

Linfoma primario cutáneo de células T epidermotropo agresivo CD8⁺

Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8⁺ T-cell lymphoma

María Belén Mariucci Vázquez¹, Mariana Arias² y Alejandra Abeldaño³

RESUMEN

El linfoma de células T epidermotropo agresivo CD8⁺ o linfoma de Berti es un subtipo infrecuente de los linfomas primarios cutáneos, descrito en 1999. Aún se considera una entidad provisional en la última clasificación de linfomas cutáneos primarios de la Organización Mundial de la Salud. Predomina en los hombres adultos y se manifiesta con pápulas, placas hiperqueratósicas y tumores ulcerados, diseminados y de inicio agudo. En la histopatología, es característica la presencia de un infiltrado de linfocitos atípicos medianos CD8⁺, con epidermotropismo

de patrón pagetoide. Tiene un comportamiento agresivo y es de mal pronóstico, con una sobrevida a los 5 años menor del 40%. Si bien esta entidad es un reto terapéutico, el tratamiento inicial se basa en poliquimioterapia y/o trasplante de células hematopoyéticas.

Palabras clave: linfoma primario cutáneo, linfoma de Berti, epidermotropismo.

Dermatol. Argent. 2021, 27 (1): 03-11

ABSTRACT

The aggressive epidermotropic CD8⁺ T-cell lymphoma or Berti's lymphoma, is a rare subtype of primary cutaneous lymphomas, first described in 1999. It is still considered a provisional entity by the latest World Health Organization classification of cutaneous lymphomas. Patients are commonly adults with a male predominance and it is characterized by widespread rapid evolving papules, hyperkeratotic annular plaques and ulcerated tumors. Histopathologic findings are characteristic, with an infiltrate of medium-sized CD8⁺ atypical lymphocytes involving the epidermis with a pagetoid pattern.

It has an aggressive behavior and the prognosis is poor with a 5-year survival less than 40%. Instead these disease represents a therapeutic challenge, the initial treatment consists on polychemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation.

Key words: primary cutaneous lymphoma, Berti's lymphoma, epidermotropism.

Dermatol. Argent. 2021, 27 (1): 03-11

¹ Jefa de Residentes

² Médica de Planta

³ Jefa del Servicio

Unidad de Dermatología, Hospital General de Agudos
Dr. Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: María Belén Mariucci Vázquez

E-mail: mariuccibelen@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 24/8/2020

Fecha de trabajo aceptado: 21/3/2021

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas primarios cutáneos (LPC) son linfomas no Hodgkin limitados a la piel, sin compromiso sistémico en el momento del diagnóstico e incluyen un grupo heterogéneo de linfomas. Los linfomas cutáneos de células T (*cutaneous T-cell lymphoma*, CTCL) representan el 75-80%¹.

Si bien previamente se publicaron casos de LPC de tipo micosis fungoide (MF) CD8⁺ de evolución fulminante y la expresión del fenotipo CD8⁺ citotóxico, recién en 1999 Berti describió el linfoma primario cutáneo de células T epidermotropo agresivo CD8⁺ (*primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8⁺ T-cell*

lymphoma, PCAETCL), a partir de un grupo de 8 pacientes con linfomas T CD8⁺ que presentaban características clínicas, histopatológicas e inmunofenotípicas en común, con un comportamiento agresivo²⁻⁵.

En 2008, la Organización Mundial de la Salud (OMS) incorporó el PCAETCL en la clasificación de linfomas cutáneos como una entidad provisional y, actualmente, persiste como tal en la clasificación de la *World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer* (WHO-EORTC) dentro de los subtipos raros de los linfomas T periféricos, ya que debido a su baja prevalencia y a cierta heterogeneidad clínica e histopatológica, aún se requieren más datos para clasificarlo como una entidad distinta del resto de los linfomas cutáneos^{1,6-8}. Se caracteriza por ser agresivo, de rápida progresión y mal pronóstico, con una sobrevida específica a los 5 años del 33%¹.

EPIDEMIOLOGÍA

El PCAETCL es un linfoma cutáneo infrecuente: representa menos del 1% de los CTCL en la literatura médica internacional¹. En la Argentina, la prevalencia es similar, con 5 casos comunicados entre 2010 y 2015⁹. Suele presentarse en adultos, con una edad promedio de 77 años (19-89), con predominio en el sexo masculino⁷.

ETIOPATOGENIA

El PCAETCL pertenece al grupo de los linfomas cutáneos citotóxicos. Estos constituyen un grupo heterogéneo de procesos linfoproliferativos que derivan de células T maduras y NK que expresan una o más moléculas citotóxicas: TIA1 (antígeno-1 intracelular de células T), granzima B y perforina. Aunque con frecuencia se los asocia a un carácter agresivo y de mal pronóstico, su comportamiento clínico es muy variable¹⁰.

Debido a la baja frecuencia del PCAETCL, se sabe poco acerca de la patogenia y los mecanismos moleculares involucrados.

Fanoni *et al.* reunieron a 20 pacientes con PCAETCL con el objetivo de identificar las alteraciones cromosómicas más frecuentes de esta enfermedad. Si bien encontraron aberraciones cromosómicas en todos ellos, los hallazgos más comunes fueron: pérdidas en el cromosoma 9p en el 60% en las regiones que codifican los genes *MTAP*, *CDKN2A* y *CDKN2B*; ganancias en los cromosomas 7q en el 50%, 8q en el 40% y 17q en el 45%, que codifican los genes *CDK6*, *SAMD9*, *PFTK1*, *MLL5*, *PTN*, *CDK5*, *MLL3*, *LY6K*, *LY6D*, *ETV4*, *ITGA2B* y *HDAC5*. Sin embargo, no hallaron correlaciones significativas entre las alteraciones cromosómicas y las manifestaciones clinicopatológicas. Concluyeron que, debido a la ausencia de un patrón específico, la hibridación genética no es diagnóstica¹¹.

CUADRO CLÍNICO

Se caracteriza por la presencia de lesiones diseminadas: pápulas, nódulos y tumores con ulceración central y necrosis superficial, y placas hiperqueratósicas^{7,8,12} (Fotos 1, 2 y 3). Las lesiones son fijas, de carácter agudo y carecen de la evolución típica de la MF (mácula-placa-tumor). La afectación oral es frecuente e indica un peor pronóstico. Si bien no se observa una distribución específica de las lesiones, suele haber una acentuación acral. Puede diseminarse a órganos internos como el SNC, el pulmón y los testículos, con ausencia de compromiso nodal¹³.

El tiempo de evolución promedio de las lesiones en el momento de la consulta es de 10 meses (1-120) y más de la mitad de los pacientes presentan lesiones diseminadas (en más de dos regiones anatómicas contiguas). Los síntomas generales, como pérdida de peso, astenia y fiebre, pueden estar presentes en un pequeño porcentaje de los casos⁷.



FOTO 1: Placas anulares hiperqueratósicas diseminadas y tumores ulcerados.



FOTO 2: Múltiples placas anulares hiperqueratósicas y tumores ulcerados.



FOTO 3: Mayor detalle de las placas eritematosas redondeadas, hiperqueratósicas, de aspecto verrugoso.

DIAGNÓSTICO

Dado que no hay ningún criterio patognomónico de esta entidad, el diagnóstico se realiza con la suma de la sospecha clínica, la histopatología y el perfil de inmunohistoquímica (IHQ)^{8,13}.

La histopatología presenta dos hallazgos constantes: epidermotropismo con patrón pagetoide e infiltrado dérmico nodular o difuso de linfocitos medianos con núcleo hiper cromático. En los nódulos y las lesiones tumorales, los infiltrados se extienden hacia la dermis profunda y, a veces, comprometen el tejido celular subcutáneo, aunque en la mayoría de los casos sin rodear los adipocitos en forma de anillo, a diferencia del linfoma de células T subcutáneo de tipo paniculitis^{8,12,13} (Foto 4). Otros hallazgos variables son la presencia de un patrón liquenoide y edema subepidérmico en las lesiones tempranas, infiltrado angiocéntrico y angioinvasión, hiperqueratosis o acantosis con marcado epidermotropismo en las placas hiperqueratósicas, espongiosis con formación de ampollas, necrosis focal o extensa de queratinocitos con ulceración o sin ella,

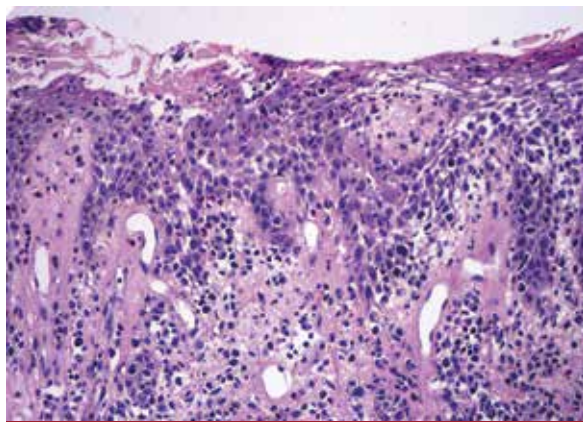


FOTO 4: Epidermotropismo con patrón pagetoide, con ausencia de microabscesos de Pautrier (HyE, 10X).

y destrucción de estructuras anexiales^{8,13,14}. Si bien pueden observarse siringotropismo y foliculotropismo sin mucinosis folicular, al igual que en la MF clásica, los microabscesos de Pautrier son infrecuentes^{6,7}.

En el perfil de IHQ, es constante la expresión de CD8⁺ y CD4⁻, con expresión variable de CD3⁺, CD45RA⁺, betaF1⁺, granzima B⁺, perforina⁺, TIA1⁺, CD2⁻, CD5⁻, CD7⁻, CD56⁻, CD45RO⁻, CD30⁻, VEB⁻ (virus de Epstein-Barr) y un índice Ki67 habitualmente mayor del 50%^{8,12,13}. La pérdida de marcadores panT es lo habitual, pero hay casos CD2⁺, CD5⁺ y CD7⁺ y también dobles negativos CD8/CD4⁻ y CD45RA negativos, ya que este último es un marcador reversible, con fuerte expresión en los linfocitos vírgenes cuando la estimulación antigénica es baja^{7,15,16}. Las células neoplásicas presentan un reordenamiento clonal del gen del TCR (receptor de células T)⁵.

En 2012, Nofal *et al.* propusieron los primeros criterios diagnósticos para esta enfermedad, divididos en hallazgos constantes (clínicos, histopatológicos e IHQ), presentes en casi todos los casos, y criterios variables, descriptos en algunos pacientes¹³ (Tabla 1). Tres años después, Robson *et al.* sugirieron nuevos criterios diagnósticos, divididos en hallazgos clínicos, histológicos y de IHQ⁸ (Tabla 2).

Hallazgos constantes (todos deben estar presentes)

Clínicos

- 1) Historia: breve, de pocas semanas o meses
- 2) Curso: agresivo
- 3) Lesiones: pápulas, placas y tumores ulcerados, diseminados, sin lesiones precursoras

Histopatológicos

- 1) Epidermotropismo, a menudo prominente
- 2) Infiltrado nodular o difuso de células T pleomorfas

Inmunohistoquímica

- 1) CD8⁺
- 2) CD4⁻

Hallazgos variables

Clínicos

- 1) Lesiones de tipo pioderma gangrenoso
- 2) Parches y placas hiperqueratósicas de tipo reticulosis pagetoide
- 3) Placas eritematoescamosas anulares

Histopatológicos

- 1) Espongiosis, ampollas y necrosis
- 2) Infiltración profunda que alcanza la grasa subcutánea y rodea a los adipocitos en forma de anillo
- 3) Invasión y destrucción de las estructuras anexiales
- 4) Angiocentricidad y angioinvasión

Inmunohistoquímica

- 1) Perfil de expresión variable de CD2, CD5, CD7, CD15, CD30, CD45 y CD56

TABLA 1: Criterios diagnósticos adaptados de Nofal *et al.*¹³.

Hallazgos clínicos
Presentación aguda de placas o tumores, con frecuencia ulcerados o hemorrágicos
Ausencia de placas previas
Ausencia de mucinosis folicular o poiquilodermia
Enfermedad limitada a la piel
Ausencia de inmunosupresión
Histología
Patrón de reticulosis pagetoide
Con presencia de queratinocitos apoptóticos o sin ella
Atipia monomorfa
Inmunohistoquímica
CD8 ⁺ CD56 ⁻
Al menos uno de los siguientes: CD2 ⁻ , CD5 ⁻ , CD45RA ⁺
EBER ⁻ , Ki67 mayor del 50%, TIA ⁺ , betaF1 ⁺ y TCR γ
TABLA 2: Criterios diagnósticos adaptados de Robson <i>et al.</i> ⁸ .

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Clínicos

El PCAETCL debe diferenciarse de otros CTCL y de las dermatosis inflamatorias, como la pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda ulceronecrotica febril o enfermedad de Mucha-Habermann (EMHUF), el pioderma gangrenoso (PG), el eritema multiforme (EM) y la psoriasis y dermatitis psoriasiforme¹⁷⁻¹⁹ (Tabla 3).

- **EMHUF:** se presenta de forma aguda como pápulas necróticas diseminadas, pústulas y nódulos, con compromiso del estado general y las mucosas. Para diferenciarla del PCAETCL, es de utilidad el perfil IHQ, el cual preserva los antígenos T como CD2 y CD5, con expresión variable de CD7⁶.

- **PG:** los casos de PCAETCL que inicialmente presentan pocas lesiones tumorales ulceradas pueden diagnosticarse mal como PG^{20,21}.

Clínicos	Histopatológicos
Pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda	Micosis fungoide CD8 ⁺
Pioderma gangrenoso	Reticulosis pagetoide
Eritema multiforme	Papulosis linfomatoide CD8 ⁺
Psoriasis y dermatitis psoriasiforme	Linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes CD30 ⁺
	Linfoma primario cutáneo de células T gamma-delta
	Linfoma NK/T extranodal de tipo nasal
TABLA 3: Diagnósticos diferenciales.	

- **EM:** en los estadios iniciales, PCAETCL puede presentarse con placas redondeadas de aspecto targetoide, que se confunden con EM²².

- **Psoriasis y dermatitis psoriasiforme:** si bien la psoriasis presenta múltiples subtipos clínicos, la ulceración no es característica de ninguno de ellos¹⁹.

Histológicos

Como principales diagnósticos diferenciales se plantean otros CTCL CD8⁺: MF CD8⁺, reticulosis pagetoide (RP), papulosis linfomatoide (LyP) CD8⁺, linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes CD30⁺ (PCALCL), linfoma de células T subcutáneo de tipo paniculitis (SPTCL), linfoma de células T primario cutáneo acral CD8⁺, linfoma primario cutáneo de células T gamma-delta (PCGDTCL) y linfoma NK/T extranodal de tipo nasal (ENKTL)^{12,13} (véase Tabla 3).

- **MF CD8⁺:** el epidermotropismo es menos evidente que en PCAETCL y sin el típico patrón pagetoide, con una morfología celular más polimorfa en su tamaño y núcleos cerebriformes, con presencia variable de microabscesos de Pautrier y sin necrosis de queratinocitos^{8,23}. La IHQ es CD45RO⁺, CD45RA⁻, CD2⁺ y CD7^{-8,16,23}. En ocasiones es difícil su diferenciación, ya que existen casos CD45RA⁺ y, en estadios avanzados, las MF que inicialmente son CD4⁺ pueden virar a un perfil CD8⁺ con expresión de moléculas citotóxicas¹⁶.

- **RP o enfermedad de Woringer-Kolopp:** se evidencian acantosis, paraqueratosis y epidermotropismo con patrón pagetoide de células CD8⁺ (53%), CD4⁺ (36%) o CD4⁻/CD8⁻ (11%)²⁴⁻²⁶. Además, son CD2⁺, CD3⁺, CD5⁺, con pérdida parcial o completa de la expresión de CD7^{24,25}.

- **LyP CD8⁺ (tipos D y E):** presentan un fenotipo citotóxico y pérdida variable de la expresión de marcadores de células T (CD2, CD5 y CD7)^{27,28}. El tamaño de las células varía de pequeñas a grandes y el infiltrado no suele extenderse hasta la profundidad²⁹. En la IHQ son CD45RO⁺, CD56⁻ y VEB⁻²⁹⁻³¹. Se diferencian del PCAETCL por la clínica en brotes y remisiones y por ser casi siempre CD30⁺.

- **PCALCL:** presentan un infiltrado de células grandes en la dermis, con extensión hasta el TCS en algunos casos. El epidermotropismo, si está presente, se compone de linfocitos pequeños³². Por definición, son CD30⁺ en por lo menos el 75% de las células grandes y si bien lo más frecuente es que sean CD4⁺, hay casos CD8⁺ que también expresan CD3⁺, TIA1⁺, granzima B⁺, con pérdida variable de marcadores panT^{29,33,34}.

- **SPTCL:** hay un compromiso exclusivo del tejido celular subcutáneo con paniculitis lobulillar de linfo-

citocitos atípicos de tamaño variable que rodean los adipocitos en forma de anillo. En la IHQ es CD3⁺, CD8⁺, BF1⁺, TIA1⁺, granzima B⁺, perforina⁺, CD56⁺, CD30⁺ y EBV⁺^{34,35}.

- **Linfoma de células T primario cutáneo acral CD8⁺**: se caracteriza por un infiltrado dérmico difuso y subcutáneo de linfocitos T citotóxicos de mediano tamaño, sin afectación epidérmica, de la que se separa por una zona de Grenz. No presenta ulceración, necrosis, angiocentricidad, folículo ni siringotropismo^{1,36}. Muestra un perfil CD3⁺, CD8⁺, CD4⁻, CD30⁻, con pérdida variable de CD2, CD5 y CD7 y un Ki 67 < 10%^{1,12,36}. A diferencia de otros CTCL CD8⁺, es TIA1⁺, pero granzima y perforina negativos^{1,37}. Se describe la presencia exclusiva de CD68 con patrón puntiforme perinuclear en la zona del aparato de Golgi de las células neoplásicas^{1,38}.

- **PCGDTCL**: presenta tres tipos de patrones que pueden combinarse: epidermotropismo pagetoide, infiltrado nodular o difuso en la dermis o subcutáneo^{17,39}. Por lo general, es CD3⁺, CD4⁻, CD8⁻, CD56⁺, βF1⁻, TCR γ/δ⁺ y expresa moléculas citotóxicas, con pérdida variable de los marcadores panT^{14,39}. Sin embargo, Guitart *et al.* comunicaron 21 casos de PCGDTCL CD4⁻, CD8⁺^{8,17,40,41}.

- **ENKTL**: las células son NK o T, de tamaño mediano, pleomorfas e hiper cromáticas; es habitual la presencia de infiltrado reactivo. Son frecuentes la angiocentricidad, la destrucción vascular y la necrosis. Puede observarse compromiso del tejido celular subcutáneo, que simula el SPTCL. Es CD2⁺, CD56⁺, VEB⁺ y proteínas citotóxicas positivas. Los casos NK son CD3⁺, CD4⁻, CD8⁻, CD5⁻, CD7⁻, TCRβ⁻ y TCRγ⁻, mientras que los casos de células T (10%) son CD4⁺ o CD8⁺ y TCRβ⁺ o TCRγ⁺^{35,42}.

ESTADIFICACIÓN

El PCAETCL se estadia según la clasificación TNM para los LCP no MF/síndrome de Sézary (SS) propuesta por la *International Society for Cutaneous Lymphoma* (ISCL)/EORTC de 2007⁴³ (Tabla 4 y Gráfico 1).

En el momento del diagnóstico, se debe realizar una anamnesis exhaustiva con especial hincapié en la presencia de síntomas sistémicos (síntomas B) y órgano-específicos; examen físico completo con palpación de los ganglios; además de hemograma con recuento diferencial, química, LDH; tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis con contraste, o PET-CT^{17,43,44}. Asimismo, la citometría de flujo de la sangre periférica y la punción aspirativa de médula ósea están indicadas en la estadificación inicial^{43,45}. Es de buena

práctica solicitar pruebas serológicas para HIV y hepatitis virales, ya que los tratamientos suelen producir inmunosupresión.

Si bien, por definición, los LCP no presentan compromiso extracutáneo y, por lo tanto, son todos N0 y M0 inicialmente, se incluyen los distintos estadios de N y M1 en la estadificación para poder definir las recaídas y progresiones. Los ganglios linfáticos con un diámetro transversal mayor de 1 cm o con una actividad aumentada en la PET deben estudiarse histológicamente a fin de confirmar su compromiso neoplásico, de preferencia mediante una biopsia escisional. La clasificación de los ganglios linfáticos periféricos y centrales se basa en el sistema de Ann Arbor. También se recomienda confirmar el compromiso visceral por histopatología⁴³.

T1	Compromiso cutáneo solitario
	T1a: lesión solitaria < 5 cm de diámetro
	T1b: lesión solitaria > 5 cm de diámetro
T2	Compromiso cutáneo regional: múltiples lesiones limitadas a una región anatómica o dos regiones anatómicas contiguas
	T2a: toda la enfermedad circunscrita a un área circular < 15 cm de diámetro
	T2b: toda la enfermedad circunscrita a un área circular > 15 cm y < 30 cm de diámetro
	T2c: toda la enfermedad circunscrita a un área circular > 30 cm de diámetro
T3	Compromiso cutáneo generalizado
	T3a: múltiples lesiones que comprometen dos regiones anatómicas no contiguas
	T3b: múltiples lesiones que comprometen tres o más regiones anatómicas
N0	Sin compromiso clínico ni patológico de GL
N1	Compromiso de una región linfática periférica que drena un área de compromiso cutáneo actual o previo
N2	Compromiso de dos o más regiones linfáticas periféricas o compromiso de cualquier región linfática que no drena un área de compromiso cutáneo actual o previo
N3	Compromiso de GL centrales
M0	Sin evidencia de enfermedad extracutánea no linfática
M1	Enfermedad extracutánea no linfática presente

TABLA 4: Estadificación ISCL/EORTC para LCP no MF/SS. GL: ganglios linfáticos. Adaptada de Kim *et al.*⁴³.

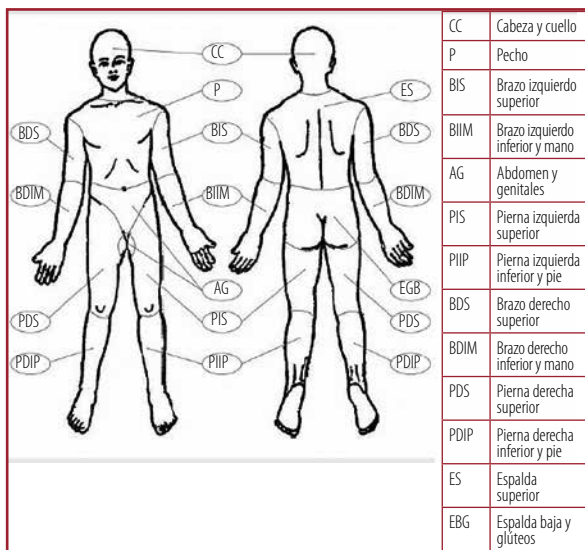


GRÁFICO 1: Regiones anatómicas para definir el T del TNM para la estadificación ISCL/EORTC de los LCP no MF/SS³⁸.

PRONÓSTICO

Múltiples autores describen los factores asociados a un mal pronóstico: la severidad de las lesiones cutáneas, la angiocentricidad y la angioinvasión, la expresión de CD15⁺ y CD56⁺, el fenotipo CD2/CD7⁺ y la pérdida de los marcadores panT (CD2 y CD5)^{5,13,46-52}. Sin embargo, en la revisión más grande de 34 casos no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia, sexo, raza, tiempo de evolución desde el diagnóstico, ulceración, síntomas constitucionales, estadio T1-T2 frente al T3, valores de LDH, fenotipo de IHQ, compromiso mucoso ni pérdida de marcadores panT como CD5 y CD7. Se evidenció un peor pronóstico en quienes presentaban lesiones tumorales en el momento del diagnóstico y en aquellos con un índice Ki67 > 60%^{7,8,48}.

La supervivencia promedio es de 12-32 meses y a los 5 años es del 18%, en comparación con el 89% en la MF^{7,13,17}.

TRATAMIENTO

No hay guías terapéuticas ni estudios controlados que evalúen la eficacia de los distintos tratamientos. Con ninguno de ellos se observaron beneficios en cuanto a la supervivencia e incluyen: etopósido, gemcitabina, radioterapia local, radioterapia total de la piel con haz de electrones (*total skin electron beam therapy*, TSEB), bexaroteno oral, romidepsina, doxorubicina liposomal y trasplante alogénico de células madre^{7,49}. Las terapias dirigidas a la piel, como esteroides tópicos, fototerapia, radioterapia local y bexaroteno tópico, no fueron efectivas³⁷. Esta entidad presenta un perfil Th1 citotóxico que puede empeorar con el uso de interferón u otras terapias que activen la respuesta Th1, con un mayor reclutamiento y proliferación de los linfocitos T CD8⁺^{13,44,47,50}. Debido a su agresividad, debe

instituirse un tratamiento temprano e intensivo, inicialmente basado en la poli quimioterapia (QT)¹⁷.

Poli quimioterapia

Los esquemas más utilizados son los regímenes basados en doxorubicina como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) e hiper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona alternado con metotrexato y citarabina). Los resultados son casi siempre insatisfactorios, con respuestas parciales, rápida recurrencia y alta incidencia de efectos adversos^{13,15,44,51-54}.

Trasplante de células hematopoyéticas

El trasplante de células hematopoyéticas (HSCT) autólogo o alogénico debe plantearse en casos refractarios o con recidiva luego de la QT, aunque también se recomienda su utilización temprana, en combinación con QT, en los pacientes jóvenes capaces de tolerar el procedimiento y antes de la aparición de la necrosis y la ulceración extensa, ya que luego se asocia a peores resultados^{13,55}. Parece la mejor opción para generar una respuesta completa o parcial prolongada y debe considerarse de forma precoz^{7,49}. Si bien el HSCT alogénico presenta menor riesgo de recaída que el autólogo, este último ofrece la ventaja de no asociarse a la enfermedad de injerto contra huésped y de no necesitar un donante⁵⁶. En una serie de 18 pacientes con PCAETCL que recibieron HSCT, la supervivencia global fue del 55% a los 24 meses⁵⁷.

Otros tratamientos utilizados con resultados variables son: mono quimioterapia (gemcitabina y doxorubicina liposomal pegilada), inhibidores del metabolismo del ácido fólico (pralatrexato), radioterapia (TSEB), retinoides (bexaroteno), anticuerpos monoclonales (brentuximab, vedotin y alemtuzumab), inhibidores de la histona desacetilasa (vorinostat y romidepsina) y terapia dirigida (denileukin difitox)^{5,7,19,44,47,51,57-63}.

CONCLUSIONES

Si bien el PCAETCL es un linfoma cutáneo de células T infrecuente, debe tenerse presente como diagnóstico diferencial ante linfomas CD8⁺ citotóxicos de comportamiento agresivo.

Es de suma importancia el trabajo en equipo entre dermatólogos y dermatopatólogos para llegar a un diagnóstico adecuado, y la colaboración de hematocólogos para la elección de un tratamiento temprano.

Debido a la baja frecuencia, la escasa cantidad de casos comunicados, las formas atípicas de presentación, el comportamiento agresivo y la falta de tratamientos efectivos, el PCAETCL persiste como una entidad de diagnóstico y terapéutica desafiantes.

ABREVIATURAS

ALCL: linfoma sistémico anaplásico de células grandes
 CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona
 CTCL: linfoma cutáneo de células T
 DLP: doxorubicina liposomal pegilada
 EM: eritema multiforme
 EMHUF: enfermedad de Mucha-Habermann ulceronecrotica febril
 ENKTL: linfoma NK/T extranodal de tipo nasal
 EORTC: *European Organization for Research and Treatment of Cancer*
 EPOCH: etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina
 FDA: *Food and Drug Administration*
 Hiper-CVAD: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona alternado con metotrexato y citarabina
 HDAC: histona desacetilasa
 HSCT: trasplante de células hematopoyéticas
 IHQ: inmunohistoquímica
 ISCL: *International Society for Cutaneous Lymphoma*
 LDH: lactato deshidrogenasa
 LH: linfoma de Hodgkin
 LLC: leucemia linfocítica crónica

LPC: linfoma primario cutáneo
 LyP: papulosis linfomatoide
 MF: micosis fungoide
 MFT: micosis fungoide transformada
 PCAETCL: linfoma primario cutáneo de células T epidermotropo agresivo CD8⁺
 PCALCL: linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes CD30⁺
 PCGDTCL: linfoma primario cutáneo de células T gamma-delta
 PG: pioderma gangrenoso
 PR: respuesta parcial
 PTCL: linfomas de células T periféricos
 QT: poli quimioterapia
 RP: reticulosis pagetoide
 SPTCL: linfoma de células T subcutáneo de tipo paniculitis
 SS: síndrome de Sézary
 TIA-1: antígeno-1 intracelular de células T
 TCR: receptor de células T
 TSEB: *total skin electron beam*
 VEB: virus de Epstein-Barr
 WHO: *World Health Organization*

BIBLIOGRAFÍA

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019;133:1703-1714.
2. Jensen J, Thestrup-Pedersen K. Subpopulations of T lymphocytes in a patient with fulminant mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 1980;60:159-161.
3. Fujiwara Y, Abe Y, Kuyama M, Arata J, et al. CD8⁺ Cutaneous T-cell lymphoma with pagetoid epidermotropism and angiocentric and angiodestructive infiltration. *Arch Dermatol* 1990;126:801-804.
4. Urrutia S, Piris MA, Orradre JL, Martinez B, et al. Cytotoxic/Suppressor (CD8⁺, CD4⁺) Cutaneous T-cell Lymphoma with Aggressive Course. *Am J Dermatopathol* 1990;12:603-606.
5. Agnarsson BA, Vonderheid EC, Kadin ME. Cutaneous T cell lymphoma with suppressor/cytotoxic (CD8⁺) phenotype: Identification of rapidly progressive and chronic subtypes. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:569-577.
6. Sundram U. Cutaneous Lymphoproliferative Disorders: What's New in the Revised 4th Edition of the World Health Organization (WHO) Classification of Lymphoid Neoplasms. *Adv Anat Pathol* 2019;26:93-113.
7. Guitart J, Martinez-Escala ME, Subtil A, Duvic M, et al. Primary cutaneous aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphomas: Reappraisal of a provisional entity in the 2016 WHO classification of cutaneous lymphomas. *Mod Pathol* 2017;30:761-772.
8. Robson A, Assaf C, Bagot M, Burg G, et al. Aggressive epidermotropic cutaneous CD8⁺ lymphoma: A cutaneous lymphoma with distinct clinical and pathological features. Report of an EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Histopathology* 2015;67:425-441.
9. Abeldaño A, Enz P, Maskin M, Cervini AB, et al. Primary cutaneous lymphoma in Argentina: a report of a nationwide study of 416 patients. *Int J Dermatol* 2019;58:449-455.
10. El Shabrawi-Caelen L, Cerroni L, Kerl H. The clinicopathologic spectrum of cytotoxic lymphomas of the skin. *Semin Cutan Med Surg* 2000;19:118-123.
11. Fanoni D, Corti L, Alberti-Violetti S, Tensen CP, et al. Array-based CGH of primary cutaneous CD8⁺ aggressive EPIDERMOTROPIC cytotoxic T-cell lymphoma. *Genes Chromosom Cancer* 2018;57:622-629.
12. Willemze R. CD30-Negative cutaneous T-Cell lymphomas other than mycosis fungoides. *Surg Pathol Clin* 2014;7:229-252.
13. Nofal A, Abdel-Mawla MY, Assaf M, Salah E. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8⁺ T-cell lymphoma: Proposed diagnostic criteria and therapeutic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:748-759.
14. Kempf W, Kazakov DV, Kerl K. Cutaneous lymphomas: An update. Part 1: T-cell and natural killer/T-cell lymphomas and related conditions. *Am J Dermatopathol* 2014;36:105-123.
15. Miyauchi T, Abe R, Morita Y, Adachi M, et al. CD4/CD8 double-negative T-cell lymphoma: A variant of primary cutaneous CD8⁺ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma? *Acta Derm Venereol* 2015;95:1024-1025.
16. Fierro MT, Novelli M, Savoia P, Cambieri I, et al. CD45RA⁺ immunophenotype in mycosis fungoides: Clinical, histological and immunophenotypical features in 22 patients. *J Cutan Pathol* 2001;28:356-362.
17. Geller S, Myskowski PL, Pulitzer M, Horwitz SM, et al. Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), rare subtypes: five case presentations and review of the literature. *Chin Clin Oncol* 2019;8:5.
18. Jacks SM, Taylor BR, Rogers RP, Ralston JS, et al. Rapid deterioration in a patient with primary aggressive cutaneous epidermotropic CD8⁺ cytotoxic T-cell ('Berti') lymphoma after administration of adalimumab. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:86-87.
19. Weenig RH, Comfere NI, Gibson LE, Alonso-Llamazares J, et al. Fatal cytotoxic cutaneous lymphoma presenting as ulcerative psoriasis. *Arch Dermatol* 2009;145:801-808.
20. Wang Y, Li T, Tu P, Wu LS, et al. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8⁺ cytotoxic T-cell lymphoma clinically simulating pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:261-262.
21. Deenen NJ, Koens L, Jaspars EH, Vermeer MH, et al. Pitfalls in diagnosing primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8⁺

- T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2019;180:411-412.
22. Tomasini C, Novelli M, Fanoni D, Berti EF. Erythema multiforme-like lesions in primary cutaneous aggressive cytotoxic epidermotropic CD8⁺ T-cell lymphoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *J Cutan Pathol* 2017;44:867-873.
 23. Martinez-Escala ME, Kantor RW, Cices A, Zhou XA, et al. CD8⁺ mycosis fungoides: a low-grade lymphoproliferative disorder. *J Am Dermatol* 2017;77:489-496.
 24. Haghighi B, Smoller BR, LeBoit PE, Warnke RA, et al. Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease): An immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study. *Mod Pathol* 2000;13:502-510.
 25. Mourtzinou N, Puri PK, Wang G, Liu ML. CD4/CD8 double negative pagetoid reticulosis: a case report and literature review. *J Cutan Pathol* 2010 Apr;37(4):491-496.
 26. Ally MS, Robson A. A review of the solitary cutaneous T-cell lymphomas. *J Cutan Pathol* 2014;41:703-714.
 27. Marschalkó M, Gyöngyösi N, Noll J, Károlyi Z, et al. Histopathological aspects and differential diagnosis of CD8 positive lymphomatoid papulosis. *J Cutan Pathol* 2016;43:963-973.
 28. Saggini A, Gulia A, Argenyi Z, Fink-Puches R, et al. A variant of lymphomatoid papulosis simulating primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8⁺ cytotoxic T-cell lymphoma. Description of 9 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1168-1175.
 29. Martires KJ, Ra S, Abdulla F, Cassarino DS. Characterization of primary cutaneous CD8⁺/CD30⁺ lymphoproliferative disorders. *Am J Dermatopathol* 2015;37:822-833.
 30. Plaza JA, Feldman AL, Magro C. Cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders with CD8 expression: A clinicopathologic study of 21 cases. *J Cutan Pathol* 2013;40:236-247.
 31. Magro CM, Crowson AN, Morrison C, Merati K, et al. CD8⁺ lymphomatoid papulosis and its differential diagnosis. *Am J Clin Pathol* 2006;125:490-501.
 32. McQuitty E, Curry JL, Tetzlaff MT, Prieto VG, et al. The differential diagnosis of CD8-positive ('type D') lymphomatoid papulosis. *J Cutan Pathol* 2014;41:88-100.
 33. Wieser I, Tetzlaff MT, Torres Cabala CA, Duvic M. Primary Cutaneous CD30⁺ Lymphoproliferative Disorders. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14:767-782.
 34. Baldin P, Shwe MM, Marot L, Eeckhout PVV, Dachelet C, Sacré L, Berners A, Olivier S, Camboni A. Primary cutaneous CD8⁺ and CD30⁺ T-cell lymphoproliferative disorders: case reports and clinical implications. *Eur J Dermatol* 2019;29(1):39-44.
 35. Quintanilla-Martinez L, Jansen PM, Kinney MC, Swerdlow SH, et al. Non-mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphomas report of the 2011 society for hematopathology/European association for haematopathology workshop. *Am J Clin Pathol* 2013;139:491-514.
 36. Petrella T, Maubec E, Cornillet-Lefebvre P, Willemze R, et al. Indolent CD8-positive lymphoid proliferation of the ear: A distinct primary cutaneous T-cell lymphoma? *Am J Surg Pathol* 2007;31:1887-1892.
 37. Li JY, Guitart J, Pulitzer MP, Subtil A, et al. Multicenter case series of indolent small/medium-sized CD8⁺ lymphoid proliferations with predilection for the ear and face. *Am J Dermatopathol* 2014;36:402-408.
 38. Wobser M, Roth S, Reinartz T, Rosenwald A, et al. CD68 expression is a discriminative feature of indolent cutaneous CD8-positive lymphoid proliferation and distinguishes this lymphoma subtype from other CD8-positive cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol* 2015;172:1573-1580.
 39. Cocks M, Porcu P, Wick MR, Gru AA. Recent advances in cutaneous T-cell lymphoma: diagnostic and prognostic considerations. *Surg Pathol* 2017;12: 83-803.
 40. Toro JR, Beaty M, Sorbara L, Turner ML, et al. $\gamma\delta$ T-cell lymphoma of the skin: A clinical, microscopic, and molecular study. *Arch Dermatol* 2000;136:1024-1032.
 41. Guitart J, Weisenburger DD, Subtil A, Kim E, et al. Cutaneous $\gamma\delta$ T-cell Lymphomas: a spectrum of presentations with overlap with other cytotoxic lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1656-1665.
 42. Geller S, Myskowski PL, Pulitzer M. NK/T-cell lymphoma, nasal type, $\gamma\delta$ T-cell lymphoma, and CD8-positive epidermotropic T-cell lymphoma- clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg* 2018;37:30-38.
 43. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:479-484.
 44. Gormley RH, Hess SD, Anand D, Junkins-Hopkins J, et al. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8⁺ T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:300-307.
 45. Introcaso CE, Kim EJ, Gardner J, Junkins-Hopkins JM, et al. CD8⁺ epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma with peripheral blood and central nervous system involvement. *Arch Dermatol* 2008;144:1027-1029.
 46. Marzano A V, Ghislanzoni M, Gianelli U, Caputo R, et al. Fatal CD8⁺ epidermotropic cytotoxic primary cutaneous T-cell lymphoma with multiorgan involvement. *Dermatology* 2005;211:281-285.
 47. Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJ, et al. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. *Am J Pathol* 1999;155:483-492.
 48. Wobser M, Reinartz T, Roth S, Goebeler M, et al. Cutaneous CD8⁺ Cytotoxic T-Cell Lymphoma Infiltrates: Clinicopathological Correlation and Outcome of 35 Cases. *Oncol Ther* 2016;4:199-210.
 50. Nofal A, Abdel-Mawla MY, Assaf M, Salah E, et al. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8⁺ T cell lymphoma: A diagnostic and therapeutic challenge. *Int J Dermatol* 2014;53:76-81.
 51. Santucci M, Pimpinelli N, Massi D, Kadin ME, et al. Cytotoxic/natural killer cell cutaneous lymphomas: Report of the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force workshop. *Cancer* 2003;97:610-627.
 52. Liu V, Cutler CS, Young AZ. Case records of the Massachusetts General Hospital Case 38-2007. A 44-year-old woman with generalized, painful, ulcerated skin lesions. *N Engl J Med* 2007;357:2496-2505.
 53. Csomor J, Bognár Á, Benedek S, Sinkó J, et al. Rare provisional entity: Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8⁺ cytotoxic T-cell lymphoma in a young woman. *J Clin Pathol* 2008;61:770-772.
 54. Intriago BM, Peña OC, Gray HA, Cabrera CM, et al. Linfoma primario cutáneo agresivo epidermotrópico de células T citotóxicas CD8 positivo. Caso clínico. *Rev Med Chil* 2012;140:368-372.
 55. Wehkamp U, Glaeser D, Oschlies I, Hilgendorf I, et al. Successful stem cell transplantation in a patient with primary cutaneous aggressive cytotoxic epidermotropic CD8⁺ T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2015;173:869-871.
 56. Saruta H, Ohata C, Oku E, Natsuaki Y, et al. Successful autologous peripheral blood stem cell transplantation in primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8⁺ T-cell lymphoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15:440-442.
 57. Cyrenne BM, Gibson JF, Subtil A, Girardi M, et al. Transplantation in the Treatment of Primary Cutaneous Aggressive Epidermotropic Cytotoxic CD8-Positive T-Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* 2018;18:85-93.
 58. Yoshizawa N, Yagi H, Horibe T, Takigawa M, et al. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8⁺ T-cell lymphoma with a CD15⁺ CD30⁻ phenotype. *Eur J Dermatol* 2007;17:441-442.
 59. Webber NK, Harwood C, Goldsmith P, Cerio R, et al. Aggressive epidermotropic cutaneous CD8⁺ (Berti's) lymphoma: CPD. A memorable patient. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:210-212.
 60. Brügggen MC, Kerl K, Haralambieva E, Schanz U, et al. Aggressive rare T-cell lymphomas with manifestation in the skin: A monocentric cross-sectional case study. *Acta Derm Venereol* 2018;98:835-841.
 61. Kerdel FA, Styperek AR, Maini A. Clinical remission of primary aggressive CD8⁺ cutaneous T-cell lymphoma after pralatrexate infusion. *JAMA Dermatology* 2014;150:320-322.
 62. Cyrenne BM, Subtil A, Girardi M, Foss F. Primary cutaneous aggressive epidermotropic cytotoxic CD8⁺ T-cell lymphoma: long-term remission after brentuximab vedotin. *Int J Dermatol* 2017;56:1448-1450.
 63. Moskowitz AJ, Horwitz SM. Targeting histone deacetylases in T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1306-1319.

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN

- 1) *¿Cuál es la frecuencia aproximada del PCAETCL de todos los LPC en Argentina?*
 A- 10%.
 B- 0,1%.
 C- 5%.
 D- 1%.
- 2) *¿Cuál es la edad y cuál es el sexo más frecuente del PCAETCL?*
 A- Mujeres de entre 30 y 50 años.
 B- Hombres menores de 30 años.
 C- Niños y adolescentes de sexo masculino.
 D- Hombres de 70 años promedio.
- 3) *La forma clásica de presentación es:*
 A- Una única lesión acral.
 B- Placas y tumores diseminados de acentuación acral.
 C- Múltiples máculas diseminadas.
 D- Nódulos subcutáneos en los miembros.
- 4) *¿Existe algún hallazgo patognomónico del PCAETCL en la histopatología?*
 A- Sí, el epidermotropismo.
 B- No, pero los hallazgos característicos son el epidermotropismo y la presencia de linfocitos atípicos predominantemente CD8⁺.
 C- No, pero los hallazgos característicos son el epidermotropismo y el foliculotropismo.
 D- Sí, el epidermotropismo y la presencia de linfocitos atípicos predominantemente CD8⁺.
- 5) *Ante la presencia de una placa única, fija, de aspecto verrugoso, localizada en el miembro superior CD8⁺, se debe pensar en:*
 A- Reticulosis pagetoide y PCAETCL.
 B- PCAETCL.
 C- MF CD8⁺.
 D- Linfoma gamma-delta.
- 6) *En el momento del diagnóstico:*
 A- Se debe realizar laboratorio con serologías solamente.
 B- Se debe realizar laboratorio y un estudio por imagen de tórax, abdomen y pelvis (TC o PET-CT).
 C- No se deben realizar estudios complementarios.
 D- Se debe realizar laboratorio y TC de tórax.
- 7) *¿Con cuál de los siguientes, en numerosas oportunidades, resulta dificultoso realizar el diagnóstico diferencial con la clínica y la histopatología, y cobran importancia la agudeza de la presentación y la evolución tórpida?*
 A- Linfoma de células T de tipo paniculitis.
 B- MF CD8⁺.
 C- Linfoma acral de células T CD8⁺.
 D- Reticulosis pagetoide.
- 8) *¿Cuáles son los sitios más frecuentes de metástasis?*
 A- Pulmón y hueso.
 B- Hueso e hígado.
 C- Pulmón, testículos y SNC.
 D- Pulmón e hígado.
- 9) *El tratamiento inicial recomendado es:*
 A- TSEB.
 B- La combinación de RDT e IFN.
 C- Poli quimioterapia.
 D- Mono quimioterapia con doxorubicina.
- 10) *Con respecto al pronóstico:*
 A- Es muy bueno, similar al de la MF en los primeros estadios.
 B- Es peor en quienes realizan tratamiento inicial con poli quimioterapia.
 C- La sobrevida promedio es de 5 años.
 D- La sobrevida a los 5 años es menor del 40%.

Respuestas correctas Vol. XXVI, N° 4, 2020

1. **D** / 2. **C** / 3. **B** / 4. **A** / 5. **B** / 6. **A** / 7. **B** / 8. **D** / 9. **C** / 10. **D**