

Linfoma de Células Cutáneas de Células T, tipo Micosis Fungoide Folicular: Reporte de un caso.

Antonio Guglielmetti V^{1a}, Fernando Rojas N^{2b}, Paulina Pizarro O^{2b}, Julio Correa S^{2b}, Montserrat Molgo N³, Sebastián González B⁴, Orlando Giannini T⁵.

¹Jefe de Cátedra de Dermatología. Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso; ²Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso; ³Médico Internista y Dermatólogo, Universidad de Valparaíso; ⁴Estudiante de Medicina, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile; ⁵Dermatólogo; ⁴Anatomo-patólogo. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica; ⁵Oncólogo Radioterapéutico. Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

Resumen

La Micosis Fungoide (MF) es el linfoma cutáneo más común de células T. Tiene un comportamiento indolente, llevando a algunos a utilizar el término de linfoma cutáneo de células T (LLCT) como sinónimo de la MF. Se caracteriza por una erupción cutánea crónica, generalizada, y clínicamente por la evolución de los parches en placas y tumores. A continuación se presentará un caso clínico que tras un diagnóstico de liquen plano refractario a tratamiento, se diagnostica micosis fungoide folicular.

Palabras Claves: Linfoma Cutáneo de células T, Micosis Fungoide, Liquen Plano.

Summary

Mycosis fungoides (MF) is recognized as the most common cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). It has an indolent behavior, leading some to use the term cutaneous T-cell lymphoma as synonymous of MF. It is characterized by chronic, widespread rash, and clinically by the evolution of patches in plaques and tumors. We describe our experience with a case that after a diagnosis of lichen planus refractory to treatment, we diagnosed follicular mycosis fungoides.

Keywords: Cutaneous T-Cell Lymphoma, Mycosis Fungoides, Lichen planus.

Introducción

El Linfoma cutáneo de células T (LCCT) es un término creado en 1979 que describe un grupo de desórdenes linfoproliferativos caracterizado por la localización de linfocitos T neoplásicos en la piel^{1,2}.

La piel es el segundo lugar más frecuente de sitio extra-nodal del linfoma, siendo el gastrointestinal el primer lugar. De todos los linfomas cutáneos primarios, el 65% son de tipo de células T, siendo el fenotipo más común el CD4 positivo¹⁻⁵.

La incidencia del LCCT en Estados Unidos es de aproximadamente 5 casos por millón de habitantes por año⁶. Sin embargo, no existe incidencia para este cáncer en nuestro país, Chile.

La Micosis Fungoide (MF) es el linfoma cutáneo más común de células T (44%) y tiene un comportamiento indolente, llevando a algunos a utilizar el término LLCT como sinónimo de la MF

caracterizado por una erupción cutánea crónica, generalizada, y clínicamente por la evolución de los parches en placas y tumores. La MF típicamente afecta a adultos (55-60 años) y la tasa hombre/mujer es de 1,6-2,0:1, pero también puede presentarse en niños y adolescentes⁴.

Caso Clínico

Paciente de sexo masculino de 68 años de edad, con ascendencia asiática, nacido y residente de Olmué (Zona rural de Región de Valparaíso), con antecedentes de úlcera gastroduodenal, dislipidemia y trastorno depresivo. Es derivado a consulta al Centro de Especialidades Dermatológicas de Viña del Mar en el mes de diciembre del 2001, por cuadro de 2 años de evolución caracterizado por lesiones maculopapulares generalizadas con áreas hiperqueratósicas, muy pruriginosas

Correspondencia: Antonio Guglielmetti V.
Correo electrónico: antonioguglielmetti@yahoo.it



Figura 1a

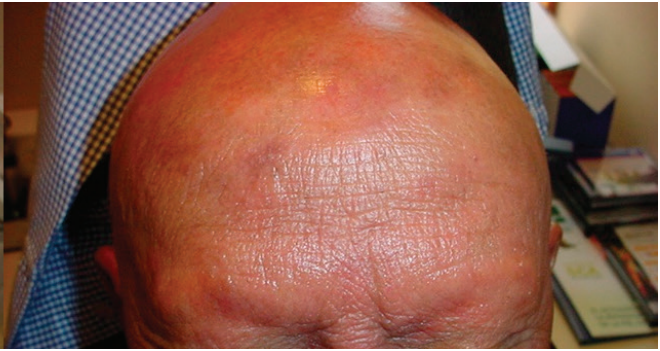


Figura 1b

y fisuraciones palmoplantares liquenoides, compatible con liquen plano. La biopsia (bp) cutánea con tinción hematoxilina/eósina e inmunohistoquímica, no fue concluyente, por lo que se mantuvo en tratamiento en base a tratamiento tópico con corticoides de mediana potencia por 2 semanas y luego un esquema bisemanal por 3 a 4 meses. En septiembre del 2002 por rebrote generalizado de su dermatosis, se inicia fotoquimioterapia PUVA (Rayos Ultravioleta-A con Psoralen oral) completando 28 sesiones en enero del 2003, las que se suspenden en marzo debido a otitis externas recurrentes y folliculitis. Evoluciona con brotes recurrentes de placas inflamatorias en extremidades asociado a alopecia en cola de cejas y lesiones papulares hiperqueratósicas (Figura 1a), controladas parcialmente con corticoides tópicos potentes (clobetasol 0,05%) alternando con tacrolimus 0,1% tópico. En noviembre del 2005, se realiza nueva biopsia con estudio molecular con reacción en cadena de polimerasa (PCR) en el Departamento de Anatomía Patológica de la Pontificia Universidad Católica, de Chile que concluye LCCT, tipo MF Ictiosiforme (Figuras 2a y 2b). Se realiza estudio sistémico con radiografía de tórax, tomografía axial computada (TAC) de tórax, ecotomografía abdominal y biopsia de médula ósea, los que resultan sin hallazgos, por lo que se descarta diseminación, considerándose en Estadio IB (T2N0M0B0), iniciándose nuevo ciclo de terapia con PUVA (3 veces por semana) 30 sesiones de fase de limpieza y posteriormente en terapia de mantención bi mensual.

En Julio del 2006, debido a la evolución clínicamente más agresiva de la enfermedad y la escasa respuesta terapéutica a la PUVA se inicia irradiación corporal total con electrones en una dosis total de 40 Gray (GY), la que finaliza en diciembre de ese año, realizando sobreimpresión en la zona plantar, perineal y cuero cabelludo según protocolo, con buena tolerancia de piel a la radiación y con respuesta total de las lesiones, sin inconvenientes (Figura 1b). En Junio del 2007, nuevamente presenta una recidiva con placas infiltradas en cuello, dorso,

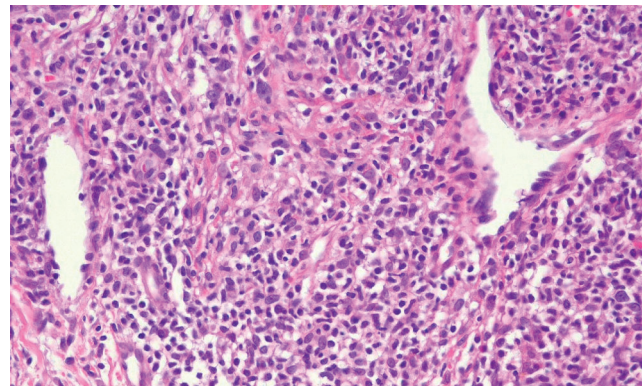


Figura 2a

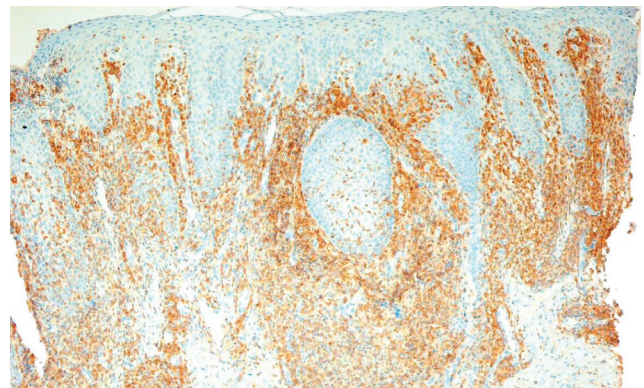


Figura 2b

pliegues y pies, muy pruriginosas que no responden a tratamiento tópico (Figura 3). Por lo anterior, se inicia nuevamente en Marzo del 2008, radioterapia con una dosis total de 40 GY, siendo completada en Julio del mismo año. Al alta de la radioterapia, se indica tratamiento de mantención con PUVA y corticoides según necesidad. En Marzo del 2009, se encuen-



Figura 3



Figura 4

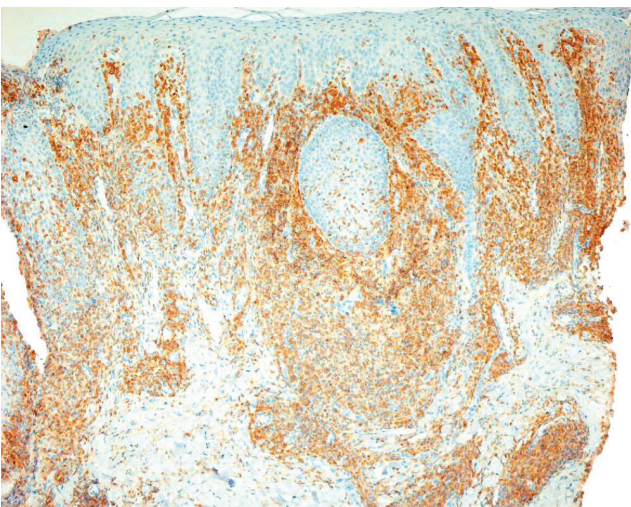


Figura 5

tra en buenas condiciones, sin lesiones en piel, sólo ectropión progresivo de ojo derecho (Figura 4). En Octubre del 2010, se detecta lesión francamente tumoral en párpado inferior izquierdo cuya biopsia (Figura 5) resulta positiva para MF Folicular, iniciándose radioterapia localizada. Actualmente, está en estadio IIB (T3N0M0) en espera de inicio de terapia con bexaroteno oral.

Discusión

En la literatura se describen más de 50 entidades clínicas diferentes de MF, dentro de las que destacan: MF ictiosiforme, MF anexotrópica (incluyendo siringotrópica y folicular), papuloeritrodérmica de Ofji, MF bulosa, MF hiperpigmentada u hipopigmentada, MF pustular, MF poiquilodérmica, etc⁷. Sin embargo, Las variantes de la MF que son reconocidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) / Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) incluyen: la MF Folicular, el Síndrome de Piel Laxa Granulomatosa (sus siglas en inglés: GSS – Granulomatous Slack Skin - Syndrome) y la Reticulosis Pagetoide Localizada (Enfermedad de Woringer-Kolopp)⁴.

Histológicamente, las lesiones maculares en MF muestran infiltrados superficiales en banda, principalmente consistiendo en linfocitos e histiocitos. Las células atípicas de pequeño a mediano tamaño, comúnmente están confinadas a la epidermis (epidermotropismo), lo que se pronuncia más en placas que en máculas. Característicamente, colonizan la membrana basal de la epidermis ya sea como células únicas, en halo, o en una configuración lineal. La presencia de colecciones intra-dérmicas de células atípicas (microabscesos Pautrier) es altamente característico, pero es observada sólo en la minoría de los casos. Con la progresión de estadio tumoral, la infiltración de la dermis llega a ser más difusa y suele perder el epidermotropismo.

La Micosis Fungoide Folicular, que se presentó en este caso clínico, clásicamente se manifiesta con pápulas foliculares, alopecia en parches, y las lesiones tipo comedones, particularmente en el área de la cabeza y el cuello. Es una infiltración de linfocitos atípicos que se observa en el epitelio de los folículos pilosos, y que puede además acompañarse de degeneración mucinosa de los folículos pilosos (mucinosis folicular). Los tratamientos tópicos pueden no ser eficaces debido a la profundidad de la infiltración⁴.

En general el diagnóstico del linfoma cutáneo de células T se hace por medio de una adecuada correlación clínico-histopatológica⁸, el método diagnóstico clave es el histopatológico,

que evalúa las lesiones cutáneas al microscopio óptico mediante la tinción con hematoxilina eosina^{9,10}.

En algunas ocasiones, en el inicio de la enfermedad se necesita realizar un mapeo de biopsias de las lesiones. Se recomienda que al paciente que presente una dermatosis refractaria al tratamiento convencional, se le realicen biopsias a intervalos de tres meses aproximadamente, hasta obtener un diagnóstico definitivo⁸, lo que se hizo al inicio en este paciente.

La inmunohistoquímica permite establecer el inmunofenotipo, estudiando así los marcadores de superficie de los infiltrados linfocíticos. Para esta técnica se utiliza un marcador de superficie CD3 y CD4 para los linfocitos T colaboradores y CD3 y CD8 los linfocitos citotóxicos^{8, 9, 11-13}.

Para realizar un buen diagnóstico diferencial se hace sumamente importante conocer los distintos estadios para diferenciarla de otras patologías, y de esta manera no retrasar un manejo y tratamiento adecuado al paciente portador de una MF⁸. En las fases incipientes, las placas descamativas se de-

ben diferenciar de cuadros atípicos o refractarios de psoriasis, eccema, liquen plano y dermatofitosis. Para esto es necesario realizar pruebas de laboratorio que orienten al diagnóstico^{8,14}.

Actualmente se utiliza la clasificación internacional TNMB, para establecer un estadio y pronóstico más completo de MF^{7, 15}.

En relación al tratamiento existen múltiples terapias, entre las que destacan la PUVA terapia sola o combinada con interferón- α o retinoides como el bexaroteno oral. El bexaroteno tiene actividad en todas las etapas de LCCT y ha demostrado ser eficaz en los pacientes refractarios a tratamiento con enfermedad en etapa temprana, así como la enfermedad en estadio avanzado. Tanto bexaroteno oral como tópico han sido aprobados por la FDA de EE.UU. para el tratamiento de LCCT refractario¹⁶.

La radioterapia está indicada por el carácter indolente de la micosis fungoide, mientras que la quimioterapia sistémica está reservada para LCCT en etapa avanzada y no se recomienda para las primeras etapas de enfermedad.

Referencias bibliográficas

- Carbone A, Bernardini L, Valenzano F, Bottillo I, De Simone C, et al. Array-based comparative genomic hybridization in early-stage mycosis fungoides: recurrent deletion of tumor suppressor genes BCL7A, SMAC/DIABLO, and RHOA. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008;47(12):1067-1075.
- van Doorn R, van Kester MS, Dijkman R, Vermeer MH, Mulder AA, et al. Oncogenomic analysis of mycosis fungoides reveals major differences with Sezary syndrome. *Blood*. 2009;113(1):127-136.
- Burg G, Kempf W. Etiology and pathogenesis of cutaneous lymphomas. In: Burg G, Kempf W. *Cutaneous Lymphomas*. London: Taylor & Francis; 2005.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768-3785.
- Burg G, Kempf W, Cozzio A, Döbbeling U, Feit J, et al. Cutaneous malignant lymphomas: update 2006. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4(11):914-933.
- The Leukemia & Lymphoma Society (LLS): Fighting Blood Cancers. Linfoma cutáneo de células T: update. 5th ed. New York, NY: LLS; Nov 2006 [citado: Oct 31 2010]. Disponible: [http://www.leukemia.org/attachments/National/br_1199384874.pdf](http://www.leukemia.org/attachments/National_br_1199384874.pdf).
- Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110(2):479-484.
- Garzona L, Moreira F, Hidalgo B, et al. Micosis Fungoide: Revisión de tema y presentación de un caso. *Rev. costarric. Salud pública*. 2007; 16(30): 46-53.
- Erős N, Károlyi Z, Matolcsy A. Complex histologic, immunophenotypic and molecular genetic investigation in cutaneous T-cell lymphoproliferative diseases. *Orv Hetil*. 2004;145(2):75-80.
- Smith BD, Wilson LD. Management of mycosis fungoides. Part 1. Diagnosis, staging and prognosis. *Oncology (Huntingt)*. 2003; 17(9):1281-1288.
- Faxas ME. Actualidad clínica-biológica de los linfomas T cutáneos. *Rev Cubana Med* 2003; 42(1): 72-8
- Kamarashev J, Burg G, Kempf W, Hess-Schmid M, Dummer R. Comparative analysis of histological and immunological features in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Cutan Pathol*. 1998; 25(8): 407-412.
- Smoller BR, Santucci M, Wood GS, Whittaker SJ. Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003; 17(6): 1277-1311.
- Hwang, ST, Janik JE, Jaffe ES, Wilson WH. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Lancet*. 2008; 371(9616): 945-957.
- García H, Cabrera ME, Puga B, Pizarro A, et al. Guía Clínica: Linfoma en personas de 15 años y más. Madariaga L, ed. 2nd ed. Santiago, Chile: Serie Guías Clínicas Ministerio de Salud (MINSAL) – Gobierno de Chile; Nov 2009 [citado: Nov 7 2010]. Disponible en: <http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/item/7220fdc4340544a9e04001011f0113b9.pdf>.
- Margit A. Huber, Gyde Staib, Pehamberger H, Scharffetter-Kochanek K.. Management of Refractory Early-Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7 (3): 155-169.