

SECCIÓN TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Micosis fungoide más allá de la forma clásica de Alibert-Bazin: comunicación de diecisiete variantes atípicas

Mycosis fungoides beside "classical" Alibert-Bazin disease: report of seventeen atypical variants

Alejandra Abeldaño*, Mariana Arias**, Karina Ochoa***, Adriana Benedetti***, María Cristina Kien****, Graciela Pellerano*****, Edgardo Chouela*****

* Jefa de Sección Fotomedicina. Docente adscripta de Dermatología, Facultad de Medicina, UBA. ** Jefa de Residentes. *** Médica dermatóloga. **** Médica dermatopatóloga. Jefa de Sección Dermopatología. ***** Jefa de Unidad de Dermatología. ***** Profesor Titular de Dermatología, UBA. Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich". Centro de Investigaciones Dermatológicas. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Rep. Argentina. Premio "Aarón Kaminsky 2007"

Fecha de recepción: 8/12/2008
Fecha de aprobación: 8/2/2008

RESUMEN

Introducción. La micosis fungoide (MF) es el subtipo más común de linfomas cutáneos de células T (CTCL). La manifestación clínica en la forma clásica de la enfermedad consiste en múltiples máculas y placas que pueden progresar a tumores. Muchos casos de este linfoma difieren sustancialmente de esta presentación, por lo cual se las llama formas o variantes atípicas o inusuales que muchas veces simulan otras enfermedades dermatológicas.

Objetivo. Determinar la frecuencia relativa de variantes infrecuentes de MF y valorar el comportamiento de estas variantes en cuanto al estadio al momento del diagnóstico, pronóstico y respuesta al tratamiento.

Diseño. Observacional, retrospectivo y descriptivo.

Materiales y métodos. Revisión de la base de datos de linfomas cutáneos primarios (LCP) desde el 1 de noviembre de 1995 hasta el 1 de agosto de 2007. Se incluyeron todos aquellos pacientes cuyo diagnóstico clínico, histopatológico e inmunohistoquímico encuadrara con las categorías de la clasificación de la WHO/EORTC. Se consignaron edad, sexo, fecha de diagnóstico definitivo, tipo de tratamiento y evolución.

Resultados. Se evaluaron 93 pacientes con LCP, de los que 89 tenían CTCL. En 68 (73,12%) de éstos, la afección era MF (40 masculinos y 28 femeninos), con una edad media de 53,9 años (rango: 13 a 78 años). Diecisiete/68 (25%) correspondieron a formas infrecuentes (11 masculinos y 6 femeninos), con una edad media de 51 años (rango: 13 a 78 años). La media de seguimiento posterior al diagnóstico de la variante infrecuente fue de 21,94 meses (rango: 4 a 102 meses). La distribución de estas variantes fue: 5 MF pilotrópicas, 4 MF eritrodérmicas, 3 MF poiquilodérmicas, 2 MF hipopigmentadas, 1 cutis laxa granulomatosa, 1 MF ictiosiforme y 1 MF unilesional. La mayoría de los pacientes cumplió un régimen combinado de tratamiento con IFN + PUVA con resolución completa en 53% de los casos. Se pudo constatar enfermedad progresiva con compromiso visceral en un caso de MF pilotrópica.

Conclusión. Es importante reconocer éstas variantes infrecuentes debido a su similitud con otras dermatosis inflama-

torias, que pueden hacer de su diagnóstico un desafío. Un error diagnóstico en estadios tempranos retrasaría el diagnóstico adecuado y tratamiento oportuno, directamente relacionados con el pronóstico de la enfermedad (Dermatol Argent 2008;14(2):124-133).

Palabras clave: micosis fungoide; variantes atípicas.

ABSTRACT

Introduction: mycosis fungoides (MF) is the most common subtype of cutaneous T-cell lymphomas (CTCL). Clinico-pathological manifestations in the classic form of the disease are multiple patches and plaques that may progress to tumor stage. Many variants of this CTCL differ substantially from this presentation and therefore are referred to as atypical or unusual variants, most of them resembling other dermatological diseases.

Objective: to evaluate the relative frequency of rare variants of MF and to estimate the clinical course of these forms in relation to their stage at the time of diagnosis, prognosis and response to treatment.

Design: observational, retrospective and descriptive.

Material and methods: we reviewed our files of patients with primary cutaneous lymphomas (PCL) assisted between November 1995 and July 2007. We included all patients with clinical, histopathological and immunophenotypic diagnosis which could be included in the categories of the WHO/EORTC classification. We recorded age, sex, date of definitive diagnosis, treatment and clinical course.

Results: we analyzed 93 PCL, of which 89 were CTCL. Of them, 68 (73,12%) were MF - 40 male and 28 female. The mean age at diagnosis was 53,9 years (range: 13 - 78 years). From this total 17 (25%) were atypical variants - 11 were male and 6 were female - with a mean age of 51 years (range: 13 - 78 years). The mean follow-up period after diagnosis of the MF variants was 21,94 months (range: 4 - 102 months). These cases included 5 folliculotropic MF, 4 erythrodermic MF, 3 poikilodermic MF, 2 hypopigmented MF, 1 granulomatous slack skin, 1 ichthyosiform MF and 1 unileisional MF. Most of the patients were treated with a combined regimen that included IFN and PUVA, with complete remission in 53%. We observed one case of folliculotropic MF with progressive disease and visceral involvement.

Conclusions: it is important to recognize these atypical variants of MF, due to their similarity to other inflammatory dermatoses, posing their correct diagnosis a real challenge. Misdiagnosis in the early stages will delay the correct diagnosis and prompt treatment, which are directly related to their prognosis (Dermatol Argent 2008;14(2):124-133).

Key words: mycosis fungoides; atypical variants.

INTRODUCCIÓN

El linfoma cutáneo de células T (CTCL) representa una expansión monoclonal de linfocitos T helper (LTh) que expresan una fuerte afinidad por la epidermis con un compromiso restringido a la piel en su comienzo. Cuando la enfermedad progresa, se evidencian subclones de LTh con menor afinidad por la epidermis, con mayor tendencia a la diseminación hacia la piel no contigua, los ganglios linfáticos, la sangre periférica y las vísceras.

La micosis fungoide (MF) es el CTCL más frecuente. Representan en una serie de 91 pacientes que tuvimos oportunidad de estudiar el 72,52%,¹ prevalencia algo más elevada que la encontrada en el estudio de la WHO/EORTC sobre 1905 pacientes, que fue de 44%.²

El primer caso de MF fue descrito por Alibert en 1806; en 1832 recibe el nombre con que se la conoce actualmente, dada la característica morfológica de los tumores semejantes a hongos. En 1876, Bazin, que era estudiante de Alibert, dividió la progresión clínica en los estadios parche, placa y tumor.³ Esta forma clásica de MF de Alibert-Bazin afecta con mayor frecuencia a varones, con edad media comprendida entre 50 y 60 años, y clínicamente se manifiesta con lesiones eritematoescamosas no infiltradas (estadio maculoso) y/o lesiones infiltradas con límites netos dejando áreas de piel sana (estadio en placas) que en su

evolución pueden progresar a tumores con tendencia a la ulceración. Clásicamente estas lesiones se observan con mayor frecuencia en el tronco en las áreas no fotoexpuestas. La cara, sin embargo, es una localización preferencial en el desarrollo de los tumores.

Esta enfermedad puede tener diferentes aspectos en su presentación clínica e histopatológica; se describe una serie de variantes que están resumidas en el Cuadro 1. Es de destacar que en la nueva clasificación consensuada por la WHO y la EORTC² la forma pilotrópica, la reticulosis pagetoide y el cutis laxa granulomatoso son las únicas variantes reconocidas de MF (Cuadro 2).

Objetivo

- Determinar la prevalencia de formas infrecuentes de MF en la población de pacientes con CTCL.
- Valorar el comportamiento de estas variantes en cuanto a estadio al momento del diagnóstico, progresión y respuesta al tratamiento

Diseño

Observacional, retrospectivo y descriptivo.

Cuadro 1. Variantes clínicas e histopatológicas de micosis fungoide (MF).

- MF ampollar
- MF dishidrótica
- MF eritrodérmica
- MF con mucinosis folicular
- MF folicular o pilotrópica
- MF siringotrópica
- Cutis Laxa granulomatosa
- MF palmar y plantar
- Reticulosis pagetoide
- MF poiquilodérmica
- MF pustulosa
- MF verrucosa / hiperqueratósica
- MF simil acantosis nigricans
- MF hipopigmentada
- MF con hiperpigmentación
- MF ictiosiforme
- MF con quistes epidermoides eruptivos
- MF simil dermatitis perioral
- MF simil púrpura pigmentaria
- MF zosteriforme
- MF angiocéntrica
- MF granulomatosa
- MF invisible

Cuadro 2. Clasificación de CTCL WHO / EORTC.

Micosis fungoide (MF)

Variantes o subtipos de MF

- MF foliculotrópica
- Reticulosis pagetoide
- Cutis laxa granulomatosa

Síndrome de Sezary (SS)

Desórdenes linfoproliferativos CD30+ cutáneos primarios

- Linfoma cutáneo primario de células T grandes anaplásico
- Papulosis linfomatoide

Linfoma a células T subcutáneo simil paniculitis

Linfoma a células T extranodal NK/T, tipo nasal

Linfoma T periférico cutáneo primario no especificado

- Linfoma T epidermotropo agresivo CD8+ (provisional)
- Linfoma T gamma/delta (provisional)
- Linfoma T pleomórfico de células pequeñas/medianas (provisional)

Linfoma / leucemia a células T del adulto

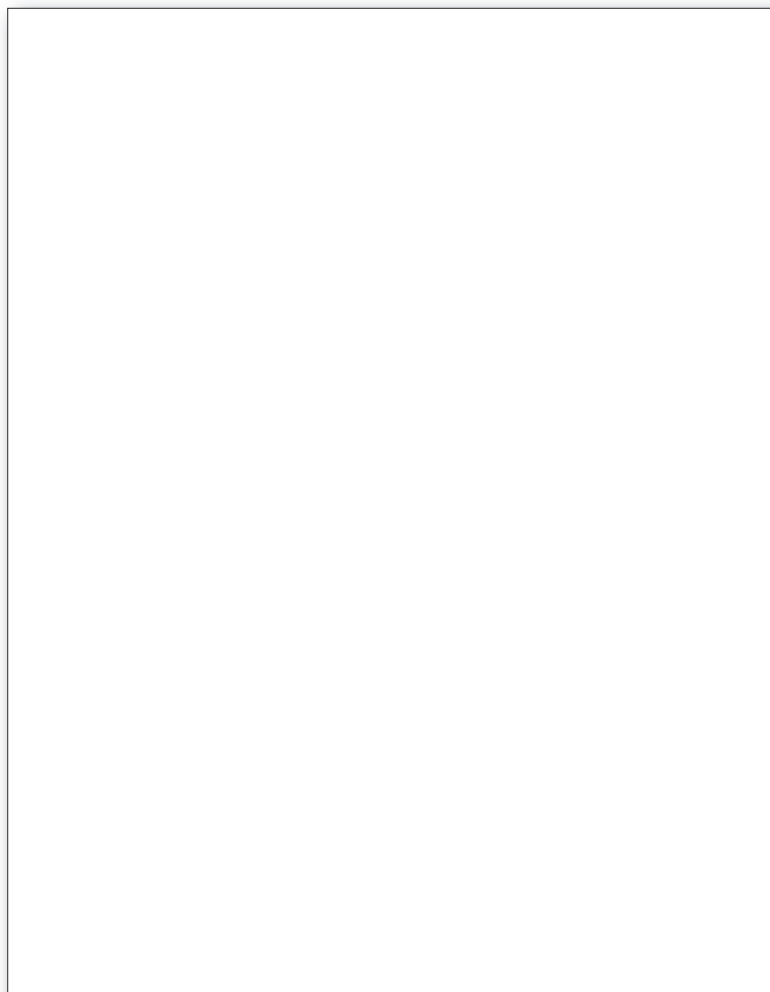


Foto 1. Caso 2 (micosis fungoide pilotrópica). En glabella y en región malar, lesiones tumorales eritematosas infiltradas.



Foto 2. Caso 2 (micosis fungoide pilotrópica). Múltiples pápulas foliculares hiperqueratósicas, en tronco.

MATERIALES Y MÉTODOS

Revisión de la base de datos de linfomas cutáneos primarios (LCP) desde el 1 de noviembre del 1995 hasta el 1 de agosto del 2007. Se incluyeron todos aquellos pacientes cuyo diagnóstico clínico, histopatológico e inmunohistoquímico encuadrara con las categorías de la clasificación de la WHO/EORTC. Se consignaron edad, sexo, fecha de diagnóstico definitivo, tipo de tratamiento y evolución.

RESULTADOS

Se evaluaron 93 pacientes con LCP, de los que 89 tenían CTCL. En 68 (73,12%) de éstos, la afección era MF (40 masculinos y 28 femeninos), con una edad media de 53,9 años (rango: 13 a 78 años). Diecisiete/68 (25%) correspondieron a formas infrecuentes (11 masculinos y 6 femeninos), con una edad media de 51 años (rango: 13 a 78 años). La media de seguimiento posterior al diagnóstico de la variante infrecuente fue de 21,94 meses (rango: 4 a 102 meses). La distribución de estas variantes fue: 5 MF pilotrópicas, 4 MF eritrodérmicas, 3 MF poiquilodérmicas, 2 MF hipopigmentadas, 1 cutis laxa granulomatosa, 1 MF ictiosiforme y 1 MF unilesional.

El estadio al momento del diagnóstico fue temprano (Ia-IIa) en 8 (47%) y tardío (IIb-IV) en 9 (53%) de los pacientes. La mayoría cumplió un régimen combinado de tratamiento con IFN + PUVA. Se pudo objetivar resolución completa (ausencia de signos y síntomas por lo menos durante 12 semanas) en el 53% de los casos. Se pudo constatar enfermedad progresiva con compromiso visceral en un caso de MF pilotrópica, así como afectación ganglionar por el linfoma en un paciente con una MF eritrodérmica.

Casuística

Los datos de nuestra casuística pueden observarse en el Cuadro 3.

DISCUSIÓN

Las variantes de MF descritas ilustran diferentes formas de presentación de este linfoma cutáneo primario. En la población estudiada, tanto la media etaria como la distribución por sexos fue similar a lo observado en todo el grupo de pacientes con MF. En general, los pacientes muestran rasgos clínicos de MF clásica (MFc) en otras partes del cuerpo y ello facilita el diagnóstico, como en los casos 4, 6, 7, 8, 13 y 15. En otras ocasiones, la enfermedad debuta con una

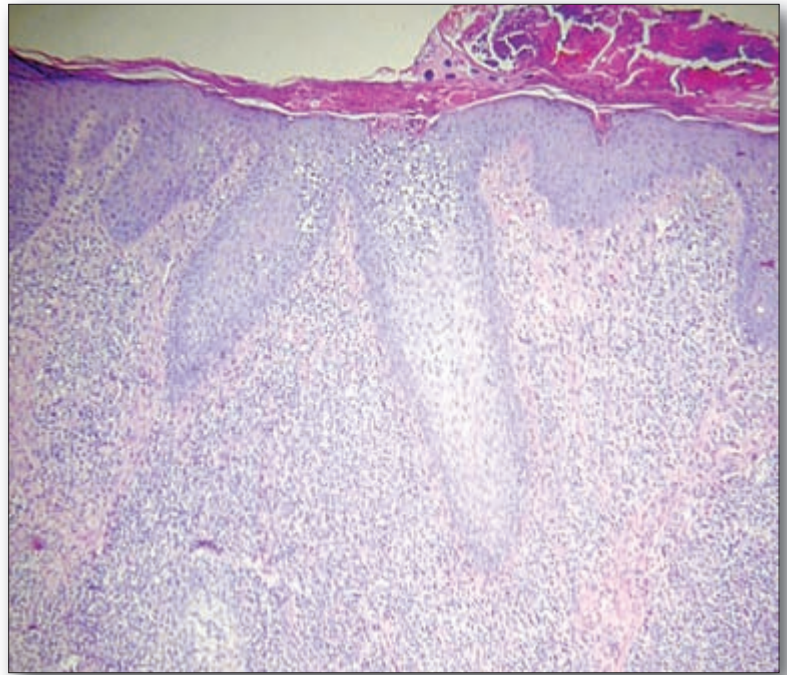


Foto 3. Caso 3 (micosis fungoide pilotrópica). Infiltrado linfocitario atípico con foliculotropismo marcado.



Foto 4. Caso 10 (micosis fungoide poiquilodérmica). Parche asalmonado anular descamativo con atrofia superficial.

presentación atípica que dificulta el diagnóstico inicial, el cual se realiza en un estadio más avanzado de la enfermedad y por lo tanto complicando el pronóstico y la sobrevida, como en los casos 2, 3, 5 y 9. En un trabajo reciente publicado por Barengo y cols.,⁴ sobre 7 pacientes con variantes

Cuadro 3. Datos clínicos de los pacientes presentados en este estudio.

Nº paciente / Iniciales	Variante de micosis fungoide	Edad Sexo	MF clásica previa o coexistente	Tiempo de evolución hasta diagnóstico definitivo de MF atípica / Diagnósticos previos	Examen físico	Estadificación inicial	Tratamientos / Evolución	Seguimiento luego del diagnóstico de MF atípica
1 AC	Pilotrópica	51 M	No	12 meses Alopecia areata	2 placas eritematoescamosas alopecicas en región occipital y vértex.	Ia	Electrón beam 4000 cGy. IFN- α 2b 3 mill UI 5 v/sem por 19 meses. Respuesta completa (RC). Sin recurrencias.	102 meses
2 RM	Pilotrópica	57 F	No	60 meses Rosácea	Pápulas foliculares hiperqueratósicas en tronco y miembros. En rostro, lesiones tumorales eritematosas infiltradas. Prurito moderado.	IIb	IFN- α 2b 3 mill UI 3 v/sem + PUVA. Continuó con IFN hasta completar 18 meses. RC. Recidiva: electrón beam corporal total (EB). Recidiva con compromiso ganglionar e imágenes nodulares a nivel pulmonar (IVb); poliquimioterapia (CHOP). Diagnóstico de carcinoma invasor de cuello uterino que requirió raditerapia (RT).	51 meses
3 VB	Pilotrópica	30 F	No	72 meses Mucinosis folicular Infiltración linfocítica de Jessner	Placas eritematosas descamativas infiltradas con lesiones tumorales en su interior en rostro (con respecto del área centrofacial). En dorso, pápulas eritematosas queratósicas foliculares que conforman placas.	IIb	RT focalizada e IFN- α 2b 3 mill UI 3 v/semana	4 meses
4 FC	Pilotrópica	50 M	Sí (estadio Ib) Previa	A los 24 meses del diagnóstico de MF clásica agrega lesiones foliculares en tronco.	Pápulas eritematosas foliculares en tronco. Lesiones eritematoparduscas múltiples que comprometen más del 10% de la superficie corporal. Adenopatías axilares derechas.	IIb	PUVA + IFN con respuesta parcial (RP). PUVAterapia y bexarotene 200 mg/m ² /día con RP. Se suspende PUVA, aumenta dosis de bexarotene a 300 mg/m ² /día y agrega IFN intratelesional 3 v/sem, con buena respuesta.	19 meses
5 IC	Pilotrópica	53 M	No	Eccemas psoriasiformes desde la adolescencia	Facies infiltrada. Placas aisladas eritematodescamativas en tronco y miembros	IIb	RePUVA con RP luego continúa con IFN- α 2b 3 mill UI 3 v/sem RC	14 meses
6 FQ	Eritrodérmica	70 M	Sí (estadio IIa) Previa	Dermatitis crónica inespecífica de 10 años de evolución, tras lo cual se diagnóstica MF clásica. Evolución hacia una eritrodermia con adenopatías.	Eritema y descamación generalizado. Adenopatías cervicales y axilares	III	PUVA e IFN 3 mill UI 5 v/sem por 18 meses. RC.	4 meses
7 TA	Eritrodérmica	50 M	Sí (estadio Ib) Previa	Inicia con parapsoriasis en pequeñas placas que evoluciona a MF clásica. A los 14 meses del diagnóstico de MF evoluciona hacia cuadro de eritrodermia.	Eritema y descamación difuso en tronco y 4 miembros (a predominio de miembros superiores). Adenopatías negativas.	III	PUVAterapia	4 meses

Nº paciente / Iniciales	Variante de micosis fungoide	Edad Sexo	MF clásica previa o coexistente	Tiempo de evolución hasta diagnóstico definitivo de MF atípica / Diagnósticos previos	Examen físico	Estadificación inicial	Tratamiento / Evolución	Seguimiento luego del diagnóstico de MF atípica
8 VC	Eritrodermica	78 M	Sí Previa	A los 81 meses del diagnóstico de MF clásica inicia con eritema y descamación generalizado.	Eritema y descamación difuso en tronco y 4 miembros. Sin adenopatías.	III	Pérdida del seguimiento antes del inicio de la terapéutica.	6 meses
9 JM	Eritrodermica	54 M	Sí Previa	Inicia con lesiones abdominales pruriginosas con HP inespecíficas que progresan para comprometer todo el tegumento asociado a adenopatías inguinales.	Compromiso de todo el tegumento con descamación y piel color eritemato-violácea. Áreas de liquenificación. Alopecia. Onicodistrofia, surcos de Beau. Adenopatías inguinales.	IVa	PUVAterapia + GCs sistémicos sin respuesta. Poli quimioterapia (CHOP) sin respuesta. RePUVA sin respuesta. Electron beam con RP. Pérdida de seguimiento durante la realización de estudios para reestadificación.	52 meses
10 JS	Poiquilodérmica atrófica vascular	49 M	No	48 meses	Parches asalmionados descamativos en glúteos. Parches poi quilodermiformes en ingle izq, brazo izquierdo y región lumbar.	Ib	Se plantea tratamiento con IFN-α 2b y PUVA terapia. Se pierde el seguimiento dentro del año del diagnóstico.	4 meses
11 MV	Poiquilodérmica atrófica vascular	60 F	No	15 días	Placa eritematoescamosa erosionada en mama derecha.	Ia	Helioterapia y corticoides tópicos. Por imposibilidad de helioterapia se rota a talidomida 100 mg/día. RC.	19 meses
12 DC	Poiquilodérmica atrófica vascular	31 M	No	36 meses	Máculas eritematoescamosas atróficas en ambos glúteos.	Ib	Helioterapia y corticoides tópicos. RC.	8 meses
13 GC	Hipopigmentada	65 M	Sí (estadio IIb) Previa	A los 24 meses del diagnóstico de MFc desarrolla lesiones hipopigmentadas.	Lesiones hiper e hipopigmentadas sobre piel previamente comprometida en tronco y cara.	IIb	RT sobre lesiones tumorales. IFN-α 2b 3 mill UI SC 3 v/sem + PUVA. RP. Estacionario.	24 meses
14 CB	Hipopigmentada	13 F	No	12 meses	2 Máculas hipopigmentadas submamaria izquierda y suprapúbica.	Ia	Helioterapia y corticoides tópicos. RC. Sin recurrencias.	22 meses
15 JA	Cutis laxa granulomatosa	45 F	Sí (estadio Ib) Previa	A los 48 meses del diagnóstico de una MF clásica inicia con lesiones en axila e ingle derecha.	Placas eritematoescamosas que coinciden con repliegues pendulos de piel laxa localizado en axila e ingle derechas.	Ib	PUVA, IFN, acitretin, EB con RP. Resección quirúrgica del cutis laxa. Recidiva y nuevas lesiones en abdomen: recientemente inicia bexarotene VO 200 mg/m ² /día. RP. Múltiples recurrencias.	70 meses
16 AS	Ictiosiforme	67 M	No	48 meses. Dermatitis ictiosiforme. Poi quilodermia con intensa reacción liquenoide.	Descamación fina generalizada con escamas amarronadas adherentes en mmii. Múltiples placas eritematoescamosas en mms, mmii, abdomen y región lumbar.	Ib	IFN-α 2b 3 mill UI 3 v/sem + PUVA. RC.	13 meses
17 CG	Unilesional	44 F	No	12 meses	4 placas eritematodescamativas de bordes difusos en región costal y mama derecha.	Ia	Helioterapia y corticoides tópicos. RP. Se rota a IFN-α 2b + PUVAterapia con RC.	13 meses

atípicas de la enfermedad, se concluye que es de fundamental importancia arribar al diagnóstico en estadios más tempranos, para lo cual es indispensable la sospecha clínica.

Las **formas pilotrópicas** (MFP) representan una variante que se puede presentar con una clínica muy proteiforme que incluye: alopecia en parches, quistes epidérmicos, comedones, tapones foliculares tipo queratosis folicular y mucinorrea cuando se acompaña de mucinosis folicular.⁵ Las localizaciones predominantes incluyen la cara, cuello y tronco superior (Fotos 1 y 2). Los pacientes, varones en una proporción 4-5:1, pueden o no tener lesiones de MFc. Nuestra serie tuvo un comportamiento similar con predominio de casos en el sexo masculino con una relación 3:2. En la histopatología destaca el intenso foliculotropismo (Foto 3) con escaso o nulo epidermotropismo, con o sin mucinosis folicular.⁵⁻⁷ El análisis del inmunofenotipo muestra linfocitos atípicos CD4+ con un fenotipo similar al de la MFc. El foliculotropismo se explicaría por un incremento en la expresión de ICAM-1 en las células del epitelio folicular en asociación con linfocitos LFA-1 con la concurrente disminución de la expresión de ICAM-1 en los queratinocitos epidérmicos.⁸ A pesar de que el escaso número de casos comunicados hace difícil evaluar el pronóstico, la MFP parecería tener un pronóstico similar a la MFc. Algunos autores sugieren que, dada la profundidad que alcanza el infiltrado por su disposición intra y perifolicular, debería ser estadificada como T3 (tumor) cualquiera sea su presentación clínica, sugiriendo un pronóstico más agresivo con progresión hacia el tumor y la eritrodermia.⁸ En los casos analizados, vemos cómo el caso 1 evolucionó como una MFc para su estadio y el caso 2 ha tenido un desarrollo tórpido, con recaídas frecuentes y refractariedad a los tratamientos instituidos. Además, es de remarcar que la enfermedad estuvo subdiagnosticada durante varios años y al momento del diagnóstico de certeza la paciente se encontraba ya en estadio tumoral. La extensión, el estadio inicial y la refractariedad a los tratamientos pronosticaban una evolución desfavorable para esta paciente que mostró progresión con repercusión visceral de su enfermedad.

Las **variantes eritrodérmicas** (E-CTCL) han sido claramente definidas por el consenso de la International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL). En él la MF eritrodérmica se diferencia del síndrome de Sézary y de los E-CTCL no especificados, porque habitualmente hay historia previa de MF maculosa o en placas y en la estadificación el compromiso de sangre periférica es mínimo (5 células de Sézary/100

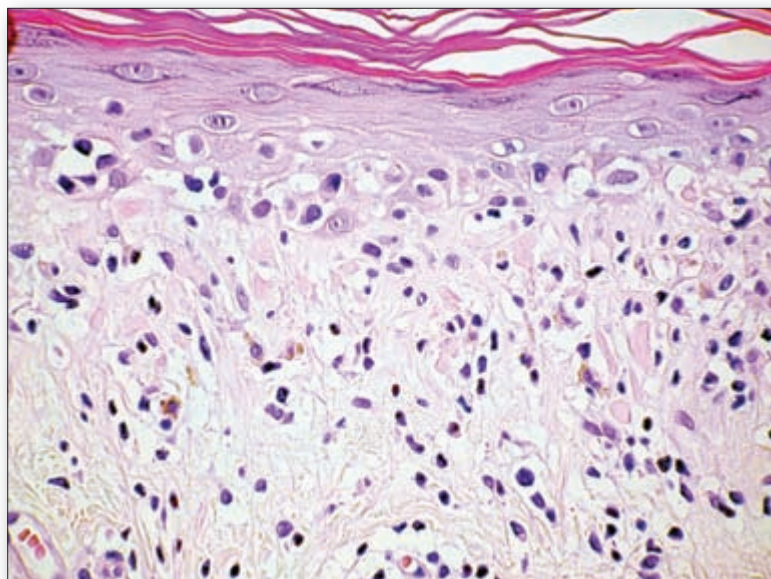


Foto 5. Caso 12 (micosis fungoide poiquilodérmica). Atrofia epidérmica. Vacuolización de la capa basal con infiltración por linfocitos grandes individualizados.



Foto 6. Caso 13 (micosis fungoide hipopigmentada). Lesiones hipopigmentadas sobre piel previamente no comprometida en tronco.

linfocitos más PCR o 20 células de Sézary/100 linfocitos) o ausente.⁹ Como todo cuadro eritrodérmico, tiene un pronóstico de cuidado. Las adenopatías son frecuentes dada la extensión del compromiso cutáneo y el prurito, aunque la confirmación histopatológica no siempre es categórica, situación que únicamente encontramos en el caso 9, a pesar que también presentaban adenopatías los pacientes 6 y 7. Mientras la enfermedad se circunscribe a un B1, el tratamiento no agresivo (PUVA, IFN, metotrexato, retinoides, secuenciales o concomitantes) es lo aconsejado. El caso 6 se benefició de esta opción terapéutica, con mínimos efectos colaterales, llegando a una resolución completa que pudimos constatar hasta 4 meses de seguimiento. El caso 9 presentó refractariedad a múltiples tratamientos con posterior compromiso ganglionar específico. En los restantes casos no podemos sacar conclusiones ya que el seguimiento fue corto y los tratamientos insuficientes.

Las formas de **MF poiquilodérmica** se caracterizan por presentar hipo e hiperpigmentación, xerosis, atrofia y telangiectasias (Foto 4). Generalmente se presentan en sitios de lesiones maculosas preexistentes, en áreas de roce crónico acompañada de lesiones clásicas. Ocasionalmente pueden predominar o incluso ser la única manifestación de la enfermedad.^{8,10} El estudio histopatológico es similar a la MFc pero incluye atrofia epidérmica con aplanamiento de la red de crestas, degeneración vacuolar de la basal leve a moderada con pérdida de pigmento, melanófagos en dermis y vasodilatación superficial con eritrocitos en los vasos (Foto 5).

La **MF hipopigmentada** puede presentarse con parches o placas hipopigmentadas (Foto 6) que pueden confundirse con pitiriasis versicolor, vitiligo o eczematides acromiantes, pero una histopatología oportuna puede demostrar la presencia de linfocitos atípicos con epidermotropismo junto a los trastornos pigmentarios. Se observa con más frecuencia en la raza negra y es una forma de presentación muy frecuente en jóvenes,¹¹⁻¹³ como el caso 14 con solo 13 años de edad. Los tratamientos en general logran la repigmentación. El curso clínico y el pronóstico son similares a la MFc y dependen del estadio al inicio.¹⁴ El caso 13 desarrolla los trastornos pigmentarios durante el curso de su MF ya en estadio tumoral. Esto condicionó la respuesta parcial a los tratamientos instituidos.

El **cutis laxa granulomatosa** (CLG) es hoy una variante de MF clasificada como tal por la WHO/EORTC.² Cursa con placas y tumores infiltrados en zonas de pliegues como ingles y axilas, que



Foto 7. Caso 15 (cutis laxa granulomatosa). Repliegue péndulo de piel laxa localizado en axila.

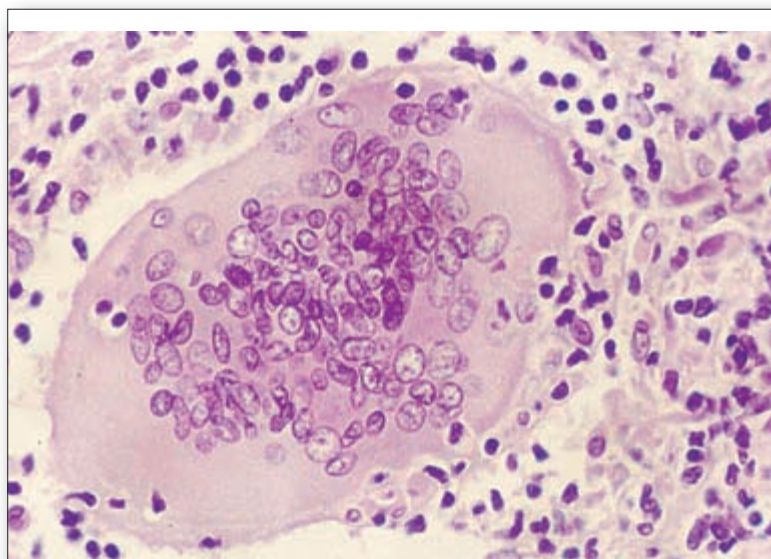


Foto 8. Caso 15 (Cutis laxa granulomatosa). Detalle de célula gigante multinucleada en el infiltrado.

progresivamente van formando repliegues péndulos de piel laxa (Foto 7). El sustrato para esta presentación está dado por un infiltrado linfóide más o menos epidermotropo de células pequeñas a medianas junto con la formación de granulomas de células gigantes multinucleadas con elastofagia y ausencia de fibras elásticas (Foto 8). Es importante la diferenciación desde el punto de vista histopatológico de la MF granulomatosa, que se caracteriza por la presencia histopatológica de una reacción granulomatosa que clínicamente se corresponde con una pápula o un nódulo, pero puede no tener equivalente clínico y puede representar un hallazgo en MFc, eritrodérmica, folicular, hiperpigmentadas, etc.⁸ La IHQ demuestra CD3+, CD4+ y CD8- habitualmente, y puede haber rearrreglo clonal del TCR. Como en nuestro caso es más frecuente en el sexo femenino. El pronóstico

y la significación clínica de la reacción granulomatosa son inciertos. Para algunos autores los granulomas podrían implicar un curso agresivo con rápida diseminación extracutánea y muerte.⁸ Una situación reportada en aproximadamente un tercio de los casos con CLG es el diagnóstico subsecuente de un linfoma de Hodgkin.¹⁵ La paciente N° 15 ha presentado larga evolución de una MF en estadio temprano IB en la cual a pesar de los tratamientos instituidos (IFN + PUVA, electron beam corporal total, retinoides) no hemos podido lograr una resolución completa. Si bien la enfermedad no progresa (no se ha evidenciado ningún compromiso extracutáneo), la refractariedad al tratamiento y la aparición del CLG nos habla de un pronóstico reservado.

Una variante rara, por los escasos casos comunicados es la **MF ictiosiforme**.¹⁶⁻¹⁹ Representa una expresión específica de CTCL y no un signo cutáneo secundario. Cursa con un cuadro de ictiosis adquirida, y lesiones foliculares queratósicas o símil comedones. Si bien el cuadro puede ser generalizado, las extremidades inferiores, como en el caso 16, es la localización preferencial (Foto 9). El prurito es prominente y por lo tanto también las excoriaciones.⁸ Si bien la ictiosis adquirida paraneoplásica ha sido descrita en los linfomas Hodgkin y no Hodgkin, así como en pacientes con MF y papulosis linfomatoide, la histopatología demuestra además de los cambios epidérmicos asociados a la ictiosis como ortoqueratosis e hipogranulosis, un infiltrado epidermotropo en banda de linfocitos pequeños. En una revisión de 7 casos realizada por Hodak y cols.,¹⁹ se ve un predominio por el sexo masculino con edad media de 50 años y un promedio de 5 años en el tiempo de evolución previo al diagnóstico (como en nuestro caso). En 5 de los 7 casos se evidenciaba MF en 3 y MF folicular en 2. La IHQ demostró en 6 de los mismos CD3+, CD4+, CD7-; siendo en el restante CD3+, CD8+, CD7-. Además en 3 de los 7 pacientes la PCR fue positiva para TCR gamma.

La **MF unilesional** es una variante poco frecuente que se manifiesta con lesiones de MF típicas únicas o limitadas a un área individual aislada con un compromiso menor al 5% de la superficie corporal,⁸ como el caso 17 (Foto 10), cuyas escasas lesiones se hallaban limitadas a una región anatómica. Puede afectar a cualquier grupo etario, incluyendo niños. Las características histopatológicas e inmunofenotípicas son indistinguibles de las formas clásicas y usualmente tienen un curso benigno.²⁰ Puede ser reflejo de una respuesta antitumoral activa que minimiza la diseminación de las células T malignas.⁴



Foto 9. Caso 16 (MF ictiosiforme). Escamas amarronadas adherentes y placas eritematoescamosas en miembros inferiores.



Foto 10. Caso 17 (MF unilesional). Placas eritematodescamativas de bordes difusos en región costal y mama derecha.

CONCLUSIÓN

Como vemos, el espectro clínico de la MF es muy amplio y puede simular o mimetizar diferentes dermatosis inflamatorias en alrededor del 25% de los casos, según la población estudiada. Esta diversidad hace que el diagnóstico de las variantes de MF sea un desafío para el dermatólogo. Las variantes más frecuentes y que con mayor frecuencia condujeron a diagnósticos erróneos en nuestra casuística fueron las MFP, incluso el único caso con progresión de la enfermedad y compromiso visceral se detectó en este grupo. Si bien la histopatología es categórica en la mayoría de los casos, el diagnóstico definitivo no debe sustentarse en un criterio único, sino que debería ser el resultado de

un concepto integrador entre la clínica, la histopatología la inmunohistoquímica y la biología molecular; más aún, en muchos casos, el seguimiento con estudios repetidos periódicamente y la propia evolución natural de la enfermedad son determinantes para el diagnóstico de certeza. Conocer estas variantes y adquirir las habilidades para su diagnóstico temprano tiene implicancias pronósticas y terapéuticas.

Alejandra Abeldaño: Almirante Brown 280 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina
Teléfono: 4121-0856. E-mail: hargerich@elsitio.net

Referencias

1. Abeldaño A, Blaustein A, Azcune R y cols. Frecuencia relativa de varias formas de linfomas cutáneos primarios de células T. Una serie retrospectiva de 91 pacientes. *Dermatol Argent* 2004;10:215-227.
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-3785.
3. Lorincz AL. Cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Lancet* 1996;347:871-876.
4. Barengo M, Valente E, Kurpis M, Ruiz Lascano A. Micosis fungoide: variantes clínicas infrecuentes. *Dermatol Argent* 2007;13:44-50.
5. Van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol* 2002;138:191-198.
6. Flaig MJ, Cerroni L, Schuhmann D, et al. Follicular mycosis fungoides. A histopathologic analysis of nine cases. *J Cutan Pathol* 2001;28:525-530.
7. Nashan D, Faulhaber D, Ständer S, Luger TA, et al. Mycosis fungoides: a dermatological masquerader. *Br J Dermatol* 2007;156:1-10.
8. Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:397-415.
9. Vonderheid E, Bernengo M, Burg G, 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.
10. Bukhari IA. Poiklodermatous variant of mycosis fungoides. *J Drugs Dermatol* 2006;5:190-192.
11. Hassan ML, Schroh RG, Goldberg A. Micosis fungoide con lesiones hipocrómicas. *Arch Argent Dermatol* 2001;51:171-175.
12. Lambroza E, Cohen SR, Phelps R, Lebwohl M, et al. Hypopigmented variant of mycosis fungoides: Demography, histopathology, and treatment of seven cases. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:987-993.
13. Qari MS, Li N, Demierre MF. Hypopigmented mycosis fungoides: case reports and literature review. *J Cutan Med Surg* 2000;4:142-148.
14. Akaraphanth R, Douglass MC, Lim HW. Hypopigmented mycosis fungoides: Treatment and a 6 1/2-year follow-up of 9 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:33-39.
15. DeGregorio R, Fenske N, Glass F. Granulomatous slack skin: A possible precursor of Hodgkin's disease. *J Am Acad Dermatol* 1995;33: 1044-7.
16. Badawy E, D'Incan M, Majjaqui S, Franck F, et al. Ichthiosiform mycosis fungoides. *Eur J Dermatol* 2002;12:594-596.
17. Marzano AV, Borghi A, Facchetti M, Alessi E. Ichthiosiform mycosis fungoides. *Dermatology* 2002;204:124-129.
18. Kütting B, Metze D, Luger T, Bonsmann G. Mycosis fungoides presenting as an acquired ichthyosis. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:887-889.
19. Hodak E, Amitay I, Feinmesser M, Aviran A, et al. Ichthiosiform mycosis fungoides an atypical variant of cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:368-374.
20. Hodak E, Phenig E, Amichai B, et al. Unilesional mycosis fungoides: a study of seven cases. *Dermatology* 2000;201:300-306.



Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. ¿Cuáles son los medicamentos más frecuentes?

El grupo EuroSCAR, integrado por seis países, estudió 513 casos provenientes de 1.800 hospitales, detectados sobre una población de más de 100 millones de habitantes. El intervalo de aparición entre la ingestión del medicamento y la aparición de síntomas fue de 4 a 28 días. La amplia revisión de los fármacos incriminados habitualmente ofrece resultados sorprendentes. Entre los más recientes y los clásicos, los de alto riesgo fueron: nevirparine, lamotrigina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, cotrimaxol y otras sulfonamidas antiinfecciosas, sulfasalazina, allopurinol y oxícam entre los AINE.

Mockenhaupt M, et al.
J Invest Dermatol 2007;128:35-44.

AW