

LINFOMAS CUTANEOS ULCERADOS

DIEZ AÑOS DE EXPERIENCIA

SERGIO G. CARBIA, ADRIAN HOCHMAN, IGNACIO DEI-CAS, CESAR LAGODIN, ASUNTA MELGAR, MIGUEL ALLEVATO, ALBERTO WOSCOFF

Cátedra de Dermatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen Las úlceras cutáneas son una complicación tardía de los linfomas. Indican mal pronóstico pudiendo ser fuente de sepsis. Fueron analizados en forma retrospectiva, entre 1990 y 1999, 12 pacientes con linfomas cutáneos ulcerados entre 59 pacientes con linfoma y compromiso en piel. Las úlceras se caracterizaron en su mayoría por asentar sobre tumores y ser múltiples, necróticas e infectadas. La sepsis fue la causa principal de mortalidad en 10 pacientes y generalmente fueron secundarias a *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. La progresión del linfoma y la neutropenia febril posterior a la administración de quimioterapia fueron factores asociados de mal pronóstico. La sobrevivencia media de los pacientes fallecidos después del inicio de las úlceras fue 6.27 meses. Se destaca la importancia de un adecuado estudio bacteriológico y un precoz tratamiento.

Summary *Ulcerated cutaneous lymphomas. Ten years' experience.* Patients with lymphomas and cutaneous ulcers have a poor prognosis. Commonly the ulcers occur later in the course of lymphomas and may be the source of sepsis. From 59 patients with lymphoma and skin involvement, 12 patients who presented with ulcers were retrospectively analyzed between January 1990 to December 1999. More frequently ulcers were multiple, necrotic, infected and placed on tumors. Sepsis was the main cause of mortality in 10 patients and most cases were secondary to *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. Factors associated with poor prognosis were febrile neutropenia after chemotherapy and generalized involvement by the lymphoma. Mean survival of deceased patients after onset of ulcers was 6.27 months. We emphasize the importance of an appropriate microbiological study and a prompt therapy.

Key words: cutaneous lymphoma, mycosis fungoides, cutaneous ulcer

Los linfomas cutáneos presentan distintas manifestaciones como máculas, placas, tumores y eritrodermia¹. La ulceración ocurre en etapas tardías en los linfomas cutáneos de células T (LCCT)² y rara vez es el signo de presentación^{3, 4}.

Fueron estudiados retrospectivamente en el Hospital de Clínicas José de San Martín, 59 pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo durante un período de 10 años (1990-1999). De ellos 12 presentaron ulceración, en los cuales se analizan la clínica, histopatología, bacteriología e importancia pronóstica de esta complicación.

Material y métodos

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo o sistémico con infiltración en la piel durante el período comprendido entre el 1° de enero de 1990 al 31 de diciembre de 1999 en el Hospital

de Clínicas José de San Martín. Sobre un total de 59 pacientes con linfomas cutáneos, 12 presentaron ulceración en algún momento de su evolución. En ninguno se atribuyeron las ulceraciones a infecciones o al tratamiento comprobándose histológicamente la infiltración linfomatosa en la lesión.

Los datos de cada paciente fueron registrados en una ficha diseñada para tal fin. La historia clínica y examen físico comprendió un registro total de las lesiones cutáneas específicas. La bioquímica incluyó hemograma completo con plaquetas, recuento de células atípicas circulantes, urea, creatinina, hepatograma, ácido úrico y metabolismo fosfo-cálcico.

Se realizaron: punción aspiración y biopsia de médula ósea, estudios por imágenes (radiografía de tórax, tomografía tóraco-abdomino-pelvíana) y estudio histopatológico de las lesiones cutáneas y de adenopatías palpables.

Para la clasificación de los linfomas cutáneos de células T (LCCT) y cutáneos de células B (LCCB) se utilizó la del grupo europeo (EORTC)⁵ adaptándose aquellos linfomas de clasificaciones más antiguas (Kiel y REAL) a esta nueva nomenclatura. Para los linfomas no-Hodgkin ganglionares (LNH) se utilizó la clasificación de la formulación del trabajo del National Cancer Institute (NCI)⁶.

En la estadificación se utilizó el sistema de clasificación análogo al TNM (tumor-ganglio-metástasis) del NCI para los LCCT⁷ y su modificación para los LCCB⁸. La clasificación de Ann Arbor se usó para los LNH⁹. Las biopsias o losanges cutáneos fueron incluidas en parafina y teñidas con hematoxilina-eosina. La inmunohistoquímica (DAKO, Dinamarca[®]) por mé-

Recibido: 2-III-2000

Aceptado: 22-VI-2000

Dirección postal: Dr. Sergio G. Carbia, Aráoz 1083, 1414 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4777-6537 e-mail: scarbia@intramed.net.ar

todo inmunoperoxidasa-avidina-biotina fue realizada para antígeno común leucocitario (CD45), linfocitos B (L26, CD20), linfocitos T (UCHL1, CD45RO), linfocitos activados (Ki-1, CD30) y macrófagos (KP-1, CD68). El reordenamiento monoclonal del receptor antigénico del linfocito T por reacción de cadena a la polimerasa (PCR) fue realizado en piel afectada de 5 pacientes.

Cuando apareció fiebre se hicieron estudios en fresco y cultivos a través de pruebas microbiológicas habituales para gérmenes comunes, micobacterias y hongos (10 pacientes) de material obtenido por escarificado y biopsia de las úlceras. A su vez hubo 2 hemocultivos obtenidos de sitios venosos distintos según técnicas habituales. La sangre fue colocada en frascos con caldo infusión cerebro-corazón (BHI) Britania® y procesados según normas hasta 1994; y desde entonces con frascos y sistema BACT-ALERT® (Organon Tecnica).

Para determinar el número total de pacientes se realizó una búsqueda computarizada de las admisiones hospitalarias en el servicio de Dermatología utilizando las palabras clave linfomas y micosis fungoide. Los datos obtenidos fueron procesados mediante el software Epi Info (CDC, Atlanta, USA) versión 6.04.

Resultados

Sobre el total de 59 pacientes evaluados 12 (20.3%) se ulceraron en algún momento de la evolución de su enfermedad. Clasificados por subgrupos se ulceraron: 7/44 micosis fungoide (15.9%), 1/3 LCCB (33%) y 4/8 LNH (50%). Ningún linfoma de Hodgkin con infiltración cutánea (1 caso) o LCCT no clasificado como micosis fungoide (3 casos) presentó ulceración.

Los linfomas ulcerados fueron clasificados como micosis fungoide (MF), linfoma no-Hodgkin ganglionares con compromiso cutáneo (difuso de células grandes, fenotipo B; difuso mixto de células pequeñas y grandes, fenotipo B; inmunoblástico de células grandes, fenotipo indeterminado y linfoblástico, fenotipo T) y LCCB centrofolicular.

La media [\pm desvío estándar (SD)] de edad al momento del diagnóstico fue 52.6 (\pm 17.7) años (rango: 35 a 95 años) registrándose 8 varones y 4 mujeres (relación 2:1).

La Tabla 1 resume los datos clínicos y la 2 enlista los aislamientos bacteriológicos hallados simultáneamente en las ulceraciones y en sangre periférica.

Las Tablas 3 y 4 sintetizan las complicaciones y causas de fallecimiento.

La sobrevida media posterior al inicio de las úlceras fue de 6.27 (\pm 6.10) meses en 11/12 fallecidos. Se perdió, a los 2 meses de ulcerado, el seguimiento de un paciente.

Discusión

Los linfomas causan habitualmente ulceración cutánea en el estadio tumoral² y rara vez constituyen el signo de presentación de la enfermedad (Tabla 1)^{3,4}.

Las principales características de las úlceras linfomatosas figuran en la Tabla 5. Las úlceras se describen como irregulares, 3 a 5 cm de diámetro, con borde inflamatorio elevado, fondo fibrino-necrótico y pueden exudar material purulento o hemorrágico (Fig. 1 y 2)¹⁰. Dichas características coinciden con nuestra serie (Tabla 1). La mayoría eran múltiples (9/12) y necróticas (8/12). Desarrollaron sobre tumores (8/12), placas (4/12), eritrodermia (3/12), piel normal (2/12), infiltrando una herida quirúrgica (1/12) o sobre distintos tipos de lesiones clínicas en un mismo paciente (3/12). No hubo una localización típica, aunque la mayoría estaba en abdomen (8/12), tórax (6/12) y extremidades (6/12). No se observó afectación de mucosas y 3/12 pacientes presentaron alopecia parcial por infiltración específica en estadio tumoral o eritrodérmico. A veces las úlceras linfomatosas simulan pioderma gangrenoso (Fig. 3)¹¹. En estos casos las úlceras parecen clínicamente pioderma gangrenoso pero la histopatología es de linfoma¹¹, en cambio, el pioderma gangrenoso asociado a desórdenes mieloproliferativos no presenta células atípicas¹².

Histológicamente las lesiones ulceradas son un desafío diagnóstico por presentar hallazgos histológicos

TABLA 1.— Datos clínicos en 12 pacientes con linfoma cutáneo ulcerado (1990-1999)

	n	Edad		Ulceraciones							Estadificación					
		M	R	U	M	SP	TP	DU	TU	N	B	Ila	Ilb	IVa	IVb	SP
Micosis fungoide	7	45	35-55	1	6	1	3x4	60	15	5	6	1	2	3	1	3
LNH	4	59	40-75	1	3	0	4x4	21	4	3	4	0	0	1	3	0
LCCB	1	95	-	1	0	0	4x5	3	1	0	0	0	1	0	0	0
Total	12	52	35-95	3	9	1	3x4	42	10	8	10	1	3	4	4	3

Edad al diagnóstico: M (media) y R (rango); en años

Ulceraciones: U (única), M (múltiple), SP (signo de presentación), TP (tamaño promedio; en cm),

DU (duración de los síntomas antes de la ulceración; en meses), TU (duración entre el diagnóstico de linfoma y la aparición de la úlcera; en meses), N (necrosis), B (bacteriología positiva).

Estadios: Según TNM o Ann Arbor.^{7,8,9} SP determina si hay células circulantes atípicas > 5%



Fig. 1.— Ulcera linfomatosa (MF)

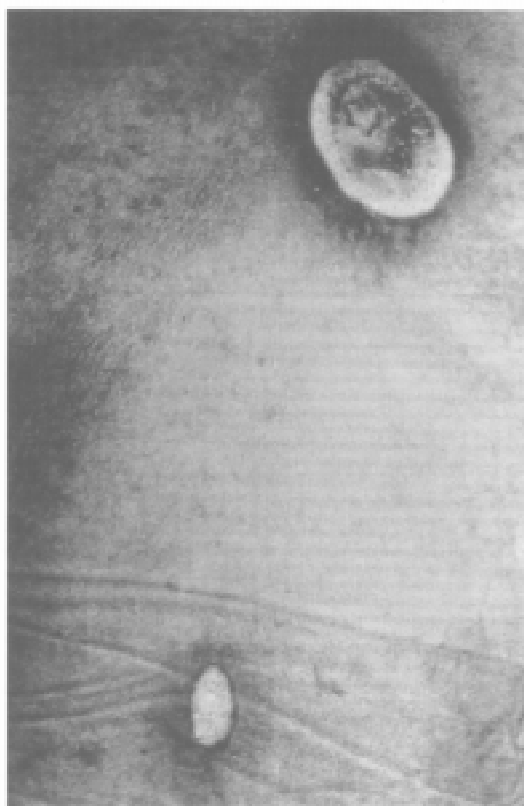


Fig. 3.— Múltiples ulceraciones en el dorso pioderma gangrenoso-similar en un varón con MF.



Fig. 2.— Extensas lesiones ulceronecroticas en piernas en una paciente con LNH.

no concluyentes¹⁰ requiriendo la repetición de biopsias cutáneas o la realización del estudio del receptor antigénico del linfocito T. Esta inespecificidad histopatológica se debe a que la infección bacteriana produce un infiltrado inflamatorio que ocultaría las células linfoides malignas¹⁰, situación que ocurrió en 2 pacientes. Helm y colaboradores observaron estos hallazgos en 8 pacientes¹⁰.

Bacteriológicamente las úlceras estaban infectadas en 10/12 pacientes aislándose 19 microorganismos. Los principales agentes fueron *Staphylococcus aureus* (6/9 metilino resistente) y *Pseudomonas aeruginosa*. Estos datos correlacionan con las series de Helm¹⁰ y Posner¹³ a excepción de una baja detección de *Streptococcus* β -hemolítico (Tabla 2).

Posner reportó que pacientes con LCCT en estadio IV tienen predisposición a la sepsis, detectando en 72% de los casos el sitio localmente infectado¹³. Estos gérmenes serían el origen de la sepsis provocando más del 50% de las muertes por LCCT² siendo la úlcera la puerta de entrada de la infección sistémica¹⁰.

Un dato adicional de nuestro estudio fue la asociación de los hallazgos bacteriológicos de las úlceras con los hemocultivos (70% para *Staphylococcus aureus* y 66% para *Pseudomonas aeruginosa*). Esto explicaría el mal pronóstico de 10 de nuestros pacientes que falle-

TABLA 2.– Frecuencia de organismos cultivados de las úlceras cutáneas linfomatosas y asociación con los hemocultivos

	Pacientes (n: 10)			
	Úlcera + N°	%	Hemo c/úlcera + Pos x 2	Asoc %
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilino resistente)	8	80	6	75
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	30	2	66
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilino sensible)	2	20	1	50
<i>Proteus mirabilis</i>	2	20	0	0
<i>Candida albicans</i>	1	10	0	0
<i>Escherichia coli</i>	1	10	0	0
<i>Streptococcus pyogenes</i> , β hemolítico	1	10	0	0
<i>Acinetobacter</i> sp	1	10	0	0

Úlcera +: Cultivo positivo

Hemo c/úlcera +: Cultivo positivo para el mismo germen en úlcera y hemocultivos

Pos x 2: Hemocultivos positivos x 2 con cultivo positivo en úlcera.

Asoc %: Asociación porcentual de pacientes con hallazgos bacteriológicos locales y en sangre periférica simultáneamente coincidentes.

TABLA 3.– Complicaciones en 12 pacientes con linfomas durante el período de ulceración cutánea

Causas	N°
A. Linfomas no-Hodgkin ganglionares	
Neutropenia febril	4
Tromboembolismo pulmonar	1
Neuropatía periférica	1
Perforación intestinal (infiltración linfomatosa)	1
B. Micosis fungoide	
Neutropenia febril	2
Depresión de médula ósea (pancitopenia)	2
Tromboembolismo pulmonar	1
Trombosis venosa profunda (axilar)	1
Condiloma acuminado	1
Síndrome de lisis tumoral	1
Insuficiencia hepática	1
Púrpura trombocitopénica autoinmune	1

cieron de sepsis a los 9 meses desde la ulceración (media 6.30 ± 6.40 meses).

La sobrevida varía según el tipo de linfoma y su estadio.

Los LNH presentan medias de 6 ½, 2 ½ y 1 ½ años para las categorías de grado bajo, intermedio y alto respectivamente⁶. En nuestra serie de linfomas cutáneos ulcerados presentaron la menor sobrevida (4/4 fallecidos; media 3.30 ± 2.06 meses) porque todos tenían estadio IV y desarrollaron neutropenia febril posterior al tratamiento quimioterápico, una emergencia infectológica de alta mortalidad (Tablas 3 y 4).

Las MF presentan medias que varían de 12 años en etapa de parche a 2-3 años si hay tumores, eritrodermia o

TABLA 4.– Causas de muerte atribuibles en 11 pacientes con linfomas cutáneos ulcerados

Causas	n	LNH	MF	LCCB
Sepsis	10	4	6	-
Progresión del linfoma	6	2	3	1
Tromboembolismo pulmonar	2	1	1	-
Leucemización	1	-	1	-

TABLA 5.– Características relevantes de las úlceras cutáneas linfomatosas

1. Afectan mayores de 50 años
2. Usualmente en tumores
3. Múltiples
4. Necróticas
5. Infectadas
6. Histopatología inespecífica
7. Estadios tardíos
8. Mal pronóstico

compromiso ganglionar¹⁴. En nuestra serie presentaron la mejor sobrevida de los ulcerados (6/7 fallecidos; media 9.69 ± 6.78 meses), habiendo 4/7 pacientes en estadio IV desarrollando 2/7 neutropenia febril pos-quimioterapia presentando 1/2 sepsis y muerte (Tablas 3 y 4).

Los LCCB centrofolicular presentan mejor pronóstico¹⁵; sin embargo nuestra paciente falleció a los 6 meses de la aparición de las úlceras (Tabla 4).

No obstante, la asociación bacteriológica entre las úlceras y los hemocultivos, más la presencia de

neutropenia febril en ciclos quimioterápicos anteriores donde no presentaban ulceración, sugieren la aparición de ulceración por infiltración linfomatosa como signo de mala evolución. Cabe mencionar que Green y colaboradores determinaron a las úlceras como un factor de mal pronóstico independiente del estadio del linfoma¹⁶. La ulceración sería la puerta de entrada de infecciones y la neutropenia facilitaría su diseminación.

La causa de la ulceración cutánea linfomatosa es desconocida y no es característica de un subtipo de linfoma¹⁰. Piepkorn propuso que múltiples fenotipos de linfomas presentan marcado epidermotropismo que provoca la necrosis epidérmica y en consecuencia la ulceración¹⁷. Esto explicaría la alta frecuencia de necrosis que presentan las ulceraciones linfomatosas. En el linfoma angiocéntrico de células T, una variedad de LCCT, se cree que la ulceración se debe a la destrucción de los vasos dérmicos¹⁸ o a vasculitis¹⁹; característica observada aisladamente en la MF^{20, 21}.

En nuestro país hay escasa casuística previa de linfomas cutáneos o micosis fungoide²²⁻²⁴ abarcando la mayor serie 16 pacientes²². En ninguno se valoran las úlceras.

En conclusión, las úlceras linfomatosas se caracterizan por ser habitualmente necróticas y estar infectadas. Predicen un mal pronóstico al ser fuente de sepsis y acortar la sobrevida. Habitualmente aparecen en estadios tardíos, donde la progresión del linfoma y las complicaciones del tratamiento quimioterápico, en especial neutropenia, actúan como factores coadyuvantes de morbimortalidad (Tablas 3 y 4). El conocimiento de su significancia evitará demoras en la realización de estudios microbiológicos que permitirán un precoz y adecuado tratamiento.

Agradecimientos: A Verónica Malah, Myriam Chain, Karina Acuña, Myriam Dahbar, Carlos Carbia y Claudio Carbia por su valiosa colaboración.

Bibliografía

1. Heald PW, Edelson RL. Linfomas cutáneos y trastornos relacionados. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatología en medicina general. 4ta ed. Buenos Aires: Panamericana, 1997, p 1347-69.
2. Lorincz AL. Cutaneous T cell lymphoma (mycosis fungoides). *Lancet* 1996; 347: 871-6.
3. Stringer MD, Melcher D, Stachan CJ. The lower limb as a presenting site of malignant lymphoma. *Ann R Coll Surg Engl* 1987; 69: 8-11.
4. Bulova J, Hassett JM Jr, Sherman L, et al. Cutaneous malignant lymphoma: skin ulcer of lower leg. *N Y State J Med* 1979; 79: 1414-6.
5. Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al. EORTC classification of primary cutaneous lymphomas: a proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997; 90: 354-71.
6. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49: 2112-35.
7. Bunn PA Jr, Lamberg SI. Report of the committee on staging and classification of cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 725-8.
8. Burg G, Kaudewitz P, Klepzig K, et al. Cutaneous B-cell lymphoma. *Dermatol Clin* 1985; 3: 689-704.
9. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1.
10. Helm KF, Su WPD, Muller SA, Kurtin PJ. Malignant lymphoma and leukemia with prominent ulceration: clinicopathologic correlation of 33 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 553-9.
11. Vose JM, Armitage JO, Duggan JD, et al. Pyoderma gangrenosum or cutaneous lymphoma: a difficult clinical diagnosis. *Cutis* 1988; 42: 335-7.
12. Caugham W, Stern R, Haynes H. Neutrophilic dermatosis of myeloproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 751-8.
13. Posner LE, Fossieck BE, Eddy JL, et al. Septicemic complications of the cutaneous T-cell lymphomas. *Am J Med* 1981; 71: 210-6.
14. Heald PW, Shapiro PE, Madison JF, Le Boit PE, Edelson RL. Cutaneous T-cell lymphoma. In: Arndt MD, LeBoit PE, Robinson JK, Wintroub BU. Cutaneous medicine and surgery. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996, p. 1639-59.
15. Burg G, Dummer R, Dommann S. Other cutaneous lymphomas: B-cell lymphoma, non-mycosis fungoides T-cell lymphoma, and adult T-cell lymphoma/leukemia. In: Arndt MD, LeBoit PE, Robinson JK, Wintroub BU. Cutaneous medicine and surgery. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p. 1660-73.
16. Green SB, Byar DP, Lamberg SI. Prognostic variables in mycosis fungoides. *Cancer* 1981; 47: 2671-7.
17. Piepkorn M, Tigelaar RE. The intracutaneous growth of murine lymphomas: epidermal invasion is characteristic of multiple tumor phenotypes. *J Invest Dermatol* 1984; 83: 281-5.
18. Chan JKC, Ng Cs, Ngan KC, et al. Angiocentric T-cell lymphoma of the skin: an aggressive lymphoma distinct from mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 861-76.
19. Thomas R, Vuitch F, Lakhanpal S. Angiocentric T cell lymphoma masquerading as cutaneous vasculitis. *J Rheumatol* 1994; 21: 760-2.
20. Granstein RD, Soter NA, Haynes HA. Necrotizing vasculitis within cutaneous lesions of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 128-33.
21. Goldin D, Rook A. Mycosis fungoides with necrotizing angitis. *Br J Dermatol* 1975; 93 (S): 62-3.
22. Glorio R, Abbruzzese M, Savarin M, et al. Linfomas. Manifestaciones cutáneas. Experiencia en 16 pacientes. *Pren Med Argent* 1995; 82: 915-24.
23. Cabrera HN, Poledore I, Alvarez C, Mion S, García V, Alvarez M. Micosis fungoide. Análisis casuístico. Aspectos particulares. *Rev Arg Derm* 1987; 68: 27-35.
24. Slavutzky I, Fernández Alonso GI, Bengio R, et al. Estudio colaborativo de linfomas cutáneos. *Rev Arg Derm* 1990; 71: 199-208.