

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T TIPO MICOSIS FUNGOIDE

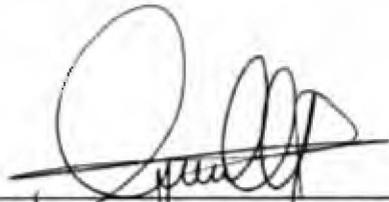
Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de Dermatología para optar al grado y título de Doctorado Académico en Dermatología

ANDREA MASÍS BORGE

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2018

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Dermatología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Doctorado Académico en Dermatología”.



Dr. Daniel Argüello Ruiz
Director de Tesis



Dr. Sergio Cortés Fernández
Lector de tesis



Dr. Jorge Alex Abarca Durán
Director
Programa de Posgrado en Dermatología



Andrea Masís Borge
Candidata

ABREVIATURAS

CLA: Antígeno linfocitario cutáneo

EORTC: Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer

FDA: Food and Drug Administration

FDG-PET: Tomografía por Emisión de Positrones con Fluorodesoxiglucosa

FEC: Fotoféresis extracorpórea

IFN- α : Interferón alfa

ISCL: Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos

LCCT: Linfoma cutáneo de células T

MF: Micosis fungoide

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

OMS: Organización mundial de la salud

PUVA: Psolarenos con luz ultravioleta A

SS: Síndrome de Sézary

TAC: Tomografía axial computarizada

TCR: Receptor de células T

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ABREVIATURAS	iii
1. CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	1
1.1 INTRODUCCIÓN	2
2. CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	3
2.1 GENERALIDADES DEL LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T	4
2.2 EPIDEMIOLOGÍA	7
2.3 ETIOLOGÍA Y PATOGENIA	8
2.4 SUBTIPOS DE LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T	13
2.5 MICOSIS FUNGOIDE Y SUS MANIFESTACIONES CLÍNICAS	14
2.6 HISTOPATOLOGÍA DE MICOSIS FUNGOIDE	18
2.7 DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE DE MICOSIS FUNGOIDE	22
2.8 TRATAMIENTO DE MICOSIS FUNGOIDE	27
2.9 SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

CAPÍTULO I:
INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Los linfomas extranodales son malignidades que ocurren en órganos o tejidos fuera del sistema linfático. Cuando ocurren en piel sin evidencia de enfermedad en otros sitios al momento del diagnóstico se conocen como linfomas cutáneos primarios. Existen muchos tipos diferentes de linfoma, sin embargo pueden clasificarse de forma amplia en dos categorías, linfomas cutáneos de células T y linfomas cutáneos de células B. La mayoría de los linfomas cutáneos primarios corresponden a linfomas de células T.

Los linfomas cutáneos de células T se caracterizan por la proliferación neoplásica de linfocitos T. En este grupo el subtipo más común es la micosis fungoide. La micosis fungoide se considera una neoplasia de bajo grado y crecimiento lento, con un comportamiento clínico indolente en comparación con otros subtipos de linfomas cutáneos más agresivos. Presenta tres variantes menos comunes conocidas como micosis fungoide folculotropa, reticulosis pagetoide y piel laxa granulomatosa.

Los linfomas cutáneos constituyen un grupo heterogéneo e inusual de enfermedades, por lo que son un reto diagnóstico y más aún terapéutico. La clasificación adecuada que abarca hallazgos clínicos, histológicos e inmunofenotípicos es necesaria para el abordaje óptimo del paciente.

Costa Rica no cuenta con estudios epidemiológicos que permitan conocer la incidencia de la micosis fungoide, la relación entre hombres y mujeres, los sitios anatómicos mayormente afectados u otros datos relevantes que asistan en el diagnóstico de estos pacientes y en la instauración de las medidas terapéuticas pertinentes al estadio de la enfermedad.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

MARCO TEÓRICO

2.1 GENERALIDADES DEL LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T

Los linfomas cutáneos primarios son un grupo heterogéneo de linfomas no Hodgkin extranodales, con diferente clínica, histopatología, fenotipo, biología molecular y pronóstico, que por definición están ampliamente confinados a la piel al momento del diagnóstico. (Wilcox., 2017)

Es importante diferenciarlos de los linfomas de piel secundarios, ya que esto tiene importantes implicaciones en el pronóstico. (Sidiropoulos et al., 2015)

Al contrario de los linfomas no Hodgkin nodales, los cuales en su mayoría derivan de células B, aproximadamente un 75% de los linfomas cutáneos primarios derivan de células T, y se conocen como Linfomas Cutáneos de Células T (LCCT), de los cuales dos tercios pueden clasificarse como Micosis Fungoide (MF) o Síndrome de Sézary (SS). (Willemse et al., 2005)

La publicación del primer caso de MF lo realizó el dermatólogo francés Jean-Louis Alibert en 1806, y es el primer caso de linfoma descrito en la literatura, aunque el concepto de linfoma se desarrolló más de un siglo después. (Cerroni, 2016)

En el pasado, se utilizaban distintos esquemas de clasificación que variaban según el país, por lo que la comparación de los datos era extremadamente difícil. Además, esta se basaba en la clasificación de los linfomas nodales, y el concepto de linfoma “órgano específico” aún no era aceptado. Más aún, la clasificación era principalmente morfológica, basándose

en la apariencia de las células neoplásicas con microscopía convencional. (Cerroni, 2016)

Actualmente, la clasificación de los linfomas cutáneos se basa en los esquemas propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en un consenso realizado en 2005 en conjunto con la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC, por sus siglas en inglés). Gracias a este consenso, muchos linfomas cutáneos están incluidos como entidades distintas en la clasificación de la OMS de desórdenes hematológicos. La última actualización de esta clasificación se realizó en el 2016, y es la clasificación más aceptada en la actualidad. (Cerroni, 2016)

El reconocimiento de los linfomas basados en órganos, incluyendo los linfomas cutáneos, refleja un cambio en el abordaje de los desórdenes linfoproliferativos, y representa uno de los mayores cambios en la clasificación de tumores hematológicos de la OMS. Aún quedan por dilucidar algunas áreas grises en la clasificación, principalmente en las entidades listadas como “provisionales” en la clasificación actual. (Cerroni, 2016)

La clasificación adecuada es esencial para el manejo adecuado de estos pacientes. En el Cuadro 1 se presenta la clasificación actual de la OMS de linfomas cutáneos, actualizada en 2016.

La MF como tal también ha evolucionado respecto a la terminología utilizada y a la visualización de la enfermedad como un continuo en las distintas fases de su evolución. Después de la primera descripción por Alibert, se descubrió que la fase tumoral era precedida por una fase de parches y placas que podía tener una larga evolución. Este estadio en parches y placas fue descrito por primera vez por el dermatólogo francés Pierre-Antoine Bazin

en 1870. Además se vio que estas fases tempranas podían tener manifestaciones clínicas muy diversas, por lo que se utilizaron distintas nomenclaturas para describirlas, hoy en desuso. (Cerroni, 2016)

Múltiples variantes de MF, tanto clínicas como histopatológicas se han descrito a través de los años, pero tres de ellas prevalecen como variantes y están incluidas en la clasificación actual de la OMS: la reticulosis pagetoide, la MF folículotropica y la piel laxa granulomatosa. (Wilcox, 2017)

El término “linfoma cutáneo de células T” fue introducido en 1975 para referirse a la MF y el SS, sin embargo es importante resaltar que este no es un término diagnóstico, ya que en muchas ocasiones se utiliza como tal sin distinción entre los distintos tipos de linfoma que pueden afectar la piel. Además en muchas publicaciones se utiliza el término LCCT para referirse exclusivamente a MF y/o SS, que además frecuentemente se consideran la misma entidad, un concepto que también ha demostrado ser erróneo. El término LCCT no debe ser utilizado más que para referirse en general al grupo heterogéneo de linfomas cutáneos de células T, ya que es impreciso y no corresponde a una categoría en específico. (Cerroni, 2016)

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

Los linfomas cutáneos primarios representan el 18% de los linfomas no Hodgkin extranodales, siendo la piel el segundo sitio más afectado, después del tracto gastrointestinal. (Ruiz et al., 2017)

La incidencia anual de los linfomas cutáneos primarios ha ido en aumento, y actualmente corresponde 1 en cada 100000 personas a nivel mundial. (Criscione et al., 2007)

La incidencia anual ajustada a la edad es de 6.4 a 9.6 casos por millón de personas en Estados Unidos. (Willemze et al., 2005)

De los linfomas cutáneos primarios, un 80% corresponde a LCCT, mientras que el 20% restante corresponde a linfomas de células B. (Ruiz et al., 2017)

Según la clasificación de la OMS-EORTC, la MF y el SS son las variantes más comunes de LCCT y abarcan el 53% de todos los linfomas cutáneos primarios. (Willemze et al., 2005)

La MF es la más común de las variantes del LCCT, ya que corresponde a más de la mitad de los casos. Es más común en adultos mayores, sin embargo también se observa en niños y adolescentes. La edad media al diagnóstico es de 55 a 60 años. La MF es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres. (Ahn et al., 2014)

En Estados Unidos la mayoría de los pacientes (aproximadamente el 70%) son blancos, mientras que los negros, hispanos y asiáticos corresponden a 14%, 9% y 7%, respectivamente. (Jawed et al., 2014)

2.3 ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La MF se origina de la expansión de un clon de linfocitos T cooperadores de memoria, por lo que poseen un fenotipo CD4+, CD45RO+. (Sidiropoulos et al., 2015)

Los estudios epidemiológicos hasta la fecha no han logrado identificar ningún factor de riesgo ambiental o viral para la mayoría de subtipos de LCCT, con la notable excepción de la infección por HTLV-1 en la leucemia/linfoma de células T del adulto. Sin embargo, estudios recientes han sugerido que algunos medicamentos pueden inducir linfoproliferación o discrasia de células T inducida por antígenos. (Wilcox, 2017)

En una serie de casos reciente se examinó un subgrupo de pacientes hipertensos con MF, de los cuales algunos utilizaban hidroclorotiazida y otros no. Cuando se compararon los grupos se vio que los pacientes que no utilizaban el fármaco se presentaban con enfermedad en estadio I, y eran menos propensos a presentar reordenamiento clonal del gen del receptor de células T (TCR). (Jahan-Tigh et al., 2013)

Más llamativo resulta que un subgrupo de estos pacientes presentaron una respuesta parcial o completa tras suspender la hidroclorotiazida. Tres de estos pacientes presentaron recurrencia al reiniciar la hidroclorotiazida y subsecuentemente volvieron a presentar remisión al discontinuarla nuevamente. Estos hallazgos podrían ser interpretados como una reacción a fármacos, de tipo pseudolinfoma inducido por fármacos, sin embargo los autores especulan que la hidroclorotiazida podría causar linfoproliferación de células T mediada por antígenos y podría ser un desencadenante de MF.

Consecuentemente podría recomendarse una prueba terapéutica eliminando el fármaco en algunos pacientes. (Jahan-Tigh et al., 2013)

Además, debido a que muchos otros fármacos podrían iniciar una reacción que asemeje una MF, debe realizarse una adecuada historia clínica que incluya los medicamentos actuales, con una prueba terapéutica suspendiendo cualquier fármaco sospechoso. (Wilcox, 2017)

Características genéticas individuales han sido implicadas en el desarrollo de LCCT. Existen reportes raros de MF familiar, y la detección de alelos específicos HLA clase II asociados tanto a MF familiar como esporádica sugieren que factores genéticos del huésped pueden contribuir al desarrollo de MF. (Wilcox, 2017)

Mientras que el rol de los factores genéticos y ambientales en la patogenia de MF aún no es claro, existen numerosos avances en la ontogenia, patogenia molecular y disregulación inmune asociada a la enfermedad. Los estudios de secuenciación han demostrado una alta frecuencia de transiciones C>T, comparado con las transversiones T>G observadas en las enfermedades linfoproliferativas de células B. (Elenitoba-Johnson et al., 2017)

Célula de origen: Las células T naive, al encontrarse con antígenos en los nódulos linfáticos que drenan la piel, inducen la expresión del ligando de E-selectina llamado antígeno linfocítico cutáneo (CLA) y receptores de quimioquinas como CCR4, CCR8 y CCR10, necesarios para su movilización hacia la piel. La expansión clonal de las células T activadas es seguida por su diferenciación hacia múltiples subtipos de células tanto efectoras como de memoria. Las células de memoria mantienen la habilidad de acceder a los nódulos periféricos, mientras que las efectoras migran a sitios extranodales,

entre ellos la piel, donde un subtipo de estas permanece como células residentes. La mayoría de células T en la piel corresponde a este subtipo de células residentes, las cuales presentan un perfil distintivo de expresión génica. Las células T clonales en la MF generalmente derivan de estas células T residentes, lo que explica la tendencia de estas de confinarse a piel. (Watanabe et al., 2015)

Los estudios han demostrado que las células de origen de la MF con diseminación leucémica secundaria, así como el SS se originan de otro subtipo de linfocitos T, específicamente de células de memoria, por lo que mantienen la capacidad de diseminar por sangre periférica, nódulos linfáticos y piel, además de ser resistentes a apoptosis. (Campbell et al., 2010)

Se ha descrito una población de células T de memoria migratorias en la piel, por lo que se cree que los pacientes con MF con diseminación leucémica secundaria, parches o placas poco demarcadas, afección dérmica más importante y linfadenopatías dermatopáticas pueden albergar un clon derivado de estas células de memoria migratorias. (Watanabe et al., 2015)

Además, los estudios genéticos de hibridización genómica comparativa (CGH) y los perfiles de expresión génica demuestran que la MF y el SS son genéticamente distintos. (Laharanne et al., 2010)

La mayoría de linfocitos T de la piel producen citoquinas, características de distintos subtipos de células T efectoras, incluyendo células Th1, Th2 y Th17. Esta heterogenicidad de células T abre la posibilidad de clasificar los LCCT en un futuro según estos subtipos de células T. Además, estos datos pueden tener impacto en la estratificación de riesgo y tratamiento de estos linfomas. (Clark, 2010)

Inmunopatogenia: Los estudios in vitro han demostrado que el microambiente tumoral es crítico para el crecimiento de los linfocitos T malignos. La resistencia a la apoptosis no es únicamente intrínseca al tumor, si no que factores extrínsecos en el microambiente tumoral probablemente contribuyen al crecimiento y sobrevida de las células malignas. Entre estos factores se han implicado células, principalmente macrófagos y células dendríticas, las cuales han sido demostradas en abundancia en los estudios de inmunohistoquímica. Muchas de estas células han sido reclutadas al microambiente tumoral por citoquinas derivadas del tumor. Estas células contribuyen a la tumorigénesis de forma directa, promoviendo factores que contribuyen al crecimiento y sobrevida tumoral; e indirecta estimulando la angiogénesis y suprimiendo la inmunidad antitumoral. (Wilcox, 2010)

El macroambiente tumoral, caracterizado por el deterioro generalizado de la inmunidad celular, ha sido ampliamente descrito en el LCCT y contribuye a la morbilidad y mortalidad asociadas con las complicaciones infecciosas en esta enfermedad. Aproximadamente 50% de los pacientes con LCCT, particularmente en estadios avanzados, presentan complicaciones infecciosas. (Wilcox, 2017)

Se han visto defectos tanto cuantitativos como cualitativos en las células natural killers y células dendríticas y de la inmunidad mediada por células T, de forma similar a lo visto en la infección por VIH. (Wilcox, 2017)

La linfopenia es un factor pronóstico adverso en muchas malignidades hematológicas, y sin duda contribuye a las complicaciones infecciosas observadas en el LCCT, por lo que entender los mecanismos que llevan a la

pérdida de diversidad de células T podría tener implicaciones terapéuticas a futuro. (Wilcox, 2017)

Patogénesis molecular: La familia de factores de transcripción del NF- κ B juega un rol importante en el desarrollo, activación y diferenciación del linfocito. Se ha descrito una activación constitucional del NF- κ B en el LCCT, promoviendo linfomagénesis. Se ha visto que la inhibición farmacológica del NF- κ B en células del LCCT promueve la muerte celular. (Juvekar et al., 2011)

2.4 SUBTIPOS DE LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T

Según la clasificación actual, las entidades que se clasifican dentro de los LCCT incluyen: la MF y sus variantes (la MF foliculotropa, la reticulosis pagetoide y la piel laxa granulomatosa), el SS, las enfermedades linfoproliferativas CD30+ (la papulosis linfomatoide y el linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes), el linfoma de células T subcutáneo tipo paniculitis, los linfomas de células T periféricos (la enfermedad linfoproliferativa cutánea primaria CD4+ de células T pleomorfas pequeñas/medianas, el linfoma cutáneo primario epidermotrópico de células T CD8+ y el linfoma cutáneo de células T gamma-delta), el linfoma extranodal de células T/NK de tipo nasal, la enfermedad linfoproliferativa tipo hidrao vacciniforme, el linfoma cutáneo primario acral de células T CD8+ y la úlcera mucocutánea positiva para virus de Epstein-Barr. (Wilcox, 2017)

Otras variantes atípicas clínicas descritas en la literatura incluyen: angiocéntrica, bulosa, eritrodérmica, folicular, granulomatosa, hipopigmentada, hiperpigmentada, ictiosiforme, mucinosa, palmoplantar, purpúrica, poiquilodermatosa, pustulosa, siringotrópica, unilesional y verrucosa/hiperqueratósica. (Lu et al., 2017)

2.5 MICOSIS FUNGOIDE Y SUS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La MF se caracteriza por lesiones persistentes y progresivas que se varían en color, tamaño y forma. Las lesiones frecuentemente son mayores a 5 cm de diámetro, pruriginosas y multifocales en la MF “clásica”. Sin embargo, se han descrito múltiples variantes de MF con diferencias en tropismo, distribución, pigmentación y focalización, algunas de las cuales han sido reconocidas en la clasificación OMS-EORTC (Cuadro 1). (Willemze et al., 2005)

Clínicamente, la presentación de la MF es variable. Lo más usual es que se presente como parches, placas o tumores eritematosos, con superficie escamosa, arrugada y/o atrófica. (Sidiropoulos et al., 2015)

Los parches son lesiones planas, pero pueden tener escama o cambios en la textura. Las placas se definen como lesiones ligeramente elevadas que pueden ser lisas, escamosas, costrosas o ulceradas. Un tumor se define como una lesión de por lo menos 1 centímetro de diámetro que tiene crecimiento vertical o profundidad. La mayoría de estas lesiones son eritematosas en su presentación, pero también pueden ser hiperpigmentadas. (Olsen, 2015)

Cuando la presentación clínica incluye descamación difusa o confluencia de los parches o placas que abarcan un 80% o más de la superficie corporal total, se cumplen los criterios para el término eritrodermia. (Olsen, 2015)

Otros hallazgos clínicos que pueden estar presentes en la MF son poiquilodermia (un hallazgo relativamente específico de MF), máculas y

parches hipopigmentados, tapones córneos, alopecia, queratodermia, ampollas y piel redundante en axilas e ingles. (Olsen, 2015)

Generalmente las lesiones de MF inician en sitios protegidos del sol, usualmente en los que están cubiertos con “doble capa”, como mamas, nalgas, muslo interno, cara interna de los brazos y caderas, lo que se conoce como distribución “en traje de baño”. (Sidiropoulos et al., 2015)

La MF tiene un curso indolente, con progresión lenta, de años a décadas, en el que los parches progresan a placas más infiltrativas. Estas placas eventualmente progresan a tumores. Las lesiones además generalizan con la progresión. En estadios más avanzados puede haber diseminación a sangre periférica, ganglios linfáticos, hígado, bazo y pulmones. (Sidiropoulos et al., 2015)

Hay múltiples variantes de MF descritas en la literatura, tres de ellas aceptadas por la clasificación actual de la OMS: la MF folicular, la MF pagetoide y la piel laxa granulomatosa. (Sidiropoulos et al., 2015)

La MF foliculotropa generalmente se presenta con lesiones en la región de cabeza y cuello y en el torso superior, con afección característica de las cejas y alopecia asociada. Otros hallazgos frecuentes son comedones, pústulas, quistes, milia y lesiones tipo prurigo nodular con alopecia. Los pacientes con esta variante de MF presentan prurito internos y peor pronóstico comparado con la MF clásica. (Rubio-González et al., 2016)

La reticulosis pagetoide (también conocida como enfermedad de Woringer-Kolopp) es una variante indolente de MF que se presenta como una placa

hiperqueratósica, solitaria, de progresión lenta, localizada en zonas acrales. (Rubio-González et al., 2016)

La piel laxa granulomatosa se caracteriza por parches y placas eritematosos, circunscritos y péndulos, característicamente en pliegues axilares e inguinales. Esta variante requiere un seguimiento cercano, ya que se asocia a neoplasias secundarias, principalmente linfoma de Hodgkin. (Willemze et al., 2005)

La MF hipopigmentada se diagnostica principalmente en niños y en individuos de piel oscura, pero no corresponde a una MF verdadera, si no que se clasifica mejor como una discrasia de células T de tipo dermatitis de interfase hipopigmentada. (Sidiropoulos et al., 2015)

La MF eritrodérmica se distingue del SS por la ausencia de criterios hematológicos para SS, es decir ausencia o bajo número de células tumorales circulantes en sangre periférica. (Rubio-González et al., 2016)

Raramente la MF en estadios avanzados puede presentarse con fascies leonina, un hallazgo clínico descrito como características faciales que asemejan un león, con convexidades prominentes y pliegues cutáneos marcados. Este hallazgo se asocia a estadios avanzados de MF y se presenta con mayor frecuencia en afroamericanos y en el sexo masculino. La mayoría de estos pacientes cursan con eritrodermia y algunos se encuentran en estadio tumoral. En las biopsias generalmente se evidencia foliculotropismo. (Brown et al., 2015)

La MF es un reto diagnóstico, tanto para el clínico como para el patólogo. La MF inicial puede simular enfermedades inflamatorias como psoriasis, dermatitis atópica o dermatitis actínica crónica. (Rubio-González et al., 2016)

2.6 HISTOPATOLOGÍA DE MICOSIS FUNGOIDE

El diagnóstico de MF requiere correlación clínico-patológica, pero comienza con una muestra de piel representativa sugestiva de micosis fungoide. Debido a que el tipo de lesión puede influir sobre los hallazgos histopatológicos e inmunofenotípicos, la escogencia de la lesión a biopsiar es crítica. Se debe biopsiar la lesión más indurada, y si hay varias lesiones, se debe obtener una muestra de cada uno de los tipos. Esto es importante para la clasificación y la determinación de los factores pronósticos. (Olsen, 2015)

El infiltrado linfocítico puede verse afectado por el uso de esteroides tópicos o por el uso de otros agentes tópicos o inmunosupresores sistémicos, así que los pacientes no deben utilizar estos tratamientos por lo menos dos semanas previo a la toma de la biopsia. Esto es especialmente cierto en las lesiones en parche. (Olsen, 2015)

Pueden requerirse múltiples biopsias de piel para el diagnóstico de los casos eritrodérmicos donde el porcentaje de células inflamatorias es alto, mientras que el de células tumorales es bajo. En estos casos en que la biopsia de piel es sugestiva pero no diagnóstica de linfoma, una biopsia de ganglio linfático o estudios en sangre periférica sugestivos de linfoma pueden ayudar en el diagnóstico. (Olsen, 2015)

Los linfomas cutáneos primarios pueden ser confusos histopatológicamente, ya que muchas veces son muy similares, o incluso idénticos, a los linfomas que afectan piel de forma secundaria. Por esto, podrían requerirse estudios adicionales para estadiaje completo para minimizar los errores diagnósticos. (Sidiropulus et al., 2015)

Histológicamente podemos apreciar distintos patrones, dependiendo de la lesión clínica y su estadio, ya que como se citó anteriormente, clásicamente hay una progresión de parches a placas y de placas a tumores. Generalmente, la MF se caracteriza por ciertos hallazgos que varían según el estadio y la morfología que se biopsie. (Sidiropoulos et al., 2015)

La MF se caracteriza por infiltrados epidermotrópicos de linfocitos T pequeños a medianos de núcleos cerebriformes. La mayoría de hallazgos histológicos no son exclusivos de la MF, a excepción de los microabcesos de Pautrier, los cuales no suelen estar presentes en estadios tempranos, y se ven en un 4 a 37% de las MF, incluso en lesiones en placa. (Sidiropoulos et al., 2015)

Algunos de los hallazgos histológicos de la MF como la alineación lineal de los linfocitos epidérmicos y los microabcesos de Pautrier pueden perderse tras el tratamiento. (Sidiropoulos et al., 2015)

En el estadio en parches, o MF temprana, hay un infiltrado de linfocitos con atipia leve a moderada que exhiben epidermotropismo y/o anexotropismo. Estas lesiones muestran infiltrados superficiales en banda o liquenoides en la unión dermoepidérmica, compuestos principalmente de linfocitos e histiocitos. Estas lesiones también pueden mostrar células atípicas que se confinan a la capa basal de la epidermis, lo que se conoce como epidermotropismo basilar, y se define como uno a cinco linfocitos basales por campo de 20X. Estos linfocitos generalmente son células pequeñas con núcleo cerebriforme, tan grande como el núcleo de un queratinocito basal, con un halo perinuclear más claro. Estos linfocitos con halo han demostrado ser un buen marcador para diferenciar entre la MF y sus imitadores inflamatorios. Además, hay mínima

espongiosis asociada a este infiltrado, lo que también contribuye a la diferenciación. (Willemze et al., 2005)

En el estadio tumoral de la MF el infiltrado es más prominente en la dermis reticular y alrededor de los plexos vasculares. Los infiltrados dérmicos se vuelven más difusos y puede perderse el epidermotropismo. Las células T pueden aumentar su variabilidad, aumentando de tamaño y variando su forma. La transformación histológica ocurre con más de un 25% de células linfoides grandes en el infiltrado dérmico, las cuales pueden encontrarse más adelante en sangre periférica, nódulos y vísceras. Estas células muestran tamaños variables, desde pequeñas-medianas hasta grandes con núcleos prominentes y formas intermedias. (Willemze et al., 2005)

La MF hipopigmentada presenta un fenotipo característico de linfocitos T CD8+. (Rubio-González et al., 2016)

La transformación a células grandes se define como la presencia de más de 25% de células linfoides grandes del total del infiltrado. Estas células grandes pueden expresar CD30 y marcadores citotóxicos. (Rubio-González et al., 2016)

La MF eritrodérmica cursa con hallazgos histopatológicos que frecuentemente son sutiles o no diagnósticos. En estos pacientes es necesario realizar una citometría de flujo en sangre periférica para diferenciarlo del SS, en el cual podemos evidenciar células de Sézary que exhiben un fenotipo CD4+ CD26- o CD4+ CD7-. (Rubio-González et al., 2016)

Además, la MF eritrodérmica se diferencia del SS por su célula de origen: las células malignas del SS poseen un fenotipo de células T de

memoria centrales, con la capacidad de circular entre piel, sangre y ganglios linfáticos; mientras que las células T de la micosis fungoide son células T residentes efectoras de memoria no recirculantes. (Rubio-González et al., 2016)

El reconocimiento de los infiltrados tempranos (en las lesiones en parches o placas) puede ser difícil, pero se puede utilizar la citometría de flujo, inmunohistoquímica y análisis de receptores de células T como ayuda. (Swerdlow et al., 2008)

La citometría de flujo en la MF es usualmente CD26 negativa o discretamente positiva. (Sidiropoulos et al., 2015)

La inmunohistoquímica evidencia un aumento en el ratio CD4:CD8 y una menor expresión superficial de CD4, así como un ratio CD8:CD3 menor al 25% en el componente epidérmico del infiltrado. Los inmunofenotipos típicos en la MF son CD2+, CD3+, TCR β +, CD5+, CD4+ and CD8-. Raramente pueden ser CD8+. El CD7- es común en todos los estadios de MF. El antígeno linfocitario cutáneo (CLA), se asocia con la permanencia de los linfocitos en piel y se expresa en la mayoría de los casos. (Swerdlow et al., 2008)

Hasta 20% de las MF tempranas muestran un fenotipo CD8+. (Ahn et al., 2014)

En más del 90% de los casos se evidencia un reordenamiento clonal de los genes γ y/o β de las células T. (Sidiropoulos et al., 2015)

2.7 DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE DE MICOSIS FUNGOIDE

En la evaluación de los pacientes con MF se requiere de un examen físico completo con énfasis en piel y ganglios linfáticos. Debe constarse el tipo de lesiones presentes así como el porcentaje de superficie corporal afectado. Esto es importante para determinar el estadio T. El estadio T es un factor pronóstico independiente, así como el estadio en parche versus placa. Se deben valorar los ganglios linfáticos, y de encontrarse alguno aumentado de tamaño, firme o inmóvil o mayor a 1.5 cm de diámetro debe evaluarse por imágenes y biopsia. Todo paciente con MF debe tener un hemograma completo, bioquímica sanguínea y niveles de DHL. La citometría de flujo es un test objetivo de posible afección sanguínea.

Diagnóstico:

El diagnóstico definitivo de MF es difícil, particularmente en el estadio en parche/placa, ya que muchas de sus manifestaciones clínicas e histopatológicas son inespecíficas. Muchos pacientes habrán presentado síntomas atribuidos a eccema o parapsoriasis por años antes de tener un diagnóstico de MF. En series retrospectivas se ha visto que la media entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico de micosis fungoide es de 3 a 4 años, pero puede exceder las cuatro décadas. (Arulogun et al., 2008)

Un diagnóstico definitivo puede realizarse con los hallazgos clínicos e histopatológicos, sin embargo, determinar la clonalidad de las células T y la pérdida aberrante de antígenos de células T por medio de inmunohistoquímica como CD2, CD3, CD5 y CD7 son estudios ancilares útiles en el diagnóstico. Se puede determinar la clonalidad del receptor de células T (TCR) por medio de PCR en muestras histopatológicas, sin embargo estos estudios deben

interpretarse cuidadosamente, debido a que puede encontrarse clonalidad del TCR en ancianos sanos o en pacientes jóvenes con dermatosis benignas u otras enfermedades. (Guitart et al., 2007)

El hallazgo de clones idénticos del TCR en dos muestras diferentes es altamente específico para MF. (Thurber et al., 2007)

Se desconoce si la MF es precedida de un estado premaligno.

Los linfocitos malignos en MF usualmente son CD3+ CD4+ y CD8-, pero frecuentemente pierden la expresión de otros antígenos, por lo que la presencia de una población de células CD4+ que hayan perdido CD2, CD5 y/o CD7 es altamente específico de MF, con una especificidad mayor al 90% en la mayoría de las series. (Wilcox, 2017)

Dada la necesidad de unificar los criterios diagnósticos en MF, la Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos (ISCL) propuso recientemente un algoritmo diagnóstico basado en puntos que integra datos clínicos, histopatológicos e inmunofenotípicos con evaluación de la clonalidad de células T. La validez de este algoritmo ha sido evaluado, y la correlación clínico-patológica continúa siendo actualmente el principal determinante en el diagnóstico de MF (Pimpinelli et al., 2005)

Estadaje:

Contrario a otros desórdenes linfoproliferativos, el estadaje de MF por el TNMB (tumor, nódulos linfáticos, metástasis, sangre periférica) continúa siendo un factor pronóstico importante y constituye la base del tratamiento

basado en el riesgo. En 2007, la ISCL y la EORTC revisaron el estadiaje TNMB de MF. (Olsen et al., 2007)

Los pacientes con solo parches y placas tienen enfermedad estadio I, pero se dividen posteriormente en estadio IA si afecta menos de 10% de la superficie corporal total (T1) o IB si afecta más del 10% (T2). El área abarcada por una mano, incluyendo palmas y dedos, corresponde aproximadamente al 1% de la superficie corporal total.

El estadiaje actual no requiere de biopsia en los ganglios linfáticos clínicamente normales, pero sí se requiere de biopsia excisional de cualquier ganglio linfático anormal, que se define como un ganglio mayor o igual a 1.5 cm de diámetro o firme e inmóvil, con preferencia ya sea al ganglio de mayor tamaño que drene un área de compromiso cutáneo o al ganglio con mayor captación por FDG-PET.

En la práctica actual se utilizan dos sistemas de estadiaje patológico para clasificar la extensión a ganglios linfáticos. El primer sistema, el sistema holandés, utiliza la graduación histológica de los ganglios basado en la presencia de núcleos cerebriformes grandes (>7.5 μ m) y en el grado de distorsión arquitectural. (Scheffer et al., 1980)

El segundo sistema es la clasificación NCI-VA, que utiliza el número relativo de linfocitos atípicos junto con la arquitectura nodal para determinar el grado de afección ganglionar. (Sausville et al., 1985)

Los pacientes con enfermedad en parches/placas (T1/T2) y preservación de la arquitectura de cualquier ganglio linfático anormal se clasifican como estadio IIA. Los pacientes con enfermedad en estadio I a IIA se clasifican como

pacientes con enfermedad limitada, ya que la sobrevida de estos pacientes se mide en décadas, con una sobrevida similar en los pacientes estadio IA a los controles de la misma edad. (Agar et al., 2010)

Al diagnóstico, la mayoría de pacientes con MF se presentan con enfermedad limitada. (Agar et al., 2010)

Los pacientes con enfermedad en estadio tumoral (T3), eritrodermia (T4), afección de ganglios con distorsión arquitectural parcial o completa (N3), metástasis viscerales (M1) o afección leucémica significativa (B2) tienen enfermedad avanzada. Detectar reordenamiento clonal del gen de TCR por PCR se considera un factor pronóstico adverso, y ha sido incluido en el estadiaje revisado de la ISCL/EORTC. En estos pacientes, la sobrevida media oscila entre 1 y 5 años (Agar et al., 2010)

Debido a la importancia de la clasificación TNMB para estratificación de riesgo, la ISCL/EORTC recomienda su uso para determinar si el tratamiento utilizado será dirigido a piel o sistémico. (Olsen et al., 2007)

Se anticipa que el mejor conocimiento del ambiente genético en un futuro mejore la estratificación del riesgo y lleve a una selección de tratamiento más personalizada en los pacientes con LCCT. (Elenitoba-Johnson et al., 2017)

Estudios de imagen: Los pacientes con afección cutánea clasificada como T1, sin ganglios linfáticos afectados al examen físico, y sin afección de sangre periférica, únicamente ameritan una radiografía de tórax para descartar afección visceral. En todo el resto de casos, se recomiendan estudios de imagen para completar el estadiaje. Se recomienda la tomografía axial

computarizada (TAC) de tórax, abdomen, pelvis y cuello en busca de afección nodal y visceral. El medio de contraste permite medir los nódulos y se prefiere a menos que haya afección renal o alergia al medio de contraste. (Olsen, 2015)

La afección de hígado y bazo puede clasificarse como secundaria al linfoma con solo los estudios de imagen, sin embargo, la afección de otros órganos sólidos requiere confirmación histológica. La biopsia de médula ósea generalmente no se recomienda en MF a menos que haya una anomalía hematológica que no pueda explicarse. Si esta se realiza, un resultado positivo no se considera afección visceral si ya hay afección B2 de sangre periférica. (Olsen, 2015)

Cualquier nódulo linfático que sea de 1.5 cm o mayor en el eje corto se considera sospechoso de linfoma y se recomienda realizar una biopsia excisional, ya la graduación de las linfadenopatías dermatopáticas depende de las características arquitecturales de los ganglios linfáticos, y estas no pueden diferenciarse de linfoma franco por otros métodos de biopsia. La única excepción para realizar biopsia excisional es que la única adenopatía afectada sea central, en la cual el riesgo quirúrgico de removerla sea muy elevado. Si no se biopsian los ganglios, el estadiaje debe consignarse como Nx. (Olsen, 2015)

2.8 TRATAMIENTO DE MICOSIS FUNGOIDE

En general, los LCCT se consideran incurables, siendo el objetivo del tratamiento el control de los síntomas, la cosmética y el aumento de la sobrevida de estos pacientes. El trasplante alogénico de células madre es el único tratamiento que podría ofrecer una cura. (Kaplan, 2014)

La selección del tratamiento se basa en el o los compartimientos corporales afectados. En general, las terapias dirigidas a piel son apropiados para la enfermedad limitada, mientras que los agentes sistémicos se utilizan para el tratamiento de la enfermedad diseminada a sangre y ganglios linfáticos. (DeSimonea et al., 2015)

Los estadios tempranos de la MF (estadios IA-IIA) tienen pronóstico favorable y las terapias dirigidas a piel incluyendo esteroides tópicos, retinoides tópicos, psolarenos con luz ultravioleta A (PUVA) o fototerapia con luz ultravioleta B de banda estrecha (NB-UVB), la mostaza nitrogenada tópica, radioterapia localizada y baño total de electrones de la piel son primera línea. (Rubio-González et al., 2016)

En la MF avanzada (estadios IIB-IVB), el tratamiento se basa en disminuir la carga tumoral, lo que retrasa la progresión de la enfermedad y preserva la calidad de vida. Los agentes biológicos como el interferón-alfa (IFN- α), retinoides (isotretinoína, ácido retinoico todo-trans), rexinoides (bexaroteno) y metotrexate a baja dosis son frecuentemente utilizados como monoterapia de primera línea en estos estadios. Estos tratamientos también pueden ser utilizados en combinación con los tratamientos dirigidos a piel en pacientes

con enfermedad en estadios tempranos pero recalcitrante. (Rubio-González et al., 2016)

La combinación de retinoides sistémicos con IFN- α no parece ser superior que el IFN- α solo, y es inferior que la combinación de IFN- α con PUVA. La FEC es efectiva en la MF eritrodérmica, y el bexaroteno o el IFN- α pueden aumentar su eficacia. El metotrexate es particularmente útil en pacientes con MF transformada. La radioterapia localizada se considera en casos de transformación unicfocal o en tumores cutáneos aislados o localizados. (Rubio-González et al., 2016)

Tratamiento de enfermedad limitada

La mayoría de pacientes con LCCT se presentan con MF en estadio en parche/placas. Estos pacientes tienen excelente pronóstico, por lo que la meta inicial del tratamiento es mejorar los síntomas y calidad de vida, evitando la toxicidad. (Wilcox, 2017)

Debido a que la MF se presenta frecuentemente con la enfermedad en estadio en parches y placas, las terapias dirigidas a piel se consideran primera línea. En algunos pacientes es incluso aceptable dar manejo expectante. (DeSimeonea et al., 2015)

Los esteroides tópicos se utilizan frecuentemente en la MF temprana, así como coadyuvante en estadios más avanzados. La respuesta al tratamiento es excelente en estadios tempranos, sin embargo, esta no se mantiene una vez suspendida la terapia. Los esteroides tópicos también disminuyen el

eritema, la descamación y el prurito en la variante eritrodérmica. (Jawed et al., 2014)

La mostaza nitrogenada tópica se utiliza comúnmente en estadios tempranos, y presenta buenos resultados en estos pacientes, incluyendo remisiones a largo plazo ocasionales. Este medicamento fue aprobado en 2013 por la FDA para el tratamiento de MF en estadios IA/IB. El aclaramiento de las lesiones en piel puede tomar 6 meses de uso continuo. La combinación de este medicamento con PUVA o radioterapia puede llevar a aumento en la incidencia de cáncer de piel no melanoma. (Jawed et al., 2014)

El bexaroteno es un retinoide tópico sintético, que está aprobado por la FDA en gel en concentraciones del 1% para MF temprana. Típicamente se utiliza dos veces al día con adecuadas tasas de respuesta. El tazaroteno también tiene adecuadas tasas de respuestas en afección limitada de la piel, o en enfermedad en estadio de parches o placas que se encuentren estables o refractarias. (Jawed et al., 2014)

El PUVA tiene un beneficio claramente establecido en MF. La dosis se incrementa según tolerancia del paciente y se da típicamente tres veces por semana hasta alcanzar aclaramiento de las lesiones. Posteriormente se da terapia de mantenimiento hasta llegar a una sesión cada 4 a 6 semanas para mantener la remisión. Las respuestas son buenas y se han reportado remisiones duraderas de más de 10 años. El PUVA es menos frecuente en los tumores y eritrodermia y en MF foliculotropa. En estadios tempranos, el NBUVB es utilizado con mayor frecuencia debido a la menor incidencia de efectos adversos, notablemente cáncer de piel y a su eficacia similar. Además, el NBUVB es especialmente eficaz en la MF hipopigmentada. El bexaroteno a

baja dosis puede combinarse con menor dosis acumulada para alcanzar aclaramiento de las lesiones (Jawed et al., 2014)

La terapia con baño total de electrones involucra la administración de radiación ionizante a toda la superficie de la piel. Este tratamiento se reserva para la enfermedad rápidamente progresiva, refractaria, recidivante o enfermedad en estadios T2 y T3, alcanzando buenas tasas de aclaramiento en estos casos. La duración de la respuesta es limitada, y su toxicidad y necrosis potencial limita el número de dosis. En algunos casos, puede darse una segunda terapia a una dosis menor (Jawed et al., 2014)

La radioterapia local es eficaz para lesiones aisladas o localizadas, específicamente tumores o lesiones ulceradas crónicas, con tasas de curación muy altas. Hay menor respuesta en casos de MF transformada, así como en lesiones de miembros inferiores. La radioterapia puede combinarse con agentes radiosensibilizantes, como los inhibidores de la histona desacetilasa, los cuales actúan de forma sinérgica. (Jawed et al., 2014)

Recientemente se ha utilizado el laser excimer de 308 nm para tratar la enfermedad en estadio temprano (IA – IIA), con menos de 10% de superficie corporal afectada, refractaria al tratamiento tópico. La respuesta completa se ha reportado hasta en 50% de los casos. Esta modalidad puede ser útil para tratar regiones anatómicas de difícil acceso, al mismo tiempo que disminuye la fototoxicidad asociada a la fototerapia de cuerpo completo. (DeSimeonea et al., 2015)

La braquiterapia es otra modalidad de tratamiento localizado, eficaz y bien tolerada, útil para regiones como la piel de la cara. Los estudios realizados en

pacientes con micosis fungoide facial demuestran respuesta en todos los pacientes, que va de parcial a completa. (DeSimeonea et al., 2015)

Los estudios han demostrado que el tratamiento temprano agresivo de radioterapia con poliquimioterapia se asoció con mayores tasas de respuesta comparado con el tratamiento tópico, pero no con mejor supervivencia libre de enfermedad ni supervivencia en general, y se asoció a toxicidad significativa.

La poca eficacia de la quimioterapia se ha evaluado en diferentes estudios, donde el promedio para dar otro tratamiento posterior a completar la quimioterapia era menor de 4 meses. (Wilcox, 2017)

Es por esto que los pacientes con enfermedad limitada que requieren terapia se manejan idealmente con terapias dirigidas a piel. (Lansingan et al., 2010)

Los pacientes con enfermedad refractaria a tratamiento frecuentemente requieren tratamiento sistémico. (DeSimeonea et al., 2015)

Tratamiento de enfermedad avanzada

Los pacientes con MF avanzada requieren un enfoque multidisciplinario, así como varias combinaciones de terapias dirigidas a piel, modificadores de respuesta biológica y en última instancia el uso secuencial de quimioterapéuticos sistémicos. La poliquimioterapia en general no se considera adecuada. Generalmente se da un régimen escalonado con modificadores de respuesta biológica como el bexaroteno e interferón-alfa e inhibidores de la histona desacetilasa como el vorinostat antes de incluir agentes quimioterapéuticos sistémicos. (Wilcox, 2017)

Las decisiones terapéuticas deben ser individualizadas según la edad, funcionalidad, extensión de la enfermedad, tasa de progresión y tratamientos previos recibidos. (Lansingan et al., 2010)

BEXAROTENO

Se han utilizado múltiples retinoides en MF, tanto tópicos como sistémicos, con tasas de respuesta que exceden el 50%. En 1999 la FDA aprobó el Bexaroteno para el tratamiento del LCCT, tanto oral como tópico. El bexaroteno funciona deteniendo el ciclo celular y ocasionando apoptosis en las líneas celulares del LCCT. La respuesta al Bexaroteno ha demostrado ser dosis dependiente, pero se utiliza la dosis de 300 mg/m² ya que esta demuestra ofrecer la mejor relación riesgo beneficio. Se recomienda iniciar el tratamiento tras perfil lipídico y pruebas de función tiroideas basales, y la administración de agentes hipolipemiantes y levotiroxina previos al inicio de la terapia. La mayoría de respuestas se ven tras 2 a 3 meses de inicio del tratamiento, pero pueden haber respuestas retardadas, por lo que se recomienda continuar el tratamiento si no hay progresión de la enfermedad ni datos de toxicidad, por hasta 6 meses. Si el paciente responde, se continúa el tratamiento mientras la enfermedad no progrese. (Scarlsbrick et al., 2013)

INHIBIDORES DE LA HISTONA DESACETILASA

El vorinostat, el romidepsin y el panobinostat son inhibidores de la histona desacetilasa que han demostrado una eficacia potencial en enfermedades linfoproliferativas, incluyendo el LCCT. Basado en dos estudios grandes de fase II, la FDA aprobó el romidepsin para la MF refractaria y el SS. El romidepsin indujo respuestas clínicas prolongadas, particularmente en el SS y

en la MF con afección de ganglios linfáticos periféricos o de sangre, con efectos adversos tolerables. El vorinostat y el panobinostat han mostrado una actividad similar. (Rubio-González et al., 2016)

Estos estudios han comprobado la seguridad de estos agentes, abriendo la opción para estudios de fase II futuros. Se necesitan más estudios para definir los mecanismos de resistencia a la inhibición de la histona desacetilasa para desarrollar regímenes terapéuticos racionales combinados que incorporen estos agentes. (Wilcox, 2017)

FOTOFÉRESIS EXTRACORPÓREA

La fotoféresis extracorpórea (FEC) consiste en la exposición de los productos de leucoféresis y plasmaféresis al 8-metoxipsolareno previo a la circulación extracorpórea, donde se exponen estos productos a radiación ultravioleta A. Los leucocitos irradiados, que corresponden aproximadamente al 5% de los leucocitos en sangre periférica, son posteriormente reinfundidos. Este mecanismo induce la apoptosis en la mayoría de los leucocitos expuestos. Además, la FEC lleva a activación de los monocitos y a la diferenciación de las células dendríticas, lo que se cree que culmina en iniciación de una respuesta inmune por el huésped. La FEC está aprobada por la FDA para el tratamiento de LCCT e incluso se considera primera línea en manejo del síndrome de Sézary en muchos países. Las tasas de respuesta de la FEC rondan el 60%, con una respuesta completa en el 20% de los casos. (Knobler et al., 2014)

La FEC generalmente es bien tolerada por el paciente. Actualmente, se realiza dos días consecutivos cada dos a cuatro semanas. El tiempo promedio de respuesta es aproximadamente 6 meses. Se han visto sobrevidas

prolongadas después del tratamiento, incluso de hasta ocho años. Se cree que los pacientes que más se benefician de esta terapia son los que presentan células de Sézary circulantes, pero sin enfermedad nodal o visceral significativa, así como los pacientes que no han sido expuestos a quimioterapia sistémica y quienes no tienen una deficiencia inmune profunda, evidenciado por un conteo normal de linfocitos T CD8 positivos y del radio de linfocitos T CD4/CD8. (Knobler et al., 2014)

ANTICUERPOS MONOCLONALES E INMUNOTOXINAS

Se necesitan más estudios para determinar el uso óptimo de los anticuerpos monoclonales en la MF avanzada y en el SS. El Alemtuzumab, un anticuerpo IgG1 humanizado contra CD52, un antígeno ampliamente expresado en células T, se ha evaluado en estudios de fase II. Los estudios que utilizan una dosis baja han demostrado la misma eficacia, pero menores complicaciones infecciosas y toxicidad hematológica comparado con la dosis convencional. En general, se ven complicaciones infecciosas hasta en dos tercios de los pacientes tratados, la mayoría bacterianas, pero también hay alta incidencia de infecciones virales, principalmente por citomegalovirus. Es por esto que la administración de este fármaco siempre se acompaña de profilaxis antibiótica con trimetropín sulfametoxazol y aciclovir. Otros anticuerpos monoclonales están siendo evaluados en la actualidad para el tratamiento de la MF avanzada y el SS, notablemente el mogamolizumab ha mostrado cierta eficacia en los estudios de fase I y II. Además, la inmunotoxina resimmune, ha mostrado tasas de respuesta de hasta 36% y es particularmente útil en pacientes con enfermedad limitada, sin embargo se asocia al síndrome de fuga capilar. (Wicox, 2017)

QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA

La quimioterapia sistémica en el LCCT se asocian a respuestas de corta duración, casi siempre de meses, por lo que más de 90% de los pacientes requieren un tratamiento adicional en el primer año de tratamiento con quimioterapia. La quimioterapia, de ser utilizada, debe reservarse para pacientes con enfermedad avanzada que ya hayan utilizado otros métodos y hayan presentado recaídas, con pocas opciones terapéuticas disponibles, incluyendo los estudios clínicos. Se han utilizado múltiples agentes quimioterapéuticos tanto solos como combinados, sin embargo, la corta duración de la respuesta es la regla. Además, los efectos adversos como mielosupresión significativa y complicaciones infecciosas son frecuentes. (Wilcox, 2017)

QUIMIOTERAPIA A ALTA DOSIS Y TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

La experiencia con quimioterapia a alta dosis y transplante autólogo de células madre se limita a series de casos y sugiere que las respuestas al tratamiento son frecuentemente transitorias. (Wilcox, 2017)

El transplante alogénico de células madre se asocia a respuestas más duraderas, probablemente por la reacción inmune injerto versus linfoma. Los estudios demuestran menor tasa de recaídas tras un tratamiento temprano, posterior a la primera o segunda recaída, o tras el uso de menos de tres terapias sistémicas previas. El uso de acondicionamiento de intensidad reducida y de donadores compatibles relacionados se asoció a mayor sobrevida. La sobrevida estimada a tres años fue de 53%. Debido a esta

posibilidad de remisiones duraderas, el trasplante alogénico de células madre es un tratamiento a considerar en pacientes selectos. (Schlaak et al., 2013)

El diagnóstico, estadiaje y estratificación de riesgo de los pacientes con LCCT requiere un enfoque multidisciplinario. Debido a que el tratamiento en fases avanzadas es en su mayoría paliativo, se prefiere utilizar un manejo escalonado utilizando tratamientos secuenciales. Además, se debe instar a los pacientes con pocas alternativas terapéuticas restantes a la participación en estudios clínicos bien diseñados, con el fin de introducir nuevas terapias en el arsenal terapéutico de esta enfermedad. (Wilcox, 2017)

2.9 SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO

Los pacientes con MF tienen riesgo significativamente aumentado de presentar un segundo linfoma, en particular linfoma de Hodgkin y papulosis linfomatoide, así como de malignidades no hematológicas. (Jawed et al., 2014)

El pronóstico de la MF depende de la extensión de las lesiones y de la afección extracutánea. (Rubio-González et al., 2016)

Dentro de los LCCT, se consideran entidades indolentes de buen pronóstico, aquellas que se asocian con sobrevida a cinco años de 75 a 100%. Estas son la MF y sus variantes, el linfoma anaplástico de células grandes CD30+, la papulosis linfomatoide y el linfoma de células T tipo paniculitis. El resto de linfomas cutáneos primarios de células T se consideran agresivos, con sobrevidas de 16 a 24%. (Ruiz et al., 2017)

La MF, generalmente se comporta como un linfoma de bajo grado con un curso indolente. La mayoría de pacientes con MF (un 70% según la literatura) tienen enfermedad temprana definida como estadio I A a II A al diagnóstico. Un pequeño subgrupo de estos pacientes progresa y desarrolla tumores y diseminación extracutánea de células T malignas. (DeSimonea et al., 2015)

Menos de un tercio de los pacientes con MF presentan afección linfática y/o visceral, y transformación a células grandes en estadios avanzados de la enfermedad. (Ahn et al., 2014)

El estadiaje TNMB revisado está asociado significativamente con la sobrevida general y específica de la enfermedad. La sobrevida promedio, sobrevida específica de la enfermedad y riesgo de progresión según estadio se resumen en el Cuadro 3.

Además del estadiaje, otros factores de mal pronóstico conocidos incluyen género masculino, edad avanzada, DHL avanzada y variante foliculotropa. Estos factores se han asociado de forma independiente con menor sobrevida general y sobrevida específica de la enfermedad. (Agar et al., 2010)

La transformación a células grandes, definida como la presencia de linfocitos grandes, atípicos que comprometen por lo menos 25% del infiltrado linfocítico, no es un predictor independiente de sobrevida general o libre de enfermedad, pero se asoció con mayor riesgo de progresión de enfermedad. (Agar et al., 2010)

Esta transformación a células grandes se ve típicamente en pacientes que recién desarrollan tumores. (Rubio-González et al., 2016)

A pesar de las múltiples opciones terapéuticas para los diferentes estadios de la enfermedad, las respuestas alcanzadas generalmente son de corta duración, y las respuestas completas son poco comunes. En los estadios avanzados de la enfermedad, las infecciones recurrentes, el dolor asociado a las lesiones y el prurito pueden ser muy molestos para el paciente, lo que sumado a la apariencia de la piel puede ser devastador tanto para el paciente como para sus cuidadores. El dolor se ha reportado hasta en 41% de los pacientes con LCCT. El prurito es el síntoma más reportado por estos pacientes, y es considerado un síntoma significativo tanto para los pacientes

como para los médicos. El dolor y el prurito frecuentemente mejoran con el tratamiento de la enfermedad. (Beynon et al., 2014)

En los pacientes con enfermedad avanzada, a pesar de que muchos tratamientos muestran un alivio efectivo, la muerte ocurre ultimadamente debido a las recurrencias, infecciones y depleción de la médula ósea. El dolor puede ser severo, particularmente durante los cambios de los apósitos. El prurito asociado puede ser molesto, impidiendo incluso el sueño del paciente. El impacto en el estilo de vida del LCCT suele ser severo. (Beynon et al., 2014)

Cuadro 1. Clasificación de infomas cutáneos, actualización de la OMS, 2016**Entidades específicas de neoplasias de células B maduras:**

Linfoma cutáneo primario foliculocéntrico

Linfoma cutáneo primario difuso de células grandes de la pierna

Entidades específicas o provisionales de neoplasias de células T maduras o células NK:

Enfermedad linfoproliferativa tipo hidroa vacciniforme

Linfoma de células T subcutáneo tipo paniculitis

Micosis fungoide

Variantes de micosis fungoide:

- Micosis fungoides foliculotrópica
- Piel laxa granulomatosa
- Reticulosis pagetoide localizada

Síndrome de Sézary

Enfermedades linfoproliferativas cutáneas primarias de células T CD30+

Papulosis linfomatoide

Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes

Linfoma cutáneo primario de células T gamma-delta

Linfoma cutáneo primario epidermotrópico agresivo CD8+ de células T citotóxicas (provisional)

Linfoma cutáneo primario acral de células T CD8+ (provisional)

Enfermedad linfoproliferativa cutánea primaria CD4+ de células pequeñas/medianas (provisional)

Úlcera mucocutánea positiva para virus de Epstein-Barr (provisional)

Otros linfomas con afección cutánea primaria frecuente

Linfoma extranodal de la zona marginal del tejido linfoide asociado a mucosas

Linfoma intravascular de células B grandes

Linfoma/leucemia de células T del adulto

Linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal

Cuadro 2. Clasificación de micosis fungoide y síndrome de Sézary propuesta por la ISCL y la EORC

<i>Piel (T)</i>	
T1	Máculas limitadas, pápulas y/o placas cubriendo < 10% de la superficie cutánea. T1a (solo máculas) y T1b (máculas y placas)
T2	Máculas, pápulas y/o placas cubriendo ≥ 10% de la superficie cutánea. T2a (solo máculas) y T2b (máculas y placas)
T3	Uno o más tumores (> 1 cm de diámetro)
T4	Confluencia de eritema ≥ 80% de la superficie cutánea
<i>Ganglios (N)</i>	
N0	No ganglios linfáticos periféricos anormales, la biopsia no es necesaria
N1	Ganglios periféricos clínicamente anormales, histológicamente Dutch grado 1 o NCI LN0-2. N1a clonalidad negativa y N1b clonalidad positiva
N2	Ganglios periféricos clínicamente anormales, histológicamente Dutch grado 2 o NCI LN3. N2a clonalidad negativa y N2b clonalidad positiva
N3	Ganglios periféricos clínicamente anormales, histológicamente Dutch grado 3-4 o NCI LN4 clonalidad positiva o negativa
Nx	Ganglios periféricos clínicamente anormales sin confirmación histológica
<i>Visceral (M)</i>	
M0	No existencia de afectación visceral
M1	Afectación visceral (debe tener confirmación histológica y debe especificarse el órgano)
<i>Hematológica (B)</i>	
B0	Ausencia de afectación hematológica significativa (≤ 5% de linfocitos atípicos/células de Sézary). B0a clonalidad negativa y B0b clonalidad positiva
B1	Baja afectación hematológica (> 5% de linfocitos atípicos/células de Sézary). B1a clonalidad negativa y B1b clonalidad positiva
B2	Alta afectación hematológica definida como uno de los siguientes: ≥ 1.000 células de Sézary/ul con TCR positivo; CD4/CD8 > 10 con TCR positivo; o células CD4+ CD7- ≥ 40% o CD4+ CD26- ≥ 30% con TCR positivo

Cuadro 3. Estadiaje ISCL/EORTC

Estadio	Clasificación TNMB			
	T	N	M	B
I A	1	0	0	0,1
I B	2	0	0	0,1
II A	1, 2	1	0	0,1
II B	3	0-2	0	0,1
III A	4	0-2	0	0
III B	4	0-2	0	1
IV A1	1-4	0-2	0	2
IV A2	1-4	3	0	0-2
IV B	1-4	0-3	1	0-2

Cuadro 3. Sobrevida y riesgo de progresión según estadiaje TNMB

Estadio	Sobrevida general media (años)	Sobrevida general a 10 años (%)	Sobrevida específica de la enfermedad a 10 años (%)	Riesgo de progresión de la enfermedad (%)
I A	35.5	88	95	12
I B	21.5	70	77	38
II A	15.8	52	67	33
II B	4.7	34	42	58
III A	4.7	37	45	62
III B	3.4	25	45	73
IV A1	3.8	18	20	83
IV A2	2.1	15	20	80
IV B	1.4	18 (a 5 años)	18 (a 5 años)	82 (a 5 años)

Referencias Bibliográficas

Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary 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.

Ahn CS, ALSayyah A, Sangñeua OP. Mycosis fungoides: an updated review of clinicopathologic variants. *Am J Dermatopathol* 2014; 36: 933–948.

Arulogun SO, Prince HM, Ng J, et al. Long-term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma and large cell transformation. *Blood*. 2008;112:3082–3087.

Beynon T, Radcliffe E, Child F, Orlowska D, Whittaker S, Lawson S, Selman L, Harding R. Systematic review of supportive and palliative care needs in CTCL, *British Journal of Dermatology* (2014) 170, pp599–608.

Brown DN, Wieser I, Wang C, Dabaja BS, Duvic M (2015) Leonine facies (LF) and mycosis fungoides (MF): a single-center study and systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 73(6):976–986

Burns MK, Ellis CN, Cooper KD. Mycosis fungoides–type cutaneous T-cell lymphoma arising before 30 years of age. Immunophenotypic, immunogenotypic and clinicopathologic analysis of nine cases. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27:974–978.

Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, Kupper TS. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood*. 2010;116:767–771.

Cerroni L. Past, present and future of cutaneous lymphomas, *Seminars in Diagnostic Pathology*, <http://dx.doi.org/10.1053/j.semdp.2016.11.001>

Clark RA. Skin-resident T cells: the ups and downs of on site immunity. *J Invest Dermatol*. 2010;130:362–370.

Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973–2002. *Arch Dermatol*. 2007;143: 854–859.

DeSimonea J, Sodhaa P, Ignatovab D, Dummerb R, Cozziob A, and Guenova E. Recent advances in primary cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2015, 27:128–133.

Elenitoba-Johnson KS, Wilcox R. A new molecular paradigm in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34:15–21.

Guitart J, Magro C. Cutaneous T-cell lymphoid dyscrasia: a unifying term for idiopathic chronic dermatoses with persistent T-cell clones. *Arch Dermatol*. 2007;143:921–932.

Jahan-Tigh RR, Huen AO, Lee GL, Pozadzides JV, Liu P, Duvic M. Hydrochlorothiazide and cutaneous T cell lymphoma: prospective analysis and case series. *Cancer*. 2013;119:825–831.

Jawed S, Myskowski P, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary

cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome) Part I. Diagnosis: Clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):205.e1-16.

Juvekar A, Manna S, Ramaswami S, et al. Bortezomib induces nuclear translocation of I κ B α resulting in gene-specific suppression of NF- κ B-dependent transcription and induction of apoptosis in CTCL. *Mol Cancer Res*. 2011;9:183–194.

Kaplan JB, Guitart J, Giles FJ. Targeted therapies for cutaneous T-cell lymphomas. *Expert Rev Hematol* 2014;7:481–93.

Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(Suppl 1):1–37.

Laharanne E, Oumouhou N, Bonnet F, et al. Genome-wide analysis of cutaneous T-cell lymphomas identifies three clinically relevant classes. *J Invest Dermatol*. 2010;130:1707–1718.

Lansigan F, Foss FM. Current and emerging treatment strategies for cutaneous T-cell lymphoma. *Drugs*. 2010;70:273–286.

Olsen E. Evaluation, diagnosis and staging of cutaneous lymphoma. *Dermatol Clin* 33 (2015) 643–654.

Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of 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;110:1713–1722.

Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:1053–1063.

Rubio-Gonzalez B, Zain J, Rosen ST, Querfeld C. Clinical manifestations and pathogenesis of cutaneous lymphomas: current status and future directions. *Br J Haematol*. 2017;176(1):16–36.

Ruiz R, Morante Z, Mantilla R, Mas L, Casanova L, Gomez H. Primary cutaneous T-cell lymphoma: experience from the Peruvian National Cancer Institute. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5):649-54.

Sausville EA, Worsham GF, Matthews MJ, et al. Histologic assessment of lymph nodes in mycosis fungoides/Sezary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma): clinical correlations and prognostic import of a new classification system. *Hum Pathol*. 1985;16:1098– 1109.

Scarisbrick JJ, Morris S, Azurdia R, et al. U.K. consensus statement on safe clinical prescribing of bexarotene for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2013;168:192–200.

Scheffer E, Meijer CJ, Van Vloten WA. Dermatopathic lymphadenopathy and lymph node involvement in mycosis fungoides. *Cancer*. 1980;45:137–148.

Schlaak M, Theurich S, Pickenhain J, Skoetz N, Kurschat P, von Bergwelt-Baildon M. Allogeneic stem cell transplantation for advanced primary cutaneous T-cell lymphoma: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;85:21–31.

Sidiropoulos KG, Martinez-Escala ME, Yelamos O, et al. Primary cutaneous T-cell lymphomas: a review. *J Clin Pathol* 2015;68:1003–1010.

Swerdlow SH, International Agency for Research on Cancer., and World Health Organization. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edn. World Health Organization classification of tumours. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008: 439p.

Thurber SE, Zhang B, Kim YH, Schrijver I, Zehnder J, Kohler S. Tcell clonality analysis in biopsy specimens from two different skin sites shows high specificity in the diagnosis of patients with suggested mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:782–790.

Vandergriff. Defining early mycosis fungoides: validation of a diagnostic algorithm proposed by the International Society for Cutaneous Lymphoma. doi: 10.1111/cup.12470

Watanabe R, Gehad A, Yang C, et al. Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells. *Sci Transl Med*. 2015;7:279ra239.

Wilcox RA. Cancer-associated myeloproliferation: old association, new therapeutic target. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:656–663.

Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017;92:1085–1102.

Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768–3785.

Lu YY, Wu CH, Lu CC, Hong CH. Hyperpigmentation as a peculiar presentation of mycosis fungoides. *An Bras Dermatol.* 2017;92(5 Suppl 1):92-4.