# Módulo 5: DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DEL LINFOMA HODGKIN, LINFOMAS DE CÉLULAS T PERIFÉRICAS Y LINFOMAS CUTÁNEOS

1. **Introducción**

Los linfomas son tumores originados en células del sistema inmune. La diversidad en cuanto al tipo de células que pertenecen a este sistema se refleja en el número cada vez mayor de entidades independientes reconocidas por la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Excluyendo las neoplasias originadas en células precursoras tanto de linaje mieloide como linfoide y las entidades provisionales, se reconocen actualmente 48 neoplasias originadas en células B; 28 originadas en células T; cinco subtipos de Linfoma Hodgkin y dos grupos independientes que son los desórdenes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencia y las neoplasias de células dendríticas / histiocíticas (1). Aunque las características histológicas de cada una de estas entidades son distintas, existen algunos principios generales que pueden ser aplicados a todas y que incluyen la necesidad de tener tejido suficiente para realizar diferentes técnicas; de forma que el diagnóstico se base en una aproximación multimodal que incluya pruebas histológicas, inmunohistoquímica, citogenética, genética molecular e incluso secuenciación de nueva generación. En este módulo se presentan los aspectos de diagnóstico y estadificación del linfoma Hodgkin, los linfomas de células T periféricas y los principales subtipos de linfoma cutáneo de células T.

1. **Tipos de muestras para diagnóstico y aspectos técnicos generales**

Los ganglios linfáticos están constituidos por múltiples grupos de células que se encuentran rodeadas por una cápsula fibrosa, organizadas para favorecer la respuesta inmune. El diagnóstico de los linfomas requiere, en la mayoría de los casos, la obtención de muestras de ganglio linfático que deben ser procesadas de forma tal que se garantice la preservación del tejido y la realización de técnicas diversas para poder llegar a un diagnóstico adecuado. El Primer Consenso Colombiano de Expertos en diagnóstico de Leucemias y Linfomas plantea como principios generales que las biopsias por escisión son el tipo de muestra ideal para el diagnóstico de los linfomas, siendo las biopsias obtenidas por aguja gruesa apropiadas en los casos en que el tejido es de difícil acceso, como en los ganglios retroperitoneales y considerando inapropiadas para el diagnóstico las muestras obtenidas por aguja fina (2). Diferentes series apoyan esta recomendación. Un estudio que evaluó la sensibilidad y especificidad de la biopsia ganglionar realizada con aguja gruesa incluyó 158 biopsias que fueron realizadas a 149 pacientes y en 135 casos los hallazgos de biopsia fueron confirmados por el examen histológico de otro tejido. En esta serie la biopsia por aguja hueca permitió el diagnóstico correcto en 58/65 casos, con una sensibilidad del 89% y una especificidad de 97%. Los diagnósticos finales correspondieron a linfomas tanto de linaje B como T (3). Otro estudio prospectivo que incluyo 124 pacientes a los que se realizaron 126 biopsias con aguja hueca por sospecha de linfoma, obteniendo en lo posible cinco cilindros con una aguja 14G, evaluó si el patólogo consideraba que la muestra era adecuada para la subclasificación del linfoma o se requería una biopsia por escisión. En el 95% de las biopsias obtenidas, fue posible diagnosticar, subclasificar o descartar linfoma. De las 64 muestras con diagnóstico de linfoma, la subclasificación fue posible en el 94% (60). De los casos diagnosticados, siete correspondieron a linfomas T y 13 a linfoma Hodgkin (4). La realización de biopsias por escisión es común en lugares con un acceso quirúrgico menos complejo como algunas zonas del cuello, axila o ingle. La realización de biopsias con aguja hueca en estas localizaciones también ha sido investigada. Un estudio retrospectivo que analizó los datos de 691 casos diagnosticados con linfoma en un periodo de 9 años tuvo como objetivo investigar el rendimiento de las biopsias por aguja hueca realizadas en ganglios de cabeza y cuello. En total, de los 691 pacientes incluidos 171 se presentaron con linfoma con compromiso de la cabeza o el cuello y en 83 casos el tipo de biopsia realizado fue por aguja hueca, siendo por escisión en los casos restantes. En el 81% de los casos, la información obtenida de los ganglios linfáticos fue considerada apropiada para tratamiento (5). La utilización de biopsias con aguja fina ha sido evaluada en algunos estudios. Un metanálisis que incluyó estudios que realizaran biopsia con aguja fina y biopsia con aguja hueca u otras técnicas; que especificaran el subtipo de linfoma y describieran la tasa con la cual el método falló en proveer una muestra apropiada para diagnóstico, identificó 42 artículos que cumplieron con los criterios. Solamente siete estudios fueron prospectivos y de estos solo uno realizó un cálculo del tamaño de muestra y el poder. Del total de 5707 especímenes, 2967 (52%) fueron diagnosticados con linfoma. En este estudio entre el 25% y el 35% de las biopsias realizadas por aguja fina o aguja hueca requirieron un biopsia por escisión para poder realizar la clasificación del linfoma (6). Aun con la mayor facilidad para la realización de biopsias con aguja hueca, la biopsia por escisión sigue siendo el método mas adecuado para obtener una muestra ganglionar que permita una adecuada clasificación de la enfermedad. Un estudio realizado por investigadores del registro de ganglio linfático de Kiel analizó los datos de 1510 muestras de ganglio con el objetivo de estimar el rendimiento de la resección quirúrgica y la biopsia con aguja hueca, así como las características de los pacientes sometidos a cada tipo de intervención. La mayoría de las muestras de ganglios cervicales, axilares e inguinales fueron obtenidas por biopsia por escisión (92%, 86% y 88% respectivamente). Por el contrario, solo el 23% de las muestras de ganglios paravertebrales o retroperitoneales fueron abiertas y el 76.7% obtenidas por aguja hueca. Aun con una extensa evaluación por inmunohistoquímica las biopsias obtenidas por aguja hueca no permitieron un diagnóstico definitivo en 8.3% de los casos comparado con 2.3% en las biopsias por escisión, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (P-Valor = 0.0003). La identificación de casos de linfoma compuesto o de transformación histológica, también fue menos frecuente en las biopsias por aguja hueca(7). Estos estudios sugieren que las biopsias por aguja fina son en general insuficientes y que aun con el buen rendimiento de las biopsias con aguja hueca, la biopsia por escisión de ganglio linfático sigue siendo el método de elección para obtener tejido para el diagnóstico en los casos en los que se sospeche linfoma.

La incorporación de otras técnicas como el análisis citogenético y la citometría de flujo de las muestras de ganglio linfático han mostrado que el análisis citogenético es exitoso en la mayoría de los casos y puede mostrar resultados anormales en mas del 50% de los casos. La detección de anormalidades en el inmunofenotipo por citometría de flujo también detecta anormalidades en un alto número de pacientes siendo estas técnicas recomendadas para el diagnóstico siendo indispensable que las muestras sean manipuladas adecuadamente y enviadas en un medio apropiado al laboratorio (8).

1. **Aspectos clínicos y patológicos principales**
   1. **Linfoma Hodgkin**

Como se presentó en el módulo de patogénesis, el linfoma Hodgkin (LH) es una neoplasia originada en células linfoides de linaje B que han perdido la expresión de antígenos característicos de este linaje, con excepción de la forma no clásica, de predominio linfocítico nodular que muestra un perfil antigénico consistente con una célula linfoide B del centro germinal. A pesar de los avances en la compresión de la patogénesis de esta entidad, la clasificación histológica no ha sufrido modificaciones y en la última actualización de la clasificación de los tumores hematológicos de la OMS la enfermedad se clasifica en el grupo LH de predominio linfocítico nodular (o no clásico) y la forma clásica que está constituida por formas distintas que son la esclerosis nodular (EN); la celularidad mixta (CM); el predominio linfocítico (PL) y la depleción linfocítica (1). Las descripciones detalladas de las características histológicas de cada una de estas entidades han sido publicadas de manera reciente (9). Para facilitar la compresión de las principales características histológicas de cada entidad, se presentan en un formato unificado que contiene la definición, datos estadísticos generales, histología, inmunofenotipo y presentación clínica. A menos que se especifique una referencia, la información fue obtenida a partir de fuentes de diferentes textos de referencia y artículos de revisión recientes (1,9–14)

* + 1. *Linfoma Hodgkin de predominio linfocítico nodular*

|  |  |
| --- | --- |
| Definición | Neoplasia linfoide B originada en células centro-germinales caracterizada por la proliferación de un grupo de células neoplásicas multinucleadas llamadas células L-P en un fondo de células reactivas en particular linfocitos e histiocitos. |
| Epidemiología | Representa del 3 al 8% de los casos de LH y es considerado una entidad rara. Su incidencia es de 0.1 a 0.2/100 000/año (15) |
| Morfología característica | Caracterizado por la presencia de una proliferación nodular o una proliferación difusa de células de RS variantes llamadas células L-P. Estas células son grandes, usualmente con un solo núcleo multilobulado y citoplasmas escaso. |
| Variantes histológicas | Usualmente el ganglio se ve difusamente afectado por la neoplasia, sin evidencia de tejido residual normal. Se han descrito seis patrones diferentes: clásico-rico en células B; serpinginoso; nodular con células L-P extra-nodulares prominentes; nodular-rico en células T; difuso similar al linfoma de células B rico en células T y difuso rico en células B. Es común encontrar una mezcla de patrones histológicos. El aspecto nodular con macro-nódulos que afectan todo el ganglio es más común que la forma difusa. |
| Imunofenotipo | Las células L-P son positivas para CD20, CD79a, CD75, BCL6, CD45, EMA y son EBV negativas. De los antígenos mencionados, el CD75 es expresando fuertemente por las células L-P y el CD20 es expresado en una proporción igual o menor que las células B del fondo reactivo. Este fondo reactivo está constituido por células inflamatorias, incluidas células B, T e histiocitos. Otros marcadores linfoides B son expresados por las células tumorales, incluido OCT1, BOB1, PAX5 y PU.1 |
| Presentación clínica | Afecta comúnmente los ganglios linfáticos cervicales, de manera más frecuente que los axilares o inguinales. Es poco común la presencia de masa mediastinal y los síntomas B se presentan de manera infrecuente, teniendo un curso relativamente indolente. Es más común en hombres con una relación de 2-3:1 con respecto a las mujeres. El compromiso de la médula ósea es infrecuente y se relaciona con un pronóstico adverso. |

* + 1. *Linfoma Hodgkin Clásico de tipo Esclerosis Nodular*

|  |  |
| --- | --- |
| Definición | El LH se define como una neoplasia linfoide B caracterizada por la proliferación de células tumorales con pérdida del programa de regulación transcripcional de las células B normales y regulación a la baja de los antígenos característicos de este linaje. La EN es un subtipo de LH clásico que se caracteriza por la presencia de bandas de colágeno que rodean al menos un nódulo y por la presencia de células de HRS. |
| Epidemiología | El LH clásico representa entre el 15% y el 25% de todos los linfomas. El subtipo EN es el más frecuente y representa hasta el 70% de los casos. Es una enfermedad que predomina en adultos jóvenes y se ha relacionado con un mayor nivel socioeconómico y una familia de menor tamaño |
| Morfología característica | El LH EN se caracteriza por la presencia de bandas de fibrosis que le dan un aspecto nodular, en donde se encuentran escasas células tumorales que típicamente representan el 1% a 2% de toda la población celular y se caracterizan por ser una variante de las células HRS llamadas células lacunares las cuales tienen un amplio citoplasma claro y un núcleo hiperlobulado. |
| Variantes histológicas | Se han descrito dos variantes o grados de LH EN. El grado II tiene como características que más del 25% de los nódulos tienen depleción linfocítica o son pleomórficos; más del 80% de los nódulos muestra la variante fibrohistocítica de la depleción linfocítica o más del 25% de los nódulos muestra células de RS bizarras, con morfología anaplásica sin evidencia de depleción linfocítica. |
| Imunofenotipo | Las células malignas son CD30+, usualmente CD15+ pero en 15% a 25% de los casos son negativas y son PAX5 débilmente positivas. La presencia de EBV es menos común que en otros tipos histológicos, siendo positivos el LMP1 y el EBER solo en el 15 a 25% de los casos. |
| Presentación clínica | Característicamente afecta estructuras supra-diafragmáticas con compromiso cervical, axilar y mediastinal. La presencia de masa mediastinal es frecuente y hasta en el 50% de los casos se presenta como una enfermedad bultosa. La médula ósea se puede ver comprometida hasta en el 10% de los casos y es poco frecuente el compromiso esplénico. |

* + 1. *Linfoma Hodgkin Clásico de tipo celularidad mixta*

|  |  |
| --- | --- |
| Definición | El subtipo de celularidad mixta es una forma de LH que se caracteriza por un compromiso difuso del ganglio linfático y la presencia de células de HRS clásicas en un fondo inflamatorio constituido por linfocitos, eosinófilos, células plasmáticas e histiocitos. |
| Epidemiología | Es el segundo subtipo más frecuente y corresponde al 20% a 30% de todos los casos. |
| Morfología característica | Usualmente se encuentra compromiso de toda la arquitectura ganglionar, aunque ocasionalmente se puede encontrar un patrón de crecimiento interfolicular. La cápsula suele ser normal y no engrosada y no se aprecian bandas de fibrosis. Las células de HRS clásicas son las células tumorales encontradas en este tipo histológico, inmersas en un fondo inflamatorio. Puede encontrarse un patrón epitelioide de los histiocitos. |
| Variantes histológicas | No se describen variantes histológicas o grados en este tipo histológico. |
| Imunofenotipo | Las células de HRS presentan un inmunofenotipo característico con expresión de CD30 y CD15 y ausencia de expresión de antígenos de linaje B. El 75% de los casos muestra expresión de antígenos del virus EBV, siendo las células positivas para el LMP1. De igual forma, la expresión de EBER se presenta en la mayoría de los casos. |
| Presentación clínica | Contrario al subtipo EN, este linfoma afecta con mayor frecuencia sitios infra-diafragmáticos y suele presentarse en estadio avanzados y con síntomas B asociados. El compromiso esplénico se encuentra hasta en el 30% de los casos y el compromiso de la médula ósea en el 10%. Usualmente no se encuentra compromiso del mediastino |

* + 1. *Linfoma Hodgkin Clásico de tipo rico en linfocitos*

|  |  |
| --- | --- |
| Definición | Es un subtipo de LH Clásico que se caracteriza por la presencia de una escasa cantidad de células de HRS que se encuentran en un fondo constituido por linfocitos pequeños, en ausencia de eosinófilos u otras células inflamatorias. |
| Epidemiología | Es un subtipo infrecuente y corresponde aproximadamente al 5% de todos los casos de LH |
| Morfología característica | La forma nodular muestra una arquitectura ganglionar relativamente conservada. Las células neoplásicas se localizan en las zonas del manto expandidas en un patrón disperso y es inusual encontrar grupos de células malignas. La célula tumoral suele ser una célula de HRS clásica, pero se han descrito ocasionalmente células atípicas con características histológicas de células L-P, similares a las encontradas en el LH no clásico. |
| Variantes histológicas | Se han descrito dos variantes una con patrón nodular que es la más frecuente y otra con un patrón difuso. |
| Imunofenotipo | La tendencia al patrón nodular y la posibilidad de que las células tumorales presenten características atípicas como células LP, hace que la inmuno-histoquimíca sea fundamental para la diferenciación entre este subtipo y el LH no clásico. Las células tumorales son positivas para los antígenos CD30 y CD15, pero no son positivas para otros antígenos de linaje B. El fondo inflamatorio está constituido por linfocitos B que muestran un inmunofenotipo característico de las células de la zona del manto folicular. |
| Presentación clínica | Suele presentarse en personas jóvenes y en estadios tempranos. Sus características clínicas son similares a las del LH no clásico. Es frecuente que se presenten en estadio I o II y la presencia de síntomas B, compromiso de la médula ósea o compromiso extranodal es rara. |

* + 1. *Linfoma Hodgkin Clásico con depleción de linfocitos*

|  |  |
| --- | --- |
| Definición | El LH con depleción de linfocitos es un subtipo infrecuente de LH que se caracteriza por la presencia de abundantes células de RS de distribución difusa, números histiocitos y escasos linfocitos normales en el fondo. |
| Epidemiología | Es una entidad rara y representa menos del 1% de los casos de LH. Considerando lo infrecuente de su presentación, el diagnóstico siempre debe ser confirmado por un patólogo experto. |
| Morfología característica | Antes de la disponibilidad de la inmuno-histoquimica, muchos casos de LH con depleción linfocítica eran clasificados como otros subtipos de linfoma, en particular linfomas anaplásicos o variantes agresivas de linfomas de células T. El inmunofenotipo característico de las células de HRS permite hacer el diagnóstico diferencial en la mayoría de los casos. |
| Variantes histológicas | Han sido descritas dos formas diferentes de este tipo de linfoma. Una con la presencia de abundantes células de HRS que pueden ser más o menos pleomóficas y con escasos linfocitos reactivos y otra forma con fibrosis difusa y la presencia de cantidades moderadas tanto de linfocitos reactivos como de células tumorales. |
| Imunofenotipo | El inmunofenotipo es similar al de otras formas de LH Clásico, siendo las células de RS positivas para CD30 y CD15. En la gran mayoría de los casos las células son positivas para EBV y expresan LMP1. A diferencia del linfoma anaplásico ALK negativo las células tumorales co-expresan CD30 y PAX5. Aunque OCT1 puede ser positivo el CD79b es siempre negativo y no se encuentra expresión de otros marcadores linfoides B que, cuando están presentes, obligan a considerar otros diagnósticos. |
| Presentación clínica | Las características clínicas de este tipo histológico han sido reciente descritas. Dentro de un grupo total de 10 019 pacientes incluidos en los estudios del grupo alemán de estudio del linfoma Hodgkin (GHSG), tan solo 89 pacientes (correspondientes al 0.84%) fueron diagnosticados con esta variante de depleción linfocítica. Comparados con los pacientes de otros subtipos, los pacientes con DL se presentaron más frecuentemente en estadio avanzado (74% vs 42%) y presentaban síntomas B (76% vs 41%). La presencia de factores de riesgo como compromiso mediastinal, afectación extranodal, compromiso de más de tres áreas nodales y elevación de la eritrosedimentación fueron todos mas frecuentes en el tipo de DL. Las tasas de respuesta fueron inferiores comparadas con las de los otros subtipos y la muerte por linfoma fue también mas frecuente. Tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de progresión fueron inferiores, resaltando todos estos datos la importancia de la identificación oportuna de estos casos. Un dato relevante es que el pronóstico adverso parecer verse reducido por la intensificación del tratamiento, encontrando que el grupo de pacientes que recibió un esquema más intensivo (BEACOOP-Escalado o BEACOOP-14) tuvieron un pronóstico similar a los pacientes afectados por otros subtipos histológicos (16). |

* 1. **Linfomas de células T periféricas**

El grupo de los linfomas de células T periféricas incluye diferentes subtipos histológicos, cada uno con unas características clínicas y de laboratorio particulares. En esta sección se presentarán los aspectos histológicos y clínicos relevantes para el diagnóstico y diagnóstico diferencial de los tipos histológicos más frecuentes que incluyen el Linfoma de células T periféricas NOS (LCTP-NOS); el linfoma angioinmunoblástico (AITCL) y el linfoma anaplásico tanto ALK positivo como ALK negativo que en conjunto representan más del 50% de los casos de linfoma T encontrados en la práctica clínica. De manera similar y para facilitar la lectura, se presentan los detalles de cada linfoma siguiendo el mismo esquema de resumen.

* + 1. *Linfoma de células T periféricas no especificado (PTCL – NOS)*

|  |  |
| --- | --- |
| Definición | El término PTCL – NOS designa un gran grupo de linfomas de células T periféricas, predominantemente nodales que no pueden ser clasificados por sus características en ninguno de los otros subtipos de linfoma de células T. La actualización de la clasificación de la OMS excluye de este grupo a los tumores con fenotipo de célula T Ayudadora folicular que son incluidos en una nueva categoría. |
| Epidemiología | Los linfomas de células T son menos frecuentes que los de células B y en conjunto representan entre el 10% y el 12% de todos los linfomas. Dentro de los linfomas originados en células T maduras o periféricas, el PTCL- NOS es la categoría mas frecuente y representa en el 20% y 30% de todos los casos (17). En Asia es la segunda entidad en frecuencia, siendo superada por el la leucemia linfoma de células T adultas (ATCLL) (18). |
| Morfología característica | Estos linfomas son extremadamente pleomórficos en su presentación. La mayoría de los casos muestran un infiltrado para-cortical o difuso que altera completamente la anatomía del ganglio afectado. Las células suelen ser una mezcla de células de tamaño pequeño / intermedio y células grandes con núcleos irregulares y vesiculosos con frecuentes figuras mitóticas. Se han descrito algunos casos con proliferación de las vénulas de endotelio alto, similares a las encontradas en el AITCL que hacen el diagnóstico histológico complejo (1,17). |
| Variantes histológicas | Existen diferentes variantes histológicas descritas. La clasificación de la OMS en su última revisión excluyó de este grupo las llamadas variantes foliculares que son agrupadas ahora con el AITCL y otros linfomas T con fenotipo de célula T Ayudadora folicular. Las otras dos variantes descritas son la variante linfoepitelioide, también conocida como Linfoma Lennert la cual se caracteriza por la presencia de numerosos grupos pequeños de histiocitos epitelioides dentro de una proliferación difusa de células de tamaño mediano o pequeño con ligeras irregularidades del núcleo (12). Es necesario para el diagnóstico de esta variante la ausencia de células de RS. Actualmente se ha reconocido que esta variante es derivada de células T CD8 + con fenotipo citotóxico. Las llamadas variantes de zona T y variante folicular ya no son reconocidas por la OMS dentro de este grupo de linfomas. |
| Imunofenotipo | Este tipo de linfoma presenta un inmunofenotipo de células T, siendo la expresión de CD3 detectada en la gran mayoría de los casos. Las células muestran un fenotipo maduro sin expresión de TdT o CD1a. Es mas frecuente el fenotipo CD4+/CD8- pero el fenotipo CD8+/CD4- y aun casos dobles negativos o dobles positivos han sido reportados. Es común encontrar alteraciones de la expresión de antígenos T, con reducción en la expresión de CD3, CD5, CD2 o CD7 en diferentes combinaciones. La expresión de CD56 y marcadores citotóxicos como TIA1, granzima B y perforina se describe en este tipo de linfoma. Se ha descrito la expresión de CD15 y en algunos casos la expresión de CD30. |
| Presentación clínica | A pesar de las variaciones morfológicas que se encuentran en este linfoma y el reconocimiento de que diversas entidades pueden estar incluidas, las características clínicas son relativamente homogéneas entre las diferentes series de pacientes. Como características principales esta entidad afecta de manera casi exclusiva a pacientes adultos, con una mediana de edad al diagnóstico de alrededor de 60 años y tiene predominio en hombres. Usualmente los pacientes se presentan en estadios avanzados con compromiso ganglionar generalizado y suele ser frecuente la presencia de hepatomegalia y esplenomegalia. La médula ósea se compromete en la tercera parte de los casos. Un tercio de los pacientes presenta síntomas B al diagnóstico (12). El curso clínico suele ser agresivo y la mayoría de los pacientes presenta características pronósticas adversas como elevación de la deshidrogenasa láctica y deterioro del estado funcional. Aunque se han propuesto diferentes esquemas para establecer el pronóstico, muchos son difíciles de interpretar por incluir otros tipos de linfoma T. Sin embargo, a partir de los datos registrados de manera prospectiva por el Proyecto de Linfoma T un nuevo modelo llamado *T Cell Score,* derivado a partir de un conjunto de doce variables, identificó a la albúmina, el estado funcional, el estadio y el recuento de neutrófilos como variables pronósticas independientes. Basado en estas variables fue posible identificar tres grupos de riesgo con una supervivencia global a 5 años de 76% (0 Puntos), 43% (1 a 2 puntos) y 11% (más de dos puntos), con resultados comparables entre la cohorte de desarrollo y de validación (19). |

* + 1. *Linfoma de células T Angioinmunoblástico*

|  |  |
| --- | --- |
| Definición | Los linfomas con fenotipo de célula T Ayudadora Folicular (THF) fueron incluidos en la actualización más reciente de la clasificación de la OMS siendo el Linfoma Angioinmunoblástico (AITCL) el más frecuente. Aunque inicialmente no fue reconocido como una neoplasia, desde 1979 esta entidad es considerada como un linfoma de células T que se origina en células maduras. Actualmente puede definirse como un desorden linfoproliferativo sistémico caracterizado por linfadenopatía, hepato-esplenomegalia, síntomas constitucionales, rash, anemia e hipergammaglobulinemia policlonal, que histológicamente corresponde a una neoplasia de células T maduras originada en la célula THF (1,20) |
| Epidemiología | Es una entidad rara que representa el 1% a 2% de todos los linfomas y cerca del 15% a 20% de los linfomas de células T periféricos, siendo el segundo subtipo más frecuente. La incidencia es baja de cerca de 0.05 casos nuevos por 100 000 pacientes/año en los estados unidos, siendo más frecuente en Europa. La incidencia de esta patología en nuestra población es desconocida. |
| Morfología característica | Los ganglios linfáticos afectados presentan como primera característica una alteración completa de la arquitectura con un infiltrado de células T polimórficas de tamaño mediano o pequeño que hacen desaparecer los folículos y se extienden generalmente mas allá de la capsula pero que respetan los senos venosos corticales. La segunda característica es la proliferación de vénulas de endotelio alto arborescentes asociadas con un material PAS-positivo. Otras características adicionales son la presencia de un infiltrado polimórfico de células reactivas, la presencia de linfocitos B grandes transformados EBER positivos y el incremento de las células dendríticas foliculares (12) |
| Variantes histológicas | Se han descrito tres patrones histológicos que pueden sobreponerse o presentar evolución de 1 a 3 en biopsias consecutivas. El patrón 1 es semejante a la hiperplasia folicular reactiva, donde las células neoplásicas se encuentran rodeando folículos hiperplásicos con centros germinales bien definidos. En el patrón 2, los folículos son identificables, pero muestran cambios regresivos y las células neoplásicas son identificables en la para-corteza expandida. En el patrón 3 hay una alteración completa de la arquitectura siendo identificables solo algunos folículos con cambios regresivos, desplazados por la expansión de la paracorteza (21). |
| Imunofenotipo | Esta neoplasia expresa antígenos Pan-T y en la gran mayoría de los casos las células son CD4+. La característica más importante de las células tumorales es que expresan el fenotipo de la célula T Ayudadora folicular la cual es CD10+, CXCL13+, ICOS+. BCL6+ y PD1+, siendo necesaria la expresión de estos marcadores para corroborar el fenotipo. |
| Presentación clínica | Clínicamente es una entidad que afecta predominantemente pacientes mayores, con una mediana de edad de 60 años. La presentación clínica es variable y puede semejar otras entidades. Son frecuentes los síntomas sistémicos como la pérdida de peso y la fiebre, así como el desarrollo de linfadenopatía generalizada, rash cutaneo y edemas. Otras características particulares de este tipo de linfoma son la presencia de poliartralgias y el desarrollo de eosinofilia, hipergammaglobulinemia policlonal y fenómenos autoinmunes en particular la anemia hemolítica coombs positivo. |

* + 1. *Linfoma de células T anaplásico ALK positivo*

|  |  |
| --- | --- |
| Definición | El linfoma anaplásico ALK positivo (ALK-Pos), es un tipo de linfoma de células T periférico caracterizado por la presencia de traslocaciones que afectan el gen ALK y la expresión de la proteína ALK y el antígeno CD30. |
| Epidemiología | Los linfomas de células grandes anaplásicos representan el 15% de todos los linfomas de células T periféricas distribuyéndose por igual entre los casos ALK+ y ALK-. Este tipo de linfoma es más frecuente en personas menores de 30 años y tiene predominio en hombres, llegando a ser hasta el 60% de los casos según algunas series (22). |
| Morfología característica | Por definición las células deben expresar la proteína ALK y dada la correlación con la presencia de traslocación genética en todos los casos, los análisis citogenéticos o moleculares para detección de estas traslocaciones no se recomiendan en la clínica. Pueden presentar características morfológicas variables predominando en algunos casos las células pequeñas y en otros las células grandes. En todos los casos son identificables las llamadas células hallmark que son células de gran tamaño, con un núcleo excéntrico arriñonado y con una zona eosinófila cerca del núcleo (1). |
| Variantes histológicas | La OMS reconoce cinco variantes morfológicas del ALCL ALK+ que son denominadas patrón común que representa el 70% de los casos; patrón linfohistiocítico que corresponde al 10%; patrón de célula pequeña que corresponde al 10%; patrón Hodgkin-Like y patrón compuesto (1,21) |
| Imunofenotipo | Las células son CD30 positivas y expresan la proteína ALK. Es importante resaltar qué, con excepción de algunas células del cerebro, ningún tejido adulto humano expresa ALK, lo que hace de su expresión una característica fundamental y que permite obviar los estudios genéticos. Las células son BCL2- y son EBER y LMP1-. La mayoría de los casos son EMA positivos. |
| Presentación clínica | Los pacientes con este linfoma suelen presentarse en estadio avanzado y los síntomas sistémicos son frecuentes. Suele presentarse un extenso compromiso nodal y pueden tener compromiso extranodal y compromiso de la médula ósea. Aun con esta presentación clínica, suelen tener buena respuesta al tratamiento con quimioterapia combinada y la supervivencia global es mejor que en los casos ALK negativos. |

* + 1. *Linfoma de células T periférico ALK negativo*

|  |  |
| --- | --- |
| Definición | El ALCL ALK- es una neoplasia linfoproliferativa constituida por células grandes anaplásicas CD30+, que es histológicamente son similares al ALCL ALK+ pero que característicamente no expresan esta proteína. |
| Epidemiología | A diferencia de las formas ALK+, el ALCL ALK- afecta a personas de 40 a 60 años sin que exista una clara preferencia por un sexo. Corresponde al 50% de todos los linfomas anaplásicos de células grandes y al 7.5% de los linfomas no hodgkin. |
| Morfología característica | La mayoría de los casos muestran una infiltración extensa del tejido nodal afectado por una población celular que forma sábanas sólidas y que presentan un patrón cohesivo que puede simular un carcinoma. La mayor parte de los casos corresponden al patrón común descrito en los linfomas ALK+ y no se describen los otros patrones aunque algunos casos pueden ser semejantes el Linfoma Hodgkin (21). |
| Variantes histológicas | No se han descrito variantes histológicas reconocidas por la OMS. |
| Imunofenotipo | La característica más importante es la expresión fuerte y homogénea de la proteína CD30 la cual esta usualmente presente en la membrana de la célula pero que también ha sido descrita en el aparato de Golgi y con un patrón citoplasmático difuso. Todas las células deben ser positivas para CD30 y lo deben expresar con una intensidad similar. Pueden expresar otros marcadores Pan-T como CD2, CD3 o CD5 y muchos casos expresan marcadores citotóxicos como TIA1, perforina y granzima. |
| Presentación clínica | La presentación clínica es similar al ALCL ALK+, con excepción del compromiso de pacientes de mayor edad. Suelen presentarse en estadios avanzados de la enfermedad con compromiso nodal periférico y compromiso abdominal asociados con la presencia de síntomas B. El pronóstico de esta entidad es desfavorable, siendo inferior la supervivencia comparada con los linfomas ALK+. Es fundamental distinguir el tipo cutáneo primario de la forma nodal con compromiso secundario, ya que el primero es una entidad con un pronóstico y tratamiento diferente. |

* 1. **Micosis fungoides y otros linfomas cutáneos de células T**

Los linfomas cutáneos de células T comprenden un amplio grupo de desórdenes con diferentes manifestaciones, curso clínico y tratamiento. La forma más común es la micosis fungoide (MF), la cual produce lesiones cutáneas de tipo parche, placa o tumor y que puede progresar hasta comprometer difusamente la piel o extenderse a los ganglios linfáticos y otros órganos. En esta sección vamos a revisar los aspectos clínicos e histológicos de las formas más comunes de linfoma cutáneo, incluyendo la MF el Síndrome de Sezary y los desordenes CD30 positivos, incluyendo el linfoma anaplásico primario cutáneo y la papulosis linfomatoide.

* + 1. *Micosis fungoides*

Los linfomas cutáneos son definidos como un conjunto de linfoma limitados a la piel, en los que no se encuentra evidencia de compromiso extracutáneo al momento del diagnóstico. Estos linfomas pueden ser originados en células B y T, pero a diferencia de su contraparte nodal más del 75% de los casos son originados en células T. La clasificación de los linfomas cutáneos ha sufrido cambios en los últimos años y ha integrado los subtipos reconocidos por la OMS con los de otras sociedades con la EORTC, siendo la clasificación conjunta WHO-EORTC, publicada de manera reciente, la clasificación actual de este tipo de neoplasias (23).

Dentro de esta clasificación el tipo más frecuente de linfoma cutáneo es la MF la cual representa cerca del 50% de todos los casos, sumando la forma usual o común y las tres variantes reconocidas (foliculotrópica, reticulosis pagetoide y piel laxa granulomatosa). De manera importante, los pacientes con MF en estadio temprano y con enfermedad limitada tienen un excelente pronóstico con una supervivencia similar a la de la población general y existiendo diversas modalidades de tratamiento que permitan el control de los síntomas y detienen la progresión de la enfermedad (24).

* + - 1. Características clínicas

La incidencia de MF es aproximadamente de 4 casos por millón. Aunque el promedio de edad es entre los 40 y 60 años, la enfermedad se describe en niños, siendo más frecuente la forma hipopigmentada en esta población y un fenotipo de célula T CD8+. Suele ser mas frecuente en hombres que en mujeres y la población afro-americana tiene una mayor incidencia, al menos en los Estados Unidos (25).

Las lesiones de la MF pueden ser divididas morfológicamente en parches, placas y tumores. Ocasionalmente la enfermedad puede comprometer de una manera más difusa la piel y afectar una superficie mayor del 80% del área de superficie corporal, situación que se define como eritrodermia. El diagnóstico de esta entidad requiere una alta sospecha clínica y una estricta correlación clínico-patológica, considerando el amplio diagnóstico diferencial y la existencia de otras condiciones no malignas que pueden producir lesiones con un aspecto clínico semejante y un infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos T detectable en la patología.

Las lesiones más frecuentes de la MF son los parches, que se definen como lesiones eritematosas, de tamaño variable y con escasa descamación. Pueden ser generalizados o localizados y en la presentación localizada tienen predilección por las zonas no expuestas a la luz UV como la región de los glúteos y caderas. Característicamente se presenta atrofia de las fibras elásticas de la epidermis que hace que las lesiones tengan un aspecto arrugado, descrito como “aspecto en papel de cigarrillo” que es apreciable a la inspección clínica (24). Las lesiones de tipo placa son de aspecto eritematoso oscuro y con un aspecto más infiltrado que los parches y suelen tener una forma variable y encontrarse contiguas a los parches eritematosos. Los tumores son descritos como lesiones mayores de 1 cm con evidencia de crecimiento vertical e infiltración profunda. Pueden presentar ulceración superficial y pueden presentarse de manera solitaria o en conjunto con la presencia de parches y placas. La evaluación de todas las áreas topográficas de una manera sistemática, con el registro del tipo de lesión presente en cada una y la descripción del porcentaje de superficie corporal comprometido es fundamental para la estadificación adecuada de la enfermedad y forma además la base para el seguimiento de la carga tumoral y la respuesta al tratamiento, como se explica más adelante (26). Tanto la variante reticulosis pagetoide como la variante piel laxa granulomatosa, son entidades extremadamente infrecuentes. Sin embargo, la variante conocida como MF foliculotrópica representa el 10% de los casos de MF y se caracteriza por un infiltrado linfoide con invasión folicular, una localización preferencia de las lesiones en las regiones expuestas a la luz UV, en particular la cabeza y el cuello, y un aspecto clínico caracterizado por la presencia de pápulas foliculares agrupadas acompañadas de alopecia y en algunas ocasiones por lesiones de tipo acneiforme (23). Las características clínicas de estas entidades hacen que en la mayoría de los casos los pacientes reciban tratamiento como otra condición inflamatoria y que sea frecuente la necesidad de realizar múltiples biopsias hasta lograr un diagnóstico conclusivo.

* + - 1. Características histológicas

Una revisión detalla de las características histológicas de esta enfermedad excede el objetivo de esta revisión y se referencia al lector a textos recientes de referencia (21). Es sin embargo importante resaltar que el diagnóstico histológico de MF es complejo y en pocas entidades, la correlación clínico-patológica es tan importante para el diagnóstico como en esta. La MF es una entidad caracterizada por una proliferación anormal de linfocitos de tamaño mediano a pequeño con características pleomórficas y que clásicamente se describen como de aspecto “cerebriforme”. El infiltrado linfoide muestra característicamente epidermotropismo, siendo descritos la formación de colecciones de linfocitos intraepidermicos conocidos como microabscesos de Pautrier o nidos de Darier que, aunque han sido considerados característicos de esta enfermedad, se presentan en la minoría de los casos (24). El diagnóstico de la enfermedad temprana es particularmente complejo, existiendo múltiples condiciones inflamatorias que se confunden desde el punto de vista histológico. Por este motivo la Sociedad Internacional para el Linfoma Cutáneo desarrolló un algoritmo que incluye criterios clínicos, histopatológicos y moleculares / biológicos los cuales mediante un sistema de puntuación facilitan el diagnóstico de estas lesiones tempranas. Desde la perspectiva clínica la presencia de localización en áreas no expuestas a la luz UV, la variación de tamaño y forma de las lesiones y la presencia de poiquilodermia son las características más sugestivas de MF. Desde el punto de vista histológico la presencia de un infiltrado superficial con epidermotropismo y atipia son las características consideradas como más significativas. Finalmente, la demostración de clonalidad del receptor de las células T y la pérdida de la expresión de antígenos pan-T como CD2, CD3 o CD5 y la pérdida de CD59 en mas del 10% de las células, son las características con mayor peso predictivo. Un puntaje total mayor a cuatro puntos se considera diagnóstico de MF temprana. Este algoritmo ha sido validado de manera reciente y se ha definido una sensibilidad del 87.5% y una especificidad del 60% (27,28). Los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad desarrollan lesiones que contienen células grandes de aspecto pleomórfico y en algunas ocasiones anaplásico. La transformación a célula grande de la MF se define como la presencia de más de 25% de este tipo de células que se distribuyen formando nódulos. Aunque se describe con mayor frecuencia en los pacientes en estadio tumoral, se han descrito la existencia de transformación en lesiones en estadio de placa. Luego del proceso de transformación, las células grandes pueden expresar el antígeno CD30, existiendo reportes de tratamiento exitoso de pacientes con MF transformada con esta característica, tratados exitosamente con el anticuerpo monoclonal conjugado Brentuximab – Vedotin (29,30).

* + 1. *Síndrome de Sézary*

El síndrome de Sézary (SS), se define por la triada de eritrodermia, linfadenopatía y la presencia de una población clonal de células T con núcleo cerebriforme en la piel, la sangre periférica y los ganglios linfáticos. Adicionalmente a estos criterios clínicos para el diagnóstico es requerida la presencia de células de Sézary mayor a 1000/μL; la expansión de una población CD4+ que genera una relación anormal CD4/CD8 mayor de 10:1 y la pérdida en la población tumoral de uno o más antígenos de células T (1). Inicialmente se planteaba que el síndrome de Sézary era la progresión final de los pacientes con MF, actualmente se consideran entidades diferentes en consideración de que su origen celular no es común, como se presentó en el módulo de patogénesis (31). El diagnóstico diferencial de las eritrodermias es extenso e incluye condiciones psoriasiformes, alérgicas, reacciones a medicamentos y otros linfomas como la MF, siendo fundamental la correlación clínico-patológica y la evaluación multidisciplinaria de los casos. El SS es una enfermedad agresiva que afecta predominantemente a hombres de más de 60 años. El extenso compromiso cutáneo que lleva al desarrollo de insuficiencia cutánea, sumado a la alteración de la inmunidad inducido por un cambio de la respuesta inmune hacia una respuesta Th2, inducido como un mecanismo de evasión de la inmunidad por las células tumorales, hace que las complicaciones infecciosas sean frecuentes y que las infecciones oportunistas sean la principal causa de muerte de estos pacientes. La introducción por Edelson et al de la fotoféresis extracorpórea ha mejorado el pronóstico de estos pacientes y se considera actualmente como la terapia de elección en primera línea, con respuestas que llegan a ser mayores del 60% (32).

* + 1. *Desórdenes linfoproliferativos primarios cutáneos CD30 positivos*

Los desórdenes linfoproliferativos cutáneos CD30+ (DLC), son el segundo grupo más frecuente de linfomas cutáneos de células T y constituyen el 25% de los casos. Las dos entidades que forman este grupo son la Papulosis Linfomatoide (PL) y el linfoma de célula grande anaplásico primario cutáneo (C-ALCL).

La PL es una entidad crónica y recurrente, que se caracteriza por la aparición de lesiones papulares o nodulares que adquieren un aspecto papulo-necrótico y que presentan resolución espontánea dejando una cicatriz superficial. La mayoría de los sujetos afectados presentan lesiones localizadas en el tronco o las extremidades y la lesión se mantiene limitada a la piel sin presentar extensión extracutánea. Esta entidad es histológicamente muy variable y semejando distintas formas de linfoma cutáneo de células T. La forma más común es la Tipo A, la cual se caracteriza por la presencia de pequeños grupos de células grandes atípicas, en ocasiones multinucleadas o similares a células de Reed-Stemberg, las cuales son CD30+. Otras formas como el tipo B, presentan epidermotropismo y un aspecto similar al de la MF en tanto que el tipo C se caracteriza por la presencia de sábanas de células CD30+ con un escaso fondo inflamatorio, con un aspecto histológico muy similar al C-ALCL (33). Nuevamente, la correlación clínico-patológica es indispensable para un diagnóstico adecuado.

El C-ALCL es un tipo de linfoma cutáneo constituido por células grandes, con una morfología pleomórfica y anaplásica en el cual más del 75% de las células expresan el antígeno CD30. Para poder ser diagnosticado, no debe existir compromiso nodal o extra-cutáneo y el paciente no debe tener historia de MF, siendo este último caso considerado una forma de MF transformada (1). Es una entidad poco frecuente, que presenta predominio en hombres, con una mediana de edad al momento de la presentación de 60 años. Desde la perspectiva genética, clínica, pronóstica y terapéutica, el C-ALCL es considerado una entidad diferente al ALCL ALK negativo nodal, siendo esta diferenciación indispensable para la selección apropiada del tratamiento. Desde el punto de vista clínico el C-ALCL se presenta como una lesión nodular única o múltiple de color rojo a violáceo y de aspecto infiltrativo, que tiene una localización preferente en la cabeza, el cuello y las extremidades (33). Estas lesiones tienen tendencia a presentar ulceración y sobreinfección secundaria. Se ha descrito que un porcentaje de los pacientes puede presentar regresiones espontáneas de las lesiones tumorales, pero es común que sean seguidas de recaída local o regional. La mayoría de los pacientes presentan una lesión única pero un porcentaje de los pacientes presentan compromiso de diferentes sitios anatómicos. Un grupo de pacientes con una presentación clínica agresiva fue reconocido en el año 2009 por Woo et al (34), quienes acuñaron el término “enfermedad extensa de la extremidad” o ELD por sus siglas en inglés, que es definida como la presencia al diagnóstico o progresión durante el seguimiento a un compromiso tumoral T2b o T2c de una sola extremidad o un compromiso T3b de por lo menos tres regiones contiguas, incluyendo una extremidad. En un grupo de 48 pacientes con diagnóstico de C-ALCL, cuatro pacientes fueron diagnosticados con ELD al momento de la presentación. Estos pacientes se caracterizaron por una mayor edad comparados con los pacientes del grupo general. La supervivencia global y la supervivencia enfermedad específica fue inferior en este grupo de pacientes con una mediana de supervivencia inferior a un año, siendo no alcanzada en el grupo general con mas de cinco años de seguimiento. El HR para muerte por todas las causas para el grupo de ELD fue de 3.48 sin alcanzar significancia estadística y para muerte por la enfermedad fue de 29.31 (1.72 – 500.82, P-Valor: 0.02).

Los síntomas B están universalmente ausente y la presencia de manifestaciones sistémicas obliga a descartar compromiso secundario. El estudio histológico de estas lesiones demuestra la presencia de un infiltrado linfoide de células grandes de aspecto anaplásico, con núcleos irregulares, un nucléolo eosinófilo que es usualmente prominente y un amplio citoplasma. Por definición, mas del 75% de las células deben ser positivas para el antígeno CD30, pero adicionalmente, las células tumorales expresan marcadores similares a los de las células T activadas, siendo positivas para CD4 en la mayoría de los casos y presentando perdida o disminución de la expresión de otros marcadores T como CD5 y CD3. Una característica central de esta neoplasia es la ausencia de expresión de la proteína ALK y de la t(2;5) (p23;q35).

1. **Aspectos fundamentales de la estadificación**

Los principios generales de la estadificación son aplicables a todos los linfomas nodales. Ante el diagnóstico clínico y patológico de linfoma, los estudios de estadificación buscan evaluar la extensión del compromiso nodal, la presencia de compromiso en órganos no ganglionares, la presencia de comorbilidades o condiciones como las infecciones por virus de hepatitis o inmunodeficiencia humana y la identificación de valores de laboratorio anormales que tienen implicaciones pronósticas o predictivas como la deshidrogenasa láctica, la albúmina, la beta2microglobulina y otros.

Para los pacientes con Linfoma Hodgkin, la asignación a un estadio o grupo de riesgo depende de la combinación de la extensión del compromiso ganglionar o extra-ganglionar por la enfermedad y de la identificación de factores de riesgo como la presencia de síntomas B, el compromiso extranodal, la afectación de más de tres áreas nodales o el compromiso mediastinal bultoso con una masa que ocupe mas de un tercio del diámetro mayor del tórax. La guía colombiana para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del linfoma, (<http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_563/GPC_Linfoma_Mayores_18A%C3%B1os/gpc_gpc_plantilla_gpc_profesionales.aspx>), sugiere la utilización del sistema de estadificación de Lugano, el cual clasifica los pacientes en cuatro estadios diferentes de acuerdo a la extensión del compromiso. La incorporación de estudios de imagen funcional como el PET-CT es también sugerida para la estadificación de estos pacientes. La criterios de estadificación de Lugano también han incorporado dentro de sus recomendaciones de estadificación la realización de PET-CT (35). En aquellos casos en que la estadificación es realizada mediante PET CT, se considera que no es indispensable la realización de biopsia de médula ósea. Si no es posible la realización de PET-CT, la realización de estudios de imagen de tomografía se considera apropiada para la estadificación, aunque existen diferencias entre los dos métodos en cuento a sensibilidad y especificidad para detección del compromiso nodal y extranodal.

En todos los casos se asume además la realización de una historia clínica detallada y un examen físico completo, con registro de todas las áreas nodales afectadas y otras anormalidades que sean clínicamente evidentes. La Tabla 1 presenta los estadios definidos por el sistema de Lugano.

Tabla . Sistema de estadificación de Lugano

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Estadio** | **Nodal** | **Extranodal** |
| I | Un ganglio o un grupo de ganglios adyacentes | Una lesión extranodal única sin compromiso nodal |
| II | Dos o más grupos nodales del mismo lado del diafrágma | Estadio I o II por compromiso nodal con compromiso extranodal contiguo limitado |
| III | Ganglios a ambos lados del diafrágma; ganglios por encima del diafragma con compromiso esplénico | No aplicable |
| IV | Compromiso adicional extralinfático no continuo | No aplicable |

La estadificación de los linfomas T nodales, incluyendo el PTCL-NOS y el ALCL ALK+ y ALK-, sigue los mismos principios de estadificación que el linfoma Hodgkin, siendo recomendada la realización de estudios de imagen por tomografía y la realización de PET-CT si el mismo está disponible.

Para el caso de los linfomas cutáneos, existen definiciones específicas de los estadios de acuerdo con la clasificación del TNM para la MF y el SS, que incluyen el compromiso de la sangre periférica por las células tumorales (TNMB). En estos casos, la realización de un examen físico detallado que incluya la palpación de las áreas nodales y la realización de imágenes de tomografía en los casos en que se identifique compromiso nodal o se sospecha extensión extranodal, permite en conjunto con los estudios de la sangre periférica por citometría de flujo y evaluación morfológica, estadificar apropiadamente cada caso como se presenta en la Tabla 2.

La estadificación tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas y es por tanto fundamental que sea realizada por un grupo multidisciplinario de atención que incluya hematólogos, dermatólogos, radiólogos y especialistas de laboratorio (36). La estadificación de los pacientes con linfomas cutáneos diferentes a MF y SS, también ha sido modificada de forma reciente y se fundamenta en los principios del compromiso tumoral, nodal y visceral (TNM), sin que para este grupo de tumores se definan estadios como para el caso de la MF (37). La clasificación en estadios para la MF y el SS y el sistema TNM para pacientes con linfomas cutáneos diferentes a MF se presentan en las Tablas 3 y 4.

Tabla . Sistema de estadificación TNMB para micosis fungoides y síndrome de Sézary

|  |  |
| --- | --- |
| TNMB Estadio para micosis fungoide y síndrome Sézary | |
| **Piel** |  |
| T1 | Parches limitados, pápulas y/o placas que cubran <10% de la superficie de la piel. Puede estratificarse en T1a (solo parche) versus T1b (placa ± parche). |
| T2 | Parches, papulas, o placas que cubran ≥10% de la superficie de la piel. Puede estrtificarse en T2a (solo parche) versus T2b (placa ± parche). |
| T3 | Uno o más tumores (≥1 -cm diametro) |
| T4 | Confluencia de eritema que cubra ≥80% del area de superficie corporal |
| **Ganglio** |  |
| N0 | No ganglios linfáticos preiféricos clínicamente anormales; no requiere biopsia. |
| N1 | Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales; histopatología Dutch grado 1 o NCI LN0-2 N1a Clon negativo N1b Clon positivo |
| N2 | Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales; histopatología Dutch grado 2 o NCI LN3 N2a Clon negativo N2b Clon positivo |
| N3 | Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales; histopatología Dutch grado 3-4 o NCI LN4; clon negativo o positivo |
| Nx | Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales; no confirmacion histologica |
| **Visceral** |  |
| M0 | No afectación de organo visceral |
| M1 | Afectación visceral (debe tener confirmación patológica y el organo afectado debe especificarse) |
| **Sangre** |  |
| B0 | Ausencia significativa de compromiso sanguineo: ≤5% de linfocitos en sangre periférica son células atípicas (Sézary) B0a Clon negativo B0b Clon positivo |
| B1 | Carga tumoral sanguinea baja: >5% de linfocitos en sangre periferica son células atípicas (Sézary) pero no cumplen con los criterios de B2 B1a Clon negativo B1b Clon positivo |
| B2 | Carga tumoral sanguinea alta: ≥1000/μL células Sézary con clon positivo |
| SS es un estadio como T4 N2/3/x M0 B2. | |

Tabla . Clasificación en estadio de la micosis fungoide y el síndrome de Sézary

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | | | |
| **Estadio** | **T** | **N** | **M** | **B** | **5 años DSS\* (%)** |
| IA | 1 | 0 | 0 | 0.1 | 98 |
| IB | 2 | 0 | 0 | 0.1 | 89 |
| IIA | 1.2 | 1.2 | 0 | 0.1 | 89 |
| IIB | 3 | 0−2 | 0 | 0.1 | 56 |
| IIIA | 4 | 0−2 | 0 | 0 | 54 |
| IIIB | 4 | 0−2 | 0 | 1 | 48 |
| IVA1 | 1−4 | 0−2 | 0 | 2 | 41 |
| IVA2 | 1−4 | 3 | 0 | 0−2 | 23 |
| IVB | 1−4 | 0−3 | 1 | 0−2 | 18 |

\*DSS: Supervivencia específica para la enfermedad

Tabla . Sistema TNM para linfomas cutáneos diferentes a micosis fungoide y síndrome de Sézary

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Propuesta del ISCL/EORTC sobre clasificación TNM del linfoma cutaneo diferente a MF/SS** | | | |
| Clasificación | | | |
| **T** |  |  |  |
|  | T1 | Afectación solitaria de la piel | |
|  |  | T1a: Una lesión solitaria <5cm diametro | |
|  |  | T1b: Una lesión solitaria >5cm diametro | |
|  | T2 | Afectación regional de la piel: lesiones multiples limitadas a 1 región del cuerpo o regiones contiguas | |
|  |  | T2a: Enfermedad que abarca un area circular <15cm de diametro | |
|  |  | T2b: Enfermedad que abarca un area circular entre >15 y <30cm de diametro | |
|  |  | T2c: Enfermedad que abarca un area circular >30cm de diametro | |
|  | T3 | Afectación generalizada de la piel | |
| **N** |  |  |  |
|  | N0 | No afectación clínica o patologíca de ganglio linfático | |
|  | N1 | Afectación de 1 región de ganglios linfáticos perifericos que drena un area de afectación cutanea actual o anterior | |
|  | N2 | Afectación de 2 o mas regiones de ganglios linfáticos perifericos o afectación de ninguna región de ganglios linfaticos perifericos que drena un area cutanea actual o anterior | |
|  | N3 | Afectación de galglios linfaticos centrales | |
| **M** |  |  |  |
|  | M0 | No evidencia de enfermedad extracutanea no ganglionar | |
|  | M1 | Enfermedad extracutanea no ganglionar presente | |

**Referencias**

1. Swerdlow S, Campo E, Lee Harris N, Jaffe E. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th Edition. Lyon: IARC; 2017.

2. Andrade R, Chinchilla S, Echeverry C, Jaramillo R, Ordúz R. Primer consenso de expertos en diagnóstico de leucemias y linfomas en Colombia. PILAC; 2016.

3. Demharter J, Müller P, Wagner T, Schlimok G, Haude K, Bohndorf K. Percutaneous core-needle biopsy of enlarged lymph nodes in the diagnosis and subclassification of malignant lymphomas. Eur Radiol. 2001;11(2):276-83.

4. Demharter J, Neukirchen S, Wagner T, Schlimok G, Bohndorf K, Kirchhof K. [Do ultrasound-guided core needle biopsies of lymph nodes allow for subclassification of malignant lymphomas?]. ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed. abril de 2007;179(4):396-400.

5. Burke C, Thomas R, Inglis C, Baldwin A, Ramesar K, Grace R, et al. Ultrasound-guided core biopsy in the diagnosis of lymphoma of the head and neck. A 9 year experience. Br J Radiol. agosto de 2011;84(1004):727-32.

6. Frederiksen JK, Sharma M, Casulo C, Burack WR. Systematic Review of the Effectiveness of Fine-Needle Aspiration and/or Core Needle Biopsy for Subclassifying Lymphoma. Arch Pathol Lab Med. febrero de 2015;139(2):245-51.

7. the German Low-grade Lymphoma Study Group (GLSG), Johl A, Lengfelder E, Hiddemann W, Klapper W. Core needle biopsies and surgical excision biopsies in the diagnosis of lymphoma—experience at the Lymph Node Registry Kiel. Ann Hematol. agosto de 2016;95(8):1281-6.

8. Wang Y, Li Q, Zhu L, Mao X, Zhang H, Huang L, et al. Cytogenetics with flow cytometry in lymph node/extranodal tissue biopsies is sensitive to assist the early diagnosis of suspected lymphomas. Ann Hematol. octubre de 2017;96(10):1673-80.

9. Fend F. Clasical Hodgkin’s lymphoma and related lesions. En: Hematopatology. Second edition. Elsevier; 2017. p. 525-45.

10. Hoppe R, editor. Hodgkin lymphoma. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 466 p.

11. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Lymphomas and leukemias [Internet]. 2016 [citado 17 de febrero de 2019]. Disponible en: http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=4786218

12. Magrath I, editor. The lymphoid neoplasms. 3rd ed. London: Hodder Arnold; 2010. 1657 p.

13. Küppers R, Engert A, Hansmann M-L. Hodgkin lymphoma. J Clin Invest. 1 de octubre de 2012;122(10):3439-47.

14. Mathas S, Hartmann S, Küppers R. Hodgkin lymphoma: Pathology and biology. Semin Hematol. julio de 2016;53(3):139-47.

15. Eichenauer DA, Engert A. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a unique disease deserving unique management. 2017;5.

16. Klimm B, Franklin J, Stein H, Eichenauer DA, Haverkamp H, Diehl V, et al. Lymphocyte-Depleted Classical Hodgkin’s Lymphoma: A Comprehensive Analysis From the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol. 10 de octubre de 2011;29(29):3914-20.

17. Oluwasanjo A, Kartan S, Johnson W, Alpdogan O, Gru A, Mishra A, et al. Peripheral T-Cell Lymphoma, not Otherwise Specified (PTCL-NOS). En: Querfeld C, Zain J, Rosen ST, editores. T-Cell and NK-Cell Lymphomas [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 17 de febrero de 2019]. p. 83-98. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-99716-2\_4

18. International T-Cell Lymphoma Project. International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphoma Study: Pathology Findings and Clinical Outcomes. J Clin Oncol. septiembre de 2008;26(25):4124-30.

19. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Schwartz M, Manni M, Tarantino V, et al. Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS). A new prognostic model developed by the International T cell Project Network. Br J Haematol. junio de 2018;181(6):760-9.

20. Ferry JA. Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma: Adv Anat Pathol. septiembre de 2002;9(5):273-9.

21. Jaffe ES, Arber DA, Campo E, Harris NL, Quintanilla-Martinez L, editores. Hematopathology. Second edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. 1199 p.

22. Armitage JO. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2017: ARMITAGE. Am J Hematol. julio de 2017;92(7):706-15.

23. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood. 11 de enero de 2019;blood-2018-11-881268.

24. Cerroni L. Skin lymphoma: the illustrated guide. Fourth edition. Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014.

25. Foss FM, Girardi M. Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. Hematol Oncol Clin North Am. abril de 2017;31(2):297-315.

26. Scarisbrick JJ, Morris S. How big is your hand and should you use it to score skin in cutaneous T-cell lymphoma? Br J Dermatol. agosto de 2013;169(2):260-5.

27. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, Stevens S, et al. Defining early mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol. diciembre de 2005;53(6):1053-63.

28. Vandergriff T, Nezafati KA, Susa J, Karai L, Sanguinetti A, Hynan LS, et al. Defining early mycosis fungoides: validation of a diagnostic algorithm proposed by the International Society for Cutaneous Lymphomas: Defining early mycosis fungoides. J Cutan Pathol. mayo de 2015;42(5):318-28.

29. Mahévas T, Ram-Wolff C, Battistella M, Pennamen MDV, Rivet J, Brice P, et al. Dramatic response to brentuximab vedotin in refractory nontransformed CD30 - mycosis fungoides allowing allogeneic stem cell transplant and long-term complete remission. Br J Dermatol [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado 20 de febrero de 2019]; Disponible en: http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.17254

30. Goggins CA, Gocke MT, Jang S, DeSimone JA. Oral mycosis fungoides with CD30+ large cell transformation successfully treated with brentuximab vedotin. JAAD Case Rep. febrero de 2019;5(2):180-3.

31. Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, Kupper TS. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. Blood. 5 de agosto de 2010;116(5):767-71.

32. Alfred A, Taylor PC, Dignan F, El-Ghariani K, Griffin J, Gennery AR, et al. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society. Br J Haematol. abril de 2017;177(2):287-310.

33. Chen C, Gu YD, Geskin LJ. A Review of Primary Cutaneous CD30+ Lymphoproliferative Disorders. Hematol Oncol Clin North Am. febrero de 2019;33(1):121-34.

34. Woo DK, Jones CR, Vanoli-Storz MN, Kohler S, Reddy S, Advani R, et al. Prognostic Factors in Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma: Characterization of Clinical Subset With Worse Outcome. Arch Dermatol [Internet]. 1 de junio de 2009 [citado 21 de febrero de 2019];145(6). Disponible en: http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archdermatol.2009.74

35. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol. 20 de septiembre de 2014;32(27):3059-67.

36. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 15 de septiembre de 2007;110(6):1713-22.

37. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 15 de marzo de 2007;110(2):479-84.