

Actualización en diagnóstico y manejo de micosis fungoide y síndrome de Sézary

Montserrat Molgó¹ Francisco Reyes-Baraona¹

¹Departamento de Dermatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Resumen

Los linfomas cutáneos primarios consisten en una proliferación anormal de linfocitos T o B que muestran tropismo por la piel, sin evidenciarse compromiso extra cutáneo al momento del diagnóstico. Se dividen en linfomas de células T (75%-80%) y linfomas de células B (20%-25%). La micosis fungoide es una neoplasia de estirpe T y constituye el linfoma cutáneo primario más frecuente. Su presentación clínica clásica consiste en 3 etapas: parche, placa y tumor. Sin embargo, tiene múltiples variantes y un amplio diagnóstico diferencial, por lo que para su diagnóstico se requiere una estricta correlación entre la clínica y la histopatología.

El síndrome de Sézary, por su parte, es considerado la variante leucémica de los linfomas cutáneos primarios y forma parte del diagnóstico diferencial de las eritrodermias.

En esta revisión profundizaremos en los principales aspectos de la clínica, histopatología, criterios diagnósticos y tratamiento de la micosis fungoide y el síndrome de Sézary.

Palabras Claves: linfomas cutáneos, micosis fungoide, síndrome de Sézary.

Summary

Primary cutaneous lymphomas represent an abnormal proliferation of T or B-cells with skin-homing ability, with no evidence of extra cutaneous disease at the time of diagnosis. They are divided in T-cell lymphomas (75%-80%) and B-cell lymphomas (20%-25%). Mycosis fungoides (MF) is a T-cell malignancy, being the most common lymphoma. Classic MF presents 3 clinical phases: patch, plaque and tumor stage. However, it has numerous variants and a wide range of differential diagnosis, so that precise clinicopathologic correlation is necessary for make a correct diagnosis.

Sézary syndrome is an aggressive leukemic primary cutaneous T-cell lymphoma variant and it is part of the spectrum of erythroderma.

In this review we will analyze the main aspects about clinical presentation, histopathology, diagnosis and treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome.

Key words: cutaneous lymphomas, mycosis fungoides, Sézary syndrome.

I. Introducción

Los linfomas cutáneos primarios (LCP) consisten en una proliferación anormal de linfocitos T o B que muestran tropismo por la piel, sin evidenciarse compromiso extra cutáneo al momento del diagnóstico.¹ Constituyen el segundo grupo más frecuente de linfoma no Hodgkin extra nodal (después de los gastrointestinales)² y se dividen en LCP de células T (75%-80% de los casos) y LCP de células B (20%-25% de los casos).¹ Existen distintas clasificaciones de los LCP, siendo la más ampliamente utilizada por hematólogos, oncólogos y dermatólogos, la realizada en conjunto por la Organización Mundial de la Salud y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (WHO-EORTC) en el año 2005,¹ que hace la dis-

tinción entre aquellos tipos de LCP indolentes y los tipos más agresivos (Tabla 1).

Recientemente la OMS publicó una actualización de su clasificación de linfomas.³ En la Tabla 2 se compara esta nueva clasificación con la de 2005.

En este artículo nos enfocaremos particularmente en el manejo de la Micosis fungoide (MF) y Síndrome de Sézary (SS).

Epidemiología

En Estados Unidos se ha observado en las últimas décadas un aumento continuo de la incidencia anual de LCCT.⁴ Esto

Correspondencia: Montserrat Molgó

Correo electrónico: mmolgo@vtr.net

Tabla 1. Clasificación de los linfomas cutáneos primarios según WHO-EORTC 2005.¹

Linfomas cutáneos de células T
Comportamiento clínico indolente
Micosis fungoide
Papulosis linfomatoide
Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes
Linfoma de células T subcutáneo tipo paniculitis
Linfoma cutáneo primario de células T pleomórficas pequeñas/medianas CD4+
Comportamiento clínico agresivo
Síndrome de Sézary
Linfoma de células NK/T extranodal, tipo nasal
Linfoma cutáneo primario de células T citotóxicas CD8+ epidermotropo agresivo
Linfoma cutáneo de células T γ/δ
Linfoma cutáneo primario de células T periféricas, no especificado
Linfomas cutáneos de células B
Comportamiento clínico indolente
Linfoma cutáneo primario de células B de zona marginal
Linfoma cutáneo primario centrofolicular
Comportamiento clínico intermedio
Linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes, tipo pierna
Linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes, otros
Neoplasia de precursores hematológicos
Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+

podría ser explicado por cambios en la clasificación de los linfomas cutáneos, por una mayor capacidad diagnóstica (gracias al desarrollo de técnicas como la inmunohistoquímica y el reordenamiento genético) y por un mejor conocimiento de la enfermedad. Al analizar las tasas de incidencia según distintas variables, destaca una mayor incidencia en hombres (relación 1,9:1), en personas de raza negra (1,5:1 en comparación a caucásicos, si bien el número absoluto de caucásicos afectados es más de 6 veces el de personas de raza negra) y en mayores de 70 años, con una incidencia que aumenta progresivamente desde la primera década en adelante.⁴

Dentro de los distintos LCP, la MF es la más frecuente (44% de los casos si se considera solo la variante clásica, ascendiendo a 50% al considerar también al resto de variantes), seguida de

la papulosis linfomatoide (12%), linfoma cutáneo anaplásico de células grandes (8%) y el SS (3%).¹

Etiopatogenia

La etiología de la MF es desconocida. Dentro de las teorías propuestas se encuentran una predisposición genética (por la relación con determinados alelos de HLA clase II en población judía),⁵ una estimulación antigénica crónica que llevaría a una proliferación clonal descontrolada de linfocitos T (dado el aumento en el número de células dendríticas y la mayor expresión de B7/CD28 y CD40/CD40L en lesiones tempranas,⁷⁻⁹ así como la mayor expresión de receptores tipo Toll^{2, 4 y 9} en queratinocitos),¹⁰ infecciones (particularmente por estafilococo aureus, ya que se ha demostrado su colonización en MF eritrodérmica y en síndrome de Sézary;¹¹ a diferencia de algunos linfomas cutáneos agresivos, no se ha logrado demostrar una asociación entre MF y virus de Epstein Barr o HTLV-1^{12,13} e inmunosupresión (por la asociación infrecuente con trasplantes de órganos sólidos¹⁴ y pacientes portadores de VIH).¹⁵

En su patogenia, se postula que el microambiente tumoral jugaría un rol fundamental, el cual estaría dado por linfocitos T citotóxicos y linfocitos T reguladores en etapas tempranas (relacionados a una respuesta anti-tumoral),^{16,17} macrófagos que producirían citoquinas inmunomoduladoras¹⁸ y mastocitos con un posible rol pro-tumorigénico.¹⁹ El tropismo cutáneo de las células T malignas se cree que estaría dado por la mayor expresión en estas células del antígeno linfocitario cutáneo y de los receptores de quimioquinas CCR-4 y CCR-10.²⁰⁻²³

Se ha observado que existiría un cambio en el perfil de expresión de citoquinas conforme la enfermedad progresa. Es de esta forma que en etapas tempranas predominarían las citoquinas propias de la respuesta Th1 (IFN- γ , IL-12, IL-2),²⁴ mientras en etapas tardías prevalecerían las citoquinas IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 de la respuesta Th2 (que se correlacionan con la eosinofilia, eritrodermia, inmunosupresión y susceptibilidad a infecciones bacterianas que se observa en etapas avanzadas de MF y en SS).^{25,26}

Clínica de la MF

La MF, descrita por primera vez en el año 1806 por Alibert, se caracteriza por presentar una progresión lenta y un curso prolongado de años a décadas generalmente indolente, con menos del 10% de los pacientes afectados evolucionando a etapas avanzadas de la enfermedad.¹ El prurito es un síntoma prominente y el compromiso extra cutáneo, en caso de existir, generalmente solo se presenta en etapas tardías.²⁷

Tabla 2. Comparación entre las clasificaciones de linfomas cutáneos primarios según WHO-EORTC 2005¹ y WHO 2016.³ En negrita se destacan los cambios incorporados en la última clasificación.

Clasificación WHO-EORTC 2005	Clasificación WHO 2016
Micosis fungoide	Micosis fungoide
Síndrome de Sézary	Síndrome de Sézary
Leucemia/linfoma de células T del adulto	Leucemia/linfoma de células T del adulto
Trastornos linfoproliferativos primarios cutáneos CD30+	Trastornos linfoproliferativos primarios cutáneos CD30+
Papulosis linfomatoide	Papulosis linfomatoide
Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes	Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes
Linfoma de células T subcutáneo tipo paniculitis	Linfoma de células T subcutáneo tipo paniculitis
Linfoma de células NK/T extranodal, tipo nasal	Linfoma de células NK/T extranodal, tipo nasal
	Trastorno linfoproliferativo tipo Hydroa vacciniforme
Linfoma cutáneo primario de células T periféricas, no especificado	
Linfoma cutáneo primario de células T citotóxicas CD8+ epidermotropo agresivo (provisional)	Linfoma cutáneo primario de células T citotóxicas CD8+ epidermotropo agresivo
Linfoma cutáneo de células T γ/δ (provisional)	Linfoma cutáneo primario de células T γ/δ
Linfoma cutáneo primario de células T pleomórficas pequeñas/medianas CD4+ (provisional)	Trastorno linfoproliferativo cutáneo primario de células T pequeñas/medianas CD4+
	Linfoma cutáneo primario de células T CD8+ acral
Linfoma cutáneo primario de células B de zona marginal	Linfoma extranodal de zona marginal de tejido linfoide asociado a mucosa (linfoma MALT)
Linfoma cutáneo primario centrofolicular	Linfoma cutáneo primario centrofolicular
Linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes, tipo pierna	Linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes, tipo pierna
Linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes, otros	
Linfoma de células B grandes intravascular	Linfoma de células B grandes intravascular
	Úlcera mucocutánea VEB+

En su variante clásica, la MF se divide en 3 etapas (generalmente secuenciales):²⁸

- **Etapas de parche (Figura 1):** se caracteriza por la presencia de lesiones eritematosas de tamaño variable, con descamación fina y en ocasiones puede haber atrofia que da un aspecto “en papel de cigarrillo”. Suelen comprometer glúteos y otras áreas no fotoexpuestas.

- **Etapas de placa (Figura 2):** presenta lesiones bien delimitadas de color rojizo-marrón, infiltradas, con descamación variable, que pueden ser aisladas o confluentes. Pueden aparecer contiguas a parches o en otros sitios del cuerpo. En algunos casos esta etapa puede presentarse de novo (aunque generalmente es una progresión de la etapa de parche).



Figura 1: Micosis fungoide clásica: etapas de parches.



Figura 2: Miosis fungoide clásica: etapa de placas.

- **Etapa de tumor (Figura 3):** a los parches y placas se agregan tumores cutáneos que pueden ser solitarios, localizados o generalizados, con ulceración frecuente. Tienen predilección por cara y pliegues, con raro compromiso de mucosas oral y genital.

Otros síntomas y signos que pueden observarse en MF, particularmente en etapas avanzadas, son: compromiso del estado general, baja de peso, fiebre, insomnio (secundario a prurito), hiperqueratosis, descamación, fisuras en palmas y plantas, alopecia, ectropión, entre otros.²⁸

Cuando aparece compromiso extra cutáneo la sobrevida se afecta negativamente. Los órganos más frecuentemente comprometidos son linfonodos, vísceras (particularmente pulmones, bazo e hígado) y sangre.²⁹ La médula ósea usualmente no se afecta.

Se han descrito más de 30 variantes clínico-patológicas de MF (Tabla 3).²⁸ Profundizaremos solo en las más frecuentes:

- **MF foliculotrópica (Figura 4):** presenta pápulas foliculares agrupadas ubicadas generalmente en cabeza (es frecuente compromiso de cejas) o cuello. También puede presentarse como lesiones acneiformes, placas induradas, tumores o alopecia. Es habitual el prurito intenso y la sobreinfección bacteriana. A la histopatología destaca foliculotropismo de los linfocitos neoplásicos, con destrucción folicular asociado o no a degeneración mucinosa.^{28,30,31} Tiene un curso más agresivo y peor pronóstico.³²

- **Reticulosis pagetoide:** se caracteriza por placas o parches solitarios, de aspecto psoriasiforme o hiperqueratósico, ubicadas generalmente en zona distal de extremidades. Tiene un curso indolente, de lenta evolución.³³



Figura 3: Miosis fungoide clásica: etapa de tumor.



Figura 4: Miosis fungoide foliculotrópica.

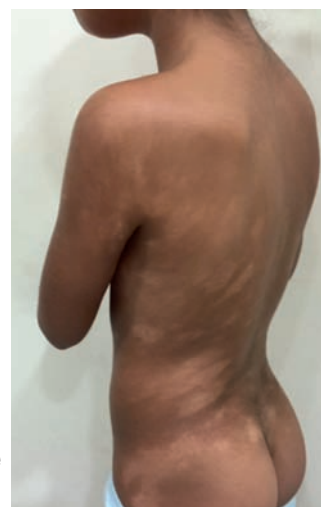


Figura 5: Miosis fungoide hipopigmentada.

Tabla 3. Algunas variantes clínico-patológicas de micosis fungoide (adaptado de Cerroni et al).²⁸

MF clásica
MF foliculotrópica
Reticulosis pagetoide (tipo Woringer-Kolopp)
Piel laxa granulomatosa
MF granulomatosa
MF eritodérmica
MF hipopigmentada
MF hiperpigmentada
MF con transformación a células grandes
MF poiquilodérmica
MF siringotrópica
MF palmo-plantar
MF unilesional
MF ampollar
MF pustular
MF hiperqueratósica / verrucosa
MF ictiosiforme
MF dishidrotica
MF papular
MF tipo púrpura pigmentada
MF tipo PLEVA

- **Piel laxa granulomatosa:** se presenta con áreas circunscritas de piel laxa, frecuentemente en axilas y/o pliegues inguinales. Tiene un curso indolente, de lenta evolución.³⁴

- **MF eritodérmica:** puede presentarse de novo o como progresión de las distintas etapas de la MF clásica. Eritema rojo brillante y descamación que compromete más del 80%-90% de la superficie corporal total, con prurito intenso y frecuentemente asociado a hiperqueratosis palmoplantar severa. A diferencia del síndrome de Sézary, no presenta adenopatías generalizadas ni células de Sézary circulantes.²⁸

- **MF hipopigmentada (Figura 5):** se distingue por presentar exclusivamente parches o placas hipopigmentadas (ya que la MF clásica y otras variantes también pueden presentarlos en concomitancia a sus lesiones características) en zonas no fotoexpuestas (tronco y glúteos). Más prevalente en personas de piel oscura, también se presenta con frecuencia en latinoamericanos.^{35,36} Es la variante más frecuente en niños y adolescentes.³⁷ La histopatología es similar a la variante clásica, difiriendo en la inmunohistoquímica (en la cuál por lo general hay un

predominio de linfocitos CD8+ por sobre CD4+, aunque también se observan MF hipopigmentadas que presentan CD4+ en mayor proporción que CD8+).³⁸ El diagnóstico diferencial incluye pitiriasis alba y vitíligo. Se considera una variante de buen pronóstico, con respuesta a tratamiento más rápida que en MF clásica; sin embargo, las recurrencias son frecuentes.³⁹

Diagnóstico diferencial de la MF

La MF es considerada por muchos autores, al igual que la sífilis, como la gran imitadora en dermatología, por lo que el espectro del diagnóstico diferencial es muy amplio y considera patologías: eccematosas (dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica), escamosas (psoriasis, pitiriasis liquenoide, poroqueratosis, pitiriasis rubra pilaris, tiña corporis), autoinmunes (lupus cutáneo), tumorales (papulosis linfomatoide y otros tipos de linfomas cutáneos tanto primarios como secundarios), ampollares (pénfigo vulgar), con alteraciones pigmentarias (pitiriasis alba, pitiriasis versicolor, vitíligo, lepra, eritema discrómico perstans), entre muchas otras.⁴⁰

Asociaciones de la MF

Las principales asociaciones de MF son con otras neoplasias. Dentro de éstas, las más frecuentes son las linfoproliferativas: se ha descrito que los pacientes con MF tienen un riesgo aumentado de desarrollar un segundo linfoma, especialmente papulosis linfomatoide y linfoma de Hodgkin. También se ha descrito asociación con linfoma cutáneo anaplásico de células grandes, otros linfomas no Hodgkin de células B o T y otras neoplasias hematológicas no linfomas.⁴¹

Otras neoplasias que se han reportado son de tracto digestivo (colorrectal), tracto respiratorio, tracto urinario (vejiga, riñón) y melanoma, entre otras.⁴¹

Estas neoplasias pueden preceder, ser concomitantes o posteriores al diagnóstico de MF.²⁸ En raras ocasiones pueden presentarse incluso en forma de tumores de colisión.⁴²

Histopatología de la MF

Aunque se han propuesto criterios histopatológicos precisos para el diagnóstico de MF temprana,⁴³ en la mayoría de los casos el diagnóstico definitivo solo se logra con una cuidadosa correlación clínico-patológica.

En la MF clásica el infiltrado neoplásico está compuesto de linfocitos atípicos pequeños a medianos con núcleos cerebriformes hiper cromáticos rodeados de un citoplasma claro. En

los parches y placas el infiltrado se dispone en banda en la dermis papilar, pudiendo extenderse a la unión dermoepidérmica y a la epidermis (epidermotropismo) ya sea como células aisladas o como grupo de linfocitos atípicos (microabscesos de Pautrier). Si bien se considera a los microabscesos de Pautrier como patognomónicos de MF, se observan solo en un 25% de los casos.⁴⁴ En los tumores el infiltrado neoplásico en dermis es más profundo, extendiéndose en ocasiones a tejido subcutáneo, y el epidermotropismo se encuentra disminuido o ausente. En el caso de tumores planos destacan infiltrados neoplásicos densos en dermis superficial y media.²⁸

Cabe destacar la importancia de un hallazgo histopatológico por su implicancia en un peor pronóstico: la transformación a células grandes. Se diagnostica cuando hay células grandes excediendo el 25% del infiltrado o células grandes formando nódulos microscópicos. Estas células pueden o no expresar CD30 (sin un claro significado pronóstico). Se presenta generalmente en etapas tardías (mayoría de los casos en etapa de tumor).⁴⁵

Inmunohistoquímica de la MF

El estudio inmunohistoquímico es una herramienta crucial para caracterizar el infiltrado neoplásico y así ayudar en el diagnóstico de MF. Los linfocitos atípicos de la MF clásica se caracterizan por ser CD3+ (marcador de linfocito T), CD4+ (marcador de linfocitos T helper), CD8- y CD45RO+ (marcador de linfocitos T de memoria maduros).⁴⁶ También puede presentar otros marcadores de células T (CD2, CD5 y CD7) que conforme avanza la enfermedad pueden ir perdiendo su expresión;⁴⁷ particularmente la pérdida de CD7 se considera un hallazgo sensible y específico de MF.⁴⁸

A veces puede encontrarse un predominio de células CD8+ por sobre las CD4+, algo particularmente característico en la MF hipopigmentada.³⁸

En algunas lesiones de placa y tumores (como en ciertos casos de transformación a células grandes) los linfocitos T neoplásicos pueden expresar el marcador CD30.²⁸

Los marcadores citotóxicos (como TIA-1, granzima B y perforina) son característicamente negativos en MF, aunque pueden expresarse en algunos casos de enfermedad avanzada.⁴⁹

Genética molecular de la MF

La detección de clonalidad mediante el estudio del reordenamiento del gen TCR es una herramienta diagnóstica muy útil, ya que la demostración de clones idénticos en 2 o más sitios

diferentes en piel puede ayudar a diferenciar la MF de imitadores clínicos (sensibilidad de ~83% y especificidad de ~96%).⁵⁰ Su principal valor diagnóstico se encuentra en las etapas de placa y tumor, ya que la monoclonalidad en etapa de parche se encuentra solo en el 50% a 60% de los casos.⁵¹

Pese a lo descrito, debe tenerse presente que algunas dermatosis inflamatorias benignas pueden presentar un patrón monoclonal mientras que algunas MF pueden mostrar uno policlonal.²⁸

Síndrome de Sézary

El SS constituye una forma rara (~3%) de linfoma cutáneo primario que aparece, por lo general, en pacientes mayores de 60 años, con predominio en el sexo masculino.¹ Es considerado una variante leucémica de los linfomas cutáneos T (uno de sus criterios diagnósticos es la presencia de al menos 1.000 células de Sézary circulantes por mm³), aunque el compromiso de médula ósea es raro en etapas iniciales.⁵² Es una entidad distinta de la MF, apareciendo generalmente de novo (en algunos casos raros puede ser precedido por una MF donde se recomienda llamarlo "SS precedido por MF" para diferenciarlo del SS clásico).⁵³

Se caracteriza por una tríada clásica de eritrodermia pruriginosa (Figura 6), adenopatías generalizadas y linfocitos T malignos (células de Sézary) en piel, ganglios y sangre periférica.⁵⁴ Además pueden presentar ectropión, alopecia, distrofia ungueal, queratodermia palmo-plantar y fascies leonina en las etapas más avanzadas.⁵⁵

La histopatología puede ser indistinguible de una MF, con un patrón espongiótico psoriasisiforme con infiltrado en banda de



Figura 6: Eritrodermia en un paciente con síndrome de Sézary.

densidad variable de linfocitos cerebriformes de tamaño pequeño-mediano (células de Sézary).⁵⁶ El epidermotropismo es menos marcado que en MF y se pueden observar microabscesos de Pautrier.⁵⁷

El diagnóstico diferencial del SS incluye otras causas de eritrodermia como MF eritrodérmica, psoriasis eritrodérmica, dermatitis de contacto, reacciones adversas a medicamentos, reticuloide actínico, pitiriasis rubra pilaris y sarna noruega, entre otras.⁵⁸

En la evolución de estos pacientes es frecuente observar infecciones y una mayor frecuencia de segundas neoplasias, ya sea cutáneas o sistémicas.²⁸

Diagnóstico de MF/SS

Para realizar el diagnóstico de MF/SS deben considerarse todos los aspectos previamente descritos (anamnesis, examen físico, histopatología, inmunohistoquímica y genética molecular) y realizar una estricta correlación clinicopatológica.

Ante la sospecha de MF/SS es esencial realizar biopsia de lesiones cutáneas de 2 o más sitios distintos, tomando al menos 4 muestras, para su revisión histopatológica por parte de un dermatopatólogo con experiencia en linfomas cutáneos. Según la evaluación del patólogo se solicitarán estudios auxiliares como inmunohistoquímica y análisis de reordenamiento del gen TCR. Ante casos dudosos (para el patólogo o por la falta de correlación clínico-patológica) lo recomendable es repetir nuevas biopsias de múltiples lesiones.⁵⁹

Cuando la biopsia cutánea no es concluyente, puede ser útil la evaluación de sangre periférica en busca de células de Sézary (citometría de flujo, análisis de reordenamiento del gen TCR, preparación de células de Sézary) en casos de eritrodermia o la biopsia de ganglios sospechosos.⁵⁹

Por último, no debe olvidarse la evaluación de serología o PCR para el retrovirus HTLV-1 en población de alto riesgo (o si encontramos linfocitos CD25+ a la inmunohistoquímica).

Etapificación de MF/SS

Como parte del estudio de etapificación de todo paciente con MF/SS se considera esencial:⁵⁹

- **Examen físico completo:** especial énfasis en el tipo de lesiones, porcentaje de superficie corporal total (SCT) comprometida y la búsqueda dirigida de adenopatías, organomegalias y masas.

- **Hemograma con determinación de células de Sézary.**

- **Citometría de flujo para células de Sézary:** opcional en los casos con compromiso cutáneo menor al 10% de SCT.

- **Análisis de reordenamiento del gen TCR en linfocitos de sangre periférica:** en caso de sospecha de compromiso sanguíneo.

- **Panel metabólico.**

- **LDH.**

- **Tomografía axial computarizada (TAC) con contraste de tórax, abdomen y pelvis o PET-CT:** cuando hay compromiso cutáneo mayor al 10% de SCT, adenopatías palpables, exámenes de laboratorio anormales, transformación a células grandes o MF foliculotrópica.

En algunos casos seleccionados pueden ser de utilidad la biopsia de médula ósea, biopsia de adenopatías u otros sitios extracutáneos sospechosos y el TAC de cuello.⁵⁹

Teniendo en cuenta todos estos antecedentes, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sugiere la etapificación de la MF/SS considerando la clasificación TNMB propuesta por la Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos (ISCL) y por la EORTC (Tablas 4 y 5).⁶⁰

Tratamiento de MF/SS

El manejo actual de los linfomas cutáneos está basado principalmente en consensos, siendo el de la NCCN el más ampliamente utilizado.⁵⁹ Debido a la falta de ensayos clínicos, estos entregan recomendaciones emanadas principalmente a partir de estudios de cohorte y opiniones de expertos. Se recalca la importancia de un manejo multidisciplinario, que considera dermatólogos, hema-to-oncólogos y radioterapeutas.⁶¹

Los objetivos del tratamiento de la MF o síndrome de Sézary son alcanzar y mantener la remisión, reducir la morbilidad y prevenir la progresión. Sin embargo, dado la naturaleza recurrente de la enfermedad, las respuestas suelen ser de corta duración, con recaídas frecuentes.⁶²

A la hora de elegir un esquema terapéutico es importante evaluar los beneficios y riesgos que conllevan, ya que no hay estudios que demuestren mayor sobrevida asociado a un tratamiento en particular y la principal causa de muerte de estos pacientes son las infecciones, las que pudiesen verse favorecidas por la toxicidad de algunas terapias. A su vez, no deben olvidarse las terapias de soporte tales como el manejo del prurito, control de infecciones, uso de emolientes, entre otros.⁶²

Tabla 4. Clasificación TNMB de Micosis Fungoide y Síndrome de Sézary.^{59,60}

T (Piel)		N (Linfonodos: LN)	
T1	Parches, pápulas y/o placas limitadas (<10% SCT)	N0	Sin LN clínicamente anormales; no se requiere biopsia
T2	Parches, pápulas y/o placas generalizadas (≥10% SCT)	N1	LN clínicamente anormales; histopatología Dutch grado 1 o NCI LN0-2
T2a	Solo parches	N2	LN clínicamente anormales; histopatología Dutch grado 2 o NCI LN3
T2b	Placas +/- parches	N3	LN clínicamente anormales; histopatología Dutch grado 3-4 o NCI LN4
T3	1 o más tumores (≥1 cm de diámetro)	NX	LN clínicamente anormales; sin confirmación histológica
T4	Eritrodermia (≥80% SCT)		
M (Visceras)		B (Sangre)	
M0	Sin compromiso visceral	B0	Sin compromiso hematológico significativo: ≤ 5% de linfocitos atípicos (Sézary) en sangre periférica
M1	Compromiso visceral, con confirmación patológica	B1	Carga tumoral baja: >5% de linfocitos atípicos (Sézary) en sangre periférica pero no cumple los criterios de B2
MX	Compromiso visceral, sin confirmación patológica	B2	Carga tumoral alta: ≥1000/mcL células de Sézary o CD4/CD8 ≥10 o ≥40% CD4 ⁺ /CD7 ⁻ o ≥30% CD4 ⁺ /CD26 ⁻

Tabla 5. Etapificación de Micosis Fungoide y Síndrome de Sézary según clasificación TNMB.^{59,60}

	T	N	M	B
I A	1	0	0	0,1
I B	2	0	0	0,1
II A	1-2	1,2	0	0,1
II B	3	0-2	0	0,1
III A	4	0-2	0	0
III B	4	0-2	0	1
IV A₁	1-4	0-2	0	2
IV A₂	1-4	3	0	0-2
IV B	1-4	0-3	1	0-2

Previo a indicar un tratamiento debemos considerar en primer lugar la etapa clínica de la enfermedad, ya que pacientes con etapas tempranas probablemente requerirán terapias tópicas, mientras aquellos en etapas más avanzadas se beneficiarán de tratamientos sistémicos. También es importante considerar determinados factores pronósticos específicos tales como la transformación a células grandes (requerirá terapias más agresivas) o el compromiso foliculotrópico (refractario a tratamientos tópicos

por la profundidad y grosor del infiltrado). Además hay que tener en cuenta la edad, comorbilidades, severidad de los síntomas y disponibilidad de terapias según recursos del centro y/o del paciente.^{59,62,63}

Las guías de la NCCN clasifica las distintas opciones terapéuticas en 3 grandes grupos: terapias con efecto cutáneo directo, terapias sistémicas y terapias combinadas.^{59,64}

Terapias con efecto cutáneo directo:

- **Corticoesteroides tópicos:** actúan mediante la inducción de apoptosis, interfiriendo con la adhesión de linfocitos al endotelio y disminuyendo la producción de factores de transcripción como NF-kB y AP1.⁶⁴ Con el uso de corticoesteroides clase I a III se ha observado una respuesta completa en 25% a 63% de pacientes en etapas tempranas, aunque no es sostenida.⁶⁵

- **Mostaza nitrogenada tópica (mecloretamina):** altera las interacciones entre queratinocitos, células de Langerhans y linfocitos T.⁶⁶ A concentraciones del 0,01% a 0,02% en solución acuosa o ungüento se ha obtenido respuesta completa en hasta 72% de pacientes en etapas tempranas, con remisiones prolongadas solo ocasionalmente.⁶⁷ Principales efectos secundarios son ardor, prurito y dermatitis de contacto (tanto irritativa como alérgica).⁶⁸

- **Carmustina (BCNU):** logra respuestas completas similares a

mecloretamina. Sus principales efectos secundarios son la aparición de telangiectasias y la mielosupresión.⁶⁹ Cabe destacar que en las últimas guías de la NCCN se eliminó la carmustina como terapia recomendada.

- **Retinoides tópicos:** el bexaroteno es un retinoide (activa el receptor retinoide X o RXR)⁷⁰ cuyo mecanismo de acción tópico se desconoce. Su uso en formulación al 1% en gel por 2 a 4 veces al día en etapas tempranas ha mostrado una respuesta global de 63% y una respuesta completa de 21% a las 20 semanas de tratamiento.⁷¹ El tazaroteno es un retinoide de tercera generación (interactúa con el receptor de ácido retinoico o RAR) que en formulación al 0,1% en gel ha logrado una respuesta global de 58% en MF tempranas.⁷²

- **Imiquimod:** su efecto estaría mediado por la producción de IFN- α . El esquema de tratamiento propuesto es a una concentración del 5% 3 veces por semana por varios meses. Existe escasa evidencia en la literatura que apoye su uso, sin seguimientos a largo plazo.⁷³

- **Fototerapia:** el uso de 8-metoxipsoraleno oral + fototerapia UVA (PUVA) actúa mediante la inducción de apoptosis de células tumorales y daño al DNA.⁷⁴ Se realizan 3 sesiones semanales hasta obtener respuesta completa y luego se disminuye la frecuencia gradualmente hasta llegar a 1 sesión cada 4 a 6 semanas para mantener la remisión. Se ha reportado respuesta completa en 71% de MF tempranas con remisiones prolongadas.⁷⁵⁻⁷⁷

La fototerapia UVB de banda angosta (nbUVB) actúa suprimiendo la función y proliferación de linfocitos T neoplásicos.⁷⁸ Se ha observado respuesta completa en el 54% a 91% de las MF tempranas.⁷⁹⁻⁸¹ Es especialmente útil en el tratamiento de MF hipopigmentada.⁸²

- **Radioterapia:** el baño de electrones (total skin electron beam therapy - TSEBT) entrega radiación ionizante a toda la superficie corporal, disminuyendo así la carga tumoral. Alcanza una penetración más profunda que la fototerapia y se reserva para casos rápidamente progresivos, refractarios, recaídas, compromiso extenso y etapa tumoral.⁸³ Respuesta completa en el 47% a 75% de los casos, generalmente no sostenida.⁸⁴ Su toxicidad es dosis-dependiente pudiendo dar lugar a eritema, xerosis, descamación, alopecia, distrofia ungüeal, anhidrosis y atrofia cutánea.^{85,86}

La radioterapia localizada es útil en el tratamiento de tumores solitarios o localizados y en lesiones crónicas ulceradas, observándose respuesta completa en más del 90% de los casos.⁸⁷

Terapias sistémicas:

- **Retinoides sistémicos:** el bexaroteno mediante su unión a RXR afecta la diferenciación celular e induce apoptosis.⁸⁸ Además disminuye la expresión de CCR4 y E-selectina, con lo que reduce el

tráfico de células malignas a la piel.⁸⁹ La dosis recomendada es de 300 mg/m² alcanzando una respuesta global de 45% en MF avanzadas, con duración de 7 a 9 meses.^{90,91} Dentro de sus principales efectos secundarios se encuentran la hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hipotiroidismo central, por lo que deben controlarse perfil lipídico y pruebas tiroideas de forma rutinaria.⁹²

- **Interferones:** el interferón- α actúa potenciando la respuesta Th1.⁹³ Alcanza respuestas globales del 29% al 80%, con remisión completa en el 4% a 41% de los casos (mejor en etapas tempranas).^{93,94} Dentro de los efectos secundarios se encuentran cefalea, síntomas tipo influenza, compromiso del estado general, baja de peso, depresión y neuropatía periférica.⁹³

El interferón- γ se reserva para casos refractarios.⁹⁵

- **Inhibidores de histonas deacetilasas:** se postula que restaurarían la expresión de genes supresores de tumores o reguladores del ciclo celular. El vorinostat se administra vía oral mientras la romidepsina es de uso endovenoso.⁶⁴

- **Antifolatos:** metotrexato (vía oral a dosis bajas; intramuscular o endovenoso a dosis altas) y pralatrexato (endovenoso). A mayores dosis se alcanzan respuestas globales más altas aunque con mayor toxicidad.^{96,97} Sus principales efectos secundarios son gastrointestinales (náuseas, vómitos), hematológicos (mielosupresión) y toxicidad hepática.^{96,97}

- **Quimioterapéuticos:** gemcitabina, doxorrubicina liposomal, clorambucilo, pentostatina, etopósido, ciclofosfamida y temozolomida. Gemcitabina y doxorrubicina liposomal son efectivas como monoterapia.⁹⁸⁻¹⁰⁰

- **Brentuximab vedotin:** conjugado de un anticuerpo anti-CD30 quimérico y monometil auristatina e (MMAE, inhibidor de la polimerización de microtúbulos).¹⁰¹ Estudios fase II han demostrado respuestas globales del 54% al 70% en MF y SS.^{102,103} Mientras un estudio sugiere una correlación positiva entre respuesta y la expresión de CD30, otro postula que la respuesta es independiente de la expresión del marcador.^{102,103}

- **Alemtuzumab:** anticuerpo monoclonal humanizado contra CD52 (presente en la superficie de células inmunes). Produce depleción de linfocitos mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y activación del complemento.^{104,105} Es útil en el tratamiento de MF eritrodérmica y SS.^{106,107} Puede presentar reacciones a la infusión e inmunosupresión prolongada.¹⁰⁸

- **Trasplante de precursores hematopoyéticos:** cuando es alogénico obtiene remisiones más prolongadas que cuando es autólogo (debido al efecto injerto contra linfoma).^{109,110}

- **Fotoféresis extracorpórea:** técnica que utiliza un equipo que extrae sangre del paciente, separa los glóbulos blancos mediante centrifugación, los trata con psoraleno y los expone a UVA, y fi-

nalmente devuelve al paciente los glóbulos blancos fotoactivados. Mediante este proceso induciría apoptosis de linfocitos T malignos, liberándose antígenos tumorales que activarían una respuesta anti-tumoral.¹¹¹ Se realiza 1 ciclo (de 2 días de duración) cada 2 semanas por 3 meses, luego cada 3 a 4 semanas. Se debe mantener por al menos 6 meses para evaluar respuesta. En caso de ser efectiva, no debe suspenderse antes de 2 años. Se considera terapia de primera línea en etapas avanzadas y tendría un potencial beneficio en etapas tempranas.¹¹²

Terapias combinadas: muchas veces la combinación de terapias con efecto cutáneo directo con terapias sistémicas, o de 2 terapias sistémicas, es una estrategia útil en recaídas, casos refractarios, enfermedad extracutánea o para potenciar las respuestas individuales de cada una.⁵⁹

- **Terapia con efecto cutáneo directo + terapia sistémica:** se puede combinar fototerapia con retinoide sistémico, interferón o fotoféresis extracorpórea. Otra alternativa es combinar baño de electrones con fotoféresis extacorpórea.⁵⁹

- **Terapia sistémica + terapia sistémica:** puede utilizarse un retinoide sistémico junto con interferón o combinar fotoféresis extracorpórea con retinoide sistémico, interferón o con ambos.⁵⁹

Teniendo en cuenta estas distintas opciones terapéuticas, las guías NCCN planean esquemas de tratamiento a seguir según la etapa de la enfermedad.⁵⁹ En la Tabla 6 resumimos los lineamientos principales.

Pronóstico

Aproximadamente el 70% de los pacientes con MF son diagnosticados en etapas tempranas (IA, IB y II).¹¹³ La sobrevida a 5 años de pacientes con MF etapa IA es de 96% (similar a la población control), la cual disminuye progresivamente a medida que avanza la etapa clínica, siendo de aproximadamente un 27% en etapa IV.¹¹⁴

Dentro de los factores que predicen progresión y menor sobrevida se encuentran: etapa clínica avanzada, compromiso cutáneo extenso (T de la clasificación TNMB), LDH elevada, foliculotropismo, transformación a células grandes, compromiso extra cutáneo, edad avanzada, sexo masculino, niveles elevados de β -2-microglobulina y conteo de células de Sézary elevados.¹¹³⁻¹¹⁸ De todos estos, el grado de compromiso cutáneo, los niveles de LDH, el foliculotropismo y el conteo de células de Sézary son factores pronósticos independientes.

Tabla 6. Resumen de los esquemas terapéuticos propuestos por la NCCN para Micosis Fungoide y Síndrome de Sézary según etapa de la enfermedad.⁵⁹

Etapa	Tratamiento primario	Tratamiento enfermedad refractaria
IA (compromiso <10% SCT)	<ul style="list-style-type: none"> Terapias cutáneas localizadas (CS tópicos, QT tópica, RT local, retinoides tópicos, fototerapia, imiquimod) 	<ul style="list-style-type: none"> Terapias sistémicas +/- terapias cutáneas o TSEBT
IB (compromiso \geq 10% SCT) IIA	<ul style="list-style-type: none"> Terapias cutáneas generalizadas (CS tópicos, QT tópica, fototerapia, TSEBT) 	<ul style="list-style-type: none"> Terapias sistémicas (retinoides orales, IFN, inhibidores de histonas deacetilasas, fotoféresis extracorpórea, metotrexato dosis bajas) o Terapias combinadas
IIIB (tumor) ** MF foliculotrópica ** MF transformada	<ul style="list-style-type: none"> <u>Si compromiso limitado:</u> RT localizada o terapias sistémicas +/- terapias cutáneas <u>Si compromiso generalizado:</u> TSEBT o terapias sistémicas o terapias combinadas 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Si compromiso limitado:</u> manejar como compromiso generalizado <u>Si compromiso generalizado:</u> QT combinadas, TPH, ensayos clínicos
III	<ul style="list-style-type: none"> <u>Sin compromiso sanguíneo (IIIA):</u> terapias cutáneas generalizadas (fototerapia, TSEBT) <u>Con compromiso sanguíneo (IIIB):</u> terapias sistémicas (retinoides orales, IFN, inhibidores de histonas deacetilasas, fotoféresis extracorpórea, metotrexato dosis bajas) 	<ul style="list-style-type: none"> Terapias combinadas o ensayos clínicos u otras terapias sistémicas (doxorubicina liposomal, gemcitabina, pralatrexato, brentuximab vedotin, otras QT) o alentuzumab o TPH
IV	<ul style="list-style-type: none"> <u>Síndrome de Sézary:</u> terapias sistémicas (retinoides orales, IFN, inhibidores de histonas deacetilasas, fotoféresis extracorpórea, metotrexato dosis bajas) o terapias combinadas <u>No síndrome de Sézary o compromiso visceral:</u> otras terapias sistémicas (doxorubicina liposomal, gemcitabina, pralatrexato, brentuximab vedotin, otras QT) o QT combinadas 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Síndrome de Sézary:</u> otras terapias sistémicas (doxorubicina liposomal, gemcitabina, pralatrexato, brentuximab vedotin, otras QT) o alentuzumab o ensayos clínicos <u>No síndrome de Sézary o compromiso visceral:</u> ensayos clínicos

Conceptos claves

■ **La micosis fungoide** es el linfoma cutáneo primario más frecuente y su variante clásica consta de 3 etapas clínicas: parche, placa y tumor. Sin embargo, tiene múltiples variantes, por lo que su diagnóstico diferencial es muy amplio.

■ **El síndrome de Sézary** es considerado la variante leucémica de los linfomas cutáneos T. Se caracteriza por la tríada de eritrodermia pruriginosa, adenopatías generalizadas y células de Sézary circulantes.

■ **El diagnóstico de MF/SS** requiere de una estricta correlación entre clínica, histopatología, inmunohistoquímica y, según lo amerite el caso, estudios adicionales (genética molecular, citometría de flujo, entre otros).

■ **El tratamiento de MF/SS** se basa en guías clínicas que consideran la etapa de la enfermedad y otros factores pronósticos (foliculotropismo, transformación a células grandes). Se divide en terapias con efecto cutáneo directo, terapias sistémicas y terapias combinadas.

Referencias bibliográficas

- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-3785.
- Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1240-1251.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
- Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol*. 2007;143(7):854-9.
- Hodak E, Klein T, Gabay B, Ben-Amitai D, Bergman R, Gdalevich M et al. Familial mycosis fungoides: report of 6 kindreds and a study of the HLA system. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(3 Pt 1):393-402.
- Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1978-88.
- Pigozzi B, Bordignon M, Belloni Fortina A, Michelotto G, Alaibac M. Expression of the CD1a molecule in B- and T-lymphoproliferative skin conditions. *Oncol Rep*. 2006 Feb;15(2):347-51.
- Nickoloff BJ, Nestle FO, Zheng XG, Turka LA. T lymphocytes in skin lesions of psoriasis and mycosis fungoides express B7-1: a ligand for CD28. *Blood*. 1994;83(9):2580-6.
- Storz M, Zepter K, Kamarashev J, Dummer R, Burg G, Häffner AC. Coexpression of CD40 and CD40 ligand in cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Cancer Res*. 2001;61(2):452-4.
- Jarrousse V, Quereux G, Marques-Briand S, Knol AC, Khammari A, Dreno B. Toll-like receptors 2, 4 and 9 expression in cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome). *Eur J Dermatol*. 2006;16(6):636-41.
- Talpur R, Bassett R, Duvic M. Prevalence and treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol*. 2008;159(1):105-12.
- Wood GS, Schaffer JM, Boni R, Dummer R, Burg G, Takeshita M et al. No evidence of HTLV-I proviral integration in lymphoproliferative disorders associated with cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Pathol*. 1997;150(2):667-73.
- Benedetto J, Molgó M, González S. Búsqueda del ADN del virus HTLV-1 en biopsias de pacientes con linfoma cutáneo de células T. *Rev Med Chil*. 2014;142(3):314-22.
- Rodríguez-Gil Y, Palencia SI, López-Ríos F, Ortiz PL, Rodríguez-Peralto JL. Mycosis fungoides after solid-organ transplantation: report of 2 new cases. *Am J Dermatopathol*. 2008;30(2):150-5.
- Burns MK, Cooper KD. Cutaneous T-cell lymphoma associated with HIV infection. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(3):394-9.
- Goteri G, Filosa A, Mannello B, Stramazottti D, Rupoli S, Leoni P et al. Density of neoplastic lymphoid infiltrate, CD8+ T cells, and CD1a+ dendritic cells in mycosis fungoides. *J Clin Pathol*. 2003;56(6):453-8.
- Gjerdrum LM, Woetmann A, Odum N, Burton CM, Rossen K, Skovgaard GL et al. FOXP3+ regulatory T cells in cutaneous T-cell lymphomas: association with disease stage and survival. *Leukemia*. 2007;21(12):2512-8.
- Miyagaki T, Sugaya M, Suga H, Ohmatsu H, Fujita H, Asano Y et al. Increased CCL18 expression in patients with cutaneous T-cell lymphoma: association with disease severity and prognosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(1):e60-7.
- Rabenhorst A, Schlaak M, Heukamp LC, Förster A, Theurich S, von Bergwelt-Baildon M et al. Mast cells play a protumorigenic role in primary cutaneous lymphoma. *Blood*. 2012;120(10):2042-54.
- Reiss Y, Proudfoot AE, Power CA, Campbell JJ, Butcher EC. CC chemokine receptor (CCR)4 and the CCR10 ligand cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) in lymphocyte trafficking to inflamed skin. *J Exp Med*. 2001;194(10):1541-7.
- Ferenczi K, Fuhlbrigge RC, Pinkus J, Pinkus GS, Kupper TS. Increased CCR4 expression in cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol*. 2002;119(6):1405-10.
- Yagi H, Seo N, Ohshima A, Itoh T, Itoh N, Horibe T et al. Chemokine receptor expression in cutaneous T cell and NK/T-cell lymphomas: immunohistochemical staining and in vitro chemotactic assay. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(9):1111-9.
- Yamaguchi T, Ohshima K, Tsuchiya T, Suehiji H, Karube K, Nakayama J et al. The comparison of expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA), and Th1- and Th2-associated antigens in mycosis fungoides and cutaneous lesions of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Eur J Dermatol*. 2003;13(6):553-9.
- Saed G, Fivenson DP, Naidu Y, Nickoloff BJ. Mycosis fungoides exhibits a Th1-type cell-mediated cytokine profile whereas Sezary syndrome expresses a Th2-type profile. *J Invest Dermatol*. 1994;103(1):29-33.
- Sigurdsson V, Toonstra J, Bihari IC, Bruijnzeel-Koomen CA, van Vloten WA, Thepen T. Interleukin 4 and interferon-gamma expression of the dermal infiltrate in patients with erythroderma and mycosis fungoides. An immunohistochemical study. *J Cutan Pathol*. 2000;27(9):429-35.

26. Chong BF, Wilson AJ, Gibson HM, Hafner MS, Luo Y, Hedgcock CJ et al. Immune function abnormalities in peripheral blood mononuclear cell cytokine expression differentiates stages of cutaneous T-cell lymphoma/mycosis fungoides. *Clin Cancer Res*. 2008;14(3):646-53.
27. de Coninck EC, Kim YH, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and outcome of patients with extracutaneous mycosis fungoides. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):779-84.
28. Cerroni L, Gatter K, Kerl H. *Skin lymphoma: the illustrated guide*. 3rd ed. Wiley-Blackwell: Chichester; 2009.
29. de Coninck EC, Kim YH, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and outcome of patients with extracutaneous mycosis fungoides. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):779-84.
30. Cerroni L, Fink-Puches R, Bäck B, Kerl H. Follicular mucinosis: a critical reappraisal of clinicopathologic features and association with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Arch Dermatol* 2002;138:182–89.
31. Gerami P, Guitart J. The spectrum of histopathologic and immunohistochemical findings in folliculotropic mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1430–38.
32. Gerami P, Rosen S, Kuzel T, Boone SL, Guitart J. Folliculotropic mycosis fungoides. An aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2008;144:738–746.
33. Scarabello A, Fantini F, Giannetti A, Cerroni L. Localized pagetoid reticulosis (Woringer–Kolopp disease). *Br J Dermatol* 2002;147:806.
34. Balus L, Manente L, Remotti D, Grammatico P, Bellocchi M. Granulomatous slack skin: report of a case and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 1996;18:199–206.
35. Ardigó M, Borroni G, Muscardin L, Kerl H, Cerroni L. Hypopigmented mycosis fungoides in Caucasian patients: a clinicopathologic study of 7 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:264–270.
36. Furlan FC, de Paula Pereira BA, da Silva LF, Sanches JA. Loss of melanocytes in hypopigmented mycosis fungoides: a study of 18 patients. *J Cutan Pathol*. 2014;41(2):101-7.
37. Pope E, Weitzman S, Ngan B, Walsh S, Morel K, Williams J et al. Mycosis fungoides in the pediatric population: report from an international Childhood Registry of Cutaneous Lymphoma. *J Cutan Med Surg*. 2010;14(1):1-6.
38. El Shabrawi-Caelen L, Cerroni L, Medeiros LJ, McCalmont TH. Hypopigmented mycosis fungoides: frequent expression of a CD8 T-cell phenotype. *Am J Surg Pathol* 2002;26:450–457.
39. Werner B, Brown S, Ackerman AB. "Hypopigmented mycosis fungoides" is not always mycosis fungoides!. *Am J Dermatopathol*. 2005;27(1):56-67.
40. Nashan D, Faulhaber D, Ständer S, Luger TA, Stadler R. Mycosis fungoides: a dermatological masquerader. *Br J Dermatol*. 2007;156(1):1-10.
41. Huang KP, Weinstock MA, Clarke CA, McMillan A, Hoppe RT, Kim YH. Second lymphomas and other malignant neoplasms in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. Evidence from population-based and clinical cohorts. *Arch Dermatol* 2007;143:45–50.
42. Kerl H, Cerroni L. Compare your diagnosis: seborrheic keratosis associated with mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 1999;21:94–95.
43. Guitart J, Kennedy J, Ronan S, Chmiel JS, Hsiegh YC, Variakojis D. Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *J Cutan Pathol* 2001;28:174-83.
44. Burg G, Kempf W, Cozzio A, Feit J, Willemze R, Jaffe ES, et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol* 2005;32:647-74.
45. Cerroni L, Rieger E, Hödl S, Kerl H. Clinicopathologic and immunologic features associated with transformation of mycosis fungoides to large-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16:543–552.
46. Willemze R, de Graaff-Reitsma CB, Cnossen J, van Vloten WA, Meijer CJLM. Characterization of T-cell subpopulations in skin and peripheral blood of patients with cutaneous T-cell lymphomas and benign inflammatory dermatoses. *J Invest Dermatol* 1983;80:60–66.
47. Bergman R, Faclieru D, Sahar D, Sander CA, Kerner H, Ben-Aryeh Y, et al. Immunophenotyping and T-cell receptor gamma gene rearrangement analysis as an adjunct to the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:554-9.
48. Ralfkiaer E, Wantzin GL, Mason DY, Hou-Jensen K, Stein H, Thomsen K. Phenotypic characterization of lymphocyte subsets in mycosis fungoides. Comparison with large plaque parapsoriasis and benign chronic dermatoses. *Am J Clin Pathol* 1985;84:610-9.
49. Vermeer MH, Geelen FAMJ, Kummer JA, Meijer CJLM, Willemze R. Expression of cytotoxic proteins by neoplastic T cells in mycosis fungoides increases with progression from plaque stage to tumor stage disease. *Am J Pathol* 1999;154:1203–10.
50. Thurber SE, Zhang B, Kim YH, Schrijver I, Zehnder J, Kohler S. T-cell clonality analysis in biopsy specimens from two different skin sites shows high specificity in the diagnosis of patients with suggested mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(5):782-90.
51. Massone C, Crisman G, Kerl H, Cerroni L. The prognosis of early mycosis fungoides is not influenced by phenotype and T-cell clonality. *Br J Dermatol*. 2008;159(4):881-6.
52. Sibaud V, Beylot-Barry M, Thiebaut R et al. Bone marrow histopathologic and molecular staging in epidermotropic T-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2003;119:414–423.
53. 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.
54. Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES, Wilson WH. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Lancet* 2008;371:945–957.
55. Kerl H. Das Sézary Syndrom. *Zbl Haut Geschl* 1981;144:359–380.
56. Kohler S, Kim YH, Smoller BR. Histologic criteria for the diagnosis of erythrodermic mycosis fungoides and Sézary syndrome: a critical reappraisal. *J Cutan Pathol* 1997;24:292–297.
57. Diwan AH, Prieto VG, Herling M, Duvic M, Jones D. Primary Sézary syndrome commonly shows low-grade cytologic atypia and an absence of epidermotropism. *Am J Clin Pathol* 2005;123:510–515.
58. Sigurdsson V, Toonstra J, Hezemans-Boer M, van Vloten WA. Erythroderma: a clinical and follow-up study of 102 patients, with special emphasis on survival. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:53–57.
59. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-Hodgkin's lymphomas. Version 3.2016. 105-18. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp [Consultado el 24 de mayo de 2016]
60. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110(6):1713-22.

61. Willemze R, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 4:115-8.
62. Horwitz SM, Olsen EA, Duvic M, Porcu P, Kim YH. Review of the treatment of mycosis fungoides and sézary syndrome: a stage-based approach. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(4):436-42.
63. Vonderheid EC. Treatment planning in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):276-82.
64. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):223.e1-17.
65. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 1998;134:949-54.
66. Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Arch Dermatol* 2003;139:165-73.
67. Vonderheid EC, Tan ET, Kantor AF, Shrager L, Micaily B, Van Scott EJ. Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:416-28.
68. de Quatrebarbes J, Esteve E, Bagot M, Bernard P, Beylot-Barry M, Delaunay M et al. Treatment of early-stage mycosis fungoides with twice-weekly applications of mechlorethamine and topical corticosteroids: a prospective study. *Arch Dermatol* 2005;141:1117-20.
69. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):299-302.
70. Querfeld C, Nagelli LV, Rosen ST, Kuzel TM, Guitart J. Bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:907-15.
71. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, Yocum R, Truglia J, Stevens VJ. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2002;138:325-32.
72. Apisarnthanarax N, Talpur R, Ward S, Ni X, Kim HW, Duvic M. Tazarotene 0.1% gel for refractory mycosis fungoides lesions: an open-label pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:600-7.
73. Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, Zeng C, Aeling JL. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):275-80.
74. Tokura Y, Seo N, Yagi H, Takigawa M. Photoactivational cytokine-modulatory action of 8-methoxypsoralen plus ultraviolet A in lymphocytes, monocytes, and cutaneous T cell lymphoma cells. *Ann N Y Acad Sci* 2001;941:185-93.
75. Roupe G, Sandstrom MH, Kjellstrom C. PUVA in early mycosis fungoides may give long-term remission and delay extracutaneous spread. *Acta Derm Venereol* 1996;76:475-8.
76. Oguz O, Engin B, Aydemir EH. The influence of psoralen 1 ultraviolet A treatment on the duration of remission and prognosis in mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:483-5.
77. Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, Kirby KA, Roenigk HH Jr, Prinz BM et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. *Arch Dermatol* 2005;141:305-11.
78. Guckian M, Jones CD, Vestey JP, Cooper EJ, Dawe R, Gibbs NK et al. Immunomodulation at the initiation of phototherapy and photochemotherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1995;11:163-9.
79. Boztepe G, Sahin S, Ayhan M, Erkin G, Kilemen F. Narrowband ultraviolet B phototherapy to clear and maintain clearance in patients with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:242-6.
80. Brazzelli V, Antoninetti M, Palazzini S, Prestinari F, Borroni G. Narrow-band ultraviolet therapy in early-stage mycosis fungoides: study on 20 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23:229-33.
81. Dereure O, Picot E, Comte C, Bessis D, Guillot B. Treatment of early stages of mycosis fungoides with narrowband ultraviolet B. A clinical, histological and molecular evaluation of results. *Dermatology* 2009;218:1-6.
82. Kanokkrungsee S, Rajatanavin N, Rutnir S, Vachiramon V. Efficacy of narrowband ultraviolet B twice weekly for hypopigmented mycosis fungoides in Asians. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:149-52.
83. Hoppe RT. Mycosis fungoides: radiation therapy. *Dermatol Ther* 2003;16:347-54.
84. Navi D, Riaz N, Levin YS, Sullivan NC, Kim YH, Hoppe RT. The Stanford University experience with conventional-dose, total skin electron-beam therapy in the treatment of generalized patch or plaque (T2) and tumor (T3) mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2011;147:561-7.
85. Hoppe RT. Total skin electron beam therapy in the management of mycosis fungoides. *Front Radiat Ther Oncol* 1991;25:80-9.
86. Harrison C, Young J, Navi D, Riaz N, Lingala B, Kim Y et al. Revisiting low-dose total skin electron beam therapy in mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e651-7.
87. Wilson LD, Kacinski BM, Jones GW. Local superficial radiotherapy in the management of minimal stage IA cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:109-15.
88. Zhang C, Hazarika P, Ni X, Weidner DA, Duvic M. Induction of apoptosis by bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma cells: relevance to mechanism of therapeutic action. *Clin Cancer Res* 2002;8:1234-40.
89. Richardson SK, Newton SB, Bach TL, Budgin JB, Benoit BM, Lin JH et al. Bexarotene blunts malignant T-cell chemotaxis in Sézary syndrome: reduction of chemokine receptor 4-positive lymphocytes and decreased chemotaxis to thymus and activation-regulated chemokine. *Am J Hematol* 2007;82:792-7.
90. Abbott RA, Whittaker SJ, Morris SL, Russell-Jones R, Hung T, Bashir SJ et al. Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol* 2009;160:1299-307.
91. Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, Rademaker A, Fung BB, Posten W et al. Comparison of selective retinoic acid receptor- and retinoic X receptor-mediated efficacy, tolerance, and survival in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:25-32.
92. Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N, Breuer-Mcham J, Duvic M. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:672-84.
93. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003;16:311-21.
94. Jumbou O, N'Guyen JM, Tessier MH, Legoux B, Dreno B. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome treated by interferon-alfa. *Br J Dermatol* 1999;140:427-31.

95. Kaplan EH, Rosen ST, Norris DB, Roenigk HH Jr, Saks SR, Bunn PA Jr. Phase II study of recombinant human interferon gamma for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:208-12.
96. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:873-8.
97. Horwitz SM, Kim YH, Foss F, Zain JM, Myskowski PL, Lechowicz MJ et al. Identification of an active, well-tolerated dose of pralatrexate in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2012;119:4115-22.
98. Duvic M, Talpur R, Wen S, Kurzrock R, David CL, Apisarnthanarax N. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2006;7:51-8.
99. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, Konrad H, Busch JO, Kaatz M et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2003;98:993-1001.
100. Dummer R, Quaglino P, Becker JC, Hasan B, Karrasch M, Whittaker S et al. Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monotherapy in patients with stage IIB, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides: final results from EORTC 21012. *J Clin Oncol* 2012;30:4091-7.
101. Mehra T, Ikenberg K, Moos RM, Benz R, Nair G, Schanz U et al. Brentuximab as a treatment for CD30+ mycosis fungoides and Sézary syndrome. *JAMA Dermatol*. 2015 Jan;151(1):73-7.
102. Kim YH, Tavallae M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S et al. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3750-8.
103. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3759-65.
104. Hu YP, Turner MJ, Shields J, Gale MS, Hutto E, Roberts BL et al. Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology* 2009;128:260-70.
105. Clark RA, Watanabe R, Teague JE, Schlapbach C, Tawa MC, Adams N et al. Skin effector memory T cells do not recirculate and provide immune protection in alemtuzumab-treated CTCL patients. *Sci Transl Med* 2012;4:117ra7.
106. Alinari L, Geskin L, Grady T, Baiocchi RA, Bechtel MA, Porcu P. Subcutaneous alemtuzumab for Sezary syndrome in the very elderly. *Leuk Res* 2008;32:1299-303.
107. Querfeld C, Mehta N, Rosen ST, Guitart J, Rademaker A, Gerami P et al. Alemtuzumab for relapsed and refractory erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single institution experience from the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1969-76.
108. Zinzani PL, Alinari L, Tani M, Fina M, Pileri S, Baccharani M. Preliminary observations of a phase II study of reduced-dose alemtuzumab treatment in patients with pretreated T-cell lymphoma. *Haematologica* 2005;90:702-3.
109. Duarte RF, Schmitz N, Servitje O, Sureda A. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:597-604.
110. Ingen-Housz-Oro S, Bachelez H, Verola O, Lebbe C, Marolleau JP, Hennequin C et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in relapsing cutaneous lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:629-34.
111. Arulogun S, Prince HM, Gambell P, Lade S, Ryan G, Eaton E et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of Sézary syndrome using a novel treatment protocol. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:589-95.
112. Knobler R1 Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Jan;28 Suppl 1:1-37.
113. Talpur R, Singh L, Daulat S, Liu P, Seyfer S, Trynosky T et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res* 2012;18:5051-60.
114. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003;139:857-66.
115. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2598-607.
116. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/Sézary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood* 1998;92:1150-9.
117. Diamandidou E, Colome M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:914-24.
118. 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
119. Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010;28:4730-9.

Preguntas EMC:

1. La Variante de Micosis Fungoide mas frecuente en la población latinoamericana es:

- a) Micosis Fungoide foliculotrópica.
- b) Micosis Fungoide granulomatosa.
- c) Micosis Fungoide ictiosiforme.
- d) Micosis Fungoide hipopigmentada.
- e) Micosis Fungoide poiquilodérmica.

2. El diagnóstico de Micosis Fungoide se realiza con:

- a) La clínica de parches, placas y/o tumores.
- b) La presencia de un infiltrado linfocítico atípico en la biopsia.
- c) La inmunohistoquímica característica de CD4+.
- d) La correlación clínico-patológica.
- e) El reordenamiento monoclonal del receptor de células T (TCR).

3. El diagnóstico diferencial clínico de Micosis Fungoide debe realizarse con:

- a) Eccema crónico.
- b) Dermatitis liquenoides por drogas.
- c) Psoriasis.
- d) Pitiriasis liquenoide crónica.
- e) Todas las anteriores.

4. La presencia de CD25+ en la inmunohistoquímica de la Micosis Fungoide nos obliga a descartar infección por cuál de los siguientes agentes:

- a) Citomegalovirus.
- b) HTLV-1.
- c) HIV.
- d) Virus de Epstein Barr.
- e) Polyoma virus.

5. Se define el compromiso hematológico del Síndrome de Sézary como un recuento de células de Sézary:

- a) ≥ 5000 .
- b) ≥ 500 .
- c) ≥ 1000 .
- d) Entre 500 y 1000.
- e) Sobre 50000.

6. La MF transformada corresponde a:

- a) Una Papulosis Linfomatoide.
- b) Un Linfoma de Hodgkin.
- c) Una complicación de una MF con infiltración de células grandes.
- d) Una variante de MF.
- e) Una MF eritrodérmica con células de Sézary.

7. El tratamiento predilecto de la Micosis Fungoide clásica en etapa de parches –placas en estadio IB es:

- a) Corticoides tópicos.
- b) Fototerapia.
- c) Bexaroteno.
- d) Baño de electrones.
- e) Quimioterapia.

8. La clínica clásica del Sdr. De Sézary corresponde a

- a)eritrodermia , linfadenopatías , placas tumorales
- b)eritrodermia, células de Sézary circulantes
- c)linfadenopatías , eritrodermia y células de Sézary circulantes
- d)Linfadenopatías y células de Sézary circulantes
- e) Infiltración cutánea por células de Sézary

Neolucid®

**Dermolimpiador facial y corporal
sustituto del jabón tradicional
libre de detergentes y sustancias
que secan e irritan la piel.**

9. El tratamiento de elección en el Síndrome de Sézary es:

- a) Quimioterapia.
- b) Fotoféresis extracorpórea.
- c) Mostaza nitrogenada.
- d) Brentuximab vedotin.
- e) Rituximab.

10. El diagnóstico diferencial de Micosis Fungoide debe de realizarse con

- a) Psoriasis
- b) Dermatitis Liquenoides
- c) Eccemas Crónicos
- d) Lepra
- e) Todas las anteriores

Respuestas correctas en la página 382

