

Micosis fungoides: biología y terapéutica

Mycosis Fungoides: its biology and therapeutic

ROGER ADRIÁN GONZÁLEZ-RAMÍREZ,* JORGE OCAMPO-CANDIANI,**

NORA MÉNDEZ-OLVERA,*** MINERVA GÓMEZ-FLORES****

*Residente de segundo año de Dermatología; **Jefe del Servicio de Dermatología; ***Profesor del Servicio de Dermatología;

****Profesora del Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González

RESUMEN

LA MICOSIS FUNGOIDES REPRESENTA LA VARIANTE MÁS FRECUENTE DE LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS T, ES DE CURSO INDOLENTE Y EN ETAPAS FINALES PUEDE TENER DISEMINACIÓN EXTRACUTÁNEA. AFECTA PRINCIPALMENTE A HOMBRES, PREDOMINANDO EN LA RAZA AFROAMERICANA. SE HAN RELACIONADO MÚLTIPLES FACTORES EN SU ETIOPATOGENIA: INFECCIONES VIRALES, QUÍMICOS, EXPOSICIÓN SOLAR, TABAQUISMO, ENTRE OTROS. LOS LINFOCITOS T Y ALGUNAS MOLÉCULAS DE ADHESIÓN TIENEN UN PAPEL CRUCIAL EN EL DESARROLLO DE ESTE PADECIMIENTO, CONSIDERADO INICIALMENTE INFLAMATORIO CRÓNICO, CON POTENCIAL MALIGNIZACIÓN. EVOLUCIONA EN TRES ETAPAS CLÍNICAS: DE PARCHES, PLACA, TUMORAL Y FINALMENTE SÍNDROME SÉZARY, ESTA ÚLTIMA CON LA PRESENCIA DE CÉLULAS MALIGNAS EN SANGRE PERIFÉRICA. EL TRATAMIENTO DEPENDE DEL ESTADIO CLÍNICO Y SE HA AMPLIADO EN LOS ÚLTIMOS AÑOS.

PALABRAS CLAVE: MICOSIS FUNGOIDES, LINFOCITOS T, TRATAMIENTO, AGENTES BIOLÓGICOS

ABSTRACT

MYCOSIS FUNGOIDES, THE MOST FREQUENT FORM OF CUTANEOUS T CELL LYMPHOMAS (CTCL) IS INITIALLY INDOLENT BUT CAN SPREAD FAR FROM SKIN. IT USUALLY AFFECTS MEN, PREDOMINANTLY AFROAMERICANS. SEVERAL ETIOPATHOGENIC FACTORS HAVE BEEN LINKED TO, SUCH AS VIRAL INFECTIONS, CHEMICALS, SUN EXPOSURE, SMOKING, ETCETERA. T CELLS AND SOME ADHESION MOLECULES HAVE A PRIMARY ROLE IN THE DEVELOPMENT OF THIS DISEASE, WHICH IS CONSIDERED INITIALLY AS A CHRONIC INFLAMMATORY DISEASE WITH POTENTIAL MALIGNIZATION. IT HAS 3 CLINICAL STAGES: PATCHY, PLAQUES AND TUMOUR. ALSO SÉZARY SYNDROME WHICH IS CHARACTERIZED FOR THE PRESENCE OF MALIGNANT CELLS IN PERIPHERAL BLOOD. THERAPY DEPENDS ON CLINICAL STAGE, THIS THERAPEUTIC ARRAY HAS INCREASED RECENTLY.

KEY WORDS: MYCOSIS FUNGOIDES, T CELLS, TREATMENT, BIOLOGIC AGENTS

La micosis fungoides (MF), también conocido como linfoma cutáneo de células T (LCCT), es la variante más frecuente de este grupo de enfermedades, cuyas manifestaciones clínicas iniciales aparecen en la piel y pueden permanecer localizadas por largos periodos sin diseminación extracutánea. Otras entidades consideradas dentro del espectro del LCCT son el síndrome de Sézary (fase leucémica del LCCT) y la papulosis linfomatoide. La MF abarca cerca del 1% de todos los linfomas no Hodgkin, con una media de edad de 57 años y una relación hombre: mujer de

aproximadamente 2:1. La incidencia se ha duplicado en las últimas dos décadas, aunque es probable que la micosis fungoides y el síndrome Sézary sean subdiagnosticados debido a su nomenclatura variable.

Para su mayor comprensión, se requiere tener conocimiento integral de diferentes áreas de la medicina, como la biología molecular, inmunología, dermatología, hematología y oncología.

Historia

La micosis fungoides fue descrita por primera vez por Jean Louis Alibert en 1806, y el término de "micosis" fue utilizado para denotar la semejanza de las setas con los tumores.¹ Bazin, en 1870, describió tres etapas de la enfermedad: 1. Eccematoso, premicótico o en parches; 2. Placa; y 3. Tumoral. En 1938 Sézary² reportó pacientes con eritroder-

CORRESPONDENCIA:

Av. Madero y Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro,
Monterrey, NL
e-mail: dr_roger_80@yahoo.com

ma y células mononucleares bizarras circulantes –síndrome de Sézary– el cual se sabe que es la forma leucémica del LCCT. Posteriormente se identificó que dichas células correspondían a linfocitos T.

Epidemiología

Aunque la MF puede iniciar a edad adulta temprana, usualmente ocurre entre la quinta y la séptima década. En la bibliografía mundial se reporta una incidencia total de 4 casos por cada millón de habitantes; la enfermedad es 2.2 veces más común en hombres, una incidencia ligeramente más alta entre afroamericanos en relación con los caucásicos,³ así como en personas expuestas a petroquímicos.¹ En México no existen datos epidemiológicos respecto a esta entidad. Entre el periodo del 31 de julio de 2004 al 31 de diciembre de 2005, en el servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Monterrey NL se han diagnosticado 30 casos: 29 pacientes del sexo femenino y 1 del sexo masculino (datos no publicados).

Etiopatogénesis

Se han considerado una serie de factores etiológicos potenciales: ocupación, infección viral, tabaquismo, exposición solar, exposición a pesticidas y otros químicos.³⁻⁵

Se ha observado en pacientes infectados por el virus linfotrófico humano T (HTLV-I). Frecuentemente desarrollan leucemia de células T, tienen un involucro cutáneo indistinguible de la MF, lo que ha llevado a algunos a considerar que LCCT sea consecuencia de la infección por HTLV-I.³ Góngora Biachi y cols.⁶ reportaron un caso de micosis fungoides en una paciente en quien se confirmó presencia de anticuerpos anti-HTLV-I por inmunoelectrotransferencia e inmunofluorescencia. Pancake y cols.⁷ demostraron con estudios de *Southern Blot* y reacción en cadena de polimerasa (PCR) la presencia de secuencias de DNA provirales semejantes a las secuencias tax y/o pol del HTLV-I en células mononucleares en sangre periférica de más del 90% de una serie de 50 pacientes con diagnóstico clínico micosis fungoides, aunque sólo en 3 pacientes incluidos en el estudio se demostró la presencia de anticuerpos contra las proteínas estructurales del HTLV-I/II.

Biología de los linfocitos T: su papel en la inflamación cutánea

La piel, como interfase del cuerpo con el medio ambiente, se expone a infinidad de agentes dañinos (químicos, electromagnéticos, microbianos y trauma mecánico), dando

como respuesta un proceso inflamatorio con reclutamiento de linfocitos T de memoria, los cuales se han expandido de manera clonal por una exposición previa a un agente nocivo. Estos linfocitos T de memoria se generan en los ganglios linfoides y en la piel durante el proceso inflamatorio; tienen un marcador específico llamado CLA (*cutaneous lymphocyte antigen*).

Esta clase de células T se encuentra involucrada en enfermedades relativamente frecuentes como la dermatitis por contacto, dermatitis atópica, psoriasis, alopecia areata, vitiligo, liquen plano, hasta enfermedades menos comunes como la enfermedad injerto contra huésped y el linfoma cutáneo de células T.⁸

Migración y reclutamiento celular durante la inflamación cutánea (Cuadro 1)

Las células que nunca se han expuesto a antígenos (células ingenuas, *naïve cells*) continuamente circulan entre la sangre y los ganglios linfoides. Estos linfocitos T cuentan con L-selectina (CD62L), que les permite adherirse y desplazarse sobre la superficie de vénulas de endotelio alto de los ganglios. El linfocito T se activa por el receptor de quimiocina CCR7 que permite la adhesión firme entre ICAM-1 y LFA-1. Cuando los linfocitos “ingenuos” se encuentran en el ganglio linfático con antígenos presentados por células de Langerhans o dendríticas dérmicas y son específicos para tal linfocito, se convierten en células de memoria, ya con el receptor CLA y un grupo de receptores de quimiocinas (como CCR4 y CCR10) que les permiten alojarse en la piel. CLA es una molécula de adhesión que interactúa con la E-selectina –su ligando– a nivel endotelial, que se sobreexpresa durante la inflamación cutánea. Una de las respuestas primarias de la piel al daño o estrés celular es la liberación de citocinas por los queratinocitos, induciendo el reclutamiento de leucocitos que caracterizan el inicio y mantenimiento de la inflamación cutánea. Esta respuesta primaria a citocinas regula positivamente las moléculas de adhesión en las células endoteliales dérmicas, además estimula a los queratinocitos basales a liberar quimiocinas que infiltran la dermis, a que se unan a la matriz extracelular y recubran el endotelio luminal.⁹

La inflamación cutánea se regula a través de diferentes vías que culminan en la vía común de la inducción del factor nuclear- κ B. La interleucina 1 (IL-1) –particularmente IL-1 α y β – y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), al unirse a su receptor, activan diversas vías de señalización, entre las que se encuentra la del factor nuclear- κ B (NF-

CUADRO 1

Moléculas involucradas en la interacción entre linfocitos T, células endoteliales, células de Langerhans y queratinocitos

Molécula	Localización	Características especiales
CD62L (L-selectina)	Linfocito T	Adhesión en la superficie de vénulas de endotelio alto de los ganglios linfáticos
Quimiocina secundaria del tejido linfoide	Superficie luminal de las vénulas	Activar a los linfocitos T
CCR7	Linfocito T	Quimiocina que permite la interacción entre ICAM-1 y LFA-1
LFA-1	Linfocito T	Antígeno linfocitario Funcional-1. Se une a ICAM-1, durante la etapa de adhesión firme al endotelio
ICAM-1	Célula endotelial	Molécula de adhesión intercelular-1. Adhesión del linfocito T por medio de LFA-1
CCR4 y CCR10	Linfocito T	Receptores de quimiocinas, para alojarse en la piel
CLA	Linfocito T	Interactúa con E-selectina a nivel endotelial
E-selectina	Célula endotelial	Se une a CLA; se sobreexpresa durante la inflamación cutánea
CCL17 y CCL22	Célula endotelial	Se sobreexpresan en lesiones de MF en etapas de parche y placa
CXCR3 y CXCR4	Linfocitos T	Receptores de quimiocina CXC; se sobreexpresan en lesiones cutáneas de MF
Integrina $\alpha_E\beta_7$	Linfocito T	Se une a ligandos expresados por células de Langerhans y queratinocitos epidérmicos
CD45RO	Células malignas de MF	Marcador de activación
CD25	Células malignas de MF	Receptor de IL-2 α ; si se presenta en lesiones tardías, se considera factor pronóstico negativo importante

κ B), regulando los genes para E-selectina, quimiocinas, citocinas, defensinas (péptidos antibacterianos), ICAM-1 y la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1). No sólo las citocinas desempeñan un papel en la inducción del NF- κ B, existen receptores de superficie de células involucradas en la inmunidad innata que trabajan a través del mismo factor, llamados receptores similares a Toll (semejante a la proteína Toll de *Drosophila*). Éstos reconocen moléculas derivadas de microbios; desencadenando cambios intracelulares que terminan en la translocación del NF- κ B al núcleo, con la consiguiente transcripción de genes descrita previamente.

Se ha observado que incluso la radiación ultravioleta solar induce la vía mediada por citocinas, conllevando a la inflamación mediada por NF- κ B.¹⁰

Una vez activadas, las células T (CLA +) que pueden ser CD4+ o CD8+ son capaces de producir citocinas tipo 1 (interferón γ , IL-2 y linfoxina), las cuales promueven la actividad citotóxica de las células T y regulan negativamente la actividad de citocinas tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13), que a su vez estimulan la producción de IgE, potencian la diferenciación y activación de eosinófilos, además de inhibir la actividad de citocinas tipo 1.¹¹

En resumen: las células T que son CLA (+) se reclutan a través de E-selectina, quimiocinas y otras moléculas de adhesión, las cuales a su vez se encuentran reguladas por NF- κ B, que se activa por cualquier agente que active IL-1 α y β , y TNF- α , causando inflamación en la piel.

Las células malignas en la piel con MF

En la etapa de parche o placa de la micosis fungoides, las células encontradas en la piel se caracterizan por ser CLA+, CCR4+, y muestran una alta expresión de

CCL17 y CCL22. La secreción de citocinas primarias y quimiocinas por los queratinocitos es probablemente importante para la iniciación o la perpetuación de las lesiones cutáneas de la MF.⁹ Otros receptores de quimiocinas expresados por los linfocitos T encontrados en lesiones de MF son los receptores 3 y 4 de quimiocina CXC (CXCR3 y 4) además de proteínas de superficie como la integrina $\alpha_E\beta_7$. Sus niveles de expresión parecen relacionarse con lesiones en etapa temprana y pueden ser reflejo de las células inmunes del huésped, mientras que las etapas tumorales frecuentemente han perdido la expresión de tales marcadores.¹²

Se ha demostrado que todos los linfocitos epidérmicos hallados en lesiones de MF pertenecen a la clona maligna, mientras que se encuentran en una cantidad relativamente escasa en el infiltrado dérmico.⁹ El comportamiento de las

células malignas de MF tiene implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento, debido a que la estadificación de la enfermedad depende del grado de involucro cutáneo.

Como se mencionó previamente, ciertos estímulos producen un efecto activador en los linfocitos T, lo cual conlleva a la producción de ciertas moléculas de señalización. Se ha demostrado que las células malignas de lesiones cutáneas de MF y células encontradas en sangre periférica en pacientes con involucro leucémico expresan diversos marcadores de activación, como CD45RO, antígeno nuclear de células proliferantes, y el receptor de IL-2 α (CD25) –el cual no se expresa en lesiones tempranas– si se presenta en lesiones tardías se considera un factor pronóstico negativo importante.¹² Después de la estimulación de este último, las células activadas fosforilan algunas moléculas de señalización de la familia JAK-STAT, en particular STAT3 (localizado en 17q21.31).¹³ Hay evidencia de que la activación de tales moléculas contribuye al estado de activación persistente de las células T.⁹

Además de ser un linfoma, la micosis fungoides se considera una enfermedad cutánea inflamatoria que involucra etapas tempranas de células clonales y reactivas con capacidad de producir citocinas. Por ejemplo, la actividad Th2 consiste en la producción de IL-4 e IL-5; cuando sucede en etapas avanzadas de la enfermedad, se ha implicado con los síntomas similares a atopía, además de la eosinofilia, que afectan al paciente, principalmente al paciente eritrodérmico.

Otro efecto de las células T sobre el huésped es el de afectar a las células T normales. Se ha demostrado que los linfocitos T activados tienen la capacidad de producir IL-10 y TGF- β , los cuales pueden inhibir ampliamente la inmunidad mediada por células. Estos fenómenos se relacionan con el riesgo elevado de cáncer secundario e infecciones en pacientes con MF.⁹

Las células T de la MF pertenecen a una clona maligna a las cuales se les han identificado diferentes alteraciones a nivel genético. Por ejemplo, mutaciones de p53 se asocian con progresión de la enfermedad. También se han observado rearrreglos cromosómicos, como delección de cromosomas 1p, 17p, 10q (pérdida alélica en el segmento cromosómico 10q22.3-10q26.13) y 19, así como ganancias en 4q, 18 y 17q en MF y SS, y de esta manera enfocarse a genes críticos para la progresión de la enfermedad.⁹

Además se ha demostrado inestabilidad microsatélite –una alta propensión a inestabilidad genética– la cual es sumamente característica del cáncer colorrectal no asociada

a poliposis hereditaria.¹⁴ Este fenotipo de inestabilidad microsatélite es mucho más prevalente entre los pacientes con MF en etapas avanzadas, sugiriendo que tal fenómeno contribuya a la mutación de genes supresores de tumores implicados en expansión clonal y progresión de la enfermedad. Tal inestabilidad es debida a hipermetilación de genes, como hMLH1 (localizado en 3p21.3)¹³ y alteraciones en p16/p15.¹² Las alteraciones más frecuentes que pueden suprimir genes son: mutación, delección e hipermetilación del promotor. El gen p16 localizado en el brazo corto del cromosoma 9 (región 9p21) codifica una proteína nuclear que puede bloquear la progresión del ciclo celular inhibiendo efectivamente el efecto cinasa de CDK4/6, ejerciendo un control negativo de la proliferación celular. Se ha demostrado que alteraciones sobre este gen se asocian con progresión tumoral.¹⁵ Otros genes supresores de tumores inactivados (silenciados) por mecanismo de hipermetilación de promotor –y que están involucrados con la progresión de MF– son BCL7a, p53 y p73.¹⁶

La unión de *Fas*, una proteína de superficie al ligando *Fas* es la conexión que más influye en la iniciación de la apoptosis y provee una vía alternativa por la cual las células T activadas se pueden eliminar. Además, los linfocitos T citotóxicos pueden inducir la apoptosis por la expresión del ligando de *Fas* y su unión a las células malignas. En caso de MF, se han identificado mutaciones de *Fas* en células de las lesiones, resultando en una proteína *Fas* no funcional, por lo cual tales células escapan a la regulación inmunológica (apoptosis), contribuyendo a la emergencia y dominancia clonal. De manera paradójica, las células T malignas pueden expresar el ligando *Fas* para eliminar células CD8 antitumorales.¹⁷

Manifestaciones y estadios clínicos

Como se mencionó anteriormente, la micosis fungoides tiene tres etapas clínicas: la fase premicótica o en parches, la fase de placa y la fase tumoral; también vale la pena mencionar el síndrome Sézary, que es la forma leucémica de este linfoma.

Las lesiones iniciales de micosis fungoides pueden semejar diferentes entidades benignas, como eccema crónico, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, o psoriasis.¹² Una imagen clínica similar a MF puede ser resultado de una reacción secundaria a la ingesta de captopril, quinina, fluoxetina, y fenitoína.¹⁸

La etapa premicótica se manifiesta por máculas eritematosas redondas u ovales de 2-4 cm de diámetro, cubiertas

de una escama pobremente formada (Foto 1); pueden ser asintomáticas o ligeramente pruriginosas. Su evolución es muy crónica e incluso pueden desaparecer espontáneamente, aunque por lo general aparecen lesiones nuevas en otros sitios.¹ La topografía habitual es en áreas no expuestas al sol, como región glútea, abdomen, cara medial de los muslos o pecho.⁹ La variedad poiquilodermatosa se manifiesta como lesiones atróficas, con aspecto de “papel de cigarro”, acompañado de telangiectasias y una escama delgada, pudiendo ser hipo o hiperpigmentadas.¹

Eventualmente las lesiones se pueden indurar, tomando una coloración roja brillante o violácea. Estas placas pueden aparecer *de novo*, o crecer a partir de las lesiones ya descritas (Foto 1). Las placas son rojizas, redondas, ovales o arciformes, con bordes bien definidos. La superficie puede ser escamosa, liquenificada, eccematosa o aun de textura normal. Pueden hallarse incluso petequias.⁹ La topografía es asimétrica, aleatoria y de distribución generalizada. Las lesiones pruriginosas son más frecuentes en esta etapa que en la etapa de parche.

Al progresar la MF las lesiones crecen, se hacen más gruesas para formar placas eritematovioláceas infiltrativas, nódulos y tumores con forma de domo, firmes y de varios centímetros de diámetro (Foto 1). Aunque pueden aparecer en cualquier parte, los tumores son más prominentes en cuero cabelludo y cara. Las lesiones se pueden ulcerar, exponiendo hueso o vasos profundos. El término *d'emblee* (término en francés que significa inmediato o súbito), se refiere a casos de lesiones tumorales que no fueron precedidas por parches ni placas.¹⁸

Otras presentaciones clínicas menos frecuentes a las antes descritas son parches hipopigmentados, lesiones dishidróticas, leucoderma, ampollas, similares a dermatitis perioral, e inclusive acantosis nigricans.¹⁸

La linfadenopatía es poco frecuente en las etapas de parche y placa. El 70% de los pacientes en etapa tumoral presentan linfadenopatía en varios sitios. Otro dato relevante de progresión de la enfermedad es la hepatoesplenomegalia. Los estadios avanzados de MF se complican con infecciones sistémicas, regularmente bacterianas, micóticas o virales.

El síndrome de Sézary –la forma leucémica de la MF– se



Foto 1. Arriba izquierda: micosis fungoides en etapa de parche, presencia de máculas ovales ligeramente hipercrómicas, con una escama fina, sobre cara lateral del abdomen. Arriba derecha: MF en etapa de placa, es notable la afección del mentón, caracterizada por una placa eritematoviolácea de aspecto infiltrado. Abajo: paciente con MF en etapa tumoral con múltiples neoformaciones eritematosas y eucrómicas en forma de domo, en cara anterior del tronco (izquierda) y ambas piernas (derecha).

caracteriza de manera primordial por eritrodermia, generalmente universal. La piel puede tener lesiones maculares eritematosas con una superficie normal o engrosada, escamosa y/o liquenificada. Las regiones palmar y plantar pueden estar marcadas de formas hiperqueratósicas, con fisuras incapacitantes para el paciente. Son comunes la adenopatía y la hepatomegalia, no así la esplenomegalia. El síntoma dominante es el prurito intenso e incontrolable. En SS actúan los mismos mecanismos moleculares que en MF, con la diferencia de que la clona celular maligna que expresa diversas quimiocinas –CCR4, CCR10–, además de alojarse en piel, también alcanza la sangre periférica (células de Sézary).¹⁹ Es importante diferenciar el síndrome de Sézary de MF eritrodermica, ya que en esta última el paciente presenta eritroderma sin involucro de sangre periférica.¹²

Respecto a la estadificación, la primera y más famosa escala es la de TNM, publicada en 1979 por Bunn y Lamberg.²⁰ Sin embargo, en 2001, Kashani-Sabet y cols.²¹ sugirieron una modificación a la escala existente. El consenso de la ISCL (International Society for Cutaneous Lymphomas) realizó en 2002 otras modificaciones, dando mayor importancia a la presencia de células atípicas en sangre periférica. La clasificación B incluye B0 (sin involucro sanguíneo clínicamente significativo), B1 (involucro clínicamente significativo no leucémico, con células Sézary <1.0 K/ μ L), y B2 (involucro leucémico caracterizado por células Sézary ≥ 1.0 K/ μ L); relación CD4/CD8 >10 con una población CD4+ CD7- de $>40\%$ o población CD4+ CD26- $>30\%$; linfocitosis con evidencia genética y molecular de una clona de célula T; o evidencia de una clona de célula T con anomalías cromosómicas.²²

Diagnóstico

El diagnóstico se establece con base en los hallazgos clínicos, histopatológicos, de inmunohistoquímica y biología molecular, obtenidos de la piel, ganglios linfáticos y sangre periférica.

Histopatología

La micosis fungoides se caracteriza por la presencia de un infiltrado variablemente denso de células mononucleares en la dermis papilar, aunque el dato más patognomónico es extensión de estas células a la epidermis (epidermotropismo), reportado entre 75 y 100% de los casos (Foto 2).²³ Las características histopatológicas se alteran en caso de uso de corticosteroides tópicos y fototerapia UVA, disminuyendo el epidermotropismo y la densidad del infiltrado dérmico.

En la etapa de parche existe un infiltrado diseminado a dermis papilar que tiende a agruparse alrededor de los vasos del plexo superficial. En la epidermis los linfocitos se hallan confinados a las capas basales, ya sea como células aisladas o como cordones formando pequeños grupos celulares, siendo esta última distribución la que se encuentra con mayor frecuencia. Estas células por lo común están rodeadas por un halo claro, pero no hay espongiosis.²³ Los microabscesos de Pautrier son infrecuentes en esta etapa (19% de los casos²³), al igual que las células atípicas. Es común observar fibras de colágeno formando haces anchos en la dermis papilar, vacuolización de células basales e incontinencia pigmentaria. En algunos casos puede haber una reacción liquenoide marcada semejando liquen plano.¹⁸

La etapa de placa forma parte de un *continuum* de la enfermedad, el infiltrado es más denso, además las células

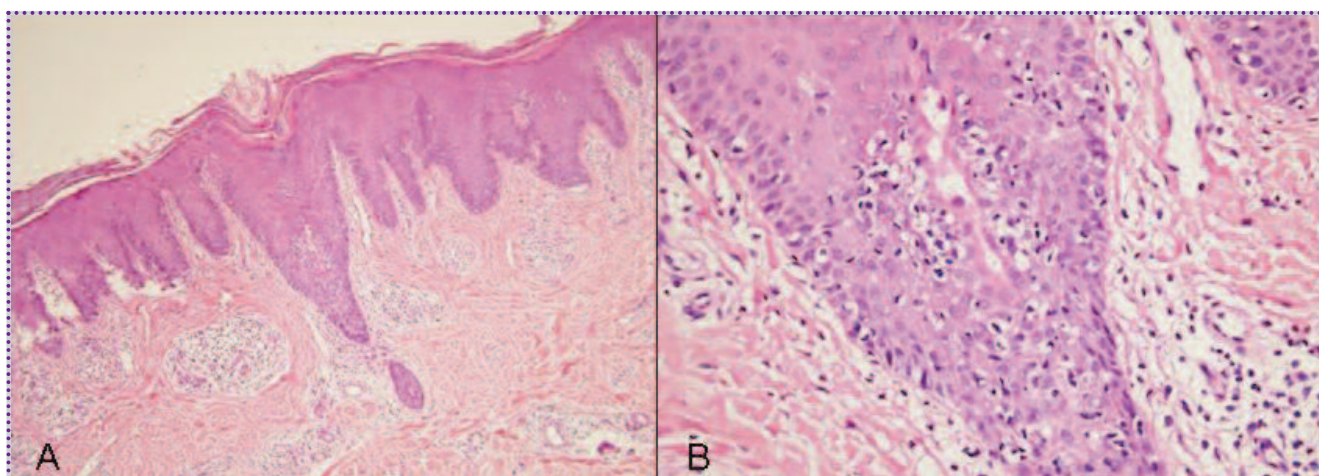


Foto 2. Histopatología de MF.

atípicas son más frecuentes. Los linfocitos miden 10-30 μm de diámetro y frecuentemente son indentados, cerebroides o de forma de ciruela pasa; se localizan alrededor de los vasos sanguíneos superficiales y pueden extenderse a los anexos, particularmente a los folículos pilosebáceos.¹⁸

Entre los linfocitos atípicos se encuentra una pequeña cantidad de eosinófilos y células plasmáticas. En esta etapa son más frecuentes los microabscesos de Pautrier (acúmulos de linfocitos notablemente marginados, en aposición uno con otro, alrededor de una célula de Langerhans).^{9, 18}

En la etapa tumoral el infiltrado tiene una apariencia monomorfa, con células atípicas grandes; se incrementa la proporción de células tumorales respecto a células inflamatorias. Son muy frecuentes las mitosis, mientras que el epidermotropismo y los microabscesos de Pautrier son infrecuentes en esta etapa.

En el ganglio linfático, los linfocitos presentes son similares a los encontrados en la piel, siendo este procedimiento de valor primordialmente pronóstico, más que diagnóstico.²⁴

Inmunohistoquímica

Las células tumorales de la MF son CD2+, CD3+, CD4+, CD45RO+, CD7-, CD8-, y usualmente CD30- (Foto 3). Estas células tienen las características de las células de memoria

maduras del subtipo Th2.²⁵ En la etapa tumoral hay con frecuencia un fenotipo aberrante con pérdida de antígenos del linfocito T. Con la progresión de la enfermedad, algunos de los casos de MF pueden transformarse en un linfoma de células grandes CD30+ (linfoma anaplásico secundario de células grandes). En la mayoría de los casos los linfocitos neoplásicos de MF expresan el receptor de célula T $\alpha\beta$.¹⁸

Cabe mencionar que la morfología del linfocito atípico en MF es muy variable, por lo que es válido nombrarla como célula de Sézary, célula de micosis o célula de Leutzner de manera intercambiable.¹⁸

Biología molecular

La reacción en cadena de polimerasa (PCR) es un método útil para el diagnóstico por biología molecular de MF. Amplificando el receptor de célula T se ha demostrado que existe una clona dominante de célula T. Cabe mencionar que la monoclonalidad no es sinónimo de malignidad, ya que se puede encontrar incluso en infiltrados linfocíticos cutáneos benignos. La expresión aberrante de antígeno más frecuentemente encontrada en MF es la ausencia de la mayoría de los antígenos CD7 y Leu8. Se ha establecido como punto de corte que al menos 36% de los linfocitos de una lesión sugestiva de MF carecen de CD7.²⁶

Tratamientos actuales y futuros

En el pasado, la quimioterapia sistémica convencional era poco efectiva para mantener una remisión durable de MF/SS. Hoy en día, están emergiendo diversos agentes biológicos que van dirigidos a ciertas moléculas (*target therapy*), además otros agentes que manipulan la respuesta inmune del huésped.

Los pacientes que presentan lesiones en parche o placas y que se afecta más del 10% de la superficie corporal, tienden a exhibir un sistema inmune normal, por lo que se indican terapias dirigidas a la piel, como los corticosteroides tópicos potentes, quimioterapia

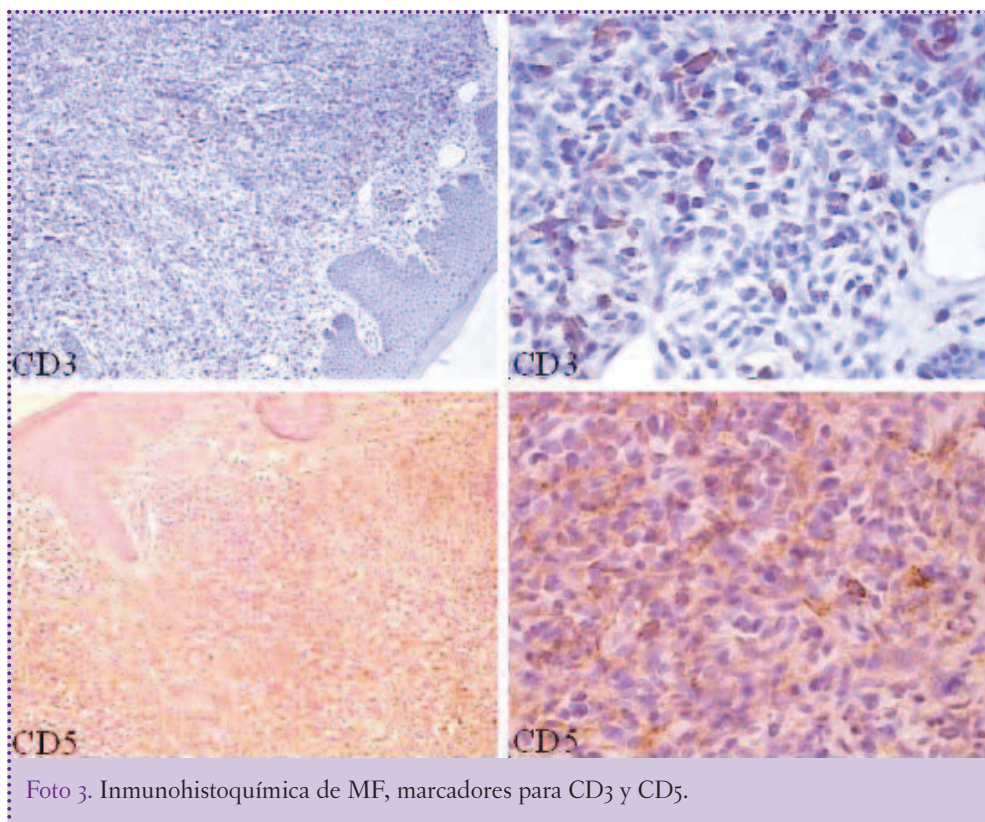


Foto 3. Inmunohistoquímica de MF, marcadores para CD3 y CD5.

tópica, retinoides tópicos, psoralenos con radiación ultravioleta A (PUVA) y terapia de radiación con haz de electrones, los cuales en general actúan induciendo apoptosis de las células T malignas, además los corticosteroides y PUVA disminuyen la cantidad de células de Langerhans; estos agentes son frecuentemente suficientes para inducir un alivio completo de la enfermedad. En caso de que esto no ocurra se puede agregar un inmunomodulador, como IFN- α ⁸ o el retinoide bexaroteno (Targretin[®]), lo cual conlleva a una mejor respuesta.¹²

En caso de que las lesiones afecten una superficie corporal mayor, se recomiendan esquemas terapéuticos combinados; uno de los más empleados es el de PUVA combinado con IFN- α ; o bien este último con retinoides orales, incluyendo bexaroteno o ácido 13-cis retinoico. El efecto de IFN- α es el de potenciar la citotoxicidad mediada por células, activando los linfocitos T CD8+ y células NK y también suprimiendo la producción de citocinas Th2, que conlleva a inmunomodulación potenciada.

Respecto al bexaroteno –un compuesto específico del receptor retinoide X, referido frecuentemente como “retinoide”– induce la apoptosis en la población maligna de células T.⁹ Sin embargo se ha observado que las células Sézary de al menos 1/3 de los pacientes muestran una significativa resistencia a la apoptosis. Además inhibe la producción de IL-4, y posiblemente otras citocinas Th2.¹²

Contrario al bexaroteno, los retinoides específicos del receptor de ácido retinoico –como el ácido all-transretinoico (ATRA)– pueden tener sólo modestas propiedades inmunomoduladoras. También inducen la producción de IFN- γ dependiente de IL-12.

Para casos de MF en etapas avanzadas se considera a la quimioterapia sistémica como el tratamiento de primera elección, incluyendo esquemas simples o combinados, como esteroides, metotrexate, clorambucil, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y agentes alquilantes, desafortunadamente ninguno mejora la sobrevida de manera notable. Se puede incluso emplear el esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), de la misma manera que los linfomas no Hodgkin.^{3, 27} Otros agentes empleados son los análogos de las purinas, como pentostatina, fludarabina y cladribina, que actúan a nivel de la enzima adenosina desaminasa, puesto que las células T contienen altos niveles de esta enzima, la cual tiene un papel importante en la vía de degradación de las purinas. Estos agentes pueden actuar sinérgicamente con alquilantes, causando mayor daño del ADN.²⁷ La toxicidad se observa en alrede-

dor de 90% de los pacientes, especialmente inmunosupresión y complicaciones infecciosas.

En el caso de MF avanzada y síndrome de Sézary, la estrategia para la eliminación de la población celular maligna es el uso de agentes inductores de apoptosis de estas células, mientras se potencia la capacidad del huésped de procesar la célula apoptótica con actividad antitumoral, y de esta manera generar una buena respuesta de células T citotóxicas CD8+, NK y de Langerhans.

Para los pacientes con células malignas circulantes, la fotoféresis extracorpórea resulta en apoptosis masiva de las células circulantes; este procedimiento consiste en la obtención de aproximadamente 10^{10} células mononucleares circulantes, las cuales se tratan con 8-metoxipsoraleno y se exponen a 1-2 joules de UVA en la máquina de fotoféresis. Otro efecto del procedimiento es el de inducir a los monocitos a diferenciarse en células dendríticas capaces de fagocitar y procesar los antígenos de las células tumorales apoptóticas.⁹ Sin embargo la fotoféresis extracorpórea puede comprometer ciertas funciones de las células presentadoras de antígenos, incluyendo la producción de citocinas y, por tanto, tiene el potencial de exacerbar el sistema inmune deprimido preexistente. La transinmunización es un método aún en estudio, que consiste en una fotoféresis, pero las células apoptóticas y las células dendríticas recién formadas son coincubadas antes de reinfundirse para optimizar la presentación de antígeno y estimular una inducción de la inmunidad dirigida a tumor de una manera más eficiente.¹² Se ha demostrado que la combinación de fotoféresis extracorpórea con agentes como bexaroteno e IFN- α se asocia con buenos índices de respuesta. También se puede administrar un factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) mensualmente, posterior a la fotoféresis, con el fin de potenciar la función de dichas células.

Actualmente se encuentra en estudio el papel de las células T reguladoras CD4+ CD25+ (Treg) en MF, al igual que algunos agentes que pueden eliminar la función supresora de tales células; el denileukin diftotox (Ontak[®]) es un conjugado de toxina diftérica con IL-2 cuyo blanco es el linfocito T con receptor de IL-2, recientemente aprobado para el tratamiento de MF.^{9, 27} Al unirse al receptor, ocurre endocitosis, seguido por la liberación de toxina diftérica, lo cual resulta en el arresto de la síntesis de proteínas y finalmente apoptosis. Su administración resulta en la regresión de placas y tumores. Se cree que su principal mecanismo de acción sea la muerte directa de las células T malignas. Las células T reguladoras expresan otro antígeno, el CTLA-4,

el cual es blanco de otro agente que se encuentra en estudio y hasta ahora no se ha probado, el anticuerpo anti-CTLA-4.¹² El anticuerpo monoclonal alemtuzumab (Campath®) se une al antígeno CD52, abundantemente expresado en linfocitos B malignos y células T; se ha reportado con una respuesta al tratamiento de más del 50% en pacientes con MF/SS refractaria. El uso de este agente se asocia a toxicidad significativa y complicaciones infecciosas como la reactivación de citomegalovirus, herpes zóster, tuberculosis miliar y aspergilosis pulmonar. Por tanto, se requiere el uso de antibióticos profilácticos, antivirales y antimicóticos, además de soporte con GM-CSF.²⁷

Respecto a los agentes farmacogenéticos, vale la pena mencionar a un grupo de agentes que se encuentran actualmente en investigación como los inhibidores de la deacetilasa de histonas, los cuales pueden restaurar la expresión de genes supresores de tumores o genes reguladores del ciclo celular incrementando la acetilación de las histonas. Los dos agentes más estudiados son el depsipéptido y el ácido hidroxámico suberoilánilida (estudios en fase I).^{28, 29} Asimismo se ha observado que estos agentes pueden regular positivamente la expresión de receptores de IL-2, aumentando la susceptibilidad al denileukin diftotox.¹²

El trasplante de células madre en sangre periférica puede ser una opción para controlar o incluso curar la enfermedad en pacientes con LCCT agresivo, avanzado y con datos de mal pronóstico. Los trasplantes alogénicos son los que alcanzan remisiones más prolongadas, muy probablemente debido a un efecto inmune de injerto contra linfoma, pero esto también incrementa el riesgo de muerte relacionada al tratamiento.^{28, 30, 31}

Los agentes inmunomoduladores pueden ser una opción en el manejo de los pacientes con micosis fungoides, ya que potencian la función de las células presentadoras de antígenos. El imiquimod, de la familia de las imidazoquinolinas, se ha empleado en pacientes con carcinoma basocelular, queratosis actínicas, y condilomas; también ha mostrado eficacia clínica aplicado de manera tópica en pacientes con MF. Otros agentes activadores de células dendríticas y que actualmente se someten a estudio son los CpG-ODNs (oligodesoxinucleótidos que contienen guanina-citosina fosforotiolada o *cytosine-phosphorothiolated guanine-containing oligodeoxynucleotides*)²⁸ los cuales son reconocidos como agentes inmunoestimulantes por virtud de la activación de células dendríticas posterior a la unión con TLR-9. Estudios *in vitro* indican que los CpG-ODNs pueden activar las células dendríticas de los pacientes con linfomas cutá-

neos de células T (LCCT), lo que conlleva a la producción de IFN- α , además de la potenciación del mecanismo de citotoxicidad mediada por células.^{12, 28}

Otra estrategia para combatir el LCCT es el empleo de sistemas de transporte del fármaco dirigido al tejido afectado. En esos fundamentos se basa la doxorubicina liposomal, ya que los liposomas pegilados se acumulan selectivamente en la piel.²⁹

La talidomida –que posee un efecto inhibidor en las células de Langerhans al interactuar con la célula Th1, regulando negativamente la proliferación neoplásica, además de inhibir la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento de los fibroblastos y el factor de crecimiento endotelial vascular– ha sido empleada en pocos y pequeños estudios; de hecho, actualmente se llevan a cabo estudios fase II para el tratamiento de LCCT.^{29, 32}

Pronóstico

Los principales factores pronósticos identificados para los pacientes con MF son la clasificación TNMB, presencia de manifestaciones extracutáneas, edad, respuesta inicial del tratamiento, niveles séricos de deshidrogenasa láctica, detección de una clona cutánea o en sangre periférica de célula T y una transformación histológica a células grandes.²⁸

La clase histopatológica del ganglio linfático ha mostrado ser un determinante significativo de la supervivencia de los pacientes con MF.²⁴ La detección de una población monoclonal de células T, por el método Southern Blot en ganglios linfáticos de pacientes con MF, se ha asociado a un pobre pronóstico. Sólo 30% de los pacientes con síndrome de Sézary sobreviven cinco años después del diagnóstico.

Klemke y cols. sugieren un índice de severidad de linfomas cutáneos de células T (CTCL-SI), el cual asigna puntos de acuerdo con diversos parámetros: área de piel afectada, linfadenopatía, densidad de células atípicas en sangre periférica, e involucro visceral. Los pacientes con menos 20 puntos del CTCL-SI tienen un excelente pronóstico, mientras que los enfermos que reúnan más 60 puntos tienen una probabilidad de supervivencia cercana a 0% a 5 años.³³

Perspectiva

Gracias al desarrollo de campos como la bioquímica, la genética, la epigenómica, la inmunología, la farmacología y su estrecha relación con la dermatología, hematología y oncología, existe un mayor entendimiento sobre el origen y el desarrollo de esta entidad, que forma parte de una gama de entidades que se agrupan como linfomas cutáneos de

células T. Sin embargo, se requieren aún más estudios con el fin de mejorar nuestro arsenal terapéutico contra esta enfermedad, para mejorar la sobrevida de los pacientes con micosis fungoides/síndrome de Sézary.

REFERENCIAS

- Epstein EH, Zackheim HS, McNutt NS. "Mycosis fungoides and variants". En: Demis DJ. *Clinical Dermatology*. 1th Edition. 17 reimp. J B Lippincot Company. Vol 4 Chapter 20-11, 1990
- Sézary A, Bouvraïn Y. Erythrodermie avec présence de cellules montrueuses dans le derme et dans le sang circulant. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1938; 45: 254-260
- Wilson LD, Kacinski BM, Edelson RL, Heald PW. "Cutaneous T-Cell Lymphomas". En: DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5th Edition. Lippincot-Raven Contributors. Chapter 44.4; 1997: 2220-2230
- Whittemore AS, Holly EA, Lee IM, et al. *Mycosis Fungoides in relation to environmental exposures and immune response: a case-control study*. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1560-1567
- Morales-Suárez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, et al. *Occupational risk factors for mycosis fungoides: A European multicenter case-control study*. *J Occup Environ Med* 2004; 46: 205-211
- Góngora Biachi RA, González-Martínez P, Puerto-Manzano F, Yamaguchi K, Nishimura Y, Takatsuki K. *Micosis fungoide asociada al virus linfotrópico de células T humanas en Yucatán*. *Rev Invest Clin* 1991; 43: 111
- Pancake BA, Zucker-Franklin D, Coutavas EE. *The Cutaneous T Cell Lymphoma, Mycosis Fungoides, Is a Human T Cell Lymphotropic Virus-associated Disease: a study of 5 patients*. *J Clin Invest* 1995; 95: 547-554
- Robert C, Kupper TS. *Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance*. *NEJM* 1999; 341 (24): 1827-1828
- Girardi M, Heald PW, Wilson LD. *The pathogenesis of mycosis fungoides*. *NEJM* 2004; 350 (19): 1978-1988
- Rossette C, Karin M. *Ultraviolet light and osmotic stress: activation of the INK cascade through multiple growth factor and cytokine receptors*. *Science* 1996; 274: 1194-1197
- Suchin KR, Cassin M, Gottlieb SL et al. *Increased interleukin 5 production in eosinophilic Sézary syndrome: Regulation by interferon alfa and interleukin 12*. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 28-32
- Kim EJ, Hess S, Richardson SK. *Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma*. *J Clin Invest* 2005; 115 (4): 798-812
- EntrezPubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nationalcenterforbiotechnologyinformation.com>.
- Scarisbrick JJ, Mitchell TJ, Calonje E et al. *Microsatellite instability is associated with hypermethylation of the bMLH1 gene and reduced gene expression in mycosis fungoides*. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 894-901
- Navas IC, Ortiz-Romero PL, Villuendas R y cols. *P16^{INK4a} gene alterations are frequent in lesions of mycosis fungoides*. *Am J Pathol* 2000; 156: 1565-1572
- Van Doorn R, Zoutman WH, Dijkman R et al. *Epigenetic profiling of cutaneous T-cell lymphoma: promoter hypermethylation of multiple tumor suppressor genes including BCL7a, PTPRG, and p73*. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3886-3896
- Ni X, Hazarika P, Zhang C et al. *Fas ligand expresión by neoplastic T lymphocytes mediates elimination of CD8+ cytotoxic T lymphocytes in mycosis fungoides: a potential mechanism of tumor immune escape?* *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2682-2692
- Strutton G. "Cutaneous infiltrates-lymphomatous and leukemic". En: Weedon D. *Skin Pathology*. 2^a ed. Churchill Livingstone 2002. Chapter 41: 1104-1111
- Sokolowska-Wojdylo M, Wenzel J, Gaffal E. *Circulating clonal CLA4+ T cells in Sézary syndrome express the skin-homing chemokine receptors CCR4 and CCR10 as well as the lymph node-homing chemokine receptor CCR7*. *Br J Dermatol* 2005; 152: 258-264
- Bunn PA, Lamberg SI. *Report of the committee on staging and classification of cutaneous T-cell lymphomas*. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 725-728
- Kashani-Sabet M, McMillan A, Zackheim HS. *A modified staging classification for cutaneous T-cell lymphoma*. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 700-706
- Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G et al. *Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas*. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 95-106
- Massone C, Kodama K, Kerl H, Cerroni L. *Histopathologic features of early (patch) lesions of Mycosis Fungoides: a morphology study on 745 biopsy specimens from 427 patients*. *Am J Surg Pathol* 2005; 29 (4): 550-560
- Breneman DL, Raju US, Breneman JC et al. *Lymph node grading for staging of mycosis fungoides may benefit from examination of multiple excised lymph nodes*. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48 (5): 702-706
- Lee BN, Duvic M, Tang CHK et al. *Dysregulated synthesis of intracellular type 1 and type 2 cytokines by T cells of patients with cutaneous T-cell lymphoma*. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6 (1): 79-84
- Bergman R, Faclieru D, Sahar D et al. *Immunophenotyping and T-cell receptor A gene rearrangement analysis as an adjunct to the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides*. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 554-559
- Dearden CE, Foss FM. *Peripheral T-cell lymphomas: diagnosis and management*. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003; 17: 1351-1366
- Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, Kuzel TM. *The spectrum of cutaneous T-cell lymphomas: new insights into biology and therapy*. *Curr Opin Hematol* 2005; 12: 273-278
- Kuzel TM, Junghans R, Foss FM. *Novel agents for cutaneous T-cell lymphoma*. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003; 17: 1459-1466
- Oyama Y, Guitart J, Kuzel TM, Burt RK, Rosen ST. *High-dose therapy and bone marrow transplantation in cutaneous T-cell lymphoma*. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003; 17: 1475-1483
- Herbert KE, Spencer A, Grigg A et al. *Graft-versus-lymphoma effect in refractory cutaneous T-cell lymphoma after reduced-intensity HLA-matched sibling allogeneic stem cell transplantation*. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 34: 521-525
- Brightman L, Demierre MF. *Thalidomide in mycosis fungoides*. *Letters. J Am Acad Dermatol* 2005; 52 (6): 1100-1101
- Klemke CD, Mansmann U, Poenitz N et al. *Prognostic factors and prediction of prognosis by the CTCL Severity Index in mycosis fungoides and Sézary syndrome*. *Br J Dermatol* 2005; 153: 118-124