

LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS: FRECUENCIA DE LOS TIPOS HISTOLÓGICOS EN UNA SERIE DE 500 PACIENTES

Red de Linfomas Cutáneos Primarios - Grupo Colaborativo Multicéntrico

Resumen

Objetivo: analizar las frecuencias de los tipos histopatológico de Linfomas Cutáneos Primarios (LCP) registrados por un grupo colaborativo multicéntrico (redlinfomacutaneo.org.ar). *Metodología:* analizamos 500 casos provenientes de 24 centros dermatológicos (públicos y privados) de Argentina y uno de Colombia, reportados entre 2010 y 2015. Se incluyeron únicamente casos histológicamente confirmados y estadificados. La información registrada cumple con la Declaración de Helsinki. *Resultados:* el 94,2% fueron LCP de células T (LCCT) distribuidos en: Micosis fungoide (MF), 75,4%; Desórdenes Linfoproliferativos CD30+, 5,8%; variantes de MF, 4,6%; Síndrome de Sezary, 2,6%; Linfomas T Periféricos tipo NOS, 1,0%; Linfomas de células T-NK Extranodal tipo nasal, 1,0%; Linfomas CD8+ Epidermotropo Agresivo, 1,0%; Linfomas T Pleomórfico CD4+, 0,2%; Leucemia Linfoma T del Adulto, 0,4%. Los LCP de células B (LCCB) fueron el 5,8% y se distribuyeron en: Linfomas Centrofoliculares, 2,4%; Linfomas Marginales, 1,8%; Linfomas B difusos de Células Grandes tipo pierna, 0,4% y tipo NOS, 1%. *Conclusiones:* confirmamos el predominio de los LCCT pero con una frecuencia de LCCT superior y de LCCB inferior a las reportadas en series europeas o de EE.UU y similar a las de países asiáticos pudiendo obedecer a un sesgo del grupo aportante que sub-registra los LCCB o a factores etiológicos y/o étnicos.

Palabras Claves: Linfomas Cutáneos, Histopatología, Registro

Abstract

Aims: to analyze the frequency of histopathological types in Primary Cutaneous Lymphoma (PCL) recorded by a multicenter collaborative group (redlinfomacutaneo.org.ar). *Methodology:* we analyzed 500 cases from 24 dermatological centers (public and private) of Argentina and one of Colombia, reported between 2010 and 2015 and only being included histological confirmed and staged cases. Recorded information complies with the Declaration of Helsinki. *Results:* 94,2% were PCL of T cells (CTCL) distributed as follow: Nycosis Fungoides (MF), 75,4%; CD30+ Lymphoproliferative Disorders, 5,8%; MF variants, 4,6%; SÉzary Sybdrome, 2,6%; Peripheral T cells Lymphoma unspecified, 1,%; Extranodal NK/T cell Lymphoma nasal type, 1,%; CD8+ aggressive epidermotropic lymphoma 1,0%; CD4+ pleomorphic lymphoma, 0,2%; Adult T-cell leukemia/lymphoma, 0,4%. The PCL B cell (LCCB) were 5.8% and distributed into: follicle center lymphoma, 2.4%; marginal zone lymphoma, 1,8%; diffuse large B-cell lymphoma, leg type, 0,4% and others type, 1%. *Conclusions:* we confirmed

the prevalence of CTCL but with a higher frequency of CTCL and lower of LCCB to those reported in European or US series and similar to those of Asian countries, may be due to a bias of the contributor who underreport LCCB or to etiological and / or ethnic factors.

Key words: Cutaneous Lymphoma, Histopathology, Register

INTRODUCCIÓN

Los Linfomas Cutáneos Primarios (LCP) son un grupo heterogéneo de Linfomas de células T o B con diferente clínica, histología, inmunofenotipo y pronóstico que se manifiesta en piel sin compromiso extracutáneo concurrente al momento del diagnóstico. Representan el segundo grupo más frecuente de los Linfomas No-Hodgkin Extranodales, luego de los Linfomas Primarios Digestivos.

Las diferentes características clínicas, histológicas y evolutivas de los LCP respecto de los linfomas primarios nodales y por ende los diferentes tratamientos llevan a considerarlos como un grupo aparte.

En las últimas décadas se ha verificado un incremento del conocimiento en el tema ya que generó gran interés en las ciencias básicas y en la epidemiología. Consecuencia de ello es la definición de nuevas entidades, especialmente en el grupo de los Linfomas Cutáneos de Células T (LCCT)¹ y la observación de una tendencia en aumento de la incidencia².

Sin embargo, estos linfomas presentan una baja incidencia siendo la anual estimada de 0,5 a 1 x 100.000 habitantes. Esta característica, que dificulta el conocimiento de los LCP, llevó a conformar un grupo colaborativo multicéntrico para el estudio del patrón epidemiológico, clínico y patológico de presentación de los LCP mediante un registro de información (redlinfomacutaneo.org.ar). En la Red participan instituciones públicas y privadas provenientes de diferentes provincias y de la Ciudad de Buenos Aires así como unos pocos países latinoamericanos.

El propósito de este trabajo es analizar la frecuencia de presentación de los diferentes tipos histopatológico de los LCP en una población de 500 pacientes registrados por la red.

MATERIALES Y MÉTODOS

Aportantes de Datos: a) servicios/instituciones públicas y privadas que designaron a un profesional para aportar los casos y b) profesionales privados adheridos voluntariamente.

Recolección de Datos: los médicos tratantes volcaron los datos en 2 formularios estructurados que se presentan en el sistema on-line www.redlinfomacutaneo.org.ar

Datos: Los datos reportados desde el año 2010 hasta septiembre de 2015 provinieron de 24 centros, públicos y privados de Argentina, incluyendo Ciudad de Buenos Aires y seis provincias, y de un centro público de Colombia.

Criterios de Inclusión: fueron incluidos todos los pacientes con LCP confirmados mediante análisis histopatológico y estatificados. También fue una condición excluyente completar el campo de descripción histopatológica en los formularios.

Reparos Éticos: la información volcada en los formularios cumple con los principios contenidos en la Declaración de Helsinki, en la Ley Nacional 25326 y en la Ley Nacional 26529. Previo a la incorporación a la base de datos, los pacientes dieron su consentimiento una vez informados acerca del proyecto.

Características de la Población en estudio: las variables contempladas fueron las características demográficas. Enfermedades previas: 1) el antecedente de infección viral, 2) antecedente de enfermedad inflamatoria de piel, 3) antecedente de cáncer y exposición a tóxicos.

Tipos Histológicos: Los Diagnósticos que constan en los formularios son de acuerdo con la Clasificación WHO-EORCT (European Organization for Research and Treatment of Cancer) para los Linfomas cutáneos del año 2005³. Para este trabajo se consideraron además las modificaciones de la Clasificación de Linfomas de WHO 20084. Tabla 1.

Estudio Inmunohistoquímico: se analizó la frecuencia de Inmunohistoquímica en la serie total y el uso de Inmunohistoquímico según el Tipo histológico en la serie de Argentina.

Todos los resultados son referidos como porcentajes.

RESULTADOS

La serie total de datos reúne 500 pacientes con LCP: 410 provienen de Argentina y 90 de Colombia. La mayoría de los casos de Argentina, el 82,4%, proceden de C.A.B.A., el 11,7% de la provincia de Córdoba, el 3,2% de la Provincia de Buenos Aires, mientras que Mendoza y Tucumán, aportan alrededor del 1% y Corrientes y Río Negro el 0,2%.

La distribución por sexo mostró predominio del sexo masculino (53,8% vs. 40%) y la distribución por edad evidenció que más de la mitad de los casos (53,2%) se ubicó entre la sexta y octava década de la vida. La etnia predominante fue caucásica (65,8%) pero con un importante aporte de etnia amerindia (30%). La cobertura de salud en la mayoría de los pacientes (56,3%) fue Obra Social seguidos por los pacientes sin cobertura (23,9%) y la minoría (14,3%) tenía cobertura privada.

Enfermedades previas. La infección viral previa fue registrada sólo en el 5% de los casos y el virus más frecuente fue Epstein Barr (36,1%) y en segundo lugar Citomegalovirus (33,3%), sin embargo, fue baja la frecuencia de infección por virus asociados a los LCP como HTLV-1 (11,1%). La Enfermedad inflamatoria previa de piel se presentó en el 25,6% de los casos; el eczema fue la más reportada en el 45,8% de los casos, psoriasis en el 11,5% y la Parapsoriasis en Placa y Erupción Liquenoide, ambas vinculadas a los LCP, en el 9,8% y 6,1% de los casos,

respectivamente. El antecedente de cáncer se registró en una minoría de pacientes, 7,6%, ocupando el primer lugar los linfomas (15%) seguido por las neoplasias epidérmicas con 12,5%, el Carcinoma Escamoso y el 10% el Carcinoma Basocelular. El 96,6% de los pacientes no refirió Exposición a Tóxicos y, en el 3,4%, la exposición más frecuente fue a Pesticidas (23,5%) e Hidrocarburos (17,6%).

Tipos Histológicos. Los LCCT, aportados por ambos países, representan el grupo más frecuente con un alto porcentaje de casos. En este grupo, la Micosis Fungoide (MF) fue el linfoma más frecuente y, en segundo lugar, los LCP NO MF. Una proporción muy baja de casos fueron Variantes de Micosis Fungoides (MF-V). El bajo porcentaje de LCP originados en células B (LCCB) fue reportado únicamente por Argentina. Gráfico 1.

Dentro de los LCCT NO-MF, los Desórdenes Linfoproliferativos CD30+ (DL-CD30+), que reúnen al Linfoma Anaplásico de Células Grandes CD30+ (LACG-CD30+) y a la Papulosis linfomatoide (PL), fueron los más frecuentes. Los tipos restantes corresponden a entidades poco frecuentes y se presentaron en menos del 1,8% de los casos. Gráfico 2.

En los LCCB predominaron los Linfomas de células pequeñas. El porcentaje de Linfomas B Difusos de Células Grandes (LBDCG) fue bajo. No se reportaron casos de LBDCG Intravascular. Gráfico 3.

Estudio Inmunohistoquímico. En la mayoría de los casos (66,8%) se realizó inmunohistoquímica y sólo el 8,2% no presenta el dato. Analizados por separado, ambos países mostraron una frecuencia similar de Estudio Inmunohistoquímico. La frecuencia de Inmunohistoquímica, según el tipo Histopatológico, mostró que todos los tipos histológicos en más de la mitad de los casos (68,9%) tienen este Estudio y no se recogió el dato en el 8% de la muestra. La inmunomarcación se realizó en el 100% de: a) los linfomas definidos por marcadores específicos; b) los linfomas tipo No Especificados (NOS) debido al espectro de diagnósticos diferenciales y c) los LCCB Marginal que deben diferenciarse del Pseudolinfoma y del LCCB Centrofolicular. En segundo lugar, se ubican los DL-CD30+. En el otro extremo, la menor frecuencia de inmunohistoquímica corresponde a la MF y sus variantes. Gráfico 4.

DISCUSIÓN

Las características demográficas de nuestra población concuerdan con los datos conocidos. La mayoría de los pacientes no presentó enfermedades previas ni exposición a tóxicos. La fase temprana de la MF y la asociación de LCP con otros linfomas podrían vincularse con el predominio de eczema entre las enfermedades inflamatorias de piel y la preponderancia de linfomas entre los antecedentes de cáncer.

Nuestros resultados confirman el concepto que en piel predominan los LCCT. Sin embargo la frecuencia de LCCT, especialmente por el porcentaje de MF, fue similar a la reportada en estudios de poblaciones orientales^{5,6} y superior a la reportada en estudios de países europeos o de EE.UU.⁷⁻¹⁰. La frecuencia de los LCCB, nuevamente fue similar a las series de países orientales pero es llamativamente baja comparada con la registrada en la población americana o europea.¹¹ Tabla 2.

Estas diferencias podrían deberse a la posible influencia de factores etiológicos y étnicos. Algunos trabajos reportan mayor incidencia de estos linfomas en la población hispana y negra². Pero además cabe considerar un subregistro de LCCB ya que los participantes de nuestro grupo son dermatólogos y en el manejo de estos linfomas, especialmente en lo referente a la terapéutica, participan oncólogos u oncohematólogos que no forman parte de la red. Esta hipótesis plantea la necesidad de una mayor difusión de la red y la incorporación de especialidades que comparten el tema. También se debe consignar la participación de centros de referencia en LCP entre los aportantes.

De todos los LCP, el tipo más frecuente fue la Micosis Fungoides (MF) pero con una frecuencia superior a la citada en la bibliografía mientras que el diagnóstico de las variantes de MF concuerda con los datos publicados. Tabla 2.

La distribución dentro de cada grupo es similar a la descrita en otras series. En el grupo de LCCT, a MF y sus variantes le sigue en segundo lugar los DLP-CD30+ y en tercer lugar los Linfomas T Periféricos tipo NOS. Los tres tipos histológicos representan el 83% de todos los LCP. El resto de los tipos histológicos de los LCCT corresponde a entidades de baja frecuencia o de distribución geográfica preferencial. La frecuencia citada en la literatura es del 10% al 20% para los DL-CD30+ y oscila entre el 1% y el 20% para los Linfomas T Periféricos tipo NOS^{9,10}. Entre los LCCB prevalecieron los linfomas de células B maduras, el tipo Centrofolicular y el tipo Marginal, similar a lo referido en la literatura¹².

La Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ de acuerdo con la Clasificación WHO 2008, Leucemia de células dendríticas DC2, fue excluida de este estudio.

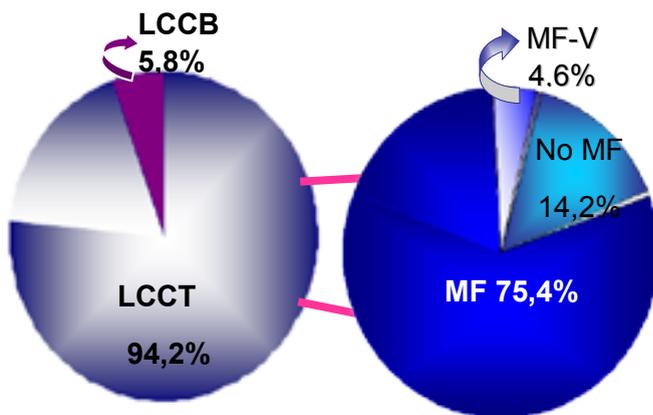
Este trabajo evidencia la relevancia de la inmunohistoquímica como técnica auxiliar en el diagnóstico de estos linfomas. La demanda de dicho estudio se relaciona con el tipo histológico ya sea por los marcadores específicos de algunas entidades o por los diagnósticos diferenciales que plantea. En el caso de la MF, algunas etapas son diagnosticables con técnicas de rutina lo que explicaría el uso menos frecuente de la técnica. Pocos trabajos previos analizan la frecuencia de LCP en nuestro país y Sudamérica¹³⁻¹⁵. A nuestro conocimiento este es el primer estudio de LCP realizado sobre una casuística importante registrada por un grupo colaborativo multicéntrico de Sudamérica.

Tabla 1 CLASIFICACIÓN DE LOS LCP - WHO-EORCT 2005

	Linfomas Cutáneos de Células T y NK	Linfomas Cutáneos de Células B
No MF {	<ul style="list-style-type: none"> • Micosis Fungoides (MF) • Micosis Fungoides –Variantes • Síndrome de Sézary • Leucemia/Linfoma de Células T del Adulto • Desórdenes Linfoproliferativos CD30+ Papulosis Linfomatosa (PL) • Linf. Anaplásico de Células Grandes <ul style="list-style-type: none"> o Linf. Simil Pielitis Subcutánea^a • Linf. T/NK Extranodal, tipo Nasal • Linf. T Periférico Cutáneo Primario, NOS • Linf. Epidermotropo Agresivo CD30+* • Linf. T γδ Cutáneo Primario* • Linf. Pleomórfico de Células Pequeñas y medianas CD30+* 	<ul style="list-style-type: none"> • Linf. Centrotocular • Linf. Marginal • Linf. de Células B Grandes Difuso, Tipo Piema • Linf. de Células B Grandes Difuso, Tipo NOG • LBCG Intravascular

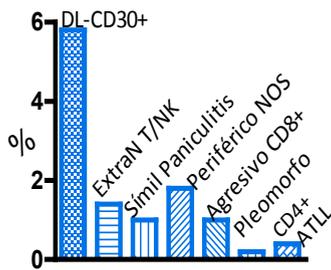
Fuente: Instituto de Investigaciones Epidemiológicas. ANM

Gráfico 1 - Frecuencia de los tipos Histopatológicos de LCP en 500 pacientes



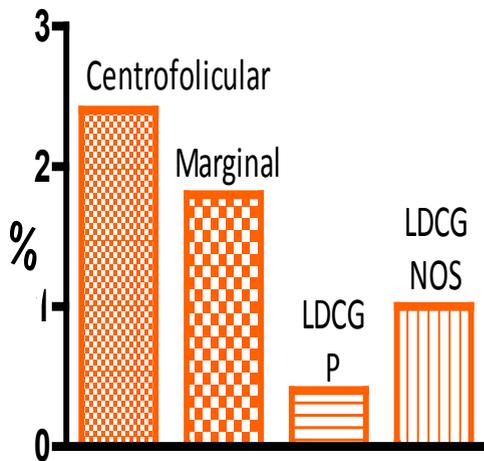
Fuente: Instituto de Investigaciones Epidemiológicas. ANM

Gráfico 2 - Frecuencia de los LCCT NO-MF en 500 pacientes.



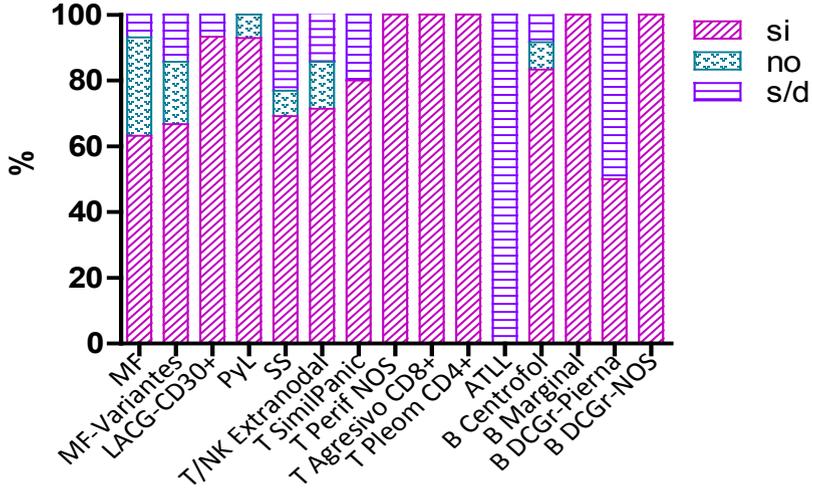
Fuente: Instituto de Investigaciones Epidemiológicas. ANM

Gráfico 3 - Frecuencia de los LCCB en 500 pacientes



Fuente: Instituto de Investigaciones Epidemiológicas. ANM

Gráfico 4 - Frecuencia del Estudio Inmunoquímico según Diagnóstico Histopatológico



Fuente: Instituto de Investigaciones Epidemiológicas. ANM

Tabla 2 Cuadro comparativo de las Frecuencias registradas en otras Series

WHO-EORTC Clasificación	Argentina	Brasil ¹³	China ⁵	Japón ⁶	Korea ⁷	Francia ⁸	Suiza ⁹	DA-CLG ³	SEER ¹⁰
	(n=410)	(n=112)					(n=263)	(n=1905)	
	2015	2013	2014	2011	2012	2006	2008	2005	2009
LCCT	93	84.7	94.0	87.0	84.3	75.9	72.0	77.0	71.3
MF *	71,0	40.3	61.0	53.0	21.9	43.3	43.0	47.0	38.3
DL-CD30+	7,07	9.7	12.0	16.0	22.9	10.9	13.0	20.0	10.2
PTCL, NOS	2	23.6	11.0	4.0	3.1	1.0	2.0	2.0	20.8
ENKTCL, tipo nasal	1,7	3,7	4.0	4.0	16.7	0	<1	<1	0.3
SPTCL	1,22	S/D	2.0	3.0	10.4	1.0	S/D	1.0	0.6
ATLL	0, 4	26.4	3.0	6.0	0	S/D	S/D	S/D	0.1
LCCB	7	15.3	6.0	13.0	13.5	24.1	28.0	23.0	28.5
pcMZL	2,19	3,57	2.0	7.0	9.4	4.9	14.0	7.0	7.1
pcFCL	2,92	4,1	2.0	0.0	0	17.7	8.0	11.0	8.5
LBDCG, tipo Pierna	0,48	2,5	1.0	0.0	1.0	1.0	4.0	4.0	2.6
LBDCG, tipo NOS	1,21	0,8	1.0	6.0	2.1	0	0	1.0	8.8

Fuente: Instituto de Investigaciones Epidemiológicas. ANM

BIBLIOGRAFÍA

1. Kempf W, Kazacov DV, Kerl K. Am J Dermatopathol.2014; 36:105-123
2. Markova A, Weinstock MA. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2010; 10, 2: S63-S66
3. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E y col. Blood 2005; 105: 3768-3785
4. Jaffe ES. Hematology American Society of Hematology 2009:523-531
5. Liu Jie L, Yu Xin Y, Liu Yuehua L y col. Chinese Medical Journal 2014;127(4):645-650
6. Fujita A, Hamada T, Iwatsuki K. J Dermatol 2011; 38: 524-530.
7. Park JH, Shin HT, Lee DY, Lee JH, Yang JM, Jang KT, y col. J Am Acad Dermatol 2012; 67: 1200-1209.
8. Bouaziz JD, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Wechsler J, Bagot M. Br J Dermatol 2006; 154: 1206-1207.
9. Jenni D, Karpova MB, Seifert B, Golling P, Cozzio A, Kempf W, et al. Br J Dermatol 2011; 164: 1071-1077.
10. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Blood 2009;113: 5064-5073.
11. Korgavkar K, Weinstock MA. Journal of Investigative Dermatology 2014;134:841-842.
12. Vermeer MH Willemze R. Curr Opin Oncol. 2014;26:230-6.
13. Bittencourt AL, Oliveira PD, Andrade AC y col. Am J Clin Pathol 2013;140:348-354.
14. Del Aguila R, Giménez L, Molinari M y col. In: Book of Abstracts of 21st World Congress of Dermatology. 2007. Abstract 5587. Buenos Aires, Argentina.
15. Hassan ML, Oro G, Sanz I y col. In: Book of Abstracts of 21st World Congress of Dermatology. 2007. Abstract 5545. Buenos Aires, Argentina.