

Cuando el linfoma ataca a la piel: los linfomas cutáneos

Con la inestimable colaboración de la Dra. Teresa Estrach, dermatóloga y especialista en linfomas cutáneos. Catedrática de Dermatología de la Universidad de Barcelona.

Gracias:

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

 **Fundación**
JOSEP
CARRERAS
contra la leucemia



La piel, uno de los órganos más extensos del cuerpo humano.

¿Sabías que, en una persona adulta, la piel puede llegar a medir 2m² de superficie y pesar casi 5 kg?

¿Sabías que la piel se renueva constantemente y que cada minuto la piel pierde miles de células muertas?

Lo que quizá no sabías es que existen algunos cánceres de la sangre con un alcance muy importante en la piel. No son cánceres de piel, las células neoplásicas se encuentran en las células sanguíneas, pero repercuten en la dermis y esto afecta mucho a los pacientes. Se llaman **linfomas cutáneos de células T**.

En los linfomas cutáneos de células T, **los linfocitos T se vuelven anómalos y empiezan a atacar a la piel**.

Esto puede provocar **enrojecimiento de la piel, erupciones, manchas y, a veces tumores de la piel. Y prurito: picor, mucho picor**.

Los efectos de este tipo de linfomas pueden ser a menudo invalidantes para la vida diaria del paciente. No solo desde el punto de vista estético sino también por la incomodidad o incluso dolor que pueden provocar las afecciones cutáneas.

Vamos a hablar de dos de las entidades más frecuentes de linfomas cutáneos de células T: la Micosis Fungoide y el Síndrome de Sézary.



Para ello, contamos con la gran ayuda y conocimiento de la Dra. Teresa Estrach, especialista en Dermatología del Hospital Clínic de Barcelona.

La **Dra. Teresa Estrach** ha sido hasta octubre de 2020 facultativa de Dermatología en el Hospital Clínic de Barcelona.

Actualmente es Catedrática Emérita en la Universidad de Barcelona. Ocupó la dirección del Servicio de Dermatología del hospital a partir de 2008 y fue Decana de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona hasta esa fecha. Entre otros reconocimientos, en 2009 fue galardonada con el Premio a la Excelencia Profesional, otorgado por el Colegio Oficial de Médicos de Barcelona (COMB), y también ha sido nombrada miembro honorario de la *North American Clinical Dermatology Society* (2013).

Sus principales líneas de investigación son relacionadas con los linfomas cutáneos, su epidemiología, los factores pronósticos y la inmunohistoquímica.

Antes de entrar de lleno en los linfomas cutáneos de tipo T y su afectación en la piel, hagamos un repaso general para ubicarnos.

Los linfomas son cánceres de la sangre como la leucemia o el mieloma múltiple. Cada año se diagnostican en España unos 10.500 nuevos casos de linfomas.*

Los linfomas se dividen en dos grandes tipos:

- **el linfoma de Hodgkin**, una única enfermedad con características muy específicas.
- **los linfomas no Hodgkin**, que incluyen más de 50 subtipos diferentes. Es un grupo de cánceres extremadamente heterogéneo.

Clásicamente, los linfomas no Hodgkin se pueden dividir en **agresivos o indolentes (crónicos); o en linfomas de tipo B o de tipo T, según la célula (el linfocito) afectada.**

Los linfomas agresivos acostumbra a responder bien a la quimioterapia y, en cambio, los linfomas indolentes son más complicados de curar de forma definitiva. Los linfomas cutáneos de células T estarían clasificados dentro de los linfomas no Hodgkin. A su vez se trata de un tipo de linfoma indolente y cuya célula afectada original es el linfocito T, un tipo de glóbulo blanco. Estas células T normalmente ayudan al sistema inmunitario del cuerpo a luchar contra las infecciones u otros agentes que atacan al cuerpo. **En el linfoma cutáneo de células T, los linfocitos T se vuelven anómalos y empiezan a atacar a la piel.**

Los linfomas cutáneos de células T son un tipo de linfoma raro, poco frecuente. Se llaman “primarios cutáneos” porque su primera manifestación es en la piel. Existen varios tipos de linfomas cutáneos de células T.

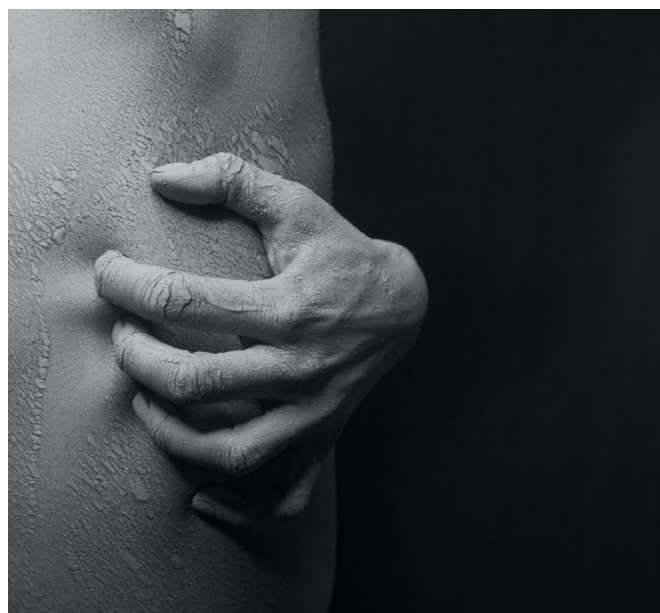
Los que suponen el 75-80% de todos ellos son:

- **la Micosis fungoide.**
- **el Síndrome de Sézary.**

Existe un 20-25% de otros linfomas cutáneos muy raros que son de células B.

“La célula neoplásica que enferma y prolifera en la Micosis Fungoide y en el Síndrome de Sézary es la misma o muy parecida, pero aún hoy en día no se sabe por qué en unos pacientes prolifera a Micosis Fungoide y en otros al Síndrome de Sézary”, explica la doctora Teresa Estrach.

* Según la Sociedad Española de Oncología Médica 2019.



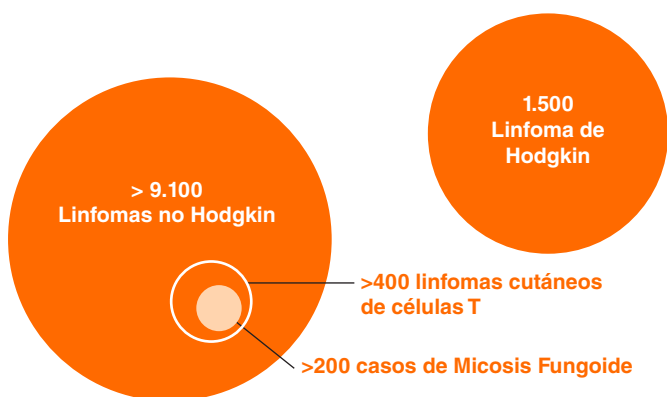
La Micosis Fungoide

¿Qué es?

Como hemos comentado anteriormente, la Micosis Fungoide es un linfoma, un proceso linfoproliferativo. ¿Qué significa esto? Significa que las células afectadas son células linfoides, en este caso, linfocitos T.

Concretamente, la Micosis Fungoide se considera un linfoma indolente originado por los linfocitos CD4+ recirculantes que presentan una intensa afinidad para la piel y especialmente la epidermis (epidermotropismo). **Es un tipo de linfoma raro diagnosticado a unas 200 personas cada año en España. A pesar de ser infrecuente, es el linfoma cutáneo más habitual y representa aproximadamente el 50% de los nuevos diagnósticos de linfomas cutáneos.**

Malauradament, avui dia, **la micosi fungoide no és una malaltia curable: és una afecció crònica.**



Estimación anual según la Red Española de Registros de Cáncer REDECAN (2020)

¿A quién afecta?

“Afecta por igual a los dos sexos. Hasta hace algunos años se decía que afectaba sobre todo en etapas avanzadas de la vida, a partir de los 50-60 años. Con los nuevos métodos diagnósticos, cada vez diagnosticamos a pacientes más jóvenes y con lesiones iniciales.

El prototipo hoy en día es un paciente en la edad media de la vida (40-50 años) que realmente tiene mucho recorrido vital por delante. Actualmente no es una enfermedad de personas mayores. En los niños es muy excepcional. Hay casos descritos, pero es muy raro y el pronóstico es bueno”, explica la Dra. Teresa Estrach.

¿Qué síntomas tiene?

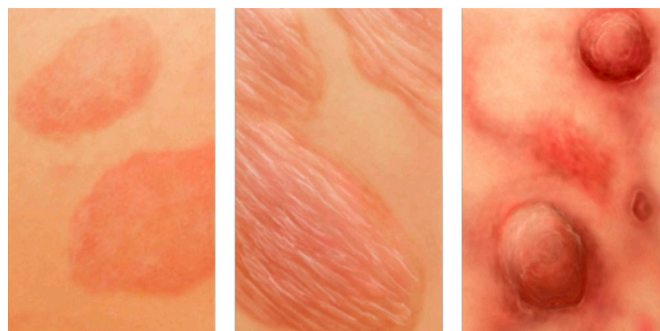
El primer síntoma es habitualmente **el enrojecimiento de la piel, un eritema. La Micosis Fungoide suele iniciarse como máculas eritematosas persistentes y descamativas.** Pero su curso es progresivo y, en una fase inicial, generalmente indolente.

“La Micosis Fungoide se suele manifestar de forma inespecífica al comienzo de la enfermedad. Esto puede durar a veces meses o incluso años. Al inicio, la Micosis Fungoide se puede confundir con eccemas que no acaban de responder al tratamiento, con problemas de dermatitis de contacto, alergias a ciertas sustancias, psoriasis... A veces puedes tardar meses o años en que el linfoma dé la cara y podamos confirmarlo con la biopsia de las lesiones”, afirma la Dra. Teresa Estrach.

“Rara vez la formación de tumores está presente ya en el inicio de la enfermedad”, afirma la Dra. Estrach. “Recordemos que es un linfoma indolente, con un curso muy lento”.

+ INFO

Un **eritema** es un término médico dermatológico para un enrojecimiento de la piel condicionado por una inflamación debida a un exceso de riego sanguíneo mediante vasodilatación. El eritema es un signo de distintas enfermedades infecciosas y de la piel.



“La mayor parte de los pacientes no progresan o permanecen en un estadio precoz con lesiones en placas. En alrededor del 10% de los casos se produce la progresión a enfermedad avanzada cutánea (tumor) y extra cutánea (ganglios linfáticos, vísceras, sangre). Solo una minoría de los pacientes con Micosis Fungoide fallece por su enfermedad. Son pacientes de larga duración que pueden convivir con la enfermedad más de 20 años, y con un pronóstico muy bueno”, continúa la dermatóloga.

Las fases de la micosis fungoide se podrían categorizar en:

Fase premicótica: se presenta sarpullido rojizo y escamoso en partes del cuerpo no expuestas al sol, sobre todo torso. Este sarpullido no produce síntomas y tal vez dure meses o años. Durante esta fase, es muy difícil que el sarpullido se diagnostique como Micosis Fungoide.

Fase de manchas: se presenta sarpullido rojizo y fino que parece un eccema.

Fase de placas: se presentan pequeños bultos elevados (pápulas) o lesiones duras en la piel, que a veces están enrojecidas.

Fase tumoral: se forman tumores en la piel. En ocasiones surgen úlceras en estos tumores y se infecta la piel.

¿Cuál es el tratamiento?

“Aparte de los síntomas inespecíficos de las primeras fases, el tratamiento puede estar dirigido solo a la piel. No hace falta hacer tratamientos sistémicos o quimioterápicos muy agresivos. Porque se ha visto que la supervivencia a la enfermedad es igual, o incluso peor, si lo tratas agresivamente de entrada, que si haces tratamientos más conservadores”, explica la Dra. Estrach.

“En las fases más iniciales, los pacientes pueden no requerir ni tratamiento de fototerapia, se pueden usar cremas de corticoides potentes. En las fases muy iniciales: cremas y vigilancia. No por tratarlo más pronto y más intenso, mejoras el pronóstico. Y así evitas los efectos secundarios. Es un tratamiento de ‘esperar y ver’. Otro asunto es cuando la enfermedad avanza, el paciente tiene lesiones cutáneas avanzadas, tumorales, aparecen lesiones, ganglios, entonces sí que se debe realizar un doble tratamiento: por una parte dirigido a la piel y, por otra parte, extra cutáneo”.



En las guías internacionales, la **fototerapia** se recomienda como terapia de primera línea en pacientes con Micosis Fungoide en estadios tempranos y como parte de los tratamientos combinados en estadios más avanzados. Para la Micosis

Fungoide, los tratamientos en la piel se basan fundamentalmente **en el efecto que tienen las radiaciones ultravioletas sobre las células malignas**.

“Los dermatólogos decimos que hay dos enfermedades para las cuales que mandamos tomar el sol: la Micosis Fungoide y la Psoriasis. El tratamiento inicial en estos casos es la fototerapia. Se trata de reproducir los efectos de las radiaciones ultravioletas.”

En 1976, se describió el primer tratamiento con fototerapia para un paciente de Micosis Fungoide, aplicando luz ultravioleta y psolareno (PUVA), que tiene longitud de onda de 320 a 400 nm. En los años 90, se demostró la utilidad de la luz ultravioleta B (UVB) en el tratamiento de la psoriasis, lo que llevó a su aplicación en los linfomas cutáneos de células T. En los últimos años se ha desarrollado una nueva modalidad de fototerapia conocida como UVA1 (340-400 nm), que puede penetrar hasta la dermis profunda.

“Hay varios tipos de fototerapia. La fototerapia con UVB, que es la que se parece más a los rayos solares. Esta penetra muy poquito en la piel”, explica la Dra. Estrach.

Aunque muchos pacientes experimentan períodos prolongados de control de la enfermedad, hasta el momento no existe un esquema terapéutico que detenga la progresión de la enfermedad.

“Y luego, si quieres potenciarlo un poco más, es el célebre PUVA. PUVA son rayos UVA y la P es que se le añade una sustancia fotosensibilizante (psolareno) que toma el paciente para aumentar los efectos de esta radiación.

Según el paciente, el especialista decide si hace UVB o UVA depende del paciente y del tipo de lesiones. El especialista también valorará otros tratamientos como los retinoides orales (el bexaroteno) que se usa tanto en las fases iniciales como tratamiento complementario, como en las fases más avanzadas”, continúa la Dra. Estrach. “En pacientes que tienen lesiones muy extensas pero localizadas solo en la piel, también se puede hacer irradiación corporal total. Sería como un paso más de la fototerapia sin llegar a ser una radioterapia convencional”.

La calidad de vida es uno de los principales objetivos, además que el curar, y maximizar los períodos de remisión o de estabilización de la enfermedad, así como reducir al mínimo los efectos del tratamientos y la toxicidad. Son dos preocupaciones centrales en la atención clínica.

En una minoría de casos, la enfermedad puede desencadenar en fases más avanzadas y/o transformarse a un linfoma de tipo agresivo.

El Síndrome de Sézary

¿Qué es?

Como la Micosis Fungoide, el **Síndrome de Sézary** es un tipo de linfoma no Hodgkin o que afecta principalmente a la piel. En muchos casos se le ha considerado una progresión agresiva de la Micosis Fungoide pero son enfermedades distintas.

En este caso no se trata de un linfoma indolente sino **una forma agresiva del linfoma cutáneo de células T**.

Se caracteriza por lo que se conoce como la **tríada**:

- Eritrodermia
- Linfadenopatía
- Linfocitos atípicos circulantes (células Sézary).

+ INFO

La **eritrodermia** (del griego antiguo, 'piel roja') es una inflamación de la piel exfoliativa generalizada, que involucra el 90% o más de la piel del paciente.

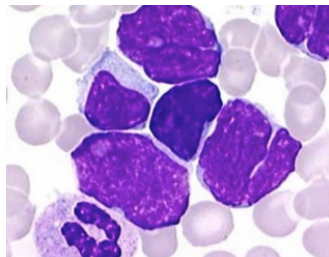
La eritrodermia es potencialmente severa, y los pacientes pueden requerir de hospitalización para controlar y restablecer el equilibrio de líquidos y electrolitos, el estado circulatorio y la temperatura corporal.

Una **linfadenopatía** es el término que se usa en medicina para referirse a la inflamación de un ganglio linfático.

Y las **células Sézary** son los linfocitos T atípicos que se observarán en la sangre periférica o sangre circulante.



Eritrodermia



Células de Sézary al microscopio

¿A quién afecta el Síndrome de Sézary?

El Síndrome de Sézary afecta sobre todo a personas entre 60 y 70 años. Afecta más a los hombres que a las mujeres en una proporción de 2/1. No se conoce por qué motivo ni qué causa esta enfermedad. La Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos (SILC) y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (OEITC) definen al síndrome de Sézary (SS) como **la fase leucémica del linfoma cutáneo de células T**.

Esta variante de linfoma cutáneo de células T se presenta con una incidencia anual de 1/10.000.000 personas. Por lo tanto, **en España podríamos decir que se diagnostican de Síndrome de Sézary unas 50 personas cada año**. Por este motivo, no ha sido una prioridad para la industria farmacéutica por lo que su investigación ha avanzado muy poco.

Esta enfermedad tiene un mal pronóstico y es difícil de diagnosticar ya que se puede confundir con otras afecciones en sus fases iniciales.

Para confirmar su diagnóstico se realizan exámenes de laboratorio y la histopatología que es fundamental para detectar las células de Sézary.

Son de vital importancia para su diagnóstico las técnicas de inmunohistoquímica e inmunogenética así como el recuento absoluto de células de Sézary ($\geq 1000/\mu\text{l}$).

+ INFO

La **inmunohistoquímica** es un procedimiento de estudio de las células y el tejido enfermos bajo un microscopio.

Se basa en utilizar anticuerpos para ver si hay ciertos antígenos (marcadores) en una muestra de tejido.

En función de los resultados, se puede ver si una lesión está localizada o no y si tiene células malignas o no.

¿Qué tratamiento tiene?

El Síndrome de Sézary tiene una evolución más rápida y agresiva que la Micosis Fungoide. Habitualmente se acaban comprometiendo, además de la piel, los ganglios linfáticos y órganos internos.

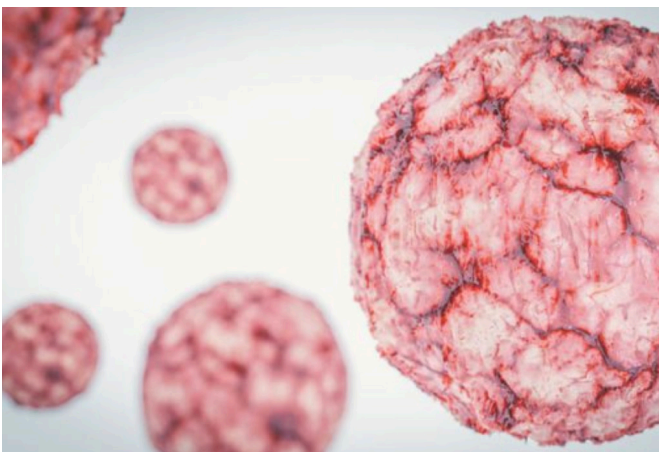
Habitualmente el primer síntoma es la eritrodermia pero hay distintas variantes y formas de la enfermedad atípicas.

Se han intentado hasta el momento muchas estrategias terapéuticas para este tipo de linfoma pero los resultados han sido muy pobres y nunca curativos. *“Hasta hace muy poco, para el Síndrome de Sézary no teníamos ningún tratamiento selectivo. Se usaban las quimioterapias iguales que en otros linfomas no cutáneos pero los resultados eran muy limitados. También se ha intentado aplicar el trasplante de médula ósea tanto autólogo como alogénico (de donante) en el pasado pero tampoco con éxito”,* explica la Dra. Teresa Estrach. *“De momento no se ha encontrado el paciente tipo que se pueda beneficiar de un trasplante de médula ósea. Hasta el momento se ha trasplantado a algunos pacientes jóvenes con donante compatible pero los resultados son pobres. La mortalidad asociada a este procedimiento es importante y la remisión completa es muy difícil de obtener en los casos de Síndrome de Sézary”.*

El tratamiento del Síndrome de Sézary suele ser siempre mixto: para la piel y sistémico.

El tratamiento estándar consiste en **fortoterapia** (fotoféresis extracorpórea) y, **quimioterapia** (clorambucilo, metotrexato y pentostatina).

Los **corticoesteroides tópicos** se usan para aliviar la piel enrojecida, hinchada e inflamada. Los **retinoides**, como el bexaroteno, son medicamentos que se relacionan con la vitamina A y retrasan la multiplicación de ciertos tipos de células cancerosas.



+ INFO

La **fotoféresis extracorpórea** es una terapia basada en el efecto biológico del psolareno y la luz ultravioleta.

Según la Academia Española de Dermatología y Venereología, “el psolareno es una sustancia que proviene de una planta que es fotoactiva de forma natural. Cuando el psolareno es activado por la radiación ultravioleta, se convierte en un potente agente melanogénico (generador de melanina, pigmento natural de la piel) y citotóxico (tóxico contra las células). Una vez activado, se une al ADN inhibiendo su síntesis, lo que se traduce en una inhibición de la proliferación celular.

Los efectos secundarios más frecuentes son el enrojecimiento de la piel, edema, descamación de la piel o ampollas. También puede ocasionar síntomas como prurito, náuseas y vómitos”.

¿Cómo funciona?

1. Se realiza una leucoaféresis al paciente durante 2 o 3 horas. Se extrae la sangre del paciente con un separador celular y se eliminan los leucocitos o glóbulos blancos.
2. Se trata la bolsa resultante con radiación UVA y psolareno durante unos 15 minutos.
3. Se reinfunde el concentrado al paciente por vía venosa.



Algunos tratamientos son estándar (tratamiento que se usa en la actualidad) y algunos se están probando en ensayos clínicos. Un ensayo clínico es un estudio de investigación con el fin de mejorar los tratamientos actuales u obtener información sobre tratamientos nuevos para los pacientes de cáncer. **A veces, cuando en los ensayos clínicos se demuestra que un tratamiento nuevo es mejor que el tratamiento estándar, el tratamiento nuevo se convierte en el tratamiento estándar.**

“Hoy en día disponemos de un anticuerpo monoclonal en fase de ensayo clínico: el mogalizumab. Se trata de un tratamiento más selectivo para pacientes que no responden a los tratamientos anteriores o recaen, y los resultados son mucho mejores. Está aprobado por los organismos internacionales pero todavía no hay libre disposición y se aplica en forma de ensayo clínico en algunos hospitales”, explica la Dra. Teresa Estrach.

Según el American Cancer Institute, “el mogamulizumab se une a una proteína llamada CCR4 o CD194, que se encuentra en algunas células T del linfoma. Es posible que el mogamulizumab bloquee esta proteína y ayude a que el sistema inmunitario destruya las células cancerosas. Es un tipo de anticuerpo monoclonal. Comercialmente se llama Poteligeo®”.



La Micosis Fungoide y el Síndrome de Sézary: dolor, picor y otras molestias.

¿Qué és?

“En las formas más graves de la Micosis Fungoide y en el Síndrome de Sézary, los pacientes llegan a sentir dolor por las lesiones. La mayoría lo explica como una sensación de quemazón. Los niveles de dolor son muy difíciles de evaluar para los médicos y, en cambio, son aspectos esenciales para mejorar su calidad de vida. A pesar de eso, cada vez se afina más. Se están haciendo estudios de calidad de vida evaluando varias veces al paciente. Primero en la primera visita y después conforme se va viendo el tratamiento y con el apoyo y acompañamiento”, explica la Dra. Estrach.



Micosis fungoide

En principio todos los linfomas cutáneos de este tipo se acompañan de picor. Es un síntoma muy molesto y, a menudo invalidante, para los pacientes.

Médicamente, el picor se llama **prurito**.

En la Micosis Fungoide el picor puede ser discreto, pero en el Síndrome de Sézary suele ser uno de los síntomas fundamentales y el que más angustia supone y disminuye la calidad de vida del paciente.

“Para el tratamiento del prurito no disponemos de ningún tratamiento específico”, afirma la Dra. Teresa Estrach. Los corticoides tópicos adquieren un papel fundamental en el manejo de los estadios tempranos de la enfermedad, junto a emolientes y antihistamínicos tópicos, consiguiendo alivio rápido del síntoma. Los corticoides sistémicos también se asocian con una mejoría del prurito en estos pacientes.



“A veces se usa el *aprepitant*, una sustancia que se utiliza en oncología para disminuir los vómitos de la quimioterapia, pero ésta también tiene efectos secundarios así que hay que valorar los beneficios y sus efectos”, explica la Dra. Estrach.

“Existen otras lesiones muy molestas como puede ser la **hiperqueratosis palmoplantar**. Se trata del aumento de la capa de piel de las palmas de las manos o los pies. Son lesiones con gran tendencia a hacerse heridas o fisuras y molesta muchísimo. Es un problema muy invalidante para la vida normal de los pacientes”.

Las infecciones también se suelen dar en las fases avanzadas de la Micosis Fungoide y muchas veces en el Síndrome de Sézary. **Los pacientes tienen una gran facilidad para que sus lesiones se infecten**, sobre todo de los gérmenes que habitualmente anidan en la piel: los estafilococos, los estreptococos, las pseudomonas...

“Muchas veces la causa de fallecimiento de estos pacientes no es el propio linfoma sino una infección resistente”, afirma la doctora.

“Si tienes otro linfoma que no es cutáneo, digamos que la enfermedad ‘va por dentro’ y no se ve. Pero todas estas lesiones en la piel de los linfomas cutáneos hacen que el tema estético también sea importante para la calidad de vida del paciente.

Esto puede llegar a afectarle psicológicamente así como a su vida social. Por ello es fundamental contar con el apoyo de especialistas y compañeros psicooncólogos.

En fases iniciales, la Micosis Fungoide no suele afectar a zonas descubiertas. Afecta a zonas cubiertas como torso o espalda durante mucho tiempo. Incluso en fases muy avanzadas de la enfermedad no hay lesiones en la cara. Pero igualmente, algunas costumbres sociales o de ocio como ir a la playa en verano pueden suponer un auténtico problema para estos pacientes por el ‘qué dirán’. Por ello, el abordaje multidisciplinar y las asociaciones de pacientes son muy importantes.

En los casos en que hay lesiones muy avanzadas en la cara, con afectación de los párpados, etc... la parte estética les afecta mucho. Hay rojeces, se les cae el cabello por la propia enfermedad. Es inevitable.

La sequedad también es un efecto importante, sobre todo en los pacientes de Síndrome de Sézary. Estos pacientes pueden tener una afectación importante en el párpado y pierden las pestañas. Todo esto ocasiona úlceras corneales, conjuntivitis y mucha molestia”, declara la Dra. Estrach.



Bibliografía y recursos recomendados:

Tratamiento de la micosis fungoide y el síndrome de Sézary. American Cancer Institute.

Linfomas de células T. AEAL.

«Fototerapia en el tratamiento de la micosis fungoide». Revista Mexicana de Dermatología, 2017.

Corticoides tópicos: mitos y realidades. Parc de Salut Mar.

¿Qué son los psoralenos?. Acadèmia Espanyola de Dermatologia i Venereologia.

Preguntas frecuentes sobre la fotoféresis. Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

Micosis fungoide. Acadèmia Espanyola de Dermatologia i Venereologia.

Linfomas cutáneos. Acadèmia Espanyola de Dermatologia i Venereologia.

¿Qué es el linfoma cutáneo?. Fundación Más que Ideas.

Linfomas cutáneos de células T. Leukaemia & Lymphoma Society.

Recomendamos el vídeo de la Fundación MÁS QUE IDEAS '¿Qué es el linfoma cutáneo? Vídeo informativo para pacientes y familiares'



Este artículo es meramente informativo y de carácter general. Habla con tu hematólogo y tu dermatólogo sobre la Micosis Fungoide o el Síndrome de Sézary y sus efectos.

Muchas gracias a la **Dra. Teresa Estrach**, dermatóloga y especialista en linfomas cutáneos. Facultativa de Dermatología en el Hospital Clínic de Barcelona y profesora de la Universidad de Barcelona, por su inestimable colaboración.

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

**Fundación
JOSEP
CARRERAS**
contra la leucemia

Fundación Josep Carreras

C/Muntaner, 383 2.º
08021 Barcelona
93 414 55 66
imparables@fcarreras.es
www.fcarreras.org