

# Linfoma cutáneo T, un verdadero desafío diagnóstico

*El linfoma cutáneo T es una patología aún incurable, pero compatible con una larga sobrevida, en parte gracias al arsenal terapéutico actualmente disponible. También se destaca el valor del trabajo mancomunado entre el hematólogo y el dermatólogo para el adecuado seguimiento del paciente*

**Entrevista con la Dra. Marta Elisa Zerga (M.N. 64.629)**

*Médica de Planta, Servicio de Hematología, Hospital Alemán, Directora del Área Médica, Instituto de Oncología “Ángel H Roffo”, UBA*

**Por la Lic. María Fernanda Cristoforetti, Editora del Sello Editorial Lugones©, Ciudad de Buenos Aires, Argentina**

Uno de los primeros y más importantes desafíos al momento de recibir a un paciente con lesiones sospechosas de linfoma es arribar a un diagnóstico correcto porque varias lesiones de la piel pueden simular un linfoma cutáneo, e incluso existen lesiones cutáneas que pueden precederlo. “*De este modo, cobra relevancia la experiencia del dermatólogo que le permita sospechar esta entidad y proceder a la obtención de muestras para el estudio histopatológico e inmunohistoquímico correspondiente*”, señala la Dra. Marta Elisa Zerga, Médica de Planta, Servicio de Hematología del Hospital Alemán, y agrega: “*Los colegas dermatólogos más experimentados destacan la importancia de la toma de muestras en diversos sectores de la piel afectada a fin de biopsiar lesiones que pueden tener aspectos disímiles o hallarse en estadios evolutivos diferentes, además de recomendar que el tamaño de las muestras sea suficiente como para asegurar un material adecuado para el diagnóstico anatomopatológico e inmunohistoquímico correcto*”.



*“Para el diagnóstico del linfoma cutáneo T es tan relevante la evaluación del hematólogo en los estadios iniciales de la enfermedad, como el manejo de los síntomas locales por parte de los dermatólogos en todos los estadios”, afirma la Dra. Marta Elisa Zerga*

– Desde el punto de vista hematológico, ¿cuáles son los pasos a seguir ante un paciente con diagnóstico de linfoma cutáneo T?

– Generalmente el paciente acude al dermatólogo motivado por las lesiones cutáneas, frecuentemente muy pruriginosas, de allí la importancia de que el profesional piense en la posibilidad de estas entidades. Una vez confirmado el diagnóstico del compromiso cutáneo por un linfoma T, aparece un segundo desafío que consiste en determinar si estamos en presencia de un linfoma primario cutáneo o ante el compromiso cutáneo secundario de un linfoma T sistémico. Debemos recordar que los linfomas T nodales tienen una especial predilección por comprometer secundariamente a la piel.

Aquí se pone de relieve el valor del trabajo multidisciplinario, con la participación del hematólogo, quien procede a solicitar los estudios para definir la extensión de la enfermedad, como se hace en otros procesos linfoproliferativos. Ello incluye: un interrogatorio exhaustivo para determinar el tiempo de evolución de las lesiones cutáneas, un examen físico completo para definir el grado de extensión de las mismas y sus características (placa, tumor, etc.), consignando además la presencia de adenopatías y sus características semiológicas (tamaño, consistencia, localización en relación a sitios de drenaje de las lesiones cutáneas, etc.), así como la presencia de organomegalias.

También se solicitará un laboratorio completo (hemograma con fórmula y recuento de plaquetas, glucemia, función renal, hepatograma, proteinograma electroforético, metabolismo fosfocálcico, láctico dehidrogenasa, eritrosedimentación, serologías virales), cultivos bacteriológicos y micológicos en casos de lesiones cutáneas sobreinfectadas, y estudios de imágenes (preferentemente PET/Tc o en su defecto tomografías).

El hematólogo también incluye la observación directa del frotis de sangre periférica en busca de células circulantes sugestivas de estar vinculadas con la enfermedad, y frente a dicha sospecha la realización de una citometría de flujo de sangre periférica y, en casos seleccionados, una biopsia de médula ósea. Varios de estos estudios, como el PET/Tc o la biopsia de médula ósea, pueden ser innecesarios en casos de lesiones cutáneas incipientes, circunscriptas a pequeñas extensiones de piel (por ejemplo, en estadios IA de la micosis fungoides).

– Los linfomas cutáneos requieren la intervención de tres especialidades: anatomía patológica, dermatología y hematología, ¿qué acciones cree que debería implementar cada especialista para el abordaje multidisciplinario?

– Ciertamente estas tres especialidades son básicas para el abordaje integral de estos pacientes. Los linfomas cutáneos son probablemente una de las patologías en las que resulta fundamental el manejo interdisciplinario, y ello se verifica en todas las etapas evolutivas de la enfermedad.

En primer lugar, el rol del *patólogo* resulta crucial para el diagnóstico de certeza de la entidad. Asimismo, a la luz de algunos recursos terapéuticos disponibles actualmente, le solicitamos que nos confirme el inmunofenotipo

de las células neoplásicas, muy especialmente la expresión de CD30 en la membrana celular de las células linfomatosas.

En cuanto al *dermatólogo*, generalmente es el primer especialista a quien consulta el paciente, de modo que su sospecha diagnóstica es clave para poner en marcha el algoritmo diagnóstico, volviendo a destacar la necesidad de realizar biopsias múltiples y de tamaño suficiente. Además, será el encargado de seguir al paciente durante la evolución de su enfermedad; es quien indicará las primeras medidas terapéuticas en los estadios iniciales, pero aún en estadios avanzados de la enfermedad (que habitualmente trata el hematólogo) cumple un rol primordial en el alivio sintomático del paciente, en el manejo del prurito y en el tratamiento de las infecciones secundarias por las lesiones de piel que actúan como puertas de entrada. Asimismo, es el responsable de volver a biopsiar la piel durante la evolución de la enfermedad, especialmente frente a la aparición de nuevas lesiones y/o modificaciones en su aspecto que hagan sospechar fenómenos de transformación histológica.

Con respecto al *hematólogo*, en nuestro centro recomendamos que aún en el caso de estadios iniciales de la enfermedad (que probablemente sean de resorte exclusivo del dermatólogo durante muchos años), siempre exista una primera evaluación conjunta con él. Ello resulta fundamental en el abordaje inicial al momento del diagnóstico para determinar la extensión de la enfermedad y descartar el compromiso sistémico, incluso será esencial cuando se requiera el tratamiento sistémico frente al fracaso de las terapias dirigidas a la piel.

Por último, me atrevería a nombrar un cuarto especialista que, en ciertas ocasiones, podría cumplir algún rol en el tratamiento: el radioterapeuta.



*El rol del patólogo resulta crucial para porque puede confirmar el inmunofenotipo de las células neoplásicas, muy especialmente la expresión de CD30 en la membrana celular de las células linfomatosas (imagen: células de linfocitos T adheridas a una célula cancerosa).*

– En relación con el tratamiento de los linfomas cutáneos T, ¿cuáles son las necesidades médicas insatisfechas?

– Creo que la necesidad médica insatisfecha de los linfomas T cutáneos es que aún no existe un tratamiento efectivamente curativo, excepto el trasplante alogénico que podría resultar en algunos casos muy seleccionados, y que está reservado a un subgrupo muy pequeño de pacientes jóvenes con buen estado general y con una enfermedad avanzada que ha fracasado con varios tratamientos.

Quizás otra necesidad insatisfecha sea el acceso a algunas estrategias terapéuticas disponibles en países centrales como, por ejemplo, ciertos anticuerpos monoclonales como el mogamolizumab o el lacutamab, entre otros.

Pero más que hablar de necesidades médicas insatisfechas, me gustaría pensar en posibilidades de mejora. Creo que hay grandes oportunidades en materia de educación, por ejemplo: oportunidades de entrenamiento para patólogos por las dificultades del diagnóstico anatomopatológico, oportunidades de educación para dermatólogos a fin de elevar el umbral de sospecha frente a lesiones sugestivas y oportunidades de aprendizaje para hematólogos relacionadas con el manejo de los estadios avanzados de la enfermedad.

– ¿Cuáles son las principales terapias sistémicas disponibles en Argentina para su tratamiento?

– En las etapas iniciales de la enfermedad, el manejo suele limitarse a medidas locales dirigidas a la piel abordadas por los dermatólogos (corticoides tópicos, PUVA, etc.). Frente al fracaso de las mismas y/o la progresión de la enfermedad, se recurre a los tratamientos sistémicos. Los clásicos incluyen el interferón, los retinoides como el bexaroteno o algunos quimioterápicos como el metotrexato por vía oral en bajas dosis semanales o la monoterapia con gemcitabina. La poliquimioterapia tiene un papel acotado y se reserva para los casos con transformación a linfoma T de células grandes, dado que, si bien suele lograr un rápido control inicial, su eficacia suele ser efímera y no exenta de toxicidad significativa.

En los casos en que las células tumorales expresen el antígeno CD30 (como suele ocurrir en algunas micosis fungoides, especialmente con transformación a células grandes, y en el Síndrome de Sézary), el brentuximab vedotina intravenoso, un anticuerpo monoclonal anti CD30 conjugado con la monometil auristatina E, en monoterapia demostró tasas de respuesta superiores y más duraderas en comparación con otras estrategias.

En este sentido, el *ALCANZA Trail* fue un estudio abierto, randomizado, internacional, multicéntrico, de fase 3, que comparó la eficacia de brentuximab vedotina en monoterapia en linfomas cutáneos T CD30 positivos con otras estrategias a elección del investigador, como monoterapia con metotrexato semanal o bexaroteno diario. Dicho estudio demostró la superioridad con significancia estadística en términos de respuestas objetivas y remisiones completas (siendo eficaz tanto en piel como en la enfermedad ganglionar), y en la duración de las mismas (tiempo al próximo tratamiento y mediana de supervivencia libre de progresión). Dichos resultados sustentaron la aprobación de este producto biológico en linfomas cutáneos T CD30+ luego del fracaso de al menos una línea de tratamiento.

La posterior actualización del estudio *ALCANZA* comprobó nuevamente la superioridad de la rama experimental por sobre la rama control, en profundidad y duración de la respuesta. Cuando se analizó en detalle la correlación entre los niveles de expresión del CD30 con la respuesta terapéutica al brentuximab vedotina, se concluyó que, si bien altos niveles de expresión predicen una buena respuesta, también los pacientes responden con niveles menores de expresión. Contar con este recurso terapéutico pone de manifiesto la importancia de la búsqueda que hace el patólogo de la expresión del CD30 en las biopsias de piel de los pacientes con linfomas cutáneos T.



*Generalmente el dermatólogo es el primer especialista a quien consulta el paciente, de modo que su sospecha diagnóstica es clave para iniciar el algoritmo diagnóstico.*

- ¿Qué recomendaciones brindaría a los profesionales ante un diagnóstico de linfoma cutáneo T?
- Si bien hay lineamientos terapéuticos de las guías internacionales según el estadio de la enfermedad, resulta claro que el manejo debe ser personalizado por tratarse de una enfermedad muy heterogénea.

Se debe tener en cuenta que se trata de una patología aún incurable, pero compatible con una larga sobrevida, de modo que la mayor parte de los

pacientes recibirá numerosas líneas de tratamiento durante la evolución de su enfermedad, no siendo aún del todo claro cuál es la mejor secuencia y combinación. Muchas veces pueden requerirse estrategias de mantenimiento una vez obtenida la respuesta.

Nunca hay que olvidar el tratamiento local cuando se indica un tratamiento sistémico (emolientes, corticoides tópicos, etc.), así como tratar el prurito por su impacto en la calidad de vida del paciente y por el riesgo de lesiones debido al rascado que constituyen puertas de entrada para infecciones.

Asimismo, entender que la enfermedad puede representar una barrera para la interacción social cuando el compromiso cutáneo es muy manifiesto y que ello, sumado a su carácter crónico, pone de relieve la importancia del apoyo psicológico de los pacientes.

Pero, sin duda, creo que la recomendación más importante es destacar el valor del abordaje multidisciplinario de estas entidades, cualquiera sea su estadio, porque es tan relevante la evaluación del hematólogo en los estadios iniciales de la enfermedad, como el manejo de los síntomas locales por parte de los dermatólogos en todos los estadios, incluso en las etapas más avanzadas.

- - Desde el punto de vista hematológico, ¿cuáles son los pasos a seguir ante un paciente con diagnóstico de linfoma cutáneo T?
- - Los linfomas cutáneos requieren la intervención de tres especialidades: anatomía patológica, dermatología y hematología, ¿qué acciones cree que debería implementar cada especialista para el abordaje multidisciplinario?
- - En relación con el tratamiento de los linfomas cutáneos T, ¿cuáles son las necesidades médicas insatisfechas?
- - ¿Cuáles son las principales terapias sistémicas disponibles en Argentina para su tratamiento?
- - ¿Qué recomendaciones brindaría a los profesionales ante un diagnóstico de linfoma cutáneo T?

*Autora del artículo: Lic. María Fernanda Cristoforetti. Derechos de reproducción: Sello Editorial Lugones©, Editorial Biotecnológica S.R.L. Se prohíbe la reproducción total o parcial de este artículo sin las autorizaciones de la autora y de la editorial. Obra registrada en la Dirección Nacional del*

*Derecho de Autor, Ministerio de Justicia y Derechos Humanos de la  
República Argentina. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.*