

Micosis fungoide presentación agresiva, reporte de caso

Miguel Ángel Fernández Freire¹

miguelfernandez19928@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2489-5067>

Departamento de Oncología Clínica,
Instituto Superior de Posgrado,
Universidad Central del Ecuador,
Quito, Ecuador.

Erika Maribel Pavón Vallejos

eribm1@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8745-101X>

Departamento de Oncología Clínica,
Instituto Superior de Posgrado,
Universidad Central del Ecuador,
Quito, Ecuador.

Victor Manuel Zhiminay Vega

victor.zhiminay@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-2136-8047>

Departamento de Oncología Clínica,
Instituto Superior de Posgrado,
Universidad Central del Ecuador,
Quito, Ecuador

Luis Guiterrez

luisgti3025@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-4703-6561>,

Department of Clinical Oncology,
Hospital General
Ambato, Tungurahua,
Ecuador.

Vladimir Alfredo Paca Guamushi

vladimir.alfred.25@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3252-7574>,

Departamento de Oncología Clínica,
Hospital de Especialidades Eugenio Espejo,
Quito, Ecuador.

RESUMEN

La micosis fungoide (MF) es una entidad rara, que tiene potencial mortal, en estadios avanzados la mortalidad a 5 años ronda el 54%, a pesar de utilizar medicación de última generación, se presenta el caso de una paciente de 40 años con MF estadio IVB, que en un inicio confunde su diagnóstico con enfermedad de Hansen, no tuvo respuesta a la primera línea de tratamiento en base a metotrexato monodroga y al iniciar segunda línea con etopósido monodroga, paciente sucumbe a infección severa.

Palabras Clave: micosis fungoide; linfoma de células t; linfoproliferativo; linfoma cutáneo.

¹ Autor principal.

Mycosis fungoides aggressive presentation, case report

ABSTRACT

Mycosis fungoides (MF) is a rare entity that has destructive potential; in advanced stages, the 5-year mortality rate is around 54%, despite the use of the latest generation medication; we present the case of a 40-year-old patient with stage IVB MF, who initially confused her diagnosis with Hansen's disease, had no response to the first line of treatment based on single-drug methotrexate and when starting the second line with single-drug etoposide, the patient succumbs to severe infection.

Keywords: *Mycosis fungoides; T-cell lymphoma; lymphoproliferative; cutaneous lymphoma*

Artículo recibido 29 abril 2023

Aceptado para publicación: 29 mayo 2023

INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos primarios son un grupo heterogéneo de procesos linfoproliferativos malignos pertenecientes a los linfomas no Hodgkin extraganglionares, inicialmente se presentan en la piel, sin evidencia de afectación extracutánea al diagnóstico (1). Se dividen en linfomas cutáneos derivados de los linfocitos T y derivados de células B, siendo los derivados de células T el grupo más frecuente (75% aproximadamente) (2,3).

Caso clínico

Paciente femenino de 40 años, sin antecedentes de importancia, refiere que en septiembre de 2021 presentó lesión nodular, bordes lobulados, no ulcerada, dura, móvil sobre planos profundos en región dorsal de crecimiento progresivo, acude a dermatólogo y se practicó una biopsia, no se cuenta con aquel resultado, pero recibió tratamiento para lepra en base a rifampicina, daxona y talidomida hasta agosto de 2022.

Tras este tiempo no presentó mejoría, las lesiones aumentan de tamaño hasta tornarse ulcerativas, bordes lobulados de distribución aleatoria en todo el cuerpo. Conforme avanza el cuadro presenta dolor cervical, disfagia, en orofaringe amigada izquierda aumentada de tamaño hasta 6 cm (figura 1).

Figura 1. Múltiples lesiones exofíticas ulcerativas de distribución aleatoria, que miden a nivel facial de 3. a 5.5 cm la de mayor tamaño. Otras lesiones de distribución aleatoria de iguales características en tórax, abdomen y tercio superior de miembros inferiores.



Se toma una nueva biopsia en septiembre de 2022, y se confirma el diagnóstico de linfoma cutáneo de células T, el cual se confirmó a través de inmunohistoquímica (figura 2).

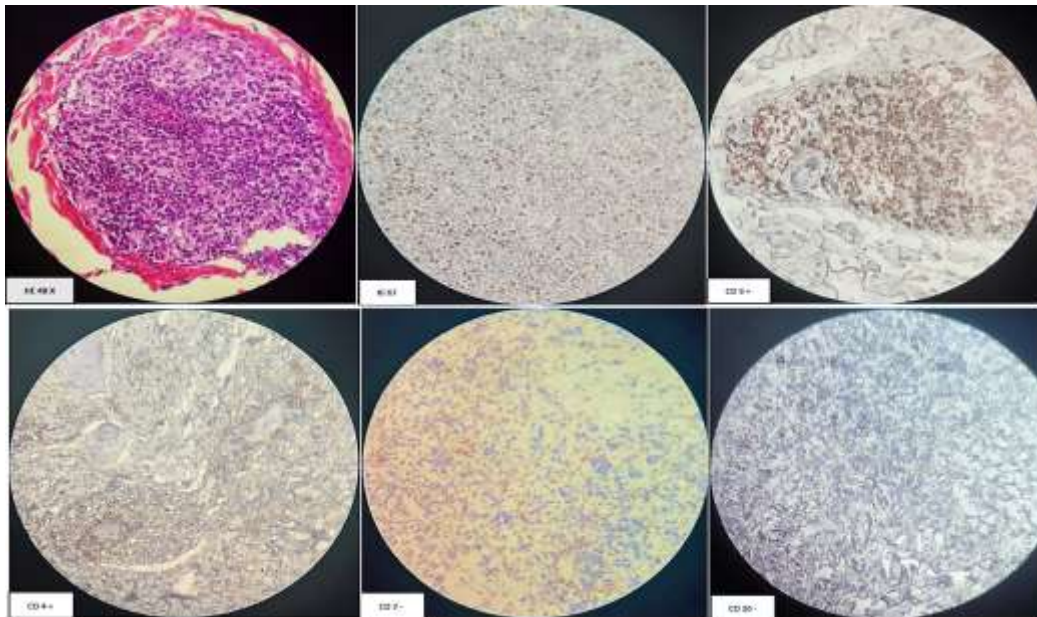


Figura 2. Hematoxilina- Eosina 40x: se observa piel con zonas de ulceración en epidermis , marcado epidermotropismo en dermis papilar y reticular, infiltrado neoplásico nodular vagamente constituido por linfocitos atípicos de diferentes tamaños y frecuentes mitosis atípicas; Ki-67 80%; CD3 positivo en membrana de células neoplásicas; CD4 positivo débil en células neoplásicas; CD7 negativo en células neoplásicas; CD 20 negativo en células neoplásicas. Hallazgos consistentes con Micosis fungoide.

Se complementó con marcadores tumorales beta 2 microglobulina con un valor en 2.9 mg/dl, lactato deshidrogenasa 351 mg/dl y una tomografía corporal simple y contrastada (Figura 3).

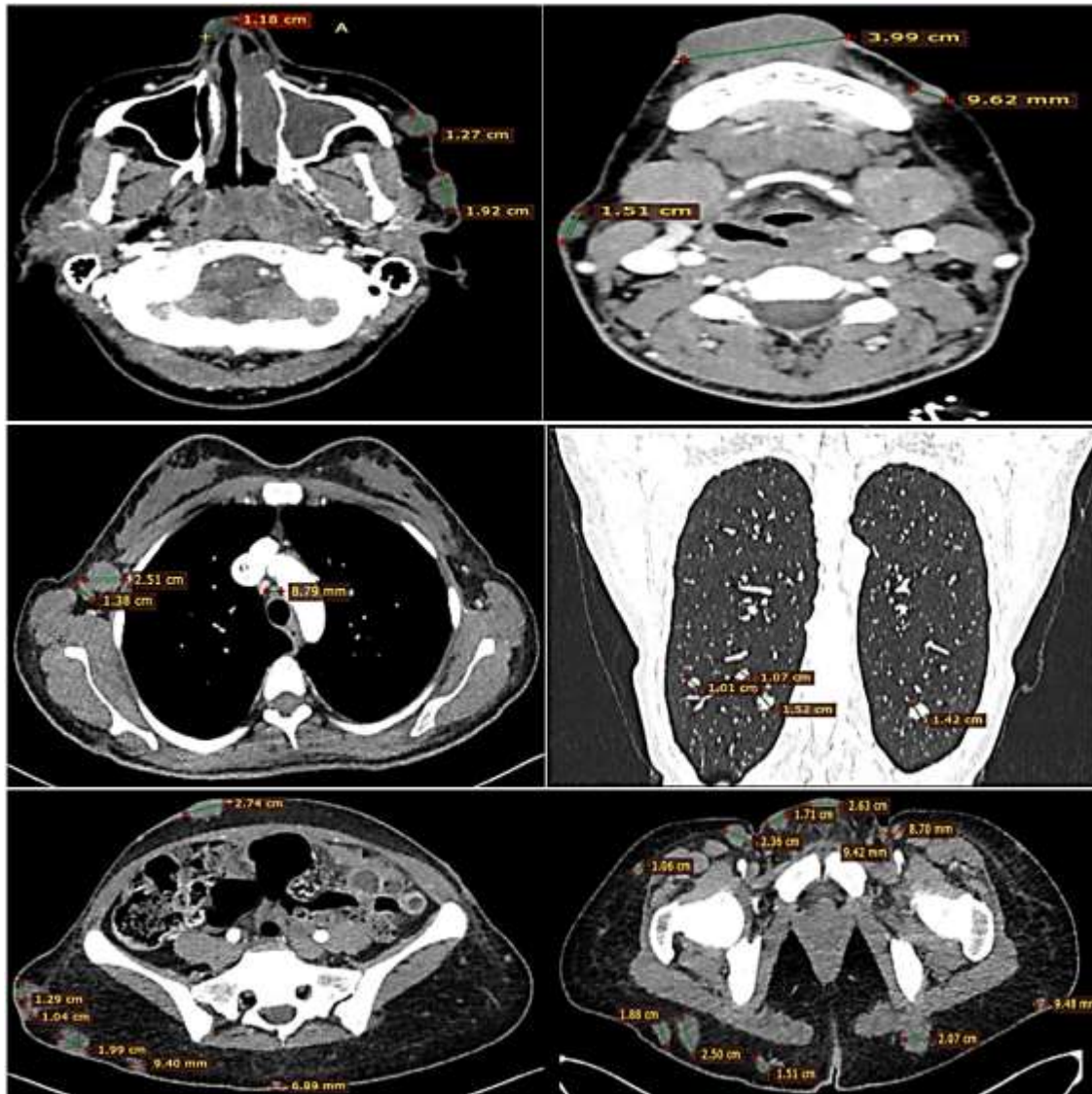


Figura 3. Múltiples imágenes nodulares sólidas, densidad de tejidos blandos, realza con contraste 50 UH, distribuidas en forma aleatoria en la grasa subcutánea de la cara, cuello, abdomen y pelvis, una de las más grandes mide 34 x 22 mm. **Cuello:** Engrosamiento e irregularidad del anillo linfático de Waldeyer a nivel de la nasofaringe, orofaringe y en menor proporción laringofaringe, obliteran vía aérea, realza heterogéneo al contraste. **Tórax:** Varias imágenes nodulares definidas, homogéneas, densidad de tejidos blandos ubicados en forma difusa en ambos campos pulmonares, el de mayor tamaño 18 x 16mm. Ganglios incrementados en tamaño en la región axilar bilateral de predominio derecho el mayor mide 25 x 17mm. **Abdomen y pelvis:** Ganglios inguinales y iliacos externos bilaterales de mayor tamaño, mide 21 x 13mm

Con esto se llega al diagnóstico de micosis fungoide estadio clínico IV, por T4, N3, M1 por metástasis pulmonares y se decide inicio de tratamiento en base a pulsos con dexametasona y posterior metrotexato a dosis de 25 mg/m² semanal, recibe este tratamiento por 10 semanas.

A los 2 meses se realiza marcadores tumorales y se obtiene beta 2 microglobulina de 4.9 mg/dl y lactato deshidrogenasa 302 mg/dl. No se observa respuesta clínica con el tratamiento en base a metrotexato, con aumento de lesiones en tamaño y número. Por lo que se decide cambio de línea de tratamiento a etopósido monodroga a 100 mg/m². Tras un ciclo de tratamiento aprecia una respuesta clínica de 30% en comparación a lesiones iniciales, pero paciente requirió ingreso a terapia intensiva por sepsis de partes blandas, la cual no logró ser compensada y fallece.

Para la presentación de este caso clínico se contó con la autorización de la paciente en vida, cumple con los requerimiento de la normativa CARE (CAse REport) (4)

DISCUSIÓN

La micosis fungoide (MF) tiene incidencia es muy baja, siendo de 5.6 a 10 casos por millón de habitante cada año (5). MF es el linfoma cutáneo primario más frecuente, los hombres son más afectados que las mujeres relación 2 a 1 (2). La incidencia aumenta con la edad, mediana de 50 años al diagnóstico y se evidencia el pico más alto a los 70 años y predomina en la raza negra. Las causas de la MF no están claras, existen hipótesis de implicaciones de anomalías genéticas y epigenéticas, exposición a solventes y químicos y la participación del virus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV1) (6,7).

Para el diagnóstico de MF se requiere la evaluación clínica, patológica y estudios moleculares, sin embargo, puede ser un desafío por su parecido con las dermatosis inflamatorias benignas (2,8). Las características clínicas iniciales incluyen parches y/o placas eritematosas bien delimitadas ocasionalmente con poiquilodermia y las lesiones se caracterizan por la variabilidad en el tamaño, forma y color en localizaciones no expuestas al sol parches, placas, tumores, síntomas observados en este caso (9). La mediana de tiempo desde la presentación inicial de los síntomas hasta el diagnóstico es de 3 a 4 años (6). Como fue el caso de esta paciente, que demoro casi 2 años en completar el diagnóstico.

El diagnóstico diferencial de la etapa temprana es parapsoriasis de parche pequeño, microbiana o eccema atópico, psoriasis vulgar y pitiriasis rosada (10). En la etapa de placa los diagnósticos diferenciales incluyen pseudolinfoma de la piel, leucemia de la piel, lupus eritematoso tumidus, urticaria

pigmentosa y tiña corporal. En el estadio de tumor debe diferenciarse de otros linfomas cutáneos de células T como linfomas cutáneos de células B (9). Como se detalla dentro del diagnóstico diferencial no incluye lepra o mal de Hansen, sospecha sin confirmación en esta paciente.

Las características histopatológicas son infiltrado linfoide superficial, epidermotropismo sin espongirosis y atipia linfoide, agregados intraepidérmicos (microabscesos de Pautrier) y con inmunohistoquímica encontramos CD2+; CD3+; CD4+; CD5+, CD7- y/0 CD26-. Este inmunofenotipo no es específico, pero permite diferenciar células T no neoplásicas y otros subtipos de neoplasias de células T maduras (11,12). Adicionalmente, es importante la caracterización de clonalidad de células T en la evaluación molecular (13,14). Dentro de la evaluación diagnóstica se requiere documentar la presencia o no de HTLV1, lo cual no se llevó a cabo en este paciente.

Actualmente para ayuda al diagnóstico de MF, se está desarrollando la secuenciación de alto rendimiento del gen TCRB, a través, de la identificación de un clon de células T mediante la secuencia de su región CDR3 con mayor sensibilidad que el PCR (2). Dato que en el caso de esta paciente no se determinó.

La MF se divide según el grosor de las lesiones en parches, placas y tumores (6). La Organización Mundial de la salud reconoce 3 variantes que incluyen MF foliculotrópico (más frecuente), reticulosis pagetoide y piel flácida granulomatosa. Además, es importante conocer que existen múltiples variantes clínico-patológicas de la enfermedad (13).

La estadificación clínica fue propuesta por la Sociedad Internacional de Linfomas cutáneos (ISCL) y la EORTC y luego adaptada por la NCCN y se basa en la clasificación de cutánea (T), ganglionar (N), visceral (M) y afectación hematológica (B), la cual no se evaluó (15). El estadio determina el riesgo de progresión de la enfermedad y la supervivencia general, siendo la supervivencia general (SG) en el estadio IA comparable a las personas sin MF y alcanzando una mediana de supervivencia de 1,4 años en el estadio IVB. La edad avanzada (más de 60 años), la transformación a células grandes y lactato deshidrogenasa (LDH) aumentada se asocia a peores resultados en términos de supervivencia a 5 años (2,16). Es importante recalcar que la presentación extranodal es rara en menos de los 8% de los casos, y ese fue el escenario de esta paciente.

El tratamiento debe ser de tipo multidisciplinario ya que combina terapias dirigidas a piel y tratamientos sistémicos, sin embargo, existe escasez de terapias efectivas que logren remisión a largo plazo (8). El objetivo del tratamiento debe ser mejorar los síntomas y la calidad de vida, limitando la toxicidad. Para las etapas tempranas con lesiones en parche/ placa el tratamiento puede implicar terapia dirigida a la piel o manejo expectante en algunos casos individualizados (8,17).

El tratamiento sistémico es utilizado en MF en etapa temprana refractaria o etapa tardía (\geq IIb). Se debe tener en cuenta que no existe tratamiento curativo para la MF avanzada, con la posible excepción del trasplante alogénico de células madre (18,19). El tratamiento sistémico incluye los retinoides, el interferón, doxorubicina liposomal pegilada, gemcitabina, clorambucilo, metotrexate, quimioterapia combinada, además, inhibidores de histona desacetilasa (romidepsina y vorinostat) y anticuerpos específicos dirigidos como alentuzumab, brentuximab vedotin y mogamulizumab (13,15). La quimioterapia puede alcanzar mayores tasas de respuesta que la terapia local, sin embargo, estas son de corta duración y se asocia a peores resultados generales (2,20). Hasta la actualidad ningún tratamiento ha demostrado que aumente significativamente la SG (18). El alotrasplante tradicional no mieloablatoivo de células madre alcanza una SG del 46% a los 5 años. Existe reportes de que el trasplante, Stanford mostró tasas de respuesta general de 90% con una SG a 2 años del 76% (2).

Es importante mencionar que es necesario adaptar las recomendaciones de tratamiento a las realidades nacionales ya que el acceso a los medicamentos aún es limitado.

CONCLUSIÓN

En conclusión, la micosis fungoide es un linfoma cutáneo primario poco frecuente. El diagnóstico de la enfermedad puede ser desafiante debido a su similitud con otras enfermedades inflamatorias de la piel. El tratamiento de la micosis fungoide requiere un enfoque multidisciplinario y combina terapias dirigidas a la piel y tratamientos sistémicos.

REFERENCIAS

- Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA dermatology*. 2013 Nov;149(11):1295–9.
- Larocca C, Kupper T. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Update. *Hematology/Oncology Clinics of North America* [Internet]. 2019;33(1):103–20. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889858818307895>
- Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Archives of dermatology*. 2003 Jul;139(7):857–66.
- Riley DS, Barber MS, Kienle GS, Aronson JK, von Schoen-Angerer T, Tugwell P, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *Journal of Clinical Epidemiology* [Internet]. 2017;89:218–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.026>
- Pujol RM, Gallardo F. Cutaneous Lymphomas — Part I: Mycosis Fungoides, Sézary Syndrome, and CD30+ Cutaneous Lymphoproliferative Disorders. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* [Internet]. 2021;112(1):14–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1578219020303681>
- Vaidya T, Badri T. Mycosis Fungoides. In *Treasure Island (FL)*; 2023.
- Li G, Vowels BR, Benoit BM, Rook AH, Lessin SR. Failure to detect human T-lymphotropic virus type-I proviral DNA in cell lines and tissues from patients with cutaneous T-cell lymphoma. *The Journal of investigative dermatology*. 1996 Sep;107(3):308–13.
- Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology* [Internet]. 2019 Sep 1;94(9):1027–41. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajh.25577>
- Jonak C, Tittes J, Brunner PM, Guenova E. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* [Internet]. 2021;19(9):1307–34. Available from: <https://doi.org/10.1111/ddg.14610>
- Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging

- and classification of mycosis fungoides and Sézary 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 Sep;110(6):1713–22.
- Pulitzer MP, Horna P, Almeida J. Sézary syndrome and mycosis fungoides: An overview, including the role of immunophenotyping. *Cytometry Part B, Clinical cytometry*. 2021 Mar;100(2):132–8.
- Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, Kupper TS. Sézary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood*. 2010 Aug;116(5):767–71.
- Miyagaki T. *Diagnosis of Early Mycosis Fungoides*. Vol. 11, *Diagnostics*. 2021.
- Park J, Yang J, Wenzel AT, Ramachandran A, Lee WJ, Daniels JC, et al. Genomic analysis of 220 CTCLs identifies a novel recurrent gain-of-function alteration in RLTPR (p.Q575E). *Blood*. 2017 Sep;130(12):1430–40.
- Sanches JA, Cury-Martins J, Abreu RM, Miyashiro D, Pereira J. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: focus on the current treatment scenario. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2021;96(4):458–71.
- Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002 Mar;46(3):325–57; quiz, 358–60.
- Kaye FJ, Bunn PAJ, Steinberg SM, Stocker JL, Ihde DC, Fischmann AB, et al. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *The New England journal of medicine*. 1989 Dec;321(26):1784–90.
- García-Díaz N, Piris MÁ, Ortiz-Romero PL, Vaqué JP. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Integrative Review of the Pathophysiology, Molecular Drivers, and Targeted Therapy. *Cancers*. 2021 Apr;13(8).
- Duarte RF, Boumendil A, Onida F, Gabriel I, Arranz R, Arcese W, et al. Long-term outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary

syndrome: a European society for blood and marrow transplantation lymphoma working party extended analysis. Vol. 32, Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. United States; 2014. p. 3347–8.

Hughes CFM, Khot A, McCormack C, Lade S, Westerman DA, Twigger R, et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparative study of systemic therapy. Blood. 2015 Jan;125(1):71–81.