



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA

VARIEDADES CLÍNICAS DE MICOSIS FUNGOIDE EN UNA COHORTE

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

PRESENTA:
CÉSAR ALEJANDRO REYES SALCEDO

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES
DRA. MARÍA ANTONIETA DOMÍNGUEZ GÓMEZ
DRA. MARTHA ALEJANDRA MORALES SÁNCHEZ
DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE DE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

Antecedentes	3
Concepto y Reseña histórica	4
Linfomas cutáneos	6
Micosis fungoide	6
Epidemiología	9
Etiopatogenia	10
Presentación clínica	11
Variedades de presentación clínica	11
Variedades histopatológicas de Micosis fungoide	27
Diagnóstico	29
Diagnóstico diferencial	31
Tratamiento	32
Pronóstico	35
Protocolo de investigación	35
Planteamiento del problema	35
Pregunta de investigación y justificación	36
Hipótesis	37
Objetivos	37
Material y métodos	37
Criterios de inclusión y exclusión	38
Variables	38
Descripción general del estudio	40
Aspectos éticos y recursos	41
Cronograma de actividades	42
Resultados	43
Discusión Resultados	52
Conclusión	54
Bibliografía	55

VARIEDADES CLÍNICAS DE MICOSIS FUNGOIDE EN UNA COHORTE

I. ANTECEDENTES

1. Definición

Los linfomas cutáneos primarios son un grupo heterogéneo de Linfomas extraganglionares No Hodgkin con un tropismo particular en la piel, en el 1-2% de los casos pueden presentar diseminación sistémica. Se dividen de acuerdo a su estirpe y se consideran de baja frecuencia con potencial de malignidad, y su pronóstico es diferente a los linfomas sistémicos. ¹

La micosis fungoide es el linfoma cutáneo de célula T más frecuente junto con el Síndrome de Sezary, representando un 50% de los casos. Se caracteriza por una proliferación en linfocitos T atípicos con epidermotropismo.

2. Concepto y reseña histórica

La micosis fungoide fue descrita inicialmente por el dermatólogo francés Jean-Louis-Marc Alibert en 1806, documentadas en el Atlas de Alibert (1768-1837) quien propuso el término por el aspecto semejante a setas en el estadio tumoral de la enfermedad. ³

El primer caso reportado correspondió a paciente de 56 años, el cual fue descrito en el Atlas como un “proceso descamativo en la piel y poco después le aparecieron tumores por distintas zonas del cuerpo (...)se parecen a hongos, de consistencia como setas”.

Fue hasta 1870 que Pierre-Antoine-Ernest Bazin realiza la descripción de los tres estadios evolutivos clásicos (premicósico, infiltrativo y tumoral). Para fines del siglo XIX, en 1885, Vidal y Brocq introducen el término; se describe una presentación denominada “micosis fungoide demblée” en donde el paciente podría debutar con la fase tumoral sin ser precedida por las descritas por Bazin, actualmente corresponde al linfoma de células T cutáneo periférico inespecífico, no considerado como variedad de micosis fungoides.

En 1892, la forma eritrodérmica de micosis fungoides fue descrita, caracterizada por eritema y escama con infiltración generalizada en la piel.

Para 1930, Sezary y Bouvrain proponen la triada clínica de eritrodermia, linfadenopatía y células atípicas circulantes en sangre periférica, descrito como Síndrome de Sezary hasta 1938.

En 1931 se reporta el primer caso de reticulosis pagetoide, la cual correspondía a la forma diseminada, y en 1939 se describe la forma localizada o enfermedad de Woringer-Kolopp.

La linfomatosis papular descrita como una forma benigna de linfoma cutáneo de células T en 1968 por Macaulay, a pesar de su aspecto maligno histopatológico, actualmente con inmunofenotipo CD3⁺, CD45RO⁺ y CD30⁺.

Fue hasta 1975 que a estas entidades se les denominó "Linfomas cutáneos de células T". En 1979 durante el seminario del Instituto Nacional de Cáncer en Estados Unidos, se propuso el término de linfoma cutáneo de células T, el cual se utiliza para describir al grupo heterogéneo de linfomas primarios compuestos por células T. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) de los linfomas cutáneos han propuesto la clasificación más utilizada desde 2005.

En 2007, la Sociedad internacional de Linfomas cutáneos y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer publicaron una revisión para el estadiaje y clasificación de la Micosis Fungoide, siendo la última actualización en el año 2016. (Tabla 1).

Tabla 1.

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)-Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) de los linfomas cutáneos ²

Linfomas cutáneos T y NK
Micosis fungoide Micosis fungoide variante y subtipos <ul style="list-style-type: none"> • Micosis fungoide (MF) Foliculotropa • Linfoma pagetoide • Piel laxa granulomatosa
Síndrome de Sezary
Leucemia/linfoma T del adulto
Linfoproliferaciones cutáneas CD30+ <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma anaplásico de células grandes • Papulosis linfomatoide
Linfoma T subcutáneo (a/b)
Linfoma T/NK extraganglionar, de tipo nasal
Linfoma T cutáneo periférico <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma cutáneo agresivo epidermótrofo CD8⁺ (Entidad provisional) • Linfoma cutáneo γ/δ • Linfoma pleomorfo de células pequeñas y medianas CD4⁺ (provisional) • Linfoma acral primario de células T CD8⁺
Linfoma T cutáneo periférico no especificado.
Linfomas cutáneos B
Linfoma cutáneo de la zona marginal
Linfoma cutáneo de centros foliculares
Linfoma cutáneo difuso de células grandes, de tipo miembro inferior
Linfoma cutáneo difuso de células grandes y otras variedades <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma B difuso de células grandes intravascular
Proliferación de precursores hematológicos
Hematodermia CD4 ⁺ CD56 ⁺ (leucemia/linfoma de células dendríticas plasmocitoides)

3. Linfomas cutáneos

En contraste del predominio de linfomas de células B en presentación ganglionar, la piel representa el segundo órgano en frecuencia de afección de los linfomas de células T extraganglionares No Hodgkin, sólo después de los localizados en tracto digestivo. Se consideran un grupo heterogéneo de entidades con presentación clínica, patrón histopatológico, inmunohistológico y evolución muy variado.

Los linfomas de células T representan el 70-80% de los casos, siendo la micosis fungoide y sus variantes, así como linfoproliferaciones CD30⁺ los más frecuentes. Los linfomas de células B se presentan en un 20-25% de las localizaciones cutáneas. ⁴

La micosis fungoide y sus variantes, son linfomas de progresión lenta, considerados de bajo grado de malignidad con un acúmulo de linfocitos T atípicos en la epidermis, expresándose clínicamente como manchas eritematosas o placas eritematoinfiltradas, las cuales pueden ulcerarse formando lesiones de aspecto nodular. En fases avanzadas de la enfermedad, se ha reportado un riesgo del 1 al 2% de diseminación sistémica, con afección a ganglios, sangre periférica y órganos. En este estadio de la enfermedad la sobrevida es pobre con desenlace fatal. ⁵

4. Micosis fungoide

Siendo la más frecuente de los linfomas de células T, representa el 50 % de los casos. El rango de edad para la presentación es amplio, puede aparecer en personas jóvenes y niños, aunque suele afectar principalmente adultos con una edad media de 50 años con discreto aumento en hombres en relación 2 a 1 con respecto a mujeres.

La evolución clásica, descrita en los inicios por "Alibert- Bazin" se caracteriza por la progresión desde una fase macular eritematosa a la aparición de placas eritematosas

e infiltradas para terminar en neoformaciones en la fase tumoral. Sin embargo, la evolución de ésta manera no es la regla, pudiendo permanecer en una fase sin datos de progresión o presentar como primera manifestación la formación de tumores. 6 La presentación con adenopatías, afección visceral y la transformación en un linfoma de células grandes constituyen hallazgos menos frecuentes. Desde el punto de vista clínico se correlaciona con el estadio T de la clasificación TNM (Tabla 2). En el estadio 1, la presentación clínica se caracteriza por manchas eritematosas y placas no infiltradas delimitadas que respetan el 10% de la superficie corporal total en comparación con el estadio 2, donde la afección rebasa el porcentaje previamente mencionado y se puede acompañar de adenopatías correspondientes a un proceso reactivo más que a una invasión tumoral. El estadio 3 corresponde a la fase tumoral de la micosis fungoide clásica, asociado generalmente a placas eritematoinfiltradas con invasión ganglionar. La fase eritrodérmica representa el estadio T4.

Tabla 2. TNMB estadio de la micosis fungoide

Piel

- T₁ Manchas, placas eritematosas <10% de la SCT*
- T₂ Manchas, placas eritematosas >10% de la SCT*
- T₃ Tumoraciones.
- T₄ Eritrodermia

Nódulos

- N₀ Sin anormalidad; histopatología negativa
- N₁ Anormalidad clínica en nódulos linfáticos periféricos
 - N₁₀ Sin estudio histopatológico
 - N_{1n} Estudio histopatológico negativo
 - N_{1r} Estudio histopatológico reactivo
 - N_{1d} Linfadenitis dermopática.
- N₂ Sin anormalidad clínica en nódulos linfáticos periféricos; histopatología positiva
- N₃ Clínicamente anormal con histología positiva.

Afección

M₀ Sin afección visceral

M₁ Afección visceral

Afección a sangre periférica

B₀ <5% células atípicas circulantes

B₁ >5% células atípicas circulantes

Estadio

Ia T₁N₀M₀

Ib T₂N₀M₀

IIa T₁₋₂N₁M₀

IIb T₃N₀₋₁M₀

III T₄N₀₋₁M₀

IVa T₁₋₄N₂₋₃M₀

IVb T₁₋₄N₀₋₃M₁

- SCT Superficie Corporal Total

La clasificación clínica propuesta en 1979 del estadio TNMB toma en cuenta el porcentaje de superficie corporal afectada, el involucro de nódulos linfáticos y la extensión a órganos.

La OMS propuso una clasificación de acuerdo al estadiaje de TNMB que en algunos centros de tratamiento sigue siendo vigente. (Tabla 3) Es importante mencionar que el manejo y el pronóstico de la enfermedad es dependiente de la clasificación.

Desde el punto de vista clínico, existe un espectro de la Micosis fungoide eritrodérmica con afección cutánea aislada y el síndrome de Sesary con afección ganglionar y sanguínea. Un número pequeño de pacientes con linfoma cutáneo de células T (<5%) presentan alteraciones celulares en sangre periférica, eritrodermia y linfadenopatía, lo cual define al Síndrome de Sesary. En años recientes se demostró la diferencia entre células T de memoria circulantes CCR7+/L-Selectina+ (T_{CM}) presentes en el síndrome de Sesary en contraste con las células T de memoria residentes en la micosis fungoide.⁸

Tabla 3. Clasificación clínica de la micosis fungoide de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud

Estadio	
I	Enfermedad confinada a la piel
Ia	Localizada: manchas/placas eritematoinfiltradas
Ib	Diseminada: manchas/placas eritematoinfiltradas
Ic	Tumoral
II	Adenopatía (Histopatología negativa)
III	Afección nodular (Histopatología positiva)
IV	Involucro Visceral

5. Epidemiología

Los linfomas cutáneos representan una patología poco frecuente, por lo que existe muy poca información epidemiológica disponible a nivel nacional e internacional.

Maurelli et al ⁹ reportan una incidencia anual de linfomas cutáneos en Europa de 10 por millón de habitantes, siendo el 71% de los casos linfomas cutáneos de células T, 50-73% correspondientes a micosis fungoide. En caso de los linfomas de células B representa el 25- 30%, siendo muy pocos los estudios publicados en el norte de Europa, Estados Unidos de Norteamérica y Asia. ^{10,11}

En cuanto a estadística nacional, el Registro Nacional Histopatológico de Neoplasias Malignas, se diagnostican 100 casos nuevos de linfoma T periférico y cutáneo al año, de éstos trastornos linfoproliferativos 65% son linfomas de células T, 20-25% linfomas de células B y 10% subtipos mixtos. ^{12,13}

En el Centro Dermatológico Pascua, González-González et al ¹⁴ realizaron un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo del número de casos de linfoma cutáneo en un

periodo de 20 años en la Clínica de DermatoOncología, donde se encontraron 140 pacientes con el diagnóstico de Linfoma cutáneo, de los cuales 65 no contaban con estudio histopatológico confirmatorio y 12 se clasificaron como proceso linfoproliferativo.

De acuerdo al número de pacientes con el diagnóstico clínico y confirmatorio histopatológico, se concluyó que el 0.82% de las consultas en la clínica se debieron a linfomas cutáneos; 70% correspondientes a linfomas de células T y 29% a linfomas de células B. Se reporta un predominio en el sexo masculino del 58.7% con afección a tronco en un 29.4% y de extremidades en 28.8% de los pacientes; sólo 13.6% con afección a cabeza; 37.3% con evolución menor a un año, 38.7% entre uno y cinco años y 24% mayor a cinco años.¹⁴

De la misma manera, de acuerdo al número de pacientes con diagnóstico de linfoma de células T, el 75% fue clasificado como micosis fungoide, con una incidencia anual de 0.2-0.4 casos por 100,000 habitantes y la relación hombre-mujer es de 1.6-2/1. Puede aparecer en cualquier etapa de la vida, aunque es más prevalente en la cuarta y quinta década.

6. Etiopatogenia

La micosis fungoide y sus variantes clínicas evolucionan lentamente con acumulación de linfocitos atípicos en la epidermis, los cuales manifiestan en la clínica manchas, placas y nódulos eritematosos que eventualmente pueden ulcerarse. El diagnóstico temprano de los linfomas cutáneos representa un reto ya que el infiltrado epidérmico de linfocitos puede aparecer en procesos inflamatorios benignos de la piel.

La etiopatogenia de los linfomas cutáneos primarios sigue siendo desconocida, aunque uno de los factores descritos es la estimulación antigénica a largo plazo. La respuesta inflamatoria ante estímulos persistentes en la piel provoca una expansión clonal continua de células T y la activación de vías dependientes de citocinas, lo que puede explicar inicialmente el infiltrado de linfocitos atípicos.

Otra de las hipótesis propuestas para el desarrollo de la micosis fungoide es la infección por virus que pueden participar como desencadenantes etiopatogénicos, especialmente el virus de Epstein-Barr, variantes del parvovirus (B19, LaL1/K1,V9), Herpes virus tipo 7 (HHV-7) y algunos poliomavirus humanos (HPyVs6, HPyVs7) .¹⁵

Investigadores consideraron aberraciones genéticas en el cromosoma 7q21/22 en el 55% de los casos, 8q24 en el 32%, y 17q21 en el 41%.

7. Presentación clínica

De acuerdo a la clasificación previamente descrita por la OMS y la EORTC se reconocen tres variantes clínicas de la micosis fungoide, aunque existen numerosos reportes de otras variedades clínicas.

Se pueden agrupar en dos apartados:

- Micosis fungoide clásica (Tipo Alibert – Bazin)
- Otras formas clínicopatológicas de micosis fungoide:
 - Foliculotropa
 - Reticulosis pagetoide o Enfermedad de Woringer Kolopp
 - Piel laxa granulomatosa
 - Hipopigmentada
 - Ictiosiforme
 - Granulomatosa
 - Ampollosa
 - Intestinal
 - Poiquilodérmica
 - Siringotrópica
 - Solitaria
 - Palmoplantar
 - Anetodérmica
 - Invisible
 - Pustulosa
 - Papular
 - Verrugosa
 - Zosteriforme
 - Púrpura pigmentada like
 - Papuloeritrodermia Ofugi
 - Dishidrótica
 - Angiocéntrica
 - Acantosis nigricans like
 - Eritrodérmica

- Micosis fungoide con quistes infundibulares eruptivos.
- Micosis fungoide con mucinosis folicular.

Muñoz-González et al proponen la clasificación de acuerdo a variantes clínicas, clínico-patológicas e histológicas de la micosis fungoide (Tabla 4).

Tabla 4.

Variantes clínicas, clínico-patológicas e histológicas de la micosis fungoide (Muñoz-González et al)⁶

Variantes clínicas

MF Hipopigmentada
MF Eritrodérmica
MF Ictiosiforme
MF Palmar y plantar
MF Papilomatosa
MF Papular
MF Solitaria o unilesional
MF Invisible

Variantes clínico-patológicas

MF Foliculotropa
MF Con quistes infundibulares eruptivos
MF Siringotrópica
Síndrome de la piel laxa granulomatosa
Reticulosis pagetoide o enfermedad de Woringer – Kolopp
MF Poiquilodérmica (poiquilodermia atrófica vascular)
MF ampollosa y MF dishidrótica
MF anetodérmica
MF hiperpigmentada
MF purpúrica
MF pustulosa
MF verrucosa

Variantes histopatológicas

MF granulomatosa
MF Intersticial
MF con transformación en células grandes

Micosis fungoide clásica

Descrita originalmente en tres fases evolutivas denominadas de acuerdo a la lesión elemental en el que se encuentran: eritematosa, anteriormente denominada premicósica, placas infiltradas y tumoral. Se estima que el 90% de los pacientes no desarrollan fase tumoral y no presentan manifestaciones extracutáneas.¹⁶

Fase eritematosa

Las manchas eritematosas son irregulares, mal definidas, asimétricas en algunos casos con telangiectasias o atrofia que aparecen en áreas contiguas a placas y en caso de pacientes con fototipos altos, incluso observarse de aspecto cenizo. La topografía habitual es en glúteos, región mamaria y extremidades que al desaparecer no dejan cicatriz. La evolución puede ser variable, de meses a años.

Histopatológicamente se observa una epidermis paraqueratósica focal con presencia de infiltrado linfocítico en los estratos basales, fibrosis en la dermis papilar con linfocitos dispuestos en banda a lo largo de la unión dermoepidérmica. Los linfocitos intraepidérmicos son generalmente más pleomórficos y de mayor tamaño que los de la dermis superficial con un halo citoplasmático claro.

Fase en placa infiltrada

Las placas se caracterizan por eritema, escama variable, e infiltración irregular que confluyen en topografía con predilección en piel no expuesta a sol, particularmente glúteos y mamas en caso de las mujeres.

En el estudio histopatológico es similar a la fase eritematosa, pero demuestra una banda de infiltrado celular de tipo liquenoide en la dermis superficial, degeneración hidrópica de la capa basal y epidermotropismo significativo.

Fase tumoral

En el caso de la fase tumoral, las neoformaciones se caracterizan por crecimiento vertical, eritematosas, lisas de aspecto nodular y solitarias, generalizados o localizados; pueden ulcerarse o presentar regresión parcial en algunos casos. La topografía habitual es en rostro, pliegues como axila, ingles, antecubitales, cuello e inframamarios.

Los hallazgos histopatológicos presentan infiltrados nodulares de linfocitos pleomórficos, con núcleos hipercromáticos y prominentes nucléolos en la dermis. Así como una pérdida del epidermotropismo y ausencia de microabscesos de Pautrier.

Micosis fungoide Foliculotropa

La micosis fungoide foliculotropa es una variante de micosis fungoide reportada en el 10% de los casos, y es definida por la presentación clínica y los hallazgos histopatológicos caracterizados por células del infiltrado con disposición folicular, donde se visualiza una degeneración mucinosa del folículo piloso (mucinosi folicular), y preferentemente afecta cara y cuello.¹⁷

El hallazgo histopatológico en el folículo piloso puede presentarse en otros tipos de linfomas cutáneos de células T, como en el caso del linfoma cutáneo epidermotrópico agresivo CD8+, la papulosis linfomatoide y en algunos casos de micosis fungoide clásica, y por si mismo es insuficiente para el diagnóstico.¹⁸

Se presenta habitualmente en adultos, siendo los hombres más afectados que las mujeres. Se han descrito algunos casos en niños y adolescentes.¹⁹ Kovačič reporta a la micosis fungoide foliculotrópica como la variante más frecuente en adultos, a pesar de solamente abarcar el 10% de los casos.²⁰

El cuadro clínico se caracteriza por pápulas foliculares agrupadas formando placas induradas asociadas con alopecia y prurito que representa un parámetro de actividad en la enfermedad. Otras manifestaciones que han sido descritas son comedones, neoformaciones de aspecto quístico y pápulas foliculares de tipo queratosis pilar.

Reticulosis pagetoide

Siendo una variedad rara de micosis fungoide, la reticulosis pagetoide se presenta como placas o manchas localizadas con proliferación intraepidérmica de células T. El término Reticulosis pagetoide debe de ser utilizado solamente para la variedad localizada, o denominada Enfermedad de Woringer-Kolopp.

Algunos investigadores lo consideran un proceso linfoproliferativo benigno análogo a la papulosis linfomatoide, mientras otros autores la reconocen como variedad de la micosis fungoide.²¹ En cuanto a la Reticulosis

pagetoide Diseminada o Enfermedad de Ketrón Goodman es una forma rara de linfoma cutáneo y es clasificado como tal.²²

La forma clínica se caracteriza por un periodo de crecimiento indolente en comparación con la micosis fungoide clásica, los periodos libres de enfermedad posteriores a la extirpación local o radiación son prolongados y no existen reportes que hagan referencia al compromiso extracutáneo. Histológicamente se evidencian infiltrados con epidermotropismo de tipo pagetoide con la ausencia de Eosinófilos, acantolisis y paraqueratosis.²³

Piel laxa granulomatosa.

Esta variedad de micosis fungoide se caracteriza por el desarrollo de pliegues de piel laxa. En 1987, LeBoit et al²⁴ demostraron que esta entidad era un linfoma de células T utilizando técnicas moleculares.

Afecta principalmente pacientes de 30 a 40 años y es más frecuente en mujeres, presentando pliegues laxos péndulos en área intertriginosas y pliegues cutáneos reportándose asociación con la micosis fungoide clásica y linfoma Hodgkin.

Histopatológicamente muestra un infiltrado denso, difuso y granulomatoso con linfocitos T atípicos e histiocitos en todo el espesor de la dermis y que puede extenderse hasta el tejido celular subcutáneo. El pleomorfismo linfocitario, los núcleos hipercromáticos e irregulares son característicos en esta entidad.

Otro hallazgo común es la presencia de numerosas células multinucleadas que presentan emperipolesis y se encuentran usualmente en la dermis, la cual se acompaña con pérdida de fibras elásticas por fagocitosis por las células formando el fenómeno conocido como elastofagocitosis. La ausencia de microabscesos de pauprier y el epidermotropismo son hallazgos poco frecuentes en esta variedad.

En la inmunohistoquímica los linfocitos presentan positividad para CD3 y CD4 negativos para CD8.

Variedad hipopigmentada

Variante clínica poco frecuente de micosis fungoide que se caracteriza por manchas hipopigmentadas sin atrofia, de límites irregulares. Algunos autores las describen como una variedad del estadio en placa, la cual presenta un epidermotropismo de linfocitos CD8.

Se describe como una presentación clínica con mejor pronóstico que la clásica y es más habitual observarla en pacientes pediátricos. Tiene mayor incidencia en latinos y americanos de género masculino en relación 1-2.8: 1 en relación con las mujeres.²⁵

La topografía habitualmente descrita es en tronco y de éste en glúteos, pelvis y sacro; en extremidades superiores tercios proximales con afección poco frecuente en porciones distales y en cara.²⁶

En el protocolo de estudio de ésta variedad, numerosos diagnósticos diferenciales deben ser considerados, entre los que podemos destacar: Dermatitis atópica, pitiriasis versicolor variedad hipopigmentada, lepra caso indeterminado, vitíligo, dermatitis solar hipocromiante, pitiriasis liquenoide crónica, hipomelanosis guttata idiopática y manchas hipopigmentadas residuales.

Histopatológicamente presenta marcado epidermotropismo que acompaña a un patrón de reacción tisular psoriasiforme. En la epidermis existen focos de paraqueratosis, células disqueratóticas, espongiosis moderada, con vacuolización de la membrana basal simulando una dermatitis de interfase, foliculotropismo de linfocitos y evidente incontinencia de pigmento. En dermis existen focos de células del infiltrado dispuestas en focos de manera perivascular y perianexial. El patrón inmunofenotípico muestra una disminución en la expresión de CD7 con incremento de células de Langerhans epidérmicas CD1a+, habiéndose descrito un patrón CD8+ en comparación con la micosis fungoide clásica, siendo todos los especímenes CD30 negativos.

Hasta la fecha se desconoce el mecanismo fisiopatológico por el cual existe alteración en la pigmentación. Existen descritas diversas teorías que pretenden explicar la pérdida de pigmento, Breathnach et al²⁶ en 1982 postularon al infiltrado linfocitario como el desencadenante para la degeneración de melanocitos con subsecuente alteración en la melanogénesis como una respuesta al proceso inflamatorio, Goldberg et al²⁷ demostraron que no existía cambios en melanocitos, sugiriendo que el defecto se encontraba en la transferencia de melanosomas. Flaxman et al²⁸ observaron una disminución en el receptor de tirosina cinasa CD117, postulando un efecto citotóxico de linfocitos TCD8 Th-1 resultante en inestabilidad y disfunción del receptor con pobre respuesta a factores de transcripción.²⁹

Variedad ictiosiforme

Variante clínica patológica atípica y muy poco frecuente, de curso indolente y usualmente asociada con lesiones de micosis fungoide foliculotrópica. El primer caso reportado fue por Aram et al en 1984; siendo considerada como una asociación paraneoplásica.³⁰

Clínicamente se caracteriza por pápulas foliculares semejantes a las presentes en la queratosis pilar, y escamas que confluyen formando placas geométricas con patrón adoquinado que recuerdan a la ictiosis vulgar, y generalmente afectan extremidades.

Histopatológicamente se observa una epidermis con hiperqueratosis ortoqueratósica, con hipogranulosis y un infiltrado liquenoide epidermotrópico, a nivel de la dermis papilar infiltrados linfocitos. La infiltración del folículo piloso por linfocitos atípicos se observa en rededor de las pápulas foliculares, lo que indica la asociación más estrecha con la Micosis fungoide foliculotrópica. El perfil inmunofenotípico revela mayor cantidad de linfocitos CD8⁺ que de CD4⁺. Min Soo et al³¹ reportan una serie de 10 pacientes con diagnóstico de micosis fungoide ictiosiforme, donde 6 presentaron mutaciones monoclonales en el gen TCR- γ .

Variedad eritrodérmica

Se caracteriza por el desarrollo de eritrodermia con hallazgos histopatológicos característicos de Micosis fungoide clásica en ausencia de células de Sésary.³²

La eritrodermia se caracteriza por eritema y escama en más del 90% de la superficie cutánea y es más común en hombres de 40 a 60 años de edad. Se suele dividir en primaria y secundaria; la primaria menos común, suele iniciar en tronco y se generaliza en un lapso de días a semanas. La secundaria por diseminación de dermatosis previa, con características que se pierden.

Las adenomegalias, hepatomegalia y esplenomegalia en un paciente con eritrodermia, se asocian con procesos linfoproliferativos; sin embargo, puede sugerir un proceso neoplásico que requiere abordaje inicial con estudios de extensión para descartar síndrome infiltrativo.³³

El curso clínico de la eritrodermia usualmente es en estadios avanzados de la enfermedad, con previa aparición de las manifestaciones de la micosis fungoide clásica y con mal manejo, desarrollando la diseminación de las lesiones y el desarrollo de la afectación generalizada. Rara vez puede constituir la primera manifestación de la enfermedad. La condición clínica es casi indistinguible del Síndrome de Sésary, sin embargo los hallazgos histopatológicos orientan el diagnóstico.

Variedad palmo plantar

Desde la primera descripción por Resnik et al en 1995 hasta 2006, existen 20 casos reportados, la mayor parte mimetizando queratodermia palmo plantar, sífilis secundaria, tiña de la mano y eccema dishidrótico.³⁴

Se manifiesta clínicamente como placas hiperqueratósicas psoriasiformes, se presenta mayormente en hombres en rango 10:2 en comparación con mujeres, siendo la media de edad 50 años. Topográficamente 50% de los pacientes presenta lesiones aisladas en palmas y en el resto con afección palmo-plantar.³⁵ Existen reportes de casos donde se describe extensión a dorso de pies, muñecas y dedos con afección ungueal.³⁶

Histológicamente se observa marcada hiperqueratosis paraqueratósica, con epidermotropismo desproporcionado e intenso que semeja a la enfermedad de Woringer – Kolopp y linfocitos atípicos de aspecto pagetoide. En la dermis se percibe un infiltrado inflamatorio denso en las papilas. Kim et al estudiaron 12 casos con diagnóstico de micosis fungoide palmaris et plantaris, donde el 75% mostraron microabscesos de Pautrier. En la inmunohistoquímica el infiltrado fue positivo para CD3, negativo para CD20 en todos los casos estudiados.

Variedad papilomatosa

También nombrada vegetante o acantosis nigricans like, existen muy pocos casos descritos. Williemze et al en 1985 reportaron el primer caso, siendo referido como una variante del estadio de micosis fungoide clásica tipo placa con papilomatosis inusual y con similitudes clínicas a la acantosis nigricans.³⁷

La topografía habitual es en cuello, axilas y pliegues inguinales, y se presenta como lesiones que recuerdan queratosis seborreicas. Los hallazgos histológicos se observa una marcada acantosis, papilomatosis y en algunos casos la presencia de tapones córneos. Existe un infiltrado difuso en banda compuesto por linfocitos atípicos, y con presencia de epidermotropismo.³⁸

Variedad papular

Esta variedad clínica fue descrita por Kodama et al, donde reportaron 6 casos con las siguientes características:

1. Pápulas con hallazgos histopatológicos de micosis fungoide.
2. Ausencia de regresión espontánea de lesiones.
3. Exclusión de reacción linfomatoide a fármacos.³⁹

Cabe mencionar que al hablar de la variedad papular de micosis fungoide, existe la necesidad de diferenciarla de otras entidades benignas que pueden mimetizar un proceso linfoproliferativo, entre ellas la pitiriasis liquenoide crónica y de otras linfoproliferaciones cutáneas como es la papulosis linfomatoide.

La diferencia entre la micosis fungoide papular y la pitiriasis liquenoide crónica, la cual también puede estar relacionada con micosis fungoide, es la persistencia de las lesiones de aspecto papular, mientras que la pitiriasis liquenoide crónica puede presentar regresión espontánea después de semanas o meses.⁴⁰

La papulosis linfomatoide clasificada como una linfoproliferación cutánea CD30+ actualmente es clasificado en 5 subtipos basado en características inmunohistoquímicas. El 10 – 15% de los pacientes desarrollan linfoma cutáneo maligno como el linfoma anaplásico de células grandes, linfoma de Hodgkin y en la mayor parte de los casos micosis fungoide.⁴¹

Los hallazgos histopatológicos de las tres entidades se superponen, por lo que es importante realizar una correlación clínico patológica adecuada para establecer el diagnóstico definitivo, asimismo se presenta en el diagrama 1 la sobreposición de las características inmunohistoquímicas entre ellas.

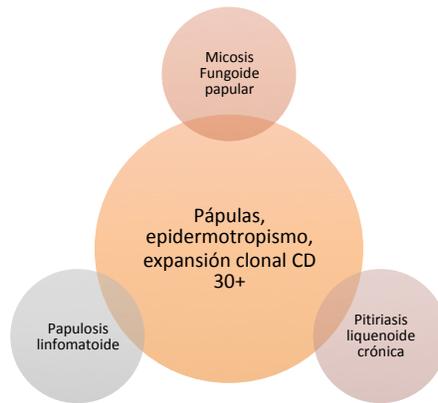


Diagrama 1. Características Inmunohistoquímicas entre la Micosis fungoide papular, la papulosis linfomatoide y la pitiriasis liquenoide crónica

Variedad solitaria o unilesional

Existen diversos reportes de neoformaciones, placas infiltradas, eritematoescamosas con aparición de hallazgos histopatológicos de micosis fungoide indistinguible a la variedad clásica; de hecho se ha clasificado bajo el nombre de solitaria o pseudolinfoma de células T cutáneo.

Moyal et al reportaron un notable incremento en la expresión de micro RNA 17-92 en pacientes con ésta variedad, y asimismo expresando cambios en la polaridad de respuesta de linfocitos Th1 con una disminución en la regulación de enzimas fosfatasas (Pten) y la respuesta de AMPc dependiente de CREB1 (Proteína asociada de respuesta celular).⁴²

La expresión clínica la topografía y morfología es variable, lo que hace muy complejo el diagnóstico. Otero-Rivas et al en 2014 reportaron 3 casos con clínica heterogénea y hallazgos histopatológicos de micosis fungoide. El primero de ellos en paciente femenino con placa anular eritematoescamosa en tórax posterior de 5 cm de diámetro, el segundo con placa purpúrica asintomática de 2 x 3 cm de diámetro y el último por neoformación elástica y protuberante en tronco.⁴³

De los reportes de casos más extensos, Hodak et al en 2000 publicaron 7 casos donde la proporción de afección hombre mujer fue de 6:1 abarcando edades entre 12-58 años. En más del 60% de los casos la presentación clínica fueron placas eritematoescamosas localizadas en tronco y extremidades superiores.⁴⁴

Se considera una variedad rara de micosis fungoide, con pronóstico favorable para los pacientes. Histológicamente revela un infiltrado en banda en dermis superficial con epidermotropismo de linfocitos solitarios, atípicos en la minoría de los casos. Inmunohistoquímica con predominio de linfocitos CD3+. ⁴⁵

Variedad invisible

El término hace referencia al hallazgo histopatológico de micosis fungoide en piel de aspecto normal. Existen pocos artículos en la literatura que otorgan información acerca de la variedad.

Los casos reportados corresponden a paciente femenino de 80 años con prurito generalizado sin evidencia de lesiones a quien se toman dos biopsias de abdomen las cuales evidenciaron colecciones de linfocitos en la capa basal agrupándose para formar pequeños microabscesos de Pautrier, con epidermotropismo evidente. Inmunofenotípicamente con CD4 positivos predominantes con pérdida de CD7 y algunas células CD30 positivas. ⁴⁶ En el segundo caso paciente de 76 años con prurito generalizado quien reveló los mismos hallazgos en el estudio histopatológico. ⁴⁷

Otras Variantes clínico-patológicas

Variedad con quistes infundibulares eruptivos

Se caracteriza por la aparición de quistes infundibulares localizados o generalizados como manifestación rara de la enfermedad, siendo semejante clínicamente a la Enfermedad de Favre-Racouchot y a la variedad foliculotrópica de la micosis fungoide; siendo ésta última considerada por algunos autores dentro del mismo espectro clínico de afección folicular.

Existen pocos casos en la literatura, Aloï et al reportaron en 1993 un caso con afección diseminada a cara y tronco superior, constituida por múltiples neoformaciones milimétricas subcutáneas que se desarrollaron simultáneamente a la micosis fungoide.

En el estudio histopatológico, se observan los hallazgos habituales de quistes infundibulares rodeados por focos densos de infiltrado linfocitario con núcleos atípicos localizados en la pared de la cavidad y en algunos casos se pueden observar invadiendo la dermis superficial ocasionando destrucción folicular. Los linfocitos

presentan tendencia a disponerse rodeando folículos y en la porción secretora de glándulas ecrinas. La aparición de éstos quistes se ha relacionado con la invasión al orificio folicular por linfocitos que condicionan el taponamiento y la dilatación del infundíbulo. ⁴⁸

Van de Kerkhof en 2005, publicó el caso de una paciente de 58 años con micosis fungoide y quistes infundibulares eruptivos de larga evolución con desarrollo de tumoración cerebral altamente sugestiva de linfoma cerebral, la cual falleció 7 semanas posterior al diagnóstico. ⁴⁹

Variedad siringotrópica

En 1969, Sarkany et al reportaron el caso de una paciente de 54 años con lesiones alopécicas y anhidróticas en tórax anterior cuyos hallazgos histopatológicos mostraron un infiltrado en dermis dispuesto en rededor de glándulas ecrinas. ⁵⁰ A la fecha se cuentan con aproximadamente 51 casos, incluyendo a los descritos como hiperplasia siringolinfoide.

Poco frecuente, en algunos artículos considerada como una variedad rara de micosis fungoide foliculotrópica debido a la similitud clínica. Presenta pápulas infiltradas solitarias o confluentes en placas eritematosas de aspecto nodular localizadas en extremidades. Los hombres son usualmente más afectados en relación 2:1 con las mujeres, con edad media de 55 años. ⁵¹

Inicialmente la hiperplasia siringolinfoide con alopecia (SHLA) y la micosis fungoide siringotrópica fueron consideradas como entidades diferentes, posteriormente el infiltrado de linfocitos CD4 atípicos monoclonales en glándulas ecrinas la colocaron como una manifestación temprana de la Micosis fungoide siringotrópica. ⁵²

Histológicamente se caracteriza por el involucro de la porción ductal de las glándulas ecrinas con grado variable de siringometaplasia, la cual corresponde a la transformación escamosa del epitelio glandular, siendo el dato histopatológico más característico. El epidermotropismo solamente se exhibe en el 30% de los casos, siendo el perfil inmunohistoquímico de los linfocitos T CD2 +, CD3 + y CD4+.

Variedad poiquilodérmica

También llamada poiquilodermia atrófica vascular, descrita desde 1906 por Abraham Jacobi con la presencia de telangiectasias, pigmentación y atrofia. Durante muchos años se consideró como un hallazgo en diversas dermatosis como en la parapsoriasis, dermatomiositis, escleroderma, lupus eritematoso, liquen ruber plano y algunas genodermatosis. Sin embargo, actualmente se considera como una variedad clínica de la micosis fungoide en placas; la presencia de lesiones poiquilodérmicas en áreas fotoexpuestas deben de hacer sospechar en micosis fungoide hasta no comprobar lo contrario. ⁵³

Clínicamente se observan pápulas eritematosas confluentes con patrón reticular que semejan al liquen ruber plano y que típicamente afecta pliegues y tronco. Se describe un patrón de pigmentación moteado, que alterna con áreas de hipo e hiperpigmentación, atrofia y telangiectasias que recuerdan al papel de cigarro. Siendo predominantemente asintomáticas, y más frecuente en hombres de 40 -44 años de edad. ⁵⁴

En el estudio histopatológico se evidencia una epidermis atrófica, con degeneración vacuolar de la capa basal e incontinencia de pigmento, melanófagos y un infiltrado liquenoide en la dermis papilar con evidente epidermotropismo. Sin embargo, los microabscesos de Pautrier no son comunes en comparación a los hallazgos de la micosis fungoide. ⁵⁵

Variedad ampollosa o bullosa

Descrita inicialmente como micosis fungoide pénfigo-like en 1887 por Kaposi y siendo denominada como Micosis Fungoide Bullosa por Garb y Wise en 1943. ⁵⁶

Esta variedad clínica se ha reportado como extremadamente rara y en algunas ocasiones ha sido relacionada con coexistencia de pénfigo foliáceo y penfigoide ⁵⁷, pacientes con tratamiento con interferón alfa ⁵⁸ y PUVA terapia. ⁵⁹

La formación de múltiples vesículas y ampollas flácidas o tensas, afectan generalmente áreas extensas de superficie corporal, siendo más frecuentes en tronco y extremidades y con ausencia de la morfología típica de la micosis fungoide clásica. En el protocolo de estudio las lesiones pueden recordar al eritema multiforme por la apariencia de lesiones en “tiro al blanco”, quemaduras, dermatitis de contacto alérgicas y enfermedades ampollosas autoinmunes.

Histológicamente los criterios para el diagnóstico incluyen dos aspectos: hallazgos típicos de micosis fungoide con epidermotropismo, microabscesos de Pautrier y linfocitos con núcleos atípicos y formación de ampollas se puede encontrar, intraepidérmicas o subepidérmicas. Sin embargo es necesaria la distinción de otras enfermedades vesiculoampollosas, siendo la inmunofluorescencia indirecta y directa negativa.

Variedad anetodérmica

La anetodermia es un trastorno cutáneo que se caracteriza por pérdida progresiva de fibras elásticas en la dermis, clínicamente con placas ovales, atróficas y de superficie apergaminada. Se divide en primaria y secundaria. La primaria es aquella donde no existe una asociación clínica con alguna otra enfermedad y se subdivide de acuerdo a si a su aparición preceden lesiones inflamatorias (Jadassohn – Pellizari) y aquellas que no (Schweninger – Buzzi). La secundaria se distingue de la primera debido a que la atrofia aparece en áreas con lesiones previas y se encuentra asociada con numerosas patologías como sífilis, lepra, sarcoidosis, granuloma anular, lupus eritematoso, etc.

Existe el reporte de dos casos por parte de Requena et al en 2007 en donde pacientes con micosis fungoide clásica en fase placa, desarrollaron anetodermia secundaria.⁶⁰ El diagnóstico histológico muestra hallazgos de micosis fungoide clásica evidenciando la ausencia de fibras elásticas en la dermis mediante tinciones específicas como Van Gieson, a diferencia del síndrome de piel laxa granulomatosa, la elastofagocitosis constituye un hallazgo focal y poco frecuente en la Micosis fungoide anetodérmica.

Variedad hiperpigmentada

La Micosis fungoide hiperpigmentada es una variante muy poco frecuente, actualmente se cuentan con menos de 10 reportes en la literatura y se caracteriza por manchas hiperpigmentadas sin poiquilodermia, siendo más frecuente en fototipos altos y menores de 35 años.

Fisiopatológicamente, se desconoce el mecanismo por el cual se presenta hiperpigmentación, algunas de las teorías que pretenden explicarlo son la degeneración hidrópica de la capa basal con formación de melanófagos, el efecto citotóxico e inmunosupresor de los linfocitos TCD8 sobre los queratinocitos y células basales. Asimismo Kondo et al en 2016, reportan el incremento en el número de mastocitos con transformación a células grandes, lo cual puede desencadenar una mayor secreción de melanina.⁶¹

En el estudio histológico se puede observar una dermatitis de interfase, con caída del pigmento en dermis papilar, melanófagos, epidermotropismo e infiltración de linfocitos atípicos de predominio en la unión dermoepidérmica con inmunofenotipo CD8+ predominantemente. ⁶²

De acuerdo a lo reportado, tiene buen pronóstico, poco agresivo y de curso indolente

Variedad purpúrica

Se define como la persistencia de manchas purpúricas en pacientes con hallazgos histopatológicos que definen a la micosis fungoide clásica, con el infiltrado dispuesto en banda compuesto por linfocitos atípicos junto con hemosiderófagos y eritrocitos extravasados y que clínicamente evoluciona a lesiones de micosis fungoide típica.

Las dermatosis purpúricas benignas es un grupo de trastornos vasculares con una variedad clínica heterogénea y de etiología desconocida, algunas de ellas presentando progresión a micosis fungoide, siendo la púrpura pigmentada crónica la mas frecuente, en algunos reportes considerándola como una manifestación temprana.⁶³ Ladrigan et al reportaron en 2014 paciente de 17 años de edad con diagnóstico histopatológico de púrpura pigmentaria crónica de 2 años de evolución con afección al 20% de la superficie corporal total, quien desarrolló hepatoesplenomegalia y en biopsias subsecuentes reportaron cambios histológicos de micosis fungoide. ⁶⁴

Histológicamente, la presencia de microabscesos de Pautrier, linfocitos atípicos con núcleos grandes y cerebriformes intraepidérmicos que se extienden hasta la dermis apoyan el diagnóstico de Micosis fungoides.

⁶⁵

Variedad pustulosa

Descrita por Ackerman como una erupción vesiculopustulosa con progresión a Micosis fungoide clásica con lesiones en fase de placa. ⁶⁶ Algunos autores consideran ésta manifestación como un fenómeno inmunológico por liberación de citocinas. ⁶⁷

Histopatológicamente se han descrito dos hallazgos: la formación de pústulas intraepidérmicas y un infiltrado liquenoide en banda con linfocitos atípicos de núcleo grande y cerebriforme con extenso epidermotropismo y

formación de abscesos de Pautrier. En Inmunohistoquímica los linfocitos atípicos presentan CD45-R0+, CD3+, CD4+ y CD8+. ⁶⁸

Variedad verrugosa

Entre las variedades menos comunes de micosis fungoide, la variedad verrugosa puede imitar dermatosis benignas como verrugas vulgares, micosis subcutáneas, profundas, queratosis seborreicas y otros procesos inflamatorios de pronóstico benigno. La incidencia actual se desconoce, predominantemente los afectados son adultos de la 5ª y 6ª década de vida, y puede ser mas frecuente en hombres en una relación 2:1. ⁶⁹

Hasta 2016 existen 5 reportes de pacientes con lesiones de aspecto verrugoso, hiperqueratósicas en extremidades inferiores, por lo que el diagnóstico diferencial obligado es con variedades palmo plantares al presentarse en ésta topografía. Desde el punto de vista histopatológico se observan hallazgos de micosis fungoide clásica con infiltrados perivasculares en dermis papilar, espongirosis y exocitosis en epidermis con papilomatosis e hiperqueratosis. ⁷⁰

Variantes histopatológicas de Micosis Fungoide

Micosis Fungoide granulomatosa

La Micosis Fungoide Granulomatosa es una rara variedad histopatológica caracterizada por un infiltrado linfocitario atípico acompañado de histiocitos, células gigantes multinucleadas y discreto epidermotropismo. ^{71,72} En 47% de los casos reportados, no se observa epidermotropismo y el predominio del componente granulomatoso puede representar un reto diagnóstico para el dermatopatólogo.

El hallazgo del infiltrado granulomatoso es raro en casos de Micosis fungoides clásica, siendo reportado sólo en el 6.3% de los pacientes.⁷³ Para el sustento del diagnóstico de variedad granulomatosa, Kempf et al consideran que el patrón debe de presentarse en el 25% del infiltrado. ⁷⁴

A pesar de que los granulomas se observan frecuentemente en Enfermedad de Hodgkin, son infrecuentes en linfomas primarios cutáneos. En contraste el síndrome de piel laxa granulomatosa, otra variedad de micosis fungoide, la topografía clásica de afección a pliegues es quien define el diagnóstico.⁷⁴ La Micosis Fungoide Granulomatosa es la forma más común de linfoma cutáneo de células T tipo granulomatoso, la elastofagocitosis y la elastolisis es menos frecuente.

El diagnóstico está fundamentado en la histopatología, la inmunohistoquímica y el estudio molecular del receptor de células T. Siendo el inmunofenotipo con predominio de células T CD3+ y una relación CD4+:CD8+ mayor o igual de 4:1. Se observa pérdida de linfocitos CD7.

Clínicamente se presenta por placas y tumores similares a los de la Micosis Fungoide clásica, con alopecia cuando afecta piel cabelluda. El intervalo de inicio de síntomas en la Micosis Fungoide Granulomatosa es estimado de 8.4 años

Micosis Fungoide Intersticial

Es una variedad histológica cuyos hallazgos imitan al granuloma anular variedad intersticial y a la morfea en fase inflamatoria. Se observa un infiltrado en focos predominantemente entre la dermis superficial y media; en el 40% de los casos se dispone en banda, perianexial o entremezclado con histiocitos dispersos entre los haces de colágeno de la dermis, depósitos de mucina y epidermotropismo discreto, siendo infrecuente observar microabscesos de Darier – Pautrier. ⁷⁵

La clínica no es clásica, se han reportado manchas, placas, y en algunos casos neoformaciones. Algunas de las lesiones recuerdan acantosis nigricans y en se ha descrito una disposición peribucal, que imita a las dermatitis peribucales.⁷⁶ La topografía habitual es en tronco y extremidades superiores.

Reggiani et al reportan el perfil inmunofenotípico con 50% de predominio de linfocitos CD8+ y el 50% sin predominio de linfocitos T, y con pérdida parcial de marcadores CD2, CD3 y CD5.

Para realizar el diagnóstico diferencial con el Granuloma anular de variedad intersticial, la inmunohistoquímica con fenotipo CD68 y CD163 establecerá el diagnóstico, mientras la presencia de linfocitos T intersticiales apoyará a la micosis fungoide variedad intersticial.

Micosis Fungoide con transformación en células grandes

Variedad histopatológica definida por la presencia de células grandes, pleomórficas, anaplásicas e inmunoblastos en más del 25% del infiltrado, siendo más frecuente encontrarlo en la fase tumoral. ⁷⁷

La transformación de la micosis fungoide en linfoma de células grandes es una variante rara, la expresión del marcador CD30+ en las células pleomórficas y grandes es variable, siendo la negatividad un factor de peor pronóstico asociándose a estadios terminales de la enfermedad. ⁷⁸

8. Diagnóstico

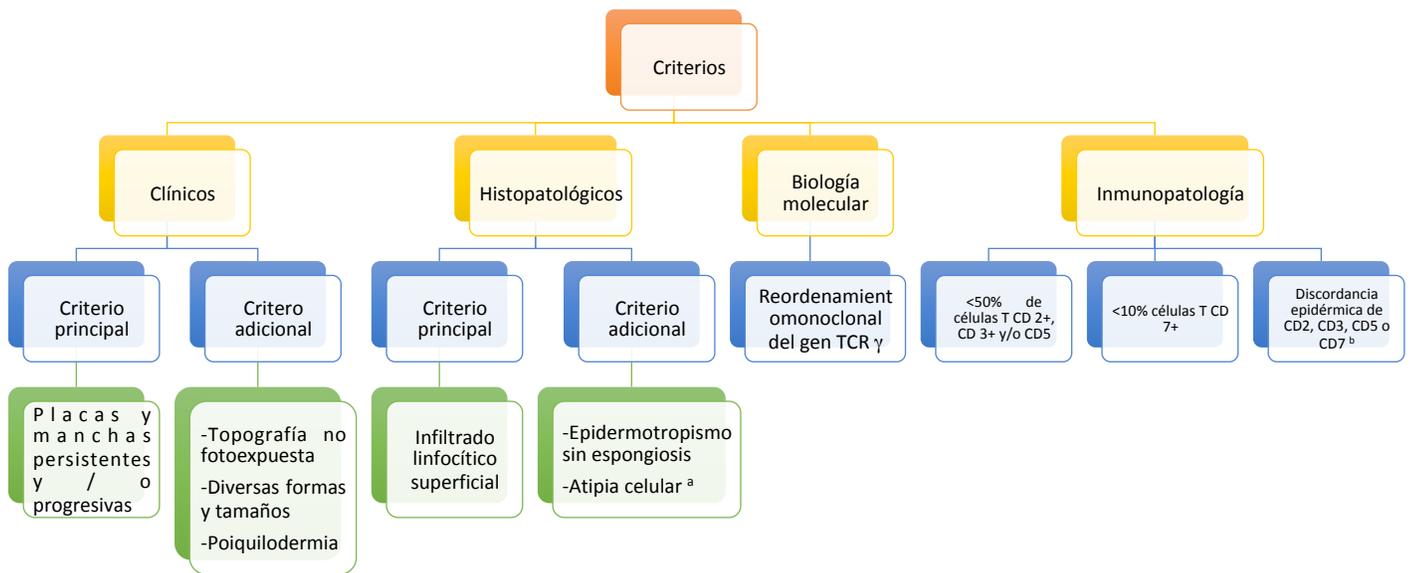
La Micosis Fungoide puede imitar clínicamente e histológicamente diversas dermatosis de pronóstico variable, por lo que representa un reto para el dermatólogo y dermatopatólogo.

La correlación clínico-patológica precisa es necesaria para sustentar el diagnóstico. Además de la identificación histológica, la inmunohistoquímica, la biología molecular y los estudios de extensión permiten emitir un diagnóstico certero. ⁷⁹

Skov et al realizaron un estudio retrospectivo en el Hospital de Copenhague donde estudiaron el retraso del diagnóstico de micosis fungoide. Realizaron la revisión de 157 pacientes con diagnóstico histopatológico de micosis fungoide, donde el 25% de ellos fueron catalogados desde la primera biopsia, siendo 2.3 años la media de tiempo para emitirlo. ⁸⁰

Se han utilizado criterios definidos propuestos por Pimpinelli y cols⁸¹ los cuales se presentan en la tabla 5.

Tabla 5. Algoritmo para el diagnóstico de micosis fungoide en estadios iniciales adaptado de Pimpinelli y cols.



^a Células con núcleo grande, hiper cromático e irregular o cerebriforme

^b Pérdida de expresión de antígenos de células T limitada a la epidermis

Para el diagnóstico de micosis fungoide son necesarios al menos 4 puntos de la combinación de criterios clínicos, histopatológicos, biomoleculares e inmunohistoquímicos, se utiliza la siguiente tabla 6 de puntuación para el cálculo.

Tabla 6. Puntuación para el diagnóstico de micosis fungoide para estadio temprano

Criterio	Puntuación
Clínico	2 puntos si criterio principal y 2 criterios adicionales
	1 punto si criterio principal y 1 criterio adicional
Histopatológico	2 puntos si criterio principal y 2 criterios adicionales
	1 punto si criterio principal y 1 criterio adicional
Biología molecular	1 punto si clonalidad
Inmunopatología	1 punto si al menos un criterio

En años previos, el diagnóstico era basado en la detección del receptor clonal de linfocitos T (TCR) mediante PCR y electroforesis de alta resolución. La presencia del TCR clonal fue demostrado en el 90% de las biopsias cutáneas en pacientes con diagnóstico de micosis fungoide.⁸²

El Epidermotropismo es el elemento más importante para el diagnóstico de la Micosis fungoide, el cual es caracterizado por la presencia de células T en la epidermis, no necesariamente atípicas, con mínima espongirosis acompañado de un infiltrado linfocitario en dermis superficial.

Los diagnósticos diferenciales de la micosis fungoide abarcan una gama amplia de dermatosis, razón por la que se ha denominada como la “gran imitadora”. Hodak y cols⁸³ han aportado una lista de cada una de las variedades y sus principales diferenciales (Tabla 7), asimismo han sustentado el diagnóstico histológico con la correlación clínicopatológico.

Tabla 7. Diagnósticos diferenciales de Micosis fungoide por variedad clínicas (Tomado de Emilia Hodak, Iris Amitay-Laish , Mycosis Fungoides: A great imitator. Clinics in Dermatology. 2019)

Variedad clínica	Diagnósticos diferenciales
Foliculotrópica	Placas alopécicas en piel cabelluda: Alopecia areata, Tricotilomanía y Alopecias cicatrizales. Lesiones eritematosas en piel cabelluda: Dermatitis seborreica, Dermatitis atópica y Psoriasis. Papulas foliculares: Queratosis pilar, Liquen espinuloso, Pitiriasis rubra pilar y liquen plano pilar. Placas alopécicas: Mucinosiis folicular Lesiones acneiformes: Síndrome de Favre-Racouchout, rosácea, acné de inicio en el adulto, Enfermedad de Injerto contra huésped.
Hipopigmentada	Vitiligo, Tiña corporis, Pitiriasis versicolor, Pitiriasis alba, hipopigmentaciones postinflamatorias, hipomelanosiis macular progresiva, sarcoidosis y lepra.
Hiperpigmentada	Hiperpigmentación postinflamatoria, Eritema pigmentado fijo, Dermatitis de contacto pigmentada, Eritema discromico perstans, Amiloidosis, Atrofodermia de Pasini y Pierini.

Ictiosiforme	Sarcoidosis, síndromes ictiosiformes.
Palmar et plantar	Dermatofitosis, psoriasis, eccematides, secundarismo sifilítico, liquen plano hiperqueratósico, Verruga vulgar, Granuloma anular
Psoriasiforme	Psoriasis
Placa única	Eccematides, Dermatofitosis, Enfermedad de Bowen
Poiquilodérmica	Enfermedades colágeno vasculares autoinmunes, Radiodermatitis.
Verrugosa	NEVIL (Nevo epidérmico Verrugoso lineal inflamatorio), Hiperqueratosis palmoplantar, Verruga vulgar, Queratoacantoma, Poroqueratosis de mibelli
Ampolloso	Impetigo ampolloso

9. Tratamiento

El tratamiento actual es dependiente del estadio clínico y se clasifica en tópico y sistémico. Para los estadios tempranos de micosis fungoide el uso de terapia tópica con corticoesteroides, retinoides, mecloretamina, baño de electrones, radioterapia localizada y fototerapia con luz ultravioleta para el control de síntomas con el menor número de efectos adversos han demostrado tiempo de remisión equiparables en comparación con la quimioterapia sistémica.⁸⁴

La Fototerapia con luz ultravioleta tipo A combinado con 8-MOP (8-metoxipsoraleno) y la luz ultravioleta de banda estrecha (NB-UVB) son la primera línea de tratamiento para pacientes con micosis fungoide en estadio temprano.⁸⁵ Su eficacia y seguridad con mínimos efectos adversos han sido determinados y comprobados por más de 50 años, equiparando e incluso superando el efecto de la quimioterapia sistémica en el tratamiento de los pacientes en estadios clínicos tempranos.

La convención de fotobiología ha dividido de acuerdo al efecto biológico a la luz ultravioleta de tipo A en subcategorías: UVA 1 (340-400 nm) y UVA 2 (320-340 nm), siendo ésta última más probable de inducir eritema en vez de bronceado por la proximidad a la luz UVB.

La luz ultra violeta de tipo B puede ser emitida utilizando UVB de banda ancha (BB-UVB 270-390 nm) o de banda estrecha (NB-UVB 311-312 nm) siendo la última preferida en los últimos estudios clínicos.

Otras formas de fototerapia incluyen al láser excimer que emite una longitud de onda de 308 nm y la combinación de psoralenos con la exposición a UVA (PUVA). La fototerapia con BB-UVB, NB-UVB, UVA1, PUVA, BB-UVA y el láser excimer han demostrado la efectividad en el tratamiento de la Micosis fungoide.⁸⁶

El efecto inmunosupresor de la radiación ultravioleta tipo A ha ampliamente descrita, Walterscheid y cols describieron la supresión de la respuesta inmune innata y adaptativa con la participación del ácido trans-urocánico que modula la respuesta del receptor serotoninérgico 5-HT en Linfocitos T, B y células Dendríticas con lo que modula la liberación de IL-10 favoreciendo la inmunosupresión.⁸⁷ Por otra parte, permite reducir la expresión de moléculas de adhesión de tipo I (ICAM-1), reduce la liberación de IFN- γ con la consecuente reducción de migración de linfocitos TCD4+, modula la apoptosis y reduce la liberación de mediadores solubles de inflamación.⁸⁸ La radiación UVA permite modular linfocitos en dermis profunda, células dendríticas, mastocitos, células endoteliales, fibroblastos y macrófagos.

En cuanto al efecto de la luz UVB, debido a su corta penetración en la piel comparada con la UVA, su efecto primario es en queratinocitos epidérmicos, células de Langerhans, infundíbulo folicular y linfocitos de la dermis papilar.

El uso de la fototerapia en el tratamiento de la Micosis fungoide en sus diversas modalidades de luz, cuentan con grado de evidencia y recomendación de acuerdo a las Guías de Clasificación del US Preventive Services Task Force en medicina como se presenta en la tabla 8.⁸⁹

Tabla 8. Nivel de evidencia y recomendación de la fototerapia en el tratamiento de la Micosis fungoide.

Modalidad de tratamiento	Nivel de evidencia
PUVA (MF Estadio temprano)	II-1
NB-UVB (Luz Ultravioleta de banda estrecha)	II-2
Láser excimer	II-2
BB-UVB (Luz Ultravioleta de banda ancha)	II-3
PUVA (MF Estadio avanzado)	II-3

Se han utilizado diversos fármacos como terapia combinada con la fototerapia para el tratamiento de la micosis fungoide, como son los retinoides tópicos y orales interferón alfa, biológicos, metotrexato y la terapia con baño de electrones con diversos grados de recomendación como se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9. Uso de terapia combinada con fototerapia para pacientes con Micosis fungoide.

Terapia combinada	Nivel de evidencia
Retinoides orales + PUVA	II-1
PUVA + Interferon alfa	II-1
PUVA + Terapia biológica	II-3

La dosis de 8-Metoxisporaleno es de 0.6 mg/kg con exposición 2 horas después a la luz UVA, con intervalos de exposición al menos de 48 horas (preferido 72 horas) y con una dosis inicial de 0.5 J/cm² para fototipos I y de 3 J/cm² para fototipos VI.

En aquellos pacientes con estadio clínico avanzado o enfermedad muy diseminada la terapia sistémica es de primera línea, utilizando fármacos como son los retinoides, quimioterápicos y fármacos de terapia blanco.⁹⁰

Las guías para el tratamiento sistémico va relacionado con el estadio clínico de acuerdo al TNM como fue establecido previamente. Se presenta una tabla con la clasificación y las líneas de tratamiento recomendadas en la Tabla 10.

Tabla 10. Clasificación TNM de micosis fungoide y recomendación para fototerapia o terapia combinada (Tomado de Trautinger F. Phototherapy of mycosis fungoide. G Ital Dermatol Venereol 2017;152(6):597-606)

Estadio	T	N	M	B	Fototerapia ^a	Terapia combinada ^b
IA	1	0	0	0,1	Primera línea	Segunda línea
IB	2	0	0	0,1	Primera línea	Segunda línea
IIA	1,2	1,2	0	0,1	Primera línea	Segunda línea
IIB	3	0-2	0	0,1		Primera línea
IIIA	4	0-2	0	1	Primera línea ^c	Primera línea
IIIB	4	0-2	0	2	Primera línea ^c	Primera línea

^a Incluye PUVA y NB-UVB como monoterapia con la excepción de los estadios III. ^b Incluye combinación de PUVA o NB-UVB con interferón alfa o retinoides.

° Primera línea de fototerapia extracorpórea en monoterapia o combinación con PUVA, NB-UVB no es recomendado.

Cabe mencionar que se considera que ningún tratamiento es curativo y la terapia es considerada como paliativa (Con la excepción del uso de la radioterapia en enfermedad localizada, trasplante autólogo en pacientes con estadios avanzados).

La Fotoféresis o también llamada fototerapia extracorpórea es una técnica donde se utiliza el 8-MOP como fotosensibilizante en sangre periférica con reinfusión con previa exposición a UVA. Se realiza en el paciente hospitalizado usualmente 2 días consecutivos con intervalos de administración de 2- 8 semanas con una respuesta favorable del 60-73% en pacientes con Micosis Fungoide eritrodérmica o Síndrome de Sezary.⁹¹

10. Pronóstico

El pronóstico de la enfermedad se ha ligado estrechamente al estadio clínico, aquellos clasificados como estadio T1 (<10% SCT) tienen la misma expectativa de vida que los pacientes sanos, mientras que pacientes con estadios avanzados (IIB o más) tienen una expectativa de vida de 4.7 años.⁹²

Para pacientes con Micosis fungoide clásica en fase mancha o placa el pronóstico con favorable (5-10 años con supervivencia en más del 90% de los casos); en estadio tumoral el curso tiende a ser más agresivo con diseminación extracutánea y riesgo de muerte. La variedad clínica foliculotrópica se caracteriza por infiltrados linfocíticos densos de curso agresivo y requiere tratamiento más intensivo.⁹³

II. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Planteamiento del problema

Los linfomas cutáneos son un grupo heterogéneo de neoplasias de células T y B que representan la localización extraganglionar más frecuente después de la presentación gastrointestinal. La micosis fungoide aun siendo la variedad más representativa se reporta en menos del 5% de los motivos de atención en dermatología.

Aún ante el panorama anterior, no se cuenta con las estadísticas nacionales para determinar el número de casos de pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo en ninguna de sus variedades, incluso en centros de atención destinada para las enfermedades dermatológicas.

Dado que el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua constituye un centro de referencia nacional, podría aportar información valiosa para el conocimiento de la enfermedad, y con ello crear vínculos con instituciones para el manejo adecuado de los linfomas cutáneos.

De acuerdo al número de pacientes que se atienden en la institución, el reporte de las numerosas variedades de presentación clínica representan un recurso importante a estudiar.

Pregunta de investigación

¿Cuál será la incidencia y prevalencia de la micosis fungoide y sus variedades clínicas en el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua del año 2007 al 2018?

Justificación

El reto diagnóstico para el dermatólogo frente a la micosis fungoide es cada vez más complejo.

La OMS ha clasificado a la micosis fungoide en cuatro variedades clínicas: la clásica, la foliculotrópica, la cutis laxa granulomatosa y la reticulosis pagetoide, teniendo cada una de ellas topografías y morfologías bien determinadas y de la misma manera una histopatología que fundamenta el diagnóstico. Sin embargo, se han observado variedades clínicas de las cuales se ha escrito y se conoce poco. El dermatólogo preparado en el tema deberá reconocer éstas variedades para el beneficio del paciente.

El reportar la incidencia de la micosis fungoide en el centro dermatológico pascua y sus diversas formas clínicas permitirán crear un antecedente para futuras investigaciones.

Hipótesis

La incidencia de micosis fungoide en el Centro Dermatológico Pascua será la misma que la reportada en la literatura universal, con un incremento en el número de casos diagnosticados en 2018 que en 2007.

Objetivo

Determinar la prevalencia e incidencia de la Micosis Fungoide y sus variedades clínicas en Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua del año 2007 al 2018.

Objetivos específicos.

- Determinar y comparar las características sociodemográficas de la micosis fungoide y sus variedades clínicas en pacientes del centro dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua del año 2007 al 2018.
- Determinar y comparar la edad de inicio y tiempo de evolución en los pacientes con diagnóstico de micosis fungoide y sus variedades clínicas en el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua.
- Determinar y cuantificar respuesta de tratamiento en pacientes con diagnóstico de Micosis fungoide y sus variedades clínicas en el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua.

Material y métodos

- Diseño de estudio

Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo.

- Definición de universo

Pacientes del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua con diagnóstico clínico e histopatológico de micosis fungoide del año 2007 a diciembre de 2018.

- Población de estudio

Pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de micosis fungoide que hayan acudido a la consulta externa del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” de enero del año 2007 a diciembre del 2018.

Muestra

Se realizará la búsqueda en el sistema de expediente clínico de pacientes con diagnóstico de Micosis fungoide de enero de 2007 a diciembre del 2018.

Criterios de inclusión

- Pacientes del centro dermatológico pascua que hayan sido atendidos de 2007 a 2018 con diagnóstico clínico e histopatológico de Micosis fungoide.

Criterios de exclusión

- Pacientes estudiados por micosis fungoide que fuese descartada por estudio histopatológico.
- Pacientes cuyo expediente no se encuentre completo.

Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de Medición	Atributos
Sexo	Conjunto de características biológicas que definen a un apersona como hombre o mujer	Se registra en base a lo consignado en el expediente clínico	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el día de evaluación	Se calculará la edad en base a la fecha de nacimiento proporcionada por el paciente y se registrará en años cumplidos	Cualitativa Razón	Años
Topografía	Ubicación de las	Se registra en base a lo	Cualitativa	Localizada

	lesiones en el paciente.	consignado al expediente clínico y fotografías en casos existentes		Diseminada Generalizada
Morfología	Lesión elemental en la presentación clínica.	Se documentara desde el expediente clínico en el rubro de morfología y se correlacionará con las fotografías clínicas	Cualitativa	Manchas hiperpigmentadas Manchas hipopigmentadas Placas eritematoescamosas. Infiltración
Variedad clínica	Son aquellas presentaciones topográficas y morfológicas que representan la heterogenicidad de la micosis fungoide.	Se recolectará desde el expediente clínico y se realizará correlación con las fotografías clínicas	Cualitativa	Clásica. Hipopigmentada. Hiperpigmentada. Psoriasiforme. Foliculotrópica. Eritrodérmica Palmoplantar Ampollosa Granulomatosa. Papular Siringotrópica Otras
Evolución	Tiempo de duración de la enfermedad previo al diagnóstico	Se documentara desde el rubro de evolución en el expediente clínico	Cualitativa	Meses. Años
Superficie Corporal Total	Extensión o superficie de la piel afectada.	Se documentará desde las fotografías clínicas de los pacientes integrados al protocolo utilizando la regla de la palma de la mano, donde una palma equivale al 1% de SCA	Cuantitativa	1 al 100%
Comorbilidades	Afección crónica, en la cual la función o estructura de tejidos u órganos afectados	Se consignará de acuerdo a la información del expediente clínico: Diabetes mellitus Hipertensión arterial	Cualitativa Nominal	Presente o ausente.

	empeoran con el transcurso del tiempo. Enfermedad autoinmune: caracterizada por la producción de anticuerpos que reaccionan en contra de tejidos u órganos propios.	Dislipidemia. Hipotiroidismo. Artritis reumatoidea. Vitiligo. Enfermedad tiroidea.		
Tratamiento	Conjunto de medios que se utilizan para curación o alivio de una enfermedad	Se documentará sobre el uso de tratamientos previos y actuales, así como la mejoría con dichos tratamientos.	Cualitativa Nominal	

Descripción general del estudio

El objetivo del estudio es conocer el número de casos registrados con linfoma cutáneo tipo T variedad micosis fungoide en el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua en el periodo de tiempo de 2007 a 2018, y asimismo identificar las variantes clínicas.

Se realizará la revisión de expedientes desde el año 2007, se incluirán todos aquellos pacientes que tengan el diagnóstico clínico de micosis fungoide y exista la comprobación histopatológica.

La cronología a seguir son:

1. Búsqueda en expedientes de pacientes atendidos en el centro dermatológico del año 2007 a 2018 quienes hayan sido registrados con el diagnóstico de micosis fungoide o se encuentren en protocolo de estudio con probabilidad diagnóstica ante los diversos diagnósticos diferenciales
2. Se realizará el análisis del caso y se buscará el resultado histopatológico confirmatorio.
3. Se clasificará de acuerdo a la presentación clínica correspondiente.
4. Se realizará el análisis de resultados.

Aspectos Éticos

Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación par ala salud.

Aspectos éticos de la investigación en humanos: estudio descriptivo sin riesgo.

Recursos

Humanos

- Dr. César Alejandro Reyes Salcedo (Médico Residente de la especialidad en Dermatología del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua.
- Dra. María Antonieta Domínguez Gómez (Jefe de Clínica de Fototerapia del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua)

Autofinanciado

Materiales

Expediente clínico electrónico

Plumas

Computadora portátil

Microsoft Excel y Word.

Impresora.

Resultados

Primera fase: Revisión de expedientes.

- a) Se realiza la búsqueda de todos los expedientes que en el rubro de diagnóstico cuenten con el diagnóstico de Micosis fungoide, eritrodermia en estudio, proceso linfoproliferativo, linfoma cutáneo o dermatitis cenicienta a descartar.
- b) Se incluirán en el análisis todos aquellos pacientes que cumplan los criterios de inclusión y cuenten con estudio histopatológico confirmatorio.

- c) Se realizará la captura en base de datos de Excel[®].
- d) Se documentarán las fotografías clínicas de la Clínica de Fototerapia del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua y se realizará la clasificación.
- e) Se realizará el análisis de variables con el uso de software SPSS.

Cronograma de actividades

	Noviembre 2018	Diciembre 2018	Enero 2019	Febrero 2019	Marzo 2019	Abril 2019	Mayo 2019	Junio 2019	Julio 2019	Agosto 2019	Septiembre 2019
Búsqueda de información											
Entrega de protocolo para revisión											
Recolección de datos											
Análisis de resultados											
Entrega de protocolo de investigación											

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en pacientes con diagnóstico de Micosis Fungoide (MF) del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. El protocolo de investigación fue revisado y aprobado por los Comités de Investigación y de Ética en Investigación institucionales. Se revisaron los expedientes electrónicos de los pacientes con diagnóstico de Micosis Fungoide, clasificados con la clave CIE-10 C.84, del 01 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2018. Se excluyeron los expedientes que no contaban con reporte histológico confirmatorio.

Los datos que se obtuvieron de cada expediente fueron las características sociodemográficas, las relacionadas con el curso clínico de la MF, el estado clínico del paciente al momento de la última cita médica y el tiempo de respuesta al tratamiento. El estado clínico del paciente al término de su seguimiento se clasificó en: remisión, persistencia y progresión. El paciente se clasificó en remisión si en la última visita médica documentada en el expediente electrónico el médico tratante registraba que se encontraba sin lesiones compatibles con MF y sin infiltración cutánea. Los pacientes con lesiones de MF al momento de su última

visita médica documentada en el expediente fueron clasificados con persistencia si el estadio TNM era menor que el inicial y con progresión si era mayor, en base al grado de infiltración cutánea y de superficie corporal afectada. La superficie corporal afectada está documentada en el expediente electrónico a partir del registro fotográfico estandarizado de cuerpo completo con el que se cuenta en nuestro centro. Se definió como tiempo de respuesta al tratamiento al tiempo transcurrido desde que el médico le comunicó al paciente el resultado del estudio histológico e inició tratamiento (fecha de visita médica posterior al registro electrónico del resultado de biopsia) y la fecha de la visita médica en la cual se registra la remisión de las lesiones de MF por parte del médico tratante y que se corrobora la suspensión del tratamiento.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS Statistics versión 19. La descripción de las variables cualitativas fue mediante proporciones, mientras que las variables cuantitativas con distribución normal se describieron mediante medias y desviación estándar. Para la descripción del tiempo de respuesta al tratamiento se utilizó la mediana y el rango intercuartil. El análisis de variables se realizó con la prueba de chi cuadrada, comparando los resultados

Resultados

Se identificaron 335 expedientes clínicos electrónicos con diagnóstico de MF, de los cuales sólo 290 contaban con resultado histológico confirmatorio. De los 290 pacientes, 168 fueron mujeres (57.9%) y 122 hombres (42.1%) con una relación 1.3:1. La media de edad fue de 43 años, el paciente con menor edad tuvo 5 años y el de mayor edad tenía 90 años. El rango de edad más frecuente fue de 31-45 años, representando el 29% de la población, seguido por pacientes entre 46-60 en el 23.8%. La mediana de de enfermedad fue de 6 años.

Características clínicas. La variedad clásica se presentó en 134 pacientes, de los cuales 128 (44.1%) se encontraron en fase de placa (Figura 1), 6 pacientes se clasificaron en fase mancha (1.7%) y 1 en fase tumoral (0.3%). Las discromías se presentaron en 102 pacientes (35.2) y se clasificaron en hipopigmentadas e hiperpigmentadas. La variedad hipopigmentada (Figura 2) fue la segunda más frecuente en nuestro estudio afectando a 51 pacientes (17.6%). En cuanto las hiperpigmentadas (Figura 3) se categorizaron en aquellas que se presentan en pliegues (7.9%) y las que se ubicaron en otras topografías (9.7%). La variedad poiquilodérmica (Figura 4) fue la tercera variedad más frecuente, siendo 12 pacientes los afectados (4.1%). La variedad foliculotrópica (Figura 5) se presentó en 9 pacientes (3.1%); la papular en 6 (2.1%); la eritrodérmica

en 4 (1.4%); la de placa única en 3 (1%); la granulomatosa en 2 pacientes (0.7%); y la piel laxa granulomatosa, siringotrópica e Ictiosiforme se presentaron en sólo un paciente respectivamente. La distribución detallada por sexo se muestra en la Tabla 1.

En el 5.2% de los pacientes se encontraron diferentes formas clínicas coexistentes a las cuales se les catalogó como polimorfos, siendo la combinación más frecuente la variedad clínica en placas con poiquilodermia, hiperpigmentación e hipopigmentación (Figura 6). En más del 50% de los pacientes la micosis fungoide fue diseminada, siendo la topografía más afectada tronco en 86%, extremidades superiores e inferiores en 77% y 74% respectivamente. El cuello se afectó en el 29% y la cabeza en el 23% de los pacientes.

Respuesta a Tratamiento. Las modalidades de tratamiento utilizadas fueron: manejo conservador, fototerapia, inhibidores de calcineurina, inmunosupresores, esteroides y retinoides tópicos o sistémicos de acuerdo al caso. De ellas, la fototerapia fue la modalidad utilizada con mayor frecuencia en el 157 pacientes (54%); de los cuales 109 (69.4%) recibieron P-UVA en cabina vertical y 48 (30.6%) PUVA sol. En 36 pacientes se utilizaron ambas modalidades. En relación a la respuesta a tratamiento 219 presentaron remisión (75.5%), 68 (22.6%) presentaron remisión total y 151 (52%) remisión parcial con disminución de las lesiones. Los 70 pacientes restantes presentaron persistencia de lesiones, 52 dejaron de asistir por razones ajenas al tratamiento, siendo las más frecuentes el cambio de domicilio y/o de servicio médico, 10 pacientes continúan en vigilancia y se encuentran con Terapia con UVA en cabina vertical y 6 se derivaron a tercer nivel de atención. Sólo un paciente presentó progresión de la enfermedad sin completar el tratamiento en cabina.



Figura1. Paciente con Micosis fungoide clásica en fase placa.



Figura 2. Paciente con Micosis Fungoide variedad hiperpigmentada.



Figura 3. Paciente con Micosis Fungoide variedad hipopigmentada



Figura 4. Paciente con Micosis Fungoide variedad poiquilodérmica



Figura 5. Paciente con Micosis Fungoide variedad foliculotrópica.



Figura 6. Paciente con Micosis Fungoide polimorfa con manchas hipopigmentadas, placas eritematoinfiltradas , manchas hiperpigmentadas y pápulas eritematosas.

Tabla 1. Variedades clínicas de Micosis fungoide en pacientes Adultos y Pediátricos

Tipo	Adultos		Pediátricos		% del total	p
	Sexo	n	Sexo	n		
Clásica: Fase mancha	F	2	F	1	1.7	0.79
	M	1	M	1		
Clásica: Fase placa	F	64	F	3	44.1	0.001
	M	56	M	5		
Clásica: Fase tumoral	F	0	F	0	0.3	0.69
	M	1	M	0		
Hiperpigmentada	F	18	F	1	9.7	0.47
	M	5	M	4		
Hipopigmentada	F	22	F	10	17.6	<0.001
	M	10	M	9		
Foliculotrópica	F	3	F	1	3.1	<0.84
	M	5	M	0		
Siringotrópica	F	1	F	0	0.3	<0.69
	M	0	M	0		
Pliegues	F	16	F	0	7.9	<0.18
	M	6	M	1		
Granulomatosa	F	1	F	0	0.7	<0.58
	M	1	M	0		
Piel laxa granulomatosa	F	1	F	0	0.3	<0.69
	M	0	M	0		
Placa única	F	1	F	0	1	<0.49
	M	2	M	0		
Papular	F	4	F	2	2.1	<0.15
	M	0	M	0		
Poiquilodérmica	F	12	F	0	4.1	<0.16

	M	0	M	0		
Polimorfa	F	5	F	0	5.2	<0.43
	M	9	M	1		
Ictiosiforme	F	1	F	0	0.3	<0.69
	M	0	M	0		
Eritrodérmica	F	1	F	0	1.4	<0.43
	M	3	M	0		

Discusión

La expresividad clínica de la Micosis Fungoide es heterogénea, en nuestra población el comportamiento en adultos fue distinto al de los pacientes pediátricos. La variedad clásica en fase placa se presentó más en adultos que en los pacientes pediátricos donde la variedad hipopigmentada fue la más frecuente ($p=0.001$ y $p<0.001$ respectivamente). El 44% de nuestra población presentó la variedad clásica en fase placa comparativamente con el 60% de la población de Reino Unido reportado por Agar y colaboradores. La variedad hipopigmentada representó el 17% de nuestra población siendo la misma encontrada por Peña-Romero y colaboradores quienes realizaron un reporte en pacientes en el Hospital General de México. En la literatura la incidencia es mayor en hombres con una edad media de 50 años y con índice de presentación de 2:1 en comparación con las mujeres.⁹ En nuestro estudio las mujeres fueron las más afectadas en el 57.9% con un índice comparativo con los hombres de 1.3:1. Atribuimos las diferencias clínicas a las características de la población mexicana, donde los fototipos habituales son comparativamente mayores a los caucásicos.

La Micosis Fungoide puede imitar clínica e histopatológicamente diversas dermatosis de pronóstico variable, por lo que representa un reto para el dermatólogo y dermatopatólogo hacer el diagnóstico. Skov et al¹⁰ realizaron un estudio retrospectivo en el Hospital de Copenhague donde estudiaron el retraso del diagnóstico de micosis fungoide. Se reporta la revisión de 157 pacientes con diagnóstico histopatológico de micosis fungoide, donde el 25% de ellos fueron catalogados desde la primera biopsia, siendo 2.3 años la media de tiempo para emitirlo, en nuestro Centro la media para el diagnóstico fue de 4 años.

Existen descritas diversas teorías que pretenden explicar la pérdida de pigmento, Breathnach et al ¹¹ en 1982 postularon al infiltrado linfocitario como el desencadenante para la degeneración de melanocitos con subsecuente alteración en la melanogénesis como una respuesta al proceso inflamatorio, Goldberg et al ¹² demostraron que no existía cambios en melanocitos, sugiriendo que el defecto se encontraba en la transferencia de melanosomas. Flaxman et al¹³ observaron una disminución en el receptor de tirosina cinasa CD117, postulando un efecto citotóxico de linfocitos TCD8 Th-1 resultante en inestabilidad y disfunción del receptor con pobre respuesta a factores de transcripción. ¹⁴

La variedad hiperpigmentada representó el 17.6% en frecuencia en la población estudiada, Se cuentan con pocos reportes de caso, el más grande de Boulos y colaboradores ¹⁵ en una cohorte de 34 pacientes estadounidenses donde el 29% tuvo esta variedad. Se caracteriza por manchas hiperpigmentadas sin poiquilodermia, siendo más frecuente en fototipos altos y menores de 35 años. Se desconoce el mecanismo por el cual se presenta hiperpigmentación, algunas de las teorías que pretenden explicarlo son la degeneración hidrópica de la capa basal con formación de melanófagos, el efecto citotóxico e inmunosupresor de los linfocitos TCD8 sobre los queratinocitos y células basales. Asimismo Kondo et al en 2016, reportan el incremento en el número de mastocitos con transformación a células grandes, lo cual puede desencadenar una mayor secreción de melanina. ¹⁶

La variedad poiquilodérmica se ha considerado como una variedad clínica de la micosis fungoide clásica en fase placa. Clínicamente se observan pápulas eritematosas confluentes con patrón reticular que semejan al liquen rojo plano y que típicamente afecta pliegues y tronco, la presencia de lesiones poiquilodérmicas en áreas fotoexpuestas deben de hacer sospechar en micosis fungoide hasta no comprobar lo contrario.¹⁵ Se describe un patrón de pigmentación moteado, que alterna con áreas de hipo e hiperpigmentación, atrofia y telangiectasias que recuerdan al papel de cigarro. Siendo predominantemente asintomáticas, y más frecuente en hombres de 40 - 44 años de edad, aunque en nuestro estudio el 100% de los casos fueron mujeres.¹⁷

La variedad foliculotropa es una de las variedades clínicas más reportadas en la literatura. La presentación clínica se caracteriza por pápulas foliculares agrupadas formando placas induradas asociadas con alopecia y prurito que representa un parámetro de actividad en la enfermedad y que preferentemente afecta cara y

cuello.¹⁸ Los hallazgos histopatológicos son células del infiltrado con disposición folicular, donde se visualiza una degeneración mucinosa del folículo piloso. Se presenta habitualmente en adultos, siendo los hombres más afectados que las mujeres. Se han descrito algunos casos en niños y adolescentes.¹⁹ Kovačič reporta a la micosis fungoide foliculotrópica como la variante más frecuente en adultos, a pesar de solamente abarcar el 10% de los casos.²⁰

La respuesta a tratamiento fue favorable en 75% de los pacientes con mejoría total o parcial. La modalidad de tratamiento más utilizada fue la fototerapia en cabina vertical con UVA, siendo la primera línea en micosis fungoide en estadios tempranos de la enfermedad.^{21,22}

Las limitaciones del estudio es la pérdida de datos que puede derivar de falta de información en expedientes clínicos, aunque el seguimiento estrecho en la clínica de fototerapia y el registro iconográfico permiten aportar información relevante.

Conclusión

En conclusión nuestro estudio presenta una cohorte de pacientes mexicanos y otorga un panorama en las variedades clínicas de la MF, más estudios deben de ser realizados para conocer la frecuencia de presentación, el curso clínico y el pronóstico de la enfermedad.

El diagnóstico inicial de la micosis fungoide puede cambiar el pronóstico de la enfermedad, de ahí la importancia de conocer la heterogeneidad que muestra en el desarrollo de la clínica. El tratamiento va directamente dirigido a la clasificación de TNM que el paciente muestre, mientras los estadios tempranos de la enfermedad muestran buena respuesta al tratamiento con Fototerapia y Radioterapia, los estadios más avanzados comprometen la vida del paciente.

El presente estudio pretende mostrar el comportamiento clínico en la población latinoamericana en contraste con los reportes de caso de la literatura caucásica.

Bibliografía

1. Peñate Y, et al. Registro de linfomas cutáneos primarios de la AEDV: primer año de funcionamiento. *Actas Dermosifiliogr.* 2018
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2016;105:3768-85
3. Gómez-Diez S, Narciso-Pérez O. Micosis fungoide y síndrome de Sezary. *Actas Dermosifilogr* 2001; 92:193-206.
4. Bagot M, Grange F. Linfomas cutáneos: aporte de la clasificación OMS-EORTC. *EMC – Dermatología E-98-685-A-10*
5. Stadler R, Stranzenbach R. Molecular pathogenesis of cutaneous lymphomas. *Exp Dermatol.* 2018.
6. Muñoz-González H, Molina-Ruiz AM, Requena L. Variantes clínico-patológicas de micosis fungoide. *Actas Dermatosifiliogr.* 2016
7. Cerroni L, Gatter K, Kerl H. *An illustrated guide to Skin Lymphoma.* 2014 Blackwell Publishing
8. Watanabe R, Gehad A, Yang C, et al. Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells. *Sci Transl Med.* 2015; 7: 279ra39.
9. Maurelli M, Tessari G, Colato C, Schena D, Girolomoni G. Incidence and ten-year follow-up of primary cutaneous lymphomas: a single-centre cohort study. *Eur J Dermatol* 2018; 28(1): 44-9
10. Willemze R, Dreyling M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2010, 21:v177-80
11. 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;113:5064-73.
12. Juárez Navarrete L, Rincón C. Linfomas cutáneos: fisiopatología y clasificación (primera parte). *Dermatología Rev Mex* 2005; 49:109-122
13. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Compendio de cáncer/RHNM/2001/morbilidad/mortalidad. México, Dir. Gral. De Epidemiología, Secretaría de Salud.
14. González-González KI, Alcalá-Pérez D, Medina-Bojorquez A, Tórres-González S. Epidemiología de linfoma cutáneo en el Servicio de Dermatooncología del Centro Dermatológico “Pascua” experiencia de 20 años. *Dermatología CMQ.* 2008; 6:4.

15. Bergallo M, Daprà V, Fava P, Ponti R, Calvi C, Montanari P, Fierro MT. DNA from Human Poliomaviruses, MWPYV, HPyV6, HPyV7, DPyV9 and HPyV12 in Cutaneous T-cell Lymphomas. *Anticancer Research*. 2018; 38(7):4111-4114
16. Cerroni L. Mycosis fungoides clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2018.
17. Robson A, Assaf C, Bagot M, et al. Aggressive epidermotropic cutaneous CD8+ lymphoma: a cutaneous lymphoma with distinct clinical and pathological features. Report of an EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Histopathology*. 2015;67(4):425-441
18. Kempf W, Kazakov DV, Baumgartner HP, Kutzner H. Follicular lymphomatoid papulosis revisited: a study of 11 cases with new histopathological findings. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(5):809-816
19. Boix-Vilanova, J., Corral-Magaña, O., Martin-Santiago, A., & Escalas, J. Folliculotropic mycosis fungoides in a pediatric patient with response to psoralen-ultraviolet A phototherapy. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2018
20. Kovačič S. Folliculotropic mycosis fungoides: Clinicopathological features. *Acta Medico-Biotechnica* 2018;11(1).
21. Keehn C, Belongie I, Shistik G, Fenske N, Glass F. The Diagnosis, Staging, and Treatment Options for Mycosis Fungoides. *Cancer control*, 2007.
22. Larson, K., & Wick, M. R. (2016). Pagetoid Reticulosis: Report of Two Cases and Review of the Literature. *Dermatopathology*, 3(1), 8–12.
23. Ahn C, ALSayyah A, Sangüeza O. Mycosis Fungoides: An Updated Review of Clinicopathologic Variants. *Am j Dermatopathol* 2014;36:933-951
24. LeBoit PE, Beckstead JH, Bond B, et al. Granulomatous slack skin: clonal rearrangement of the T-cell receptor beta gene is evidence for the lymphoproliferative nature of a cutaneous elastolytic disorder. *J invest Dermatol* 1987;89:183-186
25. Castano E, Glick S, Wolgast L et al. Hypopigmented mycosis fungoides in childhood and adolescence: a long-term retrospective study. *J Cutan Pathol*, 2013; 40:924-934
26. Breathnach SM, McKee PH, Smith NP. Hypopigmented mycosis fungoides: report of five cases with ultrastructural observations. *Br J Dermatol*. 1982;016:643-649.
27. Goldberg DJ, Schinella RS, Kechijian P. Hypopigmented mycosis fungoides Speculations about the mechanism of hypopigmentation. *Am J Dermatopathol*. 1986;8:326-330.
28. Flaxman BA, Sosis AC, Van Scott EJ. Changes in melanosome distribution in Caucasoid skin following topical application of nitrogen mustard. *J Invest Dermatol*. 1973;60:321-326.

29. Bisherwal K, Singal A, Pandhi D, Sharma S. Hypopigmented mycosis fungoides: Clinical, histological, and immunohistochemical remission induced by narrow-band ultraviolet B. *Indian J Dermatol* 2017;52:203-6.
30. Marzano AV, Borghi A, Facchetti M, et al. Ichthyosiform mycosis fungoides. *Dermatology*, 2002;204:124-129.
31. Min-Soo J, Dong YK, Jong BP, Sang HH, Kang HL et al. Clinicopathological Manifestation of Ichthyosiform Mycosis Fungoides. *Acta Derm Venereol* 2016;96:100-101.
32. Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, Duvic M, Heald P, Laroche L, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: Report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:95-106.
33. Maldonado-García CA, Orozco-Anahuati AP. Abordaje diagnóstico de la eritrodermia en el adulto. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(3):353-60.
34. Resnik KS, Kantor GR, Lessin SR, Kadin ME, Chooback L, Cooper HS, et al. Mycosis fungoides palmaris et plantaris. *Arch Dermatol* 1995;131:1052-6.
35. Kim ST, Jeon YS, Sim HJ, Kim SH, Kim YK, Suth KS, Park JH et al. Clinicopathologic features and T-cell receptor gene rearrangement findings of mycosis fungoides palmaris et plantaris. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:3.
36. Nakai N, Hagura A, Yamazato S, et al. Mycosis fungoides palmaris et plantaris successfully treated with radiotherapy: case report and minireview of the published work. *J Dermatol* 2014;41:63-67.
37. Williemze R, Scheffer E, Van Vioten WA. Mycosis fungoides simulating acantosis nigricans. *Am J Dermatopathol* 1985;7(4):367-71.
38. Kazakov D, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *European Academy of Dermatol and Venereology* 2004;18:397-415.
39. Kodama K, Fink-Puches R, Massone C, Kerl H, Cerroni L. Papular mycosis fungoides: a new clinical variant of early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 694.
40. Vonderheid EC, Kadin ME, Telang GH. Commentary about papular mycosis fungoides, lymphomatoid papulosis and lymphomatoid pityriasis lichenoides: more similarities than differences. *J Cutan Pathol* 2016; 43: 303–312.
41. Gan EY, Tang MB, Tan SH. Lymphomatoid papulosis: is a second lymphoma commoner among East Asians? *Clin Exp Dermatol* 2012; 37:118.
42. Moyal L, Gorovitz-Harris B, Yehezkel S, Jacob-Hirsch J, Bershtein V et al. Unilesional mycosis fungoides is associated with increased expression of microRNA 17-92, and TH1 skewing. *Br J Dermatol*. 2018.

43. Otero-Rivas MM, Sánchez-Sambucety P, Valladares-Narganes LM, Rodríguez-Prieto MA. Micosis fungoide unilesional: 3 formas clínicas de presentación. *Actas Dermo-Sifilográficas*, 2014;105(4).
44. Hodak E, Phenig E, Amichai B, Feinmesser M, Kuten A, Maron L, Sahar D, Bergman R, David M. Unilesional mycosis fungoides: a study of seven cases. *Dermatology* 2000;201(4):300-6.
45. Ally MS, Pawade J, Tanaka M, et al. Solitary mycosis fungoides: a distinct clinicopathologic entity with a good prognosis: a series of 15 cases and literature review. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:736-744
46. Deen K, O'Brien B, Wu J. Invisible Mycosis Fungoides: Not to be Missed in Chronic Pruritus. *Dermatology and Therapy*, 2015; 5(3):213-216.
47. Pujol RM, Gallardo F, Llistosella E, Blanco A, Bernadó L, Bordes R, Nomdedeu JF, Servitje O. Invisible mycosis fungoides: a diagnostic challenge. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(2 Suppl):S168-71.
48. Aloï F, Tomasini C, Pippione M. Mycosis fungoides and eruptive epidermoid cyst: a unique response of follicular and eccrine structures. *Dermatology*. 1993;187(4).
49. Van de Kerkhof P, van Rossum M, Hengstman G, Bloem B. Follicular cysts and hyperkeratoses as first manifestation, and involvement of the central nervous system as late manifestation of mycosis fungoides. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2005;19(6)
50. Lehmer LM, Amber KT, De Feraudy SM. Syringotropic Mycosis Fungoides: A Rare Form of Cutaneous T-Cell Lymphoma Enabling a Histopathologic "Sigh of Relief". *Am J Dermatopathol* 2017.
51. De Masson a, Battistell M, Vignon-Pennam et al. Syringotropic mycosis fungoides: clinical and histologic features response to treatment and outcome in 19 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71.
52. Yost M, Kovalszki K et al. Two cases of syringotropic cutaneous T-cell lymphoma and review of the literature. *J Am Dermatol*. 2009;61:133-138.
53. Pankratov O, Gradova S, Tarasevich S and Pankratov V. Poikilodermatous mycosis fungoides: clinical and histopathological analysis of a case and literature review. *Acta Dermatovenerologica*. 2015;24:37-41.
54. Abbot RA, Sahni D, Robson A et al. Poikilodermatous mycosis fungoides; a study of its clinicopathological immunophenotypic and prognostic features. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:313.

55. Smoller BR, Bishop K, Glusac E, et al. Reassessment of histologic parameters in the diagnosis of mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:1423-1430.
56. Bowman PH, Hogan DJ, Sanusi JD. Mycosis fungoides bullosa: report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:934-939.
57. Sarnoff D, DeFeo C. Coexistence of pemphigus foliaceus and mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1985;121:669-72.
58. Pfoehler C, Ugurel S, Seiter S, Wagner A, Tilgen W, Reinhold U. Interferon-alpha-associated development of bullous lesions in mycosis fungoides. *Dermatology* 2000;200(1).
59. Kamran B, Fatemeh M, Ahmadreza R, Azita N. Bullous mycosis fungoides: a case report. *Dermatol Online J*. 2008 Feb 28;14(2)
60. Requena L, González-Guerra E, Angulo J, DeVore AE, Sanguenza OP. Anetodermic mycosis fungoides: A new clinicopathological variant of mycosis fungoides. *Br J Dermatol*. 2008; 158:157
61. Kondo M, Igawa K, Munetsugu T, Shibama S, Nishizawa A, Tokoro S, Yokozeki H. Increasing Numbers of Mast Cells in Skin Lesions of Hyperpigmented Mycosis Fungoides with Large-Cell Transformation. *Ann Dermatol* 2016 Feb;28(1).
62. Pavlovsky L, Mimouni D, Amitay-Laish I, Feinmesser M, David M, Hodak E. Hyperpigmented mycosis fungoides: An unusual variant of cutaneous T-cell lymphoma with a frequent CD8+ phenotype. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:69-75.
63. Riyaz N, Sasidharanpillai S, Abdul Latheef EN, Ashraf F. Pigmented purpuric dermatosis or mycosis fungoides: A diagnostic dilemma. *Indian Dermatol Online J* 2016;7:183-5.
64. Ladrigan MK, Poligone B. The spectrum of pigmented purpuric dermatosis and mycosis fungoides: atypical T-cell dyscrasia. *Cutis* 2014 Dec;94(6):297-300.
65. Magro CM, Schaefer JT, Crowson AN et al. Pigmented purpuric dermatosis: classification by phenotypic and molecular profiles. *Am J Clin Pathol*. 2007;128:218-229.
66. Ackerman AB, Miller RC, Shapiro L. Pustular mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. 1966;93:221.
67. Leroy S, Dubois S, Tenaud I, Chebassier N, Godard A, Jacques Y, Dreno B. Interleukin-15 expression in cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome). *Br J Dermatol* 2001;144(5).
68. Pabsch H, Kunze J, Schaller J. Mycosis fungoides presenting as a pustular eruption. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61(5).
69. Schlichte MJ, Talpur R, Venkatarajan S, Curry J, Nagarajan P, Duvic M. Verrucous presentation in patients with mycosis fungoides. *International Journal of Dermatol* 2016, 55.

70. Wakelin SH, Stewart EJ, Emmerson RW. Poikilodermatous and verrucous mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol.* 1996;21:205---8.
71. Kogut M, Hadaschik E, Grabbe S, Andrulis M, Enk A, Hartschuch W. Granulomatous mycosis fungoides, a rare subtype of cutaneous T-cell lymphoma. *JAAD case reports* 2015;298-302.
72. Wieser I, Wohlmuth C, Duvic M. Granulomatous Mycosis Fungoides in an Adolescent – A Rare Encounter and Review of the Literature. *Pediatric Dermatol* 2016; 33(5).
73. Li JY, Pulitzer MP, Myskowki PL et al. A case-control study of clinicopathologic features, prognosis and therapeutic responses in patients with granulomatous mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:366-374.
74. Kempf W, Ostheeren-Machaelis S, Paulli M et al. Granulomatous Mycosis fungoides and Granulomatous Slack Skin. A Multicenter study of the cutaneous lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Arch Dermatol* 2008;144:1609-1617.
75. Reggiani C, Massone C, Fink-Puches R, Cota C, Cerroni L. Interstitial Mycosis Fungoides. A Clinicopathologic Study of 21 Patients. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(10).
76. Wolf P, Cerroni L, Kerl H. Mycosis fungoides mimicking perioral dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 1992;17:132-134
77. Vergier B, de Muret A, Beylot-Barry M, Vaillant L, Ekouevi D, Chene G, et al. Transformation of mycosis fungoides: Clinico-pathological and prognostic features of 45 cases. French StudyGroup of Cutaneous Lymphomas. *Blood.* 2000;95:2212---8.81
78. Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: A retrospective analysis of 100 cases. *Blood.* 2012;119:1643---9.82
79. Jawed SI, Myskowki PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(2).
80. Skov AG, Gniadecki R. Delay in the Histopathologic Diagnosis of Mycosis Fungoides. *Acta Derm Venereol* 2015; 95:472-475.
81. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, Stevens S, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:1053-63
82. Stadler R, Stranzenbach R. Molecular pathogenesis of cutaneous lymphomas. *Dermatol, Venereolo, Allergology and Phlebology* Check for Update.
83. Hodak E, Amitay-Laish I, Mycosis Fungoides: A great imitator. *Clinics in Dermatology.* 2019

84. Leuchte K, Schlaak M, Stadler R, Theurich S, von Bergwelt-Baildon M. Innovative treatment concepts for cutaneous T-cell lymphoma based on microenvironment modulation. *Oncol Res Treat.* (2017) 40:262–9.
85. Trautinger F. Phototherapy of mycosis fungoide. *G Ital Dermatol Venereol* 2017;152(6):597-606.
86. Olsen EA, Hodak E, Anderson T, Carter JB, Henderson M, Cooper K, Lim HW. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2016;74(1):27-58.
87. Walterscheid JP, Nghiem DX et al. Cis-urocanic acid, a sunlight-induced immunosuppressive factor, activates immune suppression via the 5HT2A receptor. *Proc Natl Acad Sci*, 2006.
88. Aubin, F. Fotoinmunología. Efectos inmunológicos de las radiaciones ultravioleta y sus implicaciones en la dermatología. *EMC Dermatología.* Junio, 2012;46:2
89. Harris RP, Helfand M, Woolf SH et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001;20(3 suppl):21-35
90. Trautinger F, Eder J, Assaf C et al. European organisation for research and treatment of cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome update. *Eur J Cancer* 2017;77:57-74
91. R. Knobler, G. Berlin, P. Calzavara-Pinton, H. Greinix, P. Jaksch, L. Laroche, J. Ludvigsson et al. Guidelines on the Use of Extracorporeal Photopheresis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2014, 28, 1–37.
92. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/sézary syndrome: validation of the revised international society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for research and treatment of cancer staging proposal. *J Clin Oncol.* (2010) 28:4730–9.
93. Kempf W, Zimmermann AK, Mitteldorf C. Cutaneous lymphomas-An update. *Hematological Oncology.* 2019;37(S1):43-47.