

# MICOSIS FUNGOIDE EN ESTADIO DE PLACAS

*Mycosis fungoide in stage of plates*

Gladys Vidarte-Orrero<sup>1</sup>, Edgar Genaro Álvarez-Llanos<sup>2</sup>

### RESUMEN

La micosis fungoide es una neoplasia maligna originada en los linfocitos T, usualmente inicia con la aparición de manchas planas o estadio de mancha, con el correr de los años las lesiones van siendo infiltradas apareciendo las placas o estadio de placas. Presentamos a una paciente de 62 años de edad con hallazgos clínicos e histopatológicos de micosis fungoide en estadio de placas que cursa con compromiso ganglionar. Se hace una breve revisión de la presentación clínica de la enfermedad, su histopatología y tratamiento.

**Palabras clave:** Linfoma cutáneo, Micosis fungoide.

Dermatol Perú 2008;18(2):118-121

### ABSTRACT

Mycosis fungoides is a malignant neoplasm originated in T lymphocytes, usually it initiates with the appearance of flat spots or stage of spot and as time goes by the injuries are infiltrated appearing the plates or stage of plates. Let's sense beforehand a 62-year-old patient of age with clinical finds and histopathologic of micosis fungoide in stage of plates that it deals with commitment ganglionar. There is a brief review of the clinical presentation, histopathology and treatment of the disease.

**Key words:** Cutaneous lymphoma, Mycosis fungoides

### INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista clínico, la micosis fungoide (MF) es un linfoma de células T maduras que se manifiesta por manchas, placas y tumores; histológicamente se distingue por infiltrado de linfocitos T, epidermotropo de tamaño mediano, con núcleos cerebriformes que infiltran la dermis y la epidermis<sup>(1-3)</sup>.

1. Médico Asistente Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

2. Médico Residente Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Recibido: 26 de mayo 2008. Aceptado: 16 de junio 2008

### EPIDEMIOLOGÍA

La MF es el subtipo más común de los linfomas de células T. Se estima que su incidencia es 0,29% por cada 100 000 habitantes<sup>(1-3)</sup>; es más frecuente en adultos jóvenes, con predominio hombre-mujer de 2:1. La regla general de esta enfermedad es que se encuentra limitada a la piel durante muchos años; la diseminación extracutánea sólo puede ocurrir en estadios avanzados, afectando principalmente los nódulos linfáticos, el hígado, el bazo y la sangre. La afectación de la médula ósea es muy rara<sup>(1,2)</sup>. Se ha calculado que su frecuencia de presentación es de más del 80% en mayores de 45 años; sin embargo, entre 4 y 5% ha sido descrito iniciándose en las dos primeras décadas de la vida<sup>(4)</sup>.

### ETIOLOGÍA

Aunque sigue siendo la forma más común de todos los linfomas primarios cutáneos de células T (44%), sigue siendo una enfermedad rara<sup>(5)</sup>. La causa de la MF es desconocida, pero han sugerido el papel de un antígeno crónico (posiblemente un retrovirus), estimulación de linfocitos T *helper* o CD4 por células de Langerhans intraepidérmica en su génesis. Esta teoría sugiere que la causa de la enfermedad puede ser un proceso proinflamatorio o policlonal, hasta la bien desarrollada forma clonal de



la enfermedad explicada por la persistencia inmunológica del microambiente cutáneo. Otra teoría ha sido en relación al por qué de la progresión de la MF. Esta teoría trata de explicar que la enfermedad se inicia con una fase de exacerbación en la cual los linfocitos T *helper* circulantes son reclutados en la dermis papilar, posteriormente ocurre una selección de linfocitos T CD4 por citoquinas<sup>(1)</sup>, la cual además promueve su proliferación hasta determinadas poblaciones clonales causantes de la neoplasia<sup>(1,2)</sup>.

## HISTOPATOLOGÍA

La característica esencial de la MF es la presencia de un infiltrado linfocítico con células medianas y núcleo hiper cromático, muy irregular. Estos linfocitos se localizan en la dermis papilar (de forma perivascular o intersticial) con tendencia a infiltrar la epidermis (exocitosis o epidermotropismo). Es característico que los linfocitos intraepidérmicos muestren un halo alrededor del citoplasma o que se agrupen en microabscesos (de Pautrier-Darier), o bien como células aisladas a lo largo de la unión dermoepidérmica. En cuanto a la dermis, ya que la MF es una enfermedad de larga evolución, el infiltrado linfocítico se acompaña de fibrosis de la región papilar (signo de los 'fetuccini'). Además de linfocitos, las lesiones de MF suelen tener macrófagos y eosinófilos<sup>(6)</sup>. El infiltrado también es característico por su composición celular. Además de pequeños linfocitos, también es fundamentalmente de células interdigitadas y de Langerhans, células mononucleadas de núcleo hiper cromático y de forma irregular, conocidas como células atípicas, pudiendo parecerse a las células de Sezary (células de aspecto cerebriforme). De tal manera, que el carácter atípico de estas células, irregularidad en la forma e hiper cromatismo nuclear y su epidermotropismo son los dos argumentos o criterios fundamentales para el diagnóstico histológico<sup>(1,3)</sup>.

## INMUNOFENOTIPO

El inmunofenotipo de la MF muestra que se trata de un linfoma T periférico constituido por células T (CD3+), *helper* o cooperadoras (CD4+, CD8-) (ocasionalmente pueden ser CD4-, CD8+), de memoria (CD45Ro+) que pertenecen al tejido linfoide asociado a la piel (SALT, CLA+) y que además suelen ser CD7- neg.<sup>(3,5)</sup>. La existencia de células CD30+; sin embargo pueden indicar transformación maligna<sup>(3,7)</sup>.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los estadios clínicos se clasifican en mancha, placa y tumor, aunque también se han descrito otras variantes clinicopatológicas de la MF, donde puede incluirse la poiquilodermia vascular atrófica, la MF granulomatosa, hipopigmentada, centrofolicular, siringotrópica, *d'emblee*, de palmas y plantas, la variante ictiosiforme y la enfermedad de Woringer-Kolopp<sup>(1)</sup>.

## Estadio de mancha

Durante esta etapa las manchas pueden ser solitarias o múltiples. Por lo general, son placas eritematoescamosas de tamaño variable, el eritema es rojo asalmonado y la escama es pitiriasiforme. Las lesiones se encuentran diseminadas en áreas no expuestas al sol y normalmente son asintomáticas o pruriginosas. Durante esta etapa puede haber regresión clínica, sin dejar cicatriz. La micosis fungoide puede diagnosticarse erróneamente como dermatitis de contacto, psoriasis o dermatitis atópica, por lo que el estudio histológico es importante; si éste no es concluyente deberán realizarse biopsias cada tres meses. Desde el punto de vista histológico, puede apreciarse paraqueratosis, con linfocitos pequeños atípicos; hay epidermotropismo sin espongirosis significativa. Los microabscesos de Pautrier existen en la minoría de los casos, las células T epidermotrópicas están a lo largo de la unión dermoepidérmica, así como infiltrado de células T perivascular superficial y profundo. El pronóstico de la micosis en estadios de mancha es muy variable; en algunos pacientes muestra involución espontánea, mientras que en otros su curso progresa demasiado rápido<sup>(1)</sup>.

## Estadio de placas infiltradas

Esta etapa se manifiesta como progresión del estadio de mancha, pero puede aparecer de *novus*. Se distingue por una placa bien delimitada y elevada, de color rojo asalmonado, que puede llegar a tomar un tinte violáceo, según el fototipo de piel del paciente. Algunas placas pueden tener escamas y los grados de induración varían hasta ulcerarse. Éstas pueden mostrar regresión espontánea en el centro y formar lesiones anulares. Por lo que se refiere al aspecto histológico, se identifica por manifestar paraqueratosis y denso infiltrado de linfocitos atípicos en la dermis papilar y reticular, en el que puede haber células plasmáticas, infiltrado en la unión dermoepidérmica, que muestra epidermotropismo hasta formar microabscesos de Pautrier; también puede observarse espongirosis mínima<sup>(1)</sup>.

El pronóstico es peor que en el estadio de mancha, pero también puede haber regresión espontánea; éste puede cambiar cuando hay afección extracutánea, sobre todo a nódulos linfáticos o vísceras. En un estudio de cohorte se demostró que la supervivencia media de esta etapa es de 11,7 años.

## Estadio de tumor

Los tumores de la MF tienen apariencia de nódulo, son de color rojo brillante y muestran predilección por la cara y los pliegues del cuerpo. En ocasiones los tumores se ulceran y suele ser común que hayan sido precedidos por un estadio de manchas y de placas. No obstante, pueden manifestarse *de novo* y recibir el nombre de MF *d'emblee*. Desde el punto de vista histológico, se aprecia paraqueratosis y mínimo epidermotropismo. En la dermis papilar y reticular hay marcado



infiltrado de linfocitos atípicos, que pueden mezclarse con células inflamatorias; hay crecimiento vertical de la neoplasia, que puede afectar hasta el tejido celular subcutáneo. Estas células muestran un núcleo involucionado, con patrón de cromatina vesicular<sup>(1)</sup>.

La micosis fungoide/síndrome de Sezary (MF/SS) es caracterizada patológicamente por infiltrados epidermotróficos de linfocitos T malignos clonales con núcleos cerebriformes. Aunque la piel siempre esta involucrada, la enfermedad puede ocurrir en sitios extracutáneos tales como sangre periférica, nódulos linfáticos o vísceras. El curso clínico y pronóstico de la MF/SS es usualmente indolente. Sin embargo, ocasionalmente los individuos con MF/SS desarrollan un cambio (transformación) morfológica de células cerebriformes pequeñas o medianas a una variante ulular grande, una condición que puede ser difícil de diferenciar patológicamente de ciertos desórdenes linfoproliferativos tales como papulosis linfomatoide, y linfoma de grandes células anaplásicas Ki-1 positivas<sup>(8)</sup>.

Se describen variantes 'atípicas' de MF entre éstas: las variantes hipopigmentada, granulomatosa, reticulosis pagetoide, foliculotrópica, bulosa/vesicular, pustular, púrpura pigmentada *like*, con mucinocis folicular, acantosis nigricans *like*, siringotrópica, eritrodérmica, poiquilodermatosa, hiperpigmentada, hiperqueratótica/verrucosa, ictiosiforme, dishidrotica, con transformación a células grandes, dermatitis perioral *like*, zosteriforme, palmoplantar, vegetante/papilomatosa, pitiriasis liquenoide *like* y papular<sup>(9)</sup>.

## EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La enfermedad evoluciona durante años o incluso décadas. El enfermo suele fallecer como consecuencia de una infección secundaria bacteriana o viral. También puede morir a causa de la invasión tumoral. El índice de aparición de estas transformaciones varía según las series entre el 8% y más del 55%. Esta transformación, que puede ocurrir en cualquier estadio de la enfermedad, es más frecuente cuanto más avanzado está el proceso. Por lo que el pronóstico es peor cuando la transformación se ha producido en un estadio precoz de la enfermedad<sup>(1,3)</sup>.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de los linfomas cutáneos puede dividirse en dos categorías: cutáneo y sistémico. El dirigido a la piel incluye PUVA, quimioterapia tópica, inmunomoduladores tópicos (corticoides, bexaroteno, tacrolimus) y radioterapia. El tratamiento sistémico comprende quimioterapia y otros agentes citotóxicos, fotoféresis, interferón, retinoides, y modificadores de la respuesta biológica. El objetivo es disminuir los síntomas de los pacientes y los aspectos cosméticos pues, por lo general, con estos recursos terapéuticos no se obtiene la curación<sup>(3)</sup>.

El bexaroteno es una terapia retinoide oral que es efectiva para el tratamiento de estadios tempranos y avanzados de linfoma de células T en pacientes en las que han fallado otras terapias. Sin embargo, el bexaroteno esta asociado con efectos colaterales inevitables, en particular hipertrigliceridemia e hipotiroidismo, los cuales son manejables con medicaciones y son reversibles al cesar el tratamiento<sup>(10)</sup>.

Los INFs son moléculas proteicas reguladoras del crecimiento celular. Su acción directa antitumoral incluye efectos antiproliferativos, tóxicos y la unión de antígenos de superficie sobre la célula tumoral, mientras que la acción indirecta, activación del macrófago, células T, células NK y modulación de la producción de anticuerpos ha sido comprobada su eficacia en los linfomas cutáneos de células T<sup>(12,13)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente mujer de 62 años de edad, natural y procedente de Yarovilca (Huánuco), casada, campesina, sin antecedentes de importancia. Acude con tiempo de enfermedad de aproximadamente 4 meses, de inicio insidioso y curso progresivo. Inicia su enfermedad con la presencia de lesiones maculares en región glútea y lumbar, acompañadas de prurito intenso, las que progresivamente se extienden al tronco y extremidades. Un mes después se agrega sensación de alza térmica, no cuantificada. Un mes antes del ingreso refiere que las lesiones maculares comprometen el cuero cabelludo, acompañándose de caída del cabello, además inicia disuria y flujo vaginal amarillento. Siete días antes del ingreso, las lesiones tienden a hacerse descamativas, y se generalizan por todo el cuerpo, excepto en manos y plantas de pies. Se agrega disnea a las actividades cotidianas y edema en región palpebral. Baja ponderal de 6 kg en dos meses. Al examen clínico: Funciones biológicas conservadas. En piel se evidencian: placas eritematovioláceas, descamativas en tórax, abdomen, cuello, extremidades y placas eritematoinfiltrativas en ambos muslos. Linfadenopatía axilar e inguinal bilaterales. Edema de miembros inferiores con fovea positiva. Lengua depapilada, signos de gingivitis y caries dental. Hígado aumentado de tamaño 3 cm debajo del reborde costal derecho, bazo no palpable. Puño percusión lumbar positiva bilateral.

## Exámenes auxiliares

Hemograma: hemoglobina, 11,90 g/dL; hematocrito, 37,40%; plaquetas, 591 x10<sup>3</sup>/uL; leucocitos, 9,53 x10<sup>3</sup>/uL; abastona-dos/segmentados, 2/70; eosinófilos, 3%. VSG, 20; TP, 14; PCR, 2,95; glucosa, 73 mg/dL; urea, 39 mg/dL; creatinina, 0,55 mg/dL; ácido úrico, 2,77 mg/dL. Bilirrubina total, 0,40 mg/dL; bilirrubina directa, 0,13 mg/dL; bilirrubina indirecta, 0,27 mg/dL; PT, 4,57 g/dL; albúmina, 2,04 g/dL; globulina, 2,53 g/dL; TGP, 42. Examen completo de orina: leucocitos,



6-8/campo; urobilinógeno, 2+. Urocultivo: bacilos Gram negativos, *E. coli*, 100 000 colonias. BK, esputo negativo. Radiografía de tórax: no se encuentra anomalías en ambos campos pulmonares, senos costofrénicos libres. Ecografía abdominal: hepatomegalia difusa sin lesiones focales, resto de órganos intraabdominales dentro de límites normales, no evidencia de ganglios retroperitoneales ni paraaórticos. Biopsia de piel: cuadro histológico compatible con micosis fungoide. Inmunohistoquímica: CD3 (+) más del 95%, CD8 (+) menos del 5%, consistente con micosis fungoide.

### Tratamiento

La paciente inicia quimioterapia en pulsos con ciclofosfamida más vincristina, evidenciándose disminución de la descamación, del tamaño e infiltración de las placas eritematovioláceas tras la administración del segundo pulso. Actualmente paciente continúa con su tratamiento y su evolución es favorable.

### DISCUSIÓN

La importancia de presentar este caso, radica en el compromiso sistémico que presentó la paciente en el momento que acudió a nuestro servicio. Con alteración del estado general, caracterizado por astenia, adinamia e hiporexia, severo compromiso dermatológico, linfadenopatía axilar e inguinal bilateral, hepatomegalia leve y pérdida de peso significativa desde el inicio de su enfermedad. También pudimos comprobar la presencia de infecciones sobreagregadas como infección urinaria, vulvovaginitis mixta y blefarconjuntivitis bilateral. De esta manera, aunque los linfomas cutáneos de células T inician en piel; órganos y sistemas también pueden ser afectados, llevando a la muerte al paciente por las diseminaciones a hígado, pulmón, etc. Así como su alta predisposición a procesos infecciosos. Aunque hay varios esquemas de tratamiento en relación a la etapa clínica a la cual se presenta, es importante señalar, que aún no hay tratamientos definitivos que combatan la enfermedad tal como sucede con otras enfermedades linfoproliferativas en la actualidad. La quimioterapia combinada se reserva para pacientes con estadios avanzados de linfomas cutáneos de células T o linfomas de células NK.

El tratamiento agresivo para los estadios tempranos de MF no ha demostrado utilidad en la supervivencia a la enfermedad. Los regímenes comúnmente utilizados incluyen CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, prednisona), EPOCH (etopósido, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, prednisona), y CAVE (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido)<sup>(3)</sup>. La mayoría de los pacientes manifiesta recidiva de la enfermedad pocos meses después del tratamiento.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Juárez-Navarrete L, Rincón-Pérez C. Linfomas cutáneos: Fisiopatología y Clasificación (Primera Parte). *Dermatol Rev Mex* 2005;49:109-22.
- Odom R, James W, Berger T. *Andrew's Dermatología Clínica*. Editorial Marban Libros SL. España 2004.
- Torres V, Camacho F, Mihm M, Sober A, Sánchez-Carpintero I. *Dermatología Práctica Iberoamericana*. 1ª Ed. Editorial Vicente Torres Lozada Nieto. Cali. Colombia. 2005.
- Saetone A, Bravo F. Micosis fungoide en un adulto Joven. *Dermatol peru*. 1997;7(2):123-127.
- Freedberg E, Wolff A, Goldsmith K. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 6ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. Argentina. 2006.
- Prieto VG. *Linfomas y pseudolinfomas cutáneos*. UT- Anderson Cancer Center Houston, Tejas Buenos Aires. 2004.
- Weedon D. *Patología de la piel*. Primera Edición. Editorial Marban Libros. Madrid. España 2005.
- Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood* 1998;92(4):1150-1159.
- Vicuña C, Paredes A, Carvajal T, Revollar Y, Sánchez G. Variantes atípicas de micosis fungoide: foliculotrópica e hiperpigmentada. *Dermatol peru* 2005;15(3).
- Assaf C, Bagot M, Dummer R, Duvic M, Gniadecki R, Knobler R, Ranki A, Schwandt P, Whittake S. Minimizing adverse side effects of oral bexarotene in cutaneous T cell lymphoma: an expert opinion. *Br J Dermatol* 2006;155:261-266.
- Bekkenk MW, Geelen FAMJ, van Voorst VPC, Heule F, Geerts ML, van Vloten WA, Meijer CJLM, Willemze R. Primary and secondary cutaneous cd30+ lymphoproliferative disorders: a report from the dutch cutaneous lymphoma group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 2000;95(12):3653-3661.
- Moredo-Romo E, Moreira-Preciado M, Pérez-López A. Uso de los interferones en dermatología: experiencia con el alfa-interferón en la micosis fungoide. *Rev Cub Farm* 2004;38(2): matologia/cap19.pdf" [http://grannet.grm.sld.cu/bvirtual/libros/libros/bvs.sld.cu/libros\\_texto/dermatologia/cap19.pdf](http://grannet.grm.sld.cu/bvirtual/libros/libros/bvs.sld.cu/libros_texto/dermatologia/cap19.pdf).
- Moreno-Ramírez D, Herrera-Saval A, Camacho-Martínez F. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células T. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003;31(2):75-100.