

11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN**

**MICOSIS FUNGOIDE Y SÍNDROME DE SÉZAR. EXPERIENCIA EN LOS  
ÚLTIMOS 25 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**TESIS DE POSGRADO**

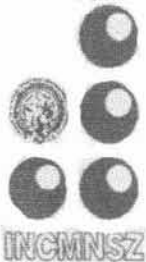
**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
PRESENTA:**

**JOSÉ FABIÁN HERNÁNDEZ DÍAZ**

**TUTOR:  
DR. ANDRÉS CATZÍN KUHLMANN**

**MÉXICO D.F.**

**OCTUBRE 2005**



0350887



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



**INCMNSZ**  
 INSTITUTO NACIONAL  
 DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
 "DR. SALVADOR ZUBIRAN"  
**DIRECCION DE ENSEÑANZA**  
 México, D.F.

  
 DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ  
 DIRECTOR DE ENSEÑANZA INCMNSZ

  
 SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
 FACULTAD DE MEDICINA  
 U.N.A.M.

  
 DR. ANDRÉS CATZÍN KUHLMANN  
 TUTOR

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: José Fabián Hernández

Dr. G  
 FECHA: 17-OCT-05

FIRMA: 

  
 DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO.  
 PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
 DE MEDICINA INTERNA.  
 SUBDIRECTOR DE SERVICIOS MÉDICOS.

## DEDICATORIAS

A mis padres Gildardo e Imelda por el apoyo incondicional, cariño y dedicación brindados en los momentos difíciles.....

A mis hermanos Gabriel y Arturo por ser ejemplos de unión, entereza y apoyarme siempre en este largo camino.....

A mis profesores y médicos del INCMNSZ por compartir sus conocimientos.

## ÍNDICE

---

Índice.....	4
Introducción.....	5
Objetivo general y justificación.....	22
Material y Métodos.....	23
Resultados.....	23
Discusión.....	24
Bibliografía.....	31

## INTRODUCCIÓN.

Los linfomas cutáneos son un grupo heterogéneo de neoplasias de células T, B y NK (Natural Killer) que afectan la piel, ya sea de manera primaria o secundaria. Los linfomas cutáneos primarios son aquellos en los que al diagnosticarse solamente existe compromiso de la piel; son el segundo grupo más frecuente de linfomas no Hodgkin de origen extraganglionar después de los del tubo digestivo con una incidencia anual de 0.5 a 1 / 100,000 habitantes. En particular, los linfomas cutáneos de células T son el tipo más frecuente en la piel ya que representan más del 70% de todos los casos de linfomas descritos, cuyas presentaciones clínicas más comunes son la MF (MF) y su variante leucémica conocida como SÍNDROME DE SÉZARY (SS) (2).

La MF comprende una neoplasia de células T maduras, de tipo colaborador cuyas manifestaciones iniciales son preferente o exclusivamente cutáneas; representa la forma más común de los linfomas cutáneos de células T y a la vez, el que presenta mayores dificultades diagnósticas, porque aunque existe una manifestación clínico-patológica denominada clásica relativamente fácil de diagnosticar, en sus fases iniciales remeda una gran variedad de procesos cuya presentación y aspecto pueden simular un gran número de lesiones no neoplásicas (13, 14). Mientras la MF se caracteriza generalmente por un comportamiento más indolente, el SS es una variante distinta con presentación clínica inicial más agresiva y sistémica. El SS es considerado una variante eritrodérmica leucémica de la MF y los pacientes se presentan con eritrodermia generalizada, adenomegalias y células T atípicas periféricas en sangre periférica (células de Sézary). Los pacientes se pueden presentar con todos los componentes del síndrome o inicialmente solo uno (12, 16).

## EPIDEMIOLOGÍA.

La MF y el SS son los linfomas cutáneos primarios de células T más frecuentes. En los últimos años ha habido un incremento de la incidencia de estas enfermedades; en los Estados Unidos aumentó de 0.2 casos por 100, 000 habitantes en 1973 a 0.4 casos por 100, 000 en 1984; esto quiere decir que cada año se diagnostican 1000 nuevos casos (12, 17). Aunque los datos generales conservan la cifra de 4 / 1 000000 de habitantes el número de casos tiende a incrementarse con la edad, al igual que la incidencia de los linfomas no Hodgkin en general (1, 7).

La MF/SS es una enfermedad de adultos con una edad promedio al momento del diagnóstico de 50 años, sin embargo existen reportes de pacientes de menos de 30 años de edad. Actualmente se reconoce que la MF (incluyendo SS) se puede presentar en niños y adolescentes. La MF/SS ocurre en todos los grupos raciales, con menos frecuencia en personas de origen asiático. Los individuos de raza negra desarrollan 2.2 veces más MF/SS que los de raza blanca en todos los grupos de edad, siendo más común en afro-americanos, mientras que en el sexo masculino se afectan 2 veces más que el sexo femenino (5,7, 10).

## CLASIFICACIÓN

En los últimos años se han propuesto varias clasificaciones para los linfomas cutáneos y aún a estas alturas permanece controversial y continúa siendo un desafío para el dermatólogo e histopatólogo. La nomenclatura ha cambiado en las últimas décadas reflejo de los cambios que se han suscitado en el aspecto inmunológico y de patogénesis de los linfomas en general.

La clasificación REAL (Revised European American Classification for Lymphoid Neoplasms) y la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que reconocen variables morfológicas, inmunológicas y clínicas dentro de la presentación del linfoma, han considerado a los linfomas cutáneos como una expresión más de los linfomas sistémicos en piel, sin embargo, no han reconocido las numerosas variantes clínico-patológicas de los linfomas cutáneos y por

ende han sobresimplificado un espectro de condiciones que escapan a estas clasificaciones. La consecuencia de esto ha originado una confusión en los esquemas terapéuticos y la imposibilidad casuística por esta conceptualización simplista. La clasificación más reciente de linfomas cutáneos primarios ha sido propuesta por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC por sus siglas en inglés), la cual está diseñada sólo para el grupo de linfomas cutáneos. Esta clasificación considera variables clínicas, morfológicas y con exclusión de los linfomas cutáneos secundarios, introduce criterios de conducción biológica y los divide según su comportamiento en indolentes, intermedios y agresivos, además de dar un punto de partida para evaluar en forma homogénea los tratamientos y pronósticos de los linfomas cutáneos primarios (2, 9).

La **tabla 1** compara la clasificación de la EORTC y de la OMS. La principal diferencia en ambas clasificaciones es que la EORTC agrupa a los linfomas cutáneos T de células grandes CD 30- y al linfoma cutáneo de células T pleomórficas pequeñas o intermedias, mientras que la clasificación de la OMS las agrupa bajo el epígrafe de linfomas periféricos de células T sin especificar.

**Tabla 1.** Comparación de las clasificaciones de los linfomas primarios cutáneos de células T según la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) con la frecuencia aproximada en que se presentan y su pronóstico a cinco años.

EORTC	OMS	FRECUENCIA (%)	PRONÓSTICO (%)
<b>INDOLENTE</b>	<b>INDOLENTE</b>		
<i>MF</i>	<i>MF</i>	<b>44</b>	<b>87</b>
<i>Micosis fungoide asociada a</i>	<i>Micosis fungoide Asociada a</i>		
• <i>Mucinosis folicular</i>	• <i>Mucinosis folicular</i>		
• <i>Reticulosis pagetoide</i>	• <i>Reticulosis pagetoide</i>	<b>&lt;1</b>	<b>100</b>
<i>Linfoma cutáneo de células grandes CD30 +</i>	<i>Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes</i>	<b>9</b>	<b>90</b>
<i>Papulosis linfomatoide</i>	<i>Papulosis linfomatoide</i>	<b>11</b>	<b>100</b>
<b>AGRESIVOS</b>	<b>AGRESIVOS</b>		
<i>SS</i>	<i>SS</i>	<b>2</b>	<b>11</b>
<i>Linfoma cutáneo de células grandes CD30-</i>	<i>Linfoma de células T periférico-no específico</i>	<b>5</b>	<b>15</b>
<b>PROVISIONAL</b>	<b>PROVISIONAL</b>		
<i>Piel laxa granulomatosa</i>	<i>Piel laxa granulomatosa</i>	<b>&lt;1</b>	<b>-</b>
<i>Linfoma cutáneo de células T pequeñas-medianas pleomórfico</i>	<i>Linfoma de células T periférico-no específico</i>	<b>3</b>	<b>62</b>
<i>Linfoma de células T subcutáneo paniculítico</i>	<i>Linfoma de células T subcutáneo tipo paniculítico</i>		

## ETIOLOGÍA.

La etiología de la MF/SS aún permanece desconocida aunque varios factores se han relacionado con el inicio de la enfermedad. Se ha sugerido el papel de una estimulación antigénica crónica de los linfocitos T colaboradores o CD4+ y una alteración en la respuesta inmune mediada por células de Langerhans en el desarrollo de la MF. El rol de ciertos agentes químicos, virales y colonización bacteriana de la piel se han investigado también sin definir a ciencia cierta qué papel juegan en la etiología de esta enfermedad.

El virus linfotrópico de células T humano tipo I (HTLV-1), de la familia de los retrovirus y causa del linfoma/leucemia de células T del adulto ha sido evaluado por muchos investigadores como un posible factor etiológico. Poesz y cols. fueron los primeros en aislar dicho virus en un paciente con MF, sin embargo, anticuerpos contra el HTLV-1/II se encuentran raramente en pacientes con MF/SS. Otros hallazgos han sido que en más del 30% de los pacientes con MF y con SS se han detectado virus de Epstein-Barr, especialmente en los queratinocitos. Recientemente se ha mencionado que la seropositividad para citomegalovirus está asociada significativamente con MF y SS aún en las etapas tempranas y que los anticuerpos son más altos en pacientes que en controles sanos (3).

La colonización bacteriana de la piel también se ha propuesto como una causa de la MF/SS. Jackow y cols. evaluaron 42 pacientes con MF o SS y un 76% presentaron cultivos positivos para estafilococos tanto en sangre o en la piel. Más del 30% de pacientes con MF pueden tener una exacerbación de su enfermedad asociada con una infección por estafilococo dorado e incluso pueden mejorar con el tratamiento antibiótico específico, sin embargo se cuestiona si la presencia de dicha bacteria tiene un origen primario o secundario.

También se ha investigado en relación con qué ocurre con las moléculas de adhesión implicadas en el epidermotropismo de la MF/SS, así como los diferentes patrones de citocinas. Los estudios han reportado que las cantidades del receptor soluble de interleucina-2 (IL-2) en SS son más altos que en otras dermatosis inflamatorias de células T y que los valores correlacionan directamente con la evolución clínica de la enfermedad. Otros investigadores han demostrado niveles elevados de IL-4, IL-6, IL-7 y bajos niveles de interferón gama después de la estimulación con fitohemaglutinina en sangre periférica comparados con los controles. Otros factores etiológicos implicados son los análisis citogenéticos de pacientes con MF/SS que han reportado principalmente en SS anomalías de los cromosomas 1, 2, 6, 9, 11, 13, 14, y 17. Se han reportado también casos de MF/SS en familias y una asociación con los antígenos de histocompatibilidad AW31, AW32, B8, BW35 Y DR5, sin embargo, una predisposición genética o un defecto hereditario no ha sido demostrado hasta el momento (7).

Se han postulado también factores ocupacionales en el desarrollo de la MF. Se menciona una gran variedad de agentes incluyendo metales y sus sales (cromo, mercurio), hidrocarburos halogenados y aromáticos, plásticos y alérgenos (plantas, cosméticos) sin embargo un estudio grande de casos y controles no encontró evidencia (1,5,9,10,12,16,17).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTORIA NATURAL.

La MF ocurre con una mayor incidencia entre la 6ª y 7ª década de la vida, pero puede presentarse en la adolescencia e incluso en la infancia.

Alibert fue el primero en reportar un caso de MF en 1806 y Bazin en 1870 definió los 3 estadios clínicos clásicos; parche, placa y tumor. Posteriormente Vidal y Broca describieron una manifestación particular original expresada como tumor d' emblee para hacer referencia a la patología que cursaban con lesiones cutáneas extensas de novo sin lesiones preexistentes. En 1892 Hallopeau y Besnier definen la variante de MF con eritrodermia generalizada hasta que en 1938 Sézary describe el síndrome que lleva su nombre (1).

La MF se caracteriza por una evolución indolente en años cuya evolución clínica sigue habitualmente el desarrollo progresivo de 3 fases; pequeñas placas o parches, placas infiltradas, tumores y finalmente involucro visceral o ganglionar. Histológicamente refleja el inicio de la enfermedad en la epidermis y la dermis superficial (fases iniciales) para progresar con afectación en profundidad, de la dermis reticular y eventualmente del tejido celular subcutáneo



(fase tumoral). La duración promedio en hacerse el diagnóstico de MF desde el inicio de los síntomas en piel es de 6 años aproximadamente (13, 17).

**ESTADIO DE ERITEMA O PARCHES.** Esta primera fase dura varios años e incluso décadas. Se caracteriza por una o varias lesiones maculares rojizas o rosadas, de tamaño variado y raramente bien definidas, ligeramente descamativas, pruriginosas, que se localizan preferentemente en la mitad inferior del tronco, los glúteos, de abdomen, la parte proximal de los muslos, la cara interna de brazos, de región periaxilar y el área submamaria tomando áreas de la piel que usualmente no están expuestas a la luz solar (1, 13). Al menos alguna de las lesiones alcanza un tamaño notable y no es raro que sobrepasen los 10 cm. En ocasiones muestran un curso intermitente, con lesiones que aparecen y desaparecen, lo que dificulta su diferenciación con el eccema. Esta etapa plantea problemas diagnósticos en muchos casos, no solo desde el punto de vista clínico, sino también histopatológico, porque semejan dermatosis inflamatorias benignas como la parapsoriasis, infecciones micóticas superficiales, fotodermatitis, reacción secundaria a fármacos, psoriasis, etc (15). Algunos de estos pacientes con estas dermatosis no específicas, en realidad nunca progresan a un diagnóstico definitivo de MF y sus dermatosis pueden resolverse sin un tratamiento específico u ocasionalmente después de un tratamiento con esteroides tópicos. Una proporción desconocida de pacientes evolucionará hacia etapas más avanzadas de la enfermedad.

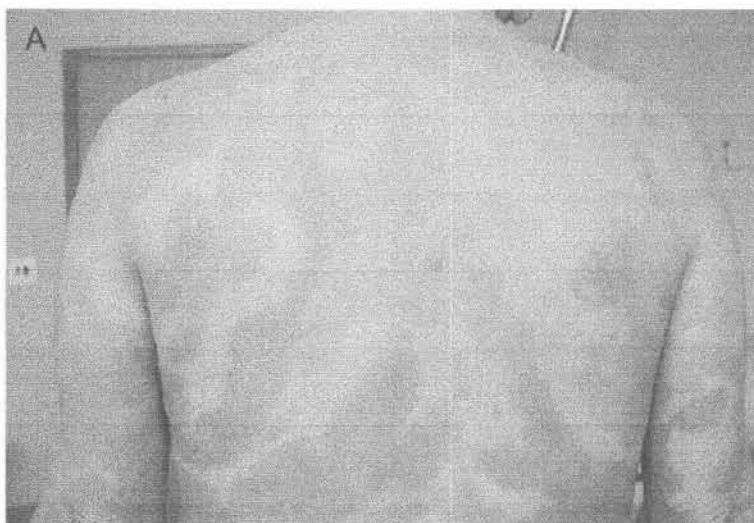


Figura 1. Fase eritematosa de la MF (9).

**ESTADIO DE PLACAS INFILTRADAS.** El estadio de placa puede originarse en lesiones eritematosas previas, o surgir una placa como inicio de la enfermedad. Generalmente son placas induradas de coloración variable (desde color rosa hasta pardusca), bien delimitadas, infiltradas por el borde. En otras partes las placas se hacen más gruesas en su conjunto. En realidad el grado de infiltración no solo varía de una lesión a otra, sino también puede variar en una misma lesión, por ello algunas lesiones pueden tener aspecto serpiginoso. Estas lesiones pueden localizarse en cualquier parte, son también muy pruriginosas y suelen tener una distribución asimétrica y predominar en glúteos, tórax anterior y posterior, así como axilas e ingles (3). En algunos individuos hay un involucro prominente en palmas y plantas con hiperqueratosis y fisuras en la piel. Las biopsias en este momento son diagnósticas ya de un linfoma cutáneo.

Si la enfermedad en este punto no es tratada, progresa de las placas infiltradas al desarrollo de una fase tumoral o eritrodérmica.



Figura 2.-Fase de placas infiltradas (9).

**ESTADIO TUMORAL.** El tercer estadio se caracteriza por lesiones tumorales en piel sana, sobre lesiones no infiltradas o sobre placas infiltradas. Las lesiones suelen tener una base ancha, son redondeadas o hemisféricas y de tamaño variable. Existen casos más raros en los que se observan grandes placas tumorales. Las lesiones aparecen en cualquier parte del cuerpo, aunque se detectan con preferencia en la cara, espalda y en pliegues cutáneos. Una vez que aparecen los tumores tienden a diseminarse y a ulcerarse, con el riesgo de infecciones secundarias y una causa común de morbilidad en estos pacientes. Cerca del 50% de las muertes en estos pacientes son causadas por sepsis secundaria a *Pseudomona Aeuruginosa* y estafilococo dorado (15). Si se compara esta etapa con los dos estadios precedentes el prurito es generalmente menos intenso, no es usual que ocurran remisiones espontáneas o completas inducidas y se relaciona con un mal pronóstico (1).

En ocasiones, la enfermedad comienza con el desarrollo de las lesiones tumorales sin pasar por las etapas previas de parche y placa. Es conocida clásicamente como la forma "d'emblée" de MF y se presenta en el 10% de los pacientes. Aunque recientemente se ha planteado que podría corresponder en realidad a un linfoma pleomórfico de células T y no a una variante de MF (13).



**Figura 3.-Etapa tumoral de la MF (10).**

Aunque algunos pacientes en la fase premicótica o de parche nunca muestran progresión a otras lesiones durante su vida, varios progresarán eventualmente a las fases más avanzadas de la enfermedad. Es muy común que los pacientes presenten lesiones en varios estadios de la enfermedad simultáneamente. La rapidez de la progresión de parches a placas y tumores es variable e impredecible (17).

El espectro clínico de la MF es amplísimo y con el tiempo se han reconocido otras formas diferentes de la "clásica" tales como la folicular, siringotrópica, bulosa, granulomatosa, poiquilodérmica, pustular, palmoplantar, eritrodérmica, etc.

Cabe mencionar que en cualquier momento de la evolución de la MF se puede presentar un cuadro de **eritrodermia**. El eritema puede estar acompañado de una piel liquenificada y atrófica, así como placas o tumores. Estos pacientes están muy sintomáticos, con prurito y casi siempre asociado a la presencia de adenopatías por la afectación de la piel tan difusa que presentan. Rara vez algunos pacientes presentan en sangre periférica un gran número de células neoplásicas circulantes ( $> 1000 / \text{mm}^3$ ) desarrollando lo que se conoce como SS que se presenta de manera inicial en un 3-5 % de pacientes con MF. En este punto hay que detenernos para hacer la diferenciación con la MF en su variante eritrodérmica; la cual implica que la eritrodermia se desarrolla de manera secundaria en un paciente con manifestaciones clásicas de MF y que carece de los hallazgos típicos en sangre del SS (tiene  $<$  del 5% de células de Sézary) y a menudo menos adenopatías periféricas (14).

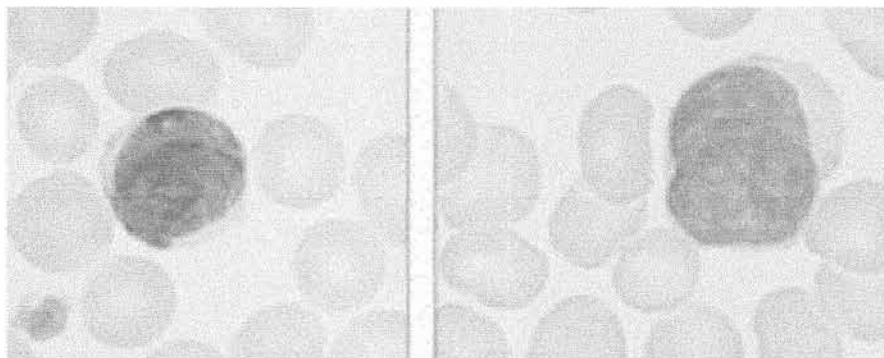
En la actualidad el SS se define por la triada de eritrodermia pruriginosa que involucra más del 80% de la superficie corporal, adenopatías generalizadas y presencia de células linfoides atípicas neoplásicas circulantes en sangre periférica (células de Sézary) de más del 5%

de la cuenta total de linfocitos. Otros criterios hematológicos usados en la definición del SS incluyen una cuenta total de células de Sézary  $> 1000 / \text{mm}^3$  y una razón de CD4/CD8 de 10 o más. La piel está edematosa, hay hiperqueratosis palmoplantar, hepatoesplenomegalia, alopecia y distrofia ungueal. La eritrodermia, la linfadenopatía y los hallazgos hematológicos en el SS se desarrollan de novo en un intervalo corto de tiempo o pueden estar precedidos por una "dermatitis pruriginosa" no específica. Muy rara vez ocurre que el SS esté precedido por una MF y la Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos propone que a tales pacientes se les llame como SS precedido por MF para distinguirlos de la presentación clásica de SS (14).

El SS es de alta agresividad con una supervivencia estimada a cinco años de solo 11% y una vez que existe afectación ganglionar puede afectarse cualquier órgano, pero característicamente la afectación a médula ósea suele ser un evento tardío.

Las células de Sézary están presentes en 25% de los pacientes con MF en fase tumoral, 10% de aquellos con parches o placas y en la mayoría de los pacientes con eritrodermia. Se ha visto que el tamaño de la célula de Sézary es importante en el pronóstico. El involucro visceral es más común entonces en los estadios finales de la enfermedad y los ganglios linfáticos son el sitio más frecuente de afectación extracutánea. La aparición de lesiones metastásicas también ocurre en el aparato respiratorio; pueden aparecer como adenopatías hiliares, mediastinales, nódulos pulmonares o derrame pleural (17). El 22% de los pacientes tiene como sitio inicial de la diseminación a la orofaringe y otras áreas contiguas. La propagación de la enfermedad incluye aparato gastrointestinal, genitourinario y corazón.

**Figura 4. Células de Sézary en frotis de sangre periférica (8).**



Ocasionalmente la MF/SS puede transformarse en un linfoma de células grandes, más agresivo y de peor pronóstico.

En general la MF se trata de un linfoma de buen pronóstico en estadios tempranos, con un riesgo de progresión de 10% a 10 años. En la etapa de tumor el riesgo de progresión aumenta a 60%. Afortunadamente los estadios con mayor número de pacientes muestran casi 90% de pacientes con compromiso cutáneo en placas y sin tumores. La supervivencia global de la MF se estima alrededor de 90%. En cambio si los pacientes se presentan con tumores o en fase eritrodérmica la supervivencia disminuye a 40%.

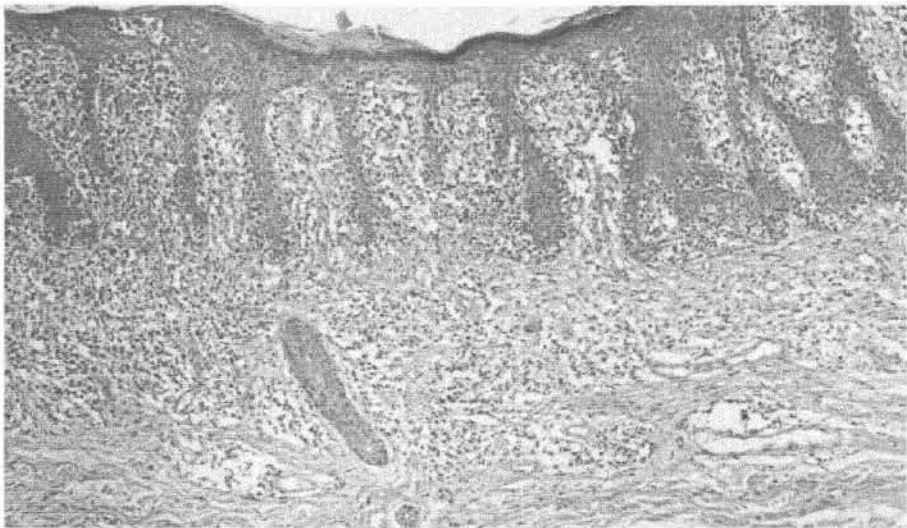
## **DIAGNÓSTICO.**

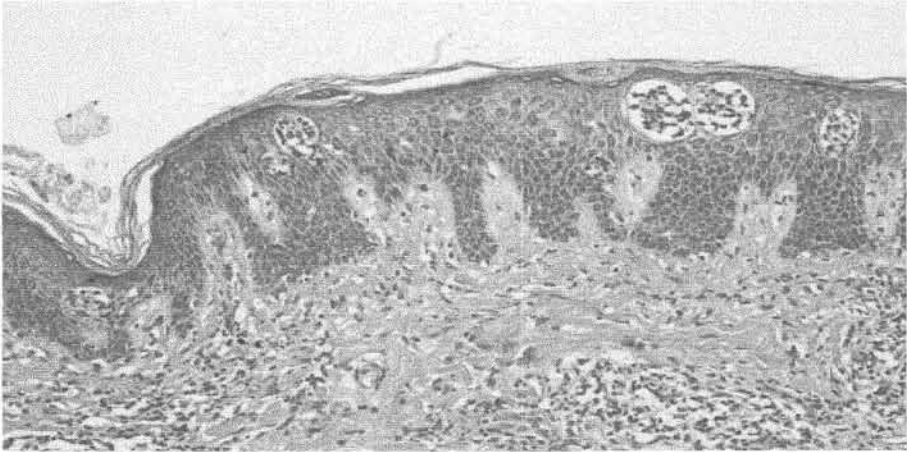
El diagnóstico de MF debe ser sospechado clínicamente en todo paciente que presenta una dermatitis crónica no específica, cambios de poiquilodermia o una eritrodermia generalizada aunado a la confirmación por biopsia de piel. Múltiples biopsias (principalmente elípticas más que el punch clásico) pueden requerirse y deben ser revisadas por un patólogo experimentado. Los hallazgos histopatológicos son similares en la MF y en el SS y han sido establecidos por el Grupo Internacional para el estudio de los Linfomas (17). En la fase de

parche las claves diagnósticas se basan más en la arquitectura de la lesión que en las características citológicas, ya que la atipia de las células linfoides suele ser mínima y difícil de apreciar. El aspecto histológico habitual es de un infiltrado linfoide que no muestra una densidad celular alta, afecta epidermis y dermis papilar. La primera suele mostrar hiperplasia psoriasiforme y en la dermis hay un grado de fibrosis que debe llamar nuestra atención. Los linfocitos se disponen a lo largo de la unión dermo-epidérmica de un modo análogo a una dermatitis de interfase, aunque el cambio vacuolar es prácticamente inexistente. La extensión de células linfoides a epidermis no se acompaña de espongiosis. A pesar de que la atipia citológica no suele ser un dato llamativo, los núcleos de los linfocitos en la epidermis suelen tener mayor tamaño y ser más hiperclomáticos. En esta fase de la enfermedad los patrones tan variados de inflamación hacen en ocasiones difícil el diagnóstico de MF (13).

En la fase de placa se conservan las características de la etapa anterior, pero se acentúan de tal manera que debe permitir el diagnóstico de la lesión por criterios estrictamente histológicos. Hay infiltrado linfoide dérmico denso, dispuesto a modo de banda a lo largo de la epidermis, la cual muestra hiperplasia psoriasiforme. El **epidermotropismo** de las células linfoides tipo T es la característica más destacada y los acúmulos de linfocitos intraepidérmicos (microabscesos de Pautrier) son una característica habitual en este momento. Raramente los microabscesos de Pautrier se observan en los pacientes con SS. La atipia de las células linfoides puede apreciarse con facilidad y suelen verse diversas proporciones de células con aspecto inmunoblástico, células plasmáticas y eosinófilos entremezclados con células linfoides. En ocasiones el infiltrado de la dermis papilar comprende células mononucleares de varios tamaños con núcleos cerebriformes (células de Lutzner) e hiperclomáticos.

**Figura 5.- MF: imagen característica de una fase inicial con linfocitos dispuestos a lo largo de la unión dermoepidérmica (10).**

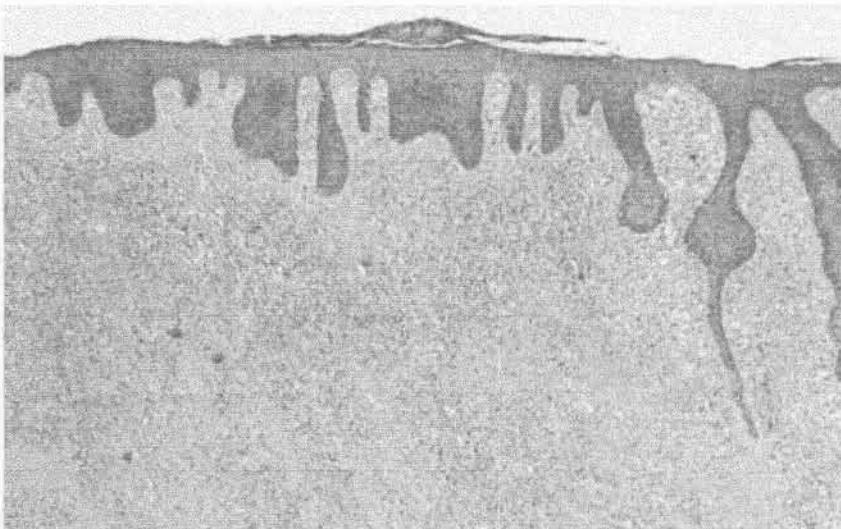




**Figura 6. MF en fase de placa: marcado epidermotropismo de células linfoides con los característicos acúmulos intraepidérmicos (microabscesos de Pautrier) (10).**

En la fase **tumoral** el epidermotropismo ya no es una característica llamativa del proceso y aumenta la cantidad de células atípicas como un denso infiltrado que ocupa la dermis papilar y reticular que puede desplazar o destruir los anexos cutáneos. Disminuyen las células inflamatorias y el epidermotropismo es menos evidente. Las células linfoides son de tamaño pequeño o intermedio con núcleos obviamente irregulares. Las células de aspecto atípico no deben de superar el 25% del infiltrado, en caso contrario habría que descartar la transformación en un linfoma de alto grado.

**Figura 7.- MF en fase de tumor (10).**



La biopsia cutánea en la fase eritodérmica es particularmente difícil ya que el epidermotropismo es escaso, con más mitosis y en el SS el estudio histológico puede ser similar a MF, aunque con un infiltrado más uniforme y sin epidermotropismo. Se identifican fundamentalmente acantosis, paraqueratosis, telangiectasias y espongiosis. Los ganglios linfáticos muestran un infiltrado uniforme de células de Sézary (1, 14).

Existen otras múltiples variedades histológicas de MF más o menos bien reconocidas: granulomatosa, folicular, siringotrópica-foliculotrópica, espongiótica, vesículo-bullosa, hipopigmentada y de tipo acantosis nigricans. Como puede deducirse de la gran cantidad de variedades el aspecto histológico puede apartarse significativamente de la descripción típica que hemos realizado con anterioridad (13, 15).

El estudio inmunofenotípico se usa también como información adicional a la biopsia para confirmar el diagnóstico. El perfil habitual de las células de MF es de un linfocito T y es el siguiente: CD2+, CD3+, CD4+, CD5, CD7 -, CD8-, CD30-, y CD45RO+. Rara vez pueden presentarse casos de CD4- y CD8+ o CD45RA+ que tienen un pronóstico más adverso. El marcador temprano de CD7 es positivo solo en una tercera parte de los casos. Se ha intentado agrupar como una variedad con características propias a aquellos casos con CD8+ y CD45RA+ que podrían mostrar una presentación clínica rara (erupción generalizada de placas y nódulos) y peor pronóstico, aunque es algo no aceptado en la actualidad. La MF avanzada y el SS pueden perder la expresión de CD2, CD5 y CD4 (9, 13, 17).

El estudio del reordenamiento para el receptor de células T (RCT) se ha postulado como una herramienta diagnóstica de utilidad en la MF debido a las dificultades diagnósticas que presenta el diagnóstico histológico al inicio de la enfermedad. Se emplea fundamentalmente para evaluar el reordenamiento de la cadena gamma y es posible detectar clonalidad en el 71% de los casos que están comprendidos en la etapa de mácula y en el 100% de los agrupados dentro del estadio de placa. En los últimos años se han publicado diversos estudios sobre el tema y todavía se discute su valor diagnóstico, pues el receptor expresado con más frecuencia por las células linfoides tanto neoplásicas como reactivas es alfa o beta y además debe recordarse que la expansión clonal de un grupo celular no implica necesariamente el desarrollo de una neoplasia (1, 13).

El estudio inmunofenotípico del SS muestra que las células tumorales con CD3+, CD4, CD45RO+, CD8- y CD30+. En la citometría de flujo se puede encontrar una expansión clonal de células CD4+/CD7-, una razón de CD4/CD aumentada (>10) o un reordenamiento clonal de RCT.

En los pacientes con ganglios positivos éstos deben de evaluarse histológicamente como parte del estadiaje, independientemente de si estos son evidentes a la exploración física o por imagen. Histopatológicamente al inicio se afectan las regiones paracorticales y conforme la progresión ocurre hay acúmulo de células atípicas que con el tiempo pueden llegar a descomponer la arquitectura del ganglio linfático. El estudio de reordenamiento genético de la cadena beta del RCT es de utilidad también con los ganglios linfáticos y aquellos que tienden a presentarla cursan clínicamente de modo desfavorable con menor supervivencia que aquellos que lo conservan de la línea germinal. Aquellos individuos con ganglios linfáticos normales, pero con igual reordenamiento presentan curso clínico desfavorable y probabilidad de supervivencia similar a la de aquéllos que presentan cambios histopatológicos correspondientes a los estadios avanzados en los que los ganglios son positivos histológicamente (1). Se ha propuesto una clasificación de los grados de cambios presentes en los ganglios linfáticos de acuerdo al Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos de América (EUA, que va de LN0 a LN4 y que comentaremos más adelante.

También deben hacerse estudios en sangre periférica. En general la biometría hemática de los pacientes con MF se encuentra dentro de parámetros normales y excepcionalmente se presenta eosinofilia. El involucro en sangre periférica se ha demostrado en todas las etapas de la enfermedad, sin embargo es mucho más prevalente en fase de tumor o en el SS. El nivel circulante de células malignas atípicas (células de Sézary) se correlaciona inversamente con el pronóstico y debe ser evaluado al momento del diagnóstico y rutinariamente en el seguimiento (16, 17).

## ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO.

La estadificación de la MF/SS se ha hecho conforme al sistema de clasificación tumor-ganglio-metástasis-sangre (TNMB por sus siglas en inglés) propuesto por primera vez en 1979 por el Grupo de Trabajo Internacional sobre MF. Esta clasificación se basó en una evaluación de 347 pacientes e identifica varios factores pronósticos independientes: el porcentaje de superficie corporal involucrado al momento del diagnóstico con estadio de las lesiones (T) (parche, placa, tumor o eritrodermia); presencia o ausencia de involucro ganglionar(N); visceral (M) o en sangre (B).

**Tabla 2. CLASIFICACIÓN TNMB PARA MF/SS**

<b>T (Piel)</b>	
T 0	Clínica e histopatología no específica.
T 1	Parches, pápulas o placas <10% de la superficie corporal (SC).
T 2	Parches o placas generalizadas >10% SC.
T 3	Presencia de tumores.
T 4	Eritrodermia generalizada.
<b>N (ganglio linfático)</b>	
N 0	Sin ganglios aumentados de tamaño.
N 1	Ganglios aumentados de tamaño.
NP 0	Con biopsia negativa para MF/SS.
NP 1	Biopsia positiva para MF/SS.
LN 0	Sin involucro de ganglios linfáticos en biopsias (No linfocitos atípicos)
LN 1	Hiperplasia linfoide reactiva.
LN 2	Cambios dermatopáticos y < de 6 células atípicas por campo.
LN 3	Cambios dermatopáticos y > 6 células atípicas por campo.
LN 4	Franca infiltración neoplásica y afectación completa de la histología del ganglio.
<b>M (órganos a distancia)</b>	
M 0	Sin compromiso visceral.
M 1	Existe compromiso visceral.
B 0	Célula atípicas no presentes (< 5%).
B 1	Células atípicas circulantes (> 5%).

**Tabla 3. ESTADIOS CLÍNICOS DE LA MF/SS**

ESTADIO	T	N	NP	M
<b>IA</b>	1	0	0	0
<b>IB</b>	2	0	0	0
<b>IIA</b>	1/2	1	0	0
<b>IIB</b>	3	0/1	0	0
<b>III</b>	4	0/1	0	0
<b>IVA</b>	1-4	0/1	1	0
<b>IVB</b>	1-4	0/1	0/1	1

La extensión y el tipo de lesión en la piel (T) y la presencia de enfermedad extracutánea son los indicadores pronósticos más importantes de la supervivencia en pacientes con MF.



Algunos autores prefieren no incluir los hallazgos en sangre periférica (B) porque no influyen directamente en el estadio de la enfermedad y pronóstico.

Dependiendo de las series, cerca del 20 al 25% de los pacientes se presentan en etapa IA (T1) con un excelente pronóstico y supervivencia que es similar en edad, sexo y raza en relación a una población sana. El 25 a 35% se presentan con placas generalizadas (T2), 15 a 25% con tumores (T3) y 10 a 20% con eritrodermia (T4). La enfermedad extracutánea o visceral es una etapa avanzada de la enfermedad, sin embargo en series de autopsias la mayoría de pacientes (incluyendo aquellos sin evidencia clínica de afección visceral) presentaron involucro de otros órganos (17).

Los pacientes en T2 sea IB o IIA sin evidencia de afección extracutánea tienen una media de supervivencia de 11 años- Los pacientes con T3 estadio IIB y aquellos con T4 estadio III sin afección extracutánea tiene una media de supervivencia de 3 a 4 años respectivamente. La mayoría muere a consecuencia de la MF. La supervivencia en pacientes con estadio T4 es variable, depende de la edad de la presentación y células atípicas en sangre (B0 o B1).

Los pacientes con enfermedad extracutánea al momento del diagnóstico, afección de ganglios linfáticos (etapa IVA) o visceral (etapa IVB) tienen una media de supervivencia de menos de 1.5 años.

Como se notará en la **tabla 2**, existe una clasificación histológica del grado de afección de ganglios linfáticos basado en el número de linfocitos atípicos en zonas paracorticales y de la arquitectura del ganglio linfático (LN1, LN2, LN3 todavía con preservación de la histología) y LN4 con afección total (7). Aquellos con LN1 o LN2 tienen una supervivencia del 80% a los 5 años que disminuye hasta el 15% en LN4.

Recientemente Bernengo y cols evaluaron factores pronósticos específicamente en pacientes con SS (3). Ellos observaron 15 variables clínicas, hematológicas e inmunológicas en 51 pacientes y desarrollaron un indicador de riesgo adverso de los pacientes con base en 3 factores que fueron: inclusiones intracitoplásmicas en células de Sézary positivas para ácido periódico de Schiff (PAS), CD7 negativo y presencia de células de Sézary de tamaño grande. La tasa de supervivencia a los 5 años en este estudio fue del 33%. Los pacientes con SS por definición están en estadio T4, N1-N3, M0. Con base a lo que hemos comentado, el Grupo de Trabajo Internacional sobre MF/SS ha recomendado realizar siempre una evaluación completa de la piel con toma de biopsia, una cuenta celular completa con análisis de células de Sézary, química sanguínea, deshidrogenasa láctica, pruebas de funcionamiento hepático, calcio, fósforo, ácido úrico, radiografía de tórax y biopsia de ganglios linfáticos en los casos correspondientes.

Algunos autores sugieren que una TAC inicial es requerida en todos los pacientes con excepción de aquellos con MF etapa IA o IB (9, 16).

## TRATAMIENTO.

Existen múltiples opciones de tratamiento para los pacientes con MF y SS. La selección del tratamiento depende mucho de la etapa clínica en que se encuentre.

Los objetivos del tratamiento son mejorar la sintomatología, el aspecto estético en algunos casos y si es posible mantener una supervivencia libre de enfermedad, aunque éste último casi nunca sucede ya que sólo se consigue una remisión por periodos limitados de tiempo. Las opciones de manera general se dividen en 2: terapia tópica y sistémica. La primera comprende psoralenos más luz ultravioleta (PUVA), quimioterapia local, esteroides tópicos y radioterapia. La sistémica incluye agentes citotóxicos, fotoféresis, interferón (IFN), retinoides y otros modificadores de respuesta biológica aún en fase de investigación.

Ningún estudio hasta el momento ha demostrado superioridad de alguno y la decisión de cual terapia usar depende mucho también de criterio clínico del médico y de las preferencias del paciente (5). No se ha demostrado que una terapia agresiva de quimioterapia sea superior a los tratamientos tópicos, por lo menos en etapas tempranas (2, 9).

Los pacientes en etapa temprana de la MF/SS (T1) manifestada por parches o placas sin involucro a órganos son tratados con agentes tópicos. Entre estos se encuentra las mostazas nitrogenadas (hidroclorato de mecloretamina) (HMC) y la carmustina, muy usados y con buena efectividad en la MF, otras veces incluso como complementario de tratamientos más agresivos.

El mecanismo de acción tóxico de la mostaza nitrogenada (HMC) no se conoce exactamente y tiene el inconveniente de producir dermatitis de contacto en 80%, telangiectasias, hiperpigmentación, carcinomas de células basales y escamosas. El medicamento no presenta absorción sistémica y por lo tanto no hay toxicidad en médula ósea o esterilidad. Se aplican 10 a 20 mg/dl de la HMC en preparado de solución acuosa o de aceite en toda la piel diariamente. Otras áreas de actividad de la enfermedad se pueden volver más evidentes por la reacción inflamatoria del medicamento. Después de varias semanas se limitará solamente a las áreas afectadas y se continuará hasta que desaparezcan las lesiones. Si la respuesta es lenta se puede aumentar la concentración hasta 30 a 40 mg/dl. Los pacientes que la reciben de manera temprana tienen tasas de respuesta de 50 a 60% y muy rara vez en aquellos con etapa IV (16, 17).

Otro agente usado en estas etapas es la carmustina tóxica, aunque menos frecuente que la HMC. Tiene el inconveniente de causar telangiectasias y eritema en los sitios de aplicación, además de absorberse sistémicamente y causar leucopenia. Una respuesta completa del 86% en T1 y del 48% en T2 se han reportado, aunque por los efectos secundarios rara vez se emplea más allá de los 6 meses. Para los contados pacientes que se presentan con lesiones únicas o muy localizadas de MF la radioterapia de electrones localizada es también útil, con una respuesta eficiente completa la mayor parte de las veces. Recomiendan radioterapia local y seguir un tratamiento tóxico con mecloretamina de mantenimiento. Desafortunadamente la dosis acumulativa que se le puede dar a los pacientes limita su uso, además de efectos secundarios como leucopenias, trombocitopenia y dermatitis (16).

La FOTOTERAPIA de rayos ultravioleta B (UVB) es efectiva en pacientes con etapa I de parches. En un estudio retrospectivo 25 de 30 pacientes en esa etapa lograron una remisión completa, en promedio 5 meses después de iniciar el tratamiento a dosis de 3 veces por semana, con una mediana de remisión de 22 meses. El mecanismo de acción de la UVB es desconocido aunque probablemente tenga un rol inmunoregulator disminuyendo la activación y presentación de antígenos por las células de Langerhans e incremento de la producción de IL-6. El cuerpo entero se expone a la radiación 2 a 5 veces por semana, con un decremento en la frecuencia conforme mejoren las lesiones. Es bien tolerado el tratamiento aunque con una incidencia aumentada de otros cánceres de piel.

La fotoquimioterapia con PUVA (psoraleno + luz ultravioleta A) es una terapia de primera línea también aceptada en pacientes con MF etapa T1. PUVA comprende la ingestión de una sustancia fotosensibilizante, psoraleno, seguido de la exposición de la piel a la luz ultravioleta A (UVA). Pacientes con placas limitadas de MF logran una remisión completa hasta del 90%. Si la terapia se discontinúa las recaídas son frecuentes. El tiempo usual en que desaparecen las lesiones varía de 2 a 6 meses y sí debe ser discontinuado después de 1 año para disminuir el efecto de carcinogénesis. El paciente recibe luz UVA 1.5 a 2 horas después de la ingestión de un psoraleno y toda la superficie corporal debe ser tratada aunque ciertas áreas pueden ser tratadas para minimizar efectos. El paciente debe cubrir su piel 24 horas después del tratamiento para prevenir reacciones fototóxicas y usar lentes protectores en los ojos. El tratamiento al inicio es 3 veces por semana y después se disminuye conforme haya respuesta. Las complicaciones agudas del PUVA incluyen eritema, prurito, resequead de piel y crónicas como cataratas, vitiligo, carcinomas cutáneos o melanomas. Entre los pacientes con MF este riesgo es mayor por el empleo de varios tratamientos de largo plazo (16).

El bexaroteno al 1% es un retinoide en gel aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en el 2000 para uso en etapas IA a IIA, incluso IB en pacientes que son refractarios a otros tratamientos, o que no han tolerado otros medicamentos. Estudios en fase I y fase II revelaron una tasa de respuesta del 63% en pacientes en etapa IA. El bexaroteno es aplicado en las lesiones clínicamente aparentes una vez diaria, con un incremento gradual de 2 a 4 veces según sea tolerado. El medicamento puede causar irritación, aunque en general es bien tolerado. El medicamento no debe ser usado en mujeres embarazadas (11).

Otros 2 agentes tópicos son el tazaroteno e imiquimod que se han visto que tienen cierta efectividad en estos linfomas cutáneos. El tazaroteno es un agente retinoide tóxico usado en la psoriasis. Estudios preliminares en 20 pacientes con etapas IA-IB revelaron una resolución completa de las lesiones en 40%. El 79% presentó irritación local y otro paciente con una sola

lesión en parche también respondió. El imiquimod es un agente inmunomodulador tópico. estimula las citocinas de los linfocitos T colaboradores tipo 1 y se ha usado en pacientes con etapa IA en crema al 5%. (11).

## MANEJO DE PACIENTES ETAPA IB/IIA (ENFERMEDAD EN T2)

Como en el tipo T1 de la enfermedad, la terapia inicial para pacientes con placas o parches generalizados (T2) es primariamente agentes tópicos; mecloretamina, fototerapia (la mayor parte de las veces PUVA) o incluso se ha propuesto la radiación total de la superficie corporal con electrones. En este grupo de pacientes la radiación con rayos ultravioleta tipo B (UVB) se reserva para pacientes con parches generalizados, debido a la poca penetración de la UVB. La radiación total debe ser la terapia inicial en pacientes con placas muy gruesas debido a su mejor penetración, y debe ser una opción además en pacientes con una rápida progresión de la enfermedad o que no responden a la terapia con MN y/o fotoféresis. Como la mayoría de los pacientes con etapa IIA tiene involucro extenso en piel con linfadenitis reactiva, ellos se beneficiarían de la radiación total y quizá sería apropiado usar una terapia adjunta con HMC tópica por mínimo de 6 meses.

En las grandes series de pacientes con placas limitadas, generalizadas, tumores y eritrodermia mostraron una respuesta de 98%, 71%, 36% y 64% respectivamente con la radiación total de la superficie corporal. Las complicaciones más comunes y agudas con la radiación total de la piel son el eritema y la descamación, alopecia y pérdida de las uñas 2 a 4 meses después de completar el tratamiento. Se han reportado también telangiectasias y carcinomas de células basales y escamosas (8).

La terapia conjunta con HMC tópica y PUVA son usados para pacientes con T2 y T1. Las tasas de remisión completa son similares y para T2 con HMC van del 50 a 70% mientras que con la radiación total son del 80 a 90%, y en pacientes tratados con PUVA varió del 50 al 80%. Los pacientes que fallan a una agente solo, se pueden beneficiar de terapia combinada u otros agentes. Las combinaciones incluyen HMC con radiación total, o PUVA con HMC tópicos, o incluso PUVA o radiación total con interferón alfa o retinoides sistémicos.

El interferón alfa en MF es usado a dosis de 3 a 5 millones U diarias 3 veces por semana y gradualmente se aumenta dependiendo de la respuesta clínica y la severidad de los efectos adversos. Se ha utilizado con éxito en etapas IIA y IIB. Para la terapia combinada con PUVA, IFN alfa se da inicialmente 3 veces / semana y cuando la piel del paciente se aclara se reduce el PUVA a dosis de mantenimiento. Kuzel y cols. reportaron remisión completa y respuesta parcial con tasas que van de 79-80% y 14 a 20% en pacientes con etapa IB y IIA respectivamente (13). El IFN alfa puede ser usado intralesional en placas individuales como se reportó por primera vez en 1985. De 9 pacientes con etapa IA o IB que recibieron 2 millones de unidades de IFN alfa en una sola lesión (placa) 3 veces x semana durante 4 semanas; todos experimentaron mejoría e interesantemente 7 pacientes tuvieron algo de mejoría en las lesiones que no recibieron tratamiento indicando quizá un efecto sistémico del medicamento. Los efectos secundarios del IFN alfa son dosis dependientes. La mayoría experimenta fatiga, fiebre, mialgias, especialmente al principio y los efectos se minimizan con paracetamol. Los pacientes también pueden experimentar depresión, disminución del apetito, leucopenia y trombocitopenia en la 3ª a 4ª semana de tratamiento. Hipo e hipertiroidismo han ocurrido secundario al este tratamiento y por lo tanto hay que vigilar las pruebas de función tiroidea (11, 17).

Los retinoides se han usado primariamente en pacientes con enfermedad avanzada o refractaria como parte de un régimen de combinación o terapia adyuvante. Los retinoides se administran vía oral y comercialmente existe la isotretinoína y acitretina. La dosis inicial para el primero es 1 mg/kg/d y para el segundo 25 a 50 mg/d, con ajuste de la dosis de acuerdo a la respuesta clínica. Cuando los retinoides se combinan con PUVA, la respuesta es similar que con PUVA solo, sin embargo, las respuestas se tuvieron con dosis más bajas de PUVA. La remisión se mantuvo prolongada si los retinoides se daban como mantenimiento. Los efectos adversos más comunes incluyen fotosensibilidad, xerosis, mialgias, artralgias, cefaleas. Por los efectos teratogénicos de los retinoides deben usarse con precaución en mujeres. A causa de su hepatotoxicidad e hiperlipidemia las pruebas de funcionamiento hepático y los lípidos deben de

ser monitoreados. El bexaroteno es un nuevo retinoide que ha mostrado actividad tanto vía oral y tópica (como comentamos arriba). Tasas de respuesta del 48% se han observado con la vía oral a dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> en todas las etapas de la enfermedad, aunque los estudios principales se han enfocado en la enfermedad en etapa IA-IIA refractaria (respuesta del 54%), mientras que IIB-IVB fue de 45% con recaída del 36%. Además el bexaroteno no es un inmunosupresivo por lo tanto puede usarse en combinación con otras terapias. Se está evaluando la combinación de bexaroteno con fotoféresis, y con interferón alfa 2b. El bexaroteno fue aprobado recientemente en Europa y se está llevando a cabo un estudio fase III, aleatorizado comparándolo con PUVA solo y con PUVA mas bexaroteno en etapas IB y IIA (16).

### **MANEJO DE LOS PACIENTES CON ETAPA IIB (ETAPA T3, TUMOR).**

Como la mayoría de los pacientes con etapa de tumor (etapa IIB) tiene afección generalizada con tumor y placas, se beneficiarán de la radiación total del cuerpo. En vista de la alta tasa de recaída después de la radiación como escribimos arriba, aún aquellos que obtienen una remisión completa (RC) deben de recibir terapia adjunta. La tasa de RC para pacientes con etapa IIB con la radiación total varía de 44 a 74%. Algunos pacientes con escasos tumores pueden recibir HMC o PUVA combinada con la radiación total o individual de los tumores. Una combinación de terapia conjunta de un agente tópico con terapia sistémica puede ser usado para etapa IIB especialmente después de la falla al tratamiento o recaída después de la radiación total. Las combinaciones incluyen IFN alfa con PUVA y retinoides-PUVA. En un estudio grande combinaron IFN alfa y PUVA, la RC y remisión parcial (RP) varió de 33 y 50 % respectivamente en pacientes con etapa IIB. Aquellos con tumores recalcitrantes pueden requerir una combinación de terapia biológica y sistémicas o combinación de biológicos y quimioterapia con o sin terapia tópica. No hay evidencia hasta el momento de que una terapia agresiva sistémica con quimioterapia mejore el pronóstico (8).

### **MANEJO DE LOS PACIENTES EN ETAPA III (ESTADIO T4).**

Los pacientes con eritrodermia T4 de la MF usualmente son pacientes con una piel muy pruriginosa e inflamada y sensibilizada al uso de agentes tópicos. En estos casos, si no existe involucro en sangre periférica el tratamiento inicial con dosis bajas de PUVA e incrementos pequeños y progresivos de UVA disminuyen las reacciones secundarias fototóxicas. PUVA puede darse en esta etapa con IFB alfa o sola. Varios estudios han demostrado una respuesta completa del PUVA solo del 33 al 70% en pacientes eritrodérmicos (etapa III), sin embargo a pesar de la respuesta clínica, la recaída es frecuente durante la etapa de mantenimiento de la enfermedad. Por lo anterior la terapia combinada PUVA-IFN alfa se utilizaría más como terapia inicial o en pacientes que no respondieron al PUVA o al IFN alfa solos (9).

Un nuevo método llamado FOTOFÉRESIS es usado a menudo también en pacientes con MF en fase eritrodérmica o SS. Se ha visto su efectividad como terapia inicial en fase eritrodérmica sin afección extracutánea y en pacientes con eritrodermia y ganglios linfáticos limitados. La fotoféresis se da usualmente cada 4 semanas, pero en pacientes con enfermedad severa se puede dar cada 2 a 3 semanas. Este tratamiento fue aprobado por la FDA en 1987 y consiste en la extracción de los linfocitos de la sangre periférica del paciente a través de leucoféresis, que son enriquecidos con 8-metoxipsoraleno y luego son fotoactivados y devueltos a la circulación. En 1994 la fotoféresis se recomendó como tratamiento inicial de los pacientes con MF en fase eritrodérmica. Los pacientes con eritrodermia difusa son los que mejor responden a diferencia de los pacientes con placas o tumores. Las tasas de respuesta van del 14-25%. El mecanismo de acción de la fotoféresis no está completamente dilucidado. Se ha visto que el psoraleno fotoactivado causa apoptosis de las células tratadas y que además se liberan IL-1, IL6, que activan a los monocitos y estos son capaces de convertir a las células de Langerhans en macrófagos. Se ha visto que la fotoféresis es bien tolerada y no parece haber efectos secundarios a largo plazo. Episodios transitorios de hipotensión y reflejos vasovagales durante el tratamiento pueden ocurrir. Los pacientes también pueden experimentar episodios febriles de corta duración después del tratamiento.

Si la respuesta de la fotoféresis sola es parcial o lenta se puede agregar interferón alfa como terapia combinada. La dosis del IFN-alfa varía de 1.5 millones a 5 millones 3-5 veces por

semana sin exceder los 10,000 millones por dosis. Los retinoides sistémicos también pueden ser usados solos o más a menudo en combinación con PUVA o IFN-alfa en la etapa III.

El uso único de un agente quimioterápico puede ser usado en pacientes con MF en fase eritrodérmica y es más efectivo en pacientes sin enfermedad extracutánea. El agente más usado es el metotrexate. Zackheim y cols reportaron una respuesta del 58% del total de pacientes, con 41% de los pacientes con remisión completa y 17% respuesta parcial. En la mayoría de los pacientes la dosis varió entre 5 y 50 mg por semana (14).

#### **TRATAMIENTO DE LA ETAPA IV DE LA ENFERMEDAD.**

La quimioterapia sistémica es el tratamiento más apropiado para los pacientes con enfermedad extracutánea. En la MF, la mayoría de los regímenes de quimioterapia resultan en control temporal paliativo solamente. La quimioterapia es usada sola o en combinación con tratamiento tópico (radiación) o terapia biológica (IFN alfa). Con terapia quimioterápica combinada la respuesta completa o remisión parcial puede alcanzar respuestas del 80% al 100%; sin embargo, en la mayoría de los casos la mediana de duración de respuesta es menos de 1 año, y en muchos pacientes solamente meses. El más efectivo y usado régimen de quimioterapia incluye ciclofosfamida, vincristina, y prednisona con doxorubicina (CHOP) o sin ésta (CVP). Otros regímenes usados incluyen ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y etopósido (CAVE) o CVP con metotrexate (COMP), también está el VICOP-B (idaunorrubicina, etopósido, ciclofosfamida, vincristina, bleomicina y prednisolona) y EPOCH (etopósido, vincristina doxorubicina, ciclofosfamida y prednisolona). Tasas de respuesta del 80% se han visto con respuestas completas del 30% a un año. Estos regímenes generalmente son empleados para pacientes con enfermedad linfática y visceral avanzada. El IFN alfa es usado a menudo como terapia adyuvante después del empleo de la quimioterapia (16). El empleo de agentes únicos como metotrexate, etopósido, bleomicina, vinblastina, gemcitabina o análogos de purina (fludarabina y pentostatina) son los más usados en la MF y SS en etapas avanzadas pero con respuesta mucho peores que los regímenes de quimioterapia combinada.(9) (16). Los 2 últimos han demostrado actividad como agentes únicos en MF/SS con tasas de respuesta que van del 20 al 50% (4).

Terapia biológica con IFN-alfa y retinoides se han usado solos, juntos o en combinación con terapia tópica (PUVA e IFN-alfa) o quimioterapia sistémica para la etapa IV de la enfermedad. Foss y cols. reportó una respuesta completa de la enfermedad del 48% que duro promedio 6.5 meses usando IFN-alfa y fludarabina. Un pequeño grupo de pacientes con MF en T4 y enfermedad linfática limitada pueden responder con fotoféresis sola o combinada con IFN alfa (6). La fotorradiación de gran voltaje puede ser usada para control paliativo de los ganglios linfáticos. Esta es combinada a menudo con quimioterapia sistémica o IFN-alfa dependiendo de la severidad de la enfermedad extracutánea. La radiación total del cuerpo es usada también en combinación con agentes sistémicos, especialmente cuando la enfermedad cutánea es muy extensa en pacientes en etapa IV. La experiencia con transplante médula ósea autóloga (TMOA) es muy limitada en MF. En un estudio de 6 pacientes con MF y enfermedad extracutánea avanzada, el TMOA se llevó a cabo de manera exitosa y sin complicaciones que pusieran en riesgo la vida de los pacientes, sin embargo son necesarios estudios ulteriores para determinar el rol de este tipo de terapias emergentes.

#### **OTRAS TERAPIAS EMERGENTES.**

DAB-IL-2 corresponde a una proteína de fusión entre toxina diftérica e interleucina 2. Esta sustancia se une a células que expresan la proteína CD25 en su superficie y una vez unida, se introduce a la célula inhibiendo la síntesis de proteínas. Fue aprobada para el tratamiento de los linfomas cutáneos de células T en 1998. Se emplea por vía intravenosa. Se ha probado en todos los estadios de la enfermedad con una respuesta del 37% y una respuesta completa del 14%. Está indicada en aquellos pacientes en que la clona tumoral tiene expresión de CD25. Se probó en 71 pacientes con etapa IB a III de la MF y que fallaron a cuando menos 4 terapias previas y en pacientes con etapa IVA que fallaron al menos a una terapia previa. La tasa de RC

varió del 30% y RP del 10 al 20%. Pacientes en etapa IIB demostraron un efecto dependiente de la dosis con respuesta total del 38% para dosis altas contra el 10% en dosis bajas. Los pacientes notaron un incremento en la calidad de vida y la media de duración fue de 6.9 meses. Efectos adversos de medicamento incluyen fiebre, artralgias, y cefaleas. Una reacción de hipersensibilidad ocurre en algunos pacientes caracterizada por hipotensión, disnea, angioedema, prurito y rash transitorio. Estos síntomas son aminorados si previamente reciben antiinflamatorios no esteroideos y antihistamínicos. Anemia moderada, leucopenia y alteración de PFH pueden ocurrir (11, 16). Actualmente la FDA aprobó este medicamento a dosis de 18 mcg/kg/d por 5 días consecutivos en el tratamiento de la MF/SS por 21 días.

**INTERLEUCINA 2.**- El receptor de interleucina 2 ha demostrado actividad en pacientes con MF/SS refractaria al tratamiento al igual que en otros linfomas. Marolleau y cols publicaron una serie de 7 pacientes con linfomas cutáneos (6 con MF/SS) y recibieron dosis altas de IL-2. La tasa de respuesta en los pacientes con MF/SS fue del 67%, con 2 respuestas completas y 2 parciales (16).

**INTERLEUCINA 12.**- Como comentamos al principio de la revisión, al MF/SS es una enfermedad mediada por células T colaboradoras tipo 2. Rooh había demostrado que en los pacientes con MF/SS, las células mononucleares periféricas son deficientes en la producción de IFN gama e IL-12 y que esta última puede potenciar la formación de IFN gama en células mononucleares in vitro de pacientes con SS. Esta observación ha sido objeto de estudios terapéuticos tratando de mejorar el desregulamiento inmunológico de los pacientes con MF/SS, sin embargo hasta el momento no se ha aprobado en el tratamiento de la enfermedad y su uso cae más en el campo de la investigación.

**ANTICUERPOS MONOCLONALES.**- El empleo de éstos está aumentando y se está experimentando en los linfomas cutáneos de células T. Quizá el que mayormente se ha utilizado es el alemtuzumab (anticuerpo anti CD52) y se ha reportado que tiene actividad significativa en enfermedades avanzadas de la MF/SS. Kennedy y cols. mostraron resultados en fase II de un estudio con dicho anticuerpo a dosis de 30 mg 3 veces por semana por 12 semanas o hasta que haya una respuesta máxima. La respuesta total promedio fue de 38%, con 3 pacientes que lograron remisión parcial, 2 pacientes en enfermedad estable y 3 pacientes que progresaron. El tiempo de progresión fue corto y todos los pacientes desarrollaron enfermedad progresiva a los 4 meses. Su empleo sin embargo no está exento de efectos secundarios (citopenias e infecciones agregadas incluso graves). Los pacientes con fase eritrodérmica tienen una tasa de respuesta mucho mejor y el tiempo promedio en que recaen es de 12 meses. Se ha encontrado también cardiotoxicidad con el alemtuzumab. Actualmente existen estudios que están investigando su empleo pero en forma subcutánea (4).

**EMPLEO DE VACUNAS EN MF/SS.**- El estudio de vacuna es un área que se está investigando de manera exhaustiva en una gran cantidad de trastornos linfoproliferativos. Un antígeno tumoral universal no se ha podido localizar y quizá se necesite mucho tiempo para lograrlo.

Aunque se ha avanzado de manera espectacular en el tratamiento de los pacientes con MF y SS y seguramente surgirán nuevas terapias con el paso de los años, la disponibilidad de algunas de ellas permanece aún el campo de la investigación y estudios clínicos experimentales. Desafortunadamente muchas de estas terapias no son curativas, lo que está obligando a los investigadores del tema en centrarse en otras terapias.

## **JUSTIFICACION.**

La MF y SS son enfermedades raras a nivel mundial y debido a que el Instituto es un centro de referencia en nuestro país resulta interesante conocer de manera global este tipo de enfermedades y de esta manera enfocarnos en las formas de presentación que permitan diagnosticarla de manera temprana y principalmente abrir la posibilidad de trabajos futuros en el tratamiento que logre mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## **OBJETIVO GENERAL.**

Identificar todos los casos de MF y SS en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) de 1980 al 2005 y analizar las características demográficas, etapa clínica de presentación a su ingreso, las principales manifestaciones clínicas y paraclínicas en el grupo de pacientes con SS, los tratamientos recibidos por cada uno de ellos y las complicaciones que desarrollaron por el tratamiento.

## MATERIAL Y METODOS.

Se llevó a cabo la revisión de expedientes de todos los pacientes con los diagnósticos de linfomas cutáneos admitidos al INCMNSZ de 1980 al 2005. Se revisaron en total 56 expedientes y solamente 12 expedientes clínicos cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 8 casos corresponden a MF y 4 al Síndrome de Sezary. A través de la revisión del expediente clínico se recabaron datos demográficos relacionados con las condiciones basales de los enfermos, las características clínicas y estadio de presentación, del tratamiento médico inicial incluyendo complicaciones asociadas al mismo.

Se incluyó MF a aquellos con lesiones en piel (parche, placa o tumor) a su ingreso y con una biopsia de piel con reporte definitivo para micosis fungoide.

Se definió como SS a aquellos que presentaron a su ingreso eritrodermia, adenomegalias y presencia de células mononucleares atípicas (células de Sézary) en frotis de sangre periférica.

Se consideró como presentación temprana de la enfermedad las etapas IA, IB y IIA de la clasificación TNMB y etapas tardías (IIB, III, IVA, IVB) al momento de su ingreso al Instituto.

## TIPO DE ESTUDIO

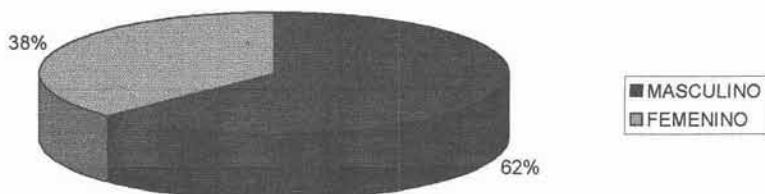
El presente estudio es descriptivo, retrolectivo, retrospectivo y prospectivo.

## RESULTADOS.

### • DEMOGRÁFICOS.

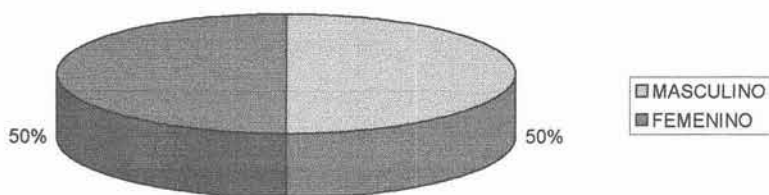
En este estudio se incluyeron 12 pacientes durante el periodo de 1980 al 2005, 8 (66.6%) con MF y 4 (33.4%) con SS; de los pacientes con MF 5 (62.5%) hombres y 3 (37.5%) mujeres. En los pacientes con SS 2 hombres (50%) y 2 mujeres (50%). En conjunto por ambos grupos 7 hombres y 5 mujeres. La edad al momento del ingreso al Instituto varió de los 20 hasta los 80 años. Para los pacientes con MF la mediana fue de 51. Los pacientes con SS la mediana fue de 56.

### PORCENTAJE DE PACIENTES CON MF SEGÚN EL GÉNERO.





## PORCENTAJE DE PACIENTES CON SS SEGÚN EL GÉNERO



### • PRESENTACIÓN CLÍNICA Y ESTADIAJE.

Del total de 12 pacientes de nuestra serie de casos, 5 pacientes se diagnosticaron en etapa temprana de la enfermedad mientras que el resto (7) se diagnosticaron en etapas tardías. De los 8 pacientes con MF, 1 (12.5%) paciente se presentó en etapa de parche, 4 (50%) pacientes en placa, 2 (25%) en etapa de tumor y 1 (12.5%) paciente con MF en fase eritrodérmica. Del total de pacientes con MF 5 (62.5%) se presentaron en etapas tempranas y 3 (37.5%) en etapas tardías. Cabe mencionar que todos los pacientes en etapas tempranas de su enfermedad se encontraban en el grupo de MF y que todos los pacientes con SS (4) se encontraron en una etapa tardía al momento de su diagnóstico.

La duración de las lesiones que presentaron los pacientes con MF antes de que se les hiciera el diagnóstico varió de 1 mes hasta 21 años, con un promedio de 6.08 años. En etapas tempranas de la MF la duración promedio fue de 96 meses, con una mediana de 36 y en etapas tardías promedio 34 meses con una mediana de 15. En cuanto el seguimiento que se les realizó a los pacientes con MF varió de 1 mes hasta 14 años, con un promedio de 4.1 años, mediana de 34 meses.

Del total de pacientes con SS, todos se encontraron en etapa tardía al momento del diagnóstico (IVB) y la duración de las lesiones antes de que se les hiciera el diagnóstico varió de 3 meses hasta 4 años con un promedio de 1.4 años, mediana de 9 meses. Todos los pacientes con SS fallecieron y tuvieron un seguimiento que varió de 2 meses hasta 30 meses con un promedio de 1.02 años, mediana 23 meses.

En las **tablas 4 y 5** se pueden observar todas las características mencionadas,

**Tabla 4. Etapas clínicas de presentación al ingreso al Instituto de los pacientes con MF y SS.**

	Parche	Placa	Tumor	Eritrodermia	Síndrome De Sézary	Total (%)
IA		1				1 (8.3)
IB	1	3				4 (33.3)
IIA						
IIB						
III				1		1 (8.3)
IVA			1			1 (8.3)
IVB			1		4	5 (41.6)
Total (%)	1 (8.3)	4 (33.3)	2 (16.66)	1 (8.3)	4 (33.3)	12

Etapas IA, IB IIA (etapas tempranas).  
Etapas IIB, III, IVA, IVB (etapas tardías).

**Tabla 5. Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de MF y SS.**

	Pacientes con MF							SS
	IA	IB	IIA	IIB	III	IVA	IVB	IVB
No. de pacientes (%)	1(8.33)	4(33.3)			1(8.3)	1(8.3)		4(41.66)
Edad al ingreso. Rango (años)	28	20-55			49	41	54	48-80
Sexo Masculino	1	3			1			2
Sexo Femenino		1				1	1	2
Duración de las lesiones antes del diagnóstico (años)	14	1-21			1.25	7	0.33	0.25-4
Seguimiento (años)	2	3.25-4.3			14	0.83	2.5	0.16-2.5

• **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS MÁS RELEVANTES DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE SÉZARY.**

En nuestra serie de casos, 4 pacientes presentaron el diagnóstico de SS. Como se observa en la tabla 6 todos los pacientes fallecieron y se encontraron a su ingreso en una etapa muy avanzada de su enfermedad (IVB). Cabe mencionar que 4 pacientes de los 5 pacientes en etapa IVB presentaron SS al momento de ingreso al Instituto. El único que no presentó SS en etapa IVB se encontraba en etapa de tumor.

En relación al cuadro clínico a su ingreso todos presentaron hepatomegalia y adenomegalias. Solo en el 50% de los pacientes se les hizo biopsia de los ganglios linfáticos y ambas resultaron negativas para infiltración por linfoma. El 75% presentó metástasis caracterizada por infiltración del linfoma cutáneo en la médula ósea. El resto de paraclínicos se encuentra en la tabla 7.

**Tabla 6 . Características clínicas de los pacientes con SS.**

Paciente	Sexo	Edad (años)	Etapas	Tratamiento inicial	Otros tratamientos	Status actual
1	M	80	IVB	CHOP	Ninguno.	Falleció
2	F	48	IVB	CHOP	Dexametasona Etopósido	Falleció
3	F	59	IVB	CHOP + RADIOTERAPIA TOTAL	Metotrexate IFN+neotigason Prednisona oral Dexametasona Radioterapia local	Falleció
4	M	54	IVB	IFN ALFA2B+ METOTREXATE	Dexametasona	Falleció

M=masculino

F=femenino.

CHOP=ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona.

IFN=interferón

**Tabla 7 .Principales manifestaciones clínicas y paraclínicas de los pacientes con SS.**

Signos clínicos y paraclínicos	Número	%
Hepatomegalia	4	100%
Adenomegalias*	4	100%
Leucocitosis	2	50%
Pancitopenia	1	25%
Aumento DHL	3	75%
Aspirado y biopsia de médula ósea con infiltración	3	75%)

\*En 2 de ellos se realizó biopsia de ganglio linfático.

DHL=deshidrogenasa láctica.

## • TRATAMIENTO Y COMPLICACIONES ASOCIADAS.

En relación a los pacientes con MF, 4 (50%) pacientes recibieron como tratamiento inicial PUVA y 1 (12.5%) recibió además de PUVA, interferón alfa 2b y prednisona vía oral. Los 5 pacientes se encontraban en una etapa temprana de su enfermedad. De los otros 3 pacientes con MF (etapa tardía), 2 (66.6%) recibieron quimioterapia con CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) (etapa IVA y IVB) y el otro (etapa III) recibió como tratamiento inicial mostaza tóxica y prednisona vía oral. De los 5 pacientes que recibieron PUVA, 4 (80%) respondieron completamente y no necesitaron cambio de tratamiento y solamente un paciente (etapa IB) no logró remisión completa de sus lesiones y necesitó otras terapias alternativas para su enfermedad.

De todos los pacientes con MF, 5 (62.5%) desarrollaron complicaciones secundarias al tratamiento recibido como se observa en la **tabla 9**. 2 pacientes en etapa temprana y los dos en etapa IB desarrollaron complicaciones secundarias al tratamiento. Uno de ellos desarrolló foliculitis local por aplicación del PUVA y el otro sus complicaciones se vieron asociadas al empleo de tratamientos más agresivos como se observa en la **tabla 9**.

De los 3 pacientes en etapa tardía con MF, 2 recibieron otros tratamientos por falta de respuesta al tratamiento inicial desarrollando ambas complicaciones por el mismo y el restante se desconoce si recibió otras terapias.

Del total de pacientes con SS, 3 (75%) recibieron quimioterapia sistémica (CHOP) y 1 sólo recibió INF alfa 2b más metotrexate. Ninguno de ellos mostró una remisión completa de su enfermedad. Tres (75%) pacientes recibieron en algún momento de su evolución otras terapias alternativas por la falla al tratamiento, 1 paciente solamente recibió un tipo de tratamiento debido a que falleció a los pocos días sin tener oportunidad de recibir otro tipo de tratamiento. Actualmente como mencionamos arriba los 4 pacientes con ese diagnóstico han fallecido.

Como se puede observar en la **tabla 9** los pacientes con SS que recibieron quimioterapia sistémica el 75% presentaron complicaciones postratamiento, y solamente 1 paciente que recibió INF más metotrexate no desarrolló alguna complicación por el tratamiento inicial recibido.

**Tabla 8. Tratamientos recibidos inicialmente en los pacientes con MF y SS.**

	Pacientes con MF							SS	TOTAL
	IA	IB	IIA	IIB	III	IVA	IVB	IVB	
PUVA	1	3							4
PUVA+INTERFERÓN + PREDNISONA		1							1
MOSTAZA NITROGENADA TÓPICA+PREDNISONA					1				1
INTERFERÓN+ME- TOTREXATE								1	1
QUIMIOTERAPIA (CHOP)						1	1	2	4
QUIMIOTERAPIA + RADIOTERAPIA TOTAL CORPORAL								1	1
<b>TOTAL</b>	1	4			1	1		5	12

Tabla 9. Características del tratamiento y complicaciones en los pacientes con MF y SS.

Paciente no.	Sexo	Edad (años)	Etapa	Tratamiento inicial	Otras terapias	Complicaciones Desarrolladas por El tratamiento
1 (MF)	M	53	IB	Interferón alfa 2B+PUVA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisona+interferón+PUVA                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• CHOP</li> <li>• MACOP-B</li> </ul> </li> <li>• Interferón+ISOTRETINOINA</li> <li>• DEXAMETASONA+METOTREXATE</li> <li>• DEXA+RADIOTERAPIA TOTAL CORPORAL</li> </ul>	-Candidiasis oral. -Mucositis. -Neutropenia grave. -Neuropatía periférica. -Úlceras en MI. -Infección por micobacterias. -Bacteremia por E.coli.
2 (SS)	F	59	IV B	CHOP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexametasona mensual</li> </ul>	-Celulitis en miembro inferior izquierdo.
3 (MF)	M	49	MF con eritrodermia	Mostaza nitrogenada tópica+prednisona	<ul style="list-style-type: none"> <li>• COPP</li> <li>• PUVA+Prednisona</li> <li>• Radioterapia local</li> <li>• MACOP-B</li> </ul>	-Dermatitis -Diabetes esteroidea. -Neuropatía periférica - Radiodermatitis -Úlcera posradiación.
4 (MF)	M	55	IA	PUVA		
5 (MF)	M	28	IA	PUVA		
6 (MF)	M	20	IB	PUVA		
7 (MF)	F	41	IVA	CHOP		-Bacteremia por Staph aureus
8 (MF)	F	54	IB	PUVA		-Foliculitis
9 (SS)	F	48	IVB	CHOP		-CID -Neutropenia grave. -Hemorragia pulmonar.
10 (SS)	M	80	IVB	CHOP		-Neutropenia grave. -Insuficiencia renal aguda.
11 (SS)	M	54	IVB	IFN + METOTREXATE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexametasona</li> </ul>	
12 (MF)	F	54	IVB	CHOP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CEP</li> </ul>	-Diabetes esteroidea. -Neutropenia grave -Mucositis por MTX.

CID=Coagulación intravascular diseminada.  
 CHOP=Ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona.  
 MTX=Metotrexate.  
 IFN=Interferón  
 MF= MF.  
 SS=SS.  
 MI=miembros inferiores.

## DISCUSIÓN.

Los resultados obtenidos en nuestra serie comparten algunas características demográficas observadas en lo reportado en la literatura. Si bien son pocos pacientes, hubo una tendencia similar en la MF a lo reportado en cuanto al género ya que hubo una tendencia mayor en pacientes del sexo masculino (62.5%) contra 37.5% en pacientes del sexo femenino. En relación a todos los pacientes con linfomas cutáneos de células T que describimos el 66.6% corresponden a los pacientes con MF ( como mencionamos antes la MF es el linfoma cutáneo de células T más frecuente) y el 33.4% a pacientes con SS, esto último varía con lo reportado en la literatura que mencionan que el SS corresponde al 5% de las presentaciones de los pacientes con linfomas cutáneos (5,16).

En cuanto a la edad de presentación, en un estudio de Zackheim y cols los pacientes con MF tuvieron una edad menor en relación a los pacientes con SS (15). En nuestra descripción de casos la edad promedio de presentación de la MF comparte esa característica ya que fue de 44.2 años con respecto 60 años en el SS. Además los pacientes en etapas tempranas de su enfermedad fueron más jóvenes que aquellos en etapas tardías. Debido a la naturaleza inespecífica de las lesiones en etapas tempranas lleva aproximadamente de 2 a 10 años llegar a un diagnóstico definitivo. En nuestro estudio abarcó un promedio de 6 años en MF y en SS 1.04 años en promedio. En SS tardan menos en hacer el diagnóstico una vez presentadas las lesiones debido a la gravedad de las mismas y afección sistémica que generalmente presentan.

En muchos estudios la tasa de respuesta con PUVA ha sido establecida entre 76 y 92% para pacientes con MF en etapas tempranas, constituyendo el tratamiento de elección en estas etapas. En nuestra descripción de casos, todos los pacientes en etapas tempranas y con MF recibieron PUVA y solamente 1 recibió además interferón alfa-2b y prednisona vía oral. El 80% de nuestros pacientes con PUVA respondieron satisfactoriamente al tratamiento y el 20% restante no respondió al PUVA y necesitó otras terapias.

En etapas tardías de la enfermedad los expertos recomiendan quimioterapia sistémica como el tratamiento de elección, independientemente si es una MF o SS. Como se puede observar en nuestra serie de casos el 71.4% de los pacientes en etapas tardías recibió en algún momento quimioterapia sistémica, la cual correspondió al esquema con CHOP. A parte de la quimioterapia con CHOP en estas etapas se han intentado otros esquemas de tratamiento para controlar la enfermedad, debido a la falla frecuente al tratamiento. En general se ha reportado en la literatura que del 15 al 20% de los pacientes presentan alguna complicación en relación a su enfermedad de base o derivado del tratamiento mismo, en nuestra serie de casos, el 75% de los pacientes presentó complicaciones y uno de ellos (8.3%) presentó una bacteremia por estafilococo dorado. En relación este último Jacow y cols evaluaron 42 pacientes con MF o SS y hallaron que el 76% tuvo un cultivo positivo para estafilococo dorado tanto de la piel o de la sangre (6).

En cuanto a los pacientes con SS en la literatura se ha reportado un pronóstico adverso con una supervivencia media de 32 meses a partir del diagnóstico. Quizá esta media de supervivencia se vea influenciada por el hecho de que son pacientes que llegan a tener oportunidad de otras terapias emergentes que en nuestro país no tenemos. En nuestro estudio el 100% de los pacientes con este diagnóstico fallecieron y todos se hallaron en etapa IVB. La etapa IVB corresponde a un T1-4, N0-1, M1, NP0-1, y en el caso de los pacientes con SS el 75% presentó involucro visceral, lo cual confirma el pronóstico tan pobre en estos pacientes.

Actualmente la quimioterapia sistémica es recomendada en las etapas tardías de la enfermedad y son pocos los pacientes que logran una remisión. Muchos esquemas diferentes de quimioterapia son usados aunque el inicial o más conocido es el CHOP. La experiencia en diferentes centros afirma que la mayor parte de los pacientes a pesar de que reciben quimioterapia progresan en su enfermedad. En nuestra serie de casos, de los pacientes en etapa tardía, el 85% de los pacientes recibió quimioterapia sistémica y en el 15% de los pacientes se intentó un esquema diferente sin quimioterapia.

La MF y el SS representan enfermedades con un curso clínico y pronóstico diferentes. Si la MF es diagnosticada en etapa temprana es más fácil de tratar y de obtener una remisión más prolongada a diferencia del SS que tiene un pronóstico más grave por la etapa tardía en que

ESTA TESIS NO DEBE  
CAIR DE LA BIBLIOTECA

se presenta y frecuentemente existe involucro visceral que empeora aún más el pronóstico. Es importante tener presente siempre estas enfermedades, sobre todo la MF en etapas tempranas que simula una gran cantidad de dermatosis inespecíficas, para lograr de esta manera un diagnóstico más temprano. En etapas tempranas de la enfermedad el tratamiento con PUVA o PUVA con IFN alfa son modalidades efectivas, sin embargo conforme la enfermedad progresa la respuesta al mismo también disminuye.

En nuestro Instituto existe en realidad poca experiencia en manejo de estos pacientes debido principalmente a que la enfermedad tiene una frecuencia muy baja y por lo tanto llegamos a ver muy pocos pacientes como lo demuestra el número de casos que describimos en un tiempo de 25 años. Será importante determinar en centros de referencia de nuestro país como el Instituto Nacional de Cancerología el número de pacientes que han llegado a ver por estas enfermedades y las opciones de tratamiento recibidos en ellos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Faxas García M. Actualidad clínica-biológica de los linfomas T cutáneos. *Rev Cubana Med* 2003;42(1) 72-8.
2. Silva O, Malgó N, Monserrat y cols. Actualización en linfomas cutáneos. Características clínicas e histopatológicas de los linfomas cutáneos primarios. *Actas Dermatol & dermatopatol Mex* 2004; 4: Números 1 y 2:5-21.
3. Rodríguez Acar M, Guzmán Vázquez O. MF: comunicación de un caso. *Rev. Centr Dermatol Pascua* 2004;13: 95-8.
4. Foss Francine. Mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Current Opinion in Oncology* 2004; 16:421-428.
5. Siegel S. R, Pandolfino T, Guitart J. y cols. Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma: Review and Current Concepts. *J Clin Oncol* 2000;18:2908-25.
6. Anadolu Yavuzer R, Birol Ahu y cols. Mycosis fungoides and Sézary síndrome: therapeutic approach and outcome in 113 patients. *International Journal of dermatology* 2005; 44: 559-565.
7. Kuzel M. T, Roenigk h. Henry y cols. Mycosis Fungoides and the Sezary Syndrome: a Review of pathogenesis, Diagnosis and Therapy. *Journal of Clinical Oncology* 1991; 9:1298-13.
8. Vonderheid C. Eric, Bernengo Grazia M, Burg Gunter y cols. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: Report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *Journal Am Acad Dermatol* 2002; 46(1) 95-105.
9. McFarlane M., Friedmann P. S., Illidget T.M. What's new in the Management of Cutaneous T-cell Lymphoma?. *Clinical Oncology* 2005;17: 174-84.
10. Morales Suárez-Varela M. M, Llopis González A. y cols. Mycosis fungoides: Review of Epidemiological Observations. *Dermatology* 2000; 201: 21-8.
11. Knobler Elizabeth. Current Management Strategies for Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Clinics in Dermatology* 2004; 22: 197-08.
12. Querfeld Christiane, Guitart Joan y cols. Primary cutaneous lymphomas: a review with current treatment options. *Blood Reviews* 2003; 17: 131-42.
13. Péres-Quintela Vieites B, Suárez Peñaranda J.M. Linfomas cutáneos de células T. Revisión de los aspectos histopatológicos más relevantes. *Rev Esp Patol* 2004; 37(2):181-194.
14. Kazakov DV, Buró G. y cols. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology* 2004; 18: 397-415.
15. Lorincz L. Allan. Cutaneous T-cell lymphoma. *Lancet* 1996; 347: 871-76.
16. Kim H. Youn Hoppe T. Richard. Mycosis fungoides and the Sézary Syndrome. *Seminars in Oncology* 1999; 3: 276-289.
17. Diamandidou Eleni, Cohen R. Philip y cols. Mycosis fungoides and Sézary Síndrome. *Blood* 1996; 88(7): 2385-09.