

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”

**RESPUESTA CLÍNICA E HISTOLÓGICA EN PACIENTES CON LINFOMA CUTÁNEO
DE CÉLULAS T (MICOSIS FUNGOIDES Y PARAPSORIASIS EN GRANDES PLACAS)
TRATADOS CON FOTOTERAPIA Y FOTOQUIMIOTERAPIA**

TESIS

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:

DERMATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. MARTHA E. CONTRERAS BARRERA

ASESOR DE TESIS: DRA ROSA MARÍA LACY NIEBLA

AGOSTO

2009



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.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la división de Dermatología, en la sección de Fototerapia, bajo la Dirección de la Dra. Martha E. Contreras Barrera y supervisión de la Dra. Rosa María Lacy Niebla.

Este trabajo de Tesis con No. PROT-06-45-2009, presentado por el alumno Martha E. Contreras Barrera se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dra. Rosa María Lacy Niebla, y la División de Investigación Clínica a cargo del Dr. Octavio Sierra Martínez y por con fecha del 20 de agosto de 2009 para su impresión final.

División de Investigación Clínica
Dr. Octavio Sierra Martínez

Tutor principal
Dra. Rosa María Lacy Niebla

Autorizaciones

Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de Enseñanza e Investigación
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Dr. Luciano Domínguez Soto
Jefe de la División de Dermatología
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Dra. Rosa María Lacy Niebla
Medico adscrito de la División de Dermatología
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

**Respuesta clínica e histológica en pacientes con linfoma cutáneo de células T
(micosis fungoides y parapsoriasis en grandes placas) tratados con fototerapia y
fotoquimioterapia.**

Colaboradores:

Dra. Rosa María Lacy Niebla _____

Firma: _____

Dra. Sonia Toussaint Caire _____

Firma: _____

Enf. Estela Mares _____

Firma: _____

DEDICATORIA

**A MIS PADRES, QUIENES ME HAN BRINDADO SU APOYO INCONDICIONAL Y
PORQUE SIN ELLOS ESTE PROYECTO DE VIDA NO SERÍA POSIBLE**

AGRADECIMIENTOS

A mi familia porque ustedes son la alegría que me ayuda a ir siempre hacia adelante

A Rob, por tu paciencia y por hacer que la distancia no haya sido tan difícil, gracias por tu amor

A la Dra. Lacy, por su dedicación, su interés y su enorme esfuerzo para realizar este proyecto, gracias por su enorme paciencia

A todos mis profesores gracias por sus enseñanzas

A José, por brindarme tu confianza, por enseñarme, y por ser mi amigo

A mis compañeros les agradezco por estos tres maravillosos años que pasamos juntos

A Dani y Roberto mis hermanos mayores

A Marian por hacer mis días tan divertidos y por tu increíble amistad

INDICE

Glosario	IV
Relación de figuras y tablas	V
Resumen	VII
Abstract	VIII
1. Introducción	1
2. Antecedentes.....	3
2.1. Marco de referencia.....	13
3. Justificación	19
4. Hipótesis.....	20
5. Objetivos.....	21
5.1. Objetivo General	21
5.2. Objetivos Particulares	21
6. Material y Métodos.....	22
6.1. Tipo de estudio	
6.2. Ubicación temporal y espacial	
6.3. Criterios de selección de la muestra	
6.4. Variables	
6.5. Tamaño de la muestra	
6.6. Procedimiento	
6.7. Análisis estadístico	
6.8. Descripción operativa del estudio	
7. Resultados.....	29
8. Discusión	43
9. Conclusiones	47
10. Perspectivas	48
11. Bibliografía.....	49
12. Anexos.....	51
12.1. Anexo No. 1	51
12.2. Anexo No. 2	52
12.3. Anexo No. 3	53
12.4. Anexo No. 4	54

GLOSARIO

Linfoma cutáneo de células T: LCCT

Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer: EORTC

Organización Mundial de la Salud: OMS

Micosis fungoides: MF

Sociedad Internacional para el Linfoma Cutáneo: ISCL

Procesos interpapilares: PIPS

Ácido desoxirribonucleico: DNA

Discrasias cutáneas linfoides: DCL

Parapsoriasis en placas: PEP

Parapsoriasis en pequeñas placas: PPP

Parapsoriasis en grandes placas: PGP

Carmustina: BCNU

Federal Drug Administration: FDA

Interferón: IFN

Luz ultravioleta A: UVA

Psoraleno y luz ultravioleta A: PUVA

Luz ultravioleta B de banda ancha: BB-UVB

Luz ultravioleta B de banda angosta: NB-UVB

Dosis total acumulada: DTA

Índice de severidad y área para parapsoriasis en grandes placas: PSASI

Índice de severidad y área para micosis fungoides: MFASI

RELACION DE FIGURAS Y TABLAS

Tabla 1. Subtipos de Linfoma Cutáneo de Células T (OMS-EORTC)

Tabla 2. Clasificación Tumor-Ganglio-Metástasis-Sangre y Sistema de Estratificación Clínica para Linfoma Cutáneo

Figura 1. MF en fase de placa

Figura 2. MF en fase eritrodérmica

Figura 3. MF tumoral

Tabla 3. Algoritmo para el diagnóstico de MF en etapas tempranas

Figura 4. MF con aspecto de eritema figurado

Figura 5. MF poiquilodérmica

Figura 6. Histopatología clásica de la MF

Figura 7. Parapsoriasis en grandes placas

Figura 8. Diagrama de flujo de pacientes en estudio

Tabla 4. Causas de exclusión de los pacientes de estudio

Tabla 5. Diagnóstico y modalidad de tratamiento de los pacientes en estudio

Figura 9. Gráfica comparativa de diagnóstico y modalidad terapéutica

Tabla 6. Características demográficas de acuerdo al diagnóstico y modalidad de tratamiento

Tabla 7. Prueba e Intervalo de confianza para dos proporciones

Tabla 8. Respuesta clínica e histológica de pacientes tratados con PUVA

Figura 10. Gráfica comparativa de la respuesta a tratamiento con PUVA

Tabla 9. Respuesta clínica e histológica de pacientes tratados con NB-UVB

Figura 11. Gráfica comparativa de la respuesta a tratamiento con NB-UVB

Tabla 10. Sesiones y Dosis Total Acumulada (DTA) de pacientes con PUVA y NB-UVB

Figura 12. Mejoría clínica en una paciente con MF en placa con afección folicular

Figura 13. Mejoría clínica en un paciente con PGP tratado con NB-UVB. A, antes y B, posterior al tratamiento

Figura 14. Mejoría clínica en una paciente con MF poiquilodérmica A y C, antes y B y D, después de PUVA

Figura 15. Mejoría histológica posterior a 234 sesiones de PUVA, DTA: 1,308 J/cm²

Tabla 11. Estadística descriptiva de la mejoría clínica e histológica de pacientes con PGP tratados con PUVA

Tabla 12. Estadística descriptiva de la mejoría clínica e histológica de pacientes con PGP tratados con NB-UVB

Tabla 13. Estadística descriptiva de la mejoría clínica e histológica de pacientes con MF tratados con PUVA y NB-UVB

Figura 16. Media de sesiones y DTA necesarias para alcanzar la RC en pacientes tratados con PUVA con diagnóstico de MF en fase de mancha

Figura 17. Media de sesiones y DTA necesarias para alcanzar la RC en pacientes tratados con PUVA con diagnóstico de MF en fase de placa

Figura 18. Correlación entre el tiempo de evolución y la variación de la respuesta clínica e histológica en pacientes con MF y PGP

RESUMEN

Introducción: El linfoma cutáneo de células T comprende del 75% al 80% de todos los linfomas cutáneos primarios y representa el 3.4% de todos los linfomas no Hodgkin. La fototerapia y fotoquimioterapia son los tratamientos de elección para las fases tempranas.

Objetivo: Conocer y comparar la respuesta clínica e histológica del linfoma cutáneo de células T en fases IA a IB y la parapsoriasis en grandes placas con PUVA y NB-UVB en el Departamento de Dermatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

Material y métodos: Estudio comparativo, abierto, observacional, retrospectivo y longitudinal. Se revisaron y evaluaron los expedientes clínicos, iconográficos y de fototerapia de los pacientes con diagnóstico de parapsoriasis en grandes placas y micosis fungoides que han recibido tratamiento con PUVA y NB-UVB desde 1995 hasta julio del 2009.

Resultados: De 125 expedientes fueron evaluables 66, de los cuales 55 llevaban tratamiento con PUVA y 11 con NB-UVB. De éstos, 54 tuvieron MF y 12 PGP. La remisión completa y excelente respuesta se obtuvieron en un 73% de los pacientes tratados con PUVA y en un 54% de los tratados con NB-UVB, con un menor número de sesiones que los primeros ($p < 0.05$). La PGP, MF en mancha, MF poiquilodérmica y la MF hipocromiante respondieron igual con NB-UVB que con PUVA. Los pacientes con MF en placa respondieron mejor a PUVA. Los pacientes con fases avanzadas incluidos para fototerapia paliativa solo presentaron disminución del prurito y mejoría de las condiciones generales de la piel. Catorce pacientes tuvieron tratamiento de sostén con PUVA con una sesión mensual, se mantuvieron sin recaídas con un seguimiento de 2 meses a 8.5 años. No hubo pacientes con tratamiento de sostén con NB-UVB.

Conclusiones: Tanto PUVA como NB-UVB son útiles para obtener la remisión clínica e histológica de estas entidades. La mejoría clínica antecede a la mejoría histológica por lo que debe ser ésta la que determine la frecuencia de los tratamientos. NB-UVB resultó ser tan útil como PUVA en las formas superficiales y PUVA en MF en placa. Ninguna demostró utilidad para estadios más avanzados. El tratamiento de sostén demostró ser efectivo para mantener la remisión de la enfermedad con un seguimiento hasta de 8.5 años.

Abstract

Introduction: Cutaneous T cell lymphoma comprises 75% to 80% of all primary cutaneous lymphomas and represents 3.4% of all non-Hodgkin lymphomas.

Phototherapy and photochemotherapy are first line treatments for early stages of CTCL.

Objective: To assess and compare the clinical and histological responses of CTCL in early stages (IA to IB) and large plaque parapsoriasis (LPP) to PUVA and NB-UVB in the Dermatology Department of “Dr. Manuel Gea González” General Hospital.

Materials and Methods: Comparative, open, observational, retrospective and longitudinal study. Clinical, iconographic and phototherapy service files of patients with early stages of CTCL and LPP in treatment with PUVA and NB-UVB since 1995 to July 2009 were evaluated.

Results: 66 out of 125 files were evaluated, 55 of whom received PUVA and 11 NB-UVB. Fifty four patients had MF and 12 LPP. Complete remission of disease and excellent response were obtained in 73% of patients with PUVA and in 54% of patients with NB-UVB who required fewer treatments than the first ones to achieve these responses ($p < 0.05$). LPP, patch stage MF, poikilodermic MF and hypopigmented MF presented similar response to PUVA and NB-UVB. Plaque stage MF showed better responses with PUVA. Late stages MF only showed pruritus improvement. Fourteen patients received maintenance treatment with PUVA without relapses in a 2 month to 8.5 years follow up period. There were no patients with NB-UVB maintenance treatment.

Conclusions: Both PUVA and NB-UVB are useful treatments to achieve clinical and histological remission in CTCL and LPP. Clinical improvement presents earlier than histological so frequency of treatments should be determined by this last parameter. NB-UVB therapy is as useful as PUVA in the LPP and most superficial MF presentations. PUVA produced better responses in plaque stage MF than NB-UVB. These modalities aren't useful in advanced stages of MF. PUVA maintenance treatment showed effectiveness to avoid relapses up to 8.5 years follow up period.

1. INTRODUCCION

El linfoma cutáneo de células T (LCCT) abarca un grupo heterogéneo de padecimientos linfoproliferativos que se caracterizan por expansiones clonales de células T maduras y postímicas que infiltran la piel.¹ Comprende del 75% a 80% de todos los linfomas cutáneos primarios.² Su incidencia aumentó dramáticamente entre 1973 y 2002 y ahora representa el 3.4% de todos los linfomas no Hodgkin.

En un inicio, los linfomas cutáneos primarios fueron caracterizados en el esquema de clasificación de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC siglas en inglés), pero ahora, existe una clasificación más aceptada que resulta de la unión de la propuesta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la EORTC (OMS-EORTC). Esta clasificación combina los aspectos tanto clínicos como patológicos de los linfomas. (Tabla 1)³

Tabla 1. Subtipos de Linfoma Cutáneo de Células T (OMS-EORTC)
Micosis fungoides: mancha, placa, tumor, variantes
Micosis fungoides subtipos <ul style="list-style-type: none"> • Micosis fungoides foliculotrópica • Reticulosis pagetoide • Piel laxa granulomatosa
Síndrome de Sézary
Leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL)*
Padecimientos cutáneos primarios linfoproliferativos CD30+ <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma anaplásico primario de células grandes • Papulosis linfomatoide
Linfoma de células T paniculitis subcutánea "like" (sólo subtipos de células T)
Linfoma de células T/NK, tipo nasal
Linfoma cutáneo primario de células T periférico, inespecífico: <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma cutáneo primario de células T CD8+ epidermotrópico agresivo (provisional) • Linfoma cutáneo primario de células T CD4+ pequeñas/medianas pleomórfico (provisional) • Linfoma cutáneo ~ (provisional)
Neoplasia hematodérmica CD4/CD56*tt

*No afecta la piel primariamente, pero se incluye porque afecta la piel con mucha frecuencia

tt Antes definido como linfoma blástico NK; ahora clasificado como precursor de neoplasias hematopoyéticas, y no como un linfoma de células T

En este estudio nos enfocaremos en la micosis fungoides en sus etapas tempranas y en la parapsoriasis de grandes placas, considerada por algunos como etapa inicial de linfoma

cutáneo. Evaluaremos de forma retrospectiva la respuesta clínica e histológica de ambos padecimientos a la fototerapia y fotoquimioterapia, tratamientos de primera línea en estos padecimientos.

2. ANTECEDENTES

La micosis fungoides (MF) es la forma más común de LCCT y comprende aproximadamente el 44% de todos los linfomas cutáneos, pero solo el 1% a 2% de los linfomas no Hodgkin. La edad media de diagnóstico es de 55 a 60 años, y la enfermedad afecta más a hombres que a mujeres (2:1). La MF es una enfermedad de progresión lenta que puede evolucionar a manchas, placas eritematoescamosas, nódulos, y eventualmente a tumores y puede diseminarse a ganglios linfáticos, sangre, médula ósea, y otros órganos.¹

A pesar de que la etiología de la MF es desconocida, una hipótesis propone que pudiera representar la emergencia de una proliferación clonal resultante de un estímulo antigénico crónico.¹

Se han desarrollado sistemas de estadificación para la MF basados en las características clínicas de la piel así como la infiltración a ganglios y vísceras. El sistema de estadificación más utilizado para MF está basado en la clasificación de tumor (T), ganglio (N), metástasis (M), sangre (B). (Tabla 2). El compromiso cutáneo se define por el tipo y extensión de las lesiones. La enfermedad clasificada en T1 y T2 se caracteriza por manchas y placas que abarcan menos o más del 10% de la superficie corporal, respectivamente. La enfermedad clasificada en T3 se distingue por la presencia de al menos un tumor cutáneo. La enfermedad clasificada en T4 se caracteriza por eritrodermia, que puede ser en placas infiltradas, o difusa y asociada con una piel liquenificada o con fisuras, particularmente en las palmas o plantas de los pies. La afección ganglionar se ha clasificado por el grado de infiltración por las células malignas. A la dermatopatología los ganglios presentan un pequeño (LN2) o un gran (LN3) infiltrado de células T atípicas parafolicular. Los ganglios clasificados como LN4 están completamente infiltrados por células T atípicas.¹ (Figura 1, 2 y 3).

Tabla 2. Clasificación Tumor-Ganglio-Metástasis-Sangre y Sistema de Estadificación Clínica para Linfoma Cutáneo

Estadio	T	N	M	Descripción
IA	T1	N0	M0	Manchas/placas localizadas < 10% SCT
IB	T2	N0	M0	Manchas/placas diseminadas >10% SCT
IIA	T1-2	N1	M0	Manchas/placas y linfadenopatía
IIB	T3	N0-1	M0	Tumor ± linfadenopatía
III	T4	N0-1	M0	Eritrodermia ± linfadenopatía
IVA	T1-4	N2-3	M0	Ganglios linfáticos con afección histológica
IVB	T1-4	N0-3	M1	Compromiso visceral

SCT, superficie corporal total



Figura 1. MF en fase de placa



Figura 2. MF eritrodérmica



Figura 3. MF fase tumoral A y B

El diagnóstico clínico de la MF puede ser difícil de realizar debido a que en sus fases iniciales, tanto de mancha como de placa, puede semejar otras enfermedades inflamatorias benignas. Sin embargo algunos hallazgos son característicos de las etapas tempranas de MF, y cuando están presentes, son muy útiles para establecer el diagnóstico clínico. La Sociedad Internacional para el Linfoma Cutáneo (ISCL de sus siglas en inglés) ha establecido diversos criterios clínicos considerados de mayor utilidad en el diagnóstico clínico de la MF en su presentación inicial (fase de mancha). (Tabla 3)⁴

Tabla 3. Algoritmo para el diagnóstico de MF en etapas tempranas*	
Criterios	Sistema de puntuación
Clínicos <i>Básicos</i> Manchas/placas delgadas persistentes y/o progresivas <i>Adicionales</i> 1) Localización en piel no fotoexpuesta 2) Variedad en tamaño/forma 3) Poiquilodermia	2 puntos para criterios básicos y dos criterios adicionales 1 punto para criterios básicos y un criterio adicional
Histopatológicos <i>Básicos</i> Infiltrado linfoide superficial <i>Adicionales</i> 1) Epidermotropismo 2) Atipia linfoide ⁺	2 puntos para criterios básicos y dos criterios adicionales 1 punto para criterios básicos y un criterio adicional
Biología molecular 1) Rearreglo clonal del gen TCR	1 punto por clonalidad
Inmunopatología 1) <50% de las células T CD2+, CD3+, y/o CD5+ 2) <10% de las células T CD7+ 3) Discordancia epidérmica/dérmica de CD2, CD3, CD5 o CD7 ^{**}	1 punto por uno o más criterios
<i>MF</i> , Micosis fungoides; <i>TCR</i> receptor de células T. * Se necesita un total de 4 puntos para el diagnóstico de MF, basados en cualquier combinación de puntos de los criterios clínicos, histopatológicos, de biología molecular, e inmunopatológicos. ⁺ La atipia linfoide se define como células con núcleos grandes, hiper cromáticos y contornos irregulares o cerebriformes. ^{**} Deficiencia de antígenos de células T confinadas a la epidermis.	

El aspecto clínico más importante de la historia médica para el diagnóstico de MF es la naturaleza persistente de la enfermedad. Además las lesiones de MF tienden a aumentar en número y en tamaño a lo largo del tiempo, y, si al paciente se le brinda tratamiento con

corticosteroides, las lesiones no desaparecen por completo y recurren cuando se suspende el tratamiento.⁴

La presentación clínica de las etapas de mancha y placa de la MF se caracterizan por la variedad en el tamaño, la forma y el color de las lesiones individuales. La mayoría de las lesiones de MF, en etapa de mancha, son grandes (>5 cm de diámetro). Lesiones uniformes pequeñas (<3 cm de diámetro), o incluso muy grandes (hasta 10 cm o más de largo), digitiformes, son poco comunes en MF y nos pudieran hacer sospechar en la “dermatosis digitiforme”, variante de la parapsoriasis en pequeñas placas. Otro criterio importante y relativamente específico en MF en etapas tempranas es la presencia de poiquilodermia, la cual se define como la yuxtaposición de pigmentación moteada, telangiectasias y atrofia epidérmica (piel en “papel de cigarrillo”) con una discreta infiltración. En algunos casos de MF puede verse únicamente atrofia epidérmica. Sin embargo la poiquilodermia puede ser muy común en la parapsoriasis de grandes placas, en donde se le conoce como poiquilodermia vascular atrófica.⁴

Aunque la MF puede manifestarse como una sola lesión (MF unilesional) la mayoría de los pacientes con MF clásica típicamente presentan lesiones múltiples y diseminadas.⁴

La distribución de las lesiones de MF inicialmente es en áreas relativamente no fotoexpuestas como el tronco y debajo de la cintura (distribución en “traje de baño”), flancos, mamas, cara interna de muslos y de brazos, y áreas periaxilares. Sin embargo, las lesiones pueden aparecer en la cara y en la piel cabelluda si hay un compromiso folicular. Ocasionalmente la MF puede manifestarse como una dermatosis refractaria en palmas y plantas.⁴

Existen variantes de la MF tales como la forma poiquilodérmica vascular y atrófica, y la hipopigmentada (que simula a la pitiriasis alba). Una forma rara de MF puede ser indistinguible de la púrpura pigmentaria. La MF palmoplantar es otra variante clínica que puede presentarse como queratodermia. La MF foliculotrópica/siringotrópica puede manifestarse con alopecia y lesiones acrales acentuadas. La MF guttata simula una dermatosis digitiforme. Otras variantes clínicas muy raras incluyen a la MF unilesional (especialmente en las mamas) y a la MF mucosa.³ (Figura 4 y 5).



Figura 4. MF placa con aspecto de eritema figurado



Figura 5. MF poiquilodérmica

En un paciente con sospecha clínica de linfoma cutáneo en general se requieren varias biopsias de piel para establecer el diagnóstico, debido a la evolución crónica de la enfermedad. Siempre se requiere la opinión de un patólogo con experiencia en linfomas cutáneos. El espécimen ideal es una biopsia incisional o escisional que incluya tejido celular subcutáneo. Los puntos importantes a recordar son documentar la presencia o ausencia de:

- Epidermotropismo de linfocitos atípicos solitarios o agrupados en la epidermis, generalmente rodeados por un halo claro, y la formación de microabscesos de Pautrier (definidos por algunos como un grupo de = 4 linfocitos).
- La presencia de linfocitos solitarios alineados a lo largo de la unión dermoepidérmica (sin una dermatitis de interfaz).
- Núcleos hiper cromáticos y cerebriformes, linfocitos T de mayor tamaño en la epidermis.
- Hiperplasia epidérmica variable (sin espongiosis o cambios citotóxicos), con procesos interpapilares (PIPS) bulbosos adyacentes a PIPS aplanados o adelgazados, o acantosis adyacente a atrofia.
- Paraqueratosis.
- Espongiosis poco prominente y mínimos cambios epidérmicos reactivos (tener cuidado ya que la espongiosis puede verse en MF tratada/recurrente).
- Fibroplasia de la dermis papilar.
 - Principalmente en lesiones atróficas o de mayor tiempo de evolución.

- Infiltrado polimorfo que incluye linfocitos atípicos, células plasmáticas, eosinófilos, histiocitos.
- Valorar la profundidad del infiltrado, valorar la morfología y citología de las células atípicas y si hay transformación de células grandes, foliculotropismo, siringotropismo, formación de granulomas, angiocentricidad e infiltración subcutánea.^{3, 4, 5}

Los hallazgos histopatológicos pueden ser muy variados. Un estudio de 745 biopsias, de 427 pacientes con diagnóstico de micosis fungoides, demostró el predominio histopatológico de infiltrado liquenoide mezclado con fibras de colágeno en la dermis superficial. En la mayoría de los casos se observó epidermotropismo, principalmente epidermotropismo linfocítico único (22%), linfocitos en la capa basal (23%), microabscesos de Pautrier (19%), linfocitos vacuolados (40%), exocitosis desproporcionada (17%) y epidermotropismo pagetoide (3%). En 4% de los casos no hubo; los linfocitos atípicos se observaron en 9% y las características de dermatitis de interfaz en 59%. Otros hallazgos inusuales fueron los queratinocitos necróticos (23%), melanófagos (8%) y eritrocitos extravasados (4%).⁵ (Figura 6).

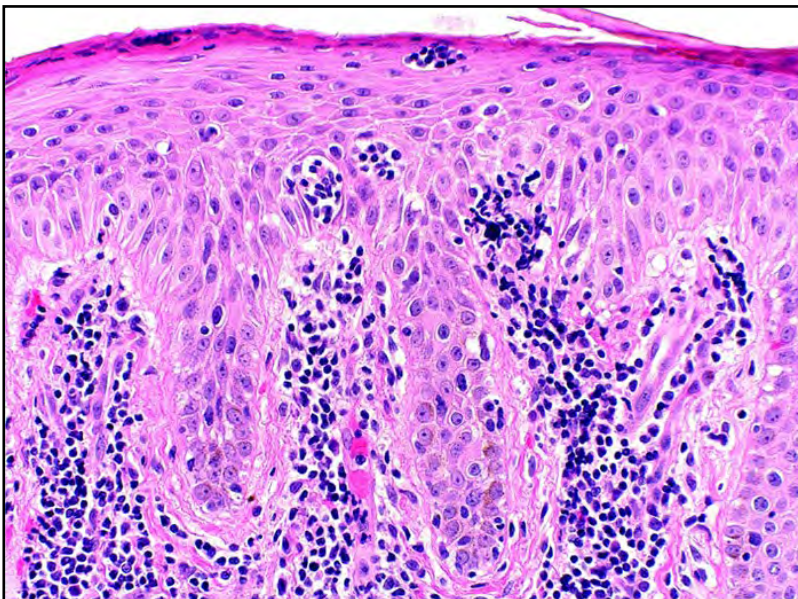


Figura 6.
Histopatología clásica de la MF.
 Se observa un infiltrado por linfocitos atípicos con epidermotropismo. La agrupación de linfocitos atípicos rodeando a las células de Langerhans forman los microabscesos de Pautrier

La citometría de DNA, la morfometría nuclear, la inmunohistoquímica, estudios cromosómicos, y, más recientemente, el análisis de la clonalidad de las células T, son estudios muy útiles para complementar el diagnóstico en las etapas tempranas de MF.⁴

Pimpinelli et al, basándose en la revisión de la literatura, las propuestas de la ISCL, así como en su experiencia en la apreciación de la MF en fases tempranas, proponen un algoritmo para el diagnóstico de la MF “clásica” en estadios tempranos que incorpora características clínicas, histopatológicas, de biología molecular e inmunofenotípicas. (Tabla 3). Para realizar el diagnóstico de MF se requiere un total de 4 puntos.⁴ Los criterios de biología molecular e inmunopatología no representan más de un punto cada uno, por lo cual siempre se requieren criterios clínicos y/o histopatológicos para establecer el diagnóstico. Por el contrario, si los criterios clínicos e histopatológicos son suficientes, los moleculares y de inmunopatología no son siempre necesarios.

Como criterio de biología molecular se debe detectar un patrón clonal predominante de células T por medio de PCR. En cuanto a los criterios de inmunopatología uno de los siguientes 3 debe estar presente para generar 1 punto: expresión de CD2, CD3 y/o CD5 en menos del 50% de las células T; menos del 10% de las células T con expresión de CD7; pérdida de la relación en la expresión epidérmica dérmica de CD2, CD3, CD5 y/o CD7.^{3, 4} Este algoritmo no aplica para algunas formas clínicas de MF como la hipopigmentada.

La mejoría de la MF correlaciona con el estadio clínico de la enfermedad, y estudios retrospectivos han identificado al compromiso cutáneo y visceral como los más importantes factores pronósticos. Los pacientes que tienen un compromiso cutáneo de menos del 10% en fase de manchas o placas, tienen un pronóstico similar que el de sus controles sanos. La supervivencia a 10 años de pacientes con un compromiso cutáneo más extenso, en fase de mancha o placa, es del 83%; pacientes con enfermedad en fase tumoral o quienes tengan afección ganglionar documentada histopatológicamente (LN3), tienen una supervivencia a 10 años de 42% y 20% respectivamente. Pacientes con enfermedad más avanzada tienen un peor pronóstico.¹

En algún momento se consideró que la demostración de la restricción clonal de un infiltrado de células T por métodos moleculares era indicativo de linfoma de células T. Posteriormente fue evidente que hay algunos padecimientos, que no son linfoma, que

presentan una población clonal emergente. Mientras que algunas de estas enfermedades son completamente benignas, existen otras, con infiltrados con restricción clonal, sin un desencadenante específico, que siguen un curso de remisiones y exacerbaciones, y un porcentaje muy pequeño progresa a linfoma cutáneo de células T. Estas constituyen un grupo muy selecto de enfermedades dentro de las que se incluyen a la pitiriasis liquenoides, la dermatosis purpúrica pigmentada, la hiperplasia siringolinfóide con alopecia, la alopecia mucinosa, la parapsoriasis en grandes placas, y la eritrodermia idiopática.⁶

Inherente a este grupo de enfermedades, a las cuales se les ha designado como *discrasias cutáneas linfoides* (DCL), existe una constelación de hallazgos que comprenden un bajo grado de atipia linfocítica, clonas persistentes de células T y/o un repertorio de células T restringido, y anomalías fenotípicas que con frecuencia incluyen una reducción en la expresión de CD7 y CD62L. Mientras que la restricción clonal de células T es una característica del LCCT y de las DCL, también puede presentarse en ciertas enfermedades inflamatorias. Se han reportado clonas de células T en estados de estimulación inmune crónica como los vistos en pacientes con esclerosis múltiple, artritis reumatoide, miositis, lupus eritematoso, y en receptores de trasplantes de órganos.⁷ La diferencia crítica con el LCCT y las DCL está en las bases patogénicas, en donde en las enfermedades inflamatorias, la respuesta a las células T restringidas es por epítomos endógenos. Mientras que en las DCL se piensa que puede existir un neoantígeno específico, endógeno o exógeno, lo que sí está establecido con razonable certeza es la falla en demostrar epítomos reconocibles de células T, lo que puede proporcionar un estímulo continuo para la expansión clonal de células T.⁶

Aún existe controversia y debate en definir a la parapsoriasis y sus variantes como precursores de los linfomas cutáneos de células T, y ahora la parapsoriasis en grandes placas se encuentra dentro de las DCL.^{6, 7} Utilizando sólo criterios clínicos, la parapsoriasis en placas (PEP) fue definida en 1902 por Brocq como una dermatosis crónica, recurrente, eritematosa y escamosa, que era parte de un amplio espectro de enfermedades eccematosas, psoriasiformes o liquenoides (“les parapsoriasis”). La relación entre PEP y MF fue descrita inicialmente por Civatte y otros grupos, y fue Binazzi quien realizó una cuidadosa correlación clinicopatológica en series de pacientes con PEP seguidos a lo largo del tiempo.⁴

La parapsoriasis en pequeñas placas (PPP) se distinguió de la parapsoriasis en grandes placas (PGP), en base a su tamaño, distribución de las lesiones, presencia o ausencia de atrofia y/o poiquilodermia. Las lesiones cutáneas de la parapsoriasis, tanto de pequeñas como de grandes placas, son placas más planas que infiltradas. En la PPP, que van desde 2 hasta 6 cm, éstas se distribuyen principalmente en la porción superior del tronco, en ocasiones con apariencia digitiforme, sin atrofia o poiquilodermia.⁴

En contraste, las lesiones de la PGP son mayores a los 6 cm de diámetro y se localizan en los glúteos, porción inferior del tronco y superior de los muslos, en las caras internas de los brazos y en las regiones inframamarias, y frecuentemente manifiestan atrofia y/o poiquilodermia.^{4, 6} (Figura 7). Se caracterizan por placas eritematosas de bordes irregulares con una disposición simétrica en la topografía previamente mencionada. Las lesiones varían desde manchas con atrofia hasta placas induradas. Pueden ser asintomáticas o ligeramente pruriginosas. El prurito intenso puede ser indicativo de progresión a linfoma. Otras características que nos orientan hacia progresión a MF incluyen una mayor extensión de las lesiones, elevación y engrosamiento de las placas, o, transformación en lesiones nodulares.⁶

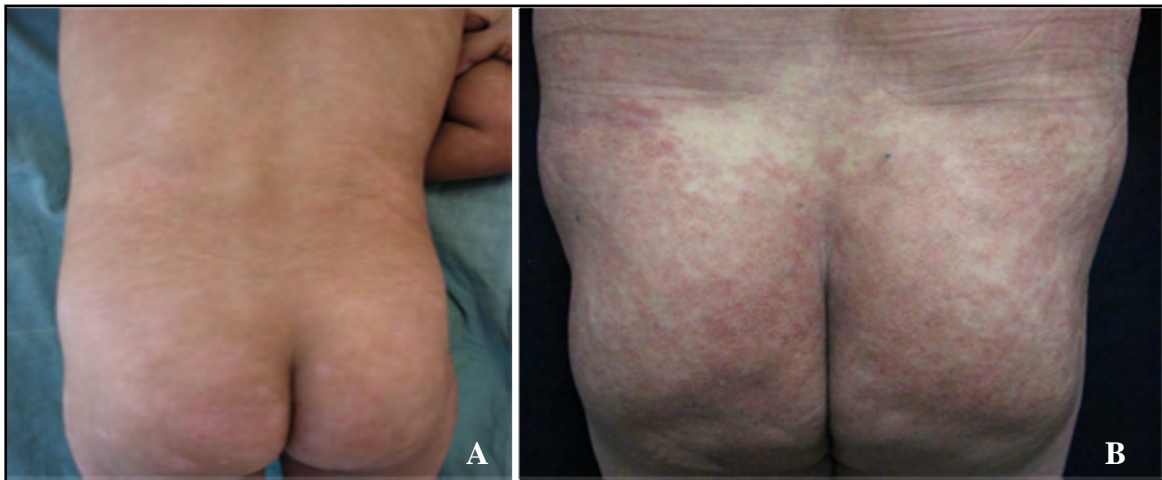


Figura 7. A y B, Parapsoriasis en grandes placas

Histológicamente, la PPP tiene cambios inespecíficos (dermatitis psoriasiforme o liquenoide, con espongiosis focal y exocitosis de linfocitos pequeños) y la PGP, presenta el mismo patrón de infiltración linfoide de la PPP, pero los infiltrados contienen linfocitos con núcleos cerebriformes llamados células de Lutzner (sinónimo de células de Sézary), similares a las encontradas en MF.⁴ La epidermis muestra hiperplasia y/o zonas de

hiperortoqueratosis leve o moderada y paraqueratosis variable. Está presente un infiltrado linfocítico leve a moderado, superficial, perivascular e intersticial; superficialmente el infiltrado coalesce para asumir una disposición en banda. Hay epiteliotropismo, cambios de vacuolización de la capa basal y disqueratosis focal. La dermis papilar muestra fibroplasia. El edema está ausente. Los linfocitos son pequeños (7-9 μm) y tienen contornos nucleares irregulares incluyendo algunas células con apariencia cerebriforme. A pesar de que el predominio del infiltrado es a nivel de la capa basal, el epiteliotropismo prominente y los microabscesos de Pautrier están ausentes. Otras células inflamatorias como las células plasmáticas y los eosinófilos, que pueden encontrarse en la MF, tampoco están presentes.⁶

El infiltrado es dominado por linfocitos T CD4 que manifiestan una reducción en la expresión de CD7 y CD62L, sin embargo, esta reducción no es de la magnitud de la encontrada en las lesiones completamente desarrolladas de la MF. Las células más atípicas, especialmente aquellas que muestran epidermotropismo son típicamente CD7 y CD62L negativas. Los elementos clonales celulares verdaderamente neoplásicos son aquellos que no expresan CD7 y CD62L, mientras que la población de linfocitos T que si los manifiestan, son probablemente células T reactivas que juegan un papel en la supresión de la proliferación clonal. Los otros marcadores celulares, CD3 y CD5, se encuentran característicamente preservados.⁶

Aunque es sabido que la parapsoriasis de pequeñas placas tiene un curso crónico e indolente, y la parapsoriasis de grandes placas se considera precursor de linfoma de células T, algunos autores.^{4, 8} afirman que corresponden a las fases tempranas de MF, aunque los cambios histológicos de la parapsoriasis de pequeñas placas sean tan sutiles, que no pueda hacerse de manera inequívoca el diagnóstico de MF.

Las manifestaciones clínicas de la MF en sus estadios tempranos e intermedios (IA, IB, IIA) están generalmente limitadas a la piel, sin compromiso sistémico detectable por estudios de imagen. Los tratamientos dirigidos a la piel pueden conseguir una respuesta efectiva a largo plazo hasta en un 60% de los pacientes que tienen MF en fase de mancha o placa.¹

Los estadios tempranos de MF presentan buena respuesta a los diferentes tratamientos y con ellos se consiguen largos periodos de remisión, mientras que la remisión completa en la fase tumoral es excepcional y de corta duración.⁹ Para estas fases tempranas se indican, terapia con radiación ultravioleta (fototerapia y fotoquimioterapia), quimioterapia tópica (mecloretamina –mostaza nitrogenada- y carmustina) y terapia con emisión de electrones, que solas pueden ser suficientes. No hay estudios comparativos de su eficacia a corto plazo.⁹ Se han utilizado también retinoides, interferón alfa, queratolíticos y corticosteroides.

A pesar de que varios tratamientos han demostrado eficacia en el manejo de la sintomatología del LCCT, la cura no se consigue en la mayoría de los pacientes. Las metas del tratamiento para la mayoría de los pacientes son: alcanzar y mantener un estado de remisión clínica e histológica en fases tempranas (IA, IB y IIA); brindar paliación en fases avanzadas, disminuir la gravedad de los tumores mejorando así la calidad de vida; proveer mejoría de los síntomas de prurito, de la piel comprometida y prevenir mayor inmunosupresión. Debido a la baja incidencia del LCCT, a la cronicidad de este padecimiento, a la morbilidad y a la falta de efectividad en la curación de los pacientes, más ensayos clínicos deberían de realizarse para tener tratamientos más efectivos con menor toxicidad.^{4, 10, 11}

En los casos de PGP los tratamientos iniciales pueden ser similares a los descritos para la PPP. Los tratamientos estándares consisten en corticoides tópicos, productos de brea tópicos y diversas formas de fototerapia. Los casos de PGP que cumplan criterios histopatológicos de MF pueden tratarse con todos los agentes normalmente empleados en los estadios precoces de esta enfermedad. El tratamiento de las parapsoriasis es, por lo tanto, el de la MF en fases tempranas.¹⁰

MARCO DE REFERENCIA.

Se han utilizado numerosos tratamientos para el manejo de la MF y estos generalmente dependen del estadio clínico del paciente.⁸

El tratamiento del linfoma cutáneo de células T se basa en la comprensión de la regulación del sistema inmunitario³ y está enfocado a alcanzar y mantener un estado de

remisión clínica, disminuir la morbilidad y, en casos avanzados (con linfadenopatía, eritrodermia, tumores y Síndrome de Sézary), de paliación.^{8, 11}

Existen múltiples modalidades terapéuticas que van desde terapias tópicas, fototerapia, fotoféresis (fotoquimioterapia extracorpórea), radioterapia, inmunoterapia, quimioterapia, y opciones más recientes como vacunas antitumorales. Los agentes más comúnmente utilizados incluyen a los corticosteroides de alta potencia, carmustina (BCNU) y mecloretamina (mostaza nitrogenada). El tratamiento con fotoquimioterapia consiste en la administración de un psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA). La fototerapia incluye a la luz ultravioleta B de banda ancha, de sus siglas en inglés BB-UVB, (280-320 nm), y más recientemente a la luz UVB de banda angosta (TL-01-311 nm), de sus siglas en inglés NB-UVB. Los agentes sistémicos incluyen interferón- α , retinoides, metotrexate y otros.¹¹

Los glucocorticoides reducen la transcripción de las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, INF- α y TNF- α ; esto disminuye la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, elementos implicados en la respuesta inmunitaria de los linfomas.³ Como monoterapia pueden inducir una respuesta clínica en el 25% al 63% de los pacientes y son más efectivos en el estadio de mancha/placa.^{1, 5}

La quimioterapia tópica ha tenido un papel importante en el tratamiento del linfoma cutáneo de células T, desde la introducción del clorhidrato de mecloretamina por Sipos y Jackson en 1956, sin embargo el tratamiento prolongado aumenta el riesgo de cáncer de piel. La introducción de nitroureas tópicas como tratamiento de la micosis fungoides se describió en 1972 y se ha informado la prescripción de carmustina en diferentes dosis.⁵ La mecloretamina (mostaza nitrogenada) y la carmustina son agentes alquilantes que han demostrado eficacia aplicados en piel afectada por MF. La mostaza nitrogenada líquida se aplica a la piel como una solución acuosa, en dosis de 10 mg/dl o en una presentación de pomada. Se ha demostrado una respuesta completa a la mecloretamina tópica en 26% a 76% en la enfermedad en fase de mancha/placa y en 22% a 49% en MF estadio III. Sin embargo hasta 40% de los pacientes desarrollan una hipersensibilidad al contacto^{1, 5} También ha sido utilizada en todos los estadios de la MF como tratamiento paliativo de las lesiones cutáneas, incluso cuando el paciente se encuentra recibiendo tratamiento sistémico. La carmustina es utilizada con menor frecuencia por sus efectos secundarios de mielosupresión.⁴

Aunque hay estudios que sugieren que no hay cura para el LCCT¹² hay otros que encontraron que entre 331 pacientes con LCCT que fueron tratados con mostaza nitrogenada tópica y seguidos por una media de 12 años, todas las recaídas se presentaron en los primeros 8 años. De todos, el 11% tuvo remisiones completas prolongadas de más de 8 años, lo que contribuyó a una meseta en la curva de supervivencia y lo que posiblemente representa un subgrupo “curado”.¹³

El bexaroteno se aprobó en 1999 por la FDA para el tratamiento del LCCT, ya que incide selectivamente en los receptores RXR. Ha mostrado ser útil en estadios tempranos y tardíos, pero resistentes a fototerapia (UVA o UVB), terapia con baño de electrones, quimioterapia tópica, interferón o quimioterapia citotóxica sistémica.⁵

Chiam y su grupo comunicaron el caso de un paciente con una placa de micosis fungoides en el pene, de 15 años de evolución, que no respondió al tratamiento con clobetasol durante seis semanas, pero tuvo resultados satisfactorios con imiquimod, una vez al día cada dos días, durante cuatro meses. En otro estudio se valoró, en un paciente en estadio IA, el tratamiento con imiquimod contra placebo. Durante el primer mes, el paciente tuvo eritema, vesículas, xerosis y prurito. Se suspendió por dos días y después se reaplicó sin suspenderlo por las noches durante cuatro meses. A los 10 meses se valoraron las zonas de aplicación y en el sitio de aplicación del imiquimod no hubo recurrencia.⁵

El baño de electrones es una terapia en la que la radiación ionizante se administra en la superficie corporal total y sus efectos adversos sistémicos son limitados. La micosis fungoides y sus variantes son extremadamente radiosensibles. Este tratamiento puede administrarse en estadios IA/IB/IIA y su tasa de respuesta es del 96%. En el estadio IIB la respuesta clínica completa se obtiene en menos del 36% y las tasas de recaída son altas.

5

Los interferones son citocinas que se encuentran normalmente en el cuerpo. El interferón (IFN) α -2 es el más prescrito como agente sistémico en monoterapia con respuesta del 50% al 80%. Produce una buena respuesta en estadios tempranos, con un mayor número de remisiones completas. Su tiempo promedio para obtener la remisión es de cuatro meses.⁵

La MF y el síndrome de Sézary son relativamente quimioresistentes. La quimioterapia no debe administrarse a pacientes en estadios tempranos IA, IB, IIA.⁵

En la actualidad el alemtuzumab es el foco de muchos estudios clínicos en enfermedades hematológicas malignas. Es un anticuerpo monoclonal IgG anti CD52, un péptido glucosilado que se expresa en la mayor parte de las células malignas T y B. En la fase II de un estudio multicéntrico, en pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin de bajo grado, se incluyeron ocho pacientes con diagnóstico de MF y síndrome de Sézary; cuatro de éstos pacientes respondieron y dos tuvieron remisión completa. En 22 pacientes con ambas enfermedades la respuesta fue del 55% y hubo algunos casos con remisión completa.⁵

La parapsoriasis en grandes placas también debe ser tratada debido a su progresión a MF. Todos los abordajes terapéuticos se basan, principalmente, en series de casos no controlados, casos clínicos y evidencias anecdóticas. Los tratamientos utilizados incluyen a los esteroides tópicos de alta potencia (clase 2-4), a la mostaza nitrogenada, la carmustina tópica, el bexaroteno tópico y el interferón- α . La fototerapia y fotoquimioterapia, tanto con NB-UVB como con PUVA, se consideran efectivas para la inducción de remisión de la enfermedad.¹⁰

La introducción de la fototerapia como tratamiento para MF se dio por primera vez en 1976 por Gilchrest et al, quienes reportaron los resultados de 9 pacientes tratados con un psoraleno más luz ultravioleta A (PUVA). Cuatro de los pacientes presentaron una respuesta completa, mientras que los otros alcanzaron un 95% de mejoría de las placas o de reducción de la eritrodermia. Ahora, más de 30 años después, las opciones de fototerapia se han expandido incluyendo a la luz BB-UVB y la luz NB-UVB, dos modalidades eficaces en el tratamiento de MF.^{2, 14}

La fototerapia se ha reportado efectiva como tratamiento para la parapsoriasis en grandes placas y para las fases tempranas de LCCT, con exposición solar, PUVA, BB-UVB y NB-UVB, y, recientemente, con UVA-1.^{15, 16}

Gettler y Fung, en 2001, realizaron una encuesta a miembros de la Academia Americana de Dermatología para documentar las preferencias de tratamiento de MF. Encontraron

que el 31% y el 30% de los encuestados creían que PUVA era el tratamiento más efectivo para los estadios IA y IB de MF respectivamente. Sin embargo la meta del estudio fue determinar las opiniones de los encuestados y no revisaron los protocolos preferidos para implementar estas terapias.²

Carter y Zug realizaron una encuesta a miembros de la ISCL para determinar las prácticas actuales para tratar con fototerapia la MF en sus estadios tempranos, y también hicieron una revisión de la literatura. El 89% de los médicos que respondieron a la encuesta utilizaban PUVA para tratar el LCCT. Del 59% de los médicos que utilizaban BB-UVB en sus consultorios, solo el 50% de ellos recomendaban esta terapia para tratar el LCCT. Aunque solo el 67% de los médicos tenían NB-UVB, 78% de ellos lo recomendaban como tratamiento para LCCT. Cuando se interrogó acerca de la modalidad de fototerapia utilizada en el régimen inicial de tratamiento un gran porcentaje de los médicos preferían PUVA como régimen inicial de tratamiento y esta terapia era la de elección sobre otras formas de fototerapia. Se registró una clara preferencia por PUVA en pacientes con fototipo III o mayor, con enfermedad localizada (estadio IA), y también en pacientes con enfermedad más difusa (estadio IB, IIA) con cualquier fototipo. Menos del 8% utilizaban BB-UVB como tratamiento inicial para etapas tempranas de MF. Sin importar la modalidad del tratamiento elegido, la mayoría de los encuestados respondió que la frecuencia con la cual iniciaban el régimen de tratamiento era de 3 veces por semana (76% de los que usaban BB-UVB, 90.9% de los que usaban NB-UVB y 64% de lo que usaban PUVA). Para todas las modalidades de fototerapia la duración promedio del tratamiento iba de 3 a 4 meses, con un rango de 1 mes a más de 6 meses. La decisión de usar terapia de mantenimiento varió dependiendo de la modalidad de fototerapia. El 40% de los que utilizaban NB-UVB o BB-UVB, y solo el 12% de los que utilizaban PUVA, optaban por no dar mantenimiento. De aquellos que sí optaban por la terapia de mantenimiento, el 71.4% de los que manejaban BB-UVB y el 76.9% de los que utilizaban NB-UVB, trataban a sus pacientes con una frecuencia de una vez por semana o una vez cada 2 a 3 semanas. El 59.1% de los usuarios de PUVA lo hacían con la misma frecuencia. La mayoría de los médicos extendían el régimen de mantenimiento hasta un año de tratamiento.²

Se prefiere PUVA como primera elección ya que se han obtenido mejores respuestas que con NB-UVB y BB-UVB. Con PUVA tópico y sistémico se ha conseguido el aclaramiento de las lesiones de más del 95%, con 20-30 exposiciones con dosis total acumulada de 50

a 150 J/cm² en promedio y remisión promedio de 3.6 años con mantenimiento de una sesión mensual.¹⁴

En algunos estudios se determinó que la fototerapia con UVB era más efectiva en la fase de mancha de la MF o en placas delgadas, y los autores concluyeron que esto se debía a la habilidad limitada de UVB de penetrar en lesiones más gruesas. Esto también se reflejó en un estudio italiano retrospectivo en donde se reportó que la fotoquimioterapia con PUVA era más efectiva que la fototerapia con UVB en MF en estadio I.¹⁷

BB-UVB es útil para las placas eccematosas, pero menos efectiva para las placas infiltradas. NB-UVB es útil para fototipos claros y responden menos las formas hipopigmentadas y fototipos oscuros; la remisión se ha conseguido en 20-26 tratamientos con recaídas rápidas en 3 a 6 meses después de la suspensión, por lo que se requiere mantenimiento. Con UVA-1 se han conseguido buenas respuestas en un número limitado de pacientes.¹⁸

Diederer et al analizaron de forma retrospectiva la eficacia de NB-UVB y PUVA en estadios tempranos de MF. Un total de 21 pacientes fueron tratados con NB-UVB y 35 pacientes con PUVA. Con NB-UVB, 17 pacientes (81%) alcanzaron una remisión completa, 4 pacientes (19%) tuvieron una remisión parcial, y ninguno presentó progresión de la enfermedad (duración promedio del tratamiento de 14 meses; dosis total acumulada promedio de 31.8 J/cm²). En contraste, 25 pacientes (71%) tratados con PUVA tuvieron una remisión completa, 10 pacientes (29%) una remisión parcial, y ninguno tuvo progresión de la enfermedad (duración del tratamiento 11 meses; dosis total acumulada promedio 283.2 J/cm²). El promedio de tiempo sin recaídas en los pacientes que recibieron NB-UVB fue de 24.5 meses, y el de los que recibieron PUVA fue de 22.8 meses. Desafortunadamente los autores no proporcionaron los estadios de la MF en ambos grupos.¹⁵

Al comparar PUVA con NB-UVB, ésta tiene varias ventajas. No se requiere de un psoraleno sistémico, no provoca los efectos adversos agudos de PUVA (náusea, cefalea) y no hay necesidad de utilizar lentes protectores después del tratamiento.¹⁷

3. JUSTIFICACION

El motivo de la realización de este estudio se basa en la necesidad de examinar las prácticas de la fototerapia y la fotoquimioterapia para el tratamiento de la parapsoriasis y la MF dado el advenimiento de la luz NB-UVB. También se pretende destacar la importancia de la fototerapia y fotoquimioterapia ya que en más de 30 años han sido clave en el tratamiento de la parapsoriasis en grandes placas y en las fases tempranas de MF.

La parapsoriasis en grandes placas y la micosis fungoides son de los padecimientos referidos con mucha frecuencia a nuestra institución, y por ser un centro de tratamiento con fototerapia y fotoquimioterapia para pacientes con estas enfermedades, junto con muchas otras, consideramos que los resultados que se obtengan en este estudio podrán ser de utilidad para determinar los protocolos de tratamiento a seguir en nuestro hospital, ya que actualmente, en la literatura mundial, existe una falta de consenso en los protocolos tanto de fototerapia como de fotoquimioterapia. Así mismo no se cuenta con protocolos de estudio realizados en población latina, por lo que los resultados que se obtengan podrán ser de gran relevancia en nuestro medio.

Pretendemos confirmar que la fototerapia y la fotoquimioterapia son tratamientos indicados principalmente en estadios tempranos de MF y también en parapsoriasis y que con ellos se intenta evitar la progresión a etapas más avanzadas de la enfermedad.

Estas formas de tratamiento consiguen efectivamente la remisión de la enfermedad a bajos costos, siendo muy accesibles y con bajos efectos secundarios.

4. HIPOTESIS

El tratamiento con PUVA en pacientes con PGP y MF en fases tempranas alcanza remisiones completas de la enfermedad, y por lo tanto el tratamiento con NB-UVB será igual o más efectivo para el manejo de estas enfermedades.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL:

Conocer la respuesta clínica e histológica del linfoma cutáneo de células T (LCCT) y la parapsoriasis en grandes placas (PGP) con tratamiento de fototerapia y fotoquimioterapia (NB-UVB y PUVA) en el Departamento de Dermatología del

5.2. OBJETIVOS PARTICULARES:

Determinar cuál forma de radiación con luz ultravioleta (RUV) produce la mejor respuesta tanto clínica como histológica.

Determinar el número de sesiones y la dosis total acumulada (DTA) necesarias para conseguir la remisión clínica e histológica.

Establecer qué forma clínica de PGP y de MF tiene la mejor respuesta a la fototerapia y fotoquimioterapia.

Comprobar la utilidad del tratamiento de sostén con las dos modalidades de tratamiento.

Determinar la utilidad de ambas terapias en las fases avanzadas de MF.

6. MATERIAL Y METODOS

6.1. Tipo de Estudio

Comparativo.

Abierto.

Observacional.

Retrospectivo.

Longitudinal.

6.2. Ubicación Temporal y Espacial

Expedientes clínicos y de fototerapia de los pacientes del servicio de dermatología del “Hospital General Dr. Manuel Gea González” con diagnóstico de parapsoriasis en grandes placas y micosis fungoides que han recibido tratamiento con fototerapia y fotoquimioterapia desde septiembre de 1995 hasta julio del 2009.

6.3. Criterios de Selección de la Muestra

Criterios de Inclusión

Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico clínico e histológico de parapsoriasis y micosis fungoides quienes se encuentren en tratamiento con fototerapia y fotoquimioterapia (NB-UVB y PUVA).

Expedientes clínicos y de fototerapia de pacientes quienes cuenten con biopsia inicial y biopsias de control.

Expedientes fotográficos completos.

Criterios de Exclusión

Expedientes clínicos y de fototerapia de pacientes quienes cuenten con contraindicaciones para recibir tratamiento tanto con fototerapia como con fotoquimioterapia (NB-UVB y PUVA).

Expedientes clínicos y de pacientes que abandonen el tratamiento de fototerapia y fotoquimioterapia (NB-UVB y PUVA) antes de obtener la primera biopsia de control (30 sesiones).

Expedientes clínicos y de fototerapia de pacientes que acudan de manera irregular y no cumplan los protocolos de tratamiento.

Expedientes clínicos, fotográficos, de fototerapia y biopsias que no sean evaluables por extravío o malas condiciones de los mismos.

6.4. Variables

Independientes.		Dependientes.	
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
Género	Hombre/mujer	Escala de evaluación clínica	0=sin lesiones, 1= leve afección, 2= moderada afección, 3= severa afección
Edad	Años		
Tiempo de evolución de la enfermedad	Años	Escala de evaluación histológica	0= sin afección, 1= afección leve, 2= afección moderada, 3= afección severa
Edad de presentación	Años		
Tipo de enfermedad	Parapsoriasis en grandes placas/ Micosis fungoides	Escala de evaluación global	1-25%= leve mejoría, 26-50% = moderada mejoría, 51-75%= buena mejoría, 76-99%= excelente mejoría, 100%= remisión completa de las lesiones
Estadio de la enfermedad	IA, IB, IIA		
Tipo de tratamiento	NB-UVB/ PUVA		
Número de sesiones recibidas	1-30, 31-60, 61-90, 91-120, 121-150...sesiones		
Dosis total acumulada	J/cm ²		
Tiempo de tratamiento	Meses		

6.5. Tamaño de la Muestra

Estudio comparativo, la diferencia que espera encontrar entre los grupos es de: 0.05

El rango de variación de ambos casos: 0.1

Número de grupos 2, número de casos por grupo 93 y 24

Con nivel alfa de 0.05 y potencia de la prueba de 80

Forma de asignación de los casos a los grupos de estudio: Secuencial

6.6. Métodos de Laboratorio

No se realizarán estudios de laboratorio

6.7. Análisis Estadístico

I) Se utilizará estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes.

II) Por tener dos o más muestras, se utilizará estadística inferencial.

a) escala nominal. Prueba de Chi cuadrada

b) escala ordinal. Prueba de Chi cuadrada

c) escala de intervalo: Prueba de homogeneidad de Varianza; si ésta demuestra homogeneidad, entonces T de Student o Análisis de Varianza; si no hay homogeneidad de varianza se usará estadística no paramétrica. El nivel de significancia para rechazar la hipótesis nula (H_0) será de $p < 0.05$.

IV) Por medir asociación, se utilizará: Análisis de Correlación lineal, Coeficiente de correlación de Spearman, otras.

6.8. Descripción Operativa del Estudio

Se realizará la revisión de los expedientes clínicos y los expedientes de fototerapia (NB-UVB) y fotoquimioterapia (PUVA) de todos los pacientes con diagnóstico de micosis fungoides y parapsoriasis en grandes placas que hayan asistido a estas terapias desde 1994 hasta 2009 y que cumplan con los criterios de inclusión.

Se realizará un base de datos que contenga las variables de sexo, edad, tipo de enfermedad, tiempo de evolución de la enfermedad, tratamiento recibido, dosis recibida y número de sesiones y frecuencia de tratamiento, dosis total acumulada, características clínicas e histológicas.

Además del expediente clínico y de fototerapia, los pacientes cuentan con un expediente fotográfico el cual será utilizado también para la evaluación de la mejoría clínica de los pacientes comparando las fotos iniciales, las de control y las finales.

Cada paciente cuenta con sus respectivas laminillas histológicas las cuales han sido revisadas y descritas previamente por el médico adscrito al departamento de dermatopatología. Estas serán revisadas desde el reporte histológico basal, los controles, hasta la última biopsia realizada. Se hará la comparación entre cada una de ellas.

Las cabinas de fototerapia que han sido utilizadas para brindarle tratamiento a los pacientes son la cabina National Biologic Corporation modelo HOUVA II UAB-001 (la cual se utilizó de 1994 a 2006) para tratamiento con PUVA, y la cabina Daavlin modelo 3 series S 311-350, NB-UVB/UVA lámparas 24/24 (la cual se usa desde 2005 hasta la fecha actual), para tratamiento con PUVA y NB-UVB.

Se formarán dos grupos, los pacientes tratados con PUVA y los tratados con NB-UVB y se excluirán del estudio a los expedientes de los pacientes que no cumplan con los protocolos establecidos para ambos tratamientos.

Protocolo para terapia con radiación ultravioleta (RUV) ¹⁹

El expediente del paciente debe contar con los estudios de laboratorio correspondientes. Una biometría hemática completa basal y cada 3 meses. Pruebas funcionales hepáticas, incluyendo deshidrogenasa láctica, basales y cada 3 meses.

El paciente debe de contar con una biopsia basal antes de iniciar el tratamiento con fototerapia.

La valoración oftalmológica, basal y cada seis meses, se realiza a los pacientes que reciben tratamiento con PUVA.

Al entrar a la cámara se supervisa que el paciente utilice sus goggles, y se indica que el resto del día utilice lentes protectores RUV y fotoprotección.

Los pacientes acudieron 3 veces por semana en días alternos.

Los pacientes se citaron cada 3 meses para revisión clínica, toma de fotografías y obtención de biopsias de control.

Se toma como visita 1 la consulta basal antes de iniciar la fototerapia. Posteriormente se cita a las 30 sesiones de tratamiento de forma consecutiva registrando fotografías y obteniéndose una biopsia de control. Al obtener la primera biopsia sin datos de afección, se cita al paciente cada 2 meses.

Después de obtener 3 biopsias sin evidencia de PGP o MF:

- Disminuir las sesiones a 2 veces por semana por 2 meses
- Si se obtiene una nueva biopsia sin evidencia de PGP o MF se disminuye el tratamiento a 1 sesión de fototerapia a la semana por 2 meses.
- Al obtener una nueva biopsia sin evidencia de enfermedad se reduce el tratamiento a 1 sesión cada 2 semanas por 2 meses.
- Nuevamente obteniendo una biopsia si afección se deja el tratamiento en 1 sesión al mes, quedándose con tratamiento de sostén 1 vez al mes de forma indefinida.

Protocolo para PUVA para PGP y MF¹⁹

El paciente en tratamiento con PUVA tiene dos opciones de psoraleno:

- Una forma acuosa (Oxoralen ultra) a una dosis de 0.4 mg/kg.
- Una forma cristalina (Dermox) a una dosis de 0.6 mg/kg.

La administración del psoraleno se realiza una a dos horas antes de entrara a la cabina.

La dosis inicial se calcula de acuerdo al fototipo de piel: 1 J/cm² para fototipos I a III, y 2 J/cm² para fototipos IV a VI.

Las dosis subsiguientes se dan incrementando 1 J/cm² hasta alcanzar la dosis DTA o la respuesta terapéutica.

La dosis máxima por sesión es de 8 J/cm² para fototipos I a III y de 12 J/cm² para fototipos IV a VI.

Protocolo para NB-UVB para PGP y MF¹⁹

La dosis inicial de acuerdo al fototipo de piel es la siguiente:

- 400 mJ/cm² para fototipos I-II
- 500 mJ/cm² para fototipos III-IV
- 600 mJ/cm² para fototipos V-VI

Las dosis subsiguientes se realizan incrementando 100 mJ/cm² por sesión. La dosis máxima es de 1800 mJ/cm² para fototipos I-III y de 3000 mJ/cm² en fototipos IV-VI. La frecuencia de las sesiones es de 3 veces por semana en días alternos.

Se realizó un índice de severidad y área para PGP (PSASI) y MF (MFASI). Con este evaluaremos el área de superficie corporal afectada así como la evolución de las lesiones al inicio, durante y al final del estudio. Se medirán el eritema, escama, el grosor de las placas, la atrofia y ulceración. En caso de tener lesiones de PGP o MF hipopigmentadas mediremos también la hipopigmentación, y caso de que las lesiones sean de la variedad poiquilodérmica se determinará la presencia de telangiectasias, la hiperpigmentación y la atrofia.

El análisis de la respuesta clínica e histológica se realizará en consenso por tres de los investigadores.

Se realizará una evaluación global de la mejoría clínica y se determinará si el paciente empeoró, si permaneció igual que en la visita basal o si hubo mejoría leve, moderada, buena, excelente o si alcanzó la completa limpieza de las lesiones.

Se determinarán el número de sesiones y las dosis necesarias para conseguir la remisión clínica de la enfermedad así como la remisión histológica.

Evaluaremos el tiempo de tratamiento inicial para aclaramiento de las lesiones y el tiempo de tratamiento de sostén antes de presentar recaída clínica y/o histológica. Se analizará el tiempo de suspensión del tratamiento antes de la recaída.

Se reunirán todos los datos necesarios y se vaciarán en una hoja de cálculo de Excel (paquetería de Office Vista) y se procederá a la codificación de los datos para posteriormente hacer el cálculo correspondiente a través de un programa estadístico.

7. RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico clínico e histológico de PGP y MF quienes se encontraban en tratamiento con NB-UVB y PUVA en el Departamento de Dermatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” desde septiembre de 1995 hasta julio de 2009.

De los 125 pacientes con diagnóstico de PGP y MF excluimos a 59 pacientes debido a que no contaban con expediente clínico; pacientes que abandonaron el tratamiento de fototerapia y fotoquimioterapia antes de obtener la primera biopsia de control (30 sesiones); expedientes clínicos y de fototerapia de pacientes que acudieron de manera irregular y no cumplían los protocolos de tratamiento; expedientes clínicos, fotográficos, de fototerapia y biopsias que no fueron evaluables por extravío o malas condiciones de los mismos; pacientes que al inicio fueron diagnosticados como MF o PGP y que posteriormente fueron re diagnosticados. (Figura 8 y tabla 4).

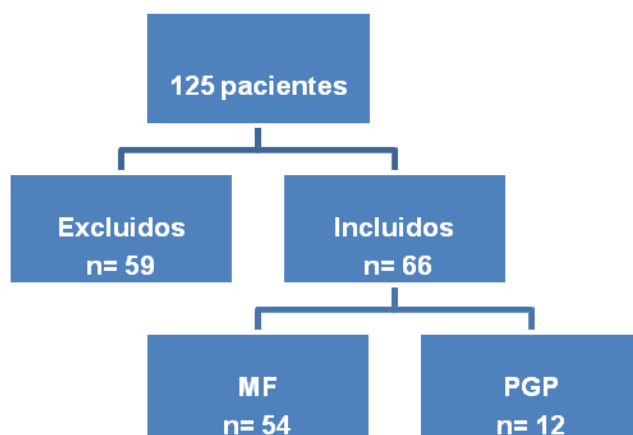


Figura 8. Diagrama de flujo de los pacientes en estudio

Tabla 4. Causas de exclusión de los pacientes de estudio

PACIENTES EXCLUIDOS	TOTAL
OTROS DIAGNÓSTICOS	9
NO. SESIONES INCOMPLETAS / NO BIOPSIA DE CONTROL	24
SIN REGISTRO / EXPEDIENTE INCOMPLETO O EXTRAVIADO	24
TRATAMIENTO IRREGULAR	2
TOTAL	59

De los 66 pacientes incluidos en el estudio 12 tenían diagnóstico de PGP y 54 de MF. (Figura 8). En cuanto a la modalidad de tratamiento 49 pacientes recibieron PUVA, 11 NB-UVB y 6 tanto PUVA como NB-UVB. En este caso tomamos en cuenta el tratamiento con el cual alcanzaron el mayor número de sesiones de fototerapia o fotoquimioterapia y fueron incluidos al respectivo grupo. (Tabla 5).

Dentro del grupo de estudio predominó el sexo femenino incluyéndose a 41 pacientes mujeres y el resto del grupo conformado por 25 hombres. La edad de los pacientes iba desde los 3 hasta los 85 años con un promedio de 40 años. El tiempo de evolución de la enfermedad iba desde los 0 hasta los 35 años con una media de 6.6 años de padecer la enfermedad. La edad global de inicio de la enfermedad fue de 33 años (desde los 0 a los 84 años).

DIAGNÓSTICO	PUVA	NB-UVB	TOTAL
PPS	7	5	12
HIPOCROMIANTE	1	1	2
POIQUILODÉRMICA	3	0	3
MF MANCHA	4	1	5
MF PLACA	34	4	38
MF ERITRODÉRMICA	1	0	1
MF TUMOR	5	0	5
TOTAL	55	11	66

Tabla 5. Diagnóstico y modalidad de tratamiento de los pacientes en estudio



Las características demográficas de los dos grupos de pacientes se muestran en la tabla 6. La edad media de los pacientes con diagnóstico de MF fue de 42 años. El 67% de los pacientes era del sexo femenino (n= 36) y el 33% del sexo masculino (n= 18). El promedio del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 7 años y la edad media de inicio fue a los 35 años (de los 2 a los 84 años). De los 54 pacientes con diagnóstico de MF, 13 pacientes (24%) se encontraban en estadio IA, 35 pacientes (65%) en estadio IB, 4 pacientes (7%) en estadio IIB, 1 paciente (2%) en estadio III y 1 paciente (2%) en estadio IV A.

En el grupo de los 12 pacientes con diagnóstico de PGP la edad media fue de 40 años (3-54), el 58% de los pacientes eran del sexo masculino (n= 7) y el 42% del sexo femenino (n= 5). Los años de evolución de la enfermedad fueron de 0 a 16 (media de 7 años) y la edad global de inicio de la enfermedad fue a los 34 años (desde los 0 a los 54 años).

En cuanto a la modalidad de tratamiento recibido, en el grupo de MF 48 pacientes (89%) recibieron PUVA y 6 (11%) recibieron NB-UVB; del grupo de pacientes con PGP, 7 (58%) fueron tratados con PUVA y 5 (42%) con NB-UVB.

Tabla 6. Características demográficas de acuerdo al diagnóstico y modalidad de tratamiento

	MF		PGP	
	n= 54	82%	n= 12	18%
EDAD (años) Media (min-máx)	42 (9-85)		40 (3-54)	
SEXO				
Masculino	18	33%	7	58%
Femenino	36	67%	5	42%
AÑOS DE EVOLUCIÓN Media (mín-máx)	7 (0-35)		7 (0-16)	
EDAD DE INICIO Media (mín-máx)	35 (2-84)		34 (0-54)	
ESTADIO			NA	
IA	13	24%		
IB	35	65%		
IIB	4	7%		
III	1	2%		
IVA	1	2%		
MODALIDAD DE TRATAMIENTO				
PUVA	48	89%	7	58%
NB-UVB	6	11%	5	42%

Al realizar el análisis estadístico y comparar la proporción de pacientes tratados con PUVA y con NB-UVB del total de la muestra de 66 pacientes obtuvimos que:

Ho= la proporción de pacientes tratados con UVA = a la proporción de pacientes tratados con NB-UVB y que Ha= la proporción de pacientes tratados con UVA \neq a la proporción de pacientes tratados con NB-UVB. (Tabla 7).

Tabla 7. Prueba e intervalo de confianza (CI) para dos proporciones

Tratamiento	Muestra	Total de pacientes	P
PUVA	55	66	0.833333
NB-UVB	11	66	0.166667

La diferencia = $P(1) - P(2) = 0.666667$. Obteniendo un IC de 95% y el valor de P de 0.000.

Dado que el valor de $P < 0.05$, tenemos suficiente evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula y concluir que existe una diferencia significativa entre la cantidad de pacientes tratados con UVA vs los tratados con NB-UVB. (Tabla 7). Con un tamaño de muestra de 66, tenemos una potencia de la prueba de 1.0, lo cual nos indica que es suficientemente fuerte para validar nuestros resultados estadísticamente.

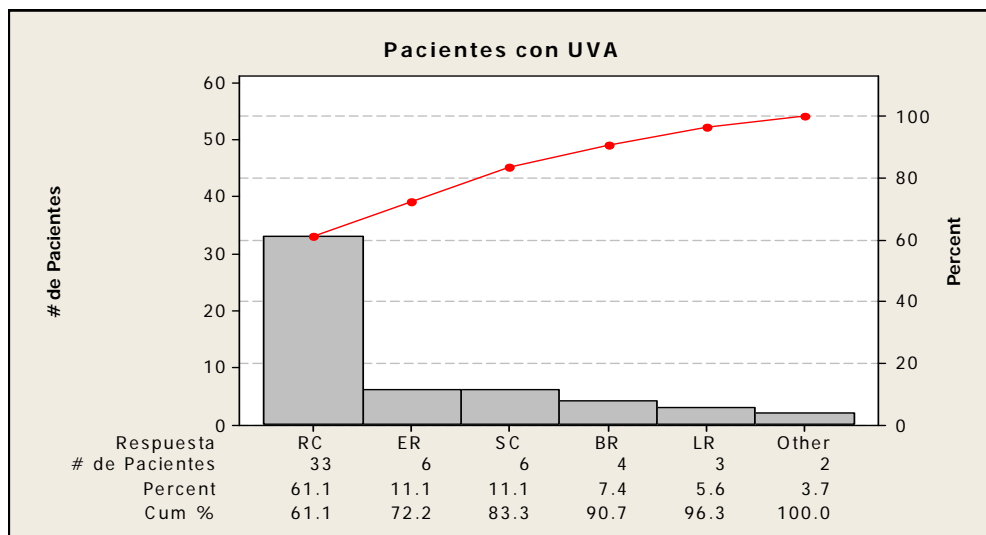
Al determinar qué forma de RUV produce la mejor respuesta tanto clínica como histológica obtuvimos que del grupo de los pacientes tratados con PUVA, 34 (62%) obtuvieron una remisión completa, 6 (11%) consiguieron una excelente respuesta, 4 (7%) una buena respuesta, 2 (4%) alcanzaron una respuesta moderada, 3 (5%) pacientes presentaron una respuesta leve y 6 (11%) se mantuvieron sin cambios. Ninguno tuvo empeoramiento. (Tabla 8 y figura 10).

PUVA	RC	ER	BR	MR	LR	SC
PGP (n= 7)	5	1	1	0	0	0
HIPOCROMIANTE (n= 1)	0	0	0	0	0	1
POIQUILODÉRMICA (n= 3)	2	1	0	0	0	0
MF MANCHA (n= 4)	3	0	0	0	1	0
MF PLACA (n= 34)	24	4	3	2	1	0
MF TUMORAL (n= 5)	0	0	0	0	1	4
MF ERITRODÉRMICA (n= 1)	0	0	0	0	0	1
TOTAL	34	6	4	2	3	6

RC, respuesta completa; *ER*, excelente respuesta; *BR*, buena respuesta; *MR*, **moderada respuesta**; *LR*, leve respuesta; *SC*, sin cambios.

Tabla 8. Respuesta clínica e histológica de pacientes tratados con PUVA

Figura 10. Gráfica comparativa de la respuesta al tratamiento con PUVA



En el grupo de pacientes que recibió tratamiento con NB-UVB, 3 (25%) pacientes obtuvieron una remisión completa, 4 (33%) presentaron una respuesta excelente, 1 (8%) paciente tuvo una buena respuesta al igual que 1 (8%) paciente con una respuesta moderada y 3 (25%) pacientes alcanzaron una respuesta leve. (Tabla 9).

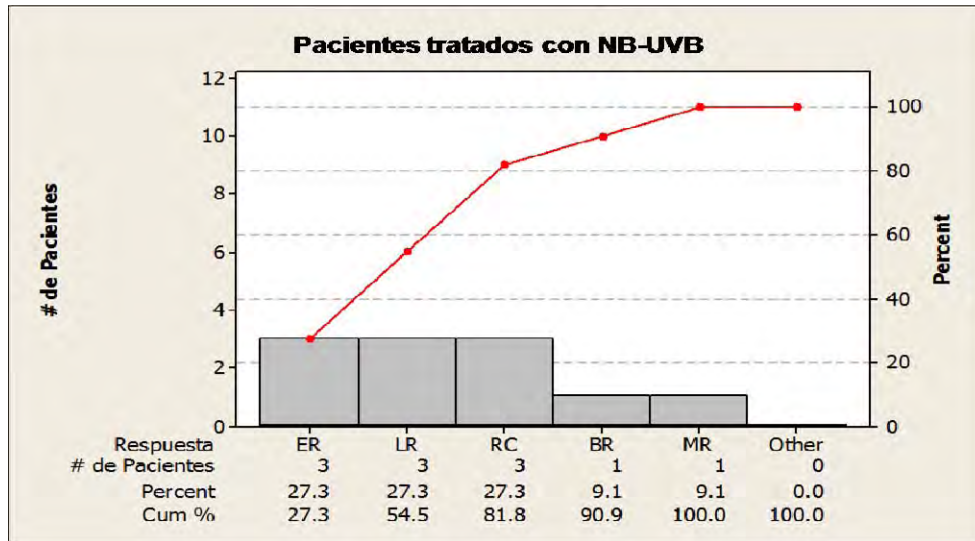
Tabla 9. Respuesta clínica e histológica en pacientes tratados con NB-UVB

NB-UVB	RC	ER	BR	MR	LR	SC
PGP (n= 5)	1	1	0	1	2	0
HIPOCROMIANTE (n= 1)	0	1	0	0	0	0
POIQUILODÉRMICA (n= 0)	0	0	0	0	0	0
MF MANCHA (n= 1)	1	0	0	0	0	0
MF PLACA (n= 5)	1	2	1	0	1	0
MF TUMORAL (n=0)	0	0	0	0	0	0
MF ERITRODÉRMICA (n= 0)	0	0	0	0	0	0
TOTAL	3	4	1	1	3	0

RC, respuesta completa; *ER*, excelente respuesta; *BR*, buena respuesta; *MR*, **moderada respuesta**; *LR*, leve respuesta; *SC*, sin cambios.

La figura 11 muestra que no hubo diferencias importantes entre las respuestas obtenidas por los pacientes tratados con NB-UVB.

Figura 11. Gráfica comparativa de la respuesta de tratamiento con NB-UVB



Los pacientes tratados con PUVA recibieron en promedio 190 sesiones y en el grupo tratado con NB-UVB la media de sesiones recibidas fue de 188. (Figura 12)

Tabla 10. Sesiones y Dosis Total Acumulada (DTA) de pacientes con PUVA y NB-UVB

NO DE SESIONES RECIBIDAS	PACIENTES EN PUVA	PROMEDIO DTA J/cm ²	PACIENTES EN NB-UVB	PROMEDIO DTA mJ/cm ²
0-30	1	54	2	23236
0-60	6	111	1	62371
0-90	8	414	4	56720
0-120	3	455	4	145367
0-150	7	620	-	-
0-180	8	759	-	-
0-210	3	1283	-	-
> 210	19	1737	-	-

La mejoría clínica tanto en el grupo de de PUVA como en el de NB-UVB inició a partir de las 20 a 30 sesiones.

La mejoría clínica e histológica en tres de los pacientes con diagnóstico de PGP tratados con PUVA empezó a notarse antes de las 30 sesiones. Dos pacientes iniciaron con la mejoría clínica e histológica en la sesión 32 y 34 y dos pacientes posterior a la sesión 60, sin embargo en estos últimos pacientes la mejoría histológica se vio a partir de la sesión número 30.

En el grupo de MF en fase de mancha que recibió tratamiento con PUVA, un paciente no obtuvo mejoría clínica ni histológica. Este paciente tenía diagnóstico de MF hipocromiante y completó únicamente 34 sesiones hasta el corte del estudio. Dos pacientes iniciaron con la mejoría clínica e histológica entre las sesiones 29 y 33. De los 2 pacientes restantes, uno inició con mejoría clínica en la sesión 73 y con la histológica en la sesión 92 y el otro con la mejoría tanto clínica como histológica en la sesión 83. La dosis promedio para iniciar con la mejoría clínica fue de 240 J/cm^2 y para la mejoría histológica fue de 264 J/cm^2 .

De los pacientes tratados con PUVA con diagnóstico de MF en fase de placa, 21 de ellos tuvo simultáneamente la mejoría clínica e histológica, 2 de ellos antes de las 30 sesiones, 12 antes de las 60 sesiones (31-59 sesiones), 4 previo a las 90 sesiones (60-88 sesiones) y 3 posterior a las 120 sesiones (134-195 sesiones). Doce pacientes presentaron la mejoría histológica entre las 30 y 170 sesiones posteriores a haber iniciado con la mejoría clínica. Cuatro pacientes tuvieron mejoría histológica antes de presentar mejoría clínica (entre 25 y 50 sesiones previas).

La paciente con MF eritrodérmica no presentó ninguna mejoría posterior a 88 sesiones con PUVA. De los pacientes con diagnóstico de MF, en fase tumoral, solo uno de ellos presentó una leve respuesta clínica al haber recibido 63 sesiones, sin datos de mejorar en la histología. Todos ellos posterior a aproximadamente 2 años de tratamiento suspendieron la fotoquimioterapia. (Tabla 11).

En el grupo de tratamiento con NB-UVB, de los cinco pacientes con diagnóstico de PGP, dos presentaron mejoría clínica a partir de las 40 sesiones de tratamiento, uno de ellos tuvo respuesta clínica e histológica simultánea a las 40 sesiones recibidas y el otro paciente no presentó mejoría histológica hasta el corte del estudio cumpliendo 48

sesiones de terapia. Los tres pacientes restantes presentaron una mejoría tanto clínica como histológica a partir de las 66 sesiones recibidas con una DTA promedio de 35521 mJ/cm².

Dentro del mismo grupo de terapia con NB-UVB, el único paciente con diagnóstico de MF en mancha inició con la mejoría tanto clínica como histológica en la sesión 35 con una dosis de 42894 mJ/cm². Cuatro de los pacientes con MF en placa presentaron respuesta simultánea clínica e histológica, un paciente a las 19 sesiones, que por necesidades del paciente tuvo una biopsia de control en esa sesión, y tres a las 30 sesiones de tratamiento. El paciente restante inició con mejoría clínica a partir de la sesión 25 y los cambios en la histología se observaron hasta la sesión 90 alcanzando una DTA de 81880 mJ/cm².

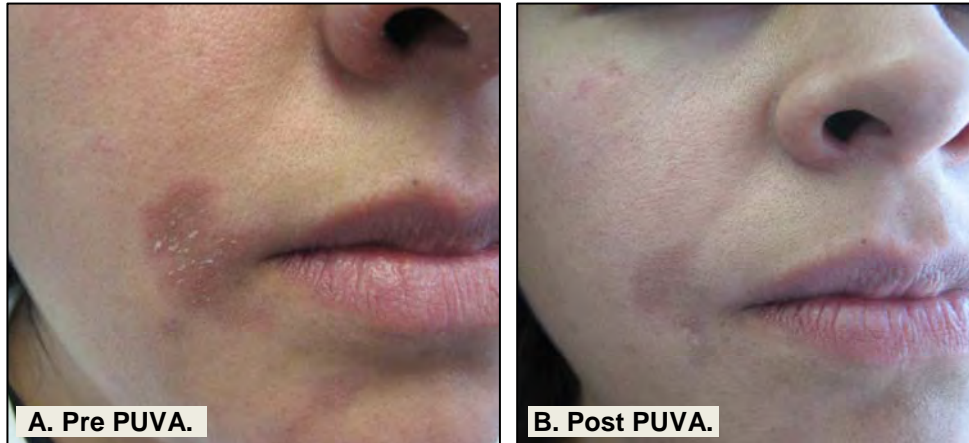


Figura 12. Mejoría clínica en una paciente con MF en placa con afección folicular.

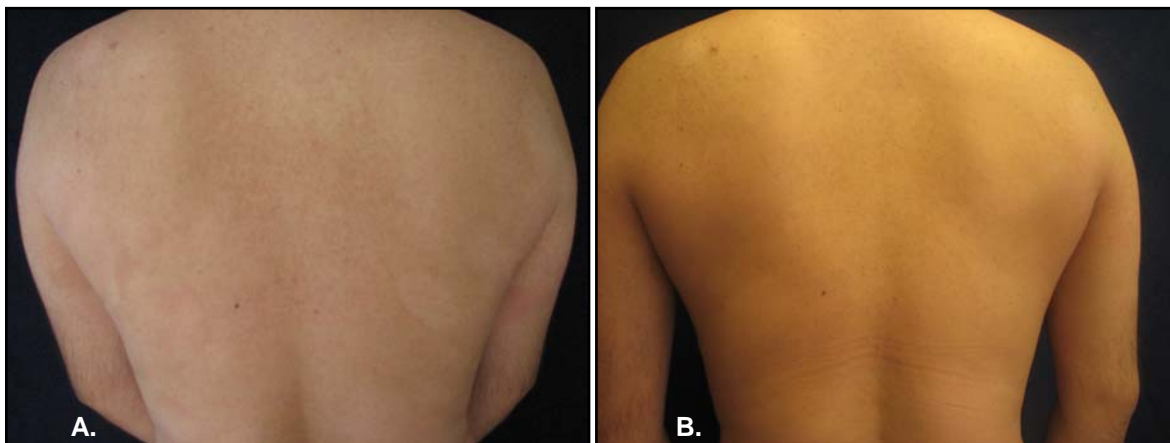
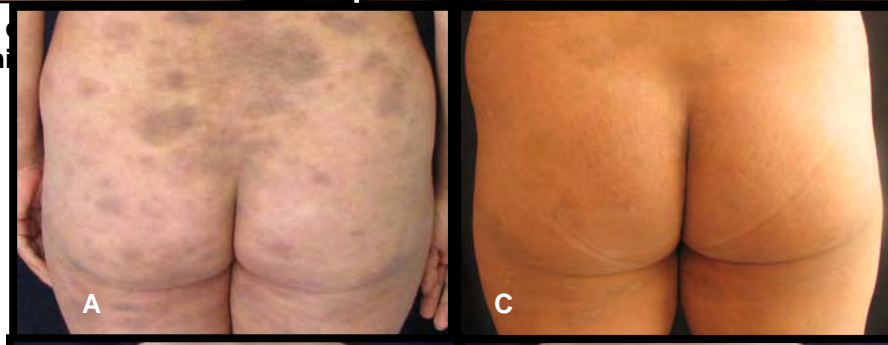


Figura 13. Mejoría clínica posterior al tratamiento.



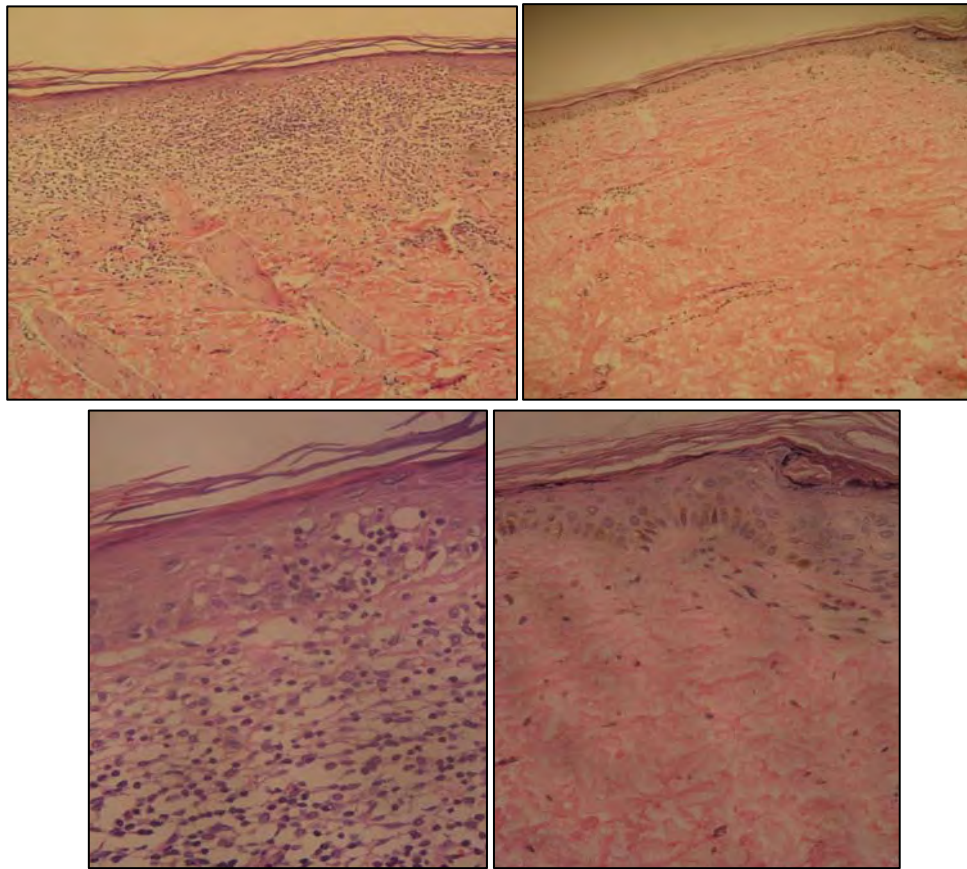


Figura 15. Mejoría histológica en MF posterior a 234 sesiones de PUVA,
Dentro del CDTA: $1,308 \text{ J/cm}^2$
necesitan aproximadamente 40 sesiones para el inicio de una mejoría clínica y una media

de 30 sesiones para el inicio de la mejoría histológica, con una DTA para la respuesta clínica de 171 J/cm² y para la histológica de 117 J/cm². (Tabla 11.)

Tabla 11. Estadística descriptiva de la mejoría clínica e histológica de pacientes con PGP tratados con PUVA

Variable	Media	ST Dev	Mínima	Mediana
Mejoría clínica (# sesiones)	40.00	17.94	25.00	32.00
DTA (J/cm ²)	171.00	108.2	57.0	125.00
Mejoría histológica (# sesiones)	29.86	2.85	25.00	30.00
DTA (J/cm ²)	117.3	29.3	57.0	124.0

Los pacientes que recibieron tratamiento con NB-UVB alcanzaron una mejoría tanto clínica como histológica a partir de las 60 sesiones (DTA 66800 mJ/cm²). (Tabla 12).

Tabla 12. Estadística descriptiva de la mejoría clínica e histológica de pacientes con PGP tratados con NB-UVB

Variable	Media	ST Dev	Mínima	Mediana
Mejoría clínica (# sesiones)	57.60	12.74	40.00	66.00
DTA (mJ/cm ²)	66346	8708	56733	62371
Mejoría histológica (# sesiones)	60.00	13.34	40.00	66.50
DTA (mJ/cm ²)	67340	9722	56733	68122

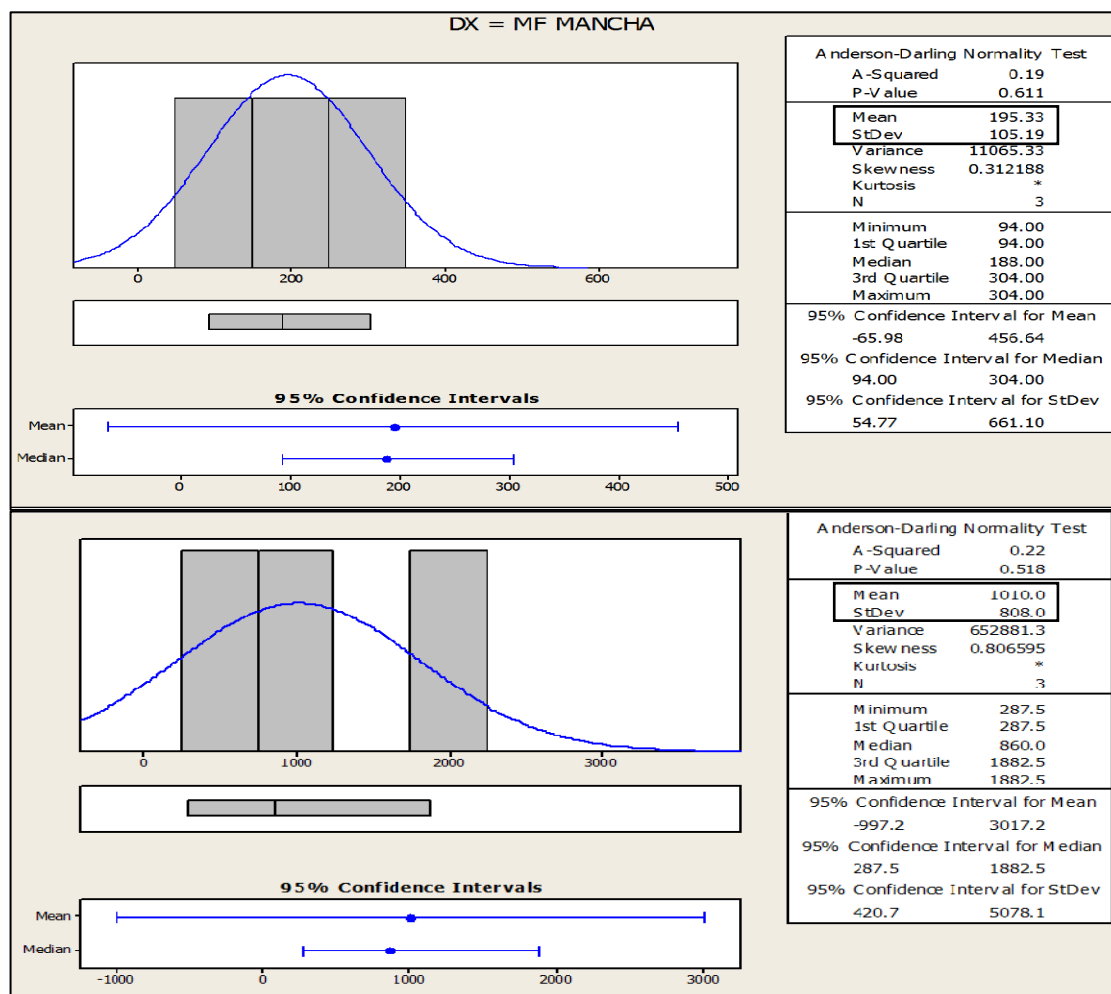
En la tabla 13 se describe el promedio de dosis necesarias para alcanzar la mejoría tanto clínica como histológica en pacientes con diagnóstico de MF tratados tanto con PUVA como con NB-UVB.

Podemos observar que la respuesta tanto clínica como histológica se logra con menos sesiones en los pacientes con diagnóstico de PGP tratados con PUVA que en el grupo de NB-UVB. (Tablas 11 y 12). En el grupo de los pacientes con diagnóstico de MF la presentación de la mejoría clínica en ambos grupos de tratamiento se consiguió aproximadamente en el mismo número de sesiones. Se observa que se consigue primero la mejoría clínica y posteriormente la mejoría histológica, lográndose ésta en ambos grupos en un número similar de sesiones.

Tabla 13. Estadística descriptiva de la mejoría clínica e histológica de pacientes con MF tratados con PUVA y NB-UVB

Variable	Media	ST Dev	Mínima	Mediana
PUVA				
Mejoría clínica (# sesiones)	68.93	45.22	20.00	63.00
DTA (J/cm ²)	306.2	206.2	43.5	296.0
Mejoría histológica (# sesiones)				
DTA (J/cm ²)	85.6	73.5	20.0	62.5
DTA (J/cm ²)	417.8	398.3	43.5	312.0
NB-UVB				
Mejoría clínica (# sesiones)	52.4	65.1	19.0	32.0
DTA (mJ/cm ²)	16497	16541	53	18462
Mejoría histológica (# sesiones)				
DTA (mJ/cm ²)	79.6	115.4	19.0	35.0
DTA (mJ/cm ²)	21662	25720	53	18462

En los pacientes con MF en fase de mancha que lograron la remisión completa, es decir, remisión de todos los signos y síntomas con respecto a la visita basal, se obtuvo que se necesita una media de 195 sesiones de PUVA con una DTA de 1010 J/cm². (Figura 16).



El promedio de sesiones de PUVA necesarias para alcanzar la RC en pacientes con MF
Figura 16. Media de sesiones y DTA necesarias para alcanzar la RC en pacientes
tratados con PUVA con diagnóstico de MF en fase de mancha

± 152.27 , con una media de DTA de 1225 J/cm^2 . En pacientes con PGP se encontró una RC a las 101.20 sesiones (SD ± 53.99), con una DTA de 497.6 J/cm^2 . (Figura 17).

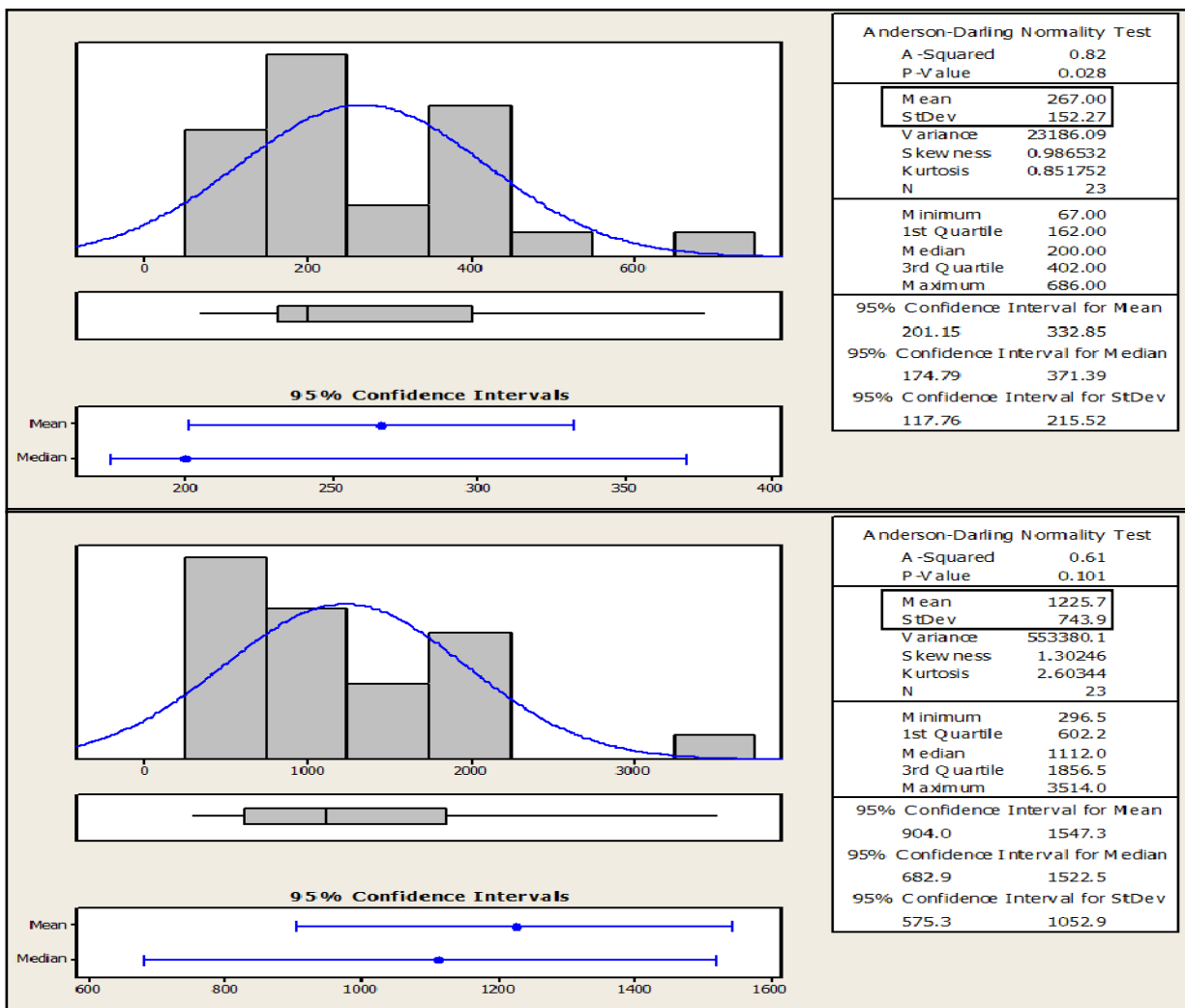
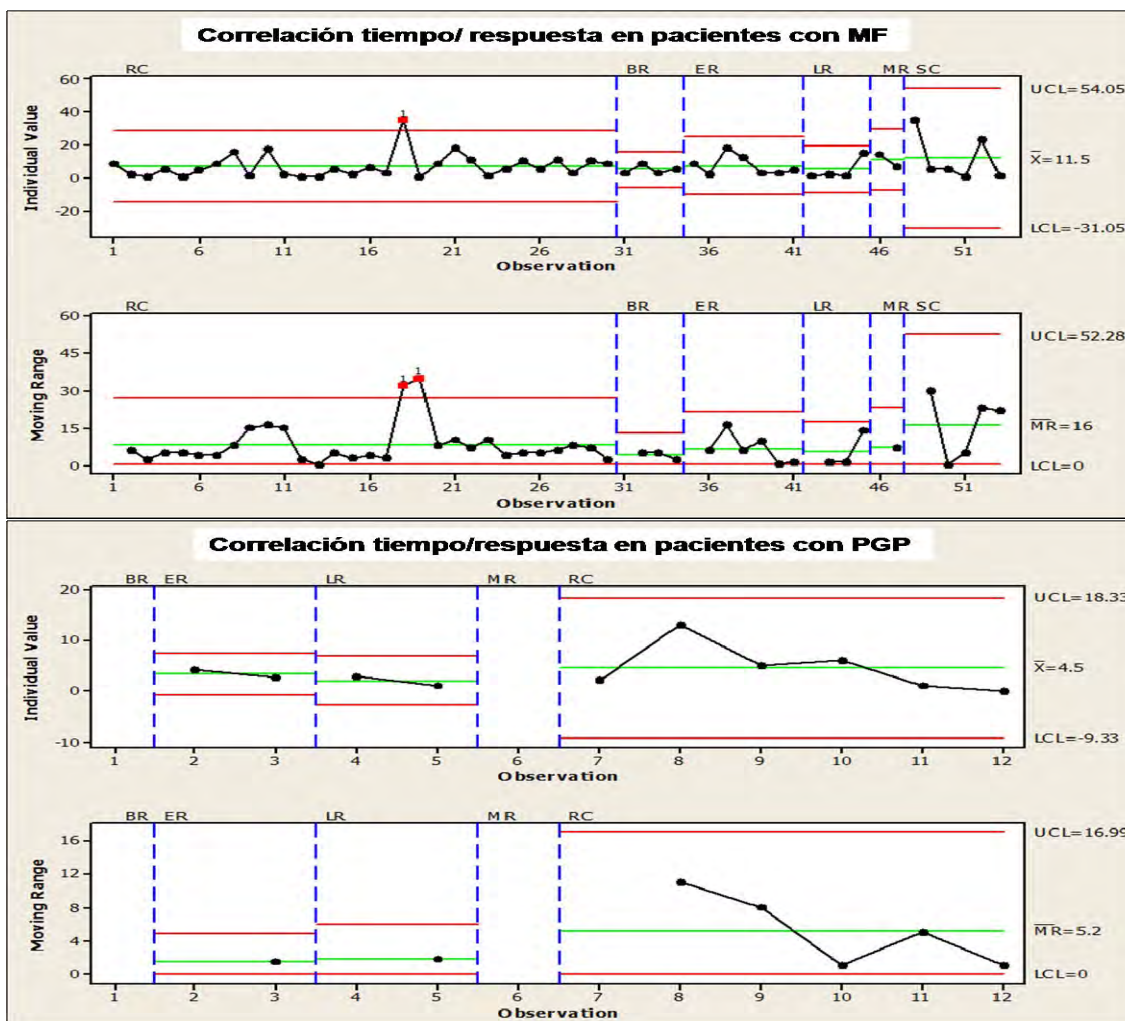


Figura 17. Media de sesiones y DTA necesarias para alcanzar la RC en pacientes tratados con PUVA con diagnóstico de MF en fase de placa

Nos interesó también determinar si el tiempo de evolución se asociaba al grado de respuesta clínica y/o histológica que obtendría el paciente y no encontramos correlación alguna ni en pacientes con diagnóstico de MF o de PGP. (Figura 18).

Figura 18. Correlación entre el tiempo de evolución y la variación de la respuesta clínica e histológica en pacientes con MF y PGP



Solamente 14 pacientes recibieron y permanecieron en tratamiento de sostén, tomando este como una sesión mensual tanto de terapia con PUVA como con NB-UVB. Este se inició después de haberse sostenido la mejoría histológica, sin datos de reactivación de la enfermedad (MF/PGP), posterior a haber disminuido la frecuencia de las sesiones. El tiempo de seguimiento de estos pacientes va desde 2 meses a 8.5 años. Uno de los pacientes tuvo reactivación de la enfermedad mientras estuvo en tratamiento. Los tres pacientes que suspendieron el tratamiento de sostén tenían diagnóstico de MF, y la reactivación se presentó en un paciente a los 2 meses, en otro a los 2 años y en otro a los 3 años de haberlo suspendido.

8. DISCUSION

Generalmente el diagnóstico y tratamiento inicial del LCCT se lleva a cabo en el consultorio del dermatólogo, aunque en muchas ocasiones éste puede retardarse por un periodo largo de tiempo y requerir de muchas biopsias para realizar un diagnóstico certero. La decisión terapéutica debe considerar, entre otros parámetros, el estadio de la enfermedad, el pronóstico y la calidad de vida, dado el largo curso tanto de la enfermedad como del tratamiento. La meta del mismo en pacientes en estadios iniciales del LCCT debe ser conseguir la remisión tanto clínica como histológica, evitar la progresión a estadios más avanzados así como minimizar los efectos adversos relacionados a los tratamientos.¹

En este estudio analizamos las respuestas obtenidas con dos de los tratamientos de primera línea para las fases tempranas de LCCT (MF y PGP), la fotoquimioterapia con PUVA y la fototerapia con NB-UVB. Ésta última es más reciente y ha demostrado que produce notable mejoría cuando se compara contra BB-UVB, sin embargo aún faltan estudios comparativos entre NB-UVB y la radiación con PUVA, que es considerada aún por algunos como el estándar de oro.^{1, 16} Este es el primer estudio en Latinoamérica que compara la respuesta clínica e histológica de las fases iniciales de LCCT (MF y PGP) con PUVA y NB-UVB.

Es conocido que PUVA tiene mayor penetración que NB-UVB en la piel y por lo tanto es más efectiva en las lesiones de MF que se encuentran en etapa de placa.¹ Es importante aclarar que cuando nos referimos a la fase de mancha también se incluyen a las placas eritematoescamosas que no se encuentran infiltradas y que son conocidas en la literatura anglosajona como “patch” pero que en nuestro idioma no tienen una traducción como tal a una lesión elemental.

Según encuestas realizadas en E.U. hasta un 50 % de los médicos que manejan fototerapia prefieren NB-UVB sobre PUVA para el tratamiento del estadio IA en fototipos I y II. Por el contrario, se prefiere PUVA sobre NB-UVB a partir del estadio IA hasta el IB independientemente del fototipo. Menos del 8% prefiere BB-UVB para cualquier fototipo.² En nuestro estudio, la remisión completa alcanzada con PUVA fue de un 61% y de un 27% para NB-UVB. Por lo tanto el tratamiento con PUVA, por lo menos en lo encontrado en este estudio, sigue siendo más efectivo que NB-UVB para el manejo de fases iniciales

de LCCT (todos con fototipo III, en estadios de IA a IB), aunque nuestro estudio es retrospectivo y eso limita los resultados del mismo.

Al comparar la respuesta de la enfermedad los pacientes tratados con PUVA obtuvieron una remisión completa de la enfermedad de hasta un 62% y una excelente respuesta en 11% (total 73%), en comparación con el grupo tratado con NB-UVB en el que la remisión completa de la enfermedad se vio en un 27% de los pacientes y una excelente respuesta se obtuvo también en un 27% (total 54%). Por lo anterior PUVA brinda las mejores respuestas aunque el número de sesiones requeridas fue mayor. A pesar de que el número de pacientes en el grupo de NB-UVB fue menor, la muestra fue estadísticamente significativa con una $p < 0.05$ y una potencia de la prueba de 1.0.

En ambas modalidades de tratamiento la mejor respuesta se obtuvo en la fase de mancha, posteriormente en la fase de placa, y, en la fase eritrodérmica y tumoral no se obtuvo ninguna mejoría, únicamente se consiguió disminuir el prurito en cierta medida y las condiciones generales de la piel. De tres pacientes con MF poiquilodérmica 2 obtuvieron una remisión completa, aunque la atrofia y los cambios de pigmentación y telangiectasias persistieron. Los pacientes con PGP obtuvieron una remisión completa a las 100 sesiones de tratamiento con una media de la DTA de 497 J/cm². La remisión completa en la fase de mancha en tratamiento con PUVA se obtiene a las 195 sesiones en promedio (con una media de la DTA de 1010 J/cm²) y en la fase de placa esta RC se alcanzó en promedio a las 267 sesiones (DTA 1225 J/cm²). De los dos pacientes con MF hipocromiante, uno en tratamiento con PUVA y otro con NB-UVB, no nos fue posible evaluar la respuesta ya que un paciente se perdió durante el seguimiento y el otro lleva poco tiempo de tratamiento. Los 5 pacientes con PGP hipocromiante, dos con PUVA y tres con NB-UVB, obtuvieron remisiones completa y excelente no antes de las 100 sesiones. Por debajo de 100 sesiones la respuesta obtenida es leve.

Por todo lo anterior, podemos concluir que las formas más incipientes de LCCT en cualquiera de sus presentaciones clínicas (mancha, poiquilodermia o hipocromiante), cuyo infiltrado permanece superficial, pueden responder a NB-UVB y PUVA de manera similar. En la fase de placa la mejor respuesta se obtiene con PUVA. En fases avanzadas, en las cuales la fototerapia tiene carácter de paliación, no podríamos recomendar ninguna

forma de tratamiento, aunque al no tener pacientes con estas características en NB-UVB y de esta forma no poder comparar con PUVA, con esta última no obtuvimos respuesta.

Este es el primer estudio que evalúa simultáneamente la respuesta clínica e histológica de los pacientes con LCCT a fototerapia y fotoquimioterapia. Lo que pudimos observar en nuestro estudio es que en ambas terapias la mejoría clínica se alcanza con menos sesiones (a partir de las 20 a las 40 sesiones) que la mejoría histológica (a partir de las 60 a 120 sesiones). Estos resultados nos han llevado a determinar que es de suma importancia continuar con el tratamiento hasta obtener una histología sin datos de actividad de la enfermedad y posteriormente decidir la disminución de la frecuencia de las sesiones, no sólo basándonos en la mejoría clínica.

Todos nuestros pacientes tenían un esquema de tratamiento tanto con PUVA como con NB-UVB de 3 sesiones por semana en días alternos. Al obtener 3 biopsias libres de enfermedad (biopsia de control cada 30 sesiones) se decidía la disminución de las sesiones a 2 veces por semana por 2 meses. Al obtener una nueva biopsia sin evidencia de enfermedad se reduce el tratamiento a 1 sesión por semana por dos meses más, si la mejoría se sostenía, la frecuencia se disminuía a una sesión cada 2 semanas por 2 meses. Finalmente obteniendo una nueva biopsia sin afección se deja el tratamiento en 1 sesión al mes, quedándose con tratamiento de sostén 1 vez al mes de forma indefinida. No se han establecido protocolos de tratamiento con NB-UVB en cuanto a la frecuencia de las sesiones con respecto a la mejoría clínica e histológica. Nosotros hemos adoptado los protocolos establecidos para PUVA¹⁹ en nuestros pacientes tratados con NB-UVB, además que de esta forma podemos comparar las respuestas obtenidas con ambas terapias, basándonos en los mismos parámetros.

Tampoco existen lineamientos uniformes, definidos y universales que rijan los tratamientos de mantenimiento tanto con BB-UVB, NB-UVB y PUVA. En una encuesta realizada por los miembros de la ISCL, de los médicos que utilizan fototerapia con BB-UVB, ninguno administra el tratamiento de sostén; alrededor del 40% lo utilizan con NB-UVB y el 12% con PUVA, con frecuencias variables de una sesión por semana a 1 cada 4 semanas, por periodos de menos de un año hasta 5 años.²

En nuestra investigación observamos que los pacientes quienes continuaron de forma regular con tratamiento de sostén con PUVA (con seguimiento de 7 meses a 8.5 años) a razón de una sesión mensual no tuvieron reactivación de la enfermedad, excepto uno de ellos. Por el contrario, aquellos que suspendieron el tratamiento de sostén o lo llevaron de forma irregular, sí presentaron reactivación de la enfermedad, en un periodo variable de 2 meses hasta 3 años. Por lo tanto, este estudio nos lleva promover el mantenimiento de una terapia de sostén con una sesión al mes, por tiempo indefinido. Debido a que la terapia con NB-UVB es de reciente uso en nuestra institución, los pacientes quienes se encontraban bajo este tratamiento no habían cumplido con el número de sesiones suficientes para llegar hasta la terapia de mantenimiento, por lo tanto en ellos ésta no fue valorable.

También buscamos una correlación entre los años de evolución del LCCT y la respuesta clínica e histológica obtenida y encontramos que no existe tal relación. Así mismo no hallamos en la literatura algún reporte que asocie el tiempo de evolución con la efectividad del tratamiento. Por lo tanto de acuerdo a nuestra experiencia, el tiempo que el paciente lleve padeciendo la enfermedad no modificará el tiempo de inicio de la mejoría tanto clínica como histológica con ninguna de las dos formas de terapia, así como no impedirá que el paciente logre una remisión completa de la enfermedad.

9. CONCLUSIONES

Este es el primer estudio que evalúa de forma simultánea la respuesta clínica e histológica en pacientes con LCCT en fases tempranas a fototerapia y fotoquimioterapia.

La fotoquimioterapia con PUVA y la fototerapia con NB-UVB demostraron ser útiles para el tratamiento del LCCT en fases tempranas. Aún necesitamos mayor experiencia y tiempo con el uso de NB-UVB para poder comparar de forma prospectiva estas dos modalidades de tratamiento. Sin embargo en nuestro estudio las mejores respuestas las obtuvimos con PUVA aunque se requirió de un mayor número de sesiones.

Para las formas más superficiales de LCCT (PGP, MF mancha y MF poiquilodérmica) puede optarse por utilizar NB-UVB. Mientras que las formas con mayor infiltrado (MF placa) responden mejor al tratamiento con PUVA.

En las fases avanzadas de LCCT (MF tumoral, MF eritrodérmica y MF extracutánea) la fototerapia y fotoquimioterapia no demostraron tener utilidad, únicamente como tratamiento paliativo para disminuir el prurito y mejorar las condiciones generales de la piel.

La mejoría clínica en ambas terapias antecede a la mejoría histológica, por lo tanto debe ser ésta la que dicte la frecuencia de los tratamientos y debemos evitar basarnos sólo en la respuesta clínica para simplificar o suspender los tratamientos.

La respuesta en fototipos más oscuros, como los de nuestra población (III-V), es similar a la obtenida en poblaciones de piel más clara.

La terapia de sostén con una sesión mensual de forma indefinida es necesaria para evitar o retrasar el tiempo de reactivación de la enfermedad.

10. PERSPECTIVAS

El Departamento de Dermatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” es un servicio pionero en México en el manejo de fototerapia y fotoquimioterapia tanto para LCCT así como de otras enfermedades inflamatorias de la piel.

Este es el primer estudio que se realiza en nuestra institución, y en el país, que compara la experiencia que hasta el día de hoy se tiene con fototerapia y fotoquimioterapia en los pacientes en estadios tempranos de LCCT.

Es también el primer estudio que evalúa la respuesta tanto clínica como histológica a PUVA y NB-UVB.

No existen muchos estudios realizados en población latinoamericana. El único estudio publicado en un país latinoamericano solamente reporta su experiencia con PUVA en 17 pacientes.

Consideramos que a partir de este trabajo se pueden plantear numerosos y novedosos protocolos prospectivos que aporten mayor conocimiento en el uso y utilidad de la fototerapia y fotoquimioterapia para beneficio de los pacientes.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Lansigan F, Choi J, Foss F M, Cutaneous T- cell Lymphoma, *Hematol Oncol Clin N Am* 2000; 22:979–996.
2. Carter J, Zug K A, Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: Online survey and literature review, *J Am Acad Dermatol* 2009;60:39-50.
3. Junkins-Hopkins J, Cutaneous Lymphoma and Reactive Lymphoid Hyperplasias, *AAD Dermatopathology Review Course* 2008.
4. Pimpinelli N, Defining early mycosis fungoides, *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(6):1053-63.
5. Juárez Navarrete L, Rincón Pérez C, Tovar Franco R, Moreno Collado C, Diagnóstico y tratamiento del linfoma cutáneo de células T. *Dermatología Rev Mex* 2008;52(1):10-19.
6. Magro CM, Guitart J, Crowson AN. Precursor Lesions of Cutaneous T cell Lymphoma. In *The Cutaneous Lymphoid Proliferations: A Comprehensive Textbook of Lymphocytic Infiltrates of the Skin*, Wiley-Liss ed, USA 2007, first edition, pp. 93-108.
7. Milligan A, Davis R. Parapsoriasis. In *Lebwohl M G, Heymann W R, Berth-Jones J, Coulson I Ed., Treatment of skin disease. Comprehensive therapeutic strategies.* 2006 Second edition. Mosby Elsevier. pp 463-465.
8. Ackerman AB. *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases. An Algorithmic Method Based On Pattern Analysis.* Williams & Wilkins Ed., second edition. USA 1997. pp98.
9. Krutmann J, Höningmann H, Elmets CA, Bergstresser PR. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods.* Springer Ed, Germany 2001, pp. 122-134.
10. Wood GS, Reizner G. Otras alteraciones pápuloescamosas, en *Bolognia J L, Jorizzo J L, Rapini R, Dermatología*, Mosby ed, 1ª edición, España 2004, pp 151-153.
11. Gettler SL, Fung MA. Efficacy of treatments for Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Nationwide survey responses, *Dermatology Online Journal* 11(3):6.
12. Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:325-57.
13. Kaye F J, Bunn P A, Steinberg S M, Stocker J L, Ihde D C, Fischmann A B, et al. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989; 321:1784-1787.

14. Keehn CA, Belongie IP, Shistik G, Fenske NA, Frank Glass LF. The Diagnosis, Staging, and Treatment Options for Mycosis Fungoides. *Cancer Control*, 2007; 14 (2): 102-111.
15. Gambichler T, Breuckmann F, Boms S, Altmeyer P, Kreuter A. Narrowband UVB phototherapy in skin conditions beyond psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:660-70
16. Hofer A, Cerroni L, Kerl H, Wolf P. Narrowband (311-nm) UV-B Therapy for Small Plaque Parapsoriasis and Early-Stage Mycosis Fungoides. *Arch Dermatol* 1999;135:1377-1380.
17. Clark C, Dawe RS, Evans AT, Lowe G, Ferguson J. Narrowband TL-01 Phototherapy for Patch-Stage Mycosis Fungoides. *Arch Dermatol*. 2000;136:748-752.
18. Plettenberg H, Stege H, Megahed M, Ruzicka T, Hosokawa Y, Tsuji T, Morita A, Krutmann J, Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1999;41 (1):47-50.
19. Zanolli MD, Feldman SR, Clark AR, Fleischer AB Jr. Phototherapy Treatment Protocols for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses. Parthenon Publishing, 2000, pp 110-113.

12. ANEXOS

ANEXO 1.

INDICE DE SEVERIDAD Y ÁREA DE PGP Y MF

Se aplicará para cada paciente.

Nombre del paciente (iniciales): _____

Edad: _____

Número de registro: _____

Diagnóstico: _____

Marcar con el número respectivo para cada característica clínica.

0= ausente

1= leve

2= moderado

3= severo

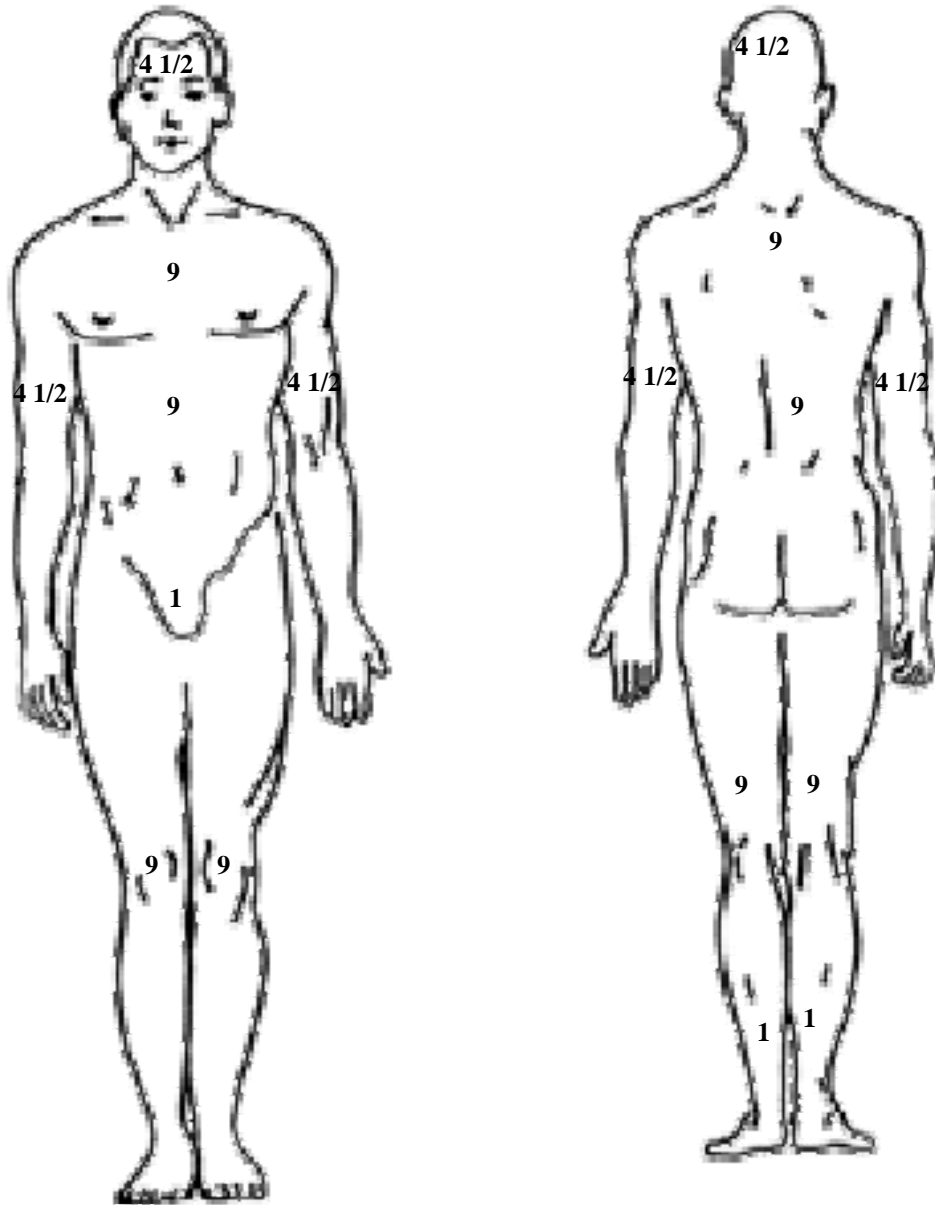
Características clínicas	Cabeza	Tronco	Extremidades superiores	Extremidades inferiores
Eritema				
Escama				
Grosor de las placas				
Atrofia				
Hipopigmentación*				
Telangiectasias**				
Hiperpigmentación**				
Tumores				
Ulceración				
Total				
*Aplica solo para PGP y MF variedad hipopigmentada				
**Aplica solo para PGP y MF poiquilodérmica				
Prurito	Presente / Ausente			

ANEXO 2.

INDICE DE SEVERIDAD Y ÁREA DE PGP Y MF

Marque sombreando las zonas afectadas.

Área de superficie corporal afectada: _____



ANEXO 3.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA HISTOLÓGICA

Se aplicará para cada paciente.

Nombre del paciente (iniciales): _____

Edad: _____

Número de registro: _____

Diagnóstico: _____

Marcar con el número respectivo para cada característica histopatológica.

0= ausente

1= leve

2= moderado

3= severo

Características histológicas	0	1	2	3		
Paraqueratosis						
Epidermotropismo						
Microabscesos de Pautrier						
Densidad del infiltrado						
Acantosis epidérmica						
Atrofia epidérmica						
Linfocitos cerebriformes						
Halos perinucleares en la epidermis						
Folículotropismo						
Siringotropismo						
Angiocentricidad						
Fibroplasia dérmica						
Espongiosis						
Infiltrado no linfocítico						
Células blásticas						
Tamaño de los linfocitos	Igual	Menor	Mayor	-----		
Nivel del infiltrado	UDE	D pap	DRS	DRM	DRP	TCS
<i>UDE</i> , unión dermoepidérmica; <i>D pap</i> , dermis papilar; <i>DRS</i> , dermis reticular superficial; <i>DRM</i> , dermis reticular media; <i>DRP</i> , dermis reticular profunda; <i>TCS</i> tejido celular subcutáneo.						

ANEXO 4.

EVALUACIÓN CLÍNICA GLOBAL

Se aplicará para cada paciente.

Nombre del paciente (iniciales): _____

Edad: _____

Número de registro: _____

Diagnóstico: _____

Remisión clínica completa= remisión de todos los signos y síntomas clínicos comparados con la visita basal.

Excelente respuesta = mejoría del **76-99%** de todos los signos y síntomas clínicos comparados con la visita basal.

Buena respuesta= mejoría del **51-75%** de todos los signos y síntomas clínicos comparados con la visita basal.

Moderada respuesta= mejoría del **26-50%** de todos los signos y síntomas clínicos comparados con la visita basal.

Leve respuesta= mejoría del **1-25%** de todos los signos y síntomas clínicos comparados con la visita basal.

Sin cambios= sin cambios en los signos y síntomas clínicos con respecto a la visita basal.

Empeoramiento= empeoramiento de los signos y síntomas con respecto a la visita basal.