

Micosis fungoides

Cristina María Uribe Betancur

Isabel Restrepo Álvarez

RESUMEN

LA MICOSIS fungoides es un linfoma de células T (LCCT) periférico no Hodgkin que se presenta inicialmente en la piel; representa el tipo más frecuente de los linfomas cutáneos T y el 50% de todos los linfomas cutáneos primarios. Se caracteriza por una evolución clínica de tres estadios: máculas, placas y tumores.

Múltiples variantes difieren de la forma clásica y son referidas como formas atípicas de la enfermedad que histológicamente se caracteriza por la proliferación de linfocitos cerebriformes y epidermotropismo.

La elección del tratamiento inicial depende del estadio de la enfermedad, del estado general del paciente y de su edad.

Palabras clave: micosis fungoides, clínica, diagnóstico y tratamiento.

DEFINICIÓN

La micosis fungoides es un linfoma de células T (LCCT) periférico no Hodgkin, el cual se presenta inicialmente en la piel. Su incidencia es de 0.5 - 1 / 100.000 anual. Representa el tipo más frecuente de los linfomas cutáneos T y se caracteriza por una evolución clínica lenta de tres estadios: máculas, placas y tumores.¹

EPIDEMIOLOGÍA

La micosis fungoides (M.F.) se presenta principalmente en adultos entre 40 y 60 años de edad, aunque también hay reportes en niños.

Es más común en la raza negra, menor en los asiáticos y es dos veces más común en hombres que en mujeres.¹

ETIOLOGÍA

La etiología de la micosis fungoides aún no ha sido establecida. Se ha pensado que la enfermedad es causada por la estimulación crónica de un superantígeno, que produce una respuesta inicial inflamatoria en la epidermis y genera la proliferación de células T, donde finalmente hay una inducción de clonas celulares.

Otra hipótesis planteada es la etiología viral, similar a los adultos con leucemia asociada a la infección por el virus linfotrópico humano tipo I. Inicialmente se encontró, por la reacción de cadena de polimerasa, que algunos pacientes eran positivos; sin embargo, en otros estudios realizados en poblaciones europeas y americanas con *southern blot* y transcryptasa reversa no se obtuvo asociación con el virus.²

El virus de Epstein Barr también ha sido propuesto como posible patógeno por su asociación con procesos linfoproliferativos como el linfoma de Burkitt, que puede producir activación y proliferación de linfocitos T en la epidermis, pero esta hipótesis no ha sido comprobada.²

También ha sido considerado el *Stafilococo aureus*, puesto que se han encontrado hemocultivos positivos en pacientes con síndrome de Sézary y con micosis fungoides (M.F.) en placas que progresan a tumores. Se cree que el *Stafilococo aureus* y sus endotoxinas podrían actuar como superantígenos que acelerarían o potenciarían la infiltración linfocítica de la epidermis.³

Cristina María Uribe Betancur. RIII Dermatología. Instituto de Ciencias de la Salud CES. Medellín. Correspondencia: Calle 3 Sur No. 38 - 112. Apto 714. Medellín (Ant.). Tel.: 300 618 9344. uribecm@gmail.com

Isabel Restrepo Álvarez. RIII Dermatología. Instituto de Ciencias de la Salud CES. Medellín.

Micosis fungoides

Se han sugerido factores causales de riesgo ocupacionales. Se cree que aproximadamente el 30% de los pacientes con M.F. en EE.UU. tienen antecedentes de exposición a químicos u otros factores ocupacionales.

A pesar de la gran cantidad de factores asociados aún se desconoce la etiología de la M.F.³

FISIOPATOLOGÍA

El fenómeno principal es la migración de linfocitos T neoplásicos a la epidermis. Las células T expresan el antígeno linfocítico cutáneo, un receptor específico de migración cutánea; este antígeno interactúa con la E-selectina y con I.C.A.M-1, las cuales son expresadas por los queratinocitos cutáneos en respuesta a la estimulación con I.N.F. γ , produciendo así el epidermotropismo. Ese I.N.F. γ es quimiotáctico para los linfocitos CD4+, y su expresión está aumentada por la epidermis de las lesiones de M.F. y en los pacientes con síndrome de Sézary.

Estos pacientes también tienen otras alteraciones inmunológicas como disminución de la inmunidad celular con alteración en las células asesinas naturales y en los linfocitos T citotóxicos, eosinofilia, aumento en los niveles de Ig E e Ig A, y disminución de la respuesta de las células T a los antígenos.⁴

PATOLOGÍA

El diagnóstico de micosis fungoides puede ser realizado con el estudio anatomopatológico de rutina, tinción de H&E, sin el recurso de la inmunotipificación, principalmente en los estadios más avanzados, siendo el reto diagnóstico más difícil en los estadios iniciales.⁵ A través del tiempo diferentes autores han descrito un gran número de criterios para realizar un diagnóstico de M.F. Shapiro y Pinto observaron en los estadios tempranos de micosis fungoides un infiltrado superficial perivascular o intersticial de linfocitos, leve epidermotropismo con mínima espongiosis y linfocitos a lo largo de la capa basal de la epidermis.⁶

Ackerman reportó cuatro parámetros como criterios diagnósticos de micosis fungoides temprana: exocitosis sin espongiosis, linfocitos solitarios alineados a lo largo de la membrana basal, linfocitos epidérmicos más grandes que los linfocitos dérmicos, y fibrosis dérmica papilar con infiltrado liquenoide.⁷

Marco Santucci y colaboradores hallaron en un estudio de 37 casos (24 biopsias de 18 pacientes con M.F. temprana

y 13 biopsias de enfermedades simuladoras de M.F.), que la característica más importante para el diagnóstico de micosis fungoides fue la presencia de linfocitos extremadamente convolutos con un núcleo de tamaño mediano a grande, 7-9 μ m de diámetro, solos o en racimos en la epidermis o dispuestos de forma lineal en la dermis. Ellos concluyeron que la eficacia de un solo criterio histopatológico para el diagnóstico de M.F. temprana es generalmente pobre. Sólo la presencia de células cerebriformes de tamaño mediano a grande en la epidermis o en racimos en la dermis prueba ser una característica altamente confiable de M.F.⁷

Otros parámetros importantes incluyen los microabscesos de Pautrier, el epidermotropismo desproporcionado y los linfocitos epidérmicos más grandes que los dérmicos. Una combinación de criterios histológicos específicos puede ser usada como criterio diagnóstico de micosis fungoides sin necesidad de hacer inmunofenotipificación en la mayoría de los casos.⁸

En la literatura más reciente encontramos que la M.F. en sus estadios iniciales puede simular múltiples dermatosis inflamatorias, psoriasiformes y liquenoides, tanto clínica como histológicamente.⁹

El parámetro histológico más analizado es el epidermotropismo, definido como la presencia de linfocitos tumorales dentro de la epidermis.

El epidermotropismo está representado por linfocitos de núcleo cerebriforme e hiper cromáticos dispuestos en línea en la unión dermoepidérmica o que van hacia capas más altas de la epidermis formando los microabscesos de Pautrier, los cuales se ven en la minoría de los casos, pero si están presentes, es un criterio específico de M.F.¹⁰

Glusac realizó una revisión crítica para evaluar la sensibilidad y la especificidad de los criterios propuestos para el diagnóstico de M.F., y concluyó que hay relativamente pocos criterios específicos, entre ellos, los microabscesos de Pautrier, característica típica de la micosis fungoides, y los linfocitos epidérmicos de mayor tamaño que los linfocitos dérmicos.¹¹

En un estudio coordinado por la Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos se encontró que los microabscesos de Pautrier podían ser un criterio muy específico (87%) pero poco sensible (37%), y que otro criterio de menor especificidad pero más sensible es el epidermotropismo basal moderado, definido como uno a cinco linfocitos basales en un campo 20x, el cual tiene una especificidad del 93% con una sensibilidad del 17% para micosis fungoides temprana.¹²

Santucci y colaboradores encontraron linfocitos con núcleo cerebriformes de medianos a grandes, de 7-9µm diámetro, —que se aproximan al tamaño del núcleo de un queratinocito basal—, en 24 de 24 biopsias de M.F. temprana y sólo en 1 de 13 patologías que imitaban M.F. Concluyeron que la presencia de linfocitos cerebriformes es el indicador más confiable de M.F. temprana.¹³ Otras características importantes para el diagnóstico de M.F. son la presencia de eosinófilos y células plasmáticas y regiones alternantes de paraqueratosis fina con regiones amplias de ortoqueratosis.¹² Es claro que no existe un único criterio para realizar el diagnóstico de M.F. Sin embargo, Smoller y colaboradores encontraron que una exocitosis desproporcionada y moderada, combinada con pocos o solo un linfocito rodeado por el halo en un campo de 20x era 100% específico para M.F.¹¹

INMUNOPATOLOGÍA

La inmunotipificación en los estadios tempranos de la M.F. sigue siendo controversial. Algunos autores aseguran que la pérdida de CD7 ayuda al diagnóstico, mientras otros no encuentran ese criterio suficientemente aceptable.

La célula predominante en la M.F. es el linfocito CD3+, CD4+. Este es el fenotipo de la célula T ayudadora. Una pequeña porción de pacientes con M.F. tiene un infiltrado de linfocitos compuesto de CD3+, CD8+. En pacientes con edad avanzada los marcadores de la superficie de la membrana celular se pueden perder y anular el fenotipo. Esta técnica debe ser interpretada conjuntamente con la clínica y las características patológicas convencionales.^{14,15}

REARREGLO DEL GEN DEL RECEPTOR DE LAS CÉLULAS T

El análisis molecular es útil particularmente en los casos difíciles de linfoma cutáneo de células T (L.C.C.T.) Los estudios moleculares examinan la existencia de una población clonal detectada por la presencia de un rearreglo del gen del receptor de las células T clonales que expresa cuatro cadenas α , β , γ , δ .¹⁶ Este análisis utiliza la reacción en cadena de polimerasa, en tejido fresco y/o fijado en formalina. La detección de una sola banda en la electroforesis confirma la presencia de una población monoclonal, pero la ausencia de la banda no excluye el diagnóstico.

Razones para falsos negativos incluyen un tejido inadecuado, insuficiente D.N.A y una pequeña población de células malignas donde sólo algunas series serían sensibles al ensayo. También se han identificado clonas en el liquen pla-

no, la púrpura pigmentaria, la pitiriasis liquenoide, etc. Los falsos positivos pueden ser del 20% o más y típicamente suceden cuando la reacción en cadena de polimerasa es excesivamente sensible.⁵

Clonalidad y diagnóstico del linfoma cutáneo

Con técnicas de alta sensibilidad hasta un 90% de las biopsias de pacientes con LCCT van a demostrar reordenamiento clonal del receptor de la célula T, incluidas las lesiones precoces.¹⁷ En estadios precoces de M.F. la sensibilidad oscila entre 45-55%, mientras que en estadio en placa ella es de 52% y del 85% en fase tumoral. Se ha descrito que el estatus de clonalidad se mantiene positivo o negativo durante el curso de la enfermedad y que esta clonalidad es idéntica en todas las lesiones cutáneas.^{18,19}

CLÍNICA

La proliferación de células T en la piel produce diferentes patrones. En general inicia como lesiones planas de apariencia benigna como máculas o parches eritematosos asociados a prurito que persisten por años o involucionan espontáneamente.²⁰ La invasión de la epidermis por células T está típicamente asociada con estos cambios cutáneos, principalmente la descamación y el prurito. Las células proliferan y las lesiones se vuelven firmes, con bordes y superficies variados. En diferentes porcentajes de la enfermedad se desarrollan tumores y más tarde eritrodermia.²¹

VARIANTES DE M.F.

Clásica

Las lesiones tempranas de micosis fungoides usualmente se presentan como pequeños parches eritematosos, pruriginosos, localizados en el tronco, los senos y las caderas; pueden mostrar atrofia y descamación y semejar varias dermatosis inflamatorias como eczema crónico, parapsoriasis, tiña corporis y dermatitis atópica, entre otras (Figura 1).

A medida que la enfermedad progresa las lesiones son más obvias y persisten como placas eritematosas que comprometen el tronco, la cabeza, el cuello y las extremidades, son altamente pruriginosas.³ Usualmente toma años para que una lesión en parche o placa progrese hacia tumor, el cual puede ulcerarse (Figura 2).

Micosis fungoides



Figura 1. Micosis Fungoides clásica



Figura 2. Micosis Fungoides en estadio tumoral

Sólo una pequeña porción desarrolla eventualmente un compromiso sistémico generalizado.¹

M.F. hipopigmentada

Es la forma más frecuente en jóvenes de piel oscura, aunque también puede ser observada en pacientes de piel clara. Clínicamente se presenta como parches hipopigmentados levemente descamativos y pruriginosos de bordes irregulares (Figura 3).



Figura 3. Micosis Fungoides hipopigmentada

Los diagnósticos diferenciales se deben realizar con la pitiriasis versicolor, la pitiriasis alba, el vitiligo, la lepra, la sarcoidosis y la hipo-pigmentación residual.

Los cambios clínicos parecen resultar de una disminución en la transferencia de melanosomas a los queratinocitos y de una degeneración de los melanocitos.

M.F. como púrpura pigmentaria

Estos pacientes presentan lesiones persistentes de púrpura pigmentaria con parches violáceos mayores de 4 cm. En el examen histológico hay un infiltrado liquenoide compuesto principalmente por linfocitos cerebriformes acompañados de un gran número de macrófagos, eritrocitos extravasados y algunos histiocitos.¹⁹ Los linfocitos invaden la epidermis haciendo una línea sobre la basal; la mayoría de las células son CD4+ y algunas expresan CD8+.²⁰

M.F. granulomatosa y piel laxa granulomatosa

La M.F. granulomatosa clínicamente se caracteriza por una pápula o nódulo. La reacción granulomatosa puede adoptar tres patrones de reacción: un patrón sarcoidal, un patrón como granuloma anular y un patrón granulomatoso con múltiples células gigantes multinucleadas.

Alrededor del 40% de los pacientes muestran un curso agresivo de la enfermedad, con un compromiso extracutáneo rápido que los lleva a la muerte en los primeros cinco años después de la instauración de la enfermedad.

La piel laxa granulomatosa se caracteriza por un desarrollo lento de abultamiento e infiltración de piel atrófica en áreas flexurales, principalmente en las axilas y la ingle, con cambios poiquilodérmicos. Histológicamente presenta células gigantes multinucleadas, que contienen de 20 a 30 núcleos dispuestos en forma de corona; algunas de estas células engolfan las células linfoides, fenómeno conocido como emperipolesis, y fibras elásticas, elastofagocitosis.

La M.F. piel laxa granulomatosa difiere de la M.F. granulomatosa en la clínica, puesto que la primera se caracteriza principalmente por la presencia de piel atrófica y cambios poiquilodérmicos, e histológicamente por células gigantes multinucleadas con núcleos dispuestos en forma de corona, más atípicos y abundantes.^{1,20}

M.F. unilesional y reticulosis pagetoide (Woringer Kolopp, WK)

La M.F. unilesional se caracteriza por la presencia de una sola área de compromiso menor a un 5% de la superficie corporal. Las lesiones se encuentran en los senos, las axilas y las caderas.²¹

Los pacientes con M.F. unilesional muestran una excelente respuesta a la quimioterapia tópica o a la radiación.

El WK típicamente se manifiesta como una placa solitaria de crecimiento lento, principalmente en localización acral y con un curso indolente.

La forma diseminada de la reticulosis pagetoide, enfermedad de Ketrón-Goodman, es ahora reconocida como un linfoma de células T citotóxico epidermotrópico CD8+.²²

M.F. folicular

Esta ha sido descrita en la literatura con el nombre de M.F. foliculotrópica, M.F. pilotrópica, M.F. foliculocéntrica y M.F. asociada a mucinosis folicular. Son pápulas folicula-

res, acneiformes, con formación de tapones como comedones y quistes epidermoides que se unen para conformar placas o tumores con áreas alopecicas en la cara, el cuello y el tronco superior.

La M.F. folicular muestra un comportamiento más agresivo y de peor pronóstico que la clásica micosis fungoides.

Algunos pacientes pueden desarrollar descarga de material mucinoso por los orificios foliculares.^{2,23,24,25}

La M.F. folicular debe ser diferenciada de la mucinosis folicular idiopática, la cual usualmente afecta a pacientes jóvenes y como regla general se encuentra en ella una lesión solitaria, de curso benigno.³

M.F. siringotrópica

Hay un tropismo de linfocitos neoplásicos hacia las glándulas ecrinas tanto en el ducto como en la porción secretora. Clínicamente el paciente presenta placas, parches y pápulas rojo-café, levemente infiltradas y descamativas. No hay sitios de predilección y frecuentemente se observa la pérdida del pelo en las zonas afectadas. Una tercera parte de los pacientes presenta anhidrosis.²⁶

M.F. eritrodérmica

Denota una condición en la cual la eritrodermia ocurre secundariamente en pacientes con características clínicas típicas de M.F. Estos pacientes no tienen células atípicas en su sangre y las adenopatías son menos prominentes.²⁶

M.F. ampollosa

Se presenta en pacientes ancianos y no tiene predilección por el género. Se manifiesta por ampollas tensas y flácidas de base eritematosa. El tronco y las extremidades son los sitios de mayor predilección. Las ampollas flácidas pueden mostrar signo de Nikolsky positivo y pueden estar en varias localizaciones: subcorneal, intraepidérmica y subepidérmica. La inmunofluorescencia directa e indirecta es negativa.²⁶

M.F. poiquilodérmica

Pacientes con características de M.F. clásica pueden desarrollar lesiones poiquilodérmicas caracterizadas por hipo e hiperpigmentación, xerosis, atrofia y telangiectasias (poiquilodermia atrófica vascular). Estas lesiones se desarrollan lentamente en los sitios de parches preexistentes, usualmente donde la ropa roza con la piel.²⁶

M.F. hiperpigmentada

Esta variante se caracteriza por hiperpigmentación macular difusa, la cual recuerda la dermatosis cenicienta; no se asocia con poiquiloderma atrófica vascular ni fenómeno de regresión en las lesiones preexistentes. Abundante melanina se encuentra en la capa basal y focalmente en la capa espinosa. Estudios ultraestructurales han demostrado la presencia de gránulos de melanina en los linfocitos neoplásicos, macrófagos, queratinocitos y células de Langerhans de la epidermis.²⁶

M.F. palmoplantar

El compromiso de palmas y plantas ocurre en cualquier momento en el curso de la M.F. Un subtipo de pacientes se presentan con lesiones limitadas a las palmas y las plantas. Variaciones clínicas incluyen parches hiperqueratóticos, placas hiperpigmentadas, anulares, psoriasiformes, ulceración, pústulas, lesiones dishidroticas y vesiculares, así como también distrofia ungueal.

M.F. hiperqueratósica y verrucosa

Placas verrucosas en los miembros inferiores, la cara y el tronco que pueden acompañar o no lesiones clásicas de M.F. o hay compromiso de palmas y plantas.

M.F. vegetante y papilomatosa

Comienza en regiones flexurales como la axila y la ingle, el cuello, las mamas, principalmente en el pezón y la areola. Puede recordar la acantosis nigricans o la queratosis seborreica, dependiendo de su configuración, tamaño y color. Histológicamente hay papilomatosis con marcada acantosis y un infiltrado de linfocitos atípicos en banda o difusos.²⁶

M.F. pustular

Erupción de pústulas que pueden limitarse a la región palmoplantar o generalizarse. Histológicamente hay espacios intraepidérmicos llenos de una mezcla de linfocitos atípicos, neutrófilos y eosinófilos.

M.F. ictiosiforme

Raro subtipo. Representa el 1.8% de los casos de M.F. Se presenta como lesiones en forma de grandes escamas acompañadas de lesiones comedónicas y pápulas foliculares queratósicas, las cuales comprometen principalmente los miembros inferiores, aunque pueden generalizarse. El

prurito es prominente y las excoriaciones son comunes. Los retinoides orales acompañados de PUVA han mostrado ser el tratamiento más efectivo para este subtipo de M.F.²⁶

Síndrome de Sézary (S.S)

El síndrome de Sézary es una variante leucémica de la M.F, que ocurre aproximadamente en el 5% de todos los casos de M.F.^{3,4} Para la E.O.R.T.C. el síndrome de Sézary se compone de la triada eritrodermia, linfadenopatía generalizada y presencia de células de Sézary en la piel, sangre periférica y nódulos linfáticos; además, se prefiere la demostración de células T clonales y una expansión de CD4 + en sangre periférica como criterio, más que un conteo absoluto de al menos 1×10^9 / L de células de Sézary. Aunque no hay un consenso acerca del número de células de Sézary requeridas para definir el síndrome, se acepta un conteo de más de 1×10^9 / L, o mayor del 5%, o un estudio de rearreglo genético positivo con una relación CD4 / CD8 elevada.²⁷

Otros criterios adicionales según el fenotipo celular son el aumento de células CD3 o CD4, CD4/CD8 mayor de 10 (citometría de flujo), aumento de células CD4+, CD7-, fenotipo aberrante con pérdida de CD2,^{3,4,5} coexpresión CD4/CD8, linfocitosis, células de Sézary de gran tamaño (mayores de 14 micras). Clínicamente el diagnóstico se establece con al menos tres de los cinco signos asociado a la eritrodermia: linfadenopatía, compromiso palmoplantar, linfedema y ectropión.⁴

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de M.F. se enfoca en tres puntos primordiales: los hallazgos clínicos, las características histopatológicas y las características inmunofenotípicas.

No existe una guía explícita para el estudio de estos pacientes, pero debe hacerse por medio de una historia clínica completa y un examen físico detallado donde se evalúen la extensión de las lesiones (T), adenopatías (N), hepatoesplenomegalia (M), y al paciente se le debe interrogar por síntomas B (pérdida de peso mayor de 10%, fiebre mayor de 38 grados centígrados por más de tres días y sudoración nocturna). El diagnóstico debe complementarse con hemoleucograma completo y su diferencial, idealmente realizado por citometría de flujo; calcio, fósforo, ácido úrico, pruebas de función hepática y renal. También debe solicitarse una tomografía axial computarizada de tórax (TAC), abdomen y pelvis. De no ser posible, rayos X de tórax y

Micosis fungoides

ecografía de abdomen. Y, según el paciente, considerar los anticuerpos contra VIH, HTLV, borrelia, EBV y citomegalovirus. Sólo por medio de criterios histológicos y clínicos se diagnostican del 50% al 75% de los linfomas cutáneos. Si se asocian criterios inmunohistoquímicos y genéticos se puede llegar al 80%, restando un 5% - 10% de linfomas que no pueden clasificarse correctamente.²⁹

Diagnóstico de extensión

La extensión extracutánea en LCCT está en relación con el tipo de lesión y la superficie cutánea afectada, de forma que es muy rara en pacientes con lesiones maculares o placas poco extensas, poco frecuente en placas generalizadas (8%), y en pacientes con lesiones tumorales o eritrodermia generalizada (30-42%).²⁹

En estadios más avanzados, con enfermedad tumoral, eritrodérmica y/o con ganglios palpables, o en formas atípicas agresivas, es necesario aumentar la sensibilidad de las pruebas de imagen mediante la práctica del TAC o tomografía por emisión de positrones (TEP).³⁰

Estudios de ganglios linfáticos

La valoración clínica, histológica y genética de la afección ganglionar tiene repercusiones pronósticas y terapéuticas. Originalmente se indicaba la necesidad de practicar biopsia en todos los pacientes con LCCT, independientemente de que tuvieran o no adenopatías palpables. Actualmente sólo se realiza biopsia por aspiración con aguja fina donde hay ganglios palpables o visibles mediante TAC. Habitualmente el análisis histológico de un sólo ganglio se utiliza para el estadiaje. Estudios recientes han demostrado que la valoración de más de un ganglio puede modificar el estadiaje, por lo que se recomienda esta forma de estadiaje ganglionar.³¹

Estudio de médula ósea

La médula ósea puede estar afectada en el 2-14% de pacientes con LCCT en estadios avanzados. Martí y colaboradores evaluaron la utilidad de la biopsia de médula ósea e hígado de pacientes con LCCT y establecieron que, a pesar de haber encontrado compromiso medular en un caso con enfermedad T1, no se puede recomendar la biopsia de médula ósea en todos los pacientes con LCCT. Incluso la existencia de afección sanguínea no es un factor asociado a todos los casos de la lesión de médula ósea (MO), habiéndose descrito en otros estudios compromiso de médula ósea tan solo en el 10% de los casos con afección sangui-

nea. Por lo tanto, parece recomendable reservar el aspirado y la biopsia de médula ósea para aquellos pacientes con LCCT en estadios avanzados (T3-4), afección ganglionar, células de Sézary circulantes, linfomas citotóxicos (CD8+, CD56+) y ante la presencia de criterios de mal pronóstico.^{32,33}

TRATAMIENTO

La mayoría de los autores involucrados en el desarrollo de terapéuticas específicas para el linfoma cutáneo coinciden en que no existe actualmente un tratamiento curativo para esta patología, lo que unido al curso "benigno" de la mayor parte de los casos y a los efectos secundarios y costos de algunas de estas modalidades terapéuticas nos obligan a ser selectivos a la hora de optar por una u otra de ellas.

Se deben instaurar los tratamientos de forma escalonada, iniciando con medidas de mejor perfil de seguridad y utilizando aquellos tratamientos más complejos sólo en caso de resistencia o enfermedad generalizada. Por ejemplo la quimioterapia y los modificadores de la respuesta biológica, deben reservarse para estadios avanzados o en enfermedad resistente.^{32,34,35,36}

Los pacientes con enfermedad limitada a la piel y localizada representan en la clínica el mayor grupo de pacientes con M.F. En ellos los esfuerzos deben ir dirigidos hacia una mejora de la calidad de vida.

Usualmente el tratamiento de elección inicial son los esteroides tópicos o intralesionales, psoralenos con ultravioleta A (P.U.V.A) o U.V.B. Como segunda línea de terapia están la mostaza nitrogenada y los retinoides sistémicos. Para lesiones localizadas, particularmente si son placas gruesas o tumores, la radioterapia local puede ser muy efectiva. Los rayos de electrones corporales totales usualmente se reservan para pacientes con compromiso extenso de la piel en los cuales han fallado terapias anteriores.

Como es una condición incurable el tratamiento se dirige al control sintomático y cosmético con terapia sistémica que incluye el Interferón- α , la quimioterapia sola o múltiple, la fotoféresis y nuevos agentes como la Interleuquina -12, la diftioxina denileuquina, el bexaroteno y el metotrexate.

La elección del tratamiento inicial para la M.F. dependerá de la condición general, la edad del paciente y la progresión de la enfermedad.³

ESTEROIDES, EMOLIENTES, ANTIBIÓTICOS

Los esteroides tópicos de mediana a alta potencia se utilizan de forma intermitente y efectiva en aquellos pacientes con M.F. en un estado limitado de parches o placa.¹⁵ Ellos han mostrado respuestas completas de hasta el 63%, globales del 94% en pacientes en estadio de parches. En estadios avanzados tienen un papel coadyuvante de otras terapias.^{37,38} El mayor beneficio de los corticoides tópicos se obtiene en lesiones localizadas y escasamente en lesiones infiltradas y tumorales.^{37,38,39} Entre los efectos adversos se describen la aparición de equimosis, dermatitis de contacto, atrofia y estrías y una escasa posibilidad de supresión adrenal. Los corticoides no sólo constituyen la primera línea de tratamiento en la enfermedad localizada sino que deben considerarse como coadyuvantes de cualquier estadio clínico.^{32,33}

Para mantener la protección cutánea se deben emplear emolientes a base de glicerina en el tratamiento de cualquier estadio del LCCT.

MOSTAZA NITROGENADA

La mostaza nitrogenada tópica puede ser utilizada disuelta en agua o como una preparación a base de aceite, aplicándola en la superficie corporal una o dos veces a la semana,³ respetando áreas intertriginosas, cara y genitales por el alto riesgo de irritación. Las respuestas máximas se obtienen habitualmente entre 3 a 6 meses, y el tiempo necesario para un aclaramiento es mayor con la pomada (6-12 meses) que con la solución.⁴⁰

El mayor inconveniente de la mostaza nitrogenada es que origina en un alto porcentaje dermatitis de contacto. Este efecto adverso es más común con el uso de fórmulas acuosas que con los vehículos grasos.^{37,39,41}

En cuanto a la carcinogénesis cutánea secundaria al uso de mostaza nitrogenada, la incidencia de cáncer no melanoma en pacientes con tratamiento prolongado es del 11%. Por tanto, es necesario controlar la posible aparición de tumores cutáneos en pacientes en tratamiento con mostaza nitrogenada.^{37,39}

CARMUSTINA

Se trata de una nitrosurea que ha proporcionado respuestas completas del 86% en T1, 48% en T2 y hasta un 21% en T4, con un tiempo medio para obtener respuesta

completa de 11,5 semanas. La aparición de eritema, telangiectasias permanentes y el desarrollo de mielosupresión hasta en un 10% de pacientes limita el uso de este agente citotóxico tópico. Puede utilizarse en forma de solución alcohólica (2mg/ml) o en forma de pomada al 20% ó 40%.^{42,43}

BEXAROTENO GEL

La forma tópica del primer retinoide para el tratamiento del LCCT ha sido evaluada en diferentes ensayos clínicos, con respuestas completas de hasta el 28% en estadios IA-IIA. La tolerancia del gel de bexaroteno al 1% es similar a la de otros retinoides y produce irritación local en el 70% de los pacientes tratados.⁴⁴

IMIQUIMOD

El imiquimod es un potente estimulador de la respuesta celular Th-1 con producción de interferón alfa, gamma e IL-12. Aumenta la actividad de células NK, la expresión de FNT-alfa y la presentación de antígenos por parte de las células de Langerhans; además, exhibe una actividad antitumoral prominente. Por la inhibición de las células clonales Th-2 y porque induce la estimulación de una respuesta citotóxica tumor-específica, el imiquimod puede ser una efectiva forma de tratamiento tópico para el LCCT.^{45,46} Existe un reporte anecdótico de un caso en el que la aplicación de imiquimod al 5% en lesiones de LCCT en estadio IA dio lugar a remisión completa del cuadro después de cuatro meses de tratamiento, sin recaída luego de diez meses de seguimiento.⁴⁵

FOTOTERAPIA

La fototerapia, en cualquiera de sus modalidades, se considera de primera línea en el tratamiento en estadios precoces del LCCT. Incluso los baños de sol, que el paciente puede tomar siguiendo los consejos del especialista, son eficaces en micosis fungoides maculares, y por ello son recomendables en áreas geográficas soleadas.

La radiación ultravioleta, por la apoptosis de células T que induce, es una modalidad efectiva y bien tolerada en estadios precoces, ya sea en monoterapia o combinada con otras modalidades.²

Radiación ultravioleta B (UVB)

El uso de UVB (280-320nm) se está extendiendo por la comodidad de que no requiere administrar psoralenos y por

unas tasas de respuestas similares a la fotoquimioterapia con UVA. En estadio I, la aplicación de UVB ha conseguido hasta un 74% de respuesta completa, con períodos de remisión que llegan hasta los 51 meses (22-51 meses) y necesitan cinco meses de tiempo medio para lograr la remisión. Estas respuestas son más evidentes en enfermedad en parches, ya que el UVB no penetra lo suficiente para conseguir aclarar lesiones con infiltración más profunda. Existe una correlación entre el fototipo y la respuesta a UVB, de forma que los pacientes con piel clara responden mejor que los fototipos más altos. Daño solar agudo, cataratas, lesión corneal, fotoenvejecimiento y aumento del riesgo de cáncer de piel son efectos adversos reconocidos.^{47,48}

UVB-Banda estrecha (UVB-BE)

Una reciente modalidad dentro de la fototerapia con UVB la representa la UVB de banda estrecha (311nm), con la que se han conseguido respuestas completas en el 75% de pacientes en estadio en parches. En este caso la respuesta no depende del fenotipo del paciente, pero igual que con el uso de UVB se puede originar eritema, prurito y fotoenvejecimiento.^{37,48,49,50}

Luz ultravioleta A más psoraleno (PUVA)

La utilización de UVA más psoraleno ha demostrado mejores resultados, con mayor efectividad que UVB, y por tanto debe ser la primera elección cuando se necesita fototerapia intensiva en pacientes con linfoma cutáneo en estadio precoz. La utilización de PUVA consigue respuestas completas en 74% a 90% de pacientes según series, con respuestas globales del 95% y períodos libres de enfermedad habitualmente largos (hasta 43 meses). Estas tasas se presentan en su mayoría en pacientes con enfermedad IA-IIA, con pobres respuestas en enfermedad tumoral, eritodérmica y síndrome de Sézary (SS), lo que se añade a la mala tolerancia de este tratamiento en pacientes eritodérmicos y con SS.

A pesar de conseguir prolongados períodos libres de enfermedad, las tasas de recidiva con terapia PUVA son considerables, hasta el 31% en estadio IA, por lo que se precisan habitualmente pautas de mantenimiento con sesiones cada 2-4 semanas. Problemas comunes de la ingesta de psoraleno son la elevación de transaminasas, los trastornos gastrointestinales y los conocidos efectos de la fotoquimioterapia a corto y largo plazos, eritema solar, daño corneal, cataratas, dermatitis fotoalérgica, fotoenvejecimiento y aumento del riesgo de cáncer de piel.^{37,51, 52}

El monitoreo histológico de la enfermedad muestra que algunos linfocitos T atípicos persisten en las partes profundas de la dermis, lo que indica que se requiere el mantenimiento de la terapia para que la lesión no recurra.

Fotoféresis extracorpórea (FEC)

Se trata de una modificación de la terapia PUVA técnicamente más compleja, y consiste en la exposición extracorpórea de las células monucleadas circulantes a UVA después de la ingestión de 8-MOP. La FEC representa el tratamiento de elección en LCCT eritodérmico y SS en aquellos centros donde la técnica está disponible, con respuestas globales de hasta el 80% y respuestas completas entre el 14% y el 26% según series. Estas remisiones se pueden observar a partir de los 6-12 meses de tratamiento.^{33,53,54,55,56,57}

Una FEC efectiva precisa de un sistema inmune competente, por lo que deben evitarse pautas de quimioterapia previas al tratamiento con FEC.^{53,57}

MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA

Interferón

El interferón- α (IFN- α) es el agente modificador de la respuesta biológica de uso más generalizado en el tratamiento del LCCT, por sus efectos antiproliferativos, citotóxicos e inmunomoduladores.^{37,58}

El IFN- α ha demostrado mayor beneficio en enfermedad limitada a la piel, con respuestas completas del 50-62% en estadio I, 45% en estadio II y del 8-16% en estadios III y IV, por lo que a pesar de ser uno de los tratamientos más activos en el LCCT, en monoterapia es poco eficaz en enfermedad avanzada. La duración media de la respuesta es habitualmente corta, alrededor de seis meses. Como tratamiento intralesional ha conseguido el aclaramiento de las lesiones en el 83% de los casos.^{59,60}

Las pautas habituales de IFN- α en el tratamiento del LCCT comprenden la administración de 1,5 a 20 millones de unidades internacionales (UI) tres veces por semana.⁵⁹ También se utiliza combinado con PUVA. Se comentará más adelante en la terapia combinada. Frecuentemente se presentan efectos adversos como un síndrome pseudogripal con fiebre, escalofríos, mialgias y malestar general después de cada administración subcutánea. Se han descrito también otros efectos secundarios tales como fatiga, anorexia, diarrea, leucopenia, efluvio telógeno, trombocitopenia, he-

Micosis fungoides

patitis, confusión y cambios en el estatus mental. Aparece disfunción tiroidea en el 6% de los pacientes, siendo más frecuente el hipotiroidismo que el hipertiroidismo.^{61,62}

Bexaroteno

Aprobado por la FDA en 1999 como tratamiento de pacientes con LCCT resistentes al menos a un tratamiento sistémico previo.^{37,63} Es un retinoide sintético con acción selectiva sobre receptores intracelulares X (RXR), que tiene un efecto más específico sobre los mecanismos de apoptosis que los receptores de retinoides – R, siendo este mecanismo responsable de parte de su acción.

Su dosis óptima es de 300mg/m²/día, con lo que se han conseguido tasas de respuesta global del 54% en pacientes con enfermedad precoz y del 45% en estadios avanzados. El bexaroteno ha demostrado ser beneficioso en todos los estadios de M.F., tanto en monoterapia como combinado con otras modalidades, e incluso como tratamiento de mantenimiento después de otros tratamientos sistémicos.^{64,65}

Entre los efectos secundarios el más frecuente es la alteración de los lípidos en la sangre, apareciendo hipertrigliceridemia en el 79%-83% de los pacientes e hipercolesterolemia en el 22%-62%. Le sigue en importancia y frecuencia el desarrollo de hipotiroidismo central y neutropenia.^{66,67} No obstante una adecuada monitorización evita complicaciones mayores en casi todos los casos. Por tratarse de efectos dosisdependientes podemos controlar su aparición comenzando el tratamiento con dosis bajas, 75mg-150mg/día, e incrementarlas según la respuesta clínica y/o la aparición de efectos adversos.⁶⁶

Denileukin diftitox (Ontak)

Denileukin diftitox es una proteína de fusión recombinante que actúa sobre el receptor de IL-2 de las células T. La molécula combina un dominio de unión al receptor de IL-2 con toxina diftérica. La unión al receptor de IL-2 da lugar a la inhibición de la síntesis proteica mediada por la porción diftérica.⁶⁷

La dosis habitual consiste en la administración intravenosa de 9-18ug/kg/día durante cinco días consecutivos, repitiendo el ciclo cada tres semanas en pacientes con enfermedad refractaria y con presencia de CD25 (receptor de IL-2). Un estudio en fase III describe respuestas parciales del 20% y completas del 10% en pacientes con estadios IB-IV, sin diferencias significativas entre las dos dosis probadas (9 - 18ug/kg/día).⁶⁸ No obstante, a dosis de 18ug/kg/día de-

nileukin diftitox ha demostrado especial efectividad en pacientes con enfermedad tumoral (IIB) y estadios más avanzados (>IIB), con respuestas del 50% y 38% respectivamente y con importante mejoría de la calidad de vida.^{68,69}

Como efectos adversos aparecen efluvio telógeno crónico, edema, hipoalbuminemia e hipotensión, síndrome seudogripal e hipertransaminasemia.⁷⁰

Campath- 1H

Campath-1H o alemtuzumab es una inmunoglobulina humana dirigida contra el receptor CD52, el cual se expresa en más del 95% de linfocitos T y B, especialmente malignos. Después de su unión al receptor CD52 es capaz de inducir la lisis mediada por complemento, citotoxicidad dependiente de anticuerpos y apoptosis⁷¹

Campath-1H se administra de forma intravenosa o subcutánea. En un estudio multicéntrico europeo con utilización de campath-1H en linfoma no Hodgkin se obtuvo una respuesta global del 50%, incluyendo dos respuestas completas en ocho pacientes con linfoma cutáneo avanzado resistente a tratamientos previos. Se obtuvo respuesta completa en sangre periférica en el 94% de pacientes y en médula ósea, en el 32%. Más recientemente un estudio en fase II sobre 22 pacientes con M.F./SS avanzada (III/IV) resistente a tratamientos previos mostró tasas de respuesta global del 55% y 32% de respuesta completa. El aclaramiento de células de Sézary fue del 86%, la resolución de la eritrodermia, del 69% y una respuesta global del 40% en placas o tumores. Todos los pacientes tuvieron además importante reducción del prurito.^{72,73}

El problema con este tipo de tratamientos es su perfil de seguridad, ya que se asocia con inmunosupresión, reactivación de virus (herpes, CMV), toxicidad aguda, linfopenia en todos los pacientes y neutropenia en el 28% de ellos. También se han descrito infecciones oportunistas, sepsis bacteriana y disfunción cardíaca.³⁷

Radioterapia

Los rayos X convencionales son de gran valor en dos situaciones en la M.F. La primera es el uso a bajas dosis cuando el paciente tiene una enfermedad extensa y no es posible el acceso al PUVA o a la terapia con electrones, y la segunda es cuando el paciente posee una lesión nodular individual. Frecuentemente ocurren efectos secundarios como pérdida temporal del cabello y de las uñas, al igual que desarrollo de telangiectasias permanentes, edema de manos y pies.⁷⁴

Quimioterapia

Se han aplicado al tratamiento de linfomas cutáneos los mismos protocolos utilizados para el tratamiento de linfomas sistémicos, con resultados variables pero en general con bajos porcentajes de respuesta, lo que unido a la toxicidad de estos ciclos hace que se reserven para estadios avanzados con compromiso sistémico.²⁸

Poliquimioterapia

Los tratamientos más favorables con regímenes de poli-quimioterapia clásicos, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) y COMP (ciclofosmida, vincristina, metotrexate y prednisona) han mostrado respuestas completas del 23% y 57% respectivamente, con duraciones medias de la remisión entre 6 y 12 meses. Esto se une a una importante toxicidad sistémica en forma de mielosupresión, infecciones oportunistas y sepsis.^{75,76}

Metotrexato (MTX)

Su perfil de tolerancia, una cómoda dosificación, el bajo costo, y sobre todo los resultados obtenidos en pacientes con LCCT en estadio tumoral, eritrodérmico, síndrome de Sézary y proliferaciones CD30+, han convertido al MTX a dosis bajas o medias en la primera línea de tratamiento de algunas de estas situaciones.

La administración de dosis única semanal entre cinco y 125 mg consiguió respuestas completas del 41% en M.F. eritrodérmica y respuesta parcial del 17%. En SS se describen tasas de respuesta completa y parcial de 41% y 35% respectivamente, con una media de supervivencia de cien meses. A dosis de 50-100mg/sem se ha mostrado también efectivo en M.F. en estadio tumoral.⁷⁷

En cuanto a los efectos secundarios encontrados en los diferentes estudios, se describe la aparición de fatiga (47%), náuseas (22%), pérdida de peso (13%), trastornos gastrointestinales (10%), elevación de transaminasas (27%), anemia (11%) y leucopenia (9%). Los efectos secundarios graves son infrecuentes y se relacionan con la toxicidad hepática y pulmonar.^{37,78}

Gemcitabina

Es un nuevo análogo pirimidínico valorado por su baja toxicidad y sencilla dosificación, ya que se formula una vez a la semana durante tres semanas consecutivas cada mes. Los únicos datos en cuanto a su uso en linfoma cutáneo

provienen de un estudio que incluye treinta pacientes con M.F. previamente tratados en estadio T3-4, en los que se consiguieron respuestas globales del 70% con un 10% de respuesta completa y con mínimos efectos adversos. Supresión de médula ósea, leucopenia, hiperpigmentación, elevación de transaminasas son algunos de los efectos secundarios descritos con su uso. Por su buena tolerancia la gemcitabina puede ser un tratamiento eficaz para la M.F., especialmente en estadios tumorales.^{37,79}

Fludarabina

La acción de este derivado de la vidarabina en monoterapia se ha probado en estudios con pacientes de M.F. en estadios avanzados, en los que se encontró respuesta global en el 20% de ellos.⁸⁰ Otros trabajos han valorado la eficacia de la fludarabina combinada con otras opciones: En un estudio de pacientes con LCCT eritrodérmico, SS y M.F. tumoral que fueron tratados con fludarabina y ciclofosfamida se encontró buena respuesta, por lo que puede considerarse como tratamiento paliativo en estos enfermos.⁸¹ Otro estudio en que se combina fludarabina con IFN α mostró un 51% de respuestas globales y un 11% de respuestas completas, sobre todo en pacientes con Sézary y enfermedad tumoral.^{80,82} En cuanto a la toxicidad, se describe mielosupresión grave con un alto riesgo de desarrollo de sepsis e infecciones oportunistas, además de neurotoxicidad.⁸²

Pentostatina

La pentostatina induce linfotoxicidad T específica por medio de la inhibición de la adenosina deaminasa, y muestra eficacia en linfomas cutáneos avanzados y SS.⁸¹ En monoterapia ha conseguido respuestas globales del 35%-40% en linfomas refractarios, con un 7%-11% de respuesta completa, más evidente en enfermedad eritrodérmica. En SS mostró un 62% de respuesta global sin toxicidad significativa en relación con el tratamiento.⁸⁴ En combinación con IFN a dosis bajas consiguió tasas de respuesta global del 41%, con respuesta completa en Sézary y eritrodermia. En general, todos estos estudios indican una mayor eficacia de la pentostatina en pacientes con LCCT refractarios, eritrodérmicos o con SS.⁸⁵

El efecto adverso más común de la pentostatina es la toxicidad hematológica con granulocitopenia y trombocitopenia. Se observa inmunosupresión en la mayoría de los pacientes, por lo que se debe indicar profilaxis antiviral y antineumocistis.^{83,85}

Micosis fungoides

Clorambucil

La administración de clorambucil asociado a prednisona ha sido recomendada como primera línea de tratamiento en pacientes con LCCT eritrodérmico y SS, estadio en el que se ha descrito respuesta en el 58% de los pacientes tratados.²⁸

Trasplante de médula ósea

A pesar de la generalización del trasplante de médula ósea y de células progenitoras de sangre periférica en el tratamiento de leucemias y linfomas sistémicos, su experiencia en linfomas cutáneos es precaria. Una de las limitantes más importantes para esta opción terapéutica la constituye la alteración de la barrera cutánea que presentan estos pacientes, los que se exponen por tanto a un riesgo adicional de infección durante la fase de inmunosupresión.³⁴

El trasplante alogénico de células progenitoras tiene el mismo problema, pero evita la contaminación del trasplante por células neoplásicas. La eficacia de esta modalidad se mide especialmente por la respuesta injerto contra huésped que induce. Mediante trasplante alogénico se pueden conseguir respuestas duraderas con ciclos de quimioterapia menos agresivos, por lo que ha sido propuesto por algunos autores como la única opción curativa para los pacientes con M.F.^{86,87}

Tratamientos combinados

La combinación entre las distintas modalidades terapéuticas descritas es una constante en el tratamiento con LCCT. Pocos pacientes conseguirán un control adecuado de la enfermedad con medidas aisladas. La asociación PUVA más IFN- α ha llegado a ser una pauta estándar en el tratamiento de la enfermedad I-IIA, resultando en respuestas completas de 70% y globales del 93%. Estas tasas de respuestas son comparables a las obtenidas con PUVA solo, pero con la ventaja de la utilización de dosis menores de IFN- α y UVA.^{33,36} La asociación de PUVA y retinoides consigue igualmente remisiones más rápidas con dosis menores de UVA, aunque la tasa de respuesta no se incrementa de forma significativa. En casos resistentes a las combinaciones anteriores se ha recomendado la asociación PUVA- IFN- α retinoides.³³

PRONÓSTICO

El pronóstico de la M.F. depende del estadio. Los pacientes con M.F. con lesiones tipo placa y sin evidencia de

diseminación pueden tener una sobrevida de doce años o más. Cuando presentan tumores, eritrodermia, o una enfermedad en placas con compromiso linfático o sanguíneo, pero no compromiso visceral, la sobrevida media es de cinco años. Los que presentan compromiso visceral tienen una sobrevida media de 2.5 años.⁸⁸

Rigel y colaboradores concluyen que los factores de peor pronóstico son células de Sézary gigantes circulantes, inclusiones citoplasmáticas PAS + en células de Sézary circulantes, linfocitos CD7-; con un criterio el paciente tiene un 58% de posibilidad de sobrevivir cinco años, y con dos criterios tiene un 5% de posibilidades de sobrevivir por igual tiempo.³

Otro factor considerado importante en el diagnóstico es la elevación de la enzima deshidrogenasa láctica.⁸⁹

Indicadores de buen pronóstico son la proporción aumentada de linfocitos T CD8 + no neoplásicos acompañando las células tumorales en la biopsia y una densidad de células de Langerhans > 90 células / mm².

Los pacientes de M.F./SS en estadio avanzado (IIB – IV) y con aumento de la $\beta 2$ microglobulina o de la deshidrogenasa láctica tienen mayor riesgo de presentar un linfoma de célula grande, con peor pronóstico cuando esto ocurre dentro de los dos primeros años posteriores al diagnóstico de M.F.^{4,90} Se ha descrito una probabilidad de presentación en el 21% a los 4 años y del 39% a los 12 años de evolución del LCCT, mostrando un mayor riesgo de que ello ocurra aquellos pacientes con LCCT en fase tumoral (46% en T3).²³

Existen inmunofenotipos que también se relacionan con un curso más agresivo de la enfermedad. Además de la influencia de la expresión de CD30 en el pronóstico del LCCT, la expresión de marcadores como CD8, CD56, TIA-1, granzyme- B y perforinas indica un fenotipo citotóxico correspondiente a linfomas agresivos.³³

En sangre periférica la existencia de un porcentaje de linfocitos atípicos circulantes superior al 20% y la presencia de un clon de células T son factores independientes de mal pronóstico.⁹¹ Así mismo, la ausencia de respuesta completa inicial al tratamiento se considera de mal pronóstico.⁹²

En las formas eritrodérmicas de LCCT, M.F. eritrodérmica y SS se han establecido criterios especiales de pronóstico, de tal forma que la edad superior a 65 años, la presencia de más de un 5% de células de Sézary en sangre periférica y la afección ganglionar y/o visceral acortan la supervivencia. Para un paciente con SS que no presenta

Micosis fungoides

ninguno de estos factores se establece una supervivencia de 10.2 años, mientras que ésta se acorta hasta 3.7 años en presencia de un factor y hasta 1.5 años en presencia de dos o más factores.⁹³

SUMMARY

The micosis fungoide is a lymphoma of cells T (LCCT) peripheral not Hodgkin which is presented initially in the skin; represents the most frequent type of the cutaneous T lym-

phomas and the 50% of all the primary cutaneous lymphomas. It is characterized for a clinical evolution of three estages: parchs, plaques and tumors. Multiple variants differ for the classical form and they are referred as atypical forms of the illness. Histologically the illness is characterized for the proliferation of lymphocytes cerebriformes and epidermotropism. The election of the initial treatment depends on the estage of the illness, the general state and age.

Key words: Micosis fungoides, clinic, diagnoses and treatment.

Bibliografía

1. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S. 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). p 354- 71.
2. Latkowski JA, Heald P. Cutaneous T Cell Lymphomas. Fitzpatrick T, Freedberg IM. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6th ed.: McGraw – Hill, 2003, p 1537- 58.
3. MacKie, Rona M. Cutaneous lymphomas and lymphocytic infiltrates ROOK / WILKINSON / EBLING *Textbook of Dermatology* 6th ed.: Blackwell Science, 1998, p 2373-2402.
4. Siegel R, Pandolfino T, Guitar J, Rosen S, Kuzel T. Primary Cutaneous T- cell Lymphoma: Review and Current Concepts. *Review. J Clin Oncol* 2000; 18(5): 2908- 25.
5. Prince M.H , O'Keefe R, McCormack C, Ryan G, Turner H, Waring P, Baker C. Cutaneous lymphomas: Which pathological classification ?. *Review. Pathology* 2002; 34: 36-45.
6. Shapiro P.E, Pinto F.J. The Histological Spectrum of Mycosis Fungoides / Sezary Syndrome. A Review of 222 Biopsies Including Newly Described Patterns and the Earliest Pathologic Changes. *Am J Surg Pathol* 1994; 18 (7): 645-67
7. Ackerman AB. *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases: An Algorithmic Method Based on Pattern Analysis*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
8. Guitar J, Kennedy J, Salve R, Chmiel JS, Hsiegh Yi-Ching, Variakojis D. Histological Criteria for the Diagnosis of Mycosis Fungoides: Proposal for a Grading System to Standardize Pathology Reporting. *J Cutan Patol*. April 2001; 28 (4):174.
9. Ruiz E, Jegasothy B.V, Callen J.P, Jorizzo J.L. *Cutaneous T- Cell Lymphoma Dermatological Signs of Internal Diseases*. 2 ed. vol.3. Col: Corcas. 2000:165-71.
10. Naraghi Z, Seirafi H, Valikhani M, Farnaghi F, Kavusi S, Dowlati Y. Assessment of Histologic Criteria in the Diagnosis of Mycosis Fungoides. *Int J Dermatol* 2003 Jan; 42(1):45-52.
11. Glusac EJ. Criterion by Criterion, Mycosis Fungoides. *Am J Dermatopathol* 2003; 25(3): 264-69.
12. Glusac EJ. Of cells and architecture: New approaches to old criteria in mycosis fungoides. *J Cutan Patol* 2001; 28: 169-73.
13. Santucci M, Biggeri A, Feller AC, Burg G. Efficacy Of Histologic Criteria for Diagnosing Early Mycosis Fungoides. *Am J Surg Pathol* 2000; 24 (1): 40-50.

14. Izban K.F, His E.D, Alkan S. Immunohistochemical Analysis of Mycosis Fungoides on Paraffin-Embedded Tissue Sections. *Mod pathol.* 1998; 11(10):978-82.
15. Fung M, Murphy M.J, Hoss D, Grant – Kels J. Practical Evaluation and Management of Cutaneous Lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 325-57.
16. Bergman R. How Useful Are T-Cell Receptor Gene Rearrangement Studies As An Adjunct To The Histopathologic Diagnosis Of Mycosis Fungoides? *Am J Dermatopathol.* 1999; 21 (5): 498-502.
17. Wood GS, Tung RN, Haefner AC y cos. Detection of clonal T- cell receptor gamma gene rearrangements in early mycosis fungoides/Sézary syndrome by PCR and DG-GE. *J Invest Dermatol* 1994; 103:34-41.
18. Delfau- Larue MH, Petrella T, Lahet C et al. Value of clonality studies of cutaneous T lymphocytes in the diagnosis and follo-up of patients with mycosis fungoides. *J Pathol* 1998;184:185-90.
19. Delfau – Larue MH, Dalac S, Lepage E et al. Prognostic significance of a polymerase chain reaction-detectable dominant T- lymphocyte clone in cutaneous lesions of patients with mycosis fungoides. *Blood.* 1998. (1) 92: 3376-80.
20. Howar MS, Smoller BR. Mycosis Fungoides: Classic Disease and Variant Presentations. Review. *Semin Cutan Med Surg.* 2000; 19 (2): 91-9.
21. Cook DI. Early Mycosis Fungoides: Can The Diagnosis Be Made Reliably? *Adv Anat Pathol.* 2001; 8 (4): 240-44.
22. Liu Vincent; Mac Kee Phillip H. Cutaneous T – Cell Lymphoproliferative Disorders: Approach for the Surgical Pathologist: Recent Advances and Clarification of Confused Issues. *Advan in Anato Pathol.* 2002; 9 (2): 79 -98.
23. Rongioletti F, Smoller B. The Histologic Value Of Adnexal (Eccrine Gland and Follicle) Infiltration In Mycosis Fungoides. *J Cutan Pathol.*2000; 27 (8):406-9.
24. Cerroni L, Fink P, Back B, Kerl H, Mucinoses Follicular. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 182-9.
25. Rongioletti F, Rebora A. Cutaneous Mucinoses: Microscopic Criteria For Diagnosis. *Am J Dermatopathol.* 2001; (3): 257 -67.
26. DV Kazakov, G, Burgs Kempt. Clinicopathological Spectrum of Mycosis Fungoides. *J Europ Acad* 2004; (49) : 397-422.
27. Glusac E, Shapiro P.E, McNiff J.M. Cutaneous T cell lymphoma. Refinement in the Application of Controversial Histologic Criteria. *Dermatol Clin.* 1999; 17 (3):601-14. Review.
28. Izu R, Díaz-Ramón JL , Díaz-Pérez JL. Linfomas cutáneos de células T. *Micosis fungoide. Síndrome de Sézary. Diagnóstico. Estudio de extensión. Tratamiento.* *Monogr Dermatol* 2001; 14:149-62.
29. Polo M, López I, Manteiga E. del Potro E. Linfomas cutáneos: definición patogénesis, diagnóstico y clasificación. *Rev Cáncer (Madrid)* 2000; 14:1-37.
30. Kulin PA, Marglin SI, Shuman WP at al. Diagnostic imaging in the initial staging of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Arch Dermatol* 1990;126: 914-8.
31. Breneman DL, Raju US, Breneman JC et al. Lymph node grading for staging of mycosis fungoides may benefit from examination of multiple excised lymph nodes. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:702-6.
32. Martí RM, Estrach T .Linfomas Cutáneos. *Med Cutan Iber Lat Am* 1998;113-36.
33. Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J AM Acad Dermatol* 2002;46:325-57.
34. Manteiga E, del Potro E, Polo M, López I. Avances en la terapéutica de los linfoma cutáneos. *Rev Cancer (Madrid)*2000;14:28-37.
35. Duvic M. Current treatment of Cutaneous T- Cell Lymphoma. *Dermatol Online J* 2001; 7:3.
36. Muche JM, Gellrich S, Sterry W. Treatment of Cutaneous T- Cell Lymphomas. *Semin Cutan Med Surg* 2000; 2:142-148.
37. Apisarnthanarax N, Talpur R, Duvic M. Treatment of cutaneous T cell lymphoma. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:193-215.
38. Zackheim HS, Kashani-Sabet, Smita A. Topical steroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 1998; 134:949-54.
39. Ramsay DL, Meller JA, Zackheim HS. Topical treatment of early cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9:1031-55.
40. Kim Y, Chow S, Varghese A, Hoppe R. Clinical Characteristics and Long – Term Outcome of Patients with Generalized Patch and / or Plaque (T2) Mycosis Fungoides. *Arch Dermatol.* 1999; 135(1): 26-32.
41. Kim YH, Martínez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Atch Dermatol* 2003;139:165-73.

Micosis fungoides

42. Zackheim HS. Topical and intralesional chemotherapeutic agents. En: Wolverton SE ed. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001; p.595-606.
43. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) for patch/plaque mycosis fungoides. *Semin Dermatol* 1994;13:202-6.
44. Breneman D, Duvic M, Martin A et al. Longterm treatment of patients with early stage cutaneous T-cell lymphoma bexarotene gel 1%. Póster 229. 60 th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; 227 Febrero 2002; New Orleans (LA).
45. Suchin KR, Junkins-Hopkins JM, Rook AH. Treatment of stage IA cutaneous T-Cell lymphoma with topical application of the immune response modifier imiquimod. *Arch Dermatol* 2002; 138:1137-9.
46. Mucche JM, Born A, Sterry W, Gellrich S. Imiquimode in the treatment of cutaneous T cell lymphoma. EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Clinical Meeting; 13-15 junio 2003; Helsinki.
47. Ramsay DL, Lish KM, Yalowitz CB, Soter NA. Ultraviolet – B phototherapy for earlstage cutaneous T – cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1992;128:931-3.
48. Zanolli MD. Cutaneous T-cell lymphoma. En: Zanolli MD, Feldman SR, Clark A, Fleischer A eds. *Phototherapy treatment protocols for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses*. New York: Parthenon Publishing, 2000;p.107-17.
49. Clark , Dawe RS, Evans AT et al. Narrowband TL-01 phototherapy for patch- stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. 2000;136:748-52.
50. Hofer A, Cerroni L, Kerl H, Wolf P. Narrowband (311-nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999;135:1377-80.
51. Herrmann JJ, Roenigk HH, Honigsmann H. Ultraviolet radiation for treatment of cutaneous T-cell lymphoma . *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1077-88.
52. Herrmann JJ, Roenigk HH, Hurria A et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow- up. *J Am Acad Dermatol* 1995;33: 234-42.
53. Russell-Jones R, Whittaker S. Sézary syndrome: diagnostic criteria and therapeutic options. *Semin Cutan Med Surg* 2000; 19:100-8.
54. Edelson R, Berger C, Gasparro F et al. Treatment of cutaneous T- cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. *N Engl J Med* 1987; 316:297-303.
55. Heald P, Pérez M, Christensen I et al. Photopheresis therapy of cutaneous T-cell lymphoma: The Yale- New Haven hospital experience. *Yale Biol Med* 1989; 62:629-38.
56. Duvic M, Hester J, Lemak A. Photopheresis therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:573-9.
57. Russell-Jones R, Fraser – Andrews E, Spittle M et al. Extracorporeal photopheresis in Sézary syndrome. *Lancet* 1997; 350:886.
58. Russell- Jones R. Extracorporeal photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma: inoconsistent data underlie the need for randomized structures. *Br J Dermatol* 2000; 142:16-21
59. Jumbou O, N´Guyen JM, Tessier MH et al. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome treated by interferon-alfa. *Br J Dermatol* 1999; 140:427-31.
60. Wolff JM, Zitelli JA, Rabin BS et al. Intralesional interferon in the treatment of early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:604-12.
61. Quesada JR, Talpaz M, Ríos A et al. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: A review. *J Clin Oncol* 1986; 4:234-43.
62. Koh LK, Greenspan FS, Yeo PP. Interferon- alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and review of the literature. *Thyroid* 1997; 7:891-6.
63. Wong SF. Oral Bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Ann Pharmacother* 2001; 35:1056-65.
64. Duvic M, Hymes K, Helad P and cols. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001; 19:581-93.
65. Duvic M, Martín AG, Kim Y et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T- cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001; 137:581-93.
66. Vittorio CC, Rook AH, Fencl LE et al. Therapeutic advances in biological response modifiers in the tratment of cutaneous T-cell lymphoma. *BioDrugs* 2001; 15:431-7.
67. Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N et al. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 672-84.
68. Olsen E, Duvic M, Frankel A et al. Pivotal phase III trial of to dose levels of denileukin diftitox for the treatment of

- cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:376-88.
69. Duvic M, Catre J, Maize J, Frankel AE. DAB389IL2 diphtheria fusion toxin produces clinical responses in tumor stage cutaneous T cell lymphoma. *Am J Hematol* 1998; 58:87-90.
 70. Foss FM, Bacha P, Kuzel TM. Biological correlates of acute hypersensitivity events with DAB389IL-2 (denileukin diftitox) in cutaneous T-cell lymphoma: decreased frequency and severity with steroid premedication. *Clin Lymphoma* 2001;1:298-302.
 71. Flynn JM, Byrd JC. Campath-1H monoclonal antibody therapy. *Curr Opin Oncol* 2000; 12:574-81.
 72. Lundin J, Osterborg A, Brittinger G et al. CAMPATH-1H monoclonal antibody in therapy for previously treated low-grade non-Hodgkin's lymphomas: a phase II multicenter study. European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16:3257-63.
 73. Dearden CE. CAMPATH-1H in cutaneous T-cell lymphoma. EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Clinical Meeting; 2003 Jun 13- 15; Helsinki.
 74. Jones G.W, Kacinski B.M, Wilson L.D, Willemze R, et al. Total Skin Electron Radiation in the Management of Mycosis fungoides: Consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (E.O.R.T.C) Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47(3): 364-70.
 75. Case DC. Combination chemotherapy for mycosis fungoides with cyclophosphamide, vincristine, methotrexate, and prednisone. *Am J Clin Oncol* 1984;7:453-5.
 76. Rosen ST, Foss FM. Chemotherapy for mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1109-16.
 77. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: Results twenty-nine patients. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:626-31.
 78. Vonderheid EC, Sajjadian A, Kadin ME. J Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:470-81.
 79. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:2603-6.
 80. Von Hoff DD, Dahlberg S, Hartstock RJ, Eyre HJ. Activity of fludarabine monophosphate in patients with advanced mycosis fungoides: a Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1353-5.
 81. Scarisbrick JJ, Child FJ, Clift A et al. A trial of fludarabine and cyclophosphamide combination chemotherapy in the treatment of advanced refractory primary cutaneous T-cell lymphoma. *Br Dermatol* 2001; 144: 1010-5.
 82. Foss FM, Ihde DC, Linnoila IR et al. Phase II trial of fludarabine phosphate and interferon alfa-2^a in advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Clin Oncol* 1994;12:2051-9.
 83. Foss FM. Activity of pentostatin (Nipent) in cutaneous T-cell lymphoma: single-agent and combination studies. *Semin Oncol* 2000;27:58-63.
 84. Dearden C, Matutes E, Catovsky D. Pentostatin treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Oncology (Huntingt)* 2000;14:37-40.
 85. Greiner D, Olsen EA, Petroni G. Pentostatin (2'-deoxycoformycin) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:950-5.
 86. Burt RK, Guitart J, Traynor A et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced mycosis fungoides: evidence of a graft-versus-tumor effect. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:111-3.
 87. Chinn DM, Chow S, Kim YH, Hoppe RT. Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:91-8.
 88. Zackheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A. Prognosis in cutaneous T cell - lymphoma by skin stage: long term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 418 -25.
 89. Diamandidou E, Colome M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides /Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40: 914-24.
 90. Smoller B.R, Detwiler S.P, Kohler S, Hoppe R.T, Kim Y.H. Role of histology in providing prognostic information in mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol*. 1998 Jul; 25 (6):311-5.
 91. Toro JR, Stoll HL, Stomper PC, Oseroff AR. Prognostic factors and evaluation of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:58-67.
 92. Van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000;136:504-10.
 93. Grange F, Bagot M. Prognostic des lymphomas cutanés primitifs. *Ann Dermatol Venerol* 2002; 129:30-40