

Micosis fungoide, variedad cutis laxa granulomatosa: comunicación de un caso y revisión de la literatura

Granulomatous slack skin: report of a case and review of the literature

Liliana Olivares,¹ Florencia Tassi,² Patricia Fernández Pardal,³ Mauro Coringrato⁴ y Esteban Maronna⁵

RESUMEN

La micosis fungoide, variedad cutis laxa granulomatosa, es una variedad muy infrecuente de linfoma primario cutáneo de células T con una clínica e histología características. Se presenta una paciente de 53 años de edad, con extensas áreas de piel atrófica y péndula en pliegues. Realizó tratamiento con interferón alfa subcutáneo y retinoides con muy buena respuesta (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(3): 221-224).

Palabras clave:

linfoma cutáneo T, micosis fungoide, variedad cutis laxa granulomatosa.

ABSTRACT

Granulomatous slack skin is an extremely rare subtype of cutaneous T-cell lymphoma characterized by particular clinical and histologic changes. We report a 53 year old woman who developed folds of loose skin in flexural areas. Treatment with subcutaneous injection of alpha interferon combined with retinoids showed disease improvement (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(3): 221-224).

Keywords:

cutaneous T-cell lymphoma, granulomatous slack skin, mycosis fungoide.

Fecha de recepción: 09/09/2011 | Fecha de aprobación: 20/10/2011

¹ Jefa de la Unidad de Dermatología

² Médica concurrente de 2° año

³ Jefa de Residentes, Unidad de Dermatología

⁴ Médico de planta, Unidad de Dermatología

⁵ Médico patólogo, Servicio de Anatomía Patológica

Servicio de Dermatología, Hospital F. J. Muñoz, Uspallata 2272, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Liliana Olivares, Arroyo 873, 10° piso, CP 1007, CABA. olivaresliliana@yahoo.com.ar



Foto 1. Lesiones atróficas y anetodérmicas en región lumbar.



Foto 2. En pliegues axilares e inguinales, extensas áreas de piel atrófica y flácida.

Caso clínico

Mujer de 53 años, sin antecedentes patológicos, que consultó por dermatosis generalizada y pruriginosa de 3 años de evolución. Al examen físico presentaba infiltración del entrecejo, en región lumbar e infraumbilical (foto 1), lesiones de 1 a 2 cm de diámetro, atróficas y anetodérmicas, que a nivel de

pliegues axilares e inguinales se agrupaban formando extensas áreas de piel atrófica y flácida (foto 2). Se acompañaba de alopecia en cejas y axilas, y adenopatías en cuello, axilas e ingles. El estado general estaba conservado.

Se solicitaron los siguientes estudios complementarios: glóbulos blancos 12.400 cél/uL con eosinofilia (2.300 cél/uL), LDH 536 UI/l (VN 240-480UI/l), B2 microglobulina 6,7 mg/dl (VN 0,8-2,2 mg/dl), serologías para HIV, hepatitis B y C no reactivas, y para Epstein Barr: sin evidencias de reactivación. Fue evaluada junto con el Servicio de Hematología y se descartó el compromiso de sangre periférica y de médula ósea. En la tomografía de tórax, abdomen y pelvis se evidenciaron adenomegalias cervicales, submandibulares, supraclaviculares, axilares e inguinales bilaterales.

En la histología se observó epidermis con ortoqueratosis y exocitosis de linfocitos, que en sectores conformaban filas. En una de ellas se encontró también microabscesos de Pautrier (foto 3). En dermis, un infiltrado linfocitario difuso constituido por linfocitos de núcleos pequeños, con numerosos histiocitos epitelioides y células gigantes multinucleadas de disposición intersticial, que formaban granulomas con fagocitosis de fibras elásticas (técnica de Verhoeff) (foto 4). En la histopatología de ganglio axilar se evidenciaron abundantes histiocitos epitelioides y algunas células gigantes multinucleadas que constituían granulomas no necrotizantes, separados en sectores por infiltrado de linfocitos de núcleos pequeños. La inmunomarcación de biopsias de piel y ganglio reveló un 60% de células CD3 (+), 20% CD4 (+) y 20% CD8 (+). No se detectó monoclonalidad de células B y T por PCR.

Con estos hallazgos se arribó al diagnóstico de micosis fungoide cutis laxa granulomatosa.

Inició tratamiento con interferón alfa 5 millones de UI/día trisemanal, con dosis crecientes hasta llegar a 5 millones UI/día combinado con UVB de banda angosta (dosis acumulada 33,7 j/cm² en 3 meses). Evolucionó sin mejoría, con aparición de nuevas lesiones, a las cuales se les realizó biopsia. En la histopatología se evidenció mayor epidermotropismo que en las biopsias anteriores. En la nueva biopsia de ganglio axilar, en la inmunomarcación y reordenamiento de receptores, como en la tomografía computada, no hubo cambios respecto de los hallazgos previos. Dada la refractariedad al tratamiento, se suspendió la fototerapia y se agregó bexarotene 525 mg/día. Presentó muy buena evolución sin aparición de nuevas lesiones y desinfiltración de las preexistentes, a los 6 meses de seguimiento.

Comentarios

La micosis fungoide cutis laxa granulomatosa es una variedad infrecuente de linfoma cutáneo de células T. Hay cerca de 60 casos publicados. El término cutis laxa granulomatosa (CLG) fue empleado por primera vez por Ackerman en 1978.¹ Le

Boit *et al.*¹ sugirieron que era una variedad infrecuente de linfoma cutáneo de células T (CTCL) con gran semejanza a la micosis fungoide (MF).² En 2005 fue calificada según la WHO/EORTC como una variante de MF.³ El grupo etario comprometido abarca desde la niñez a la adultez, con una relación hombre/mujer 2.9/1.¹

Clínicamente se caracteriza por la presencia de áreas atróficas, circunscriptas y asintomáticas de piel laxa y péndula, localizada principalmente en axilas, ingles y abdomen. Las lesiones iniciales pueden ser placas, nódulos o áreas poiquilodérmicas^{2,4} y pueden ulcerarse en algunos casos.^{1,5}

La histología muestra un infiltrado con granulomas no caseificantes, linfocitos atípicos que pueden invadir epidermis y células gigantes multinucleadas con fagocitosis de fibras elásticas. Esta última es una característica distintiva de esta entidad.⁶ Con la tinción de Verhoeff-Van Gieson se evidencia la ausencia de fibras elásticas, responsable de la flaccidez y atrofia clínica.^{1,5,6} Esta alteración de fibras elásticas se observa en las lesiones de mayor tiempo de evolución.^{2,4} La inmunomarcación muestra linfocitos CD4+ y CD45RO+. También han sido comunicados casos con positividad para CD 30 y pérdida de marcadores T.^{1,5} Con técnica de PCR se observa monoclonalidad de linfocitos T. Sólo un caso se ha publicado sin evidencia de monoclonalidad,⁵ al igual que la paciente presentada.

El compromiso extracutáneo de CLG es excepcional. En estos casos, los ganglios son la localización más frecuente.^{1,5,7}

El principal diagnóstico diferencial es con la micosis fungoide granulomatosa (MFG). Si bien la histopatología puede ser indistinguible, la presencia de áreas de piel laxa y péndula están ausentes en la MFG.⁴ Ambas modalidades clínicas integrarían un espectro de una misma entidad.⁴ Otro diagnóstico diferencial es con el cutis laxa generalizado, pero no tiende a comprometer pliegues⁸ y en la histopatología no se evidencian granulomas ni infiltrado linfocitario. En la llamada micosis fungoide anetodérmica las lesiones se desarrollan sobre placas previas de micosis fungoide como expresión de una anetodermia secundaria, con predominio de un infiltrado linfocitario con aisladas células gigantes multinucleadas y escasas áreas de elastofagocitosis.⁹

La causa de este tipo de MF se desconoce. Se la vincula, en algunos casos, con alteraciones genéticas.^{1,4,5,10} Se postula que la CLG sería una variante de CTCL de bajo grado y de mejor pronóstico que otras neoplasias por la gran respuesta granulomatosa.⁵

Esta variedad de MF presenta un curso benigno por sí misma y una lenta progresión.^{1,8} Sin embargo, el 48% de estos pacientes puede desarrollar un segundo proceso linfoproliferativo. Dentro de ellos, el linfoma de Hodgkin es el más frecuentes (1/3 de los casos).^{1,2,4,6} El intervalo que media con el desarrollo de la segunda neoplasia puede ser de años a décadas, por lo cual se aconseja el seguimiento durante toda la vida.^{1,4,8}

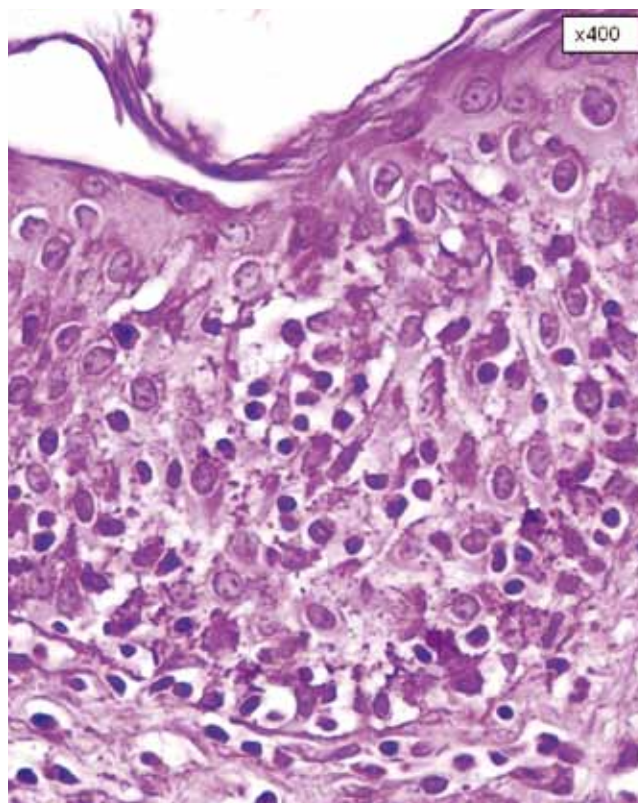


Foto 3. Histopatología (H-E) epidermotropismo y microabsceso de Pautrier.

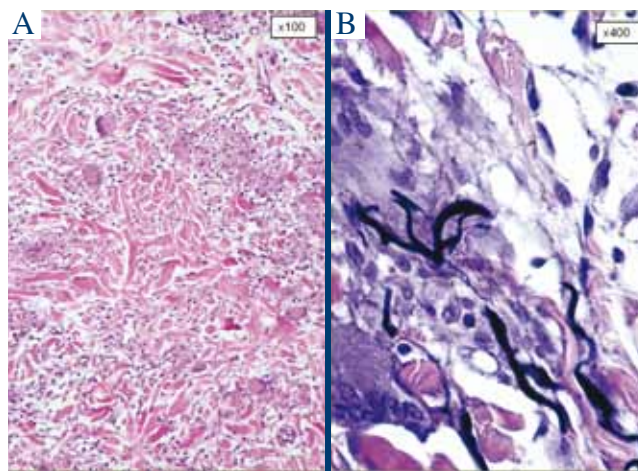


Foto 4. (A) Histopatología (H-E) patrón granulomatoso. (B) Técnica de Verhoeff, fagocitosis de fibras elásticas.

No existe un tratamiento estándar para la CLG, y habitualmente los resultados son desalentadores. Se han utilizado terapias tópicas (mostaza nitrogenada, esteroides) y sistémicas (interferón alfa, azatioprina, esteroides, dapsona, rifampicina, clorambucilo, busulfán, etretinato, carmustina, alemtuzumab), fototerapia, radioterapia, radiación con *electron beam* y terapéuticas combinadas.¹

El caso que motiva la comunicación presenta las características

clínicas e histopatológicas clásicas de esta modalidad infrecuente de MF. La presencia de adenopatías con un patrón histológico y de inmunomarcación similar al cutáneo ubicarían a esta paciente en un estadio IV A (T2B, N3, M0, B0A). Además, la presencia de eosinofilia, leucocitosis, elevación de LDH y de B2 microglobulina serían elementos a tener en cuenta para el pronóstico, respuesta al tratamiento y seguimiento a largo plazo.

No hay consenso respecto del tratamiento de primera elección, pero dado el curso benigno que tiene habitualmente, no debería ser agresivo. Se destaca, en nuestra paciente, la buena respuesta al interferón asociado a los retinoides sistémicos. En pacientes con evolución tórpida, compromiso sistémico o complicación con una segunda neoplasia se deben considerar opciones terapéuticas más agresivas.

Agradecimiento: los autores agradecen a la Dra. Gabriela Flores, jefa de Hematología del Hospital Durand, por la colaboración brindada para el estudio de la paciente.

Bibliografía

1. Teixeira M., Alves R., Lima M., Canelhas A. *et ál.* Granulomatous Slack Skin, *Eur. J. Dermatol.*, 2007, 17: 423-428.
2. Topar G., Zelger B., Schumth M., Romani N. *et ál.* Granulomatous Slack Skin: A distinct disorder or a Variant of Mycosis Fungoides?, *Acta Derm. Venereol.*, 2001, 81: 42-44.
3. Abeldaño A., Arias M., Ochoa K., Benedetti A. *et ál.* Micosis fungoide más allá de la forma clásica de Alibert-Bazin: comunicación de diecisiete variantes atípicas, *Dermatol. Argent.*, 2008, 14: 124-133.
4. Werner K., Sonja O., Marco P., Marco L. *et ál.* Granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin, *Arch. Dermatol.*, 2008, 144: 1609-1617.
5. Gadzia J., Kestenbaum T. Granulomatous slack skin without evidence of a clonal T-cell proliferation, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2004, 50: S4-8.
6. Wollina U., Graefe T., Fuller J. Granulomatous slack skin or granulomatous mycosis fungoides- a case report, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2002, 128: 50-54.
7. Jie L., Hongzhong J., Yuehua L., Heyi Z. *et ál.* Granulomatous slack skin with extracutaneous involvement, *Arch. Dermatol.*, 2005, 141: 1178.
8. Haselen C., Toonstra J., Der Putte S., Dongen J. *et ál.* Granulomatous slack skin. Report of three patients with an update review of the literature, *Dermatology*, 1998, 196: 382-391.
9. Requena L., González-Guerra R., Angulo J., De Vore A. *et ál.* Anetodermic mycosis fungoides: a new clinicopathological variant of mycosis fungoides, *British Journal of Dermatology*, 2008, 158: 157-162.
10. Ikonomou I., Vangstein H., Heim S., Fossa A. *et ál.* Granulomatous slack skin with a translocation t (3;9)(q12;p24), *Am. J. Surg. Pathol.*, 2007, 31:803-806.

DERMATÓLOGOS JÓVENES



PIENSE EN... QUERATOSIS SEBORREICA

RESPUESTAS

» 1



Queratosis actínica (QA)

- En dorso de nariz
- Eritematosa
- Áspera al tacto
- Bordes poco definidos
- Escamas blanquecinas
- Vasos finos y ondulados alrededor de los folículos pilosos

» 2



Queratosis seborreica (QS)

- En cuello
- Eritematosa
- Infiltración leve
- Bordes irregulares
- Escamas adherentes
- Ulceraciones
- Vasos en hebilla en la periferia



» 3



Carcinoma basocelular (CBC)

- En dorso de nariz
- Bordes netos
- Escamas hiperqueratósicas
- Consistencia firme
- Vasos arboriformes
- Puntos grises en periferia