

11212
17
Zej



Universidad Nacional Autónoma de México

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA

LINFOMAS CUTANEOS DE CELULAS T
PRESENTACION DE 4 CASOS CLINICOS
Y REVISION DE LA LITERATURA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO EN LA ESPECIALIDAD DE

DERMATOLOGIA

PRESENTA

DR. JOSE HIPOLITO MOISES PEREZ PRIEGO

1992
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1992

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Justificación.

Las neoplasias de la piel ocupan un capítulo aparte dentro del campo de la dermatología, de especial interes resultan los linfomas cutaneos de células T., los cuales han sido ya bastante caracterizados de que se tratan de proliferaciones anormales de estirpe linfoide (1,3).

con un amplio rango de manifestaciones 6 presentaciones clínicas, caracterizados por su larga evolución y a su relativa respuesta a los regimenes terapeuticos conservadores, excepciones han sido las nuevas entidades como son la Leucemia/linfoma de células T del adulto (6,14) cuyo pronóstico es malo a corto plazo.

en los ultimos 2 años en éste hospital hemos observado 4 casos, 3 de ellos recientes que corresponden a éste tipo de neoplasias, que al parecer se ha incrementado su incidencia en las ultimas décadas (7,8). Por lo que se considero conveniente efectuar una revisión de la literatura, enfocada sobre todo a los aspectos de diagnóstico y tratamiento los cuales son vitales ante la naturaleza de éstos padecimientos. En cuanto al primero la biología molecular ésta mostrando su utilidad en el reconocimiento temprano de dichos transtornos(22,55).

Objetivos.

i.- presentación de 4 casos clínicos, diagnosticados y observados por el servicio, mencionar su seguimiento y estado actual.

ii.- efectuar una revisión de la literatura sobre todo de los aspectos relacionados en el campo del diagnóstico y tratamiento.

Caso No. 1

Nombre: C.G.M.R.

Edad: 61 años.

No. Afiliación: 0151 29 0434

Sexo: Femenino.

Resumen clínico:

AHP; sin antecedentes de interes.

FMO; Originaria y residente de la Cd. de México DF, jubilada.

toxicomanías negadas, antecedentes de rinitis vasomotora y colecistectomía a los 30 años de edad.

PA; La cual a la exploración dermatologica presentaba:

Topografía: dermatosis monomorfa, bilateral, con tendencia a la simetría, diseminada a la cara, nuca, torax y gluteo izquierdo.

Morfología: constituida por placas eritemato-descamativas, discretamente infiltradas y de forma y tamaño variable, siendo de 4X5 cm. de diametro en promedio. Evolución: 10 años, la cual se inicio con una lesión similar a nivel de la frente, tratandose como un cuadro urticariforme.

Seguimiento del caso:

La paciente fue vista en Junio/1986, una biopsia se reporto como parapsoriasis en placas, 7 meses despues presenta extensión de la misma a nivel de; cuero cabelludo, tronco posterior y extremidades superiores, acompañandose de prurito en grado moderado, algunas de las lesiones tenian un aspecto psoriasisiforme. Un año despues el cuadro correspondia a una Micosis fungoide, para entonces algunas lesiones tenian un aspecto tumoral, al mismo tiempo se detecto crecimiento ganglionar a nivel supraclavicular y axilar derecha, una biopsia a dicho nivel se reporto como: linfadenitis inespecifica.

El servicio, de hematología habia iniciado manejo a base de: mostaza nitrogenada en forma tópica e intralesional mas prednisona obteniendose una pobre respuesta. En Marzo/1988, es sometida a quimioterapia sistémica a base de; ARA C, Methotrexate y MN (mostaza nitrogenada) tópica, repitiendose en 3 ciclos, con una respuesta de un 75%. 3 meses mas tarde se inicia Interferón alfa 2a (IF) en forma intralesional con 650,000 ui esparcido entre las lesiones cada 30 día. sin embargo el aclaramiento de la dermatosis es parcial y muestra reactivación de algunas lesiones a nivel de tronco y extremidades, por lo que se decide reiniciar quimioterapia a base de: COCLA, ARA C, Vincristina, MN tópica e IF intralesional, 30 dias mas tarde la paciente se muestra asintomatica y con una lesión residual en párpado y antebrazo izquierdo. En Enero/1989 la dosis de MN era de 10 mg/día e I. 2 a de 5 millones cada semana repartidos entre las lesiones, 5 meses despues

—la remisión era del 95%, pero 1 mes posterior a la suspensión del medicamento presenta recaída del padecimiento, con lo que de nueva cuenta se modifica el tratamiento por lo que recibe; MN 10 mg/cada 30 días e IF alfa 2a 6 millones ui. semanalmente, para Agosto del mismo año la remisión es completa y se mantiene así por espacio de 8 meses sin recibir tratamiento.

Entre Agosto/1990 y Enero/91 la paciente experimenta de nueva cuenta lesiones en el dorso de dedo índice izquierdo, torax anterior y pierna derecha, manifestadas por placas eritemato-infiltradas y de aspecto tumoral, al haber pobre respuesta con el tratamiento arriba mencionado, se decide quimioterapia a base de C-MOPP, en dos ciclos, observando a la paciente en el mes de Febrero/91 solo maculas pigmentadas post-lesionales y asintomática.



Caso No. 1 Mícosis fungoide (fase de placas)



Caso No. 1 Lesión tumoral (Enero/91)

CASO No. 2

Nombre: M.M.M.A.

Edad: 58 años

No. Afiliación: 6486 58 0442

Sexo: Masculino.

Resumen clínico:

AHF: sin antecedentes de importancia.

Pro: Originario de Veracruz, Ver. reside en México desde su juventud, escolaridad mínima, comerciante, antes: zapatero con exposición a sustancias mielotóxicas aprox. por 10 años, tabaquismo importante a base de 15 cigarrillos por día desde los 15 años de edad.

P.P.: Insuficiencia venosa periférica de miembros inferiores, desde hace 10 años catarata congénita de ojo izquierdo.

P.A.: A la exploración dermatológica presentaba:

Topografía: dermatosis diseminada a la cabeza, tronco y extremidades es bilateral y de aspecto polimorfo, con tendencia a ser simétrica.

morfología: en cara presentaba: edema y/o infiltración de un color eritemato-violáceo que no desaparecía a la digito-presión.

En codos placas mal definidas de 3 a 5 cm. del color de la piel y superficie aspera. en tronco con lesiones pápulares purpúricas diseminadas y mal definidas de aprox. .4 cm predominando en el dorso. En extremidades pápulas y placas eritemato-descamativas mal definidas, en palmas y plantas con hiperqueratosis difusa y onicodistrofía de las placas ungueales.

Evolución: al parecer desde hace 10 años, pero 16 meses antes de su ingreso refiere engrosamiento de manos y pies asociado a extensión de manchas eritematosas de piernas acompañado de prurito intenso.

Seguimiento del caso:

El paciente fue estudiado en Agosto/1989, la biopsia 7771/89 reporto Micosis Fungoide estadio en placa. la biometría hemática reporto: Leucocitos de 14,600, linfocitos de 61, reticulocitos: 3.8%, plaquetas: normales. Triglicéridos 482 mg/dl, glucosa: 137 mg/dl, Urea: 50, BUN: 23, creatinina 1.2mg TGO: 46, TGP: 76, DHL: 495, Ac Úrico 8.4

Una nueva BH y el frotis de sangre periférica: con la presencia de células de Sézary, la médula ósea: fue normal, no presentaba adenopatías, pero el paciente rehúso biopsia de ganglio cervical. El paciente fue hospitalizado recibiendo MT tópicos más prednisona, 1 mes después la respuesta es pobre y se decide aplicar IF alfa 2a 5 millones ui 3 veces/semana, pero el paciente se ausenta de la consulta, ignorándose su estado y evolución actual.



Caso No. 2 aspecto de la facies.



Lesiones purpúricas distribuidas a nivel del dorso (caso 2).



Célula de Sézary, microfotografía (caso 2).

CASO No. 3

Nombre: R.M.J.

Edad: 79 años.

No. Afiliación: 0145 11 0105

Sexo: Masculino.

Resumen clínico:

AHF; padre fallecido por accidente vascular cerebral, madre fallecida por Ca. mamario, una hermana con enfermedad de Alzheimer.

PnoP; Originario de Orizaba, Ver., reside en el DF desde hace 55 años. Licenciado en derecho, tabaquismo en su juventud y negativo desde hace 26 años alcoholismo de tipo social.

P.P.: hepatitis a los 35 años sin especificar tipo, sinusitis crónica, antecedente de ulcera duodenal y hernia diafrágica, hipertenso de tiempo no especificado y controlado a base de vasodilatadores y diuréticos. cuadro de neurodermatitis de 10 años de evolución, sin mencionar tratamiento específico.

P.A.: Lo inicia en Enero/1990 al referir ardor y prurito en espalda, acompañada de enrojecimiento y descamación moderada con diseminación a el resto del tronco y extremidades, tornandose mas pruriginosa.

E.D.; Dermatitis monomorfa, bilateral con tendencia a la generalización, respetando palmas y plantas de pies así como cara, constituida basicamente en eritema y descamación moderada, acompañada de huellas de raspado y escoriaciones, aqueja prurito importante, sin predominio de horario. recibiendo en las ultimas semanas manejo a base de betametazona oral y lubricantes.

A su ingreso se hace el diagnóstico de "eritrodermia"; se efectua estudios de laboratorio y biopsia de piel.

28 06 90: BHC; G. blancos:32,600 Hto;50, Hb: 15.8, Linfos:70, plaquetas: nls.
FSP: con 14% de células de Sézary, el resto es normal.

18 10 90: nueva BHC; G. blancos: 61,000 Hb 16.4, Hto 49.9, Linfos:85, plaquetas dentro de la normalidad.

Biopsia 9982/90: reportada como; dermatitis linfocitica inespecifica.

Seguimiento del caso:

el 25 10 90 fue sometido a quimioterapia a base de C-MOPP aplicandose 3 ciclos con intervalos de 1 mes, con lo que refirió disminucion del prurito así como de su dermatosis, despues de Diciembre de ese año, el paciente no se había presentado en el servicio.

CASO No. 4

Nombre: L.S.J.A.

Edad: 52 años.

No. Afiliación: 0173 38 0638

Sexo: Masculino.

Resumen clínico:

AHP: se desconocen.

PhOP: se desconocen.

P.P.: portador de parapsoriasis de grandes placas de larga evolución ignorándose si había recibido tratamiento específico alguno.

P.A.: su padecimiento lo había iniciado hace 31 años, por la presencia de placas café-rojizas descamativas, planas, algunas de forma ovalada y bien definidas, afectando a tronco y extremidades, se mantenía al parecer asintomático, hasta hace algunos meses en donde se refería prurito de grado variable.

E.D.: A la exploración el paciente mostraba una dermatosis monomorfa, bilateral con tendencia a la simetría, constituida básicamente por placas eritemato-café, superficie descamativa, de bordes bien definidos y discretamente sobre-elevados, éstas lesiones confluían abarcando grandes extensiones de piel.

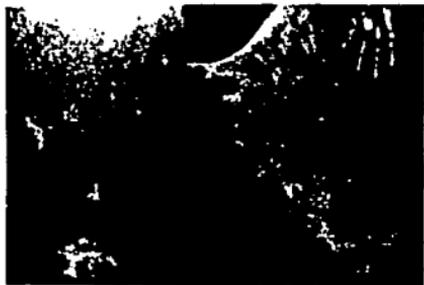
Con los datos clínicos se hace el diagnóstico de Parapsoriasis de grandes placas a descartar Micosis fungoide.

Se efectuó biopsia 8679-90, reportándose como con cambios compatibles de micosis fungoide.

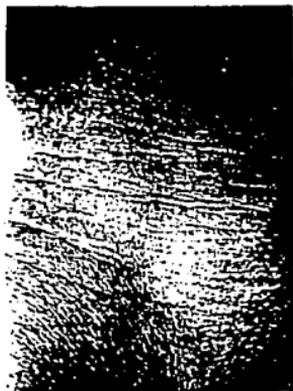
Seguimiento: Gran parte de los antecedentes del paciente se ignoran debido a que dejó de asistir a sus consultas subsecuentes, llevándose el expediente clínico, hasta éste momento se trataba de localizar.



Caso No. 3 multiples placas eritemato-marrón



Mismas lesiones a nivel de extremidades.



Caso No.4 Eritema y descamación
en tronco (eritrodermia).

Antecedentes históricos.

Alibert es quien introduce el termino de micosis fungoide en 1806 para describir el caso de un hombre de 56 años de edad, que presento en la piel tumores semejantes a hongos, a partir de una erupción descamativa.

Bazin en 1870 sugirió una progresión ordenada de la enfermedad a través de una "fase premitótica", para luego evolucionar a placas y posteriormente tumores., en 1885 Vidal y Bröcq describen una variante la cual denominaron "d'embleé", donde la fase tumoral precede a la premitótica., en 1892 Hallopeau y Besnier identificaron una forma eritrodermica de la enfermedad.

Sézary y Bourain (1938) mencionaron la triada: eritrodermia, linfadenopatía y presencia de células mononucleares gigantes con un núcleo convoluto y serpinginoso. Es Taswely y Wnkelman en 1961 quienes nombran a ésta entidad como síndrome de Sézary, para 1968 Lutzner y Jordan mediante microscopía electrónica reafirma las características serpinginosas del núcleo de éstas células. llamadas también de sézary (1,2,3,19).

El conocimiento de éstos trastornos provenía de descripciones clínicas de casos aislados., con el advenimiento de nuevas técnicas de laboratorio es a partir de 1975 cuando se adopta el termino de "Linfomas cutáneos de células T" (CTCL), distinguiéndose del resto de neoplasias, por su marcada afinidad por la piel (epidermotropismo) siendo originados por una proliferación neoplásica monoclonal de células T con características funcionales y fenotípicas de linfocitos T cooperadores, apreciándose en la mayoría de los infiltrados dérmicos que un 80-90% expresan el fenotipo cooperador y el restante 10-20% el tipo supresor/citotóxico (20) sin embargo es considerada como una enfermedad de curso crónico e indolente (1,2,3,12).

La enfermedad de Woringer-Kolopp descrita en 1939, en un joven de 13 años manifestada como una placa descamativa de evolución crónica, considerada al inicio como una entidad diferente, pero en la actualidad se señala también como una displasia linfoproliferativa de células T (4,5,12).

Takatsuki (1977) reportó por primera vez la presencia de un proceso linfoproliferativo en pacientes jóvenes con manifestaciones sistémicas y cutáneas similares a aquellos afectados por CTCL, pero con un curso fatal., Gallo y colaboradores en 1980 demuestra la cercana asociación entre ésta neoplasia y el retrovirus C (HTLV-1) sugiriendo a éste como el agente etiológico los primeros casos se detectaron en el Japón, sin embargo actualmente se ha observado en áreas endémicas situadas en islas del Caribe, suroeste de EE.UU. y algunos países sudamericanos (6,12,14).

Epidemiología.

No existen estadísticas confiables en nuestro país acerca de la incidencia de éste tipo de neoplasias. sin embargo en los EE. UU. la incidencia se incremento a mas del doble de 1973 a 1984 (de 0.19 a 0.42 casos/100,000 población/año) (7), afectando ligeramente mas a los hombres en relación a las mujeres (2;1)., la raza negra y los ancianos son mas susceptibles. Sin embargo es posible que el incremento en el numero de casos refleje una mejor eficiencia en la detección de estas neoplasias, mas que un verdadero incremento de la enfermedad misma (8). Algunos autores reportan 400 nuevos casos por año y entre 100 y 200 muertes/año en los EE. UU. por CTCL ademas el padecimiento involucra a sujetos maduros (40 a 60 años de edad)(2), pese a ello existen reportes de CTCL desde los 5 a los 13 años de edad (9,10,11,12). Otros reportes mencionan una incidencia similar ó mayor a la enfermedad de Hodgkin (12).

Etiología.

La patogenia de estos trastornos es hasta hoy desconocida (1,3,10). por lo que no esta claro si un agente ó un numero de insultos celulares se requieren para iniciar y promover el desarrollo de estas neoplasias. Algunos estudios retrospectivos no controlados sugieren como posible papel etiológico a ciertos factores ambientales como son: contaminación ambiental, insecticidas, solventes, desinfectantes, analgesicos., concluyen que la exposición prolongada a una combinación de éstos factores aunados a una infección por herpes simple recurrente así como tabaquismo intenso son factores de riesgo para el desarrollo de CTCL (11,12).

Asi mismo se ha relacionado la presentación de estas enfermedades con la industria mecánica, textil y petroquímica. adicionada a una historia de fotosensibilidad, infecciones virales, fungicas y alergicas (11). En un estudio retrospectivo no controlado de 53 pacientes (33 hombres y 20 mujeres), no logro confirmar dichas asociaciones anteriormente mencionadas (13). La relación entre eccema de contacto crónico (con niveles elevados de IgE y pruebas de parche positivas a sensibilizantes como: níquel, cromo, cobalto y paraformaldehidamina) y el desarrollo de éstas neoplasias. suelen reiterar el concepto de inmunoma; es decir que la persistencia de un antígeno extraño puede resultar en un desequilibrio inmunológico y en algunos casos evolucionar hacia un

- un franco linfoma (11). Estos antígenos son presentados a los linfocitos T a través de las células de Langerhans, que una vez llevado a cabo la identificación antígeno-específica, éstos proliferan probablemente bajo la influencia de interleucina 1 (IL-1) ó bien del ETAF (factor activador timocítico de las células epidérmicas) que se ha visto posee propiedades similares a la IL-1 y que al parecer es sintetizado tanto por el queratinocito como por las células de Langerhans(1,3) (esquema 1).-

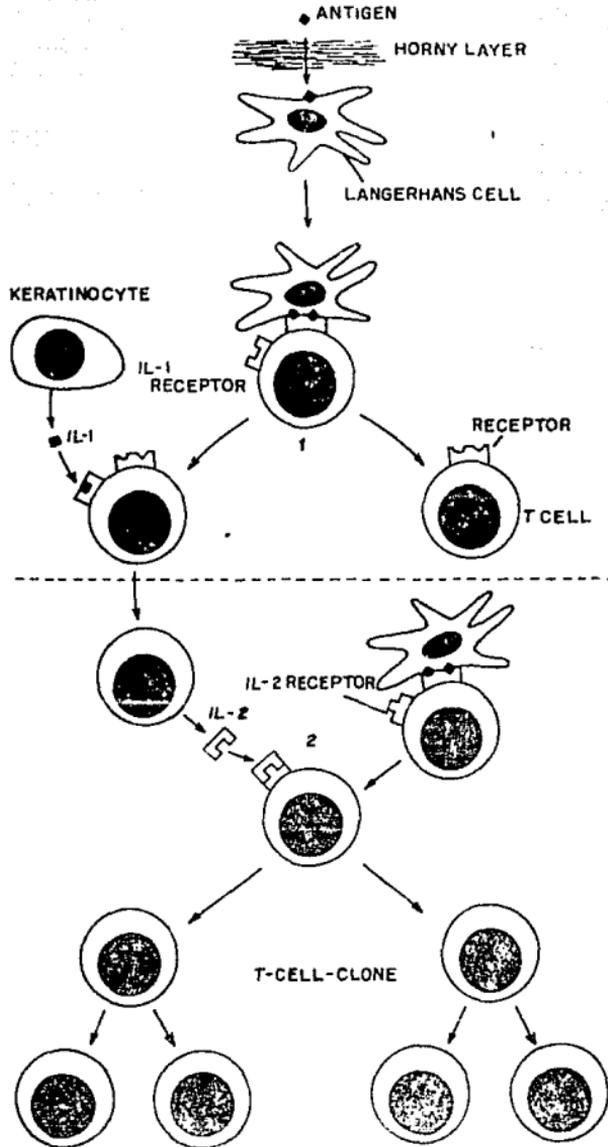
Estas últimas tienen un lugar importante dentro de la patogenia de los CTCL. ya que han sido observadas en estrecho contacto con las células T en los tejidos afectados., estudios recientes sin embargo desmienten ésta teoría al demostrar que células interdigitales de la epidermis juegan un papel mas importante dentro de la patogenia de lo que se creía (19).

La infección por retrovirus podría contribuir a acelerar el proceso ó la evolución de estas neoplasias; ya sea por infección secundaria de las células T ó bien alterando la función de las células presentadoras del antígeno, debido a que ellas pueden servir de reservorio para dichos virus(3). La proliferación de receptores para IL-1, estimula también la formación de IL-2, ya que ésta es necesaria para la expansión clonal., posteriormente subclonas de células T malignas podrían adquirir la capacidad de producir su propia IL-2, sin ser indispensable su proximidad a la epidermis explicando con ello, su diseminación y crecimiento en tejidos extracutáneos. Interes particular reviste la relación directa entre el virus HTLV-1 y la reciente leucemia/linfoma de células T del adulto, la cual se ha confirmado serológicamente por la presencia de anticuerpos anti-HTLV-1 (3,6,12,14).

En cuanto a CTCL solo un 11.4% de los casos se ha demostrado anticuerpos contra dicho virus. actualmente llama la atención las llamadas: moléculas de adhesión celular, pues algunas de ellas como; LFA-1, LFA-3 y 4B4, han sido descubiertas en la superficie de las células de Sézary así como en el endotelio del plexo vascular superficial de la piel, atribuyendo a ésta observación el epidermotropismo que suele llegar a observarse.

Manifestaciones clínicas.

Las lesiones en parche ó maculas representan las manifestaciones clínicas mas tempranas, pero los hallazgos histológicos no son específicos, ya que puede esta fase estar precedida de una dermatitis inespecífica de duración variable., estas lesiones iniciales se presentan a menudo en tronco, una variante es la poiquilodermatosa la cual tiene un mejor pronos



Esquemo 1

→tico y menor probabilidad de progresar a fases avanzadas (12).

Después del tronco las nalgas, muslos y abdomen así como las mamas en el caso de las mujeres son las localizaciones comunes. el progreso de la enfermedad se observa por la presencia de nuevas lesiones con engrosamiento gradual.

Fase de placas: éstas se desarrollan de novo ó siguen a la presentación anterior, pudiendo existir ambos tipos de lesiones, la coloración es rosa a rojo-violáceo, la superficie es lisa y descamativa ó eczematososa e indurada pero bien definida, en cuero cabelludo originan zonas de alopecia., otras formas de presentación aunque siendo atípicas y poco observadas incluyen: bulas, pustulas, verrucosas y placas solitarias semejando reticulosis pagetoide (12,15,16,17). El prurito es un rasgo muy prominente. Nodulos y tumores pueden aparecer dentro de las lesiones en placa como; masas lobuladas, blandas de color café-rojizo a violáceas de crecimiento exofítico, invadiendo y destruyendo el tejido subdiadioente erosionandose y ulcerandose posteriormente revelando una superficie húmeda a veces secretando un exudado purulento secundario a la infección.

En la variante "d'embleé" los tumores pueden desarrollarse en la piel de aspecto normal (2,3,12). El síndrome de Sézary considerada la forma leucemica de CTCL con una mayor morbi-mortalidad, cuya presentación esta manifestada por eritrodermia generalizada, edema y prurito en el 100% de los casos incluyendo adenopatía, hepatomegalia, alopecia y onicodistrofia así como queratodermia palmo plantar y con mas del 10% de células circulantes de Sézary., sin embargo éstos elementos como tambien suelen observarse en dermatosis crónicas, dermatitis atópica, psoriasis, liquen plano, papulosis linfomatoidea y vasculitis (18) Winkelman considera como indice diagnóstico por arriba de 1000 células/mm³. La micosis fungoide sin un elevado número de células de Sézary se ha considerado como pre-sézary (12,18).

La reticulosis pagetoide ó enfermedad de Woringer-Kolopp es considerada como la forma epidermotrófica localizada de CTCL (4,5,12), ya que esta se manifiesta como placas eritematosas solitarias de bordes policíclicos, algo descamativa y tendencia a aclararse centralmente, la histología es característica y en ninguno de los casos reportados ha existido evidencia de afección a distancia (4,12). La alopecia mucinosa coexiste en el 15% de los casos de CTCL mostrando una piel como en cascara de naranja (3).

La afección a ganglios linfáticos; traducida por una linfadenopatía palpable es frecuente sobre todo en los casos avanzados, los nodulos varían en tamaño y forma, la histología revela una linfadenopatía dermopática, la cual es una variante de hiperplasia reactiva que puede originar una franca obliteración de la arquitectura normal (12,20) la diseminación a órganos en orden de frecuencia es

-linfáticos, bazo, pulmón, hígado, hueso y riñones., la afección visceral es difusa y semeja infiltrados leucémicos. los signos y los síntomas varían de acuerdo al órgano afectado ya que comúnmente la afección visceral no es clínicamente evidente (12).

Linfoma/Leucemia de células T del adulto: es una entidad relativamente nueva de linfoma de células T, la cual fue descrita en 1977 en jóvenes japoneses (6,12), las lesiones cutáneas semejan a las lesiones de micosis fungoide, por lo que suele observarse desde parches ó maculas hasta eritrodermia., algunos no son epidermotrópicos pero otros muestran los característicos microabscesos de Pautrier. El curso clínico es rápido y agresivo incluyendo crecimiento linfático a nivel periférico, hiliar, retroperitoneal, invasión a SNC, pulmones y tracto gastrointestinal. infecciones por gérmenes oportunistas del tipo de P. carinii, citomegalovirus, así como síntomas relacionados con hipercalcemia como: debilidad, letargia, poliuria, polidipsia y lesiones líticas suelen observarse en estos pacientes. (7,14). La quimioterapia produce una pronta mejoría clínica pero de corta duración. su relación exacta con CTCL no ha sido bien establecida., pero sin embargo la estirpe celular corresponde a linfocitos T (2,3,6,12,14).

Laboratorio.

Los hallazgos de laboratorio mas consistentes son; eosinofilia en un 6 a 50% de los casos, los niveles de IgA e IgE pueden mostrar incrementos. ocasionalmente linfocitosis, anemia, granulocitopenia y trombocitopenia sobre todo en estadios tardíos del padecimiento(1,2). La hipercalcemia sobre todo en casos de leucemia/linfoma de células T, el resto de los exámenes se encuentra dentro de los límites normales. Un nivel consistentemente elevado de IgE, podría ser condicionado por actividad policlonal de células plasmáticas que suelen observarse en el infiltrado dérmico (25).

Histología.

Al igual que es aspecto clínico la histología de micosis fungoide se divide en 3 estadios:

Fase de parche ó macula; ésta se subdivide en maculas atróficas y no atróficas en la primera su aspecto asemeja al de la poiquilodermia atrófica vascular con aplanamiento de la epidermis, vacuolización de la base e infiltrado mononuclear en banda, adosado a la dermis e invadiendo algunas áreas, además de telangiectasias, extravasación de eritrocitos e incontinencia del pigmento. En las no atróficas; la dermis muestra un infiltrado inflamatorio papilar y --

-subpapilar predominando linfocitos con cantidades variables de histiocitos agrupados en un patrón de epidermotropismo.

Fase de placa: en esta etapa la histología habitualmente es diagnóstica y se caracteriza básicamente por; 1.- la presencia de células de micosis (linfocitos de núcleos hiperocrómicos e irregulares) con algunas mitosis aisladas. 2.- infiltrado celular dispuesto en parches ocupando gran parte de la dermis y constituido por; células de micosis, histiocitos, linfocitos, eosinófilos y células plasmáticas.

3.- presencia de los microabcesos de Pautrier (grupos intraepidérmicos de células mononucleares condensados en una vacuola), en esta etapa la epidermis revela la acantosis, el epidermotropismo es pronunciado y las células mononucleares infiltran a la epidermis de manera difusa. algunas veces las lesiones en placa revelan acúmulos de mucopolisacáridos ácidos en los folículos pilosos y glándulas sebáceas en el sitio de degeneración de las células epiteliales con un cuadro histológico de alopecia mucinosa.(20).

Fase tumoral: en estos casos el infiltrado consiste en grandes masas de células que ocupan áreas extensas de la dermis y a menudo de TCS. el infiltrado puede comprimir y destruir a la epidermis y causar ulceración. predominan las células de micosis con núcleos pleomórficos, hiperocrómicos y de tamaño variable, algunas parecen sufrir transformación blástica que recuerdan al linfoma histiocítico, las figuras mitóticas son habituales (20)

Síndrome de Sézary: en dermis superior se encuentra un infiltrado denso a base de; linfocitos, histiocitos y cantidades variables de células de sézary, los cuales son indistinguibles de las células de micosis, a menudo en la epidermis coexisten microabcesos de Pautrier con células de sézary y otras del infiltrado dérmico (20)

La célula de sézary muestran un núcleo acanalado, grande que ocupa 4/5 partes de la superficie dejando un anillo estrecho de citoplasma. Se descubren 2 tipos de éstos elementos una pequeña con diámetro de 8-11 um. y otra grande de 12 a 14 um. (1,20). los infiltrados viscerales son idénticos a los de micosis fungoide.

Ganglios palpables: son comunes en la micosis fungoide, pues se encuentra en 1/4 de los casos iniciales, en el 70-75% de los avanzados y en el 90% en fase eritrodermica. en el caso de la micosis fungoide se diagnostica por la presencia de grumos ó capas de células con núcleos hiperocrómicos y de forma irregular, sin embargo la linfadenopatía dermopática no asociada a neoplasia también se encuentran células con estas mismas características. haciendose difícil el diagnóstico en la fase inicial, ya en etapa tardía los linfocitos reemplazan la arquitectura ganglionar.



Epidermotropismo con células mononucleares pleomórficas y microabscesos de Pautrier (estado en placas).



Un acercamiento de los microabscesos de Pautrier.

Diagnóstico.

Se debe de hacer uso de las pruebas habituales de laboratorio incluyendo pruebas de inmunidad celular con el fin de evaluar el nivel de competencia de las células T, sin embargo lo mas importante es el estudio histopatológico en los casos sospechosos ó en aquellos pacientes con riesgo a evolucionar hacia CTCL, se recomiendan biopsias seriadas e incluso cada 3 meses (2). En las dermatitis crónicas, a veces inespecíficas, por la simple microscopia de luz, se hace difícil establecer si un infiltrado inflamatorio es de origen benigno ó maligno. al igual como sucede con la afección a ganglios linfáticos. Debido a que ésto tiene consecuencias terapéuticas y pronósticas, pues la presencia de células de micosis mas allá de la piel indicara la presencia de una enfermedad mas agresiva y la probabilidad de una supervivencia mas corta.

La determinación del estado de los ganglios linfáticos es importante en la evaluación clínica, ya que algunos de los nódulos retirados de pacientes afectados son clasificados como: linfadenopatía dermopática; que es una forma de hiperplasia linfoide reactiva comunmente asociada al deposito intranodal de melanina que se libera de la epidermis dañada, ésta posibilidad sugiere que muchos de los nódulos contienen cantidades pequeñas de tumor que son oscurecidos por los cambios dermopáticos reactivos sobreimpuestos. (21). Efectuando esfuerzos con la finalidad de documentar una afección temprana en el diagnóstico de CTCL se han empleado diversas técnicas de gabinete como las que a continuación se enuncian.

CITOMETRIA DEL DNA: La actividad genética así como la función de una célula se determina por la presencia del DNA en el nucleo, todos ellos en diversos tejidos en el mismo individuo contienen la misma cantidad de DNA, que viene a reflejar el número de cromosomas. En base a ésto la determinación directa del contenido de DNA puede ser biológica y funcionalmente un parametro importante de malignidad(12). Técnicas para determinar la cantidad de DNA, incluyen: La microspectrofotometría de Feulgen y la citometría de flujo en suspensiones celulares.

En el método de Feulgen; se basa en la absorción de luz del nucleo previamente teñido, de éste modo las preparaciones de piel ó de ganglio linfático son fijadas; hidrolizadas y coloreadas con una tinción DNA cuantitativa., la absorción total por núcleo celular dara la cantidad total de cromóforo en el campo reflejando el contenido de DNA en el núcleo., las mediciones fotométricas de el núcleo son hechas con un microscopio explorador conectado a una computadora. donde un histograma de DNA con células aneuploides ó hipertetraploides son --

—considerados anormales.

En la citometría de flujo: una suspensión de células son hechas fluir a alta velocidad a través de una área sensorial, en donde señales ópticas ó electrónicas son analizadas y cuantificadas., las células son generalmente coloreadas con tinciones fluorescentes, por medio de ésta técnica se pueden obtener mediciones cuantitativas en el contenido de DNA.

Clonas de células hiperdiploides son demostradas en pacientes con sospecha de CTCL, valores normales de DNA son detectados durante la fase de remisión, mientras que aneuploidia fúe apresada durante periodos de actividad. pero observaciones mas recientes indican que las mediciones del DNA son de uso limitado en el diagnóstico temprano de CTCL (12,26).

ANALISIS CITOGENETICO: Cambios físicos en los cromosomas como son; roturas, deleciones, trisomias y rearrreglos son regularmente notados en células malignas. El origen monoclonal de CTCL, fúe originalmente demostrado, por el hallazgo consistente de cambios cromosómicos estructurales. Otros estudios revelan que 13% de pacientes con muestras sanguíneas normales y 35% de nódulos linfáticos histologicamente negativos poseén cariotipos anormales (12).

MICROSCOPIA ELECTRONICA CUANTITATIVA:

La utilidad de la microscopía electrónica en el diagnóstico temprano de CTCL, se debe a la presencia de células mononucleares cerebriformes, pero como éstas pueden estar presentes en algunas condiciones benignas. en base a esto diversos parámetros para diferenciar a las de origen maligno incluyen: Índice de contorno nuclear (NCI), índice de superficie nuclear (NSI), llamado también factor F y el diámetro nuclear máximo.

El NCI se define mejor como el grado de indentación nuclear, para éste método se emplean microfotografías., el círculo perfecto tiene un NCI de 3.54, un índice mayor de 6.5 es sospechoso de CTCL.

Iwahari y Hashimoto efectuando una combinación de este método e inmunohistoquímica concluyen que 25% ó mas de células LEU-1 (+), en una lesión y con un índice mayor de 6.5 el diagnóstico es bastante probable (2).

ANTICUERPOS MONOCLONALES:

Desde la introducción de la técnica de hibridoma en 1975, anticuerpos monoclonales específicos han sido producidos en detectar células T. así como otras líneas celulares.

Su valor se limita en reconocer algunas clonas de células T., los anticuerpos

--monoclonales OKT 3/Leu 4, OKT 1/Leu 1, OKT 11/Leu 5, OKT 4/Leu 3A y OKT 8 - /Leu 2A son marcadores de células T maduras (3), los infiltrados en placa de CTCL contienen principalmente células T fenotípicamente cooperadoras/inductoras éstas células neoplásicas en la fase tumoral son mucho más heterogéneas en fenotipo comparado con la fase previa de la enfermedad, apoyando con ello la formación de subclonas (12).

REARREGLO CLONAL DEL GEN RECEPTOR DE CÉLULAS T:

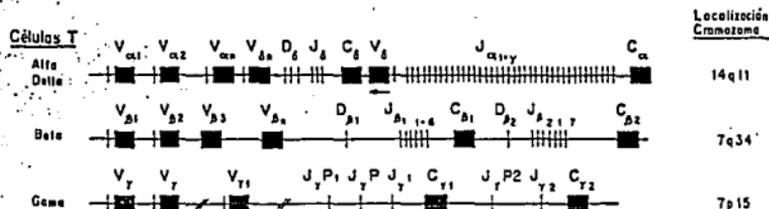
Una función clave del sistema inmune es el de reconocer y producir una respuesta a diversos determinantes antigénicos, éstas sustancias son entonces reconocidas por las moléculas receptoras del antígeno (en el caso de las células T) ó por anticuerpos en el caso de linfocitos B. Para tal identificación las proteínas del receptor requieren de una porción variable de sus moléculas para reconocer la unión con el antígeno y de estructuras constantes para llevar a cabo funciones efectoras. (esquema 2)., los receptores de células T usualmente reconocen antígenos extraños que le son expuestos por células presentadoras de antígenos.

Hay dos tipos de moléculas de TCR (receptor de células T) que son: el tipo alfa/beta ó clásico, que se expresa en más del 95% de las células periféricas, éste complejo reconoce antígenos asociados a productos del complejo de histocompatibilidad mayor, y el tipo gamma/delta ó TCR alternativa que se expresa en el 2-5% del resto de las células.

El locus de la cadena B (beta), del TCR se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7 en los humanos, (55).

La detección de clonalidad en especímenes de tejido linfóide ayuda grandemente en separar procesos reactivos de las lesiones neoplásicas autonómicas., sin embargo anticuerpos monoclonales que reconozcan a antígenos asociados a las células T , no han sido aún establecidos como indicadores útiles para detectar clonalidad de células T, por lo que ahora el uso de "sondas" moleculares para los genes de inmunoglobulinas y TCR permiten ser herramientas útiles para superar, estas limitaciones (21,22,55).

De esta forma cada célula T ó B en forma individual sintetiza un receptor antigenico de especificidad unica, con lo que su progenie expresara una inmunoglobulina idéntica ó un patrón de reacomodo (ó rearreglo) del gen TCR, similar al de la células progenitora, ocurriendo ésto en la fase temprana de maduración de dichas células., éstos hechos proporcionan el razonamiento para efectuar el análisis de la técnica del "Southern Blot" de los patrones de reacomodo del gen TCR, para la detección de clonalidad temprana



Esquema 2 Organización genómica y localización cromosómica de los genes del TCR (α, β, γ), (55).
 V= porción variable C= regiones constantes
 J= regiones de unión.

Autorradiografías de la piel de un individuo afectado por la enf. de Waringer-Kolopp. El DNA ha sido extraído y analizado por la mezcla de probetas $J\beta^1 + J\beta^2 + J\beta^3$, las flechas indican la posición de la banda de recombinación clonal, los números muestran las posiciones y kilobases de los fragmentos analizados (5).
 L= muestra de piel
 B= muestra de sangre periférica.
 Análisis de Southern Blot.

probeta = sonda.



Esquema 3.

-- en la mayoría de los casos de lesiones de linaje linfoproliferativo. para éste propósito el método consiste en extraer el DNA de dichas células para ser digerido por endonucleasas de restricción, las cuales cortan pedazos de DNA en dobles cadenas en sitios específicos a lo largo del genoma, produciendo muchos fragmentos los cuales son separados en base a su tamaño por electroforesis en gel agarosa, de ahí son transferidos e inmovilizados encima de una membrana de nylon ó nitrocelulosa, una vez hecho ésto las membranas son entonces hibridizadas con sondas de DNA previamente clasificadas para los genes TCR y seguido por la demostración de patrones de hibridización por autoradiografía., dicho en otra forma el DNA que es digerido (de células normales) producirá invariablemente secuencias de fragmentos de DNA de tamaño característico, pero como resultado del proceso de reacondo del gen TCR, la línea germinal del DNA se perderá y dará lugar a nuevos fragmentos de tamaño diferentes éstos cientos de fragmentos reflejará la heterogeneidad natural del nuevo reacondo que se traducirá por una mancha vertical que apareciera sobre la autoradiografía, indicando la banda clonal, (esquema 3). (55)

Un número tan pequeño como el 1-2% de las células clonales suelen ser detectadas, (21,55).

La aplicación de estudios inmunogenéticos ha producido impacto en la capacidad para determinar la naturaleza oligo ó policlonal de las poblaciones de células linfoides, sin embargo su interpretación debe hacerse en conjunto con los datos histológicos convencionales y la relevante información clínica, (21,22) Ya que algunas lesiones en placa de micosis fungoide presenta diversas fases de monoclonalidad que son detectables en las células infiltradas (29).

Tratamiento.

Una vez que se ha establecido el diagnóstico deberá de evaluarse la magnitud del compromiso patológico., la identificación de la extensión y la naturaleza del linfoma permitirán entonces seleccionar el tratamiento adecuado. El tratamiento intensivo podría ser administrado tanto a la piel como a focos sospechosos de enfermedad extracutánea, ejemplos de tratamiento agresivo incluyen; altas dosis de radiación con electrones (baño de electrones), combinado con radioterapia convencional total a nódulos linfáticos ó poliquimioterapia sistémica. Podría esperarse que tal terapia resulte en intervalos largos de supervivencia ó libres de recaídas sugiriendo un incremento en la tasa de curación. requiriéndose de un seguimiento en dichos pacientes para determinar si la cura ha sido realmente alcanzada ó si las recaídas simplemente se han retardado., pero si la erradicación de la enfermedad no se logra, ésto puede --

. - puede tener un efecto detrimento sobre el curso del padecimiento debido a que otras alternativas de tratamiento para los casos recurrentes a menudo son pobremente tolerados por el paciente, quien ha sido tratado vigorosamente en forma inicial. La decisión de tratar a un paciente en forma agresiva con el intento de curación completa debe ser contemplado bajo juicios concernientes a: edad, estado de salud, fase de la enfermedad y la aparente agresividad biológica de la enfermedad.

La clasificación TNM (pagina 30), determina la extensión de la enfermedad y nos provee de información pronóstica y una base para la selección de los diferentes esquemas de tratamiento; sin embargo el hecho de clasificar a los pacientes no refleja por sí sola la agresividad biológica del mismo., por lo que actualmente el mejor indicador es la valoración física de nuestros pacientes.

A continuación se describen diversas modalidades terapéuticas, las cuales en combinación ó en forma de monoterapia pueden inducir periodos de remisión por meses ó años, pero desafortunadamente sin curación completa.

Independientemente del grado de afectación se deben de mejorar las condiciones generales de la piel, en forma local y sintomatica, pues ésta se encuentra seca y escamosa asociada a prurito intenso que suele originar trastornos del sueño (2,3), por lo que el uso de emolientes y esteroides tópicos aunados a dosis crecientes de antihistaminicos estan indicados en asociación con el resto de la terapia empleada.

MOSTAZA NITROGENADA (HN2). Aunque sintetizada en 1854 (27) su utilidad en CTCL se conoce desde hace 25 años, los efectos citotoxicos de estos agentes alquilantes, tienen relación directa con la alquilación de los componentes del DNA, dirumpiendo el ciclo celular usualmente en la fase G₁ ó G₁ (19,27). Aplicada sobre la piel en pincelaciones diariamente ó 3 veces a la semana en diluciones de 10 mg/50 mls. de agua destilada, muestra aclaramiento completo en aproximadamente 80% de los casos en fase de parche (ó macula) y placa (12). Algunos pacientes con síndrome de Sézary pueden responder en forma variable pero la duración de la remisión no se detalla (19). En un seguimiento de 331 pacientes 65 de ellos (20%), se documento remisión completa que duro de 4 a 14 años en fase de macula ó placa sin evidencia de linfadenopatía palpable, pero las recaídas se observaron en un 17% dentro de los 8 años despues de suspender el medicamento (28). Una remisión continua de 8 años ó mas provee evidencia de que CTCL puede ser erradicado con una quimioterapia mas agresiva, sin embargo el riesgo para el desarrollo de Ca. escaroso es de 8 veces mas que el resto de la población(28)., algunas variaciones en el regimen de aplicación incluyen:

-- la aplicación intermitente, con el fin de disminuir el riesgo de resistencia ó bien concentraciones mas diluidas para pacientes alergicos.

Algunos efectos colaterales como; dermatitis reaccional (40%), hiperpigmentación, telangiectasis, prurito, urticaria, xerosis, en mas del 50% de los casos desarrollan una reacción de hipersensibilidad retardada, que puede ser prevenida usando una tecnica de desensibilización (12,19,29).

CARMUSTINA. Abreviada como BCNU fue el primer derivado de las nitrosoureas, con capacidad terapeutica como alquilante bifuncional; es capaz de inhibir la síntesis de DNA, RNA y proteínas en forma casi identica al resto de los alquilantes inhibiendo de ésta forma al ciclo celular, pero en cuya fase aún no se especifica. Su introducción para el tratamiento de CTCL es debida a Zakheim y colaboradores en 1983., a dosis de 10-60 mg/60 ml. en alcohol ó bien en unguento a 4 mg/gr. mostrando buena respuesta en un 65-70% en las etapas de macula ó placa. La remisión completa se ha reportado en 5.5 años, su principal indicación es en pacientes que son incapaces de tolerar a la mostaza nitrogenada. Sus efectos adversos incluyen: eritema y dolor en áreas de aplicación, telangiectasias, reacciones de hipersensibilidad retardada e hiperpigmentación así como riesgo de carcinogénesis, la supresión a nivel de médula ósea puede evitarse al usar dosis menores de 600 mg/cursos (12,19,29,27).

PSORALENOS MAS UVA (PUVA). La introducción de éste tratamiento se debe a Gilchrist en 1976. y consiste en la administración de 8-methoxypsoralenos (0.6 mg-Kg de peso), seguido 2 hrs. despues de exposición a fuente de UVA en dosis cuidadosamente medidas. Ésto resulta en la ligadura de psoralenos fotooxidados a bases pirimidinas de DNA., su utilidad se limita a infiltrados de células T localizados a epidermis y dermis superficial.

La fotoquimioterapia ofrece resultados satisfactorios en las primeras fases de la enfermedad, manteniendo al paciente libre de la enfermedad hasta por 5 años despues de suspendida la terapéutica, siendo un método de elección y no agresivo en las primeras fases de la micosis fungoide. su mayor efecto secundario es la aceleración de daño actínico preexistente y fotocarcinogénesis así como hiperpigmentación, cataratas y activación de herpes simple (12,31).

RePUVA. A diferencia del anterior, solo se agrega el uso de retinoides orales como el isotretinoin.

— en fase de placa 69 pacientes fueron tratados con esta modalidad, distribuidos en 2 grupos; uno recibió PUVA y el otro Re-PUVA, la tasa de respuesta fue igual presentando remisión completa en 72-73% respectivamente.

En el grupo de RePUVA las dosis de UVA y psoralenos fueron mas bajas y las remisiones tendieron a ser prolongadas si los retinoides se continuaban en forma de mantenimiento (32).

DISPERSADOR DE ELECTRONES (baño de electrones).

Fue introducido en el tratamiento de CTCL desde 1950, su mecanismo implica la alteración del DNA nuclear que resulta en una subsecuente inviabilidad de las células anormales.

A diferencia de la radioterapia convencional, el baño de electrones esta limitado en profundidad, por lo que es de utilidad en las fases tempranas de CTCL. En algunos casos la enfermedad ha sido "curada" en pacientes en fase pretumoral dosis bajas de 2,000 rads aclaran un 56% de los casos y dosis altas como 3,000 rads logran un 97%.

Un 40% de los pacientes quedan libres de la enfermedad en forma indefinida, pero no hay acuerdo en cuanto a la preferencia de utilizar dosis bajas ó altas. En etapas avanzadas de la enfermedad se han observado remisiones completas, sin embargo las recaídas aparecen pronto ó tan luego que la terapia termina (33). Los efectos adversos son dosis-dependientes e incluyen: edema, ampollas, pérdida parcial ó temporal de pelo y uñas, artralgias, ginecomastia, disminución en la función ecrina (12,19).

RADIOTERAPIA.

Las lesiones de CTCL son muy sensibles a radiaciones ionizantes y casi siempre involucran desde dosis relativamente pequeñas de rayos X. dosis tumor de al menos 3,000 rads y 200 rads por fracción., 5 fracciones por semana son necesarios para prevenir subsecuentes recurrencias en campos tratados. La radiación localizada es útil en placas infiltradas, tumores ó lesiones en áreas difíciles como: cuero cabelludo, párpados, mucosas, palmas y plantas, - (12,19).

QUIMIOTERAPIA.

Utilizando quimioterapia sistémica, se alcanzan remisiones completas ó parciales en un 60-70% de los casos de CTCL, entre los agentes mas empleados tenemos: ciclofosfamida, clorambucil y methotrexate, reportandose una

— Una respuesta completa en 20-25% de los casos, con una duración media de 6 meses (2).

Otros citotóxicos como: Adriamicina, bleomicina, prednimustina. de los cuales la bleomicina parece concentrarse mejor en la piel que el resto de los agentes (12,19). La combinación de agentes quimioterapéuticos son utilizados para inhibir diferentes fases del ciclo celular, virtualmente su utilidad es en casos avanzados de CTCL., no obstante pese a la combinación de drogas la supervivencia no se ha visto que mejore, pues la duración media tiene un rango de 12-46 meses similar a la de los pacientes no tratados (19).

Kutasevich informa de la utilidad del regimen compuesto por: ciclofosfamida-vincristina-bleomicina-prednisona por su acción mas intensa y por que alcanza una remisión clínica incluso en casos con severa afección (33).

La 2'-deoxycycoformicina en forma de monoterapia a dosis de 4-10 mg/m² SC dada en un programa de 28 dias mostro remisiones parciales y completas en algunos casos de CTCL. al parecer la acción de esta droga se debe a que es un potente inhibidor de la adenosina- deaminasa (34).

Recientemente incluidos en el tratamiento de CTCL se encuentran; el etoposide (VP 16-213) y teniposide (VM- 26), ambos son derivados semisintéticos de la podofilotoxina que ha mostrado actividad en el tratamiento de diversos trastornos neoplásicos, su actividad citotóxica ha sido observada en el tratamiento de cáncer de pulmón, testicular, linfoma, leucemia y sarcoma de kaposi (37).

En base a esto el etoposide asociado a methotrexato - bleomicina- prednimustina para la micosis fungoide en fase II- IV, tiene una tasa de respuesta comparable al resto de los regimenes ya conocidos (35).

El teniposide (VM- 26), en fases avanzadas de CTCL. a dosis de 100 mg/m² semanalmente por 3 semanas se logro una respuesta objetiva en 40% de 15 pacientes y en 2 con respuesta completa con una duración de 26- 46 meses. la droga fue bien tolerada, sin embargo el estudio se encuentra en su fase II (36).

RETINOIDES.

Los retinoides han demostrado actividad antiproliferativa en un numero de malignidades y condiciones premalignas, in vitro estos agentes inducen la maduración celular en leucemia promielocítica y en células de neuroblastoma en cultivo (38). En base a esto isotretinoin fue administrado a 25 pacientes a dosis de 2 mg/Kg de peso/día, en fases avanzadas de CTCL. 11 de ellos presentaron una respuesta objetiva con una duración media de 9 meses (38,39).

Un nuevo retinoide poliaromático (Ro- 13- 6298) en un estudio piloto mostro ser útil en micosis fungoide fase IB, IIB y IVa, debido a su mayor actividad antipro

—liferativa y antineoplásica, sin embargo la muestra fue muy pequeña para poder concluir su verdadera utilidad (40), pero parece ser que es en el síndrome de sézary el que mejor resultado presenta (19).

INTERFERON.

Los interferones (IF), son glicoproteínas que constituyen una compleja familia de moléculas parecidas a las hormonas, recientes investigaciones les atribuyen una actividad antiviral y antineoplásica.

Las líneas celulares de leucocitos producen el IF alfa, los fibroblastos el IF beta y los linfocitos T al IF gamma. Bunn y colaboradores han mostrado la utilidad del IF alfa 2a recombinante en el tratamiento de CTCL en fase avanzada ó refractarios a quimioterapia y/ó otros tratamientos standar., dosis de 50×10^6 ui. / m² SC. aplicados en forma IM 3 veces a la semana ha condicionado remisiones parciales y completas con una duración de 3 meses a 3 años (41,42).

Dosis escalonadas de 3,36 y 50 millones ui/ IM han sido propuestas por algunos autores en donde las remisiones durarón al menos 4 a 27.5 meses (43,44).

Los síntomas colaterales mas frecuentemente vistos incluirón; síntomas parecidos a la influenza, malestar general, depresión, anorexia, pérdida de peso, elevación transitoria de enzimas hepáticas y leucopenia.

Aunque el mecanismo de acción del IF es hasta hoy especulativo, es posible que el IF incremente la exposición de ciertos antígenos de superficie celular, actuando como modificadores de la respuesta inmune ó bien sean tumorostáticos y causan disminución del RNA mensajero dentro de las células tumorales (19).

En los casos de respuesta parcial los pacientes pueden beneficiarse con la combinación de otros agentes quimioterapéuticos (43).

El IF gamma recombinante para ser de utilidad en los casos refractarios, incluso al uso de IF alfa 2a. (44)

CICLOSPORINA.

Esta droga es utilizada regularmente en pacientes transplantados es un agente inmunosupresor, con un efecto selectivo sobre las células T cooperadoras. estudios experimentales han mostrado que la droga inhibe la proliferación de éstas células inducidas por fitohemaglutinina y disminuye la producción de interleucina 2. En células de pacientes con síndrome de sézary la dosis empleada es de 10 a 17.5 mg/Kg/día de 2 a 14 meses ó mas, pero la duración de las remisiones es relativamente corta y ninguna disminución en el número de células atípicas circulantes ó en el infiltrado tisular fue observado, los mayores efectos tóxicos son nefrototoxicidad y hepatotoxicidad, lo que conllevan a una dismi-

—nución en la dosis, sin embargo los pacientes experimentan alivio del prurito así como de la eritrodermia, pero otros autores mencionan progresión de la enfermedad (3,12,19).

REGULADORES DE LA RESPUESTA INMUNE.

Globulina antitimocito (ATG). Ésta sustancia se une a antígenos identificables sobre la superficie de las células T cuya acción se completa mediante la lisis de las células T por el complemento las respuestas han sido parciales en los pacientes tratados pero no se define la duración de la remisión, sin embargo la toxicidad por ATG incluye: episodios de fiebre, escalofríos, náusea, angioedema, enfermedad del suero e inmunosupresión (12,19).

Anticuerpos monoclonales: son una alternativa atractiva para el tratamiento de CTCL, debido en teoría a su especificidad ya que actúan directamente contra antígenos tumorales, sin embargo pocos son los pacientes tratados y la remisión no dura más de 7 semanas (19).

inconvenientes en su uso como son; a.- derivan de fuentes no humanas, b.- escasa especificidad, c.- lisis masiva que puede resultar en el síndrome de lisis-tumor, d.- la producción de anti-anticuerpos bloquean su acción, e.- en las fases avanzadas de CTCL la heterogeneidad fenotípica de la neoplasia hace necesaria una mezcla de anticuerpos monoclonales, lo que predispone a un cuadro de anafilaxia y f.- tienen pobre nivel de penetración en las lesiones tumorales sólidas (3,38).

El uso de factor de transferencia, timopoyetina y levamisol dan resultados muy pobres e incluso en algunos casos aceleran la progresión de la neoplasia sobre todo el levamisol (12,19).

Aciclovir: Resnick y colaboradores, observaron el aclaramiento de lesiones tumorales en un paciente con micosis fungoide la cuál fue tratada por una infección por herpes simple (confirmado por métodos diagnósticos de rutina), dejando entrever su posible utilidad, pero al parecer es el único reporte en la literatura (45).

Un nuevo antiviral es el; hidrocloreto de Tilorona con propiedades para inducir la síntesis de interferón ha sido probado en pacientes con enfermedad de tipo pre-sézary (3 pacientes solamente), de los cuales solo uno respondió, requiriéndose de un estudio mayor para verificar su verdadero uso (19).

LEUCOFERESIS.

Edelson y colaboradores en 1974 reportaron el uso de leucoferesis en un paciente con síndrome de sézary (12)., este procedimiento remueve las células T anormales responsables de la enfermedad y suprime la migración de los linfocitos T entre el compartimiento vascular y la piel(19). En la mayoría de los casos la leucoferesis seriada resulta en un mejoramiento inicial como lo demuestra el conteo sanguíneo y la aclaración clínica de las lesiones, sin embargo estos resultados son transitorios ya retornan diversos meses después de suspendido el tratamiento, el uso combinado con otros agentes como quimioterapia resulta en remisiones más prolongadas (3,12).

FOTOFERESIS EXTRACORPÓREA.

Es una innovación relativamente nueva de tratamiento, también propuesta por Edelson y cols. en 1987 (12).

el procedimiento consiste en administrar psoralenos (8-methoxypsoralenos) a dosis de 0.6 mg/Kg y 2 hrs. después se efectúa eferesis y centrifugación de fracciones sanguíneas enriquecidas de linfocitos, que luego son expuestas a radiación UVA in vivo. con esto el psoraleno se activa y forma fotoaductos con el DNA llevando a la muerte celular, la reinfusión de éstos linfocitos dañados conlleva una reacción inmunológica por el paciente contra las células neoplásicas. 27 de 37 pacientes tratados por el autor mejoraron considerablemente teniendo una mejor respuesta aquellos con síndrome de sézary, la duración de la remisión no fue reportada, pero 2 pacientes quedaron libres de la enfermedad por espacio de 21 y 29 meses respectivamente (3,12).

Esta forma de tratamiento puede aplicarse en fase de macula ó placa e incluso en casos tumorales en quienes tienen tanto respuestas parciales como completas se concluye que es una modalidad efectiva de tratamiento, que puede asociarse a otras formas de terapia(12,46).

TERAPIA COMBINADA.

En teoría la combinación de modalidades que tienen algún efecto benéfico, cuando se administran individualmente podrían tener un sinergismo cuando son combinadas. de esta forma diversos regímenes han sido puestos en acción, pero en general cada régimen parece proveer alguna respuesta clínica positiva, particularmente en aquellos con enfermedad avanzada.

Baño de electrones más quimioterapia sistémica: al analizar la combinación de ésta radiación a dosis altas (3,600 rads) más quimioterapia (ciclofosfamida - bleomicina-methotrexate-arabinosido de citocina y doxorubicin) versus dosis

—sis bajas de la misma radiación sola. con el primer tratamiento se mostro una remisión clínica completa en la fase I-II de micosis fungoide, sin embargo en los estadios III - IV ninguna diferencia estadística fue demostrada.

Aunque el 60% de los pacientes estuvieron en remisión clínica completa por mas de 75 meses, todos continuaron mostrando anomalías cariotípicas de linfocitos circulantes y 70% tenían intermitentemente niveles elevados de células de sézary, concluyéndose que la terapia agresiva en fases tempranas puede llevar a una mejoría notable e incluso a la "curación" de CTCL (47).

Dispersador de electrones mas mostaza nitrogenada, quimioterapia mas etretina te con estas modalidades pocos pacientes han sido tratados no observandose mejoría ya sea en la remisión ó en la supervivencia.

Un reciente reporte sugiere leucoferesis intermitente con dosis bajas de cloram bucil y prednisona que resulta en una respuesta tan efectiva po mejor que la quimioterapia sola (12).

Una combinación de baño de electrones (3 000 cGy) asociado a ciclofosfamida-doxorubicin-etoposide-vincristina. comparado con tratamiento tópico secuencial los pacientes tratados con terapia combinada tuvieron una tasa significativa mente mas alta de respuesta completa documentada por biopsia que aquellos con tratamiento conservador, pese a que 19 de ellos (terapia combinada) presentan considerable toxicidad sistémica, un seguimiento de 75 meses no mostro significativa diferencia entre los grupos tratados, est s autores concluyen que la terapia agresiva temprana con radiación y quimioterapia no mejora el pronóstico como comparado con el grupo tratado en forma conservadora (48).

Curso y pronóstico.

El padecimiento en general tiene un curso crónico, mientras que el pronóstico dependera del estadio en que el paciente sea diagnosticado y reciba el tratamiento adecuado, sin embargo en fases terminales micosis fungoide puede sufrir la transición hacia diversas neoplasias como: sarcoma de células reticulares, Linfosarcoma, Leucemia y Enfermedad de Hodgkin (49).

El riesgo para una segunda malignidad primaria fue valorado en 544 pacientes reportados como portadores de CTCL en quienes un segundo cancer se desarrollo en 6% de ellos, produciendose un riesgo relativamente elevado de 1.7 aunque el riesgo de linfoma puede estar relacionado a la evolución de CTCL a un linfoma menos diferenciado, estudios para aclarar que factores pueden contribuir al desarrollo de un segundo cancer , son necesarios (50).

La frecuencia de afección sanguínea esta directamente correlacionada con el

—tipo de lesión cútanea y otras características de la fase avanzada.

Se ha demostrado que los pacientes con CTCL con mas del 20% de células de tipo mixto (variedad grande y pequeña de células de sézary), tienen una sobrevida mas corta que aquellos con afección predominantemente de células pequeñas, el tipo mixto esta fuertemente asociado a características de agresividad (53).

Determinantes pronósticos basados en 9 registros de poblaciones mostrarón que en 650 casos; la sobrevida media fúe de 7.8 años, la edad avanzada, la raza negra y algún antecedente de malignidad anterior, así como la presencia de síndrome de sézary estuvieron independientemente asociados con un pronóstico mas pobre (51). Una leve variación en el sistema de clasificación TNM ha sido la modificación de Bunn y Lamberg (52), que al parecer es mas practico.

Efectuado a traves de un analisis multivariante en 152 pacientes, con la finalidad de efectuar una valoración optima al momento del diagnóstico de CTCL éste concluyo con la formación de 3 grupos quedando así; Grupo I (estadio Ia, Ib, IIa) con una sobrevida de 12 años y un 90% a los 5 años, Grupo II (IIb, III, IVa) con una supervivencia de 60 meses y por ultimo el Grupo III (IVb) con 2.5 años de sobrevida (52).

Clasificación TNM, estadios y pronóstico.

Tumor primario (T).

- T1: placas eccematosas, pápulas ó placas limitadas que cubren menos del 10% SC
- T2: mismas lesiones que T1, pero cubren mas del 10% de superficie corporal (SC)
- T3: Presencia de tumores uno ó mas.
- T4: eritrodermia generalizada.

Afección a los nódulos linfáticos (N).

- N0: clínicamente sin afección a linfáticos perifericos.
- N1: crecimiento ó no, la biopsia con un nódulo reactivo
- N2: la biopsia con: nódulo dermopatico, pequeño acumulo de células convolutas.
- N3: nódulos crecidos, mayor acumulo de células convolutas.
- N4: nódulo linfático, completamente afectado (biopsia).

Metastasis (M).

- M0: sin afección a visceras.
- M1: compromiso visceral, confirmado por biopsia.

Estadios.

Estadio 1: 5 años de sobrevida en 94% sobrevida a 10 años: 65%

Estadio 1a: T1, NO, MO.

Estadio 1b: T2, NO, MO.

Estadio II sobrevida a 5 años; 40-60% sobrevida a 10 años; 40%

Estadio IIa: T1 ó T2, N1, MO.

Estadio IIb: T3, NO ó N1, MO.

Estadio III sobrevida a 5 años; 50% sobrevida a 10 años; 20%

T4, NO ó N1, MO.

Estadio IV sobrevida a 5 años: 20-40%, sobrevida a 10 años: 0%

Estadio IVa: T1-T4, N2 ó N3, MO.

Estadio IVb: T1-T4, NO ó N3, M1.

Causas de fallecimiento.

Las causas por las cuales los pacientes afectados de CTCL han llegado a fallecer han sido enumerados así: progresión del padecimiento por su propio comportamiento biológico, complicaciones secundarias a la terapéutica empleada (inmunosupresión), infecciones, septicemia y la presencia de algunas otra neoplasia (2,49).

Conclusiones.

Los linfomas cutáneos de células T (CTCL), forman un amplio espectro de neoplasias de la piel, característicamente epidermotrópicas en su inicio e indolentes y crónicos en su evolución para algunos de ellos. Pero a medida en que se avanza en el campo de la investigación se descubren verdaderas sorpresas como es el caso de la asociación del retrovirus C ó HTLV-1 y la leucemia/linfoma de células T del adulto, que en algunos países se presenta como epidemia (14). De igual forma al parecer una nueva entidad viene a acrecentar a este grupo de padecimientos como es el caso del Linfoma-Ki-1 (+), considerado como un linfoma de células grandes que procede de células linfoblásticas activadas y que expresan al antígeno Ki-1, el cual se haya asociado a la enfermedad de Hodgkin (54).

Un aspecto importante y digno de mencionar es en cuanto al área de diagnóstico, donde la ingeniería molecular esta mostrando sus frutos en re

--lación al conocimiento temprano de estos padecimientos. técnicas de hibridación empleados en la técnica del "Southern Blot", han sido aplicados en los últimos 3 años, la metodología es un tanto compleja como pudo apreciarse en esta revisión pero es una herramienta útil y alentadora para el reconocimiento precoz de éstas entidades y probablemente sean más refinadas como sucede con la PCR (23), como se sabe esto último es muy importante pues como en la mayoría de las neoplasias, mientras más temprano sean reconocidas y se dirija el manejo oportuno, mejoraremos el índice de supervivencia en nuestros pacientes.

En cuanto a la elección terapéutica, como pudo ser observado a lo largo de la revisión, aún no hay un acuerdo general en cuanto a iniciar con un manejo agresivo desde el inicio ó bien continuar con los regímenes clásicamente ya conocidos, conduciendo al paciente por las etapas propias de la evolución.

Lo cierto es que en algunos casos la mortalidad puede incrementarse, ya sea por el grado de toxicidad alcanzado por los propios medicamentos ó bien por la naturaleza biológica de la enfermedad.

Algunos estudios (los recientes en fase II de investigación) (34, 35,36), que han sido llevados a cabo en forma agresiva en fases tempranas de la enfermedad, necesitan de un mayor tiempo de observación. por lo que probablemente dentro de algunos años podrá establecerse una conducta más apropiada en cuanto a como y con que terapia iniciar ya sea en una fase temprana ó avanzada de estas entidades.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Edelson R. Schein P. Green I. Kirkpatrick C.
"Cutaneous T Cell Lymphomas: The Sézary syndrome, Mycosis fungoides and related disorders" *Ann Int of Medicine* 83:534-552, 1975
- 2.- Fitzpatrick B. et col.
"Linfoma cutáneo de células T con infiltraciones leucemicas y linfomatosas de la piel" *Mc Graw-Hill*, 3ª edición 1987.
- 3.- Edelson LR.
"Cutaneous T Cell lymphoma" *The J. of Dermatology* vol;14;397-410,1987
- 4.- M. Fine R.
"Pagetoid Reticulosis; A T cell lymphoproliferative disorder of the skin" *Int. J. Dermatology* Vol. 27; 617-618,1988.
- 5.- Wood G. Weiss L. Hong-Hu C.
"T cell antigen deficiencies and clonal rearrangement of T-cell receptor genes in pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp Disease)" *The N. England J. Med.* vol 318;164-168, 1988.
- 6.- Reitz M. Kalyanaraman S.
"Human T-cell leukemia/lymphoma virus: The retrovirus of adult T-cell" *The J. Inf. diseases* vol 147 399-404,1983.
- 7.- Worobec V.
"Cutaneous T cell lymphoma" *N.J. Med.* May 86 (5), 395-340,1989.
- 8.- Weinstock M. Horn J.
"Mycosis fungoides in the United States; increasing incidence and descriptive epidemiology" *JAMA* vol 260;42-46,1988.
- 9.- Peters M. Thibodeau S.
"Mycosis fungoides in children and adolescents" *J. Am Acad Dermatol* vol 22;1011-1118, 1990.
- 10.- Koch S. Zachkeim W.
"mycosis fungoides beginning in childhood and adolescence" *J. Am Acad Dermatol* vol 17:563-70,1987.
- 11.- Fransway A. Winkelman R.
"Chronic dermatitis evolving to mycosis fungoides: report of four cases and review of the literature" *Cutis* vol 41:330-335,1988.
- 12.- Thiers B. and Maize J. Guest Editors
"Cutaneous T-cell Lymphoma" *Dermatol Clinics*, Octubre 1985.
- 13.- Tuyp E. Burgoyne A. Aitchison T.
"A case-control Study of possible Causative Factors in Mycosis fungoides" *Arch Dermatology* vol 123:196-200 1987.
- 14.- Bunn P. Schechter G. Jaffe E.
"Clinical course of retrovirus-associated adult T-cell lymphoma in the United States" *The N England J Med* vol 309:257-264 1983.
- 15.- Kartsonis J. Brettschneider F. Weissmann A.
"Mycosis fungoides bullosa" *Am J Dermatopathology* vol12;76-80 1990.
- 16.- Oliver F. Winkelman R.
"Unilesional mycosis fungoides: A distinct entity" *J. Am Acad Dermatol* vol 20:63-70,1989.

- 17.- Ringel E. Medenica M. Lorincz A.
"Localized Mycosis fungoides not manifesting as Woringer-Kolopp Disease"
Arch Dermatol vol 119;756-760, 1983.
- 18.- Wieselthier J. Koh H.
Sézary syndrome: Diagnosis, prognosis and critical review of treatment"
J Am Acad Dermatol vol122;381-401,1990.
- 19.- Bani D. Pimpinelli N. Moretti S.
"Langerhans cells and mycosis fungoides—a critical overview of their
pathogenic role in the disease"
Clin Exp Dermatol vol 15;7-12, 1990.
- 20.- Lever W. Schaumburg-Lever G.
"linfoma y leucemias" Histopatología de la piel 6º ed. Intermedica 1988.
- 21.- Weiss L. Hu E. Wood G.
"Clonal rearrangements of T-cell receptor genes in mycosis fungoides and
dermatopathic lymphadenopathy" The N England J Med 313;539-544,1985.
- 22.- Bignon Y. Roger H. Souteyrand P.
"Study of T-cell antigen receptor Gene Rearrangement: A useful Tool for
early diagnosis of mycosis fungoides"
Acta Derm Venereol (Stockh) vol 69:217-222, 1989.
- 23.- Saiki R. Gelfand D. Stoffel S.
"Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA-
polymerasa (PCR)" Science vol 239;487-491, 1983.
- 24.- Weiss L. Wood G Hu E. Abel E.
"Detection of clonal T-cell receptor gene rearrangement in the periphe-
ral blood of patients with mycosis fungoides/syndrome Sézary"
J Invest Dermatol vol92;601-604, 1989.
- 25.- Boehche W. Schulte-Rebbelmund H. Sterry W.
"Plasma cells in the dermal infiltrate of mycosis fungoides are of poly
clonal origin " Acta Derm Venereol (Stockh) vol 69;166-170,1989.
- 26.- Ralfkiaer E. Larsen J. Christensen I. Thomsen K.
"DNA analysis by flow cytometry in cutaneous T-cell lymphomas"
Br J Dermatol vol120:597-605, 1989.
- 27.- Goodman and Gilman A.
"quimioterapia de las enfermedades neoplásicas"
Bases farmacológicas de la terapeutica. 6º Ed. pag;1222-29, 1982.
- 28.- LeBoit P. Farslow T.
Gene rearrangement in lymphoma; applications to dermatopathology"
Am J Dermatopathol vol 19;212-218, 1987.
- 29.- Dosaka N. Tanaka T. Fujita M.
"Southern blot analysis of clonal rearrangement of T-cell receptor gene
in plaque lesion of mycosis fungoides"
J Invest Dermatol vol 93:626-629, 1989.
- 30.- Vonderheid E. Tan A. Kantor A. Shranger L.
" Long-term efficacy, curative potential and carcinogenicity of topi-
cal mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma"
J Am Acad Dermatol vol 20;416-428, 1989.
- 31.- Piccino R. Caccisilano M. Mainardi L.
"Results of photochemotherapy in a series of 47 patients with mycosis
fungoides" G. Ital Dermatol Venereol vol 124;369-73, 1989.

- 32.- Thomsen K. Hammar H. Molin L.
"Retinoids plus UVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaques Stage
A report from the Scandinavian Mycosis fungoides Group"
Acta Derm Venereol (Stockh) vol 69;536-540, 1989.
- 33.- Kutasevich I.
"Comparative evaluation of the efficacy of polychemotherapeutic combinati-
ons in mycosis fungoides" Vestn Dermatol Venereol No. 3, 1985, 1986.
- 34.- Grever M. Bisaccia E. Scarborough D.
"An Investigation of 2'-Deoxycofarmycin in the treatment of cutaneous T-cell
Lymphoma" Blood vol 61; 279-282, 1983.
- 35.- Doberauer C. Ohl S.
"Advanced mycosis fungoides: chemotherapy with etoposide-methotrexate-bleo-
mycin-prednimustine" Acta Dermatol Venereol vol 69;538-540, 1989.
- 36.- Sorio R. Tirrell U. Zagonel V.
"Phase II Study of teniposide (VM-206) in cutaneous T-cell Lymphomas"
Am J Clin Oncol vol. 13;14-16, 1990.
- 37.- O'Dwyer P. Leyland-Jones B. Alonso M.
"Etoposide (VP-16-213) Current Status of an active anticancer drug"
The N England J Med vol 312:692-698, 1985.
- 38.- Kessler J. Jones E. Levine N.
"Isotretinoin and cutaneous Helper T-cell Lymphoma (mycosis fungoides)"
Arch Dermatol vol 123: 201-204, 1987.
- 39.- Heald P. Edelson R.
"New Therapies for cutaneous T-cell Lymphoma"
Arch Dermatol vol 123;189-191, 1987.
- 40.- Hoting E. Meissner K.
"Arotinoid-Ethylester: effectiveness in refractory cutaneous T-cell Lympho-
ma" Cancer vol 62:1044- 1048, 1988.
- 41.- Bunn A. Kenneth A. Ihde C.
"Recombinat leukocyte A Interferon: An active Agent in Advanced cutaneous
T-cell Lymphomas" Ann Int Med Vol. 101; 484-487, 1984.
- 42.- Bunn A. Ihde C. Forn A.
"The role of recombinat Interferon Alfa 2a in the therapy of cutaneous T-
cell Lymphoma" Cancer vol. 57;1689-1695, 1986.
- 43.- Olse A. Rosen T. Vollmer T.
"Interferon Alfa 2a in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma"
J Am Acad Dermatol vol. 20; 395-407, 1989.
- 44.- Kaplan E. Rosen S. Norris D. Roenigk H.
"Phase II Study of recombinat human interferon gamma for treatment of
cutaneous T-cell lymphoma" J Natl Cancer Inst vol 82:208-212, 1990.
- 45.- Resnick L. Schleider-Kushner N. Horwitz S.
"Remission of tumor-Stage Mycosis fungoides following intravenously admi-
nistered acyclovir" JAMA vol 251;1571-1573, 1984.
- 46.- Armus S. Keyes B. Cahill C. Berger C.
"Photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma"
J Am Acad Dermatol vol 23; 898-902, 1990.
- 47.- Braverman M. Yager B. Chen M. Cadman C.
"Combined total body electron beam irradiation and chemotherapy for my-
cosis fungoides" J Am Acad Dermatol vol 16:45-60, 1987.

- 48.- Kaye P. Bunn P. Steinberg S.
 "A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides" The N England J Med vol. 321; 1784-1790, 1989.
- 49.- Lipa M. Runyetz R. Pawlowski D. Kerbel G. Haberman H.
 "The occurrence of mycosis fungoides in two patients with preexisting Hodgkin's Disease" Arch Dermatol vol. 118:563-567 1983.
- 50.- Kantor A. Curtis E. Vorderherid E. Van Scott E.
 "Risk of second Malignancy after cutaneous T-cell lymphoma" Cancer vol 63:1612-1615, 1989.
- 51.- Weinstein A. Horn W.
 "Population-Based Estimate of survival and determinants of prognosis - in patients with mycosis fungoides" Cancer vol. 62; 1658-1661, 1988.
- 52.- Sausville A. Eddy L. Makuch W.
 "Histopathologic Staging at initial diagnosis of mycosis fungoides and the sézary syndrome" Ann Int Med Sept. 1:372-382, 1988.
- 53.- Schechter P. Sausville A. Fischman B.
 "Evaluation of circulation malignant cells provides prognostic information in cutaneous T-cell lymphoma" Blood vol. 71 340-349, 1985.
- 54.- Yamada M. Takigana M. Iwatsuki K. Inoue F.
 "Adult T-cell/Lymphoma and cutaneous T-cell Lymphoma Are they related?" Int. J Dermatol vol. 28:107-112, 1989.
- 55.- D. Reis Griesser H. W Tak.
 "T cell Receptor and immunoglobulin Genes in Hematologic Malignancies" Tumor Biol. suppl 1: 59-77, 1990.