

Micosis fungoide granulomatosa con linfadenopatías sarcoidales no neoplásicas: reporte de caso y revisión de literatura.

Granulomatous mycosis fungoides associated to sarcoid-like lymphadenopathies non neoplastic

Claudia Salas-Ortega¹, Mirtha Pacheco-Tejeda², Antonio Paredes-Arcos², Gadwyn Sánchez-Félix², Celia Moisés², María Pajuelo-Levano², Jorge Coronado-Portocarrero², Hugo Monroy-Gálvez², Janet Quispetira-Mosqueira¹, Verónica Vilcahuamán-Rivera¹, Brady Beltrán³, Pilar Quiñones⁴, Tomás Carbajal⁴, Francisco Bravo⁵.

RESUMEN

Presentamos el caso de una paciente mujer quien desarrolla un episodio de eritrodermia y adenopatías, luego de muchos años, lesiones localizadas en placa compatibles con micosis fungoide granulomatosa presentando una reacción granulomatosa sarcoidal en ganglios durante un periodo de remisión de la enfermedad.

La extensión extra cutánea se puede observar en un tercio de los pacientes con micosis fungoide y se asocia a transformación a linfoma anaplásico de células grandes CD30. Otras explicaciones al desarrollo de granulomas sarcoideos son: el desarrollo de sarcoidosis concomitante, asociada o no al linfoma y reacciones sarcoidosis-like (en respuesta a antígenos o citoquinas tumorales; en relación a drogas como la bleomicina, contraste). Algunos autores proponen la existencia de un síndrome linfoma sarcoidosis caracterizado por sarcoidosis activa crónica que inicia el cuadro linfoproliferativo luego de la sarcoidosis.

En el caso de nuestra paciente se desarrollan las adenopatías durante un periodo de remisión de la enfermedad en las que no se observa infiltración linfomatoide neoplásica, esto nos orienta a pensar que se trata de una reacción sarcoidosis like ganglionar secundaria a la liberación de citoquinas y antígenos tumorales luego de la radioterapia o que podría tratarse de un caso de sarcoidosis asociada incipiente.

Dermatol Perú 2009; 19(4) 354-359

¹ Médico Residente del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM). Lima-Perú.

² Médico Asistente del Servicio de Dermatología del HNERM. Lima-Perú.

³ Médico Asistente del Servicio de Oncología del HNERM. Lima-Perú.

⁴ Médico Asistente del Servicio de Anatomía Patológica del HNERM.

⁵ Médico Consultor y Docente de la Universidad Particular Cayetano Heredia. Lima-Perú.

Recibido: 22-12-2009

Aceptado: 22-02-2010

ABSTRACT

Here we report the case of a female patient who developed an episode of eritrodermia and adenopathies, after many years focus injuries in plate compatible with granulomatous mycosis fungoides presenting a granulomatous sarcoid reaction in ganglia during the sickness remission period.

The extra cutaneous extension can be present in one third of the patients with mycosis fungoides and associated with the big cells CD 30+ anaplastic large cell lymphoma. Other explanations to the granulomatous sarcoides development are: the sarcoidosis consistent development, associated or not to the lymphoma and reactions sarcoidosis-like (in response to antigens or tumoral cytokines; related to drugs like bleomicine, contrast). Some authors propose the existence of a syndrome sarcoidosis-lymphoma characterized by chronic active sarcoidosis that starts the lymphoproliferative scheme after the sarcoidosis.

In our case, the patient develops the adenopathies during a sickness remission period which does not show neoplastic lymphomatoid infiltration; that suggest being a sarcoidosis reaction like ganglionar secondary to the cytokines and tumoral antigens liberation after radiotherapy that may be a incipient case of sarcoidosis associated.

INTRODUCCIÓN

La micosis fungoide granulomatosa es una entidad poco frecuente dentro de los linfomas de células T. Se reconoce que sólo puede hacerse el diagnóstico de manera histológica por la demostración de granulomas ya que no hay una apariencia clínica patognomónica; lo que en muchas ocasiones puede llevar a errores diagnósticos.

REPORTE DE CASO

Presentamos el caso de una paciente mujer de 55 años, natural y procedente de Lima, ama de casa con diagnóstico de LES desde el año 1997, en tratamiento con deflazacort

7,5 mg/d e hidroxicloroquina 1 tableta/día, con controles por Reumatología, con enfermedad no activa. Además, hidrocefalia secundaria a meningitis por criptococo en el año 2000. Fue operada por apendicitis aguda e histerectomía.

Desarrolla su problema dermatológico hace 14 años con un cuadro de eritrodermia, fiebre y adenopatías, por lo cual es vista en la Clínica Medica Cayetano Heredia tomándose muestras de biopsia de piel, M.O. y biopsia de ganglio, encontrándose en piel hallazgos de micosis fungoide, sin compromiso de médula ósea y en ganglios granulomas tuberculoides no caseificantes. Recibiendo prednisona con mejora clínica de la eritrodermia. Hace 2 años y 6 meses aparecen lesiones eritematosas papulares en región lumbosacra, que aumentan de tamaño y coalescen formando placas infiltradas, con descamación leve, bien delimitadas, de 5x5 cm y 3x3 cm. Acude a la Clínica Medica Cayetano Heredia y posteriormente al HNERM entre enero y febrero del 2009, en ambos centros se realizan biopsias de piel confirmándose el diagnóstico de Micosis fungoide, siendo hospitalizada para realizar estudios de extensión, no encontrándose otro compromiso más que el cutáneo.

Al ser una lesión localizada se decide iniciar tratamiento con radioterapia en abril del 2009, recibéndola hasta mayo en un total de 20 sesiones. En setiembre del 2009 acude a su control presentando adenopatías múltiples a nivel axilar e inguinal bilateral, se toma nuevas muestras de las lesiones de piel remanentes y muestra de Médula ósea que es reactiva, libre de infiltración linfomatosa. En la biopsia de piel se encuentra los que hallazgos son compatibles con radiodermatitis.



Figura 1. Placas eritematosas infiltradas en región sacra.

La biopsia del ganglio muestra un proceso inflamatorio crónico granulomatoso con reacción gigantocelular, tipo cuerpo extraño, sin necrosis. Algunos granulomas lucen de aspecto «desnudo» sin evidencia de neoplasia maligna.

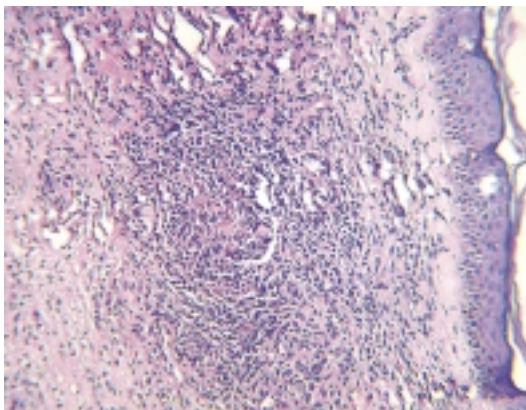


Figura 2. Infiltrado linfocitario en banda con epidermatropismo.

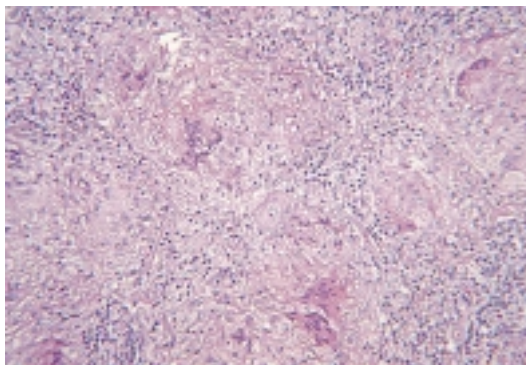


Figura 3. Formación de granuloma en dermis pupilar con linfocitos atípicos.

Se decide incrementar la dosis de deflazacort a 15mg/d esperando la involución de las adenopatías.

DISCUSIÓN Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

La presencia de reacciones granulomatosas en las biopsias de linfomas cutáneos primarios y sistémicos es un fenómeno raro pero bien conocido ⁽¹⁾.

La formación de granulomas de tipo sarcoideo es un fenómeno bien conocido en los linfomas sistémicos y es visto mayormente en linfoma tipo Hodgkin ⁽²⁾. En los linfomas cutáneos esto es raro, encontrándose características granulomatosas en el 2% de los linfomas cutáneos primarios ⁽³⁾.

Se han reportado dos patrones diferentes de infiltrados granulomatosos cutáneos asociados con linfomas malignos. El primero se trata de lesiones granulomatosas como manifestación no específica de la enfermedad subyacente y un segundo tipo (verdaderos linfomas cutáneos granulomatosos) caracterizados por granulomas en lesiones cutáneas específicas de linfoma ⁽⁴⁾.

Estamos frente al caso de una paciente con el diagnóstico de micosis fungoide granulomatosa, las biopsias de piel confirman este diagnóstico.

Histológicamente el patrón más frecuente es la formación de granulomas epitelioides no necrotizantes (sarcoidales) ⁽¹⁾ aunque han sido descritos otros patrones asociados a linfomas: tuberculoide, paniculitis granulomatosa, granuloma anular like.

La implicancia en el pronóstico de la presencia de granulomas no está bien establecida ⁽⁵⁾.

La WHO-EORTC considera en su clasificación aquellos cuadros que presentan reacción granulomatosa pueden encontrarse en diferentes presentaciones clínicas de micosis fungoides granulomatosa y en la piel laxa granulomatosa (subtipo de MF) (6-8).

El primer caso de micosis fungoides granulomatosa fue descrito por Ackerman en 1970 en un paciente con estadio tumoral de micosis fungoides que en la histología mostraba un infiltrado de células linfoides atípicas característico de la enfermedad, acompañado de una reacción granulomatosa con histiocitos y células gigantes multinucleadas⁽⁷⁾. Se trata de un tipo raro de linfoma de células T. Se reconoce que solo puede hacerse el diagnóstico de manera histológica por la demostración de granulomas ya que no hay una apariencia clínica patognomónica, encontrándose reportes de lesiones ulceradas, nodulares, ictiosiformes, etc⁽⁸⁾; esto en muchas ocasiones puede llevar a errores diagnósticos.

La piel laxa granulomatosa es una forma rara de linfoma cutáneo que se relaciona a la micosis fungoides como un subtipo de ésta última, caracterizándose clínicamente por lesiones infiltradas o en la mayoría de los pliegues grandes de la piel.⁽⁶⁾ La histología clásicamente descrita presenta destrucción de las fibras elásticas, asociada a la formación de granulomas.

Algunos autores postulan que el concepto de linfoma granulomatoso se debe restringir a aquellos casos con un componente granulomatoso que represente al menos el 25% del infiltrado⁽⁴⁾. En otros casos el componente es tan intenso que enmascara el diagnóstico de linfoma, requiriendo de estudios adicionales (análisis de rearrreglo genético) y guiándose de la evolución clínica es que se puede llegar al diagnóstico⁽⁹⁾.

La paciente presenta adenopatías generalizadas en 2 momentos de su evolución, con el diagnóstico de reacción sarcoidal ganglionar. Esto nos obliga a plantearnos tres posibilidades: estar frente a un cuadro de extensión extra cutánea ganglionar, estar frente a un cuadro de micosis fungoide granulomatosa más sarcoidosis o frente a una micosis fungoide con reacción granulomatosa sarcoidal ganglionar.

La extensión extra cutánea se puede observar en un tercio de los pacientes con micosis fungoides y se asocia a transformación a linfoma anaplásico de células grandes CD30 en 20% de los pacientes⁽⁸⁾. En el caso de nuestra paciente se planteó como primera posibilidad la extensión extra cutánea ganglionar de la MF granulomatosa, siendo descartada por los hallazgos histopatológicos de las adenopatías.

Otras explicaciones al desarrollo de granulomas sarcoideos son: el desarrollo de sarcoidosis concomitante, asociada o no al linfoma y reacciones sarcoidosis-like (en respuesta a antígenos o citoquinas tumorales; en relación a drogas como la bleomicina o de contraste)⁽¹⁰⁾.

En algunos casos de linfoma cutáneo los hallazgos histológicos pueden ser ambiguos y es difícil determinar si es una respuesta granulomatosa o si es realmente una sarcoidosis. La posibilidad de sarcoidosis concomitante es alejada pero se debe tomar en cuenta⁽¹¹⁾. Nuestra segunda posibilidad es que se tratara de una MF granulomatosa asociada a una sarcoidosis sistémica, no encontrándose compromiso de otros órganos fuera de los ganglios y no cumpliendo con los criterios suficientes para su diagnóstico.

El diagnóstico de sarcoidosis se da con uno de estos dos criterios: a) clínica compatible junto a la existencia de un estudio histológico con presencia de granulomas no caseificantes y exclusión de otras enfermedades causantes de este tipo de granulomas; y b) presencia de adenopatías hiliares en pacientes con eritema nudoso y evolución espontánea favorable con un seguimiento mínimo de seis meses. Se considera también la existencia de una reacción de Mantoux negativa y la elevación de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA).⁽¹²⁾

Algunos autores proponen la existencia de un síndrome linfoma sarcoidosis caracterizado por sarcoidosis activa crónica que inicia el cuadro linfoproliferativo luego de la sarcoidosis. En el caso de nuestra paciente desarrolla el cuadro cutáneo al mismo tiempo que desarrolla las adenopatías⁽¹³⁾.

Estamos entonces probablemente frente a un cuadro de Micosis Fungoide granulomatosa con reacción sarcoidal ganglionar.

En este caso la paciente se presenta inicialmente el cuadro cutáneo y las adenopatías, estableciéndose el diagnóstico de micosis fungoide con reacción granulomatosa ganglionar, desarrollando años después durante el tratamiento con corticoterapia lesiones localizadas de micosis fungoide granulomatosa sin extensión extra cutánea. Es luego de recibir radioterapia con acelerador lineal que desarrolla adenopatías generalizadas con biopsias que confirman nuevamente el carácter granulomatoso sarcoidal sin evidencia de neoplasia en el contexto de una micosis fungoide granulomatosa no activa comprobada por biopsias cutáneas negativas para neoplasia.

La importancia de reportar este caso radica en la inusual asociación de micosis fungoide granulomatosa y reacción sarcoidea like. Podemos postular, en este caso, que los antígenos celulares liberados durante la muerte celular luego de la radioterapia podrían ser el gatillante de esta reacción sarcoidea like.

No se descarta que la reacción granulomatosa sarcoidal en ganglios podría ser el inicio de un cuadro de sarcoidosis sistémica pudiendo desarrollar a futuro compromiso de otros órganos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gallardo F, García-Muret MP, Servitje O., O Servitje. Cutaneous lymphomas showing prominent granulomatous component: clinicopathological features in a series of 16 cases. *J EADV* 2009; 23, 639-647.
2. Kadin ME, Donaldson SS, Dorfman RF. Isolated granulomas in Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1970; 283(16):859-861.
3. Scarabello A, Leinweber B, Ardigó M; et al. Cutaneous lymphomas with prominent granulomatous reaction: a potential pitfall in the histopathologic diagnosis of cutaneous T- and B-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26(10): 1259-1268.
4. Cerroni L. Cutaneous granulomas and malignant lymphomas. *Dermatology* 2003; 206: 78-80.
5. O'Connell MJ, Shimpff SC, Kirschner RH, Abt AB, Wiernick PH. Epithelioid granulomas in Hodgkin disease: a favorable prognostic sign? *JAMA* 1975; 233: 886-889.
6. Burg G, Kempf W, Cozzio A, Feit J. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 647-674.
7. Ackerman AB, Flaxman BA. Granulomatous mycosis fungoides. *Br. J. Dermatol* 1970; 82: 397-401.
8. Kempf W, Ostheeren-Michaelis S, Paulli M. Granulomatous Mycosis Fungoides and Granulomatous Slack Skin: A Multicenter Study of the Cutaneous Lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) *Arch Dermatol* 2008;14: 1609-17.
9. Scarabello A, Leinweber B, Ardigó M, Rütten A, Feller AC, Kerl H. Cutaneous lymphomas with prominent granulomatous reaction. A potential pitfall in the histopathologic diagnosis of cutaneous T and B-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1259-1268.

10. FARRELL AM, HENRY K, WOODROW D. Cutaneous granulomas associated with high-grade Tcell non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Dermatol* 1999;140:145-9.
11. McFarland JP, Kauh YC, Luscombe HA. Sarcoidosis associated with mycosis fungoides. *Arch. Dermatol.* 1978; 114: 912-15.
12. Alcoba M, Pérez MR, Guerra JM. Sarcoidosis en el área sanitaria de León. *Epidemiología y clínica. An Med Interna (Madrid)* 2003; 20: 617-20.
13. Brincker H. The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer* 1986; 54: 467-73.