

ALTRES NEOPLÀSIES CUTÀNIES

Dr. Pablo Juberías

Hospital Plató

- LIMFOMES CUTANIS
- TUMOR MERKEL
- SARCOMES (DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS, ANGIOSARCOMA, SARCOMA DE KAPOSI)
- TUMORS ANEXIALS
- METÀSTASIS CUTÀNIES DE NEOPLÀSIES INTERNES

LIMFOMES CUTANIS

Els limfomes cutanis primaris són aquells processos limfoproliferatius malignes –de limfòcits T o B que **la seva primera manifestació clínica és la presència de lesions cutànies sense existir malaltia extracutània** al moment del diagnòstic; posteriorment es pot observar afectació ganglionar o visceral en el transcurs de la malaltia.

La **pell és la segona localització** (després de la gastrointestinal) en freqüència d'aparició dels limfomes primaris extranodals.

A diferència dels limfomes ganglionars no-Hodgkin que són majoritàriament linfomas B, el **75% dels limfomes primaris cutanis són linfomas T**. De fet, 2/3 dels casos són micosis fungoide o síndrome de Sezary.

La incidència de limfomes cutanis T presenta un progressiu augment i en l'actualitat és de **6.4 casos per milió**, amb una relació ♂:♀ de **1.9**.

La incidència augmenta significativament amb l'edat, sent l'edat mitjana al diagnòstic de 50 anys i és 4 vegades més freqüent per sobre dels 70 anys.

Patogènesi dels limfomes cutanis

Existeixen diferents mecanismes patogènics pel desenvolupament dels limfomes cutanis que van des de translocacions cromosòmiques, alteracions dels gens de supresió tumoral (bcl2), alteracions immunològiques i factors externs com infeccions víriques.

La pell conté unes característiques idònies pel desenvolupament de limfomes, es calcula que **la pell normal conté aproximadament 1 milió de cèl.lules T per cm³**, per tant la pell és un òrgan limfoide important ja que té el doble de cèl.lules T que la sang perifèrica. La pell, al igual que el gangli limfàtic té diferents compartiments en els que es disposen els limfòcits T i B.

Habitualment els limfòcits T es disposen preferentment a l'epidermis, dermis papilar, plexe vascular superficial, perianexialment i a la porció profunda del teixit gras subcutani (al gangli es disposa a la regió paracortical i mèdulla). Els limfòcits B es troben a la dermis mitja i profunda, plexe vascular profund i teixit gras (al gangli es disposen al còrtex i mèdulla).

Aquesta distribució de les subpoblacions limfocitàries determina un patró histològic per a les diferents formes de limfomes cutanis primaris.

Així doncs, els **limfomes cutanis tipus micosis fungoide presenten un patró histològic epidermotrop** mentre que els **limfomas B i T no micosis fungoide presenten un patró difús o perivascular sense epidermotropisme**.

Diagnòstic dels limfomes cutanis primaris

La realització del diagnòstic de limfoma cutani precisa d'un ampli ventall d'estudi clínic i patològic per classificar de forma correcta als malalts.

Aquests estudis inclouen exàmens clínic, radiològic, histològic i estudi molecular. Els pacients amb sospita de limfoma cutani primari s'han de sotmetre a un **examen clínic complet** incloent **estudis radiològics** toraco-abdominals (Rx tòrax, TAC toraco-abdominal) i **examen de medul·la òssia**.

Els estudis histològics han d'incloure l'estudi d'hematoxilina-eosina, PAS i Giemsa. S'han de realitzar també estudis immunohistoquímics amb anticossos contra antígens característics de les diferents subpoblacions cel·lulars dels limfocits, macròfags, cèl·lules interdigitants i dendrítiques. Els **anàlisi de) dels reordenament genètic** mitjançant tècniques de Southern blot i de PCR (PCR/DGGE gens del **receptor de cèl·lules T (TCR)** i **d'immunoglobulines** són tècniques útils per l'estudi dels limfomes cutanis ja que poden aportar dades sobre la presència de clones de limfòcits.

Classificació dels limfomes cutanis

LIMFOMES CUTANIS DE CÈL.LULES T I LIMFOMES DE CÈL.LULES NK

Micosis Fungoide (MF)

Variants o subtipus de Micosis Fungoide

- MF foliculotròpica
- Reticulosis pagetoide
- Cutis laxa granulomatosa

Síndrome de Sézary (SS)

Limfoma/leucèmia de cèl.lulas T de l' adult

Desordens limfoproliferatius CD30+ cutanis primaris

- Limfoma Anaplàsic de cè.llules grans primàriament cutani
- Papulomatosi limfomatoide

Limfoma de cèl.lules T subcutani tipus paniculitis-like

Limfoma de cèl.lules T extranodal NK/T, tipus nasal

Limfoma T perifèric cutani primari no especificats (PTL-NOS)

- Limfoma T epidermotropo agresiú CD8+ (provisional)
- Limfoma T gamma/delta (provisional)
- Limfoma cutani T pleomòrfico CD4+ de cèl.lula petita-mitjana (provisional)

LINFOMAS CUTÀNEOS DE CÉLULAS B (LCCB)

LCCB de la zona marginal

LCCB centrofol.licular

LCCB difús de cèl.lules grans, de la cama

LCCB difús de cèl.lules grans, altres

LCCB de cè.llules grans intravascular

NEOPLÀSIA PRECURSOR HEMATOLÒGIC

Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (Linfoma de células NK blàstiques)

- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005;105:3768–3785.

Olsen EA, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the [International Society for Cutaneous Lymphomas \(ISCL\)](#) and the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 2007; 110: 1713–1722.

Limfomes cutanis de cèl.lules T

MICOSIS FUNGOIDE

És la **forma més freqüent de limfoma cutani primari**, es tracta d' un limfoma cutani de cèl.lulas T, freqüentment epidermotrop que es caracteritza per una proliferació de **limfocits T de petit o mitjà diàmetre amb nucli cerebriforme**. Va ser inicialment descrita al 1806 per Alibert rebent el seu nom a l' aspecte "fungoide" de les lesions tumorals cutànies.

Té una incidència de 0,29 casos /100.000 habitants i any, amb un **pic als 55-60 anys**. Les manifestacions clíniques són molt variables des de lesions úniques fins l' eritrodèrmia.

La presentació més clàssica és el desenvolupament de **màcules i plaques**, ben delimitades, eritematoses, amb descamació variable amb predilecció per localitzar-se **a les natges i altres àrees no exposades a la llum solar**. Les lesions poden progressar cap a la formació de plaques i tumors. En moltes ocasions les lesions són **poiquilodèrmiques** amb presència de atròfia epidèrmica, telangièctasies i àrees amb hiper/hipopigmentació.

FORMAS CLÍNICAS DE MICOSIS FUNGOIDE:

La micosis fungoide té un curs clínic indolent amb una progressió lenta durant anys i, a vegades, dècades en que les lesions passen d'un estadi macular al desenvolupament de plaques i tumors.

1. Estadio macular o eczematós: Es caracteritza per màcules eritematoses de tamany variable, recobertes d'escames fines i petites, generalment molt pruriginoses. Existeix una forma denominada "digitata" en la que les lesions adopten la morfologia de l'empremta digital.



2. Estadi en plaques: Es caracteritza per lesions cutànies sobreelevades, infiltrades, eritemato-descamatives, amb freqüent associació a la perifèria de lesions maculars o eccematoses.



3. Estadío tumoral: Existeix la presència de lesions cutànies de major tamany, eritematoses, blavoses, infiltrades, freqüentment ulcerades, associades a altres lesions clíniques (maculars i en plaques). La seva presència indica un pitjor pronòstic.



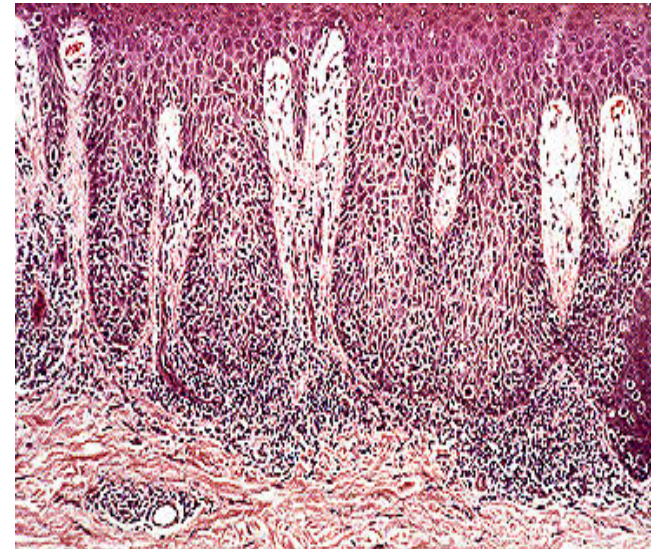
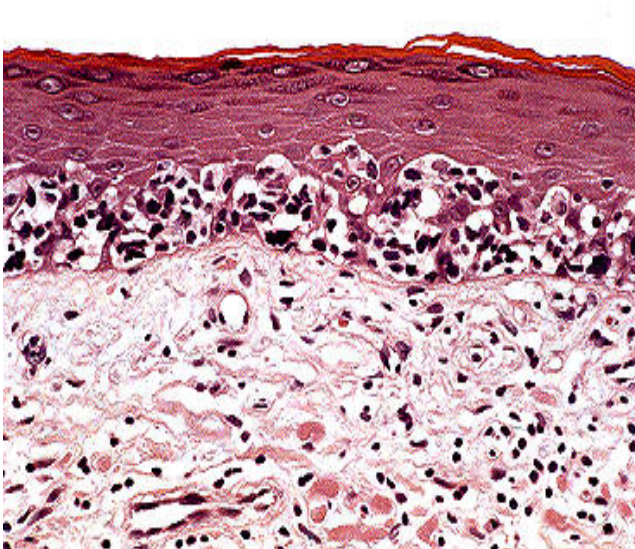
Fases clínicas de la micosis fungoide

Màcula	Lesió seca, elevació de tamany variable sin induració ni elevació significativu amb canvis pigmentaris , escamas y costras
Placa	Lesió indurada y elevada de tamany variable amb canvis pigmentaris
Tumor	Lesió nodular, sòlida de >1 cm o ulcerada amb evidències de creixement exofític
Eritrodermia	Confluència de lesions eritematoses cobrint >80% de la superfície cutànea
MF eritrodermica	Eritrodermia sin evidència clínic de afectació hematològica
Síndrome de Sezary	Eritrodermia amb afectació hematològica evident

HISTOLOGIA DE LA MICOSIS FUNGOIDE

Les troballes histològiques de la micosis fungoide consisteixen en la presència d'un **infiltrat limfoide a dermis papilar amb distribució en banda i/o afectant a la unió dermo-epidèrmica, amb la presència de cèl.lules limfoides a l'epidermis sense espongiosi.**

El infiltrat limfoide està constituït per **cèl.lules de nucli hiper Cromàtic, irregular i convoluto (cerebriforme).** Quan s'observa dintre de l'epidermis les cèl.lules amb freqüència estan envoltades per una rodana clara i solen ser de major tamany que les observades a la dermis. Ocasionalment poden observar-se coleccions intraepidèrmiques de cèl.lules limfoides que es coneix com **microabscesos de Pautrier** i són característics dels limfomes cutanis de cèl.lules T i posen de manifest la interacció entre les cèl.lulas de Langerhans i els limfòcits T neoplàsics.



Als limfomes cutanis de cèl.lules T, aquestes cèl.lules de limfoma tenen predilecció per l'epidermis i això es degut a la interacció-mediada pel patró de secreció de citoquines i per la presència dels diferents receptors a la superfície cel.lular- entre les cèl.lules del limfoma i les cèl.lules dels endotelis capil.lars de la dermis així com les cèl.lules de Langerhans al voltant de les quals s'agrupen les cèl.lules del limfoma formen microabscesos que són visibles histològicament.

Inmunofenotipus: El immunofenotipus de la micosis fungoide mostra que es tracta de un limfoma T perifèric constituït per cèl.lules T (CD3+), helper o cooperadores (CD4+,CD8- (ocasionalment poden ser CD4-CD8+)), de memòria (CD45Ro+) que pertanyen al teixit limfoide associat a la pell (SALT, CLA+) i que a més solen ser CD7-neg.

Genètica: amb la tècnica de PCR/DGGE és possible demostrar la clonalidad en fins el 90% dels casos de limfoma cutani de cèl.lules T

PRONÒSTIC I ESTADIATJE DE LA MICOSIS FUNGOIDE

L'extensió de la malaltia pot ser variable així com l'afectació visceral, és molt útil la classificació TNM pel estadiatge dels pacients amb micosis fungoide (i TNM per limfomas cutanis no micosis fungoide).

La micosis fungoide és un limfoma que presenta als estadis inicials un bon pronòstic i la evolució a estadis en placa o tumoral és impredecible. Els **estadis cutanis inicials (T1) tenen una supervivència superior als 30 anys**, morint els pacients per altres causes.

Quan **l'afectació és únicament cutània**, s'obtenen bones respostes amb **tractaments que poden incloure l'aplicació de corticoides tòpics, fototeràpia amb UVB o PUVA** de forma aïslada o associada a interferón alfa 2a.

Donat que els limfocits T neoplàsics són radiosensibles, la utilització de la **irradiació corporal total** de tota la superfície cutània és molt útil a qualsevol fase de la malaltia amb respostes superiors al 90%. A pacients amb malaltia avançada és necessari realitzar una aproximació terapèutica multidisciplinària amb **tractaments dirigits a la pell, tractaments modificadors de la resposta biològica i ocasionalment radioteràpia**.

Transformació a limfoma cutani T de cèl.lula gran: A les fases avançades de la MF, els pacients poden desenvolupar lesions tumorals amb presència de cèl.lules grans, la transformació a limfoma de cèl.lula gran es considera quan les cèl.lules grans suposen més del 25% de les presents al infiltrat i la seva presència implica un pronòstic dolent.

Opciones terapéuticas en los linfoma cutáneos de células T				
Tratamiento local		Tratamiento sistémico		
Corticoides tópicos de alta potencia PUVA/UVB/helioterapia Bexaroteno Mostaza nitrogenada Radioterapia		PUVA + Interferon alfa2b Metotrexate Clorambucil/ciclofosfamida Bexaroteno Poliqumioterapia		
Tratamiento tóxico		Tratamiento sistémico		
Estadio IA	IB/IIA	IIB	III	IVA

SÍNDROME DE SÉZARY

És una variant rara de limfoma cutani de cèl.lules T, caracteritzat per:

- l' eritrodermia molt pruriginosa
- associada a linfadenopatia generalitzada
- la presència en pell, ganglis i sang perifèrica de limfocits T atípics (Células de Sézary).

El síndrome de Sézary es considera la forma leucèmica i eritrodèrmica de la micosis fungoide.

Afecta a persones **ancianes** d'ambos sexes i es caracteritza pel desenvolupament d'una eritrodèrmia generalitzada amb descamació fina i molt pruriginosa, que pot cursar amb **hiperpigmentació cutània**. És freqüent l'**associació a hiperqueratosi palmo-plantar i onicodistrofia**.



SÍNDROME DE SÉZARY

La presència de linfoadenopatia generalitzada és constant i l'estudi histològic dels ganglis limfàtics sol ser positiu i específic.

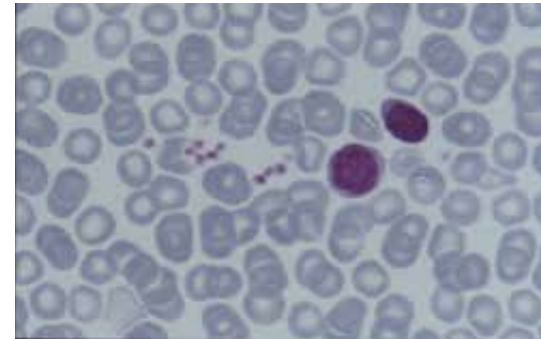
Les **troballes histològiques del síndrome de Sezary són similars a les de la MF**, amb la presència d'un infiltrat dens, en banda, en dermis papilar, que generalment mostra **menor tendència a l'epidermotropisme**. L'estudi immunofenotípic mostra la presència de limfòcits T, amb predomini de T cooperadors (CD3+ CD4+, CD8-). La majoria dels casos mostra reagrupació clonal del receptor de limfòcits T (TCR) a la sang perifèrica, que es considera un criteri diagnòstic del síndrome de Sezary.

El diagnòstic de Síndrome de Sezary es basa en la presència d'una o més dels següents:

- **número de cèl.lules de Sezary a sang perifèrica de més de 1000/mm³**;
- **demostració d'una població clonal de limfòcits T**;
- **l'augment a la relació de CD4/CD8 > 10 a sang perifèrica**. Es considera diagnòstica i és útil per establir el diagnòstic diferencial amb altres causes d'eritrodermia.

El **pronòstic és generalment dolent** amb una supervivència mitjana de **2 -4 anys**.

El tractament és poc satisfactori, s'obtenen resultats amb PUVA sol o associat a Interferon alfa, o clorambucil i prednisona.



LIMFOMES CUTANIS DE CÈL.LULES T, DIFERENTS A MICOSIS FUNGOIDE

Limfomes cutanis primaris CD30+:

Després de la micosis fungoide és el grup de limfomes cutanis primaris més freqüent i incloueix:

- **PAPULOSIS LINFOMATOIDE:**

- Síndrome caracteritzat per lesions **cutànies pàpulo-nodulars de petit tamany, recidivants, con tendència a la ulceració i curació espontània** deixant cicatrius atròfiques i que es caracteritza per troballes histològiques similars a les trobades als limfomes cutanis de cèl.lules T (CD30+). Aquest síndrome es classifica dintre dels limfomes T.
- Afecta principalment a **adults joves** i les lesions són de predomini a **tronc i extremitats**, les lesions són eritematoses, i amb tendència a la curació espontània (les lesions duren de 3 y 6 setmanes), i amb tendència a cursar a brots, amb una evolució prolongada (de 3 mesos a 40 anys). És freqüent la observació de lesions a diferents estadis
- Histològicament es caracteritza per un infiltrat dèrmic de limfocits T cooperadors amb 4 varietats histològiques: el tipus A (tipo histiocític); el tipus B (tipo micosis-fungoide, tipus més infreqüente), el tipus C (tipo similar al limfoma anaplàsic de cèl.lula gran), i el tipus D.

La papulosis linfomatoide sol presentar un **pronòstic excelent** reduint-se la freqüència dels símptomes amb l'administració de **Metotrexate a dosis baixes, PUVA (sol o amb IFN α 2-a) o corticoides.**



LIMFOMES CUTANIS DE CÈL.LULES T, DIFERENTS A MICOSIS FUNGOIDE

- LIMFOMA CUTANI T ANAPLÀSIC DE CÈL.LULA GRAN (CD30+)

- És un limfoma que es caracteritza pel desenvolupament de **lesions nodulars generalment solitàries, ulcerades** i caracteritzades histològicament per un dens infiltrat nodular o difús de limfocits de gran tamany, anaplàsics de nucli irregular amb nucleol prominent simulant a les cèl.lules de Reed-Sternberg, i que expresen en un alt percentatge l' antígen CD30+.

- Les lesions aïllades solen respondre bé a la radioteràpia o a la extirpació quirúrgica.



LIMFOMES CUTANIS DE CÈL.LULES B

Els limfomes B primaris cutanis són molt menys freqüents que els limfomes T, representant entre un 20-25% de tots els limfomes primaris cutanis.

Hi ha tres formes principals: limfoma primari cutani de la zona marginal, limfoma primari cutani del centre fol·licular i limfoma primari difús de cèl.lula gran tipus cama.

Formes de limfoma cutàneo primario B			
Tipo (Clasificación OMS 2008)	linfoma primario cutàneo de la zona marginal	Linfoma primario cutàneo del centro folicular	Linfoma primario cutàneo difuso de célula grande B, tipo piernas
Características clínicas	Pápulas, placas y nódulos, solitarios o múltiples, localizados preferentemente en extremidades. Ocasionalmente relacionado con infección por <i>Borrelia burgdorferi</i> Las recidivas cutáneas son frecuentes. Raramente existe afectación extracutánea	Tumores solitarios o agrupados localizados en cabeza o tronco 20% presentan recidivas cutáneas 5-10% presentan diseminación extracutánea	Tumores solitarios o múltiples, localizados preferentemente en las piernas y solo raramente en otras localizaciones Recidivas frecuentes y afectación extracutánea
Histología	Infiltrado parcheado o difuso compuesto por células B pequeñas, incluyendo células de la zona marginal (tipo centrocitos), células linfoplasmocitoides y células plasmáticas	Infiltrado difuso, difuso y folicular o folicular, compuesto por células del centro folicular, generalmente una mezcla de centrocitos y centroblastos	Infiltrado difuso con un predominio de áreas de inmunoblastos y centroblastos
Inmunofenotipo	Inmunoglobulinas de citoplasma monotípicas, CD79a+, Bcl-2+, CD5-neg, ciclina D1-neg, Bcl-6-neg, CD10-neg, MUM-1+ (en células plasmáticas).	Inmunoglobulina de superficie monotípica o ausente, CD20+, CD79a+, Bcl-6+, Bcl-2+, MUM-1-neg, CD10+/-, FOXP1 +/-	Inm.unoglobulina de superficie o citoplasmática monotípica, FOXP1+, CD79a+, Bcl-6+(-), CD10-neg, Bcl-2+, MUM-1+,
Pronóstico	supervivencia a los 5 años> 95%	Supervivencia a los 5 años: 95%	Supervivencia a los 5 años: 50%



TUMOR MERKEL

El **carcinoma de cèl.lules de Merkel o carcinoma neuroendocrí cutani** és un carcinoma de cèl.lules petites que presenta diferenciació cap a la cèl.lula de Merkel. Aquesta cèl.lula neuroendocrina de l'epidermis i el folicle pilós té una funció de mecanorreceptor de tipus I i està implicat al tacte i moviment del pèl.

ETIOLOGIA

L'etiologia, com d'altres tumors cutanis **era desconeguda**, però, es suposava que l'efecte oncogènic de les **radiacions solars** junt a algun tipus de trastorn genètic podia estar implicat al seu origen.

S'ha descrit una **major freqüència a malalts amb immunosupresió, i a pacients amb leucèmia linfàtica crònica.**

Els pacients amb carcinoma de cèl.lules de Merkel tenen amb freqüència una història prèvia de diversos càncers cutanis.

Recentment, s'ha aïllat el denominat **Poliomavirus de les cèl.lules de Merkel (MCV)** que sembla contribuir a la majoria de casos de CCM. Aproximadament el **80% dels casos presenten la integració d'aquest virus amb un patró monoclonal**, el què indica que la infecció es trobava present a una cèl.lula precursora prèvia a la transformació maligna. Al voltant del 20% dels tumors de CCM no es troben infectats amb el MCV, suggerint que el carcinoma de cèl.lules de Merkel pot ser desencadenat per altres causes addicionals.

TUMOR MERKEL

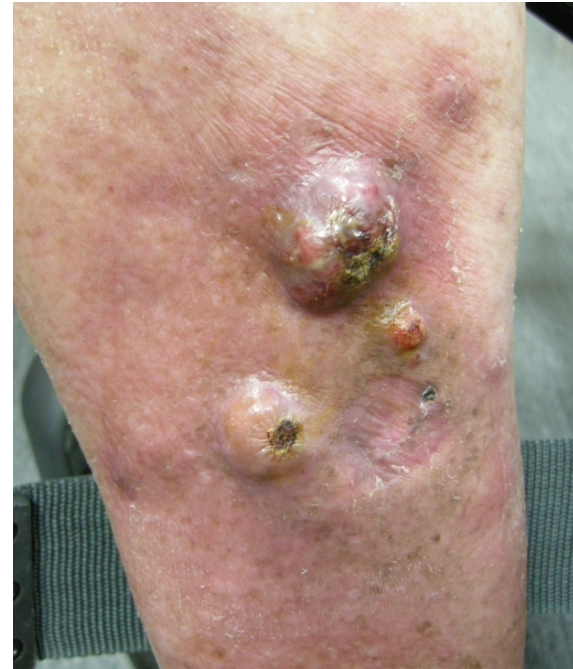
CLÍNICA

El carcinoma de Merkel es presenta especialment a **zones de pell exposada de varons d'edat avançada, per sobre dels 70 anys.**

La seva **localització més freqüent és la pell de cap i coll (62%),** seguida de les extremitats superiors (28%). Només un 10%-15% dels casos s'originen a zones de pell no exposada.

El tamany mitjà és de 2 cm però s'han descrit variants petites i gegants. La presentació clínica és en forma de **nòdul o placa violàcia, de creixement ràpid, no dolorós.**

El tumor **recidiva localment en aproximadament un 30%** dels pacients. **Metàstasi a ganglis linfàtics regionals o a distància apareixen al 75% dels casos,** amb una supervivència global estimada del 88%, 72% y 53% respectivament al primer, segon i tercer any.



TUMOR MERKEL

HISTOPATOLOGIA

S' han descrit tres patrons histològics: trabecular, difús de cèl.lules petites i intermedies, però existeix un considerable acomplament entre ells. Les cèl.lules es disposen en llençol o nius sòlids, infiltrant completament la dermis reticular i a vegades també el teixit subcutani. És infreqüent la presència de component in situ intraepidèrmic.

Són freqüents les àrees de necrosis, especialment en tumors grans. El tumor està compost per cèl.lules petites o mitjanes, arrodonides u ovals, de tamany uniforme, amb nucli vesiculós, i varis petits nucleols. Solen observar-se nombroses mitosis i cossos apoptòtics. El citoplasma és escàs i els contorns cel.lulars poc definits. La presència de pseudorosetes és rara. S' han descrit diferenciació escamosa, ecrina, leiomiomatosa i melanocítica, així com carcinomes epidermoides i queratosis actíniques, associades.

DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL

Clínicament, el carcinoma de cèl.lules de Merkel és no es pot diferenciar d' altres càncers cutanis, encara que la seva apariència vermellosa recorda en molts casos a l' angiosarcoma o al teixit de granulació.

Al diagnòstic diferencial histològic s' ha de considerar el **carcinoma basocel.lular, limfoma, carcinoma epidermoide amb cè.lulas petites i el melanoma de cèl.lules petites.**

Les metàstasi cutànies de carcinomes neuroendocrins, especialment pulmonars, plantegen a més, un important problema diagnòstic.

El diagnòstic histològic es confirma amb tècniques d' immunohistoquímica. Les cèl.lules tumorals del CCM expresen CK20 amb un patró especial de tinció en forma de gota paranuclear. Els marcadors de diferenciació neuroendocrina són positius: enolasa neuronal específica (NSE) al 60-100%, cromogranina al 33-80% y sinaptofisina al 50% dels casos. Melanoma, limfoma i altres tumors malignes de cèl.lules petites es poden diferenciar fàcilment pel seu diferent perfil immunohistoquímic.

El melanoma expresa proteïna S-100, HMB45 i Melan A i és negatiu amb queratines i marcadors neuroendocrins.

Els limfomes expresen l' antígen leucocitari comú (CD 45), i altres antigens limfocitaris i són negatius amb queratines i marcadors neuroendocrins.

El factor de transcripció tiroideo (TTF-1) l' expresa l' epiteli tiroideo i pulmonar, és negatiu al CCM, i amb la combinació amb la CK20 permet diferenciar-lo de les metàstasi cutànies de carcinoma de cèl.lules petites de pulmó. Per altre banda, l' estudi ultraestructural pot ser d' importància en alguns casos, doncs les cèl.lules del carcinoma de Merkel tenen de manera característica grànuls de neurosecreció als seus citoplasmes.

TUMOR MERKEL

- **TRACTAMENT**

Es recomana que el tumor primari s'ha de tractar mitjançant excisió quirúrgica **àmplia local, amb 2 ó 3 cms de marge** sa acompanyat de **limfadenectomia**, en el cas de **metàstasi ganglionars**.

La cirurgia de **Mohs** es reserva a casos de tumor de cèlulas de Merkel de localització compromesa (principalment a fascies).

En el cas de no adenopaties palpables, està protocolitzat al moment de la exèresi la tècnica del **gangli centinel.la**.

La quimioteràpia i la radioteràpia local queda restringida als casos amb metàstasi o localment avançats.