



Localizador 17036

Variantes atípicas de micosis fungoide: estudio de cohorte retrospectivo de 15 años

**Atypical variants of mycosis fungoides:
retrospective cohort study of 15 years**

María Manuela Martínez-Piva,* Evelyn Andrea Zambrano-Franco,*
Alicia María Kowalcuk,† Paula Andrea Enz‡

Palabras clave:
Micosis fungoide,
linfoma cutáneo de
células T, variantes
atípicas.

Key words:
Mycosis fungoides,
cutaneous T-cell
lymphoma, unusual
variants.

RESUMEN

Introducción: Las variantes atípicas de micosis fungoide tienen un amplio espectro de manifestaciones clínicas, por lo que su diagnóstico puede resultar difícil, pero la evolución y el pronóstico es similar a la micosis fungoide clásica. **Objetivos:** Describir la epidemiología, la prevalencia, los estadios en el momento del diagnóstico, principales hallazgos de laboratorio y respuesta terapéutica de las principales variantes atípicas de micosis fungoide. **Material y métodos:** Se evaluaron las historias clínicas de 16 pacientes atendidos en nuestra institución, entre el 01 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2015, que presentaban una variante atípica de micosis fungoide. **Resultados:** De 73 pacientes con micosis fungoide, 25.4% pertenían a las variantes atípicas. La variante más frecuente fue la poiquilodérmica (37.5%), luego la eritrodérmica (31.3%), en tercer lugar la hipopigmentada (18.8%). En estadios tempranos fueron diagnosticados 62.5 y 68.75% obtuvieron una respuesta completa. **Conclusiones:** En cuanto a los objetivos planteados, se hallaron diferencias respecto a lo publicado en la literatura. Se observó que los pacientes con estadios tempranos de micosis fungoide obtuvieron mayor tasa de respuesta completa que aquéllos con estadios tardíos, independientemente de la variante de micosis fungoide.

ABSTRACT

Introduction: Atypical variants of mycosis fungoides have a wide spectrum of clinical manifestations, so the diagnosis may be difficult, but its evolution and prognosis is similar to classic mycosis fungoides. **Objectives:** To describe the epidemiology, prevalence, stages of diagnosis, main laboratory findings, and therapeutic response of the main atypical variants of mycosis fungoides. **Material and methods:** We evaluated the clinical records of 16 patients treated at our institution between January 1, 2000 and December 31, 2015, who had an atypical variant of mycosis fungoides. **Results:** Of 73 patients with mycosis fungoides, 25.4% belonged to atypical variants. The most frequent variant was poikilodermic (37.5%), then erythrodermic (31.3%), third hypopigmented (18.8%). 62.5% were diagnosed in the early stages and 68.75% had a complete response. **Conclusions:** Regarding the objectives, we found differences with what was published in the literature. We observed that patients with early stages of mycosis fungoides had a higher rate of complete response than those with late stages, regardless of the mycosis fungoid variant.

* Médica Dermatóloga.
† Médica de planta.
‡ Subjefe de Servicio.

Servicio de Dermatología,
Hospital Italiano de Buenos
Aires.

Conflicto de intereses:
Ninguno.

Recibido:
28/Junio/2017.
Accepted:
07/Agoosto/2017.



INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos son un grupo de desórdenes caracterizados por presentar linfocitos malignos localizados primariamente en la piel y las dos terceras partes de estos linfomas cutáneos son originados en los linfocitos T. La micosis fungoide (MF) es el tipo más común de linfoma cutáneo de células T (LCCT).¹ La WHO-EORTC clasifica los LCCT e incluye dentro de su clasificación a la MF clásica y a sus tres variantes: MF foliculotrópica, reticulosis pagetoide y cutis laxa granulomatosa (*Tabla 1*).

Sin embargo, la MF es una patología que tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas, por lo cual se describen otras variantes clínicas e histopatológicas de MF menos frecuentes, no incluidas dentro de la clasificación de la WHO-EORTC (*Tabla 2*).^{2,3} La clínica de las variantes atípicas de MF es muy diversa y depende de cada subtipo, por lo que es frecuente que se diagnostique erróneamente como otra dermatosis, hasta fases más avanzadas de la enfermedad.³

El objetivo de nuestro trabajo es describir las características epidemiológicas y la prevalencia

de las principales variantes atípicas de micosis fungoide, la latencia hasta el diagnóstico, los estadios en que son diagnosticadas más frecuentemente y los principales hallazgos de laboratorio. Evaluar la respuesta terapéutica a los tratamientos instaurados, el tiempo libre de enfermedad, la frecuencia de recaída, de progresión y su relación con los tratamientos de mantenimiento.

Tabla 1. Clasificación de los linfomas cutáneos de células T de WHO-EORTC.

Micosis fungoide (MF)
Variantes de MF
• MF foliculotrópica
• Reticulosis pagetoide
• Cutis laxa granulomatosa
Síndrome de sezary
Leucemia/linfoma a células T del adulto
Desórdenes linfoproliferativos CD30+ cutáneos primarios
• Linfoma cutáneo primario de células T grandes anaplásico
• Papulosis linfomatoide
Linfoma a células T subcutáneo símil paniculitis
Linfoma a células T extranodal NK/T, tipo nasal
Linfoma T periférico cutáneo primario no especificado
• Linfoma T epidermotropo agresivo CD8+ (provisional)
• Linfoma T gamma/delta (provisional)
• Linfoma T pleomórfico de células pequeñas/medianas (provisional)

Tabla 2. Variantes atípicas descriptas de micosis fungoides, no incluidas en la clasificación WHO-EORTC.

- MF ampollar
- MF dishidrótica
- MF eritrodérmica
- MF con mucinosis folicular
- MF siringotrópica
- MF palmar y plantar
- MF poiquilodérmica
- MF pustulosa
- MF verrucosa/hiperqueratósica
- MF símil acantosis nigricans
- MF hipopigmentada
- MF hiperpigmentada
- MF ictiosiforme
- MF con quistes epidermoides eruptivos
- MF símil dermatosis perioral
- MF símil púrpura pigmentaria
- MF zosteriforme
- MF angiocéntrica
- MF granulomatosa
- MF invisible

MF = Micosis fungoides.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo. Durante el mismo se revisaron las historias clínicas electrónicas de todos los pacientes evaluados en nuestra institución en los períodos comprendidos entre el 01 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2015. Se incluyeron 16 pacientes adultos, mayores de 18 años con cuadro clínico compatible con alguna de las variantes atípicas de micosis fungoide y confirmación histológica e inmunohistoquímica. Los datos fueron recopilados en una tabla diseñada con tal fin donde se consignaron las distintas variables de interés para este estudio.

RESULTADOS

Se diagnosticaron 78 pacientes con linfomas cutáneos, de los cuales 72 tenían un linfoma cutáneo de células T. De ellos 63 pacientes (87.5%) presentaban micosis fungoide y se encontró que 25.4% ($n = 16$) pertenecían a las variantes atípicas de MF. 68.8% ($n = 11$) eran de sexo femenino y 31.3% ($n = 5$) del sexo masculino. La mediana de edad fue de 53 años con un rango comprendido entre 20 y 88 años.



Figura 1. Paciente con variante poiquilodérmica de micosis fungoideas, presenta máculas hiperpigmentadas e hipopigmentadas de aspecto moteado en tronco y abdomen.



Figura 2. Paciente con variante eritrodérmica de micosis fungoide, presenta eritema y descamación de 90% de la superficie corporal.

La variante atípica de micosis fungoide que prevaleció fue la poiquilodérmica con 37.5% (n = 6) (*Figura 1*), luego la eritrodérmica con 31.3% (n = 5) (*Figura 2*), en tercer lugar la hipopigmentada con 18.8% (n = 3) (*Figura 3*) y en último lugar las variantes foliculotrópica y símil púrpura pigmentaria con un paciente cada una. El periodo de latencia transcurrido hasta el diagnóstico de MF comprendió desde dos meses hasta 10 años, con un promedio de tres años. En estadios tempranos (estadios IA y IB) 62.5% fueron diagnosticados, principalmente estadio IB en 56% de los casos (n = 9). En estadios tardíos (IIB y III) fueron diagnosticados 37.5%, con predominio del estadio III en 31% (n = 5). 75% de la serie tenían algún tipo de alteración en el laboratorio, predominó la linfopenia con 43.7% (n = 7), en segundo lugar la eosinofilia y la neutrofilia en 31.2% (n = 5) cada una. Ciertos parámetros del laboratorio se consideran factores pronósticos en la MF, como la lactato deshidrogenasa



Figura 3. Paciente con variante hipopigmentada de micosis fungoide, presenta máculas hipopigmentadas de contornos difusos en ambos miembros inferiores.

(LDH), que estaba elevada en tres pacientes, la B2 microglobulina, aumentada en cuatro de nueve pacientes a los que se les solicitó y la citometría de flujo, alterada en dos de seis pacientes que la realizaron. Cabe destacar aquí que los pacientes que presentaron estos valores alterados de LDH, B2 microglobulina y citometría de flujo pertenecían a las variantes de MF eritrodérmica y foliculotrópica (ambas estadio tardío) y poiquilodérmica, pero con una amplia superficie corporal afectada.

Todos los pacientes siguieron tratamientos acorde al estadio en el que se encontraban y según las guías de manejo publicadas.¹ Los parámetros que se utilizaron para definir el tipo de respuesta fueron: respuesta completa (RC) resolución de 100% de las lesiones durante al menos un mes, respuesta parcial (RP) de 50 a 99% de mejoría, enfermedad estable (EE) menos de 50% de mejoría o menos de 25% de incremento de las lesiones, progresión (P) más de 50% de incremento de las mismas.⁴

Del total de la muestra 68.75% (n = 11) obtuvieron respuesta completa, 12.5% (n = 2) respuesta parcial, 12.5% (n = 2) mantuvieron la enfermedad estable y un paciente mostró progresión de la enfermedad a estadio IVa y falleció. De los 11 pacientes que obtuvieron RC, ocho se encontraban en un estadio temprano (IA y IB) y tres en estadio tardío (IIB y III). Cinco pertenecían a la variante poiquilodérmica, dos a la hipopigmentada, dos a la eritrodérmica, un paciente mostraba la variante foliculotrópica y uno símil púrpura pigmentaria. Los dos pacientes que obtuvieron RP se encontraban en un estadio temprano IB y pertenecían a las variantes poiquilodérmica e hipopigmentada. Dos pacientes mantuvieron la enfermedad estable y ambos presentaban MF eritrodérmica estadio III. En sólo un paciente de nuestra serie con MF eritrodérmica, la enfermedad evolucionó a un estadio Vla y falleció.

De los 11 pacientes con RC, tres siguieron alguna terapia de mantenimiento y de ellos sólo uno (33.3%) tuvo recaída ocho meses después y ocho no siguieron ninguna terapia de mantenimiento, de los cuales cinco (62.5%) tuvieron recaída en un rango de cinco a 48 meses. En resumen, de los 11 pacientes que obtuvieron RC, seis recayeron con una mediana de latencia de 10 meses y de ellos 50% logró nuevamente una RC con la restauración del tratamiento original.

Todos los datos de nuestra casuística se encuentran en la *tabla 3*.

DISCUSIÓN

La micosis fungoide es el LCCT más frecuente, por lo regular se presenta en individuos entre 55 y 60 años, con una leve preponderancia en el sexo masculino.¹ Suele tener un comienzo insidioso y es difícil distinguirla de otras patologías, por lo cual se describe una latencia al diagnóstico de aproximadamente seis años.^{1,2} La etiología de los LCCT es desconocida y se han propuesto varias teorías como agentes infecciosos, oncogenes, exposición ocupacional y ambiental, pero ninguna ha sido definitivamente confirmada.⁵

Las lesiones iniciales de la MF clásica son típicamente máculas eritematosas que evolucionan en un periodo variable a placas infiltradas o tumores con tendencia a la ulceración y todas estas lesiones pueden manifestarse simultáneamente en diferentes estadios de la enfermedad.²

Se han descrito diversas variantes de MF que no se encuentran incluidas dentro de la clasificación propuesta por la WHO-EORTC. Estas variantes atípicas nos muestran las diferentes formas en que este linfoma cutáneo primario puede presentarse.

Tabla 3. Datos de los pacientes presentados en este estudio.

Paciente	Edad/Sexo	Variante de micosis fungoide	Latencia al diagnóstico	Estadio	Tratamiento	Respuesta
1	51/M	Poiquilodérmica	72 meses	IA	PUVA	RC
2	20/F	Símil púrpura pigmentaria	3 meses	IB	PUVA	RC
3	61/M	Eritrodérmica	24 meses	III	FFE	RC
4	68/M	Eritrodérmica	18 meses	III	REPUVA, FFE, IFN, QT, RT	P
5	43/M	Poiquilodérmica	96 meses	IB	PUVA	RC
6	41/F	Poiquilodérmica	Desconocida	IB	PUVA	RC
7	22/F	Hipopigmentada	84 meses	IB	PUVA, UVBnb	RC
8	44/F	Foliculotrópica	12 meses	IIB	PUVA	RC
9	88/F	Eritrodérmica	2 meses	III	UVBnb	RC
10	84/F	Poiquilodérmica	12 meses	IB	UVBnb	RC
11	49/F	Hipopigmentada	30 meses	IB	PUVA	RP
12	48/M	Hipopigmentada	3 meses	IB	UVBnb	RC
13	55/M	Poiquilodérmica	120 meses	IB	REPUVA	RC
14	69/F	Poiquilodérmica	Desconocida	IB	UVBnb, FFE	RP
15	68/F	Eritrodérmica	24 meses	III	REPUVA	EE
16	68/F	Eritrodérmica	24 meses	III	UVBnb, FFE, IFN, Bexaroteno, Retinoides	EE

FFE: fotoférésis extracorpóreo, IFN: interferón alfa 2b, QT: quimioterapia, RT: radioterapia.

Al comparar los hallazgos de nuestro estudio con publicaciones similares,^{3,6} se encontró que el promedio de edad fue similar al citado en la bibliografía, pero en nuestra serie se observó un predominio en el sexo femenino (68.8%) siendo que en las estadísticas generales de la MF en todas sus variantes se describe un predominio en el sexo masculino.

La prevalencia de variantes atípicas de MF de nuestra serie es de 25.4%, algo menor que lo reportado en la bibliografía de 32.65%.^{3,6} También se hallaron diferencias con lo publicado al respecto de la frecuencia de presentación de las distintas variantes atípicas de MF. En nuestra serie se constató que predomina la variante poiquilodérmica en primer lugar, luego la eritrodérmica, en tercer lugar la hipopigmentada y por último la variante foliculotrópica y símil púrpura pigmentaria, mientras que en la bibliografía se describe el siguiente orden: foliculotrópica, hipopigmentada, poiquilodérmica y eritrodérmica.^{3,6}

La MF puede tener compromiso extracutáneo en más de 50% de los pacientes y afecta en primer lugar sangre periférica.⁷ Se describe con mayor frecuencia la linfopenia en 76%, la eosinofilia en 17% y la monocitosis en 16% de los pacientes.⁷ En nuestra serie 75% de los pacientes evidenciaron algún tipo de alteración en el laboratorio y coincidiendo con la literatura se halló que lo más frecuente es la linfopenia y en segundo lugar la eosinofilia.

En nuestra casuística la media de latencia hasta el diagnóstico correcto fue de tres años, algo menor a lo citado en la bibliografía que es de seis años.⁸ De los pacientes de nuestra muestra 62.5% fueron diagnosticados en un estadio temprano (incluye del estadio IA al IIA) y 37.5% fueron diagnosticados en un estadio tardío (del estadio IIB al IV). Lo publicado en la literatura al respecto evidencia 53% de diagnósticos en estadios tempranos y 47% en estadios tardíos,^{3,6} con lo cual puede observarse una mayor cantidad de pacientes diagnosticados en estadios tempranos en nuestra serie. Esto podría deberse a que se llevaron a cabo varias biopsias de piel durante la evolución de las dermatosis que presentaban los pacientes, dada la alta sospecha clínica de una micosis fungoide.

Pensamos que la evolución que tuvo la MF en los distintos pacientes y la respuesta que obtuvieron los mismos a los diferentes tratamientos instaurados dependió del estadio en el que se encontraban al momento del diagnóstico más que de la variante atípica de MF que mostraban, ya que se observó que los pacientes en estadios tempranos obtuvieron mayor tasa de respuesta completa que aquéllos

que pertenecían a estadios tardíos, independientemente de la variante de MF.

Queremos destacar la excelente evolución y respuesta completa al tratamiento que mostró nuestra paciente con MF foliculotrópica localizada, la cual es una variante considerada de peor pronóstico,^{2,3,6} aunque en un artículo publicado recientemente por el Dr. Williemze y cols. se describen ciertos factores que diferencian a los pacientes con MF foliculotrópica, en variantes indolentes y variantes agresivas y determinaron que existen diferencias en la evolución y el pronóstico de los pacientes según el tipo de MF foliculotrópica que posean.⁹

Nos planteamos si la terapia de mantenimiento es eficaz en mantener a estos pacientes libres de enfermedad por más tiempo y en caso afirmativo nos preguntamos cuál sería la mejor opción de terapia de mantenimiento y con qué esquema debería realizarse. Consideramos que es necesario llevar a cabo estudios más amplios que ofrezcan evidencia respecto a este tema, ya que lo descrito al respecto en la literatura es controvertido.

CONCLUSIONES

Nos parece relevante por un lado conocer las variantes atípicas de la MF, que muchas veces se confunden clínicamente con otras dermatosis de similares características y esto conlleva a un retraso en su diagnóstico; y por otro lado remarcar la importancia de realizar múltiples biopsias de piel cada vez que sea necesario en la evolución de una dermatosis inespecífica y recalcitrante a los tratamientos convencionales. Esta trascendencia se basa en el hecho de que el estadio IA de cualquier variante de MF tiene la misma sobrevida que la población general comparada por edad y sexo.¹⁰

Correspondencia:

María Manuela Martínez-Piva

Hospital Italiano de Buenos Aires

Servicio de Dermatología

Juan D. Perón 4230, C1199ABB

Teléfono: +54-11-4959-0200

E-mail: mariam.martinez@hospitalitaliano.org.ar

BIBLIOGRAFÍA

1. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoïdes/Sezary syndrome. *Eur J Cancer.* 2006; 42: 1014-1030.
2. Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoïdes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18 (4): 397-415.
3. Abeldaño A, Arias M, Ochoa K, Benedetti A, Kien MC, Pellerano G et al. Micosis Fungoide más allá de la forma clásica de Alibert-Bazin: comunicación de diecisiete variantes atípicas. *Dermatología Argentina.* 2008; 14 (2): 124-133.
4. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoïdes and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 2598-2607.
5. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoïdes and Sézary syndrome) Part I. Diagnosis: Clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70 (2): 205.e1-16.
6. Abeldaño A, Arias M, Benedetti A, Ochoa K, Maskin M, Pellerano G. et al. Unusual variants of mycosis fungoïdes. *Skinmed.* 2011; 9 (4): 218-222.
7. Günter Burg. Systemic involvement in mycosis fungoïdes. *Clinics in Dermatology.* 2015; 33: 563-571.
8. Barengo M, Valente E, Kurpis M, Ruiz Lascano A. Micosis fungoide: variantes clínicas infrecuentes. *Dermatol Argent.* 2007; 13: 44-50.
9. Van Santen S, Roach RE, van Doorn R, Horváth B, Brujin MS, Sanders CJ et al. Clinical staging and prognostic factors in folliculotropic mycosis fungoïdes. *JAMA Dermatol.* 2016; 152(9):992-1000.
10. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoïdes and Sézary syndrome) Part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70 (2): 223.e1-17.