



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN
EN DERMATOLOGÍA**

**ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS DE LA
MICOSIS FUNGOIDE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL
GRADO DE ESPECIALISTA

EN DERMATOLOGÍA

PRESENTA:

ANA KAREN ROMERO GUZMÁN

DIRECTORES DE TESIS

DRA. MARÍA ANTONIETA DOMÍNGUEZ GÓMEZ

DRA. MARTHA ALEJANDRA MORALES SÁNCHEZ

DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

ÍNDICE

<i>INTRODUCCIÓN</i>	3
<i>MÉTODOS</i>	4
<i>RESULTADOS</i>	5
<i>DISCUSIÓN</i>	9
<i>CONCLUSIÓN</i>	13
<i>REFERENCIAS</i>	14
<i>ANEXOS</i>	16

ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MICOSIS FUNGOIDE

INTRODUCCIÓN

La micosis Fungoide (MF) es el linfoma cutáneo de células T más frecuente con una incidencia en población general de 0.3 casos por 100,000 por año.¹ Su presentación en niños no es tan frecuente como en adultos, se estima que representa del 0.5 al 5% de todos los casos de MF y constituye el 65% de todos los linfomas cutáneos en población pediátrica.² Aunque su curso es indolente, existe un retraso en el diagnóstico, debido a la similitud que puede tener con dermatosis más frecuentes en este grupo de edad.³

Reportamos nuestra experiencia en pacientes pediátricos con MF, evaluando las variedades clínicas, la respuesta al tratamiento y los factores pronósticos asociados a una remisión completa.

MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo durante el periodo comprendido entre 2008 y 2020, se identificaron los casos con el diagnóstico de MF en población pediátrica (< 18 años) confirmados mediante biopsia del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”. Se identificaron 46 pacientes, de los cuales se recabaron variables demográficas (edad, sexo, fecha de inicio, fecha de diagnóstico definitivo); antecedentes médicos; de la exploración física morfología, topografía de las lesiones; tratamiento y respuesta al tratamiento. Se definió como respuesta completa a la resolución completa de la enfermedad, remisión parcial como una resolución del 50% o más de la enfermedad, enfermedad estable como una respuesta menor al 50% sin evidencia de progresión de la enfermedad; enfermedad progresiva como un incremento mayor al 25% de la enfermedad con respecto al basal, desarrollo de nuevas lesiones o incremento en el estadio de la enfermedad y recaída como recurrencia de la enfermedad después de una remisión completa.⁴

La evolución y respuesta al tratamiento se evaluó de acuerdo a lo reportado en el expediente clínico y el control iconográfico en visitas de seguimiento.

El análisis estadístico descriptivo y comparativo se realizó usando el programa IBM SPSS versión 2019. Para analizar tasas de supervivencia se empleó el método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Se encontraron los datos de 46 pacientes pediátricos con el diagnóstico de Micosis Fungoide (MF), la tabla 1 resume las características generales de los pacientes. De los 46 pacientes, 26 (56.5%) eran del sexo masculino y 20 (43.5%) del sexo femenino, con una relación hombre-mujer de 1.3:1. La mediana de edad fue de 12.5 años con un rango de 5 a 18 años. Los fototipos cutáneos de Fitzpatrick más frecuentes en los pacientes, fueron por orden de frecuencia: fototipo IV (50%), fototipo III (34.8%) y fototipo V (15.2%). La mediana del tiempo de evolución previo al diagnóstico fue de 24 meses (rango IQ 12-48 meses).

Estadio, variedad y topografía al diagnóstico

La mayoría de los pacientes tenían un estadio clínico IB, a excepción de uno con estadio clínico IA. Con respecto a la variedad de MF, la más frecuente fue la hipopigmentada en 56.5% de los pacientes, seguida de la clásica en 17.3% y la hiperpigmentada en 10.9% de los pacientes. Las variedades con una frecuencia menor al 10% fueron la papular, polimorfa, foliculotrópica y de pliegues. La mediana de la superficie corporal afectada (SCA) fue de 54.5% con un rango de 3-90%.

Los sitios con mayor afección fueron las extremidades superiores (91.3%), el tronco (89.1%) y las extremidades inferiores (84.8%); mientras que el cuello y la cabeza, se afectaron en menor frecuencia en un 37% y 30.4%, respectivamente.

Tratamiento

Previo al diagnóstico en nuestro centro, el 28.3% de los pacientes recibió tratamiento tópico con esteroides o inhibidores de calcineurina. De siete pacientes que contaban ya con el diagnóstico de MF, 3 pacientes recibieron tratamiento con inmunosupresores sistémicos, 2 fueron tratados con PUVA, uno con UVB-BE y una paciente recibió quimioterapia más baño de electrones.

Para evaluar la respuesta al tratamiento, se tomaron en cuenta los datos de 41 pacientes, ya que el 10.9% (N=5) de los pacientes dejó de acudir a citas de seguimiento para recibir tratamiento. Cuatro pacientes (9.7%) presentaron una SCA menor al 20% y por lo tanto, recibieron tratamiento tópico con esteroides de mediana-alta potencia, inhibidores de calcineurina y/o retinoides. Los pacientes con una SCA mayor al 20% fueron tratados con fototerapia: 19.5%(N=8) con PUVA, 26.8%(N=11) con PUVA SOL, 39% (N=16) recibieron terapia combinada de PUVA más PUVA SOL y el 5%(N=2) recibió UVB-BE.

El 34.1% (N=14) de los pacientes tuvo una respuesta completa al tratamiento empleado y el 65.9% (N=27) presentó una respuesta parcial. De los pacientes que obtuvieron una respuesta completa, 5 recibieron PUVA, 3 PUVA más PUVA SOL, 3 PUVA SOL, 2 UVB-BE y sólo un paciente recibió tratamiento tópico.

El 38.4% (n=5) de los pacientes con respuesta completa al tratamiento, presentó recaída y todos ellos habían recibido tratamiento con PUVA en monoterapia o en combinación con PUVASOL. La recaída se presentó en un promedio de 29.4 meses con un rango de 12 a 60 meses. El tratamiento de la recaída en 3 pacientes fue con PUVASOL, uno con esteroide tópico de mediana potencia y otro con PUVA.

Tratamiento con PUVA

El 58.5% (n=24) de los pacientes recibió tratamiento con PUVA, con un total de 36 sesiones promedio (IQ 25-38) y una dosis total acumulada promedio de 88.8 J (IQ 58.25-94.6). De estos pacientes, 8 (33.3%) tuvieron una respuesta completa y 16 (66.6%) una respuesta parcial.

Resolución completa

Se analizó el tiempo para la resolución completa de la enfermedad. La mitad de los pacientes tardaron 52 meses para que se quitara la enfermedad con un IC al 95% de 31.3 a 73.2 meses. El promedio de meses para que resolvieran las lesiones por completo en el sexo femenino fue de 32.8 meses (IC 95% 18.7-46.9 meses) y en el sexo masculino de 79.9 meses (IC 95% 45.8-113.9 meses) con una $p= 0.037$.

En el análisis bivariado se observó que las variables de sexo, variedad, fototipo y tipo de tratamiento, salieron estadísticamente significativas para la remisión completa (Figura 2), sin embargo al realizarse el análisis por cox, la única variable

con una tendencia estadísticamente significativa fue la de sexo con una $p= 0.052$. Otras variables analizadas para la supervivencia que no mostraron diferencias significativas fueron grupo de edad, superficie corporal afectada y topografía.

Seguimiento

La mediana de seguimiento fue de 31 meses (rango 2-120 meses, IQ 14-52) con una supervivencia global del 100%. Ningún paciente tuvo progresión de la enfermedad. Actualmente el 29.2% (N=12) de los pacientes continua en tratamiento.

DISCUSIÓN

Existen pocos estudios que describen la MF en población pediátrica y que evalúan la respuesta al tratamiento. Debido a la baja frecuencia de la enfermedad, los pacientes incluidos en dichos estudios son limitados. Hasta el momento la serie más grande de pacientes es la de Hodak y cols (Israel) con 50 pacientes.⁵ Nuestra serie de casos representa una de las más grandes a nivel mundial con 46 pacientes y la primera de Latinoamérica.

Nuestro objetivo principal fue evaluar la respuesta al tratamiento y determinar qué factores se asocian a una respuesta completa. Con respecto a las características generales, el promedio de edad de nuestros pacientes fue de 12.5 años, discretamente mayor al promedio de edad de los otros estudios publicados (10 años).⁶ La relación hombre:mujer está en concordancia con la mayoría de los estudios previos, en los que se señala un predominio del sexo masculino.⁷

En los pacientes pediátricos, lo más frecuente es que la MF se presente como manchas hipopigmentadas en áreas no fotoexpuestas.⁸ La variedad más frecuente en nuestra casuística fue la MF hipopigmentada en 57%, similar a los otros estudios⁹, seguida de la clásica y en tercer lugar la hiperpigmentada. Afortunadamente, la mayoría de los niños con MF se diagnostican en estadios tempranos IA, IB o IIB.¹⁰ El estadio clínico más frecuente en este estudio fue el IB.

El tratamiento de la MF en niños no está bien establecido, algunas de las opciones incluyen fototerapia, esteroides tópicos, inhibidores de calcineurina, entre otros.¹¹ En una revisión de la literatura, se encontró que la fototerapia fue el tratamiento más empleado.⁶ De 248 pacientes incluidos en los 9 estudios analizados, el 68% recibió UVB-BE, a diferencia de nuestra serie en la que PUVA fue la modalidad más frecuente en 58%.

En un estudio en el que se documentó el seguimiento de pacientes pediátricos con MF en tratamiento con PUVA o UVB, se encontró que los pacientes que recibieron PUVA tuvieron menor recurrencia. El 50% de los pacientes tratados con PUVA requirió un segundo ciclo después de 45.5 meses vs un 58% de los pacientes tratados con UVB-BE que requirió un segundo ciclo después de 4 meses.¹² En nuestro estudio, el 21% de los pacientes que recibió PUVA presentó recaída con un promedio de 25.6 meses (12-60 meses) libre de la enfermedad. El promedio de la remisión clínica de nuestro estudio se asemeja a lo reportado por Brazzelli y cols, 30 meses (9-72 meses) con el tratamiento de PUVA.¹³

En la literatura, sólo existen 2 estudios que analizan el tiempo para alcanzar la remisión completa y ambos son de Singapur. El estudio de Tan y cols incluyó 9 pacientes, de los cuales el 56% recibió tratamiento con PUVA y el 22% UVB-BE. La respuesta completa se presentó en el 60% de los pacientes tratados con PUVA y con UVB-BE el 50% presentó respuesta completa. El número de sesiones promedio para la remisión con PUVA fue de 15 (11-20 sesiones) y con UVB-BE 72 sesiones (promedio de 7 meses).⁸ Mientras que el estudio de Heng y cols, con un total de 46

pacientes (similar a nuestra corte), el 47% de los pacientes recibió UVB-BE y sólo el 7% recibió tratamiento con PUVA. De los pacientes tratados con UVB-BE, la mitad presentó una respuesta completa en un promedio de 9 +- 9.2 meses con 29.5 sesiones. De los pacientes con PUVA, ninguno tuvo remisión completa. De este estudio llama la atención que el 64% de los pacientes alcanzó la remisión completa en un periodo de 3 años.⁹ Con respecto a estos estudios, nuestros pacientes tardaron más tiempo en lograr la remisión completa, sin embargo existen diferencias importantes. En el estudio de Heng y cols, el 90% de sus pacientes tenían la variedad hipopigmentada y la mayoría recibió tratamiento con UVB-BE y ninguno tuvo remisión completa con PUVA, a diferencia de nuestra cohorte en la que el 33% de los pacientes logró una remisión completa con PUVA. De igual manera, el estudio de Tan, incluyó un 90% de pacientes con la variedad hipopigmentada y a pesar de que su tasa de respuesta completa fue mayor a la nuestra (60%), la recaída se presentó en un mayor porcentaje de pacientes (40% vs 33%) y en un menor tiempo 6-24 meses, a diferencia de nuestro estudio en el cual el tiempo promedio para la recaída fue de 29.4 meses (12-60 meses).

Hasta el momento no existen estudios de pacientes con MF en población pediátrica que determinen los factores pronósticos para una respuesta completa con los diferentes tratamientos. Como hallazgo significativo, encontramos que el sexo femenino presenta una respuesta completa en menor tiempo comparado con el sexo masculino.

La principal limitación de nuestro estudio es el tamaño de muestra y que es retrospectivo, sin embargo, es una entidad rara especialmente en población pediátrica. Dentro de las fortalezas es que algunos de los pacientes que continúan en seguimiento, actualmente ya son adultos y este seguimiento no se puede hacer en todo el mundo. A diferencia de otros centros pediátricos, muy pocos atienden a pacientes a lo largo de la vida. Esta serie es la segunda en el mundo que reporta el tiempo para la remisión completa, la primera fue descrita por Tan y cols en el 2000 con una segunda reportada por Heng y cols en el 2014 de un centro dermatológico en Singapur.

CONCLUSIÓN

La micosis Fungoide en edad pediátrica, tiene una incidencia baja, la variedad más frecuente en nuestro centro fue la hipopigmentada. La fototerapia es el tratamiento más empleado. En este estudio la tercera parte de los pacientes tuvo una respuesta completa en un período de tiempo largo y el sexo femenino respondió adecuadamente en un menor tiempo comparado con el sexo masculino. Se necesitan más estudios que evalúen el tiempo de respuesta promedio y los factores asociados a una buena respuesta con la finalidad de crear un algoritmo terapéutico en este grupo de edad.

REFERENCIAS

1. Burg G, Dummer R, Kerl H. Classification of cutaneous lymphomas. *Dermatol Clin.* Apr 1994;12(2):213-7.
2. Agnarsson BA, Kadin ME. Peripheral T-cell lymphomas in children. *Semin Diagn Pathol.* Nov 1995;12(4):314-24.
3. Koch SE, Zackheim HS, Williams ML, Fletcher V, LeBoit PE. Mycosis fungoides beginning in childhood and adolescence. *J Am Acad Dermatol.* Oct 1987;17(4):563-70. doi:10.1016/s0190-9622(87)70238-2
4. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary 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.* Jun 20 2011;29(18):2598-607. doi:10.1200/JCO.2010.32.0630
5. Hodak E, Amitay-Laish I, Feinmesser M, et al. Juvenile mycosis fungoides: cutaneous T-cell lymphoma with frequent follicular involvement. *J Am Acad Dermatol.* Jun 2014;70(6):993-1001. doi:10.1016/j.jaad.2013.12.029
6. Wu JH, Cohen BA, Sweren RJ. Mycosis fungoides in pediatric patients: Clinical features, diagnostic challenges, and advances in therapeutic management. *Pediatr Dermatol.* Jan 2020;37(1):18-28. doi:10.1111/pde.14026
7. Jung JM, Lim DJ, Won CH, Chang SE, Lee MW, Lee WJ. Mycosis Fungoides in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Dermatol.* 04 01 2021;157(4):431-438. doi:10.1001/jamadermatol.2021.0083

8. Tan E, Tay YK, Giam YC. Profile and outcome of childhood mycosis fungoides in Singapore. *Pediatr Dermatol*. 2000 Sep-Oct 2000;17(5):352-6. doi:10.1046/j.1525-1470.2000.017005352.x
9. Heng YK, Koh MJ, Giam YC, Tang MB, Chong WS, Tan SH. Pediatric mycosis fungoides in Singapore: a series of 46 children. *Pediatr Dermatol*. 2014 Jul-Aug 2014;31(4):477-82. doi:10.1111/pde.12352
10. Virmani P, Levin L, Myskowski PL, et al. Clinical Outcome and Prognosis of Young Patients with Mycosis Fungoides. *Pediatr Dermatol*. Sep 2017;34(5):547-553. doi:10.1111/pde.13226
11. Pope E, Weitzman S, Ngan B, et al. Mycosis fungoides in the pediatric population: report from an international Childhood Registry of Cutaneous Lymphoma. *J Cutan Med Surg*. 2010 Jan-Feb 2010;14(1):1-6. doi:10.2310/7750.2009.08091
12. Laws PM, Shear NH, Pope E. Childhood mycosis fungoides: experience of 28 patients and response to phototherapy. *Pediatr Dermatol*. 2014 Jul-Aug 2014;31(4):459-64. doi:10.1111/pde.12338
13. Brazzelli V, Bernacca C, Segal A, et al. Photo-photochemotherapy in Juvenile-onset Mycosis Fungoides: A Retrospective Study on 9 Patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 01 2019;41(1):34-37. doi:10.1097/MPH.0000000000001277

ANEXOS

Tabla 1. Características generales de los pacientes

Género, n (%)	
Masculino	26 (56.5)
Femenino	20 (43.5)
Edad mediana, años (rango)	12.5 (5-18)
Fototipo, n (%)	
III	16 (34.8)
IV	23 (50)
V	7 (15.2)
Estadio, n (%)	
IA	26 (56.5)
IB	20 (43.5)
Duración de la enfermedad mediana, previo al diagnóstico meses (rango)	24 (1-120)
Variedades clínicas, n(%)	
MF hipopigmentada	26(56.5)
MF clásica	8 (17.3)
MF hiperpigmentada	5 (10.9)
Otras	7 (15.3)
Superficie corporal afectada (%) mediana (rango)	54.5 (3-90)

Figura 1. Presentación clínica de la MF en un paciente adolescente con la variedad hipopigmentada.



Figura 2. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para la resolución completa (meses) de acuerdo a las variables de (a) sexo, (b) variedad clínica, (c) fototipo de Fitzpatrick y (d) tipo de tratamiento.

