

MICOSIS FUNGOIDE: REPORTE DE UN CASO

MYCOSIS FUNGOIDES: A CASE REPORT

Dra. Ana Belén Araúz R.^{*}, Dr. Dimas Quiel[†]

^{}Médica Interna. Hospital Aquilino Tejeira, [†]Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Santo Tomás.*

Colaboradores: Dr. Efraín Pérez Pinzón^{*}, Dr. Erick Ortega[†], Dra. Ma Amelia Monge^{*}

^{}Médico Funcionario. Hospital Santo Tomás, [†]Médico Residente de Patología. Hospital Santo Tomás, ^{*}Residente de Dermatología. Hospital Santo Tomás*

RESUMEN

Presentamos el caso de una paciente femenina de 61 años de edad que ingresa por cuadro de pielonefritis aguda y diabetes mellitus descompensada. Al completar su historia clínica y examen físico, surge la necesidad de identificar la etiología de una serie de lesiones cutáneas aparentemente benignas, pero que por sus características y evolución ameritan la toma de una biopsia cutánea. Dicha biopsia nos condujo al diagnóstico paralelo de un linfoma cutáneo de células T, una enfermedad poco común y es por ello que consideramos importante su publicación, tanto para detallar los aspectos más relevantes de la misma, así como destacar su presencia dentro del diagnóstico diferencial de las dermatosis.

Nuestro caso, de acuerdo a criterios diagnósticos, consiste en una variante de los linfomas cutáneos conocida como micosis fungoide, excluyendo el síndrome de Sézary. Las razones serán explicadas al desarrollar la revisión bibliográfica pertinente al caso.

Palabras claves: micosis fungoide, linfoma cutáneo, células T.

ABSTRACT

This is the case of a female patient, 61 years old, who was admitted because of an acute pyelonephritis and diabetes mellitus with hyperglycemia. When the medical history and the physical examination were completed, we considered to research on the etiology of some cutaneous lesions, which seemed to be of benign nature. However, due to the cutaneous lesions characteristics and their evolution it led us to take some cutaneous biopsies. These biopsies led us to the parallel diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma, a very uncommon disease. We have considered to publish this article due to important implications; both for the outstanding aspects of the disease, and the need to rule it out between other dermatosis diagnosis.

Our case is known as mycosis fungoides, according to specific diagnostic criteria, a T-cell lymphoma variant, and not Sézary syndrome. The reasons will be explained in the article that follows.

Key words: mycosis fungoides, cutaneous lymphoma, T-cell.

INTRODUCCIÓN

La Micosis Fungoide constituye la variante más común dentro de los linfomas cutáneos primarios de células T (LCCT), teniendo en cuenta que los linfomas cutáneos (ya sean estos T ó B) como grupo son raros y se presentan en una incidencia del 0,4 por 100 000 habitantes por año.¹ Nuestro propósito al presentar y discutir el caso a continuación es el de resaltar la importancia del examen físico y el diagnóstico diferencial dentro de las dermatosis, que no siempre son benignas, más aún cuando el tiempo de evolución de las mismas excede a lo esperado o no responden a tratamientos convencionales.

CASO CLÍNICO

Enfermedad Actual

Se trata de paciente femenina de 61 años, de raza negra, ama de casa que acude al cuarto de urgencias en enero de 2003 por cuadro clínico de hematuria macroscópica de cinco días de evolución, asociado a lumbalgia, con ausencia de disuria, fiebre o escalofríos; negó haber tomado medicamentos para dichos síntomas.

HISTORIA ANTERIOR

Antecedentes Personales Patológicos

Afirmaba ser portadora de anemia falciforme, padecer Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial (ambas desde hace 17 años), nefropatía diabética diagnosticada hace nueve meses y enfermedad ulceropéptica desde 1992.

Antecedentes Quirúrgicos

Incluían amigdalectomía a los 11 años y cirugía por fibromatosis uterina en 1992.

Historia Gineco-obstétrica

Revelaba que la paciente era G7P3A4C0 con inicio de la menopausia desde los 51 años.

Medicamentos Habituales

Utilizaba Metildopa 250 mg/día e Insulina lenta 30 U sc/día.

Antecedentes Familiares

Refería que su padre fue hipertenso y murió de enfermedad cerebrovascular y su madre fue diabética y falleció a los 75 años por trauma craneoencefálico.

Revisión por Aparatos y Sistemas

Dentro de la revisión llama la atención que la paciente se quejaba de que desde hace cuatro meses presentaba unas lesiones en la piel del abdomen que eran pruriginosas.

EXAMEN FÍSICO

Al examen físico la paciente se presentaba obesa, normotensa (PA 120/80), eupneica, con temperatura corporal de 37.8° C. Su abdomen se presentaba globoso por el panículo adiposo, con el hígado palpable a dos cm por debajo del reborde costal derecho. La puñoperCUSIÓN dorsal fue positiva de forma bilateral. En la piel presentaba las siguientes lesiones: placas eritematosas pruriginosas con áreas de descamación que comprometían cuello, abdomen y muslos; y además, presentaba otras lesiones que se constituían en pápulas y nódulos de color rosado translúcido en tórax anterior y espalda.

LABORATORIOS

Indicaban anemia normocítica leve (Hb: 11mg/dl, Hcto:33.6 % y VCM:88.8 fL), leucocitosis con linfocitosis (GB: 21.7 x 10³/mL, N:27.4%, L:63.9%) y plaquetas normales (145 x 10³/mL). Su química sanguínea presentaba hiperglicemia (Glc 448 mg/dl) y leve retención azoada (Creat: 1.7 mg/dl, BUN: 26 mg/dl) con pruebas hepáticas normales. El urinalisis fue descrito con bacterias abundantes, eritrocitos y leucocitos incontables, sangre oculta 4+, Glucosa 4+, sin proteinuria. Posteriormente la hemoglobina glicosilada fue reportada con un valor de 13.8 % y el urocultivo fue positivo por *E. Coli*. Otro hallazgo que llamó la atención fue que la paciente presentó serología positiva tanto en Ig M como Ig G para virus de Epstein-Barr, Citomegalovirus y Virus Herpes simplex tipo 1 y 2.

Intrahospitalariamente se le inicia tratamiento con antibióticos e insulina para controlar su diabetes descompensada y se realiza de forma paralela una interconsulta a dermatología, para evaluar las lesiones ya descritas. Se concluye que las lesiones pueden corresponder, ya sea a una dermatitis por fármacos o a xantomas por lo que se toman biopsias de las mismas, las cuales fueron descrita de la siguiente manera: Infiltrado en banda linfocitocítico que involucra dermis papilar y reticular con linfocitos atípicos de núcleos picnóticos grandes irregulares con epidermotropismo y formación focal de microabscesos en epidermis. La inmunohistoquímica de la biopsia confirmó los hallazgos siendo éstos consistentes con linfoma cutáneo de células T. Ante estos hallazgos se completan estudios de gabinete con:

- Frotis de Sangre Periférica: Serie eritroide con ligera anisocitosis, aumento de hematíes

hipocrómicos y estomatocitos. Plaquetas normales y linfocitosis sin atipias ni significado categórico. Diferencial: Segmentados 44%, Linfocitos 47%, Monocitos 6% y Eosinófilos 3%.

- Médula Ósea: Anemia ferropénica y desviación a la izquierda de la serie leucocitaria.
- Ultrasonido abdominal: Se le realizaron dos ultrasonidos que demostraron ausencia de linfadenopatías intra-abdominales. Hubo evidencia en un segundo USG de pielohidronefrosis izquierda secundaria a cálculo ureterovesical.
- Centelleo Renal: Tasa de Filtración Glomerular corregida= 37.7 ml/min/1.73 m². Con mayor compromiso del riñón izquierdo.

Inicialmente la paciente presentó mejoría de su cuadro de ingreso al ser tratada con insulina y Cefotaxima, por lo que los antibióticos fueron omitidos a los 15 días intrahospitalarios (DIH). Posteriormente a los 22 DIH presentó recaída de su estado general condicionado por una obstrucción ureteral por cálculo que no había sido diagnosticada por USG de ingreso, que condujo a la paciente a los 23 DIH a una sepsis de foco urinario (bacteremia por *E. coli*) la cual según pruebas de sensibilidad se trató con Piperacilina/Tazobactam. Se consulta a urología y por el estado de la paciente se decide manejo conservador. Desarrolló además una neumonía nosocomial, complicada con trastornos de la coagulación, empeoramiento de su función renal con mayor acidosis metabólica (falla orgánica múltiple) e inclusive candidemia (por lo que también recibió Anfotericina B), todo lo cual culmina con el fallecimiento de la paciente a los 34 DIH.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Definición

El linfoma cutáneo de células T consiste en un grupo heterogéneo de linfomas no Hodgkin, extranodal, con afección primaria a nivel de la piel.² Esta enfermedad presenta dos variantes principales y relacionadas: la micosis fungoide y el síndrome de Sézary. El síndrome de Sézary se podría definir como una variante clínica distinta de la micosis fungoide eritrodérmica con linfadenopatías y linfocitos cerebriformes (Células de Sézary) circulando en la sangre periférica.³

Epidemiología

La micosis fungoide fue descrita por primera vez en el año 1806 por Alibert, un dermatólogo francés. Este es un tipo de linfoma poco común, pero es el más común entre todos los linfomas cutáneos de células T.²



Lesiones tipo placas eritematosas con áreas de descamación localizadas en ambos muslos.



Pápulas rosadas translúcidas, localizadas en abdomen.

Se registra una incidencia de 0.29 casos por cada 100 000 habitantes cada año en los EEUU y dicha incidencia ha mostrado una tendencia a ir en aumento cada año. También se muestra en el estudio que es más común en la raza negra, que la relación hombre:mujer es 2:1 y que la edad pico de presentación es de 55 -60 años.^{4,5}

Presentación clínica

El paciente puede presentar una historia de años de evolución con lesiones cutáneas en parches inflamatorios y pruriginosos. Dichas lesiones aparecen inicialmente

en el tronco y según la proliferación de células malignas puede evolucionar hasta formas tumorales o eritrodermia generalizada.¹ La infiltración inflamatoria conduce a dermatitis exfoliativa o eritrodermia. Las lesiones tumorales son violáceas, masas exofíticas que a menudo son descritas como en forma de hongo. Los tumores a menudo sufren necrosis y se ulceran, llevando a desfiguración e infección secundaria.

Etiología

Se han descrito factores de riesgo como pueden ser estimulación antigénica crónica, atopia, exposición biológica, química o física de la piel e inclusive infecciones virales, pero ninguna de ellas ha podido ser confirmada.⁶

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico e histológico. Clínicamente se presenta como una dermatitis crónica inespecífica, e inclusive eritrodermia generalizada. La biopsia cutánea debe ser estudiada tanto por microscopía de luz como inmunohistoquímica.

Patología

Histología: Proliferación epidermotrófica de linfocitos T neoplásicos con características nucleares cerebri-formes.⁷ Debe presentar **epidermotrofismo**, que consiste en la presencia de células T atípicas dentro de la epidermis, a menudo con un halo perinuclear, y ausencia de espongiosis epidérmica; además el núcleo de la célula T se encuentra aumentado de tamaño y densamente

cromático, con convoluciones extensivas de la membrana nuclear y angulaciones agudas ocasionales del núcleo. Esta forma irregular del núcleo se conoce como **cerebriforme**; los **microabscesos de Pautrier**, otro hallazgo relevante, son agregados intraepidérmicos de tres o más células T atípicas. Las células tumorales pueden formar un arreglo lineal entre la unión dermis-epidermis y estar característicamente rodeadas de un halo. Es importante señalar que estas características pueden no estar presentes en los estadios tempranos de la enfermedad.

Inmunofenotipo: Proliferación neoplásica de células CD4 positivas CD8 negativas. El diagnóstico de linfoma se da por la presencia de un inmunofenotipo aberrante, por ejemplo cuando las células T pierden algún antígeno.⁷

Estudios coadyuvantes

- Estudios Genéticos: Se utiliza el Southern blot y amplificación de PCR para verificar el rearreglo genético. No poseen gran especificidad.
- Frotis de sangre periférica: Presencia de linfocitos atípicos con núcleo cerebriforme (células de Sézary) en un conteo absoluto de $>1000/\text{ml}$.
- Biopsia de nódulos linfáticos: Adenopatías con hallazgos histológicos de linfadenitis dermatopática.

Diagnóstico Diferencial

A esta enfermedad se le considera "la gran imitadora",

ya que existe una lista innumerable de dermatosis que pueden ser simuladas clínicamente, sobretudo en sus estadios iniciales.^{6, 8} Deben ser diferenciadas de dermatosis benignas, lesiones premalignas e inclusive de linfomas cutáneos de tipo secundario. Además, puede ser confundido con el linfoma cutáneo primario de células B, el cual es menos común y presenta un mejor pronóstico.⁹

Entre las dermatosis benignas tenemos: psoriasis, eczema, parapsoriasis, fotodermatitis, dermatitis atópica o por contacto, tiña corporis o reacción medicamentosa. Entre las lesiones premalignas están las parapsoriasis de placas grandes, la papulosis linfomatoide y la poikiloderma vascular atrófica.^{2, 7, 8}

Clasificación

Se utiliza el sistema TNMB (Ver Tablas 1 y 2).

Tabla1: Sistema de Clasificación TNMB para Micosis Fungoide

T (Piel)	
T1	Mácula o Placa limitada ($<10\%$ Piel total)
T2	Mácula o Placa Generalizada ($>10\%$)
T3	Tumores
T4	Eritrodermia generalizada
N (Nódulos)	
N0	Nódulos linfáticos no involucrados clínicamente
N1	Nódulos linfáticos agrandados, no involucrados histológicamente
N2	Nódulos linfáticos involucrados histológicamente y no clínicamente.
N3	Nódulos linfáticos agrandados e involucrados histológicamente
M (víscera)	
M0	No hay vísceras afectadas
M1	Confirmación histológica de víscera afectada
B (Sangre)	
B0	No hay células Sézary circulando ($<5\%$ de los linfocitos)
B1	Células atípicas circulantes ($>5\%$ de los linfocitos)

Tabla 2: Sistema de estadios clínicos para micosis Fungoide

Estadio clínicos		Clasificación TNM	
I A	T 1	N0	M0
I B	T 2	N0	M0
II A	T 1 ó T2	N1	M0
II B	T 3	N0 ó N1	M0
III A	T 4	N0	M0
III B	T 4	N1	M0
IV A	T1-T4	N0 a N3	M0
IV B	T1-T4	N0 a N3	M1

Tratamiento

En los estadios tempranos, las terapias locales o tópicos son la primera elección. Los corticosteroides tópicos presentan buenas tasas de respuesta, ya que lisan las células T. Además, también se cuenta con quimioterapia tópica que en algunos casos puede prolongar la supervivencia e inclusive lograr remisiones completas hasta en un 20% de los casos.¹⁰

Otras terapias consisten en el uso de radiación ultravioleta A o B, así como radioterapia (por ejemplo con rayo de electrones), para lo que se ha llegado a un consenso publicado por el grupo del proyecto del linfoma cutáneo de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC).^{11, 12}

Cuando las lesiones son más extensas se prefiere la quimioterapia sistémica para aumentar la supervivencia, aunque esto aún se encuentra en estudio.^{8, 10} La Interleukina 2, DAB₃₈₉, es el primer agente aprobado para tratar enfermedades autoinmunes y micosis fungoide. Además, se están investigando múltiples nuevas opciones a través de ensayos clínicos que pretenden dar un mejor pronóstico a estos pacientes utilizando retinoides, inmunoterapia (interleukina 2, alfa-interferón), anticuerpos monoclonales e inclusive el trasplante de médula ósea.^{1, 10}

Pronóstico

Un buen factor pronóstico de supervivencia y evolución clínica lo representa el tipo de compromiso cutáneo presente durante el diagnóstico inicial. Los factores pronósticos adversos lo constituyen hepatoesplenomegalia, o adenopatía clínica o en estudios con TAC, o afección de la sangre periférica, los nódulos linfáticos o la médula ósea.³

Se obtienen porcentajes de supervivencia a 10 años desde casi un 80% para los T1 hasta un 41% en los T4. Dichos estudios concluyen que la gran mayoría de los pacientes con LCCT no fallecen de esta enfermedad, sino de infecciones, enfermedades cardiopulmonares o malignidad secundaria.^{11, 14}

DISCUSIÓN

Semejante a la literatura, tenemos que la paciente se presenta dentro del rango de edad característico y era de raza negra. En cuanto al sexo, es más común en el sexo masculino.

La dolencia principal de la paciente no consistía en los aspectos relacionados directamente a la micosis fungoide. Este último diagnóstico fue producto del hallazgo histológico de la biopsia de las lesiones, lo cual coincide con el hecho de que esta enfermedad característicamente es una "gran imitadora" de dermatosis

benignas. Nuestros hallazgos histológicos cumplen con los criterios descritos en la literatura.

El hecho de que la paciente no presentara linfadenopatías, ni células cerebriformes en su frotis de sangre periférica contribuye a excluir el síndrome de Sézary. Finalmente, la paciente fallece producto de complicaciones de tipo infeccioso, lo que coincide con el hecho de que estos pacientes generalmente no fallecen por causa del proceso neoplásico en sí. Sólo debemos señalar que en la literatura se describe que el principal foco infeccioso es de tipo cutáneo, pero en nuestra paciente fue el urinario (ubicado en último lugar según estudio), cabe mencionar que en nuestro caso en particular la paciente presentaba además otras entidades que de por sí elevaban su morbilidad, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal y la nefrolitiasis.^{14, 15}

REFERENCIAS

- Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell R. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group Guidelines for the Management of Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Br J Dermatol* 2003; 149:1095-107.
- Habermann TM, Pittelkow MR. Cutaneous T-cell lymphoma. En: *Abeloff. Clinical Oncology*, 2nd ed. USA: Churchill Livingstone; 2000. p. 2720.
- Toro JR, Stoll HL, Stomper PC, Oseroff AR. Prognostic factors and evaluation of mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 58-69.
- Weinstock MA, Horn JW. Mycosis Fungoides in the United States: Increasing incidence and descriptive epidemiology. *JAMA* 1988; 260: 42-6.
- Wohl Y, Golan H, Brenner S. Cutaneous Lymphomas and Association to Sex Hormones. *SKINmed* 2003; 2:312-5.
- Zackheim HS, McCalmont TH. Mycosis fungoides: The great imitator. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 58-67.
- Duncan LM. Cutaneous lymphoma. *Dermatol Clin* 1999; 17:569-92.
- Elmer KB, George RM. Cutaneous T-cell lymphoma presenting as benign dermatoses. *Am Fam Physician* 1999; 59:2809-15.
- Chui CT, Hoppe RT, Kohler S, Kim YH. Epidermotropic cutaneous B-cell lymphoma mimicking mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 271-4.
- Duvic M, Cather, JC. Emerging new therapies for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clin* 2000; 18: 147-56.
- Zackheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: Long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:418-25.
- Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 325-57.
- Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD, Willemze R, Spittle M, Hohenberg G, Handl-Zeller L, Trautinger F, Knobler R. Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: Consensus of the European Organization for Research and treatment of cancer cutaneous lymphoma project group. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:364-70.
- Axel PI, Lorber B, Vonderheid EC. Infections complicating mycosis fungoides and Sezary syndrome. *JAMA* 1992; 267: 1354-8.
- Tsambiras PE, Patel S, Greene JN, Sandin RL, Vincent AL. Infectious Complications of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Cancer Control* 2001; 8: 185-8.