéuticos en enfermedad T2-T4, incluido el síndrome de Sézary. Se recomiendan dosis de 50 mg/semana durante cuatro meses.

La ciclosporina, vinblastina y mecloretamina sistémica también se aprobaron por la FDA para el tratamiento de la micosis fungoide avanzada. Estos agentes se han prescrito en monoterapia.

En los pacientes con enfermedad avanzada, la quimioterapia se administra en forma paliativa, y el esquema más inocuo y bien tolerado es la combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP).

También, los análogos de purina 2-deoxicofurina y fludarabina se administran por vía intravenosa. Recientemente se prescribió doxorubicina liposomal a pacientes con LCCT en estudios de fase II. Otros esquemas en estadios avanzados son la combinación de etopósido, cisplatino, altas dosis de citarabina,

metilprednisolona y fludarabina con y sin fotoféresis extracorpórea secuencial, sin encontrarse ventaja con los tratamientos previamente descritos. Este grupo de pacientes tuvo efectos secundarios muy frecuentes: en un estudio de 11 individuos, 90% tuvo toxicidad grave, especialmente mielosupresión, y complicaciones infecciosas.^{2,5}

Proteínas de fusión IL-2

Didhtherotoxin-interleukin-2 (DAB-IL-2) es una proteína de fusión recombinante citotóxica que tiene como punto de acción al receptor de IL-2 y los linfocitos T activados. Resulta de la combinación obligada del receptor de IL-2 con la toxina diftérica. Una vez que el receptor de IL-2 se introduce en la célula por endocitosis, se inicia la actividad de la ADP-ribosil-transferasa de la toxina diftérica e inhibe la síntesis de proteínas. En los estudios de fase I y II, 37% de los pacientes tuvieron respuesta clínica objetiva con una duración media de 10 meses. En la fase III del estudio, los pacientes con linfoma cutáneo de células T avanzado y resistente tuvieron resultados similares (30%); sin embargo, manifestaron importantes efectos adversos, como reacciones de hipersensibilidad.

Otros efectos relacionados con la infusión fueron fiebre, exantema, escalofríos, mialgias y síndrome de insuficiencia vascular hasta en 74%. En un estudio subsecuente la premedicación con corticoesteroides disminuyó estos eventos.

En el estudio de Quefert y colaboradores, efectuado de 1997 al 2001, se evaluaron 22 pacientes con micosis fungoide y síndrome de Sézary en estadios IA al IVB, los cuales habían recibido al menos un tratamiento o fueron resistentes a ellos. Se administraron 11×10^6 UI de IL-2 cuatro días consecutivos a la semana, durante seis semanas, seguido de dos semanas de observación; el tratamiento se administró cada ocho semanas según la tolerancia del paciente. El tiempo promedio de respuesta fue de cuatro meses: cuatro pacientes en estadios IA, IB y III tuvieron respuesta parcial (18%); de los 18 restantes, 3 no reaccionaron al tratamiento y 15 tuvieron progresión de la enfermedad. Se concluyó que, debido a la baja respuesta y duración (tres meses) del tratamiento, esta dosis no fue eficaz en pacientes con linfoma cutáneo resistente al tratamiento.³⁰

Alemtuzumab

Es un anticuerpo monoclonal IgG anti CD52, un péptido glucosilado que se expresa en la mayor parte de las células malignas T y B. El mecanismo de estos anticuerpos no se conoce completamente; sin embargo, su regulación dependiente de células citotóxicas induce lisis y apoptosis. En la actualidad el alemtuzumab es el foco de muchos estudios clínicos en enfermedades hematológicas malignas; esto explica su inclusión como tratamiento de los linfomas y las leucemias linfoides con resultados prometedores. En la fase II de un estudio multicéntrico, en pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgking de bajo grado, se incluyeron ocho pacientes con micosis fungoide y síndrome de Sézary; cuatro de éstos respondieron y dos tuvieron remisión completa. En 22 pacientes con ambas enfermedades la respuesta fue del 55% y hubo algunos casos con remisión completa. El compuesto tiene toxicidad aceptable, los efectos secundarios incluyen fiebre, náusea, hipotensión, exantema y fatiga. Los pacientes con citopenias e inmunosupresión prolongada requieren antibióticos profilácticos. Los resultados más impresionantes de este agente se demostraron en pacientes con síndrome de Sézary.³¹

Tratamiento del prurito

Los pacientes con linfoma cutáneo de células T manifiestan con frecuencia prurito, principalmente en estadios avanzados. Este síntoma no responde al tratamiento tópico (emolientes, corticoesteroides, etc.) o sistémico (antihistamínicos), y los pacientes lo refieren como “prurito difuso o dolor quemante”, el cual puede alterar en forma importante su calidad de vida. Diversos estudios demuestran que la gabapentina y mirtazapina alivian el prurito en estos pacientes.³²

La gabapentina se une a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje, donde suprimen la excitabilidad neuronal por bloqueo del flujo de calcio y previenen la liberación de neurotransmisores. La mirtazapina es un antidepresivo serotoninérgico y noradrenérgico, cuya función en el tratamiento del prurito no se ha definido; se piensa que está relacionado con el bloqueo noradrenérgico central que disminuye la percepción del prurito. Se recomienda iniciar con una dosis de 300 mg de gabapentina en la noche. Se ha observado que 900 a 2,400 mg/día (divididos dos o tres veces al día) son efectivos. Si el paciente no reacciona al tratamiento, se recomienda sustituir la dosis nocturna de gabapentina por mirtazapina a dosis

Cuadro 2. Tratamiento de linfoma cutáneo de células T

	<i>Mecanismo de acción</i>
Tratamiento tópico	
Corticoesteroides	Apoptosis de las células tumorales, disminución de las células de Langerhans
Mostaza nitrogenada	Apoptosis de las células tumorales
Retinoides	Apoptosis de las células tumorales
Imiquimod	Agonista del TLR-7, disparador de la respuesta de inmunidad innata y adaptativa antitumor
Baño de electrones	Apoptosis de las células tumorales
Tratamiento sistémico	
Fototerapia (UVA, UVB)	Apoptosis de las células tumorales y disminución de las células de Langerhans.
IFN- α , IFN γ	Induce la citotoxicidad mediada por células, inhibe la producción de citocinas TH2 por las células tumorales. Proteínas de fusión/toxina
Agentes citotóxicos metotrexato, doxil, (gemcitabina, etopósido)	Citotoxicidad de células neoplásicas
Tratamiento experimental	
Tras inmunización ECP: anticuerpos monoclonales (CD4, CD52, CD40, CCR4)	Contra las células tumorales CD4, CD51, CCR4
Citocinas (IL-12, IL-2, IL-15)	Aumenta la inmunidad celular antitumoral
Imidazoquinolonas	Aumenta la inmunidad antitumoral innata y adaptativa
Vacunas tumores	Clonotipificado TCR como antígeno

de 7.5 a 15 mg, la cual puede ayudar a los pacientes a conciliar el sueño.³²

CONCLUSIONES

En un paciente con diagnóstico de linfoma cutáneo de células T se deben realizar estudios de laboratorio y gabinete para estadificarlo correctamente, y establecer la mejor opción terapéutica (cuadro 2), pues se ha observado que los tratamientos agresivos en estadios tempranos no son necesarios. El comportamiento clínico de un paciente con linfoma cutáneo de células T es crónico; por lo tanto, el médico tratante debe estar alerta ante la progresión de la enfermedad, para la nueva estadificación y posible cambio de abordaje terapéutico.

Se ha observado asociación entre la progresión de la micosis fungoide y el síndrome de Sézary cuando los pacientes tienen eosinofilia periférica con concentraciones elevadas de IgE; por lo que se han determinado como marcadores independientes de mal pronóstico y progreso de la enfermedad.

Muchas de las anormalidades inmunológicas de los linfomas cutáneos de células T, con enfermedad avanzada, se originan por un desequilibrio en la producción de citocinas. Los modificadores de la respuesta biológica y las nuevas vacunas son el futuro en el tratamiento del linfoma cutáneo de células T.

REFERENCIAS

- Rincón PC, Juárez NL. Linfomas cutáneos: fisiopatología y clasificación (primera parte). *Rev Mex Dermatol* 2005;49:109-22.
- Scarisbrick JJ. Staging and management of cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:181-6.
- Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russel JR. Joint British Association of Dermatologist and UK Cutaneous Lymphoma Group Guidelines for the Management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *B J Dermatol* 2003; 149:995-1107.
- Massone C, Kodama K, Kerl H, Cerroni L. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am J Surg Pathol* 2005;29(4):550-60.
- Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(3):325-60.
- Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1053-63.
- Willemze Rein, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, et al. WHO-EORT classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105(10):3768-82.
- Dogan A, Morice WG. Bone marrow histopathology in peripheral T-cell lymphomas B J Haematol 2004;127(2):140-54.
- Tsai EY, Taur A, Espinosa L, Quon A, et al. Staging accuracy in mycosis fungoides and Sezary syndrome using integrated positron emission tomography and computed tomography. *Arch Dermatol* 2006;142:577-84.
- Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides: experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 1998;134:949-54.
- Ballou M, Nelson R. Immunopharmacology: immunomodulation and immunotherapy. *JAMA* 1997;278:2008-17.
- Zackheim HS, Kasani-Sabet M, Amin S. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T-cell lymphomas: A 15 year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;22(5):802-9.
- Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2003;139:65-173.
- De Quatrebarbes J, Esteve E, Bagot M, Bernard P, et al. Treatment of early-stage mycosis fungoides with twice-weekly applications of mechlorethamine and topical corticosteroids: A prospective study. *Arch Dermatol* 2005;141(9):1117-20.
- Saskia A, Borwhuis MD, Marck D, Davis RA, et al. Bexarotene treatment of late-stage mycosis fungoides and Sézary syndrome: development of extracutaneous lymphoma in 6 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(6):991-6.
- Duvic M, Hymes K, Heald P. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001;19(9):2456-71.
- McGinnis KS, Junkins-Hopkins JM, Crawford G, Shapiro M, et al. Low-dose oral bexarotene in combination with low-dose interferon alfa in the treatment of cutaneous T-cell lymphomas: Clinical synergism and possible immunologic mechanisms. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(3):375-9.
- Assaf C, Bagot M, Dummer R, Duvic M, et al. Minimizing adverse side-effects of oral bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma: an expert opinion. *Br J Dermatol* 2006;155:261-6.
- Jacob A. Open label pilot study of combination therapy with rosiglitazone and bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(4):584-7.
- Chiam LT, Chan YC. Solitary plaque mycosis fungoides on the penis responding to topical imiquimod therapy. *Br J Dermatol* 2006;156:560-2.
- Suchin KR, Junkins-Hopkins JM, Rook AH. Treatment of stage IA cutaneous T-cell lymphoma with topical application of the immune response modifier imiquimod. *Arch Dermatol* 2002;138:1137-9.
- Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD, Willemze R, et al. Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: Consensus of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORT) Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:364-70.
- Romo EM, Moreira PM, López PA. Uso de los interferones en dermatología: experiencia con el alfa interferón en la micosis fungoide. *Rev Cub Farm* 2004; 38(2):
- Jumbou O, N'Guyen JM, Tessier MH, Legoux B, Dréno B. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides

- and Sézary syndrome treated by interferon-alfa. *Br J Dermatol* 1999;3:427-31.
25. Mori M, Campoimi P, Mavilia L, Rossi R, Cappugi P. Monochromatic eximer light (308 nm) in patch-stage IA mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:943-5.
 26. Boztepe G, Sahin S, Aynan M, Erkin G, Killemen F. Narrowband ultraviolet B phototherapy to clear and maintain clearance in patients with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:242-6.
 27. Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, Kirby KA, et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoraleno plus UV-A monotherapy. *Arch Dermatol* 2005; 141:305-11
 28. Taub AF. Photodynamic therapy: other uses. *Dermatol Clin* 2007;25:101-9.
 29. Wollina U, Looks A, Mayer J, Knopf B, et al. Treatment of stang II cutaneous T-cell lymphoma with interferon alfa-2a and extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:253-60.
 30. Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, Rademaker A, et al. Phase II trial of subcutaneous injections of human recombinant interleukin-2 for the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:580-3.
 31. Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, Kuzel TM. The spectrum of cutaneous T-cell lymphomas: new insights into biology and therapy. *Curr Opin Hematol* 2005;12:273-8.
 32. Demierre MF, Taverna J. Mitazapine and gabapentin for reducing pruritus in cutaneous T-cell. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(3):543-4.

EVALUACIÓN

1. ¿Cuáles son los estudios de laboratorio que deben solicitarse en un paciente con sospecha diagnóstica de linfoma cutáneo?
 - a) BH completa, DHL, EGO y DHL
 - b) BH, cuenta de células de Sézary y EGO
 - c) BH completa, urea, ES, PFH, DHL, relación CD4/CD8
 - d) BH completa, DHL, DHL y relación CD4/CD8
2. Es uno de los estudios necesarios para establecer el diagnóstico de linfoma cutáneo debido a su valor como factor pronóstico:
 - a) Química sanguínea
 - b) Tomografía de tórax
 - c) Biopsia de médula ósea
 - d) Deshidrogenasa láctica
 - e) Relación de linfocitos CD4/CD8
3. En el estudio histopatológico se observa epidermotropismo en 100% de las biopsias de pacientes con linfomas cutáneos:
 - a) Falso
 - b) Verdadero
4. En relación con la biopsia de médula ósea es cierto lo siguiente, excepto:
 - a) Se indica en todas las variantes de linfoma cutáneo de células T
 - b) Debe considerarse en los estadios IIB/III/IV de la micosis fungoide
 - c) Se solicita en la papulosis linfomatoide
 - d) Es importante para el diagnóstico y vigilancia del tratamiento
5. El análisis del gen del receptor de célula T se realiza en:
 - a) Células mononucleares de sangre periférica
 - b) Sólo en macrófagos
 - c) Sólo en linfocitos
 - d) Sólo en eosinófilos
 - e) No se realiza en ninguna célula
6. En general, el prurito se manifiesta en estadios iniciales y los pacientes reaccionan adecuadamente con emolientes y antihistamínicos:
 - a) Verdadero
 - b) Falso
7. Es un tratamiento sistémico en el pacientes con linfoma cutáneo de células T:
 - a) Mostaza nitrogenada
 - b) Esteroides potentes
 - c) Baño de electrones
 - d) PUVA
8. Primer receptor selectivo de los retinoides aprobado por la FDA para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T:
 - a) Isotretinoína
 - b) Bexaroteno
 - c) Etrinatato
 - d) Tazaroteno
9. Son los principales efectos adversos del bexaroteno, excepto:
 - a) Hiperlipidemia
 - b) Hipotiroidismo

- c) Cefalea
d) Diarrea
10. En relación con el interferón α :
- Se utiliza únicamente como monoterapia para tratamiento del linfoma cutáneo de células T
 - La vía de administración es sólo intramuscular
 - Fueron las primeras citocinas sintetizadas como modificadores de la respuesta biológica
 - No tiene efectos adversos
11. La respuesta con baño de electrones:
- La micosis fungoide es extremadamente radio-sensible
 - Sólo se prescribe en estadio IA
 - En general, no se considera mayor el riesgo de llegar a padecer cáncer
 - No se prescribe porque causa efectos adversos sistémicos muy agresivos
12. Son efectos adversos del baño de electrones, excepto:
- Alopecia temporal
 - Edema de manos y pies
 - Cefalea intensa
 - Ginecomastia en hombres
13. Con respecto a la quimioterapia para el tratamiento de los linfomas cutáneos de células T es cierto lo siguiente, excepto:
- La micosis fungoide y el síndrome de Sézary son muy sensibles
 - No debe administrarse en pacientes en estadios tempranos IA, IB, o IIA
 - En estadio IB no es recomendable
 - Lo mejor es iniciar este tratamiento desde el inicio
14. Es un anticuerpo monoclonal IgG anti CD52 que se prescribe para el tratamiento de los linfomas cutáneos de células T:
- Alemtuzumab
 - Infliximab
 - Efalizumab
 - Etanercept
15. La progresión de la micosis fungoide y el síndrome de Sézary se ha asociado con eosinofilia periférica:
- Verdadero
 - Falso
16. Función de los modificadores de la respuesta inmunológica:
- Secretar un tipo de citocina
 - Reconstituir la función inmunitaria
 - Cambiar de respuesta TH1-TH2
 - Bloquear a las interleucinas implicadas
17. Lo ideal en el tratamiento de los linfomas cutáneos de células T es adaptar la terapia por estadios:
- Verdadero
 - Falso
18. Mecanismo de acción del imiquimod en el tratamiento del linfoma cutáneo de células T:
- Disparador de la respuesta de inmunidad innata e incremento de la actividad de las células *natural killer*
 - Conduce a la apoptosis de las células tumorales
 - Disminuye las células de Langerhans
 - Señalización de ciertas interleucinas
19. Es uno de los mecanismos de acción de la isotretinoína (ácido tras-retinoico) en el tratamiento de los linfomas cutáneos de células T:
- Inhibe la producción de IL-4 por las células tumorales
 - Bloquea al TNF α
 - Aumenta la producción de IL-4 por las células tumorales
 - Inhibe la apoptosis de las células tumorales
20. Tratamientos que se encuentran en etapa experimental para los linfomas cutáneos de células T:
- Transinmunización ecp
 - Citocinas (IL-12,IL-2,IL-15)
 - Imidazoquinolonas
 - Todas son ciertas