

MICOSIS FUNGOIDE EN ETAPA TUMORAL: UN DIAGNÓSTICO PARA SER CONSIDERADO

MYCOSIS FUNGOIDES IN TUMOR STAGE: A DIAGNOSIS TO BE CONSIDERED

Leonardo Peruilh Bagolini¹, Gabriel Neely Erdős¹, José Parra Pizarro¹, María Salinas Espinoza², María Mesa Mora², Javier Arellano Lorca MD³, Matías Fuentes Bagolini⁴

¹Interna de medicina, Universidad de Chile

²Estudiante de medicina, Universidad de Chile

³Dermatólogo, Hospital San Borja Arriarán

⁴Interno de medicina, Universidad Finis Terrae

RESUMEN

Introducción: La micosis fungoide (MF) corresponde a un subtipo de linfoma cutáneo de células T, que se presenta característicamente con compromiso cutáneo exclusivo al momento del diagnóstico.

Caso Clínico: Paciente masculino de 62 años con cuadro de 1 año de evolución caracterizado aparición progresiva de placas eritematosas en tórax, axilas, dorso, glúteos y extremidades inferiores, asociado a baja objetivada en 20kg. El estudio histopatológico de las lesiones resulta compatible con MF. La tomografía computada (TC) de tórax, abdomen y pélvis evidencia adenopatías iliacas externas derechas de aspecto inespecífico. Se realiza tratamiento con quimioterapia CHOP y ESHP, 3 y 2 ciclos respectivamente, con remisión parcial. Luego de 5 meses reaparecen lesiones, por lo que se indica tratamiento con radioterapia total de piel con haz de electrones (TSEBT), seguido de psoraleno asociado a radiación ultravioleta A (PUVA), sin embargo, no se logra remisión de la enfermedad. Posteriormente paciente no asiste a controles.

Discusión: La MF es una enfermedad considerada como incurable, que habitualmente recurre después de la discontinuación del tratamiento. Debido a su presentación clínica inespecífica y baja frecuencia, se suele diagnosticar de forma tardía, afectando negativamente su pronóstico. El tratamiento varía dependiendo de la presentación clínica y el estadio al momento del diagnóstico, y está dirigido a evitar la progresión, aliviar o lograr remisión completa de los síntomas. Presentamos este caso para ser considerado como un diagnóstico diferencial relevante, con el fin de permitir un diagnóstico precoz y mejorar el pronóstico de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: linfoma cutáneo de células T; micosis fungoide; radioterapia total de la piel con haz de electrones; pronóstico.

ABSTRACT

Introduction: Mycosis fungoides (MF) is a subtype of cutaneous T-cell lymphoma, characterized by exclusive cutaneous involvement at the time of diagnosis.

Clinical Case: We describe the case of a 62-year-old male patient with a 1-year history characterized by progressive erythematous plaques in the thorax, armpits, dorsum, buttocks and lower extremities, associated with a 20 kilogram weight loss. The histopathological study of lesions is compatible with MF. Computed tomography (CT) of the thorax, abdomen, and pelvis shows nonspecific right external iliac adenopathies. Treatment with CHOP and ESHP chemotherapy is performed, 3 and 2 cycles respectively, with partial remission. After 5 months lesions reappear, therefore Total Skin Electron Beam Therapy (TSEBT) is indicated, followed by psoralen associated with ultraviolet A light (PUVA) therapy. However, remission of the disease is not achieved. Patient loss to follow up.

Discussion: MF is considered an incurable disease, which usually recurs after discontinuation of treatment. Due to its non-specific clinical presentation and low frequency, diagnosis is usually delayed, negatively affecting its prognosis.

Treatment varies depending on the clinical presentation and stage at the time of diagnosis, and is aimed at preventing progression, relieving or achieving complete remission of symptoms. We present this case to be considered as a relevant differential diagnosis, in order to allow an early diagnosis and improve the prognosis of these patients.

KEYWORDS: cutaneous T-cell lymphoma; mycosis fungoides; total skin electron beam therapy; prognosis.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos de células T (LCCT) son un grupo de linfomas No-Hodgkin extra-nodales caracterizados por la infiltración de linfocitos T monoclonales malignos en la piel⁽¹⁾. Característicamente se presentan con compromiso cutáneo exclusivo al momento del diagnóstico. Los subtipos más importantes de LCCT incluyen el síndrome de Sézary (SS), la micosis fungoide (MF) y un grupo de LCCT no especificado (PCTCL-NOS). El SS se considera una fase leucémica agresiva de los LCCT. La MF es el subtipo más prevalente y el que presenta mejor pronóstico⁽²⁾.

Se ha reportado un aumento en la incidencia de MF en las últimas décadas, siendo hoy en día aproximadamente de entre 3 y 6 casos por millón de habitantes por año, lo que da cuenta de un 44-62% de todos los casos de linfomas cutáneos de células T. Afecta preferentemente adultos, con una edad promedio entre 55 y 64 años⁽³⁻⁶⁾, y una relación hombre-mujer de 1.6-2:1⁽⁷⁾.

Existe nueva evidencia de que tanto la inestabilidad genómica y cromosómica están involucradas en la aparición de este tipo de linfomas, incluyendo MF y síndrome de Sézary⁽⁸⁾. Los hallazgos encontrados más frecuentemente son la pérdida del cromosoma en 10q y anomalías en los genes de supresión tumoral p15, p16 y p53⁽⁷⁾.

Si bien existen factores de riesgo identificados para linfoma, entre los que se incluye el tabaquismo crónico, exposición a radiación e inmunosupresión, no se han podido establecer factores de riesgo específicos para linfoma cutáneo. Se ha propuesto que la presencia de inflamación cutánea crónica, como en dermatitis crónica, parapsoriasis, exposición a químicos tópicos, psoriasis larga data y urticaria, podría asociarse al desarrollo de linfomas cutáneos T, pero no se ha podido establecer relación causal^(9,10). Esto apoya la hipótesis de que una activación continua de linfocitos T podría eventualmente desarrollar una proliferación clonal de células T atípicas. También se ha descrito asociación entre colonización/infección microbiana y desarrollo de MF, observándose mejoría clínica en algunos pacientes luego de un curso de tratamiento antibiótico⁽³⁾.

Se presenta el caso de un hombre de 62 años que consulta tardíamente con esta patología. Se comentan elementos clínicos, diagnósticos y terapéuticos en relación al caso.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 62 años, con antecedente de hipertensión arterial en tratamiento, consulta por cuadro de 1 año de evolución caracterizado por múltiples parches y placas eritematosas en extremidades superiores, axilas, tronco y glúteos que han evolucionado progresivamente a lesiones tumorales ulceradas, sin otros síntomas asociados. Al examen físico se constatan placas eritematovioláceas infiltradas, redondeadas, descamativas de distribución generalizada, respetando cara y cuero cabelludo (Figuras 1). Además, presenta lesiones ulceradas de gran tamaño, con fondo fibrinoso, tejido de granulación y zonas necróticas en ambos glúteos, axila izquierda y región pectoral derecha (Figura 2). No se palpan adenopatías ni otras alteraciones al examen físico.

Se solicitan exámenes generales, hemograma y deshidrogenasa láctica (LDH) en rangos normales. Se extraen muestras de placas y bordes de lesiones ulceradas, cuyas biopsias informan linfocitos T con epidermotropismo, que infiltran hasta el tejido subcutáneo, inmunohistoquímica de células T CD20(-), CD3(+), CD30(-), compatible con Linfoma No Hodgkin de estirpe T. Se realiza una TC de tórax, abdomen y pelvis que informa pequeñas adenopatías ilíacas externas derecha de aspecto inespecífico. Se diagnostica MF en etapa tumoral y se inicia quimioterapia con 3 ciclos CHOP y 2 ciclos ESHP, logrando desaparición de lesiones, recuperación de peso y mejoría del estado general. Luego de 5 meses reaparecen lesiones, por lo que se repite biopsia que confirma recurrencia de patología. Se realiza tratamiento con TSEBT seguido de PUVA, sin lograrse remisión de la enfermedad ni sintomatología. Paciente presenta mala adherencia a controles posteriores.

DISCUSIÓN

La MF clínicamente se presenta con lesiones cutáneas localizadas en zonas de piel no expuestas a luz solar, como tronco, glúteos, o muslos internos, que evolucionan en tres estadios: eritematosa, placas infiltradas y tumoral. En etapas tempranas se presenta con lesiones muy variables, habitualmente pruriginosas, por lo que suelen confundirse con lesiones cutáneas benignas, como dermatitis crónica,

reacciones adversas a drogas, parapsoriasis, psoriasis, liquen plano, entre otros. La etapa tumoral se caracteriza por tumores cutáneos eritemato-violáceos con tendencia a ulcerarse, que eran la presentación predominante en nuestro paciente, que consultó tardíamente. En estadios avanzados puede haber compromiso de linfonodos regionales y diseminación a órganos internos⁽¹⁾.

El diagnóstico se establece mediante una correlación clínico-histopatológica/inmunohistoquímica, sin embargo, no existen criterios diagnósticos definitivos. Los hallazgos histológicos dependen del estadio de la enfermedad; en etapas tempranas (fase eritematosa) suelen ser sutiles, dificultando el diagnóstico diferencial con dermatosis inflamatorias. Habitualmente se observa infiltrado escaso de células T con tendencia a invadir epidermis (epidermotropismo), que forman micro abscesos de la epidermis llamados "micro abscesos de Pautrier", característicos de MF. En fase de placas la biopsia resulta más concluyente; el infiltrado linfocitario se extiende profundamente por la dermis y planos más profundos y adicionalmente se puede encontrar linfocitos T con núcleos hiper cromáticos, irregulares llamados "células cerebriformes". En fase tumoral suelen disminuir los hallazgos característicos por proliferación de células atípicas⁽¹¹⁻¹³⁾. El perfil inmunohistoquímico habitual de las células de la MF es: CD2(+), CD3(+), CD4(+), CD5(+), CD7(-), CD8(-) y CD45R0(+)(14). En menos de 5% de los casos se ve un fenotipo de célula T citotóxica (CD3(+), CD4(-), CD8(+)) y CD56(-)(15). En el caso presentado, si bien se presentó en fase avanzada, aún se conservaba el epidermotropismo característico de linfocitos T y la compatibilidad inmunohistoquímica.

Los exámenes de sangre de rutina tienen valor limitado. Se puede ver una elevación inespecífica de LDH, lo cual se asocia a un peor pronóstico⁽¹⁶⁾.

Para el estadiaje de la MF se utiliza el sistema internacional TNM, el cual tiene implicancias en el pronóstico y consideraciones terapéuticas. Se clasifica en etapas tempranas (IA y IIA) que comprometen menos del 20% de la superficie corporal; y tardías (IIB a IV), que tienen compromiso mayor del 20% o compromiso sistémico extra-cutáneo.

En estadios IA-IB sin linfonodos palpables no es necesario estudio de imágenes. En caso contrario se recomienda realizar una TC o una resonancia magnética de tórax, abdomen y pelvis para descartar compromiso nodal y sistémico. En el caso presentado, la TC permitió evidenciar el compromiso linfonodal, estableciendo un estadio avanzado. LA tomografía por emisión de positrones-TC es

más sensible y específico para determinar enfermedad cutánea, extracutánea, compromiso nodal, respuesta a la terapia y recurrencias en comparación al TC, pero está menos disponible en nuestro medio⁽¹⁷⁾.

El tratamiento de la MF es muy heterogéneo, dependiendo de la presentación clínica y el estadio al momento del diagnóstico, y está dirigido a evitar la progresión, aliviar o lograr remisión completa de los síntomas. En etapas tempranas se utilizan corticoides tópicos, PUVA, con tasas de respuesta del 85%^(3,18). La luz ultravioleta B banda angosta es un tratamiento alternativo a PUVA, pero con menor respuesta en lesiones infiltrativas y recurrencia más temprana⁽¹⁸⁾. Otros tratamientos incluyen quimioterapia tópica, bexaroteno, y radioterapia tópica. Las terapias sistémicas se reservan para los estadios avanzados o etapas tempranas refractarias a tratamiento tópico, e incluyen retinoides orales, interferón alfa, quimioterapia sistémica (metotrexato), fotoféresis extracorpórea. Las terapias más recientes incluyen inhibidores de la histona desacetilasa (vorinostat, romidepsina), imiquimod, y otras terapias biológicas (zanolimumab, alemtuzumab), todos reservados para enfermedad avanzada o recurrente. No existen estudios randomizados comparando los diferentes tratamientos^(6,17).

En el caso de nuestro paciente, tuvo una mala respuesta a quimioterapia sistémica, PUVA y TSEBT, constituyendo un caso de difícil manejo. Lamentablemente, el paciente tuvo mala adherencia a los controles posteriores, por lo que no fue posible ajustar su terapia.

La MF es actualmente una enfermedad considerada como incurable y, como se evidenció en el caso descrito, habitualmente recurre después de la discontinuación del tratamiento. Eventualmente las células malignas pueden infiltrar linfonodos y vasos sanguíneos, resultando en una enfermedad sistémica. En etapas tempranas generalmente sigue un curso indolente con sobrevida a 10 años mayor al 80%. En cambio, pacientes con tumores cutáneos o enfermedad extracutánea presentan una sobrevida del 42% y <20% a 10 años, respectivamente. En términos globales se estima que un 11-25% de los pacientes con MF fallece por infecciones oportunistas secundarias a la inmunosupresión causada por la enfermedad^(4,16).

Debido a la presentación clínica inespecífica y su baja frecuencia, la MF se suele diagnosticar de forma tardía, en promedio 6 años después del inicio de la enfermedad, afectando negativamente su pronóstico⁽¹⁾. Dada la alta prevalencia de consultas dermatológicas en la atención primaria, presentamos este caso para ser considerado como un diagnóstico diferencial relevante, con el fin de permitir

un diagnóstico precoz, un tratamiento oportuno y mejorar así el pronóstico de estos pacientes.

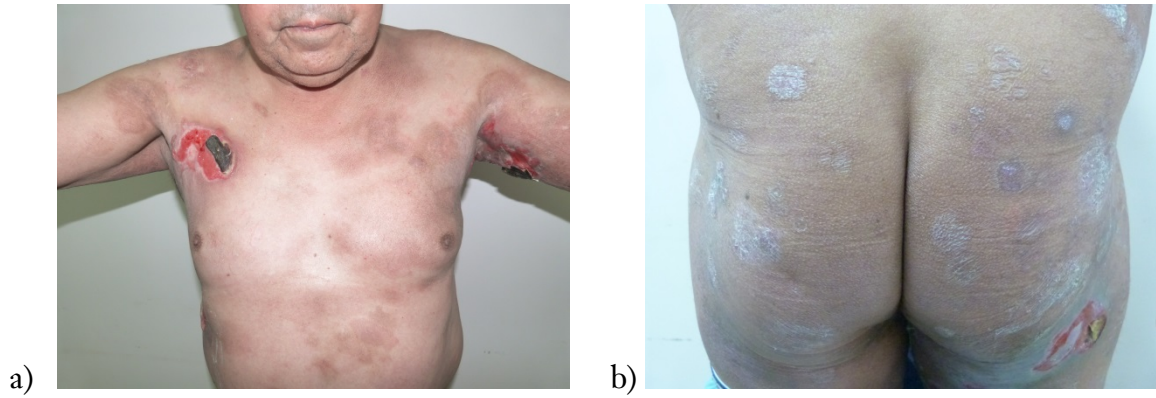


Figura 1: Se observan placas eritematovioláceas infiltradas, redondeadas y algunas descamativas en a) en tronco y b) zona lumbar inferior y glúteos. Algunas lesiones presentan hiperpigmentación post-inflamatoria.

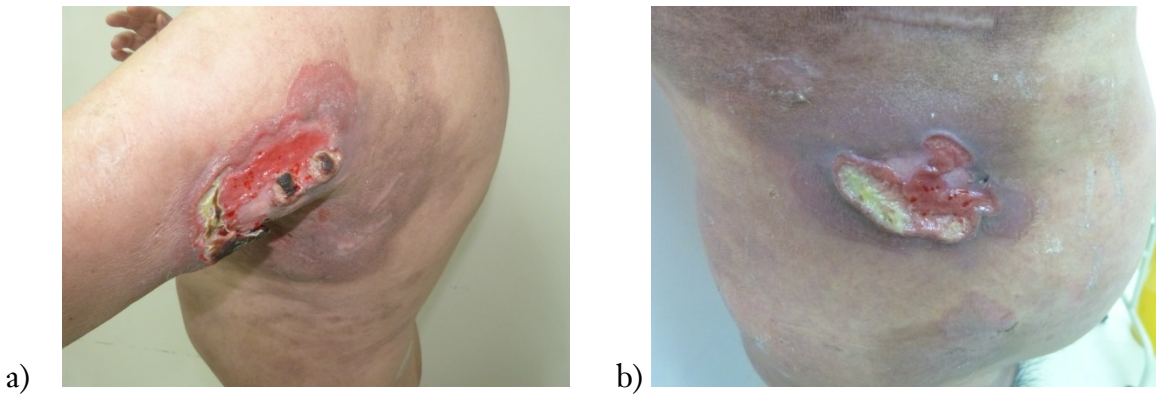


Figura 2: Se observan lesiones tumorales ulceradas de gran tamaño, con fondo fibrinoso, tejido de granulación y zonas necróticas en a) axila izquierdo y b) glúteo izquierdo.

Correspondencia

Leonardo Peruilh Bagolini; leoperuilhbagolini@gmail.com

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo.

Información sobre el artículo

Recibido el 2 de diciembre de 2016.

Aceptado el 4 de febrero de 2017.

Publicado el 15 de diciembre de 2017.

Referencias

1. Bagherani N, Smoller BR. An overview of cutaneous T cell lymphomas. *F1000Research*. 2016 Jul 28;5:1882.
2. Aderhold K, Carpenter L, Brown K, et al.: Primary Cutaneous Peripheral T-Cell Lymphoma Not Otherwise Specified: A Rapidly Progressive Variant of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Case Rep Oncol Med*. 2015; 2015: 429068.
3. Eklund Y, Aronsson A, Schmidtchen A, Relander T. Mycosis Fungoides: A Retrospective Study of 44 Swedish Cases. *Acta Derm Venereol*. 2016 Jun 15;96(5):669–73.
4. Talpur R, Singh L, Daulat S, Liu P, Seyfer S, Trynosky T, et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 5051–5060.
5. Rodd AL, Ververis K, Karagiannis TC: Current and Emerging Therapeutics for Cutaneous T-Cell Lymphoma: Histone Deacetylase Inhibitors. *Lymphoma*. 2012; 2012: 1–10, 290685.
6. Patrawala SA, Broussard KC, Wang L, Zic JA. Tumor stage mycosis fungoides: a single-center study on clinicopathologic features, treatments, and patient outcome. *Dermatol Online J*. 2016 May 15;22(5)
7. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005 May 15;105(10):3768–85.
8. Smoller BR, Santucci M, Wood GS, Whittaker SJ. Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003 Dec;17(6):1277–311.
9. Fletcher CL, Orchard GE, Hubbard V, Whittaker SJ, Edelson RL, Russell-Jones R. CD30(+) cutaneous lymphoma in association with atopic eczema. *Arch Dermatol* 2004; 140: 449–454
10. Lebas E, Libon F, Nikkels AF: Koebner Phenomenon and Mycosis Fungoides. *Case Rep Dermatol*. 2015; 7(3): 287–91.
11. Pankratov O, Gradova S, Tarasevich S, et al.: Poikilodermatous mycosis fungoides: clinical and histopathological analysis of a case and literature review. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2015; 24(2): 37–41.
12. Gómez Díez S, Pérez Oliva N. Micosis fungoide y síndrome de Sézary. *Actas Dermosifiliogr*. 2001;92(5):193-206.
13. Garzona Navas L, Moreira Hidalgo F, Hidalgo Matlock B, Siles Briceño R. Micosis Fungoide: Revisión de tema y presentación de un caso. *Revista Costarricense de Salud Pública*. 2007;16(30):46-53.
14. Pérez-Quintela BV, Suárez-Peñaranda JM. Linfomas cutáneos de células T. *Revista española de patología*. 2004; 37(2): 181-194.

15. Wain EM, Orchard GE, Mayou S, Atherton DJ, Misch KJ, Russell-Jones R. Mycosis fungoides with a CD56+ immunophenotype. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(1):158-163.
16. Agar N S, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. Survival and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4730–4739.
17. Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood.* 2016 Jun 23;127(25):3142–53.
18. Trautinger F. Phototherapy of mycosis fungoides. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011; 27: 68–74