



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

DIVISIÓN DE DERMATOLOGÍA, HOSPITAL GENERAL

“DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”

Título

**FRECUENCIA DE EOSINOFILIA PERIFÉRICA Y
TISULAR EN PACIENTES MEXICANOS CON
DIAGNÓSTICO DE MICOSIS FUNGOIDE**

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

DERMATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. ELY CRISTINA CORTÉS PERALTA

TUTORA:

DRA. ROSA MARÍA LACY NIEBLA

MÉXICO, D. F. JULIO 2014



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.

MÉXICO, D.F.

2014

Este trabajo fue realizado en la Secretaría de Salud, Hospital General “Dr. Manuel Gea González”; División de Dermatología, en colaboración con el Departamento de Investigación, por la Dra. Ely Cristina Cortés Peralta con la dirección y supervisión de la Dra. Rosa María Lacy Niebla, la Dra. María Elisa Vega Memije y la Dra. Adriana Aguilar Donis.

AUTORIZACIONES

Dr. Octavio Sierra Martínez

Dirección de Enseñanza e Investigación

Hospital General "Dr. Manuel G. González"

Este trabajo de Tesis con No. PROT 06-29-2014 presentado por la alumna Ely Cristina Cortés Peralta, se presenta en forma con visto bueno por la Tutora principal de la Tesis: Dra. Rosa María Lacy Niebla y la División de Enseñanza e Investigación a cargo del Dr. Octavio Sierra Martínez con fecha de julio de 2014, para su impresión final.

Dirección de Enseñanza e Investigación

Hospital General "Dr. Manuel G. González"

Dr. L. Pablo Domínguez Soto

Jefatura de la División de Dermatología

Hospital General "Dr. Manuel G. González"

Dirección de Enseñanza e Investigación

Tutor principal

Dr. Octavio Sierra Martínez

Dr. Rosa María Lacy Niebla

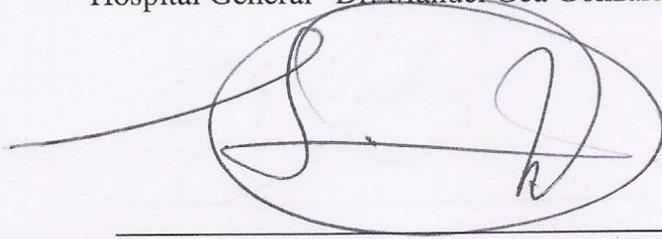


AUTORIZACIONES

Dr. Octavio Sierra Martínez

Dirección de Enseñanza e Investigación

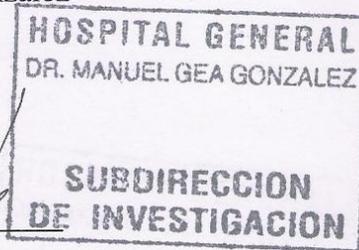
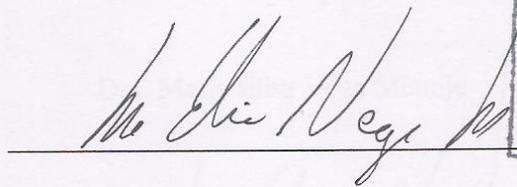
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Dra. María Elisa Vega Memije

Subdirección de Investigación Biomédica

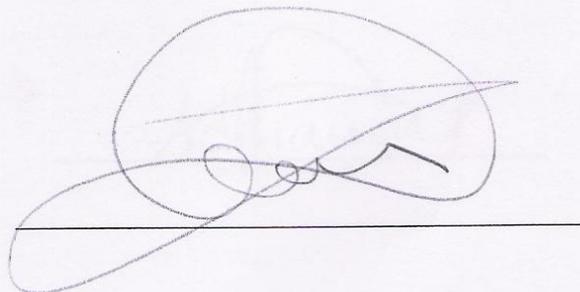
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Dr. Luciano Domínguez Soto

Jefatura de la División de Dermatología

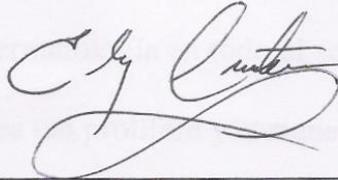
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



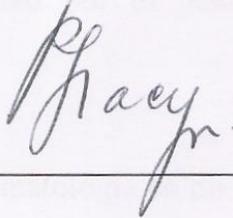
FRECUENCIA DE EOSINOFILIA PERIFÉRICA Y TISULAR EN PACIENTES MEXICANOS CON DIAGNÓSTICO DE MICOSIS FUNGOIDE.

Colaboradores:

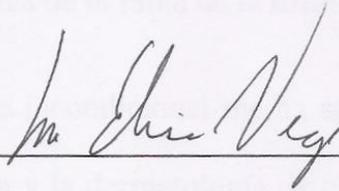
Dra. Ely Cristina Cortés Peralta

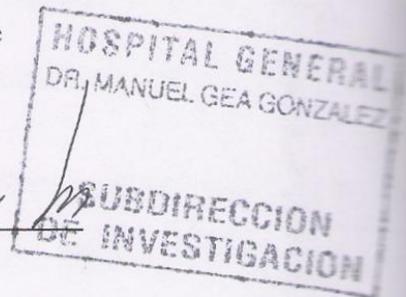


Dra. Rosa María Lacy Niebla

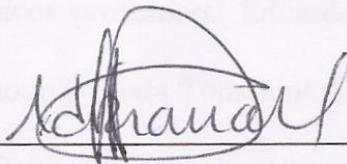


Dra. María Elisa Vega Memije





Dra. Adriana Aguilar Donis



AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a mis tutoras de tesis, la Dra. Rosa María Lacy, quien ha fundado en mí a un médico en búsqueda del conocimiento basado en evidencias, de la compasión por el enfermo y ha fungido como mi mentora en el aspecto profesional y humanístico de una forma creciente a cada día; a la Dra. Adriana Aguilar quien es un ejemplo a seguir por su admirable trayectoria y entrega en la enseñanza de su área de dominio profesional y a la Dra. María Elisa Vega, quien representa a la dermatología en todo el sentido de la palabra y ha sembrado en mí el deseo de investigar en esta área tan prolífera y enriquecedora.

A mis padres y a mi hermana, quienes a la distancia representan un apoyo incondicional y son los seres a quienes más amo en el mundo y a quienes les prometí algún día que alcanzaría esta meta. Les dedico todo mi esfuerzo por el pasado, el presente y lo que vendrá a engrandecernos en el futuro.

Agradezco a los directivos de dermatología en mi Hospital, al Dr. Luciano Domínguez y a la Dra. Teresa Hojyo por confiar en mí para formar parte de este equipo de residentes y abrirme las puertas para desarrollarme en el área de la rama de la medicina de la que estoy enamorada.

Al Dr. Arenas quien de forma incondicional me ha apoyado para crecer más allá de las aulas y encontrarme con la micología y la dermatología de otras regiones del país y del mundo siguiendo su gran ejemplo.

Agradezco a todos mis médicos profesores: Edoardo Torres, Adán Fuentes, Verónica Fonte, Claudia Sáenz, Lorena Lammoglia, Sonia Toussaint, Eduwiges Martínez, José Contreras, Mariana de Anda, Rodrigo Roldán, Daniela Gutiérrez, por compartir conmigo su conocimiento y fungir como brillantes ejemplos con una carrera a emular.

El siguiente trabajo de investigación se presenta en el formato
de artículo siguiendo las normas para autores de la Revista
Mexicana de Dermatología, 2014.

ÍNDICE

1. Título de la tesis en formato artículo, autores y correspondencia.....	9
2. Resumen.....	10
3. <i>Abstract</i>	12
4. Antecedentes.....	13
5. Participantes y método.....	15
6. Resultados.....	16
7. Discusión.....	18
8. Conclusiones.....	21
9. Referencias.....	22
10. Ilustraciones.....	25

Frecuencia de eosinofilia periférica y tisular en pacientes mexicanos con diagnóstico de Micosis fungoide.

Frequency of blood and tissue eosinophilia in Mexican patients with Mycosis fungoides.

Ely Cristina Cortés-Peralta*, Rosa María Lacy-Niebla**, Adriana Aguilar-Donis**, María Elisa Vega-Memije**.

*Residente de tercer año de Dermatología. Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. Ciudad de México.

** Departamento de Dermatología. Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. Ciudad de México.

Correspondencia: Dra. Ely Cortés Peralta. Departamento de Dermatología, Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. Calzada de Tlalpan 4800, colonia Sección XVI, CP 14080, Delegación Tlalpan, México, D.F.

Ely Cortés elycortesp@hotmail.com

Resumen

Antecedentes: La Micosis fungoide (MF), que es el tipo más común de los linfomas cutáneos de células T, se asocia frecuentemente con eosinofilia y ésta le confiere un peor pronóstico. Por otro lado, la presencia de eosinófilos en tejido y la eosinofilia periférica en pacientes mexicanos con MF no ha sido estudiada.

Objetivo: Determinar la frecuencia de eosinofilia tisular y en sangre periférica en pacientes mexicanos con Micosis fungoide.

Participantes y método: Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con MF para determinar las características clínicas, datos histopatológicos y demográficos y se expresaron mediante estadística descriptiva. Se determinó la frecuencia de eosinofilia periférica y se revisaron las laminillas de los estudios histológicos de todos los pacientes para la cuantificación de eosinófilos en tejido.

Resultados: Se encontraron 148 casos de pacientes con MF en la base de datos del departamento de Dermatopatología de la División de Dermatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, de los cuales 47 cumplieron los criterios de inclusión. El 32% (15 de 47 casos), presentaron eosinofilia periférica mayor a 300 células/ml. El estadio clínico con el valor de eosinofilia más alto fue el IIB. Tres casos mostraron una densidad tisular mayor a 5 eosinófilos por campo, correspondientes a los estadios IIA y IIB.

Conclusiones: La población mexicana estudiada con MF mostró una frecuencia alta de eosinofilia periférica y ausencia de eosinófilos en tejido para los estadios tempranos de la enfermedad.

Palabras clave: Micosis fungoide, eosinofilia periférica, eosinofilia tisular, pacientes mexicanos con Micosis fungoide, pronóstico.

Abstract

Background: *Mycosis fungoides (MF) is the most common type of cutaneous T cell lymphomas and is frequently associated with eosinophilia, which implies a worse prognosis. On the other hand, the presence of tissue eosinophils in Mexican patients with MF has not been studied.*

Objective: *To determine the frequency of peripheral and tissue eosinophils in Mexican patients with MF.*

Participants and method: *The records of patients with MF were reviewed for clinical, histopathological and demographic data. Results were expressed through descriptive statistics. Biopsy specimens of all cases were reviewed to quantify the density of tissue eosinophils.*

Results: *148 cases of patients with MF were found in the dermatopathology database of the Dermatology Department at Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. Of these, 47 achieved the inclusion criteria. Thirty-two percent (15 out of 47 cases) had blood eosinophilia greater than 300 cells/ml. The clinical stage with the highest value of eosinophilia was IIB. Three cases showed tissue density greater than 5 eosinophils/field, corresponding to stages IIA and IIB.*

Conclusions: *The Mexican population with MF studied showed a high frequency of blood eosinophilia and absence of tissue eosinophils in the early stages of the disease.*

Key words: *Mycosis fungoides, blood eosinophilia, tissue eosinophilia, Mexican patients with Mycosis fungoides, prognosis.*

Antecedentes

Los linfomas cutáneos de células T consisten en un grupo heterogéneo de neoplasias de células T que afectan principalmente la piel, en ocasiones pueden involucrar ganglios linfáticos, sangre periférica y órganos internos.¹ Este grupo presenta diversidad histológica, inmunohistoquímica, molecular y clínica que incluye la MF, trastornos linfoproliferativos T CD30 positivos, así como linfomas primarios periféricos de células T que infiltran la piel secundariamente. La Organización Mundial de la Salud clasifica al Síndrome de Sézary (SS) como una fase leucémica, tardía de la MF, diagnosticada por la presencia de células neoplásicas en la sangre lo que conlleva un curso clínico más agresivo.²

La MF consiste en un linfoma cutáneo de células T epidermotrópico caracterizado por una proliferación de linfocitos T que presentan un fenotipo CD3 y CD4 positivos, de tamaño pequeño a mediano con núcleo cerebriforme. Constituye el tipo más común de los linfomas cutáneos de células T, abarcando el 50% de éstos. Afecta principalmente a adultos entre los 55 y 60 años, con predominancia en el sexo masculino a razón de 1.6-2.0:1, aunque puede afectar a niños y adolescentes.^{3,4}

La Sociedad Internacional para Linfomas Cutáneos y la Organización Europea para la investigación y tratamiento del cáncer (EORCT) complementaron la estadificación del sistema TNMB desarrollado por el Grupo Cooperativo de la Micosis Fungoides (MFCG), tomándose en cuenta la inmunohistoquímica, biología y pronóstico del padecimiento. En este sistema, el T1 comprende una enfermedad que afecta menos del 10% de la superficie corporal compuesta por máculas o placas, mientras que el estadio T4 se define por eritrodermia con al menos 80% de la superficie corporal afectada de forma difusa. Para determinar la afección a ganglios (N), la

biopsia de éstos se recomienda en lesiones mayores a 1.5 cm de diámetro. Las metástasis (M) deben tener confirmación histológica. La afección a sangre se clasifica en tres grupos: B0 con ausencia de afección sanguínea (5% o menos de células de Sézary), B1 (más de 5% de células de Sézary) y B2 para tumores con más de 1000 células/mcL o un incremento en las células CD4+ con un fenotipo anormal. Con lo anterior, se lleva a cabo la estadificación clínica que toma en cuenta los hallazgos del sistema TNMB y se divide en 4 estadios: del I al IV, donde los estadios tempranos comprenden del IA al IIA y los avanzados del IIB al IV.⁵

Diversos reportes han identificado los factores pronósticos de sobrevida en pacientes con MF: edad de presentación, extensión y tipo de afección cutánea, estadio, presencia de enfermedad extracutánea y afectación sanguínea periférica.^{6, 7, 8}

Uno de los parámetros observados como factor pronóstico en la MF, es la presencia de eosinófilos en sangre y tejido de pacientes con esta enfermedad. En estudios ultraestructurales y de inmunohistoquímica se ha encontrado la expresión de IL-5 tanto en células linfoides como en eosinófilos bilobulados en pacientes con linfomas cutáneos de células T primarios con eosinofilia periférica.⁹ Esta última se define como absoluta de 600 células/ml, cifra inicial que conlleva la sospecha de un trastorno asociado. El grado de eosinofilia periférica, en ausencia de un tratamiento modificador, se puede categorizar en leve (600-1500 células/ml), moderada (1500-5000 células/ml) o severa (más de 5000 células/ml).¹⁰

La infiltración de eosinófilos en los tejidos ocurre independientemente de la infiltración de otras células sanguíneas, sugiriendo un mecanismo que incluya la extravasación de eosinófilos, en probable asociación con migración de los eosinófilos a tejidos donde se expresa IL-5. Se ha reportado que la IL-5 es quimiotáctica para eosinófilos. La activación de las células T

como parte de una respuesta inmune en los tejidos lleva a una producción de IL-5 y de una o más de las citocinas que influyen en la expresión de moléculas de adhesión endotelial. El efecto final se cree que es el incremento de la adhesión de eosinófilos en los vasos sanguíneos del tejido inflamado.¹¹

La prevalencia de eosinofilia periférica y densidad tisular de eosinófilos en pacientes mexicanos con Micosis fungoide no ha sido estudiada. Con este estudio se pretende determinar la presencia de este marcador en sangre periférica y tejido y observar su valor en cada estadio de la enfermedad.

Participantes y Método

Estudio descriptivo, abierto, observacional, retrospectivo y transversal efectuado con pacientes con diagnóstico confirmado clínica e histopatológicamente de Micosis fungoide en el Hospital “Dr. Manuel Gea González” de 1980 a 2013. Se identificaron los casos por medio de la base de datos del servicio de dermatopatología y se realizó una revisión de los expedientes clínicos.

Se incluyeron los casos que contaban con biometría hemática y estudio histopatológico de piel. Se excluyeron pacientes con enfermedades concomitantes conocidas causales de eosinofilia periférica: atopia, parasitosis, alergias alimentarias y síndrome hipereosinofílico, entre otras.

La edad al diagnóstico se determinó utilizando la fecha en la que se realizó el diagnóstico clínico o patológico. Se documentaron las enfermedades concomitantes que fueron expresadas específicamente en la historia clínica. El estadio al momento del diagnóstico se tomó directamente de las notas del expediente o fue inferido usando el sistema de estadificación TNMB. El estadio histopatológico se recabó de la biopsia diagnóstica antes de que los pacientes

recibieran tratamiento. El conteo absoluto de eosinófilos en sangre se obtuvo de la primera biometría hemática tomada a los pacientes antes de la instauración de cualquier tratamiento. Se consideró como eosinofilia un valor en la biometría hemática superior a 300 eosinófilos/ml.

Para el conteo de eosinófilos en tejido se colocaron los cortes histológicos de piel en el sistema de proceso y análisis de proyección de imagen NIS-Elements F 3.0, ajustado a la escala micrométrica (mcm) en un microscopio óptico Nikon Eclipse E600 a un aumento de 40x. De cada muestra se tomaron fotografías con 1280x960 píxeles con la cámara Nikon Digital Sight Fi1 incorporada al microscopio. La cuantificación de eosinófilos se realizó de manera cuantitativa en formato digital y por análisis de imagen por computadora mediante el programa ImageJ para obtener el número de eosinófilos por cada campo microfotografiado. Se obtuvo un promedio de la cuenta de eosinófilos de tres campos distintos.

El análisis estadístico se realizó mediante medidas de tendencia central y se expresó por medio de gráficas y tablas.

Resultados

Se encontró un total de 148 casos entre 1980 y 2014 con diagnóstico de Micosis fungoide, de los cuales, 61 expedientes ya no estaban accesibles y 40 no cumplían con los criterios de inclusión.

De los 47 casos incluidos en el estudio, 28 correspondieron al sexo femenino (59.5%). El promedio de edad de todos los pacientes al momento del diagnóstico fue de 39.7 años, con límites de 7 y 73, con predominio en la quinta y sexta décadas de vida. Para el sexo masculino el promedio de edad al diagnóstico fue de 41.1 años y de 38.5 para las mujeres.

El promedio del tiempo de evolución de todos los pacientes fue de 8.2 años, con límites de 15 días y 40 años. El estadio TNM con el promedio tiempo de evolución más largo fue el IIB con 24 años (Cuadro 1).

Se observó que la mayor parte de los pacientes se encontraban en estadio IA y IB, con 15 y 25 casos respectivamente; mientras que únicamente se encontraron 4 pacientes en el estadio IIA, dos en el IIB y uno en el estadio IIIA. El estadio histopatológico más frecuente correspondió al de mancha con 34 casos, seguido del de placa con 12 y 1 caso clasificado como estadio tumoral.

Quince casos (32%) de los 47 incluidos presentaron eosinofilia periférica, de éstos el valor más alto fue de 7,100/ml. El estadio con un promedio de eosinófilos en sangre por encima del resto correspondió al IIB con un valor de 3,620/ml (Figura 2).

La fracción de pacientes con eosinofilia periférica se observó principalmente en el estadio IB (Figura 3), donde 8 de los 25 pacientes presentaron eosinofilia mayor a 300/ml. Los estadios en los que se observó mayor porcentaje de pacientes con eosinofilia periférica fueron el IIA, IIB y IIIA, con 50% para los dos primeros y 100% para el tercero.

En la mayor parte de los casos se observó una cantidad de 5 o menos eosinófilos por campo (43 de los 47 casos); 27 casos no presentaron eosinófilos en el estudio histopatológico (57.4%). El promedio de eosinófilos por campo para todos los casos fue de 1.11; solamente 3 casos presentaron densidad de eosinófilos de 5 o más por campo. El promedio más alto de eosinofilia tisular fue encontrado en los estadios IIA y IIB, con 6.97 y 5.81 eosinófilos por campo respectivamente (Figuras 1 y 4). De los 15 pacientes con eosinofilia periférica, dos casos tuvieron más de cinco eosinófilos por campo en tejido, que correspondieron a un valor de

eosinofilia periférica de 7,100 y 308 células/ml respectivamente, cinco casos presentaron menos de 5 eosinófilos por campo y ocho no presentaron eosinófilos en tejido.

Las enfermedades concomitantes más frecuentes de los pacientes correspondieron a hipertensión arterial sistémica en 6 casos y diabetes mellitus tipo 2 en cinco casos. Veintinueve casos no presentaron enfermedades concomitantes.

Discusión

La prevalencia de MF en los servicios de dermatología mexicana se desconoce y no está establecido si pertenecer a esta población representa un grupo de riesgo para padecerla. En un estudio demográfico llevado a cabo por Weinstock y col. en 1999 en Estados Unidos que incluyó a 1042 pacientes con MF, el 4% (59 pacientes) correspondió a pacientes hispanos, lo que no representó un factor de riesgo, aunque sí se reportó peor pronóstico en estos pacientes en comparación con el grupo de pacientes caucásicos.¹²

En población hispana con MF ya se han encontrado factores pronósticos. En un estudio llevado a cabo en población española con diagnóstico de MF por Gómez y col. en 2003, la mortalidad y supervivencia se vieron afectadas por las siguientes variables: progresión de la enfermedad, adenopatías afectadas histológicamente, conteo de células de Sézary circulantes mayor al 10%, eosinofilia mayor 600 células/ml y edad mayor a 60 años.¹³

En nuestro estudio, el promedio de edad de aparición de la MF en mujeres fue de 38.5 años. Esto es coincidente con el estudio de Sun y col. quienes observaron que las mujeres hispanas con MF eran diagnosticadas a una edad menor a 40 años más frecuentemente que los hombres; a su vez, los autores determinaron que la MF de inicio temprano era más frecuente en mujeres hispanas que caucásicas.¹⁴ Por otro lado, Koch y col. revisaron en 1987, 12 pacientes

con diagnóstico de MF con edad de inicio antes de los 20 años, encontrando que la MF de inicio temprano es más común en mujeres afroamericanas e hispanas.¹⁵

El porcentaje de pacientes que presentaron eosinofilia en sangre periférica en este estudio fue de 32%, un valor similar al encontrado por Zampella y col. quienes llevaron a cabo un estudio que incluyó 345 expedientes clínicos de pacientes con MF y eosinofilia, reportando una prevalencia de 26.2% para pacientes caucásicos y de 35.3% para afroamericanos.¹⁶

Observamos que el promedio de eosinófilos en sangre periférica más alto correspondió al estadio IIB (3,620 eosinófilos/ml), sin embargo, la fracción de pacientes más alta con un valor mayor a 300/ml se ubicó en el estadio IB (6 pacientes). En el estudio de Zampella y col, la eosinofilia periférica definida con un valor superior a 300/ml como factor independiente, fue predictor de enfermedad más avanzada (estadio IIB vs IB),¹⁶ lo que parecería coincidente con la frecuencia encontrada en nuestro estudio, a pesar de no ser un estudio de correlación. Tancrede observó en su estudio en 2004 que incluyó 104 pacientes con linfomas cutáneos de células T, en el que predominó el diagnóstico de Micosis fungoide (64/104 pacientes), que la eosinofilia periférica en pacientes con linfomas cutáneos primarios de células T con eosinofilia basal mayor a 700/ml presentaron una mayor progresión de la enfermedad.⁹ Estos hallazgos concuerdan con un estudio anterior de Sausville y col. en 1988, que incluyó 93 casos de MF en quienes la sobrevida media fue de 2 años con eosinofilia periférica y de 5 años sin ella ($p = .003$).¹⁷

En nuestro estudio la densidad de eosinófilos por campo mayor a 5 se encontró únicamente en 3 pacientes. Éstos pertenecieron a los estadios IIA y IIB, donde la eosinofilia periférica de estos casos fue 200 y 7100 eosinófilos/ml respectivamente. Por otro lado, de los 15 pacientes con eosinofilia periférica mayor a 300/ml, únicamente dos casos presentaron densidad de eosinófilos en tejido mayor a 5 por campo; el resto presentó un valor menor. En un estudio

llevado a cabo en población francesa por Ionescu y col; donde se estudiaron casos de linfomas cutáneos de células T con eosinofilia periférica mayor a 700/ml, 86% de los casos (22/26) presentaron eosinófilos en biopsias de tejido, definido como una escala mayor a 5 eosinófilos por campo, lo que contrasta ampliamente con nuestra población, donde no se encontraron casos de Síndrome de Sézary, que representó 8 de los 26 casos estudiados por Ionescu.¹⁸

El estadio histopatológico de mayor prevalencia fue el de mancha con 34 casos, seguido de placa con 12 y 1 caso clasificado como estadio tumoral. Los pacientes diagnosticados con enfermedad limitada constituida por máculas o placas tienen un excelente pronóstico, mientras que los pacientes que presentan un estadio de tumor o eritrodermia, tienen un pronóstico menos favorable; por su parte aquellos con enfermedad extracutánea tienen un mal pronóstico.⁶

En el grupo de casos estudiados, se encontró que la hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus representaron las enfermedades sistémicas concomitantes más frecuentes en 11 de los 47 casos. La asociación entre MF y otras enfermedades crónico degenerativas no ha sido estudiada. La edad de presentación de MF en nuestro grupo de pacientes fue entre la quinta y sexta décadas de vida, lo que pudiera explicar la asociación de estas enfermedades crónico degenerativas concomitantes al linfoma cutáneo primario de células T.

La eosinofilia periférica pudiera además representar un marcador pronóstico de respuesta al tratamiento. McGirt y col. en 2010, observaron que en 8 de 21 pacientes con diagnóstico de SS y en 1 con MF, un conteo absoluto de eosinófilos más alto y un porcentaje más bajo de células de Sézary en especímenes sanguíneos pretratamiento para fotoféresis extracorpórea, se asoció con una respuesta clínica favorable al tratamiento con esta modalidad como monoterapia en comparación con aquellos sin eosinofilia periférica, encontrándose además un incremento en el factor de necrosis tumoral alfa.¹⁹

Conclusiones

En este estudio encontramos que la edad de presentación más común de MF fue entre los 40 y 60 años de edad, con ligero predominio en el sexo femenino. Histológicamente la mayoría de los casos correspondieron a MF en fase de mancha y de placa y solamente un caso correspondió a la fase tumoral. Este es el primer estudio que determina la prevalencia de eosinofilia tisular y periférica en pacientes mexicanos con MF. Aunque éste no fue un estudio de correlación, encontramos una mayor prevalencia de estos parámetros a partir del estadio IB en este grupo de pacientes mexicanos. La presencia de eosinófilos en tejido fue observada únicamente en estadios más avanzados.

Casi todos los pacientes estudiados se encontraban en estadios tempranos de MF debido a que el departamento de dermatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” ofrece el servicio de fototerapia para los pacientes con la enfermedad en fases tempranas y, por lo tanto, los casos con estadios más avanzados, son referidos a centros oncológicos para su tratamiento. Esta razón nos explica el contraste de este estudio con otros predecesores que incluyeron estadios avanzados de MF y SS que encuentran valores de eosinofilia más altos, así como presencia de eosinófilos en tejido en un alto porcentaje de los casos estudiados.

La principal limitación de este estudio es su naturaleza retrospectiva y el bajo número de pacientes estudiados. Son necesarios más estudios que determinen la prevalencia de eosinofilia en sangre y tisular en mayor número de pacientes, para establecer su correlación con el estadio clínico de la enfermedad, con su evolución y como predictores de respuesta al tratamiento. También es necesaria la determinación de perfiles de citocinas en nuestros pacientes con MF y

exponer las diferencias de presentación, si las hubiera, de la MF entre los diferentes grupos poblacionales.

El incremento en la frecuencia de eosinofilia en estadios más avanzados de la MF sugiere que este debe ser un dato importante a recabarse en pacientes con esta enfermedad y debe ser usado como factor pronóstico de MF en pacientes mexicanos.

REFERENCIAS

1. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009;113(21):5064-5073.
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-85.
3. Van Doorn R, van Haselen CW, van Voorst PC, Geerts ML, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000;136:504-510.
4. Zackheim H, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:418-425.
5. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 1, 2014:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nhl.pdf

6. Kim YH, Liu HI, Mraz-Gernhard S, Varghese A, et al. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003;139(7):857-66.
7. Kim YH, Bishop K, Varghese A, Hoppe RT. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Arch Dermatol* 1995;131(9):1003.
8. Kim YH, Chow S, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999;135(1): 26.
9. Tancredi-Bohin E, Ionescu MA, de La Salmonière P, Dupuy A, et al. Prognostic value of blood eosinophilia in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Arch Dermatol* 2004;140(9):1057-61.
10. Tefferi A. Blood Eosinophilia: A New Paradigm in Disease Classification, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2005;80(1):75-83.
11. Sanderson CJ. Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood* 1992;79(12):3101-3109.
12. Weinstock MA, Reynes J F. The changing survival of patients with mycosis fungoides. *Cancer* 1999;85(1):208-212.
13. Gómez de la Fuente E, Ortiz P, Vanaclocha F, Rodríguez-Vázquez M, y col. Factores clínicos y analíticos de progresión y supervivencia en linfomas cutáneos de células T (Micosis fungoide/síndrome de Sézary). *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(6):356-367.
14. Sun G, Berthelot C, Li Y, Glass II DA, et al. Poor prognosis in non-Caucasian patients with early-onset mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(2):231-235.
15. Koch SE, Zackheim HS, Williams ML, Fletcher V, et al. Mycosis fungoides beginning in childhood and adolescence. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:563-70.

16. Zampella JG, Hinds GA. Racial differences in mycosis fungoides: retrospective study with a focus on eosinophilia. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(6):967-71.
17. Sausville EA, Eddy JL, Mackuch RW, Fischmann AB, et al. Histopathologic staging at initial diagnosis of mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Ann Intern Med* 1988;109:372-82.
18. Ionescu MA, Rivet J, Daneshpouy M, Briere J. In situ eosinophil activation in 26 primary cutaneous T-cell lymphomas with blood eosinophilia. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:32–9.
19. McGirt LY, Thoburn C, Hess A, Vonderheid EC. Predictors of response to extracorporeal photopheresis in advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26(4):182-91.

Ilustraciones

Cuadro 1. Características clínicas y paraclínicas por estadio.

Estadio clínico	Hombres	Mujeres	Promedio de edad (años)	Tiempo de evolución (años)	Porcentaje con eosinofilia periférica (%)	Promedio de eosinófilos por campo en tejido
IA	9	6	36.73	4.48	13.33	0.21
IB	6	19	37.2	9.42	36	0.32
IIA	3	1	57.75	16	50	6.97
IIB	1	1	58.5	24	50	5.81
IIIA	0	1	40	5	100	1.6
Total/Promedio	19	28	39.7	8.2	32	1.11

Figura 1. Conteo de eosinófilos en tejido (HE 40X) por medio de herramienta “multi selección” en el programa ImageJ. Izquierda: Marcaje de 6 eosinófilos/campo (MF en fase de mancha). Derecha: Marcaje en un campo (MF en fase tumoral) (señas en amarillo).

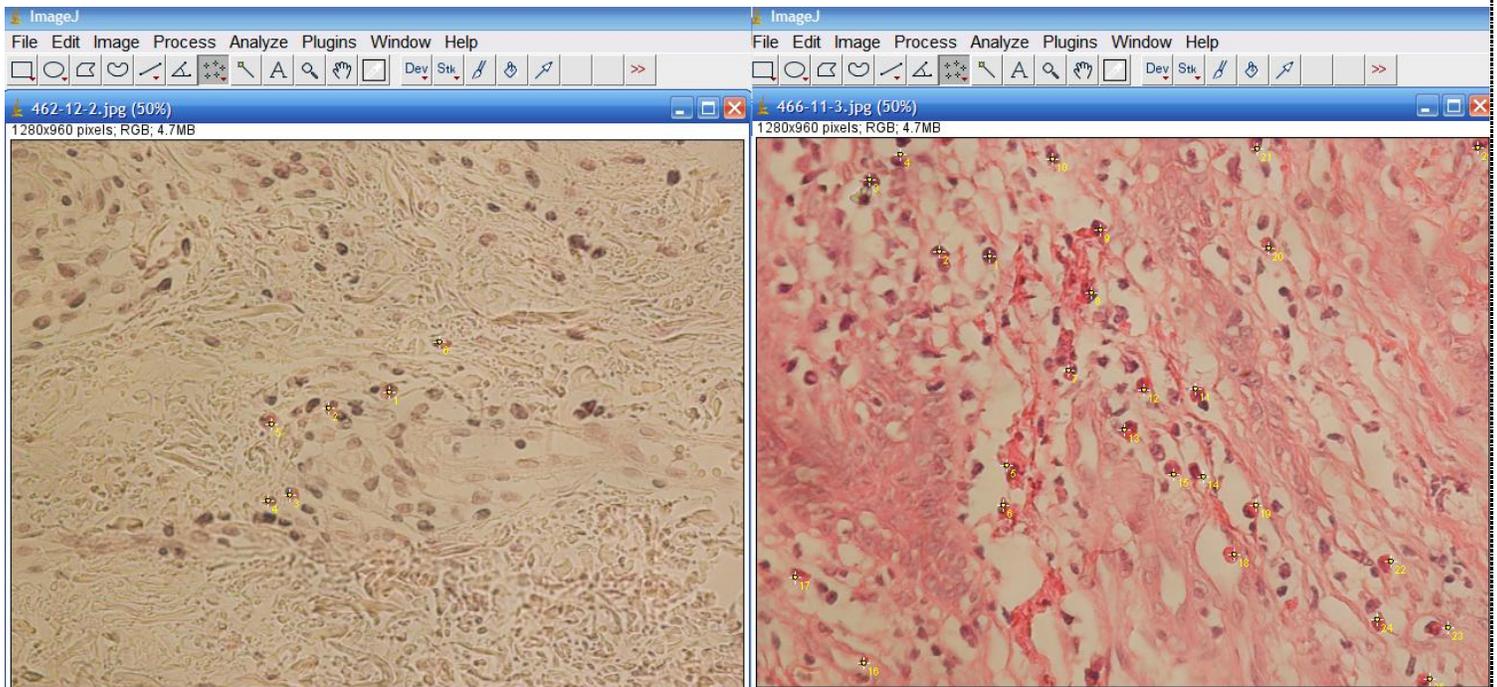


Figura 2. Gráfica que presenta el promedio de eosinófilos en sangre periférica por estadio TNMB.

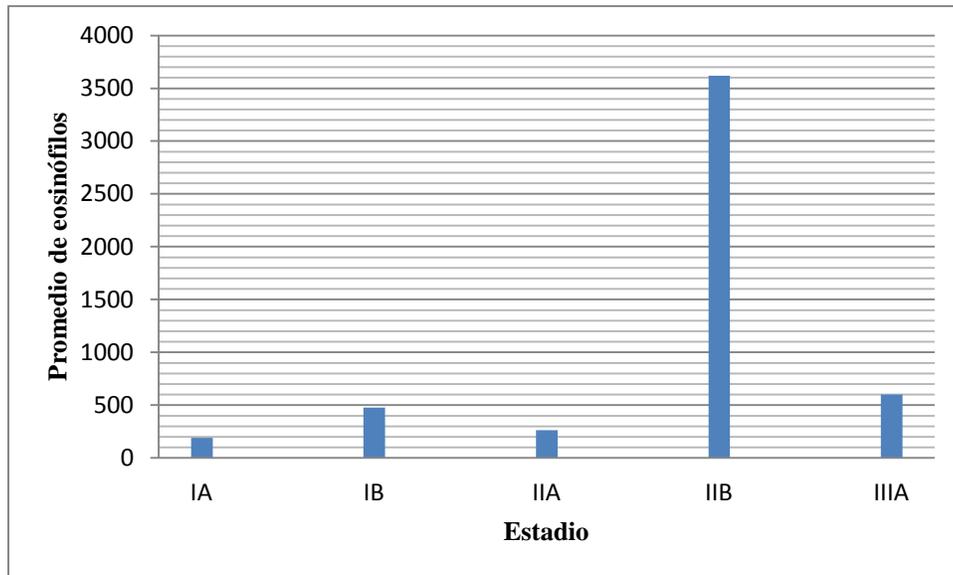


Figura 3. Gráfica que muestra por estadio clínico TNMB la fracción de pacientes con la escala de eosinófilos en sangre. 0: 0 a 300 eosinófilos/ml, 1+: 301-500, 2+ : 501-700, 3+: mayor a 700. El estadio IB mostró la mayor fracción de pacientes con eosinofilia superior a la escala 1+.

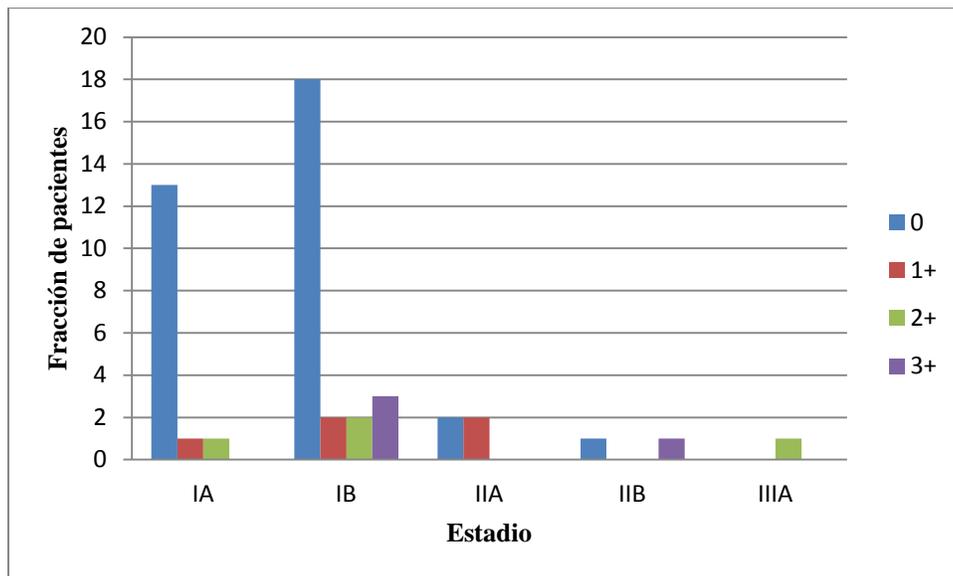


Figura 4. Gráfica que muestra por estadio clínico TNM la fracción de pacientes con la escala de eosinófilos en tejido. 0: 0 a 5 eosinófilos/ml, 1+: 6 a 15, 2+: mayor a 15. Se encontraron eosinófilos en tejido en una escala superior a 1+ a partir del estadio IIA.

