



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:

FOTOFÉRESIS EXTRACORPÓREA EN LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS T

Evelyn Andrea Zambrano MD, Paula Enz MD,
David De Luca MD, Ricardo Galimberti MD.

Servicio de Dermatología, Sección de Linfomas cutáneos, Fotoféresis y
Fototerapia.

Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

[paula.enz @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:paula.enz@hospitalitaliano.org.ar)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2014;1:38-43.

Comentario de la revisora Dra. Anita Amalia Rossi. Servicio de Dermatología. Hospital del Niño de La Matanza. Provincia de Buenos Aires. Argentina

Comentario del revisor Dr. Carlos Adolfo Félix Musso. Ex-director del Hospital Municipal de Morón. Provincia de Buenos Aires. Argentina

RESUMEN:

Los linfomas cutáneos primarios son trastornos linfoproliferativos de células T, B o natural killer (NK), que comprometen la piel, sin evidencia de compromiso sistémico al momento del diagnóstico.

Dentro del grupo de linfomas cutáneos primarios de células T (LCCT), se encuentra a la micosis fungoide (MF) como la forma de presentación más frecuente y al síndrome de Sezary como una de las manifestaciones más agresivas.

El tratamiento se define teniendo en cuenta el estadio de la enfermedad y la condición clínica del paciente, siendo la Fotoféresis Extracorpórea de primera elección en los estadios avanzados.

PALABRAS CLAVE: Fotoféresis extracorporea. Linfoma cutáneo. Enfermedad injerto contra huesped

SUMMARY:

Primary cutaneous lymphomas are lymphoproliferative disorders of T, B or natural killer (NK) cells, which involve the skin, with no evidence of systemic involvement at diagnosis moment.

Within the group of primary cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), mycosis fungoides (MF) is the most common form of presentation and Sezary syndrome is one of the most aggressive manifestations.

Its treatment is defined by taking into account the stage of the disease and the patient's clinical condition, being the Extracorporeal Photopheresis the first therapeutic alternative in advanced stages.

KEY WORDS: Extracorporeal photopheresis. Cutaneous lymphoma. Graft versus host disease

INTRODUCCIÓN

Los LCCT son trastornos linfoproliferativos de células T, B o natural killer (NK), que afectan la piel sin existir evidencia de compromiso extracutáneo al momento del diagnóstico.

Se presentan por lo general entre la cuarta y sexta década de la vida, ocupando el segundo lugar entre los linfomas no Hodgkin extranodales.

Dentro del grupo de los LCCT, se destaca como forma de presentación más frecuente a la micosis fungoide (MF) en un 60% de los casos, manifestándose como una dermatosis de evolución lenta e indolente, encontrando también formas de presentación agresivas con eritrodermia y fase leucémica como el síndrome de Sézary, que constituye el 5% de los casos de LCCT^{1,2}.

El diagnóstico se realiza con base a la clínica, la histopatología y la inmunohistoquímica, teniendo en cuenta también el estudio del inmunogenotipo mediante técnicas de biología molecular por PCR.

La elección del tratamiento depende del estadio de la enfermedad y de la condición clínica del paciente, sin existir un tratamiento curativo para esta patología. Teniendo en cuenta este concepto, hay varias opciones terapéuticas, siendo la fotoféresis extracorpórea de primera línea en el síndrome Sézary y de segunda línea en casos micosis fungoide en estadios avanzados que no respondan a otros tratamientos.

La fotoféresis extracorpórea (FEC) o fotoquimioterapia extracorpórea es una terapia inmunomoduladora que combina la leucoféresis con la fototerapia tradicional³.

En 1987 se presenta la primera publicación del uso de FEC en linfomas cutáneos⁴ y en 1988 fue aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de linfoma T cutáneo avanzado.

El tratamiento se realiza con un equipo que realiza un proceso en tres etapas: leucoféresis, fotoactivación con 8-MOP (8-methoxypsoralen) y reinfusión.

Durante la leucoféresis se extrae sangre del paciente, la cual es sometida a centrifugación para obtener un concentrado de leucocitos, a este se le aplica la solución fotosensibilizante de 8MOP a una dosis entre 80 y 90ug, se expone a radiación ultravioleta A (UVA) a razón de 1 a 2 J/Cm² y finalmente se reinfunde al paciente⁵. Este proceso tiene una duración aproximada de 3 a 4 horas.

El mecanismo de acción de la FEC en los LCCT no está totalmente claro, por un lado se plantea que induce apoptosis de linfocitos T por la incorporación del 8-MOP fotoactivado al ADN celular⁶, la cual ocurre aproximadamente 24 horas después del tratamiento; por otro lado se plantea un mecanismo inmunomodulador al favorecer la relación de los linfocitos Th1/Th2⁷.

Se han descrito algunos factores que se consideran predictivos de buena respuesta al tratamiento con FEC⁸⁻⁹:

- Menos de dos años de evolución desde el diagnóstico
- Ausencia de compromiso visceral
- Leucocitosis menor a 20000/mm³
- Presencia de 10 a 20% de células de Sézary circulantes
- Ausencia de adenopatías palpables
- Linfocitos T citotóxicos cerca al rango normal (CD8 mayor 15%)
- Ausencia de quimioterapia intensiva previa
- Enfermedad en estadio placa que no comprometa más del 15% de la superficie corporal.

En los LCCT se realizan dos sesiones (1 ciclo) en días continuos cada 2, 3 o 4 semanas, dependiendo del compromiso de cada paciente; los ciclos se realizan durante 3 a 6 meses, momento en el cual se define la efectividad y continuidad del mismo.

Es un procedimiento bien tolerado y con mínimos efectos adversos, dentro de los cuales pueden aparecer febrícula, hipotensión, y en el caso que el paciente tenga catéter central, infecciones asociadas al mismo. Es importante destacar que durante el tratamiento con FEC la respuesta inmunológica humoral y celular se mantiene normal.

Desde el primer estudio en 1987, se han realizado múltiples publicaciones de FEC como monoterapia o en combinación con otras terapéuticas para el tratamiento del linfoma cutáneo, con tasas de respuesta variables.

El tratamiento puede realizarse solo o combinado con inmunomoduladores. Estos están indicados en pacientes que no responden de manera satisfactoria a la monoterapia con FEC. En 1996 Gottlieb et al hicieron un estudio retrospectivo de 10 años con pacientes que realizaron monoterapia con FEC vs. terapia combinada con interferón alfa, encontrando mejor respuesta en los pacientes que realizaron tratamiento combinado¹⁰. Otras alternativas para uso combinado son el bexarotene, el metotrexate, el acitretin, el baño de electrones y el PUVA, todos estos con respuestas variables.

En 2003 Suchin et al.¹⁰ describen 47 pacientes con linfomas cutáneos en estadios avanzados y síndrome Sézary que realizaron 6 ciclos de FEC, algunos de estos con tratamiento combinado con interferón, ambos grupos presentaron porcentajes similares de respuesta y una supervivencia media de 74 meses en los pacientes que realizaron terapia combinada, frente a 66 que realizaron monoterapia, lo que no mostró una diferencia estadísticamente significativa.

Child et al. en 2004 realizan un estudio comparativo de PUVA y FEC en tratamiento de MF placa estadio inicial IB, quienes además presentaban clonalidad T en sangre periférica, encontrándose mejor respuesta en cuanto al compromiso cutáneo con el PUVA que con la FEC, y ninguno de los dos tratamientos repercutió en los hallazgos en sangre periférica¹².

A través de los años se ha ampliado el uso de FEC en LCCT, utilizándose también en estadios tempranos de micosis fungoide; Talpur R, Demierre MF et al, encontraron buena respuesta clínica y en la calidad de vida en pacientes en estadios tempranos (IA, IB y IIA) que realizaron FEC sola o en combinación con modificadores de la respuesta biológica¹³.

En 2007 Miller et al. revisaron estudios de pacientes en fases tempranas de linfomas cutáneos, observando una tasa de respuesta muy variable (entre el 30 y 80%) en los que realizan monoterapia con FEC, teniendo en cuenta esto y que presenta pocos efectos adversos, podría considerarse como una alternativa terapéutica en estadios temprano, pero deben realizarse más estudios para definir su verdadera efectividad¹⁴. Se debe tener en cuenta que la indicación en estos casos aún es controvertida. En un estudio retrospectivo, Quaglino P, Knobler R et al describen 51 pacientes con linfomas cutáneos eritrodérmicos, de los cuales 39 tenían SS y 12 MF; 13 pacientes recibieron FEC como primera indicación terapéutica después del diagnóstico y en total 27 pacientes (57%) la recibieron como terapia única. Se obtuvo respuesta clínica en 32 de los 51 pacientes (63%), con 16% respuesta completa y 47% respuesta parcial¹⁵.

Siguiendo las últimas guías para el manejo de FEC en LCCT publicadas por Knobler et al² en este año, se considera como indicación de primera línea en:

- Estadios eritrodérmicos IIIA o IIIB (pacientes con B0 o B1).
- Estadio IV A1 (paciente con B2) y con estadio T1, T2 o T4.
- Estadio IV A2 (pacientes con N3) y estadio T4.

Los estadios descritos anteriormente teniendo en cuenta la revisión de estadificación y clasificación de MF y SS según la Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphomas task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC)¹⁶. Ver tabla 1 y 2.

**Tabla 1. ISCL/EORTC
Propuesta para la nueva clasificación de MF y SS (16).
Estadios TNMB**

| PIEL | |
|----------------------------|--|
| T1 | Máculas, pápulas y/o placas que comprometan menos del 10% superficie corporal. Pueden subdividirse en: T1a (sólo máculas) T1b (máculas y/o placas) |
| T2 | Máculas, pápulas y/o placas que comprometan más del 10% superficie corporal. Pueden subdividirse en: T2a (sólo máculas) T2b (placas y/o máculas) |
| T3 | Uno o más tumores (mayores de 1cm de diámetro) |
| T4 | Eritema que comprometa más del 80% de superficie corporal |
| GANGLIOS LINFÁTICOS | |
| NO | Sin cambios clínicos anormales en ganglios linfáticos (GL) periféricos. No requiere biopsia |
| N1 | GL periféricos clínicamente anormales. Con histopatología grado Dutch 1 o NCI LN 0-2 |
| N1a | Sin clonalidad |
| N1b | Con clonalidad |
| N2 | GL periféricos clínicamente anormales. Con histopatología grado Dutch 2 o NCI LN 3 |
| N2a | Sin clonalidad |
| N2b | Con clonalidad |
| N3 | GL periféricos clínicamente anormales. Con histopatología grado Dutch 3-4 o NCI LN 4. Con o sin clonalidad |
| Nx | GL periféricos clínicamente anormales. Sin confirmación histológica |

| | |
|--------------------------|--|
| N3 | GL peritéricos clínicamente anormales. Con histopatología grado Dutch 3-4 o NCI LN 4. Con o sin clonalidad |
| Nx | GL periféricos clínicamente anormales. Sin confirmación histológica |
| ÓRGANOS INTERNOS | |
| M0 | Ausencia de compromiso visceral |
| M1 | Con compromiso visceral. Requiere la confirmación histológica y especificar el órgano comprometido |
| SANGRE PERIFÉRICA | |
| B0 | Sin compromiso significativo en sangre periférica. Menos del 5% de los linfocitos en sangre periférica son atípicos (células Sézary) |
| B0a | Sin clonalidad |
| B0b | Con clonalidad |
| B1 | Escaso compromiso tumoral en sangre periférica. Más del 5% de los linfocitos son atípicos (células Sézary), pero no cumple criterios de B2 |
| B1a | Sin clonalidad |
| B1b | Con clonalidad |
| B2 | Alta carga tumoral. Más de 1000/uL de células de Sézary en sangre periférica. Con clonalidad. |

Tabla 2. ISCL/EORTC Propuesta para la nueva estadificación de MF y SS (16)

| ESTADIO | T | N | M | B |
|---------|-----|-----|---|-----|
| IA | 1 | 0 | 0 | 0,1 |
| IB | 2 | 0 | 0 | 0,1 |
| IIA | 1,2 | 1,2 | 0 | 0,1 |
| IIB | 3 | 0-2 | 0 | 0,1 |
| III | 4 | 0-2 | 0 | 0,1 |
| IIIA | 4 | 0-2 | 0 | 0 |
| IIIB | 4 | 0-2 | 0 | 1 |
| IVA1 | 1_4 | 0-2 | 0 | 2 |
| IVA2 | 1_4 | 3 | 0 | 0-2 |
| IVB | 1_4 | 0-3 | 1 | 0-2 |

En conclusión la FEC es una muy buena opción terapéutica, con buen nivel de tolerancia para pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo de células T en estadios avanzados o pacientes en estadios tempranos recalcitrantes al tratamiento ya sea como monoterapia o como terapia combinada

REFERENCIAS

1. Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 325-60.
2. Knobler R et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014 Jan; 28: 1-37.
3. Pérez Carmona L, Harto Castaño A, Díez Recio E, Jaén Olasolo P. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:459-71.
4. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy; preliminary results. *N Engl J Med.* 1987; 316: 297-303.
5. Knobler RM, Trautinger F, Graninger W, Macheiner W, Gruenewald C, Neumann R, et al. Parenteral administration of 8-methoxypsoralen in photopheresis. *J Am Acad Dermatol.* 1993.

6. Rook AH, Suchin KR, Kao DMF, Yoo EK, Macey WH, DeNardo BJ, et al. Photopheresis: clinical applications and mechanism of action. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 1999; 4:85-90.
7. Di Renzo M, Rubegni P, De Aloe G, Paulesu L, Pasqui AL, Andreassi L, et al. Extracorporeal photochemotherapy restores Th1/Th2 imbalance in patients with early stages cutaneous T-cell lymphoma. *Immunology.* 1997;92:99-103.
8. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U et al. UK Consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft versus host disease. *Br J Dermatol* 2008; 158: 659-678.
9. Knobler R, Jantschitsch C. Extracorporeal photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma. *Transfus Apher Sci* 2003; 28: 81-89.
10. Gottlieb SL, Wolfe JT, Fox FE, DeNardo BJ, et al. Treatment of cutaneous T cell lymphoma with extracorporeal photopheresis monotherapy and in combination with recombinant interferon alpha: a 10 year experience at a single institution. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 35: 946-57.
11. Suchin KR, Cucchiara AJ, Gottlieb SL et al. Treatment of cutaneous T cell lymphoma with combined immunomodulatory therapy: a 14 year experience at a single institution. *Arc Dermatol* 2002; 138: 1054-1060.
12. Child FJ, Mitchell TJ, Whittaker SJ, Scarisbrick JJ, et al. Randomized cross-over study to compare PUVA and extracorporeal photopheresis in the treatment of plaque stage (T2) mycosis fungoides. *Clin Ex Dermatol.* 2004; 29: 231-6.
13. Talpur R, Demierre MF, Geskin L, Baron E, Pugliese S et al. Multicenter photopheresis intervention trial in early stage mycosis fungoides. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011 apr; 11 (2):219-27.
14. Miller JD, Kirkland EB, Santo Domingo D, Scull H, Jekutis B, Dallas M, et al. Review of extracorporeal photopheresis in early-stage (IA, IB and IIA) cutaneous T cell lymphoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007; 23: 163-71.
15. Quaglino P, Knobler R, Fierro MT, et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of erythodermic cutaneous T cell lymphoma: a single center clinical experience with long-term follow-up data and a brief overview of the literature. *Int J Dermatol* 2013; 52: 1308-1318.
16. Olsen E, 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 lymphomas task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 1713-1722.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Paula Enz.

Sección de Linfomas cutáneos, Fotoféresis y Fototerapia. Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires

Argentina [paula.enz @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:paula.enz@hospitalitaliano.org.ar)

Comentario del revisor Dra. Anita Amalia Rossi. Servicio de Dermatología. Hospital del Niño de La Matanza. Provincia de Buenos Aires. Argentina

La Fotoféresis Extracorpórea (FFE) es una forma de leucaféresis modificada, cuyo producto es irradiado con Radiación ultravioleta.

Está indicado para los linfomas T con células atípicas circulantes, la enfermedad Injerto vs. Huésped aguda y crónica y otros rechazos de trasplantes como el de pulmón, corazón y riñón, y enfermedades autoinmunes como la esclerodermia sistémica, la enfermedad de Crohn, el eccema atópico severo, la diabetes tipo I y otras.

Prácticamente no posee efectos adversos y es una buena opción terapéutica de mantenimiento de muchas de esas enfermedades.

Comentario del revisor Dr. Carlos Adolfo Félix Musso. Ex-director del Hospital Municipal de Morón. Provincia de Buenos Aires. Argentina

La Fotoféresis Extracorpórea es un tratamiento disponible en centros especializados en Linfomas cutáneos y Trasplantes de médula ósea y órganos sólidos y está expandiéndose en América Latina con nuevos centros.

Es una indicación de primera elección para el Síndrome de Sezary y de segunda elección para la enfermedad vs. huésped crónica, por lo que cualquier centro especializado que se dedique a tratar estas patologías debería contar con esta tecnología.

Recibido, 1 de abril de 2014.

Publicado, 30 abril de 2014