



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



HISTORIA Y HUMANIDADES EN DERMATOLOGÍA

Perspectiva histórica de los linfomas cutáneos a través de actas Dermo-Sifiliográficas

R.M. Izu Belloso

Servicio de Dermatología, Hospital de Basurto, Bilbao, España

Recibido el 28 de julio de 2009; aceptado el 18 de noviembre de 2009

Disponible en Internet el 20 de mayo de 2010

PALABRAS CLAVE

Actas Dermo-Sifiliográficas;
Linfoma cutáneo;
Historia

KEYWORDS

Actas Dermo-Sifiliográficas;
Cutaneous lymphoma;
History

Resumen

Repasamos la historia de los linfomas cutáneos a través de los artículos referidos al tema en la revista *Actas Dermo-Sifiliográficas*. Aproximadamente 100 años después de que Alibert describiera el primer paciente con micosis fungoide en 1806, comienzan a aparecer casos sobre el tema en *Actas*. Veremos cómo a lo largo del siglo que lleva publicándose la Revista ha ido cambiando el concepto, la clasificación y el tratamiento de esta enfermedad, que aún hoy en día sigue siendo un reto para el dermatólogo.

© 2009 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Cutaneous Lymphoma in *Actas Dermo-Sifiliográficas*: A Historical Perspective

Abstract

This article reviews the history of cutaneous lymphomas through the articles published on this subject in the journal *Actas Dermo-Sifiliográficas*. Approximately 100 years after Alibert published the first description of a patient with mycosis fungoides in 1806, reports of cutaneous lymphoma cases began to appear in *Actas*. These articles reflect how the definition, classification, and treatment of this disease, which continues to pose a challenge for dermatology, have evolved over the 100-year lifespan of the journal.

© 2009 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Si hacemos una búsqueda bibliográfica en nuestra revista *Actas Dermo-Sifiliográficas*, desde sus comienzos hasta la actualidad, usando como palabra clave «linfoma cutáneo» encontraremos más de 250 artículos sobre el tema. Analizando nuestra búsqueda dos cosas llaman la atención:

en primer lugar es que veremos que muchos de ellos no tienen nada que ver con lo buscado realmente, especialmente en la primera mitad del siglo XX, y en segundo lugar, que el número y la calidad de los artículos aumentan progresivamente a lo largo del tiempo y especialmente a partir de la última década.

Cien años después de que Alibert¹ describiera el primer paciente con micosis fungoides, empezó a publicarse *Actas*.

Correos electrónicos: rizu@ya.com, rizu@aedv.es.

El primer artículo² de nuestra búsqueda está firmado por Covisa JS en 1911 y se titula «Linfoma gomoso sub-maxilar». En realidad se trata de un caso de sífilis y encontraremos varios artículos similares en años posteriores. El mismo Alibert contribuyó a la confusión, ya que en su famoso árbol de las dermatosis incluía en una de sus 12 ramas las dermatosis verolosas, la sífilis y lo que él llamó micosis fungoides, que eran lesiones tumorales que le recordaban a «setas». El término era puramente descriptivo, ya que las infecciones por hongos no se asociaron a las enfermedades humanas hasta finales del siglo XIX. Lo mismo sucedía con la afectación ganglionar por sífilis que se denominaba linfoma gomoso, pero que no tenía nada que ver con los procesos linfoproliferativos. Siguiendo nuestra exploración vemos que el mismo autor, Covisa, publica en 1915 «Un caso de micosis fungoides»³, y aparecen dos artículos más de micosis fungoides en el año 1919^{4,5}. En esa época los autores utilizaron la expresión «micosis fungoides» (el último término en plural, nomenclatura que se utiliza habitualmente en la literatura anglosajona) mientras que en los artículos en castellano utilizamos generalmente micosis fungoide (en singular). Hasta 1942⁶ no aparecen artículos que hablen específicamente de linfomas cutáneos, pero sí los encontramos en nuestra búsqueda por la confusión que existía en la época.

El primer artículo⁷ sobre tratamiento lo firma Gallardo JS: «Observaciones en el tratamiento radioterápico de un caso de micosis fungoide», tratamiento vigente hoy en día para lesiones tumorales localizadas. Un artículo curioso lo firma Gollnick N en 1956⁸ sobre «La micosis fungoides y la vitamina B₁₂». Resulta curioso por el tema y porque se trata de un —suponemos— dermatólogo alemán que un año antes publicaba en la revista *Zeitschrift für Haut und Geschlechtskrankheiten* (revista de las enfermedades de la piel y venéreas) un artículo⁹ sobre las nuevas posibilidades terapéuticas en micosis fungoide. En el año 1961 los jóvenes doctores Vilanova y de Moragas publican un artículo¹⁰ sobre la «Mostaza nitrogenada tópica en micosis fungoide»; lástima que actualmente sea tan difícil disponer de este tratamiento, altamente eficaz, barato y sin apenas efectos secundarios.

En 1965 encontramos publicado¹¹ un artículo chocante: «Micosis fungoide en una hermandad de psoriásicos», firmado por C. Aguilera Maruri. El título atrajo mi atención no sólo porque estaba escrito en el año de mi nacimiento, sino porque pensé que quizás en aquella época existían hermandades de psoriásicos, como una especie de «club» quizás. Pero si uno lee el artículo verá que se trataba de una familia de varios miembros con psoriasis, en la cual uno de ellos presentaba una micosis fungoide (fig. 1). En el artículo se discutía si la psoriasis, al igual que ya se conocía sobre la parapsoriasis, podía ser un precursor de micosis fungoide. En este sentido los insígnis doctores Gómez Orbaneja, Iglesias Díez y Sánchez Yus publican en 1967 un artículo¹² titulado «Micosis fungoide con comienzo clínico de parapsoriasis en placa». Actualmente, y gracias a las técnicas de reordenamiento genético, se ha visto que prácticamente todos los casos que antaño hubiéramos denominado parapsoriasis de grandes placas hoy los incluimos como micosis fungoide.

A partir de los años sesenta comenzaron a poder identificarse los linfocitos T y B, y en esta dirección encontramos dos interesantes trabajos^{13,14} del Dr. Carapeto

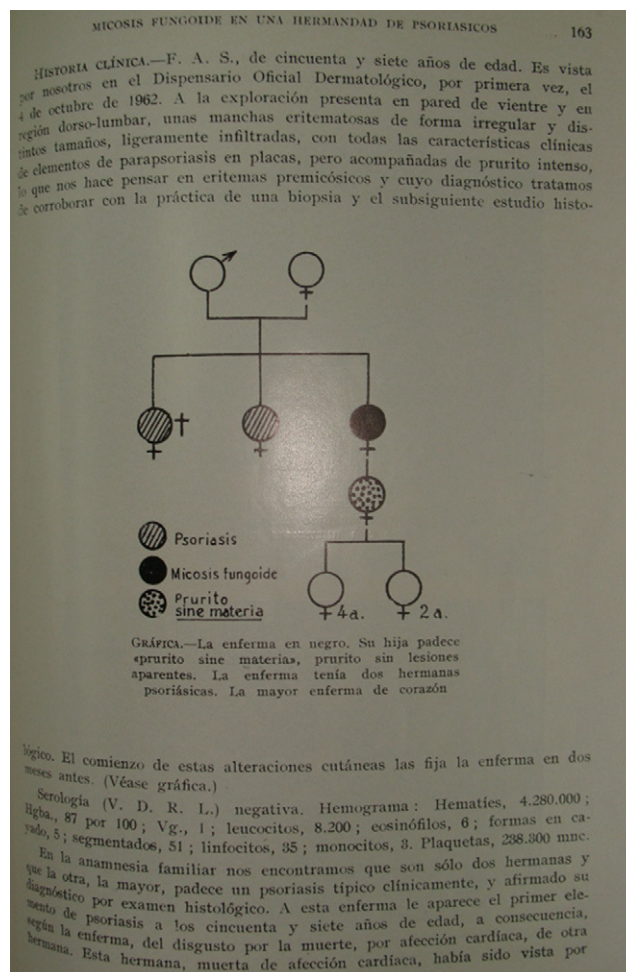


Figura 1 Detalle del árbol genealógico de la «hermandad de psoriasis». Fuente: Aguilera Maruri C¹¹.

en el año 1978: «Distribución de los linfocitos T y B en sangre periférica en algunas formas de linfomas cutáneos» e «Indicación de la naturaleza timo-dependiente de la proliferación celular en siete pacientes de síndrome de Sézary». Fue un año de duro trabajo para nuestro colega, ejemplo de cómo hasta entonces casi siempre la publicación de trabajos se hacía en solitario, en contraste con las actuales en las que trabajamos en equipo, a veces demasiado grandes. En este sentido y casi 40 años después de que Sézary describiera el síndrome que lleva su nombre, el grupo encabezado por el Dr. Sotillo Gago publica «Síndrome de Sézary»¹⁵ y encontramos otra revisión¹⁶ sobre el tema en el año 1978, escrita por los Dres. Crespo, Ramírez y Lendoyro, que ahonda en la clínica y en los rasgos hematológicos y evolutivos de la enfermedad.

A partir de los años ochenta comienzan a aumentar los casos publicados sobre el tema, y en 1987 nos encontramos con un ejemplar de *Actas*¹⁷, que es el libro de resúmenes del XI congreso del CILAD celebrado en Madrid del 17–21 de mayo de 1987. En este congreso, y entre los múltiples simposios celebrados, el Dr. Ledo Pozueta coordinó el simposio titulado «Micosis Fungoide». El programa ya no nos resulta tan lejano y fue desarrollado por un elenco de ponentes de gran calidad (tabla 1). Destaca la presencia de Edelson¹⁸, que fue el primero que introdujo el término de

Tabla 1 Sumario del suplemento de Actas Dermo-Sifiliográficas (Actas Dermosifiliogr. 1987;78 Supl 1). Simposio sobre micosis fungoide dentro del XI Congreso del CILAD-Madrid

Problemas actuales en la micosis fungoide. A. Ledo
Clasificación de los linfomas cutáneos. R.L. Edelson
Inmunohistología de las micosis fungoides utilizando anticuerpos monoclonales. E.A Able y G.S. Wood
Seguimiento a largo plazo de pacientes con micosis fungoide tratados con PUVA. E. Sendagorta, E.A. Able y A. Ledo
Terapia de las micosis fungoides con PUVA. S.A. Muller
Fotoquimioterapia extracorpórea en los LCCT. R.M. Knobler
Nuevas terapias para los linfomas cutáneos de células T. H.H. Roenigk
Puesta al día sobre la terapia tópica con mostaza nitrogenada para las micosis fungoides. E.A. Able, R.T. Hoppe, M.M. Price y D.G. Deneav
Tratamiento del síndrome de Sézary. J.L. Díaz Pérez

«Linfomas cutáneos de células T» en 1970 y que en este congreso, además de presentar la ponencia «Clasificación de los linfomas cutáneos» dentro del simposio, habló también del reordenamiento clonal para el diagnóstico de linfomas cutáneos. Esta técnica tardaría casi una década en instaurarse como rutina en nuestros hospitales, siendo de gran valor para el diagnóstico diferencial y precoz de la enfermedad. También el Dr. Knobler, uno de los impulsores del Grupo de Linfomas Cutáneos dentro de la EORTC, presentó un trabajo sobre la fotoféresis extracorpórea, tratamiento que en las reuniones de dicho grupo sigue siendo motivo de controversia y del que es un firme defensor. El Dr. Díaz Pérez también habló del tratamiento del síndrome de Sézary, tema en el que es un gran experto, con trabajos tan importantes como el que publicó tras su paso por la clínica Mayo en los años setenta¹⁹. El también ha sido uno de los impulsores del grupo de la EORTC, como muestra su participación en la primera clasificación del Grupo de Linfomas Cutáneos de la EORTC publicada en 1997²⁰, así como en la del año 2005²¹. Hasta entonces los linfomas cutáneos se habían incluido de manera parcial en las clasificaciones de los linfomas sistémicos. Al comienzo de los años noventa existían dos clasificaciones de linfomas —la de Kiel de 1974 utilizada primordialmente en Europa y la *Working Formulation* de 1982 usada fundamentalmente en EE.UU.— que fueron revisadas por el Grupo de Estudio Internacional de Linfomas²² y reunificadas en una nueva clasificación conocida como REAL (*Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms*). Esta clasificación era más útil para clasificar los linfomas cutáneos, pero seguía teniendo poca consideración con el comportamiento menos agresivo de los linfomas cutáneos primarios frente a los linfomas ganglionares. Por eso en el año 2001 la Organización Mundial de la Salud (OMS)²³ modificó la clasificación REAL, llegando a otra nueva que ya incluía la mayoría de los linfomas cutáneos. Finalmente en el año 2005 la clasificación de la EORTC y la de la OMS se fusionaron en una, que es con la que trabajamos actualmente²¹.

Volviendo a *Actas*, a partir del año 1990 las publicaciones sobre el tema van aumentando paulatinamente, aunque muchas de ellas deberían cambiar de título utilizando las nuevas clasificaciones. Por ejemplo, el trabajo²⁴ titulado «Linfoma anaplásico de célula grande Ki-1 positivo cutáneo primario. A propósito de un caso» con las nuevas clasificaciones se denominaría: «Linfoma cutáneo anaplásico de célula grande (LCAG)», dentro del grupo de linfomas

cutáneos de células T CD30+. Y así podríamos dedicarnos a retitular muchas de las publicaciones de *Actas* sobre el tema.

En estos años el grupo del Dr. Luis Iglesias, del Hospital 12 de Octubre, pionero en el tema, fue especialmente prolífico, destacando dentro de sus colaboradores al Dr. Ortiz Romero, activo miembro del Grupo Español de Linfomas y actual secretario del grupo de la EORTC, que ya desde su época de residente parece que se aficionó al tema. Entre sus publicaciones destacan, por ejemplo, un estudio de 15 casos²⁵ de papulosis linfomatoide, en el cual ya realizaron técnicas de reordenamiento genético, o un artículo²⁶ sobre la antigua problemática entre linfoma B/pseudolinfoma, término prácticamente en desuso. En cuanto a los aspectos anatomopatológicos cabría destacar un interesante artículo²⁷ de los Dres. Sangüeza y Requena: «Variantes clinicopatológicas de la micosis fungoide».

A finales de esta década, cuando se empieza a formar el germen de lo que actualmente es el Grupo Español de Linfomas Cutáneos, destacaría dos artículos de gran nivel publicados en *Actas* por miembros del grupo sobre aspectos etiopatogénicos: «Estudio de la expresión de la integrina E7 (CD103) y de los antígenos CD54 (ICAM-1) y CD11a (LFA-1) en lesiones precoces y avanzadas de linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide/síndrome de Sézary)»²⁸ y «Etiopatogenia de los linfomas cutáneos de células T (micosis fungoide/síndrome de Sézary)» del Dr. Gómez de la Fuente et al²⁹.

Llegando al siglo XXI, y al final de nuestro viaje, destacaría varios artículos; en primer lugar dos publicaciones «divulgativas»^{30,31} de los Dres. Gallardo y Pujol, expertos en el tema: «Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos de células T primarios» y «Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos de células B primarios». En segundo lugar dos trabajos que ganaron sucesivamente el premio de la Academia Española de Dermatología y Venereología de los años 2002 y 2003, ambos del Hospital 12 de Octubre: «Factores clínicos y analíticos de progresión y supervivencia en linfomas cutáneos de células T (micosis fungoide/síndrome de Sézary)»³² y «Posible implicación de las alteraciones moleculares de la vía del TNF en la tumorigénesis de la micosis fungoide. Descripción de un posible chip de diagnóstico molecular en micosis fungoide»³³. Estos trabajos reflejan el alto nivel de algunos de los actuales miembros del Grupo de Linfomas y que han publicado asiduamente en *Actas*, mientras otros dermatólogos del grupo se han prologado más en otras revistas.

Como colofón al auge de *Actas*, a finales del año de su centenario el grupo del Dr. Sterry, destacado «linfomatólogo» de la Charité de Berlín, publicó un artículo de revisión³⁴ en inglés titulado «*Treatment of cutaneous lymphomas: today and tomorrow*», una puesta al día muy interesante.

Esperemos que en el futuro el Grupo Español de Linfomas Cutáneos siga escribiendo más capítulos de la historia de este tema tan apasionante y cambiante.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Me gustaría dedicar este artículo al Dr. Díaz Pérez, el culpable de mi dedicación a los linfomas cutáneos, mi maestro en Dermatología y codirector de mi tesis doctoral sobre el tema. Espero que disfrute con la lectura de este artículo.

Bibliografía

- Alibert JLM. Tableau de plan fongoide: Description des maladies de la peau observées à l'hôpital St. Louis et exposition des meilleures méthodes suivies pour leur traitement. Paris, France: Barrois L'aîné et Fils; 1806. p. 413–46.
- Covisa JS. Linfoma gomoso sub-maxilar. *Actas Dermosifiliogr.* 1911;4:37.
- Covisa JS. Un caso de micosis fungoides. *Actas Dermosifiliogr.* 1915;7:183–6.
- Sainz de Aja E. Micosis fungoides. *Actas Dermosifiliogr.* 1919;12:7.
- Covisa JS. Micosis fungoide. *Actas Dermosifiliogr.* 1919;12:9.
- Sicilia. Micosis fungoide. *Actas Dermosifiliogr.* 1942;33:361–2.
- Gallardo JS. Observaciones en el tratamiento radioterápico de un caso de micosis fungoide. *Actas Dermosifiliogr.* 1944;36:132–3.
- Gollnick N. La micosis fungoide y la vitamina B12. *Actas Dermosifiliogr.* 1956;47:380–4.
- Gollnick N. New therapeutic possibilities in mycosis fungoides. *Zeitschrift für Haut- und Geschlechtskrankheiten* 1955; 18: 51–3.
- Vilanova X, De Moragas JM. Mostaza nitrogenada tópica en micosis fungoide. *Actas Dermosifiliogr.* 1961;52:253–64.
- Aguilera Maruri C. Micosis fungoide en una hermandad de psoriásicos. *Actas Dermosifiliogr.* 1965;56:161–8.
- Gómez Orbaneja J, Iglesias Díez L, Sánchez Yus E. Micosis fungoide con comienzo clínico de parapsoriasis en placa. *Actas Dermosifiliogr.* 1967;58:277–84.
- Carapeto FJ. Distribución de los linfocitos T y B en sangre periférica en algunas formas e linfomas cutáneos. *Actas Dermosifiliogr.* 1978;69:1–10.
- Carapeto FJ. Indicación de la naturaleza timo-dependiente de la proliferación celular en siete pacientes de síndrome de Sézary. *Actas Dermosifiliogr.* 1978;69:33–40.
- Sotillo Gago I, Ortega Resinas M, Rodríguez Moreno T, Pintado Cros T, Davidson HG. Síndrome de Sézary. *Actas Dermosifiliogr.* 1975;66:305–10.
- Crespo V, Ramírez G, Lendoyro A. Síndrome de Sézary. Aspectos clínicos, hematológicos y evolutivos. *Actas Dermosifiliogr.* 1978;69:197–208.
- Libro de resúmenes del XI congreso del CILAD celebrado en Madrid del 17–21 de mayo de 1987. *Actas Dermosifiliogr.* 1987;78(Supl 1).
- Edelson R. Cutaneous T-cell lymphomas. Perspective. *Ann Intern Med.* 1975;83:548–52.
- Winkelman RK, Buechner SA, Díaz-Pérez JL. Pre-Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10:992–9.
- Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al. 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;90:354–71.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005;105:3768–85.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks P, Chan J, Cleary M, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994;84:1361–92.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editores. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
- Raya Aguado C, Gómez Díez S, Vázquez López F, Rodríguez Vigil T, Sánchez del Río J, Campelo Maze P, et al. Linfoma anaplásico de célula grande Ki-1 positivo cutáneo primario. A propósito de un caso. *Actas Dermosifiliogr.* 1995;86:168–72.
- Sánchez Gómez-Coronado P, Ortiz Romero PL, Ballestina A, Gil Martín R, Iglesias Díez L. Papulosis linfomatoide. Análisis clínico, histológico, inmunohistoquímico y de reordenamiento del gen de la cadena beta del receptor del linfocito T de 15 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 1990;81:323–34.
- Zarco Olivo C, Ortiz de Frutos FJ, Ortiz Romero PL, Gil Martín R, Iglesias Díez L. Valoración sobre la problemática pseudolinfoma-linfoma cutáneo B. Revisión y aportación de un caso. *Actas Dermosifiliogr.* 1991;82:105–12.
- Sanguenza O, Requena L. Variantes clinicopatológicas de la micosis fungoide. *Actas Dermosifiliogr.* 1996;87:3–18.
- Pujol R, Sole J, Miralles J, De Moragas JM. Estudio de la expresión de la integrina E7(CD103) y de los antígenos CD54 (ICAM-1) y CD11a (LFA-1) en lesiones precoces y avanzadas de linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide/síndrome de Sézary). *Actas Dermosifiliogr.* 1998;89:19–28.
- Gómez de la Fuente E, Barrientos Pérez N, Ortiz Romero PL, Álvarez Fernández GJ, Vanaclocha Sebastián F, Iglesias Díez L. Etiopatogenia de los linfomas cutáneos de células T (micosis fungoide/síndrome de Sézary). *Actas Dermosifiliogr.* 2000;91:477–83.
- Gallardo F, Pujol RM. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos de células T primarios. *Actas Dermosifiliogr.* 2004;95:473–90.
- Gallardo F, Pujol RM. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos de células B primarios. *Actas Dermosifiliogr.* 2004;95:537–47.
- Gómez de la Fuente E, Ortiz PL, Vanaclocha F, Rodríguez-Vázquez M, Piris MA, Algara P, et al. Factores clínicos y analíticos de progresión y supervivencia en linfomas cutáneos de células T (micosis fungoide/síndrome de Sézary). *Actas Dermosifiliogr.* 2003;94:356–67.
- Tracey L, Villuendas R, Dotor AM, Spiteri I, García JF, Rodríguez-Peralto JL, et al. Posible implicación de las alteraciones moleculares de la vía del TNF en la tumorigénesis de la micosis fungoide. Descripción de un posible chip de diagnóstico molecular en micosis fungoide. *Actas Dermosifiliogr.* 2004;95:86–96.
- Mestel DS, Beyer M, Steinhoff M, Sterry W. Treatment of cutaneous lymphomas: today and tomorrow. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100(Supl 1):18–32.