Demora en el diagnóstico de los linfomas cutáneos primarios

Delay in the diagnosis of primary cutaneous lymphomas

Susana Medina-Montalvo¹, Isabel Polo-Rodríguez¹, Alba Gómez-Zubiaur¹, Blanca Expósito-Camacho², Ileana Medina-Expósito³, Marta Callejas-Charavia⁴ y Lidia Trasobares-Marugán¹

¹Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias; ²Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá de Henares; ³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias; ⁴Servicio de Hematología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid, España

Resumen

Introducción: Los linfomas cutáneos son un grupo heterogéneo de linfomas no Hodgkin que se manifiestan en la piel, que es la localización extranodal más frecuente después del tracto gastrointestinal. Son linfomas cutáneos primarios (LCP) los que se hallan exclusivamente en la piel al momento del diagnóstico. **Objetivo:** Conocer el tiempo de demora diagnóstica de los LCP y su relación con el estadio al diagnóstico. **Material y métodos:** Estudio observacional descriptivo de corte transversal retrospectivo. **Resultados:** 83 pacientes diagnosticados con LCP, el 66.3% de linfomas cutáneos primarios de células T (LCPCT) y el 33.7% de linfomas cutáneos primarios de células B (LCPCB). El tiempo medio transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas hasta el diagnóstico fue de 39.77 meses, con 42.93 meses para los LCPCT y 57 meses para los LCPCB. No se observó significación estadística entre un menor tiempo transcurrido hasta el diagnóstico y el estadio diagnóstico de la micosis fungoide (MF). No se observó una relación estadística entre el tiempo hasta el diagnóstico y el estadio de los casos de LCP centrofolicular (LCPCF) y LCP de la zona marginal (LCPZM). **Conclusiones:** La demora diagnóstica es >4 años para la MF y ~3 años para los LCPZM/LCPCF. A pesar de ello, en este grupo de linfomas indolentes, el diagnóstico se establece a menudo en estadios tempranos.

Palabras clave: Linfoma cutáneo primario. Linfoma cutáneo de células T. Linfoma cutáneo de células B. Demora diagnóstica.

Abstract

Introduction: Cutaneous lymphomas are a heterogeneous group of non-Hodgkin lymphomas that are manifested in the skin, this being the most frequent extranodal location after the gastrointestinal tract. They are named primary cutaneous lymphomas (PCL) when they are present exclusively in the skin at the time of diagnosis. **Objective:** to know the diagnosis delay of PCL and its relationship with the diagnostic stage. **Material and methods:** Retrospective cross-sectional descriptive observational study. **Results:** 83 patients diagnosed with PCL, being 66.3% Primary cutaneous T-cell lymphoma (PCTCL) and 33.7% Primary cutaneous B-cell lymphoma (PCBCL). The average time elapsed from the appearance of the first symptoms until the diagnosis was 39.77 months, 42.93 months for PCTCL and 57 months for the PCBCL. No statistical significance was observed between a shorter time until diagnosis and the diagnostic stage of micosis fungoides (MF). No statistical association was observed between the time to diagnosis and the stage of Primary cutaneous follicular center lymphoma and Primary cutaneous marginal zone lymphoma. **Conclusions:** The diagnostic delay is more than 4 years for MF and approximately 3 years for LCPZM/LCPCF. In spite of this, in this group of indolent lymphomas the diagnosis is usually made in the early stages.

Key words: Primary cutaneous lymphoma. Cutaneous T-cell lymphoma. Cutaneous B-cell lymphoma. Diagnostic delay.

Correspondencia:

*Susana Medina-Montalvo

E-mail: susana.medina@salud.madrid.org

Fecha de recepción: 25-10-2020

Fecha de aceptación: 16-02-2021

DOI: 10.24875/MCUT.20000153

Disponible en internet: 13-05-2021

Med Cutan Iber Lat Am. 2021;49(1):1-9

www.MedicinaCutaneaILA.com

0210-5187/© 2021 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los linfomas cutáneos son linfomas no Hodgkin derivados de las células T o B y, en menor medida, linfocitos citolíticos. Después del tracto gastrointestinal, la piel es el segundo órgano más afectado por esta anomalía. Se definen como linfomas cutáneos primarios (LCP) cuando no poseen afectación extracutánea en el momento del diagnóstico. Su pronóstico es, en general, mejor que el de sus equivalentes sistémicos o ganglionares, e influyen no sólo el tipo de linfoma sino también el estadio en el que se encuentran.

Se calcula una incidencia aproximada de 0.5-1 / 100,000 casos/año, de los cuales la gran mayoría es de la estirpe T (75%-80%). Las manifestaciones clínicas y la evolución de los linfomas cutáneos primarios son diversas y heterogéneas, por lo que su diagnóstico puede demorarse y ello modifica de modo negativo el pronóstico¹⁻⁵.

La clasificación, controvertida y en constante cambio durante años, tiene en cuenta las características clínicas, histopatológicas, inmunofenotípicas y genéticas, con pronósticos y tratamientos específicos para cada linfoma³⁻⁹. Esta clasificación la han consensuado la Organización Mundial de la Salud (WHO) y la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), incluida además en la clasificación de los linfomas sistémicos (Tabla 1)¹. Puede consultarse la estadificación TNM para la micosis fungoide (MF)/síndrome de Sézary (SS) en la Tabla 2 y la de otros linfomas distintos del MF/SS en la Tabla 3.

Objetivos

El objetivo principal del trabajo es conocer el tiempo que transcurre desde la aparición de los primeros síntomas cutáneos hasta la confirmación del diagnóstico de los linfomas cutáneos.

De forma secundaria se analiza la posible relación de esta dilación con los diferentes tipos de linfomas, la localización, la edad y el género del paciente, así como el estadio al momento del diagnóstico y su evolución.

Métodos

Estudio observacional descriptivo de corte transversal retrospectivo. Criterios de inclusión: edad ≥ 18 años, diagnóstico de linfoma cutáneo primario y pacientes con seguimiento actual o previo en la consulta de linfomas cutáneos del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Príncipe de Asturias (HUPA).

Tabla 1. Clasificación de los linfomas cutáneos primarios (WHO-EORT)

<p>Linfomas cutáneos de células T</p> <p>– Micosis fungoide</p>
<p>Variantes de la micosis fungoide:</p> <p>– Micosis fungoide foliculotropa</p> <p>– Reticulosis pagetoide</p> <p>– Cutis laxa granulomatosa</p> <p>– Síndrome de Sézary</p> <p>– Leucemia/linfoma de células T del adulto</p> <p>– Enfermedades linfoproliferativas cutáneas primarias CD30+:</p> <p>– Linfoma anaplásico macrocítico CD30+</p> <p>– Papulosis linfomatoide</p> <p>– Linfoma de células T subcutáneo tipo paniculitis</p> <p>– Linfoma de células T cutáneo primario periférico, subtipos raros</p> <p>– Linfoma cutáneo primario de células T γ/δ</p> <p>– Linfoma cutáneo primario de células T epidermotropo CD8+ (provisional)</p> <p>– Enfermedad linfoproliferativa cutánea primaria de células T CD4+ pequeña/mediana (provisional)</p> <p>– Linfoma cutáneo primario de células T CD8+ acral (provisional)</p> <p>– Linfoma cutáneo primario de células T, no especificado</p> <p>– Linfoma de células NK/T extranodal, tipo nasal</p> <p>– Infección crónica activa por VEB</p>
<p>Linfomas cutáneos de células B</p> <p>– Linfoma cutáneo primario de la zona marginal</p> <p>– Linfoma cutáneo primario centrofolicular</p> <p>– Linfoma cutáneo primario difuso macrocítico, tipo pierna</p> <p>– Úlcera mucocutánea VEB positiva (provisional)</p> <p>– Linfoma de célula B grande intravascular</p>

Los datos se han obtenido de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con linfoma cutáneo primario en seguimiento por el Servicio de Dermatología del HUPA. La selección de los pacientes engloba el período comprendido entre abril de 2010 y septiembre de 2018.

El análisis estadístico se ha realizado con el programa estadístico *IBM SPSS Statistics*. Para el análisis descriptivo de la muestra a estudiar, las variables cualitativas se han descrito mediante sus frecuencias relativas y absolutas y su intervalo de confianza al 95%. Las variables cuantitativas se describen con la media y la desviación estándar para las variables continuas (o mediana y rango intercuartílico en los casos en que la dispersión de los valores de dichas variables continuas es grande). En cuanto al análisis univariado, la relación entre variables categóricas se realiza con ji cuadrada con corrección de Yates o método exacto de Fisher cuando sea preciso. Para las variables cuantitativas, tanto independientes como dependientes de dos grupos, se usó T de Student correspondiente; en caso de haber más de dos grupos se recurrió a ANOVA. Las variables continuas se analizaron mediante la prueba de Mann-Whitney.

Tabla 2. Clasificación TNM para micosis fungoide y síndrome de Sézary

T: Piel				
– T1. Placas, pápulas o parches eczematosos que abarcan < 10% de la superficie corporal. Puede subclasificarse en T1a (parches) o T1b (placa con o sin parches).				
– T2. Placas, pápulas o parches eczematosos que abarcan ≥ 10% de la superficie corporal. Puede subclasificarse en T2a (parches) o T2b (placa con o sin parches).				
– T3. Uno o más tumores (≥1 cm diámetro).				
– T4. Eritrodermia ≥ 80% superficie corporal				
N: Ganglios linfáticos				
– N0. Ausencia de adenopatías periféricas clínicamente anormales. No requieren biopsia.				
– N1. Adenopatías periféricas clínicamente anormales. Histopatología Dutch 1 o NCI LN0-2.				
N1a si no se identifica monoclonalidad.				
N1b si hay monoclonalidad.				
– N2. Adenopatías periféricas clínicamente anormales. Histopatología Dutch 2 o NCI LN3.				
N2a si no se identifica monoclonalidad.				
N2b si hay monoclonalidad.				
– N3. Adenopatías periféricas clínicamente anormales. Histopatología Dutch 3-4 o NCI LN4, con o sin monoclonalidad.				
– Nx. Adenopatías periféricas clínicamente anormales sin confirmación histopatológica.				
M: Órganos internos				
– M0. Ausencia de diseminación visceral.				
– M1. Diseminación visceral. Requiere confirmación histológica y consignar viscera infiltrada.				
B: Sangre periférica				
– B0. Ausencia de enfermedad significativa en sangre periférica, ≤5% de los linfocitos en sangre periférica es atípico (células de Sézary).				
B0a si no se identifica monoclonalidad.				
B0b si hay monoclonalidad.				
– B1. Baja carga tumoral, >5% de los linfocitos en sangre periférica es atípico (células de Sézary) pero no cumple criterios para B2.				
B1a si no se identifica monoclonalidad.				
B1b si hay monoclonalidad				
– B2. Alta carga tumoral, ≥100 células de Sézary por μ L junto con clonalidad.				
Estadio				
IA	T ₁	N ₀	M ₀	B _{0,1}
IB	T ₂	N ₀	M ₀	B _{0,1}
IIA	T _{1,2}	N _{1,2}	M ₀	B _{0,1}
IIB	T ₃	N ₀₋₂	M ₀	B _{0,1}
IIIA	T ₄	N ₀₋₂	M ₀	B ₀
IIIB	T ₄	N ₀₋₂	M ₀	B ₁
IV1	T ₁₋₄	N ₀₋₂	M ₀	B ₂
IV2	T ₁₋₄	N ₃	M ₀	B ₀₋₂
IVB	T ₁₋₄	N ₀₋₃	M ₁	B ₀₋₂

Tabla 3. Clasificación TNM para otros linfomas cutáneos distintos de MF/SS

T: Piel				
– T1. Compromiso cutáneo solitario:				
T1a si lesión solitaria < 5 cm de diámetro.				
T1b si lesión solitaria > 5 cm de diámetro.				
– T2. Compromiso cutáneo regional (lesiones múltiples limitadas a 1 segmento corporal o 2 segmentos corporales continuos):				
T2a en lesiones confinadas a un área circular < 15 cm.				
T2b en lesiones confinadas a un área circular de 15 a 30 cm.				
T2c en lesiones confinadas a un área circular > 30 cm.				
– T3. Compromiso cutáneo generalizado:				
T3a en lesiones múltiples que comprometen 2 zonas contiguas.				
T3b en lesiones múltiples que comprometen más de 3 sitios anatómicos.				
N: Ganglios linfáticos				
– N0. Sin compromiso nodal clínico ni patológico.				
– N1. Compromiso de 1 grupo de nódulos linfáticos periféricos que drena en área lesional.				
– N2. Compromiso de 2 o más grupos de nódulos linfáticos periféricos o compromiso de nodos ajenos a zona de drenaje lesional actual o previa.				
– N3. Compromiso de ganglios linfáticos centrales.				
M: Órganos internos				
– M0. Ausencia de enfermedad linfóide extracutánea.				
– M1. Enfermedad linfóide extracutánea.				

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del HUPA el 7 de febrero de 2019.

Resultados

La serie de este estudio incluyó a 83 pacientes, de los cuales 55 tenían linfomas cutáneos primarios de células T (LCPCT) (66.3%) y 28 linfomas cutáneos primarios de células B (LCPCB) (33.7%). La MF fue el LCP más frecuente (34 pacientes) y representó el 58.2% del total de linfomas y el 70% de los LCPCT. Un solo paciente presentó SS. Las enfermedades linfoproliferativas cutáneas (ELPC) CD30+ (10 pacientes, 8 de ellos diagnosticados con papulosis linfomatoide [PL] y 2 con linfoma cutáneo primario anaplásico [LCPA]) fueron el 20% y la enfermedad linfoproliferativa primaria cutánea de células T pequeña/mediana (ELPCP/M) CD4+ (4 pacientes) el 8.2% del resto de los LCPCT. El linfoma cutáneo primario de la zona marginal (LCPZM) fue el segundo linfoma más frecuente (20 pacientes) y el más común de los LCPCB, para un total de 74% de éstos. Del resto de LCPCB, el linfoma cutáneo primario centrofolicular (LCPCF) (5 pacientes) se identificó en un 18.5% y el linfoma cutáneo primario macrocítico (2 pacientes) en un 7.4% (Fig. 1).

Figura 1. Miosis fungoide. **A:** estadio de parche. **B-C:** estadio de placa. **D:** estadio tumoral. Enfermedades linfoproliferativas cutáneas primarias CD30+. **E:** papulosis linfomatoide. **F:** linfoma anaplásico macrocítico. Linfomas cutáneos primarios de células B. **G:** linfoma cutáneo de la zona marginal. **H:** linfoma cutáneo centrofolicular.

La distribución por géneros fue prácticamente igual, con 41 hombres (49.4%) y 42 mujeres (50.6%). La edad media de los pacientes al diagnóstico de LCP fue de 55.1 años ($\pm$ DS 14.71); la edad mínima fue de 20 y la máxima de 93 años.

En la [Tabla 4](#) se resumen los datos epidemiológicos y TNM al inicio de los LCP de la serie.

Tiempo transcurrido hasta el diagnóstico y estadio al diagnóstico

El tiempo medio transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas hasta el diagnóstico fue de 39.77 meses ($\pm$ DS 96.5); con un tiempo mínimo de 1 mes y máximo de 652 meses. El Servicio de Dermatología estableció la sospecha diagnóstica en el 92.8% de los LCP. No se observó significancia estadística en edad y tiempo transcurrido hasta el diagnóstico en función del género.

En los LCPCT, el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico fue de 42.93 meses ($\pm$ DS 100.57), y fue menor

en los LCPCB con 33.57 meses ($\pm$ DS 89.38). Dentro de los LCPCT, la MF presentó una demora diagnóstica de 53.25 meses ($\pm$ DS 120.74), el SS de 46 meses, la ELPC CD30+ de 11.40 meses ($\pm$ DS 20.45) y la ELPCP/M CD4+ de 6.75 meses ($\pm$ DS 7.63).

La MF se diagnosticó con mayor frecuencia en estadio IA (T1N0M0) (58.8%) frente a IB (T2N0M0) (41.2%). El tiempo medio transcurrido hasta el diagnóstico en el estadio IA fue de 21.85 meses ($\pm$ DS 29.913) y para el IB de 90.86 meses ($\pm$ DS 175.54). No se observó significación estadística entre un menor tiempo transcurrido hasta el diagnóstico y el estadio diagnóstico de MF ($p = 0.09$). Sin embargo, existe una tendencia a encontrar estadios más avanzados (IB) cuanto mayor es el retraso del diagnóstico. La evolución más frecuente de T1N0M0 fue la remisión (40%) y la estabilidad (30%), con avance en un 25% de los casos. En T2N0M0 fueron también más comunes la remisión y la estabilidad de la enfermedad (50% y 42.8%, respectivamente), sólo con un caso de evolución.

Tabla 4. Datos epidemiológicos de los LCP

	LCPCT	TNM al diagnóstico	LCPCB	TNM al diagnóstico
Serie	55 pacientes (66.3%)		28 pacientes (33.7%)	
Sexo	26 hombres (47.3%) 29 mujeres (52.7%)		15 hombres (53.6%) 13 mujeres (46.4%)	
Edad media al diagnóstico	56.31 años		52.82 años	
Tiempo transcurrido hasta diagnóstico	42.93 meses		33.57 meses	
Diagnóstico específico	34 MF (58.2%). Variantes: -1 Reticulosis pagetoide (1.8%) -1 MF foliculotropa (1.8%) 1 SS (1.8%) 10 ELPC CD30+ (18.2%): -8 PL (14.6%) -2 LCPA (3.6%) 4 ELPCP/M CD4+ (7.3%) 6 Otros (10.9%)	19 T1N0M0 (IA) 13 T2N0M0 (IB) 1 T2 N0 M0 (IB) 1 T1 N0 M0 (IA) T4N0M0	5 LCPCF (17.9%) 20 LCPZM (71.4%) 2 LCDCG (7.1%) 1 Otros (3.6%)	2 T1aN0M0 2 T2aN0M0 1 No disponible 9 T1aN0M0 5 T2aN0M0 1 T2bN0M0 1 T2cN0M0 4 T3N0M0

Dentro de los LCPCT se observó una tendencia no significativa de un mayor tiempo transcurrido hasta el diagnóstico en la MF frente a otros tipos de LCPCT ($p = 0.08$).

En cuanto a los LCPCB, el LCPCF tuvo una demora en su diagnóstico de 34 meses ($\pm$ DS 53), el LCPZM de 36.80 meses ($\pm$ DS 103.29) y el LCDCG de 9 meses ($\pm$ DS 7.07).

Los LCPCF y LCPZM se diagnosticaron con más frecuencia en estadio T1, con el T1a el 44% y el T2a el 28%, 1 paciente en T2b y 1 en T2c. Cuatro pacientes se diagnosticaron en T3 (16%). El tiempo medio hasta el diagnóstico de T1a fue de 56.64 meses ($\pm$ DS 137.1) y de T2a de 11.43 meses ($\pm$ DS 11.25).

Características de las lesiones

Los LCPCT afectaron con mayor frecuencia a localizaciones múltiples en comparación con los LCPCB (52.7%; $p = 0.01$). Dentro de los LCPCT, la MF lo hizo en 56.3% y las enfermedades linfoproliferativas cutáneas (ELPC) CD30+ en 60%. En estas últimas, la PL se mostró en el 75% en varias localizaciones mientras que el LCPA se presentó exclusivamente en una localización única.

En los casos en los que se observó una localización predominante, la más frecuente fue el tronco (38.5%); para los LCPCT se reconocieron más a menudo en tórax (38.5%) y miembros (32.3% cada uno) y la cabeza 45.8% para los LCPCB.

Los tipos de lesiones más habituales fueron las placas (31.3%), las pápulas (22.9%) y los nódulos (21.7%).

Hubo diferencia significativa del tiempo diagnóstico en función del tipo de lesión, con un notable retraso diagnóstico en lesiones en parche ($p = 0.04$).

La superficie corporal afectada en el caso de la MF fue <10% en el 60% de los pacientes. El tiempo transcurrido fue menor en los LCPT con mayor superficie corporal afectada (82 meses $\pm$ DS 159.7 vs. 15.7 meses $\pm$ DS 25.1; significancia estadística, $p = 0.03$). Los LCPCT con superficie corporal >10% se acompañaron de un menor retraso diagnóstico ($p = 0.03$). Por su parte, los LCPCT con una menor superficie corporal afectada tuvieron tendencia a una mejor evolución ($p = 0.15$).

En cuanto al número de lesiones de los LCPCB, hubo una ligera mayoría de la presentación como lesión única (59.3%) respecto de las múltiples (40.7%). El LCPCF se observó como lesión única en el 80%. El LCPZM se presentó con la misma frecuencia como lesión única o lesiones múltiples en el momento del diagnóstico. Los pacientes con LCPCB con una única lesión experimentaron una mejor evolución que los enfermos con múltiples lesiones ($p = 0.02$).

Pruebas diagnósticas

En todos los pacientes se efectuó biopsia con estudio inmunohistoquímico. En un 20.5% de los casos se llevó a cabo reordenamiento de TCR y se obtuvieron población clonal y confirmación diagnóstica de LCPCT en todos los realizados (MF en un 64.7%) (Fig. 2).

De las pruebas radiológicas (radiografía de tórax, TAC o ecografía abdominal) sólo se reconoció

Figura 2. Histopatología. **A:** micosis fungoide. **B:** papulosis linfomatoide, linfocitos positivos para CD30. **C:** linfoma anaplásico macrofítico: expresión intensa de la mayor parte de las células de CD30. **D:** linfoma cutáneo primario de la zona marginal: CD20+ y BCL2 positivo. **E:** linfoma cutáneo primario centrofolicular: CD20+, BCL2 negativo y BCL6 positivo.

Tabla 5. Evolución de los LCP

	MF	SS	ELPC CD30+	LPCP/M CD4+	LCPCF	LCPZM	LCDCG
Nº pacientes	34	1	10	4	5	20	2
Evolución	6 RC (18.7%) 8 RP (21.9%) 12 EE (34.4%) 7 P (21.9%) 1 F (3.1%)	F	2 RC (20%) 1 RP (10%) 7 EE (70%)	1 RC (25%) 1 RP (25%) 2 EE (50%)	1 RC (20%) 2 RP (40%) 2 EE (40%)	4 RC (20%) 12 EE (60%) 3 P (15%) 1 F (5%)	2 EE (100%)

RC: remisión completa; RP: remisión parcial; EE: enfermedad estable; P: progresión; F: fallecimiento.

alteración en el 39.8% de los pacientes, pero sin relación específica con la enfermedad.

Ningún paciente con LCPCB tuvo serología positiva para *Borrelia burgdorferi*. La serología para virus de Epstein-Barr (VEB) fue positiva en el caso de un paciente con LCPZM.

En 12 pacientes se realizó estudio de médula ósea (14.5% del total) dada la evolución clínica o alteraciones en la analítica, con resultado negativo en todos los casos. Asimismo, la citometría de flujo fue patológica en los 12 pacientes en los que se efectuó.

Un 22.9% de los pacientes mostró adenopatías a lo largo del periodo de seguimiento, ninguna de ellas patológica.

Tratamiento y evolución

El tratamiento tópico fue el más empleado. Predominó la monoterapia (75.9% de los pacientes) y la corticoterapia fue la más frecuente (59.7%) seguida de la exéresis de las lesiones (16.9%), la radioterapia (9.1%) y los retinoides (6.5%).

En una gran mayoría (47%) se consiguió mantener la enfermedad estable. Se logró la remisión en un 37.3% de los casos, y fue completa en un 20.5% y parcial en el 16.9% restante. Sólo tres pacientes fallecieron (2.4%) a causa de infección cutánea, pulmonar y sepsis, respectivamente. En un 13.3% de los casos se observó avance de la enfermedad. La [Tabla 5](#) muestra la evolución para cada tipo de linfoma.

Discusión

Los linfomas cutáneos primarios son una afección infrecuente con una incidencia de 1 / 100,000 casos al año. De ellos, la gran mayoría corresponde a la estirpe T (75%-80%)². En la serie de los autores se incluyó a 83 pacientes en seguimiento a lo largo de 10 años, aunque algunos de esos pacientes se habían diagnosticado antes, con una población de referencia aproximada de 250,000 habitantes.

El hecho de que se trate de un grupo de procesos raros y con diversas presentaciones clínicas hace pensar en la existencia de demora diagnóstica desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo. El tiempo medio transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas hasta el diagnóstico se aproximó a tres años. En el caso de los LCPCT, el tiempo hasta el diagnóstico fue mayor que en el caso de los LCPCB (3.5 años vs. 2.8 años).

El grupo con mayor demora fue el de la MF, con 4.4 años de media. Este dato es similar al publicado por el Registro Español de Linfomas que se sitúa en 5.4 años^{6,7} y mayor de los tres años de demora en la serie del grupo PROCLIP¹⁰. Podrían considerarse dos causas del retraso diagnóstico. Por un lado, las manifestaciones de los LCP pueden ser poco llamativas, especialmente en procesos como la MF, que muchas veces se presenta con discreto eritema y prurito que mejora en verano, por lo que el paciente no busca atención médica. Por otro lado, estas lesiones son difíciles de diferenciar de otras anomalías como el eccema, incluso para los propios dermatólogos, lo que aumenta el tiempo transcurrido hasta la derivación. Es frecuente que los pacientes se sometan a más de una biopsia hasta determinar el diagnóstico definitivo, debido a patrones inespecíficos en estadios tempranos de la enfermedad¹⁰⁻¹⁵.

De la misma manera en que se ha observado en la serie del Registro Español de Linfomas⁶, la mayoría de los pacientes con MF se diagnosticó en fases tempranas, con afectación exclusivamente cutánea, con lesiones de tipo parche o placa y superficie corporal <10% (IA), correspondientes a estadio T1N0M0 en casi el 60% de los casos. Sin embargo, es importante señalar que existe una tendencia (no estadísticamente significativa probablemente por tratarse de pocos casos) a que los pacientes con mayor demora diagnóstica se diagnostiquen en estadios más avanzados, lo que daría lugar a un peor pronóstico.

En cuanto a los LCPCB, la demora diagnóstica fue menor, de unos 2.8 años. A menudo, la forma de

Abreviaturas

Linfomas cutáneos primarios	LCP
Linfomas cutáneos primarios de células T	LCPCT
Linfomas cutáneos primarios de células B	LCPCB
Micosis fungoide	MF
Síndrome de Sézary	SS
Enfermedad linfoproliferativa primaria cutánea CD30+	ELPC CD30+
Papulosis linfomatoide	PL
Linfoma anaplásico macrocítico CD30+	LCPA
Enfermedad linfoproliferativa primaria cutánea de célula T pequeña/mediana CD4+	LPCP/M CD4+
Linfoma cutáneo primario centrofolicular	LCPCF
Linfoma cutáneo primario de la zona marginal	LCPZM
Linfoma cutáneo macrocítico, tipo pierna	LCDCG

presentación de este grupo de linfomas como pápulas, nódulos y tumores lleva probablemente a los pacientes a buscar atención antes y el diagnóstico se establece en un menor tiempo. En este caso, los LCPCF y LCPZM se diagnosticaron con más frecuencia en estadio T1 (72%), sin que se observara una relación estadística entre el tiempo hasta el diagnóstico y el estadio de LCPCF/LCPZM ($p = 0.4$).

La demora diagnóstica es mayor en los linfomas que tienen una evolución indolente como MF, LCPZM y LCPCF, sin identificar un nexo con estadios más tardíos al diagnóstico. Sin embargo, respecto de los linfomas más agresivos, la demora diagnóstica fue mucho menor, quizá por su forma de presentación clínica más notoria. Su incidencia es mucho más baja, por lo que no fue posible extraer datos estadísticamente significativos, pero es esperable un estadio más avanzado en relación con el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico. Del mismo modo es esperable en los pacientes con MF.

El grupo de LCP más frecuente en la serie de los autores fue el de los LCPCT con el 66.3% de los pacientes, y la MF fue el tipo más frecuente, con 58.2% del total de linfomas y el 70% de los LCPCT, de forma similar a lo publicado tanto en series internacionales¹ como en España⁶. Las ELPC CD30+ fueron los siguientes en frecuencia (18.2%) y la PL fue la más común.

Los LCPCB representaron el 33.7% de los linfomas, y el LCPZM fue el más frecuente (17.9% del total) hasta alcanzar el 74% de este grupo de linfomas. Esto

contrasta con lo publicado en estudios anteriores en los que el LPCCF era el más común¹, pero se halla en concordancia con lo observado en la serie del registro español⁶. En este artículo se explica la tendencia al equilibrio de los dos grupos de linfomas tras el predominio de los LCPCF por el hecho de la baja incidencia de factores etiológicos como la *Borrelia burgdorferi* en España y una mayor capacidad para diagnosticar procesos reactivos que antes se diagnosticaban como LCPCF.

La distribución por géneros fue prácticamente idéntica. La edad media de los pacientes al diagnóstico de LCP fue de 55.13 años ($\pm$ DS 14.71). En el caso de MF se presentó con una frecuencia levemente mayor en hombres (53.1%), a una media de edad de 59 años al diagnóstico^{1,5}. Por su parte, los LCPCB fueron ligeramente más frecuentes en hombres (53.6%), con una media de edad al diagnóstico de 53 años, similar a lo publicado para ambos grupos^{1,5}.

En cuanto a las características clínicas de las lesiones, los LCPCT se presentan con mayor frecuencia en localizaciones múltiples en comparación con los LCPCB (52.7%; $p = 0.01$). El LCPA se presentó en una única localización en todos los pacientes de esta serie^{6,16}.

La localización más común al diagnóstico fue el tórax (21.7%) seguida de extremidades (25.3%) y cabeza (20.5%). La presentación de la MF en áreas no fotoexpuestas se explica por el efecto beneficioso de la exposición solar sobre esta anomalía y coincide con lo publicado en otras series¹¹. De las ELPC CD30+, la PL se localizó en un 87.5% en miembros y de forma generalizada mientras que los LCPA lo hicieron en la cara, como se refleja en otras publicaciones¹. Los LCPCB fueron más frecuentes en cabeza (44%). Los LCPCF se localizaron en su mayor parte en cabeza (80%) y los LCPZM se distribuyeron con un ligero predominio en tórax (38.9%), seguido de cabeza (33.3%) y miembros (27.8%), similar a lo observado en otros estudios^{1,15}.

Las características clínicas de las lesiones coinciden con lo publicado^{1,2}; las placas fueron las más habituales (31.3%), seguido de las pápulas (22.9%) y los nódulos (21.7%), con identificación de una diferencia significativa del tiempo diagnóstico en función del tipo de lesión, y un notable retraso diagnóstico en lesiones en parche-mácula ($p = 0.04$), lo que es consistente con el hecho de que los pacientes con MF fueran el grupo con más demora diagnóstica.

La superficie corporal afectada en el caso de la MF fue <10% de la superficie corporal (60%). Los LCPCT

con superficie corporal >10% se vincularon con un menor retraso diagnóstico ($p = 0.03$).

En cuanto al número de lesiones de los LCPCB, hubo una ligera mayoría de la presentación como lesión única (59.3%). El LCPCF se observó como lesión única en el 80%. El LCPZM se identificó con la misma frecuencia como lesión única o múltiple en el momento del diagnóstico, similar a lo publicado^{1,6,17}. Las pruebas diagnósticas solicitadas se hallan en consonancia con lo recomendado^{15,16,18-20}.

Respecto de los tratamientos empleados, en el caso de la MF la corticoterapia fue el tratamiento tópico más indicado (65.6%), seguida de la fototerapia casi en el 35% de los pacientes, tanto PUVA como UVB-BE.

En cuanto a los LCPCB, en el LCPZM el tratamiento más frecuente fue la exéresis de las lesiones (45%). Seis pacientes con LCPZM se trataron con radioterapia. Estos datos son similares a los notificados por otros grupos^{6,16}. El rituximab intralesional se prescribió en 13 pacientes, todos ellos con LCPCB: 8 LCPZM y 3 LCPCF. El rituximab sistémico se administró en cuatro pacientes con LCPZM. Sólo 1 paciente con LCPZM se trató con quimioterapia por ser muy sintomático y mostrar intolerancia al rituximab intravenoso.

La mayoría de los pacientes de los autores tuvo evolución favorable, con estabilidad en 47% y remisión en 37%, 20% de ellos con remisión completa. Se observó una avance de la enfermedad en 13.3% de los casos, similar a lo informado⁶.

Son limitaciones a considerar el carácter retrospectivo del estudio y centrado de un centro único.

Conclusiones

La demora diagnóstica es >4 años para la micosis fungoide y ~3 años para los LCPZM/LCPCF. A pesar de ello, en este grupo de linfomas indolentes el diagnóstico se determina casi siempre en estadios tempranos. Sin embargo, existe una tendencia a encontrar estadios más avanzados cuanto mayor es el retraso diagnóstico, lo que tendría una repercusión escasa en linfomas de comportamiento indolente como al MF, pero podría ser grave en otros linfomas más agresivos.

El trabajo multidisciplinario, con participación de dermatólogos, hematólogos y patólogos, es fundamental para el adecuado control de estos pacientes.

Financiamiento

Los autores declaran no haber requerido ninguna fuente de financiamiento externa.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133:1703-1714.
2. Fink-Puches R, Zenahlik P, Bäck B, Smolle J, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood*. 2002;99(3):800-5.
3. Slater D. The new World Health Organization - European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas : a practical marriage of two giants. *Br J Dermatol*. 2005;153:874-80.
4. Olsen EA. Evaluation, diagnosis, and staging of cutaneous lymphoma. *Dermatol Clin* [Internet]. 2015;33(4):643-54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2015.06.001>
5. Sutton AM, Hurley MY. Clinical practice guidelines for cutaneous lymphomas. *Mo Med* [Internet]. 2015;112(4):292-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26455060>
6. Peñate Y, Servitje O, Machan S, Fernández-de-Misa R, Estrach MT, Acebo E, et al. The first year of the aevd primary cutaneous lymphoma registry. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2018 Sep;109(7):610-6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001731018301364>
7. Estrach T, Servitje O, Ortiz-Romero PL. AEDV Primary Cutaneous Lymphoma Registry. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2017 Apr;108(3):181-3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001731017301151>
8. Sander CA, Flaig MJ, Jaffe ES. Cutaneous manifestations of lymphoma: A clinical guide based on the WHO classification. *Clin Lymphoma* [Internet]. 2001;2(2):86-100. Available from: <http://dx.doi.org/10.3816/CL-M.2001.n.014>
9. Felcht M, Hillen U, Klemke CD. Diagnostics of primary cutaneous lymphomas. *Hautarzt*. 2017;68(9):696-701.
10. Bervoets A, Twigger R, Sahi H, Weatherhead S, Folkes A, Ranki A, et al. The PROCLIP international registry of early-stage mycosis fungoides identifies substantial diagnostic delay in most patients. *Br J Dermatol*. 2018;1-8.
11. Amorim GM, Niemeyer-Corbellini JP, Quintella DC, Cuzzi T, Ramos-e-Silva M. Clinical and epidemiological profile of patients with early stage mycosis fungoides. *An Bras Dermatol*. 2018;93(4):546-52.
12. Vandergriff T, Nezafati KA, Susa J, Karai L, Sanguinetti A, Hynan LS, et al. Defining early mycosis fungoides: validation of a diagnostic algorithm proposed by the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Cutan Pathol*. 2015;42(5):318-28.
13. Mangold AR, Thompson AK, Davis MD, Saulite I, Cozzio A, Guenova E, et al. Early clinical manifestations of Sézary syndrome: a multicenter retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017;77(4):719-27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.05.036>
14. Chuang SS, Ko YH. Cutaneous nonmycotic T- and natural killer/T-cell lymphomas: diagnostic challenges and dilemmas. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2014;70(4):724-35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.047>
15. Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018;93(11):1427-30.
16. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for cutaneous lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*. 2008;112(5):1600-9.
17. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Resear. *Blood*. 2007;110(2):479-84.
18. Fernández de Misa (Academia Española de Dermatología) R, García Conde (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia) E. Documento de consenso sobre el manejo del tratamiento de los linfomas cutáneos. Vol. 1.
19. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017;77:57-74.
20. Scarisbrick JJ, Hodak E, Bagot M, Stranzénbach R, Stadler R, Ortiz-Romero PL, et al. Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer* [Internet]. 2018;93:47-56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.01.076>