

Micosis fungoide con transformación a células T grandes

Mycosis fungoides with transformation to large T cells.

Alejandra Jaramillo-Arboleda,¹ María Paulina Estrada,² Valeria Arciniegas,³ Ángela María Londoño,⁴ José Domingo-Saavedra⁵

Resumen

ANTECEDENTES: La micosis fungoide es el linfoma primario cutáneo de células T más frecuente. La expresión clásica de la enfermedad se distingue por la progresión desde una fase inespecífica de máculas eritematosas a la aparición de placas y finalmente tumores que puede llegar a progresar a un linfoma maligno de células grandes. Esta transformación se asocia con comportamiento y curso biológico más agresivos, ocurre en 8 a 55% de las micosis fungoides.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 61 años de edad, quien inició con lesiones en la piel tipo placas eritematosas, múltiples, brillantes, ovoides, bien delimitadas, infiltradas, muy pruriginosas, de diferentes tamaños en los miembros inferiores y superiores. Las biopsias confirmaron el diagnóstico de micosis fungoide. El paciente tuvo transformación a linfoma T de células grandes con inmunofenotipo CD 30+.

CONCLUSIONES: Los linfomas cutáneos de células T son neoplasias del sistema inmunitario, la micosis fungoide es la variante más común de este tipo de linfomas.

PALABRAS CLAVE: Linfoma; micosis fungoide; linfoma cutáneo de células T; ligando CD30.

Abstract

BACKGROUND: *Mycosis fungoides* is the most common primary cutaneous T-cell lymphoma. The classic expression of the disease is characterized by the progression from a nonspecific phase of erythematous macules to the appearance of plaques and finally tumors that can progress to malignant large cell lymphoma. This transformation is associated with a more aggressive behavior and biological course, occurs in 8 to 55% of *mycosis fungoides*.

CLINICAL CASE: A 61 year-old male patient who started with multiple, shiny, ovoid, well-defined, infiltrated, very itchy, erythematous plaque-like skin lesions of different sizes on the lower and upper limbs. Biopsies confirmed the diagnosis of *mycosis fungoides*. The patient had transformation to large cell T lymphoma with CD 30+ immunophenotype.

CONCLUSIONS: Cutaneous T-cell lymphomas are neoplasms of the immune system, *mycosis fungoides* is the most common variant of this type of lymphoma.

KEYWORDS: Lymphoma; *Mycosis fungoides*; Cutaneous T-cell lymphoma; CD30 ligand.

¹ Médica general.

² Médica general, residente de primer año de Dermatología.

³ Estudiante de medicina de quinto año.

⁴ Dermatóloga, MSc Epidemiología, Coordinadora del Programa Dermatología.

Universidad CES, Medellín, Colombia.

⁵ Hematólogo, servicio de Hematología, Clínica Vida, Medellín, Colombia.

Recibido: junio 2019

Aceptado: julio 2019

Correspondencia

Alejandra Jaramillo Arboleda
aljaramillo16@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Jaramillo-Arboleda A, Estrada MP, Arciniegas V, Londoño AM, Domingo-Saavedra J. Micosis fungoide con transformación a células T grandes. *Dermatol Rev Mex.* 2020 mayo-junio;64(3):344-350.

ANTECEDENTES

Los linfomas cutáneos de células T son neoplasias del sistema inmunitario. La micosis fungoide es la variante más común de este tipo de linfomas,¹ la evolución clásica de la enfermedad se distingue por la progresión desde una fase inespecífica de máculas eritematosas de años de evolución a la aparición de placas y, finalmente, tumores en algunos pacientes, cuya morfología característica en forma de seta contribuyó a la denominación de la enfermedad.² Se estima que en 20 a 50% de los casos, la enfermedad sufre una transformación a células grandes (4 veces el tamaño de un linfocito pequeño) que excede 25% del infiltrado o formación de nódulos microscópicos.^{3,4} Esta transformación se ha asociado con un curso clínico agresivo y menor supervivencia.⁵⁻⁷ Comunicamos el caso de un hombre de 61 años de edad con diagnóstico de micosis fungoide en quien hubo transformación a célula grande CD30⁺.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 61 años de edad, con antecedente de dislipidemia e hipotiroidismo, quien, en 2014, inició con lesiones en la piel tipo placas eritematosas, múltiples, brillantes, ovoides, bien delimitadas, infiltradas, muy pruriginosas, de diferentes tamaños en los miembros inferiores y superiores. Se realizaron múltiples biopsias cuyos hallazgos histopatológicos confirmaron el diagnóstico de micosis fungoide. Inicialmente, recibió tratamiento con bexaroteno dos veces al día y clobetasol tópico por año y medio pero por empeoramiento de las lesiones y prurito, se inició manejo con fototerapia con radiación ultravioleta tipo B de banda estrecha (UVB NB) durante cuatro meses y se solicitaron estudios de extensión, como tomografía axial computada (TAC) contrastada de cuello, tórax y abdomen, hemograma, pruebas de función hepática y renal, lactato

deshidrogenasa, antígeno de superficie para hepatitis B, anticuerpos de hepatitis C, serología para virus de inmunosupresión humana (VIH), serología para sífilis, ecocardiograma Doppler color, biopsia de médula ósea y citometría de flujo, todos dentro de rangos de normalidad y descartaron afectación sistémica; se estadificó como linfoma de células T estadio IB (**Cuadros 1 y 2**). Se decide iniciar terapia con psoraleno y radiación ultravioleta A (PUVA) con alivio de 80-90% de las lesiones; sin embargo, se evidenció recaída en la sesión 17, con aumento de las placas en número, tamaño y elevación, con afectación de todos los segmentos corporales, a excepción de la cara, sin adenopatías (**Figuras 1 y 2**). Se realizó nueva biopsia de lesión en el glúteo derecho. El caso clínico se llevó a junta médica oncológica, se evaluó y discutió en conjunto de Dermatología, Oncología clínica, Hematología y patólogos de la institución, quienes revisaron las placas histológicas observando denso infiltrado atípico CD30⁺ dispuesto en banda contra la basal del epitelio con epidermotropismo y formación de microabscesos de Pautrier. Se encontraron linfocitos pequeños B CD20⁺ en menor cantidad acompañantes. Se observó pérdida de marcación CD7 y disminución de la expresión CD2 con preservación CD5. Se observó más de 25% de células transformadas a células grandes cuyo inmunofenotipo fue CD30⁺ (**Figura 3A-E**). Al finalizar la junta médica se decidió solicitar tomografía computada por emisión de positrones (PET/CT) para descartar afectación sistémica ante la transformación a célula T grande, que descartó morfología de actividad relacionada con linfoma en otras localizaciones (**Figura 4**), por lo anterior se concluyó no cambio en la estadificación del paciente, linfoma de células T estadio IB, se consideraron alternativas de quimioterapia, esquemas CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) o CHOEP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido y prednisona).

Cuadro 1. Clasificación TNMB de micosis fungoide y síndrome de Sèzary, ISCL/EORTC 2007¹

T: Piel	
T1:	parches limitados, pápulas o placas que cubren < 10% de la superficie de la piel
- T1a:	parches únicamente
- T1b:	placas con o sin parches
T2:	parches, placas o pápulas que afectan > 10% de la superficie de la piel
- T2a:	parches únicamente
- T2b:	placas con o sin parches
T3:	uno o más tumores (> 1 cm de diámetro)
T4:	eritema confluyente que afecta una superficie ≥ 80% de la superficie corporal total
N: Ganglios	
N0:	ausencia de ganglios clínicamente anormales; no requieren biopsia.
N1:	ganglios linfáticos clínicamente anormales; clasificación histopatológica Dutch 1 o NCI LN0-2
- N1a:	rearrreglo del TCR negativo
- N1b:	rearrreglo del TCR positivo
N2:	ganglios linfáticos clínicamente anormales; clasificación histopatológica Dutch 2 o NCI LN3
- N2a:	rearrreglo del TCR negativo
- N2b:	rearrreglo del TCR positivo
N3:	ganglios linfáticos clínicamente anormales; clasificación histopatológica Dutch 3-4 o NCI LN4; rearrreglo del TCR positivo o negativo
Nx:	ganglios linfáticos clínicamente anormales; sin confirmación histológica
M: Vísceras	
M0:	ausencia de afectación visceral
M1:	afectación visceral presente
B: Sangre	
B0:	ausencia de afectación significativa en sangre periférica: menor de 5% de células de Sèzary y no cumplen criterios para ser B2.
- B0a:	rearrreglo del TCR negativo
- B0b:	rearrreglo del TCR positivo
B1:	baja afectación tumoral: > 5% de células de Sèzary en sangre periférica, pero sin cumplir criterios para ser B2
- B1a:	rearrreglo del TCR negativo
- B1b:	rearrreglo del TCR positivo
B2:	Alta afectación tumoral: conteo absoluto de células de Sèzary ≥ 1000/μL con rearrreglo del TCR.

ISCL: *International Society for Cutaneous Lymphomas*; EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; NCI: *National Cancer Institute*.

Cuadro 2. Estadificación ISCL/EORTC de micosis fungoide y supervivencia a cinco años¹

Estadio	T	N	M	B	Supervivencia a cinco años (%)
IA	1	0	0	0.1	96-100
IB	2	0	0	0.1	73-86
IIA	1-2	1-2	0	0.1	49-73
IIB	3	0-2	0	0.1	40-65
III	4	0-2	0	0.1	
IIIA	4	0-2	0	0	40-57
IIIB	4	0-2	0	1	
IVA1	1-4	0-2	0	2	15-40
IVA2	1-4	3	0	0-2	15-40
IVB	1-4	0-3	1	0-2	0-15

ISCL: *International Society for Cutaneous Lymphomas*; EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*.

DISCUSIÓN

Los linfomas cutáneos de células T son neoplasias del sistema inmunitario, la micosis fungoide es la variante más común de este tipo de linfomas.¹ Representa casi 50% de todos los linfomas cutáneos primarios y ocurre principalmente en adultos mayores de 55 años con relación hombre-mujer 2:1, también puede verse en niños y adultos jóvenes.⁸⁻¹⁰ A pesar de que se desconoce la causa de la micosis fungoide, se han asociado factores etiopatogénicos, como el reordenamiento cromosómico, la expresión del antígeno CD25 (receptor de interleucina II), las infecciones virales como el linfotrópico T humano I y II, el citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr y otras exposiciones ambientales.⁴

Existe una forma clásica de manifestación y múltiples variantes inusuales. La micosis fungoide clásica tiene tres fases evolutivas: primer estadio de máculas o parches, segundo en placas y tercero tumoral.¹ Menos de un tercio



Figura 1. Placas grandes eritematosas infiltradas en los miembros inferiores.



Figura 2. Placas eritematosas infiltradas en la espalda y los glúteos.

de los pacientes padecen una enfermedad avanzada con afectación ganglionar, hemática o visceral.^{10,11} La transformación en un linfoma de células grandes CD30⁺ que comunicamos en este caso constituye una variante histopatológica de micosis fungoide (**Cuadro 3**),⁸ que se estima que ocurre en 8 a 55% de los pacientes adultos con micosis fungoide.^{4,8}

El diagnóstico temprano de micosis fungoide requiere de integración de criterios clínicos, histopatológicos, inmunohistoquímicos y moleculares (**Cuadro 4**).¹ En términos morfológicos, lo más importante para establecer el diagnóstico de micosis fungoide es el epidermotropismo (linfocitos atípicos distribuidos como unidades solitarias o pequeñas colecciones dentro de la epidermis desprovista de microvesiculación espongiótica), que se reporta en 75 a 100% de los casos; los llamados microabscesos de Pautrier que son relativamente infrecuentes (19%) en las lesiones tempranas de la micosis fungoide, pero considerados sumamente específicos de micosis fungoide.¹⁰ La micosis fungoide transformada se define por la existencia de células grandes, pleomórficas, anaplásicas e inmunoblastos en un porcentaje mayor de 25% en el infiltrado neoplásico, es más frecuente en pacientes en estadio tumoral o enfermedad avanzada.^{5,8} Los principales diagnósticos diferenciales a tener en cuenta al evaluar a un paciente con micosis fungoide transformada son el linfoma anaplásico de células grandes y la papulosis linfomatoide porque ambos son linfomas primarios cutáneos con células grandes CD30⁺.²

El tratamiento de la micosis fungoide en estadios tempranos de placa-parche se realiza con terapia tópica dirigida, incluyendo corticoesteroides tópicos, mecloretamina tópica (mostaza nitrogenada), y fototerapia, a medida que la enfermedad avanza el manejo con retinoides (bexaroteno), radioterapia o quimioterapia sistémica son una alternativa; sin embargo, la micosis fungoide con transformación a células grandes CD30⁺ localizada es un subtipo raro y requiere el diagnóstico temprano para reevaluar el tratamiento y plantear alternativas terapéuticas más agresivas,¹² porque muestra marcada disminución de la supervivencia de los pacientes¹³ y es de difícil manejo por su resistencia a diferentes terapias y efectos secundarios de las mismas; sin embargo, recientes estudios evidencian alternativas qui-

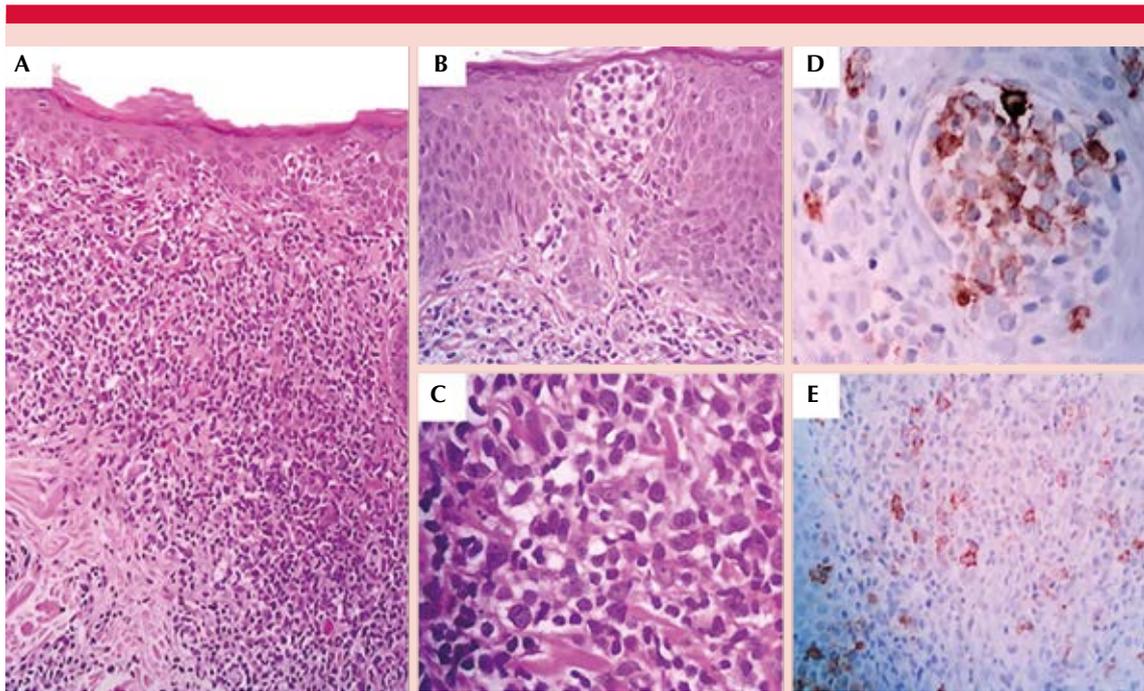


Figura 3. Micosis fungoide. Lesión tipo placa con infiltrado linfoide atípico dispuesto en banda, con marginación y epidermotropismo (A). Formación de microabscesos de Pautrier (B). Linfocitos grandes, con núcleos cerebriformes y pleomórficos (C). Linfocitos atípicos inmunorreactivos frente a CD30⁺ en la epidermis y la dermis (D y E).

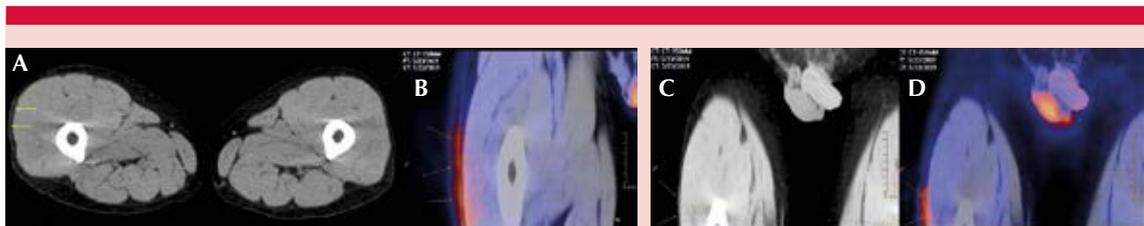


Figura 4. Cortes de axiales de tomografía. Se observa sutil engrosamiento de la piel en la cara lateral del muslo derecho (A). Con la administración de FDG se observa captación anormal del radiofármaco que confirma transformación a neoplasia de alto grado (B). En la reconstrucción coronal con MIP se observa engrosamiento de la piel, imperceptible en el lado contralateral (C) y la captación con FDG con extensión cráneo-caudal parcialmente incluida (D). En el estudio no se identificaron otros focos de captación patológica.

mioterapéuticas como esquemas CHOP/CHOEP en primera línea y la terapia con brentuximab vedotin como segunda línea, con los que se logran tasas de respuestas definitivas o al menos durante

cuatro meses incrementando la supervivencia de estos pacientes y disminuyendo los efectos secundarios de las terapias con metotrexato o bexaroteno.^{12,14,15}

Cuadro 3. Variantes clínicas, clínico-patológicas e histológicas de la micosis fungoide²

Variantes clínicas	Variantes clínico-patológicas	Variantes histopatológicas
Piel laxa granulomatosa Hipopigmentada Eritrodermica Ictiosiforme Palmoplantar Papilomatosa Papular solitaria o unilesional Invisible	Foliculotropía Con quistes infundibulares eruptivos Siringotropía Poiquilotérmica Ampollosa y dishidrotica Anetodérmica Hiperpigmentada Purpúrica Pustulosa Verrucosa	Granulomatosa Intersticial Con transformación en células grandes

Cuadro 4. Algoritmo para el diagnóstico de micosis fungoide en estadios iniciales²

Criterios	Puntuación
Clínica Criterio principal - Placas y parches persistentes, progresivos o ambos Criterios adicionales - Áreas no fotoexpuestas - Variaciones en tamaño y forma - Poiquilotodermia	- Dos puntos si cumple el criterio principal y dos de los adicionales o - Un punto si cumple el criterio principal y un criterio adicional
Histopatología Criterio principal - Infiltrado linfocitario superficial Criterios adicionales - Epidermotropismo sin espongiosis - Atipia linfocítica (células con núcleo grande, hiper Cromático e irregular o cerebriforme)	- Dos puntos si cumple el criterio principal y dos de los adicionales o - Un punto si cumple el criterio principal y un criterio adicional
Biología molecular - Reordenamiento del gen y TCR	- Un punto si hay clonalidad
Inmunopatología - < 50% de las células T CD2+ , CD3+, CD5+ o las tres - < 10% de células T CD7+ Discordancia dermoepidérmica de CD2, CD3, CD5 o CD7	- Un punto si al menos cumple un criterio

Se necesitan al menos cuatro puntos para el diagnóstico de micosis fungoide, independientemente de la combinación de criterios clínicos, histopatológicos, biomoleculares e inmunohistoquímicos.

especialista en Dermatología, Epidemióloga, Universidad CES, Docente, Universidad CES, Medellín, Colombia. Al Dr. Miguel Vega Arango, residente de tercer año Radiología, Universidad CES, Medellín, Colombia.

Agradecimientos

A la Dra. Martha Verónica Alba Amarillo, especialista en Dermatopatología. Médica

REFERENCIAS

1. Valencia OJ, Pérez JM, Velásquez MM. Diagnóstico y manejo del linfoma cutáneo de células T de tipo micro-

- sis fungoides y síndrome de Sèzary. *AsoColDerma Rev* 2010;(18):205-7.
2. Muñoz-González H, Molina-Ruiz AM, Requena L. Variantes clínico-patológicas de micosis fungoide. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2017 Apr 1;108(3):192-208. DOI: 10.1016/j.ad.2016.08.009.
 3. Raghavan SS, Hong EK, Kim YH, Kim J. Utility of CD30, Ki-67, and p53 in assisting with the diagnosis of mycosis fungoides with large cell transformation. *J Cutan Pathol* 2019;46(1):33-43. doi: 10.1111/cup.13375.
 4. Barberio E, Thomas L, Skowron F, Balme B, Dalle S. Transformed mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome. *Br J Dermatol* 2007;157(2):284-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08008.x.
 5. Wang RC, Sakata S, Chen B-J, Chang S-T, Hsieh P-P, Yang C-S, et al. Mycosis fungoides in Taiwan shows a relatively high frequency of large cell transformation and CD56 expression. *Pathology (Phila)* 2018 Dec 1;50(7):718-24. doi: 10.1016/j.pathol.2018.08.008.
 6. Queen D, Lopez A, Geskin LJ. Paraneoplastic scleroderma in the setting of CD30+ large cell transformation of mycosis fungoides. *JAAD Case Rep* 2019 Jan 31;5(2):201-4. doi: 10.1016/j.jidcr.2018.11.014.
 7. Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood* 2012 Feb 16;119(7):1643-9. doi: 10.1182/blood-2011-08-376319.
 8. Romero M, Haney M, Desantis E, Zlotoff B. Mycosis fungoides with focal CD 30 transformation in an adolescent. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(5):565-8. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00763.x.
 9. Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES, Wilson WH. Mycosis fungoides and Sèzary syndrome. *Lancet* 2008 Mar 15;371(9616):945-57. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60420-1.
 10. Song SX, Willemze R, Swerdlow SH, Kinney MC, Said JW. Mycosis Fungoides: Report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology Workshop. *Am J Clin Pathol* 2013 Apr 1;139(4):466-90. doi: 10.1309/AJCPOBDP2OQAJ5BR.
 11. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005 May 15;105(10):3768-85. doi: 10.1182/blood-2004-09-3502.
 12. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multi-centre trial. *Lancet* 2017 Aug 5;390(10094):555-66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31266-7.
 13. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sèzary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biological markers. *J Am Acad Dermatol* 2014 Feb;70(2):205.e1-16. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.049.
 14. Goggins CA, Gocke MT, Jang S, DeSimone JA. Oral mycosis fungoides with CD30+ large cell transformation successfully treated with brentuximab vedotin. *JAAD Case Rep* 2019 Jan 30;5(2):180-3. doi: 10.1016/j.jidcr.2018.11.013.
 15. O'Leary HM, Savage KJ. Novel therapies in peripheral T-cell lymphomas. *Curr Oncol Rep* 2008 Sep 1;10(5):404-11. doi: 10.1177/2040620713481980.

Fundación para la Dermatitis Atópica (FDA) en México

Siendo la Dermatitis Atópica uno de los padecimientos más prevalentes, crónicos en niños, y que requiere de explicaciones precisas y apoyo a la investigación, para todo eso se creó la Fundación México. Tiene como sede el prestigiado Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría, y lo lidera su jefa: la Dra. Carola Durán McKinster, y está conformado por su selecto grupo de especialistas. Sus objetivos son claros y precisos: afiliación de pacientes, dar información, conducir talleres, ayuda directa a los pacientes. Su página web es: <http://www.fundacion-dermatitis-atopica.com.mx/>

Misión y Visión de la FDA

“Su misión. Poner al alcance de los niños mexicanos con Dermatitis Atópica y sus familiares información clara, precisa y profesional sobre qué es, cómo tratar y cómo superar la enfermedad, basados en un enfoque no sólo de salud clínica sino psicológica y social.”

“Su visión. Convertir a la Fundación para la Dermatitis Atópica en la entidad de referencia más relevante del país, para dirigir y orientar tanto a pacientes y familiares, como a otras entidades clínicas y sociales que puedan identificar esta enfermedad en su entorno, a fin de brindar los cuidados clínicos y emocionales de más niños con Dermatitis Atópica, para devolverles una mejor calidad de vida que redunde en una mejor integración y un mejor desempeño de estos pequeños en su entorno social.”