

## ESTUDIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO

# Transformación de la micosis fungoide/síndrome de Sézary a linfoma de células grandes

**Resumen.**—*Introducción:* la micosis fungoide (MF) y el síndrome de Sézary (SS) son linfomas cutáneos caracterizados por una proliferación de linfocitos T de pequeño o mediano tamaño. Algunos pacientes con MF/ SS desarrollan una transformación a linfoma de células grandes (LCG).

*Objetivo:* estudiar las características clinicopatológicas e inmunohistoquímicas, así como el pronóstico de seis casos de MF/ SS que en un grupo de 50 pacientes con esa enfermedad evolucionaron a LCG.

*Material y métodos:* aceptamos como casos transformados a LCG aquellos en los cuales las células grandes superaban el 25% del infiltrado o formaban nódulos microscópicos.

*Resultados:* la localización inicial del LCG fue en la piel en cuatro casos, manifestándose en forma de tumores cutáneos; los dos casos restantes se presentaron con clínica extracutánea. Los hallazgos anatomopatológicos fueron característicos de LCG. Desde el punto de vista inmunohistoquímico todos los casos expresaron antígenos linfoides de línea T; la inmunotinción con CD30 fue positiva en tres; un porcentaje alto de células tumorales mostraron positividad para el antígeno de proliferación nuclear Ki-67. Todos los pacientes fallecieron en relación directa con su linfoma y la supervivencia mediana desde el diagnóstico de la MF/ SS fue de 8 meses, mientras que fue de 114 meses en los 44 casos restantes.

*Conclusión:* la transformación de la MF/ SS a LCG se asocia a un comportamiento agresivo de la enfermedad, con supervivencia baja.

**Palabras clave:** Micosis fungoide. Síndrome de Sézary. Transformación a linfoma de células grandes. Linfoma de células grandes.

SANTIAGO GÓMEZ DÍEZ\*  
MANUEL FLORENTINO FRESNO  
FORCELLEDO\*\*  
CRISTINA RAYA AGUADO\*  
FRANCISCO VÁZQUEZ LÓPEZ\*  
TOMÁS RODRÍGUEZ VIGIL\*  
MARCOS GONZÁLEZ LÓPEZ\*  
MANUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ PRIETO\*  
NARCISO PÉREZ OLIVA  
\*Servicio de Dermatología.  
\*\*Servicio de Anatomía Patológica.  
Hospital Central de Asturias.  
Universidad de Oviedo.

### Correspondencia

SANTIAGO GÓMEZ DÍEZ. Cardenal Cienfuegos, 2, esc. 3, 2.º A. 33007 Oviedo (Asturias).

Aceptado el 29 de junio de 2001.

## INTRODUCCIÓN

La micosis fungoide (MF) y el síndrome de Sézary (SS) son linfomas cutáneos primarios caracterizados por una proliferación neoplásica de linfocitos T de pequeño o mediano tamaño con núcleo cerebriforme (1). Algunos pacientes con MF/ SS desarrollan a largo plazo de su evolución un cambio en la morfología celular con transformación de las células de pequeño o mediano tamaño en células grandes, de núcleo oval o irregular y nucléolo prominente (2-6). En general se acepta

que cuando estas células grandes constituyen más del 25% del infiltrado, o bien forman nódulos microscópicos, la MF/ SS se ha transformado en linfoma de células grandes (LCG) (3).

La transformación a LCG aparece con una frecuencia variable, dependiendo de los criterios que se utilicen para definirla y de la selección de pacientes, oscilando entre el 8-55% de los casos de MF/ SS (2-6). Con frecuencia se acompaña de una evolución más agresiva de la enfermedad y supervivencia mediana más corta (2, 3, 5).

El mecanismo molecular responsable de la transformación no se conoce, aunque existen evidencias inmunológicas y estudios moleculares basados en el reordenamiento de los receptores antigénicos linfoides que indican que los casos de MF/ SS transformados a LCG tienen un origen clonal común (7, 8).

Presentamos seis casos de MF/ SS transformados a LCG que hemos tenido oportunidad de estudiar en nuestro Servicio.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Criterios de inclusión

Realizamos un estudio retrospectivo de todos los pacientes con el diagnóstico de MF/ SS transformada a LCG. Estos casos correspondían a una revisión de 50 pacientes con MF/ SS vistos en el Servicio de Dermatología del Hospital Central de Asturias (Oviedo) y en la Sección de Dermatología del Hospital Virgen Blanca (León) entre el período de 1985 a 1998. Siguiendo los criterios de Salhany y cols. (3) aceptamos como casos transformados a LCG aquellos en los cuales las células grandes (> cuatro veces el tamaño de un linfocito pequeño) superaban el 25% del infiltrado o formaban nódulos microscópicos.

### Evaluación clínica

En todos los pacientes se realizó una evaluación que incluyó al menos las siguientes exploraciones: exploración cutánea y general completa, hemograma con fórmula y VSG, determinación de células de Sézary en sangre periférica, bioquímica hemática, proteínograma, sistemático y sedimento de orina y radiografía de tórax. En aquellos casos que había adenopatías palpables se hizo biopsia ganglionar. Cuando clínicamente estuvo indicado se realizaron exploraciones complementarias, principalmente TAC toracoabdominal y biopsia de médula ósea. Para la clasificación y estadiaje se utilizó el sistema TNM propuesto por el Grupo Cooperativo de la Micosis Fungoide (9). Bajo el diagnóstico de SS se incluyeron aquellos pacientes con eritrodermia, linfadenopatías periféricas y más de un 10% de células atípicas circulantes de sangre periférica.

### Análisis anatomopatológico e inmunohistoquímico

La valoración de las muestras histológicas e inmunohistoquímicas se realizó por tres observadores de forma independiente. En el estudio anatomopatológico se valoró la presencia de epidermotropismo, número de microabscesos de Pautrier y tipo de infiltrado (liquenoide, parcheado o difuso). El estudio inmunohistoquímico se practicó sobre cortes de parafina y se utilizó la técnica de avidina-biotina peroxidasa complej (10). Los marcadores utilizados para el estudio

inmunohistoquímico fueron: 1) antígenos linfoides de línea T: CD3 (Novocastra, 1:100), CD5 (Novocastra, 1:25), CD43 (Becton Dic, 1:200) y CD45RO (DAKO, 1:500); 2) inmunotinción con el antígeno de activación CD30 (Ki-1) (DAKO, 1:20), y 3) inmunotinción con el antígeno de proliferación Ki-67 (Immunotech, 1:50).

### Análisis estadístico

La supervivencia se calculó en meses desde el momento del diagnóstico hasta el fallecimiento del paciente o su última referencia como dato vivo. Sólo se consideró como evento a la muerte en relación directa con el linfoma. Las curvas de supervivencia se obtuvieron por el método de Kaplan y Meier (11) y se compararon usando el test de *log-rank*. El programa estadístico utilizado fue SPSS 6.0 para Windows.

## RESULTADOS

### Resultados clínicos

En seis de 50 pacientes con MF/ SS (12%) se desarrolló transformación a LCG (tabla I). Todos ellos eran varones y la edad media fue de 61 años (intervalo: 49-77). La localización inicial del LCG fue en la piel en cuatro casos, en los que se manifestó de forma de tumores cutáneos de crecimiento rápido, excrecentes, infiltrados en base, de coloración violácea y superficie lisa o erosiva con escamocrosta superficial (Figs. 1 y 2). Los dos casos restantes se presentaron con clínica extracutánea, uno en forma de adenopatías axilares y otro con un cuadro de dolor abdominal por invasión de la pared gástrica.

La situación clínica y analítica de los pacientes en sus datos más relevantes, cuando se realizó el diagnóstico del LCG, se exponen en la tabla II. Cinco pacientes tenían MF y uno (caso 2) presentaba SS.

### Resultados anatomopatológicos

Los cuatro casos en los cuales el LCG se presentó en forma de tumores cutáneos tenían ciertas caracte-

TABLA I: TRANSFORMACIÓN DE LA MF/SS A LCG

Caso	Edad/sexo	Localización inicial	Supervivencia*
1	49/varón	Piel	15 meses
2	59/varón	Piel	1 mes
3	58/varón	Piel	20 meses
4	77/varón	Piel	7 meses
5	74/varón	Ganglio	13 meses
6	52/varón	Pared gástrica	6 meses

\* Se refiere a la supervivencia desde el diagnóstico del LCG. MF/SS: micosis fungoide/síndrome de Sézary; LCG: linfoma de células grandes.



FIG. 1.—Tumor localizado en cuello, violáceo, excrecente, infiltrado, con escamocostra superficial.



FIG. 2.—Tumor localizado en cara interna de tobillo, de tonalidad violácea y superficie erosiva.

**TABLA II:** CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS DE LOS PACIENTES EN EL MOMENTO DE REALIZARSE EL DIAGNÓSTICO DE LCG

Caso	Estadio TNM	Forma clínica	C. Sézary*	LDH
1	IB	MF placas	No	342 U/l
2	IVA	S. Sézary	41%	547 U/l
3	IIB	MF tumoral	No	173 U/l
4	IIA	MF placas	50%	404 U/l
5	IVA	MF placas	No	531 U/l
6	IIB	MF tumoral	No	255 U/l

\* Porcentaje de células de Sézary en sangre periférica. LDH: enzima láctico deshidrogenasa. Valor normal hasta 450 U/l. MF: micosis fungoide. LCG: linfoma de células grandes.

rísticas morfológicas comunes. Se observaba un infiltrado difuso, de densidad variable, que ocupaba gran parte de la dermis; el infiltrado estaba compuesto predominantemente por linfocitos de tamaño grande, con núcleo irregular y uno o más nucléolos prominentes (Figs. 3 y 4). Entre estas células existía un número variable de linfocitos pequeños o medianos, cerebriformes, dispersos a través del infiltrado. En dos casos se observó una zona de dermis papilar parcialmente respetada (zona Grenz). El epidermotropismo se identificó en tres casos y los microabscesos de Pautrier en uno.

En el caso con transformación en ganglio se apreciaba borramiento y destrucción de la estructura ganglionar, con invasión de una proliferación celular pleomorfa, formada principalmente por linfocitos de tamaño grande, núcleo de aspecto vesiculoso y uno o más nucléolos. Se hallaban también, de manera aislada, linfocitos de tamaño pequeño o mediano con núcleos más hipercromáticos y ocasionalmente eosinófilos y células plasmáticas.

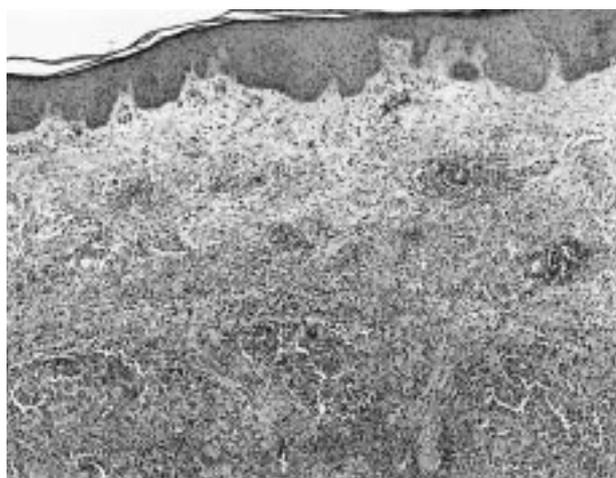


FIG. 3.—Infiltrado en dermis constituido por una proliferación linfoide (H&E, x40).

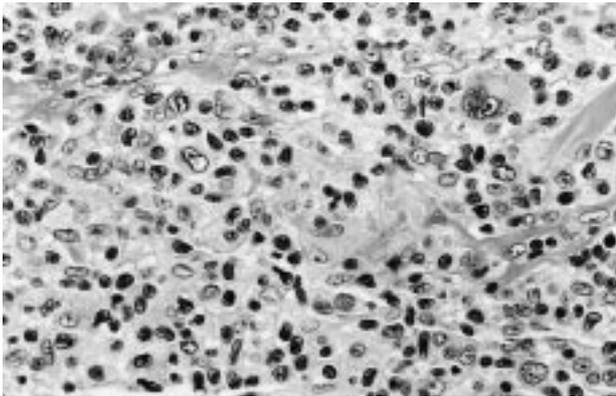


FIG. 4.—Linfocitos de tamaño grande con núcleo vesiculoso y nucléolo prominente. Algunos linfocitos son de pequeño tamaño y núcleo cerebriforme (H&E,  $\times 400$ ).

El estudio anatomopatológico de la pared gástrica en el paciente con transformación visceral mostró, de manera similar a los otros casos, una proliferación neoplásica de linfocitos, predominantemente de tamaño mediano o grande.

#### Resultados inmunohistoquímicos

Todos los casos conservaron, en mayor o menor grado, la expresión de antígenos linfoides de línea T CD3, CD5, CD45 y CD45RO. La inmunotinción con el antígeno de activación CD30 (Ki-1) fue positiva en tres pacientes, mostrando tinción preferentemente de membrana, con refuerzo paranuclear en región golgiana (Fig. 5). Un porcentaje alto ( $> 30\%$ ) de las células tumorales mostraron positividad para el antígeno de proliferación nuclear Ki-67.

#### Evolución y pronóstico

Los seis pacientes fallecieron en relación directa con su linfoma, y la supervivencia desde el diagnóstico del

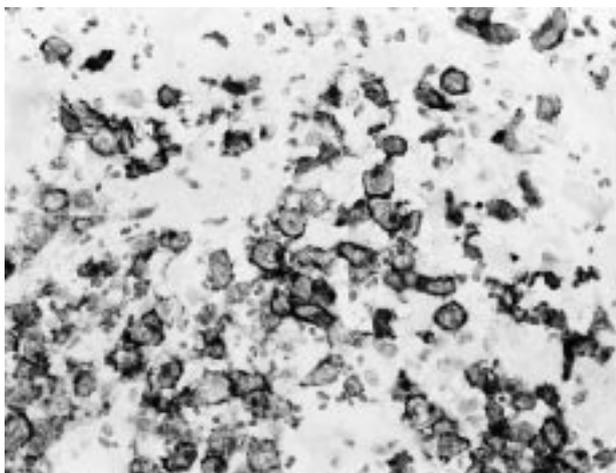


FIG. 5.—Expresión del antígeno CD30 en las células del infiltrado (CD30  $\times 400$ ).

LCG fue baja (entre 1 a 20 meses) (tabla I). La supervivencia mediana desde el diagnóstico de la MF/ SS era de 8 meses (la media de 31 meses). La supervivencia mediana de los pacientes con MF/ SS que no desarrollaron transformación (44 casos) fue de 114 meses y mostró diferencias estadísticamente significativas con respecto a los casos transformados ( $p < 0,001$ ).

#### DISCUSIÓN

La transformación morfológica es un proceso descrito en diversas neoplasias hematológicas y linfoides donde, a menudo, se acompaña de un curso más agresivo de la enfermedad con mala respuesta a los tratamientos (12). En los últimos años han aparecido diversas publicaciones sobre la transformación de la MF/ SS a LCG (2-6, 13-15), estimándose que ésta ocurre con una frecuencia variable dependiendo de los criterios utilizados para definirla y de la selección de pacientes.

Dmitrovsky y cols. (2) usando como criterio la presencia de más de un 50% de células grandes en el infiltrado hallaron transformación a LCG en 12 casos de 150 pacientes con MF/ SS (8%). Posteriormente otros autores como Salhany y cols. (3) y Diamandidou y cols. (5) aceptaron como casos transformados a LCG aquellos en los que las células grandes constituían más del 25% del infiltrado o formaban nódulos microscópicos; de acuerdo a estos nuevos parámetros el porcentaje de casos transformados se elevó hasta el 19-23%. Nosotros, siguiendo estos mismos criterios de Salhany y cols. (3), encontramos transformación a LCG en seis de 50 pacientes con MF/ SS (12%). Las diferencias halladas con el estudio de Cerroni y cols. (4), que obtuvieron un 55% de casos transformados, son debidas a la selección de pacientes de estos autores, ya que sus casos correspondían a linfomas cutáneos en fase tumoral.

En general se ha observado que la transformación a LCG ocurre con mayor frecuencia en los estadios avanzados de la enfermedad (2, 5), y especialmente en la fase tumoral donde alcanza cifras de alrededor del 50% (4, 5, 16). Diamandidou y cols. (5) encontraron que los factores predictivos de transformación eran el estadio avanzado y la presencia de LDH y beta2 microglobulina elevadas. En nuestra serie tres pacientes estaban en estadio avanzado de la enfermedad (dos casos con MF tumoral y uno con SS) y dos pacientes tenían células de Sézary en sangre o LDH elevada; no obstante, consideramos que el número limitado de casos en nuestro grupo dificulta poder extraer conclusiones.

En las distintas publicaciones se ha observado que en la mayoría de los casos la transformación tiene lugar inicialmente en la piel, manifestándose habitualmente en forma de tumores cutáneos (5, 6); no obstante, se han descrito casos con transformación a nivel ganglionar o de otros órganos (2, 3, 5). En dos de nues-

tros casos la transformación fue extracutánea, uno en forma de adenopatías axilares y otro con un cuadro de dolor abdominal por invasión de la pared gástrica.

La histopatología de la MF transformada a LCG se caracteriza por un infiltrado de células grandes, con cromatina vesicular y nucléolo prominente; adicionalmente a estas células es frecuente observar linfocitos pequeños o medianos, de aspecto cerebriforme, que acompañan al infiltrado y que junto al epidermotropismo y, ocasionalmente, microabscesos de Pautrier sirven de ayuda en el diagnóstico diferencial (3). Este infiltrado se dispone habitualmente de manera difusa en la dermis (3, 5). Es frecuente encontrar una zona *Grenz* en el centro del tumor (3). Todos nuestros casos con transformación cutánea presentaron un infiltrado difuso que afectaba a dermis en forma de células grandes, de núcleos irregulares y nucléolos patentes. En tres casos se halló epidermotropismo y en uno un microabsceso de Pautrier.

La inmunohistoquímica de los casos de MF transformada a LCG no difiere mucho de los tumores en las MF no transformadas (4), y no es raro encontrar patrones aberrantes, con ausencia o disminución en la expresión antigénica de uno o más marcadores pan-T, presencia de antígenos de activación y mayor expresión de los antígenos de proliferación (3, 4). Nosotros no hallamos pérdida en la expresión de los marcadores pan-T examinados; tres de nuestros casos eran CD30 positivos y otros tres CD30 negativos, sin que pudiéramos evidenciar diferencias de supervivencia entre ellos.

Stefanato y cols. (17) encontraron expresión del antígeno CD25 (receptor de interleucina 2) en seis de siete casos de MF/SS que posteriormente sufrieron transformación a LCG, sugiriendo que este marcador podría identificar un subgrupo de pacientes con riesgo de sufrir transformación. Recientemente Vergier y cols. (6) recomendaron la realización del marcador CD68 para el diagnóstico de los casos de MF/SS transformados a LCG con la finalidad de diferenciarlos de aquellas MF con abundantes histiocitos o granulomas.

Con frecuencia la transformación a LCG se acompaña de una evolución más agresiva y supervivencias bajas; esto motivó que Braverman (18) sugiriera a la transformación como una forma «acelerada» de la enfermedad o como un estadio más avanzado. Diamandidou y cols. (5) encontraron una supervivencia mediana de 37 meses para los casos transformados, desde el diagnóstico de la MF/SS, frente a los 163 meses de los no transformados ( $p = 0,0029$ ). Salhany y cols. (3) hallaron una supervivencia mediana de 29 meses para los casos transformados frente a los 58 meses en los no transformados ( $p = 0,015$ ); la supervivencia desde la transformación fue de 12 meses, siendo considerablemente más baja (8 meses) para la

extracutánea que para la cutánea (19 meses). La supervivencia mediana en nuestra serie desde el diagnóstico de la MF/SS fue de 8 meses.

Entre los factores asociados con mal pronóstico para los casos transformados a LCG se han incluido la transformación precoz (5), el estadio avanzado (5), la transformación extracutánea inicial (3) y la diseminación extracutánea (6).

En conclusión, nosotros hemos observado que la transformación de la MF/SS a LCG se asocia a un comportamiento agresivo de la enfermedad, con supervivencia media baja.

**Abstract.**—*Background:* mycosis fungoide (MF) and Sézary syndrome (SS) are cutaneous lymphomas characterised by a proliferation of small or medium-sized T cells. Some patients with MF/SS develop a transformation to large-cell lymphoma (LCL).

*Objective:* to study the clinicopathologic and immunohistochemical characteristics, as well as the prognosis of 6 cases of MF/SS that within a group of 50 patients with such a disease, evolved into large-cell transformation.

*Results:* the initial localization of the LCL was in the skin in 4 cases, presenting in the form of skin tumors; the 2 remaining cases presented extracutaneously. The anatomopathologic findings were characteristic of LCL. At an immunohistochemical level, all cases expressed T-cell lymphoid antigens; immunostaining with CD30 was positive in 3; a high percentage of tumoral cells were positive for the nuclear proliferation antigen Ki-67. All the patients died in direct relation to their lymphoma and the median survival from diagnosis of MF/SS was 8 months, whereas it was 114 months in the other 44 patients.

*Conclusion:* large cell transformation in MF/SS is associated to an aggressiveness of the disease, with low survival.

Gómez Díez S, Fresno Forcelledo MF, Raya Aguado C, Vázquez López F, Rodríguez Vigil T, González López M, Rodríguez Prieto MA, Pérez Oliva N. Transformation of mycosis fungoides/Sézary syndrome to large cell lymphoma. *Actas Dermosifiliogr* 2001; 92:391-396.

**Key words:** Mycosis fungoides. Sézary syndrome. Large-cell lymphoma. Transformation into large-cell lymphoma.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Willenze R, Kerl H, Sterry W, y cols. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997;

- 90(1):354-71.
2. Dmitrovsky E, Matthews MJ, Bunn PA, y cols. Cytologic transformation in cutaneous T cell lymphoma: a clinicopathologic entity associated with poor prognosis. *J Clin Oncol* 1987;5:208-15.
  3. Salhany KE, Cousar JB, Greer JP, Casey TT, Fields JP, Collins RD. Transformation of cutaneous T cell lymphoma to large cell lymphoma. A clinicopathologic and immunologic study. *Am J Pathol* 1988;132:265-77.
  4. Cerroni L, Rieger E, Hödl S, Kerl H. Clinicopathologic and immunologic features associated with transformation of mycosis fungoides to large-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16(6):543-52.
  5. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/ Sézary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood* 1998;92(4):1150-9.
  6. Vergier B, Muret A, Beylot-Barry M, y cols. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. *Blood* 2000;95:2212-8.
  7. Wood GS, Hoppe RT, Warnke RA, Sklar J. Evidence that mycosis fungoides (MF) and transformed MF arise from the same T-cell clone. *J Cutan Pathol* 1991;18:397(abstr).
  8. Wolfe JT, Chooback L, Finn DT, Jaworsky C, Rook AH, Lesin SR. Large-cell transformation following detection of minimal residual disease in cutaneous T-cell lymphoma: molecular and *in situ* analysis of a single neoplastic T-cell clone expressing the identical T-cell receptor. *J Clin Oncol* 1995;13:1751-7.
  9. 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.
  10. Hsu SM, Raine L, Farger H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* 1981;29:577-80.
  11. Kaplan GL, Meier P. Nonparametric estimations from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
  12. York JC, Glick AD, Cousar JB, Collins RD. Changes in the appearance of hematopoietic and lymphoid neoplasms: clinical, pathologic and biologic implications. *Human Pathol* 1984;15:11-38.
  13. Greer JP, Salhany KE, Cousar JB, y cols. Clinical features associated with transformation of cerebriform T-cell lymphoma to a large cell process. *Hematol Oncol* 1990;8:215-27.
  14. Lauzurika Pérez E, Romero Aguilera G, López Estebaranz JL, Zarco Olivo C, Iglesias Díez L. Transformación de la micosis fungoide en linfoma inmunoblástico. *Actas Dermosif* 1992;83(4):173-8.
  15. Jaspars LH, Bonnet P, Willenze R, Meijer CJLM. Mycosis fungoides with extracutaneous localization in the breast. *Br J Dermatol* 1996;134:1125-30.
  16. Vonderheid EC, Tam DW, Johnson WC, Van Scott EJ, Wallner PE. Prognostic significance of cytomorphology in the cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer* 1981;47:119-25.
  17. Stefanato CM, Tallini G, Crotty PL. Histologic and immunophenotypic features prior to transformation in patients with transformed cutaneous T-cell lymphoma: is CD25 expresión in skin biopsy samples predictive of large cell transformation in cutaneous T-cell lymphoma? *Am J Dermatopathol* 1998;20(1):1-6.
  18. Braverman IM. Transformation in cutaneous T-cell lymphoma.