

Micosis fungoides

Catalina Franco Rúa, MD

Residente II año. Dermatología y cirugía dermatológica

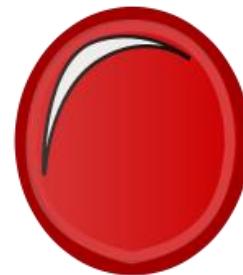
Universidad del Valle





Importancia

- Difícil diagnóstico
- Rara vez o nunca son curables
- Tratamiento enfermedades crónicas

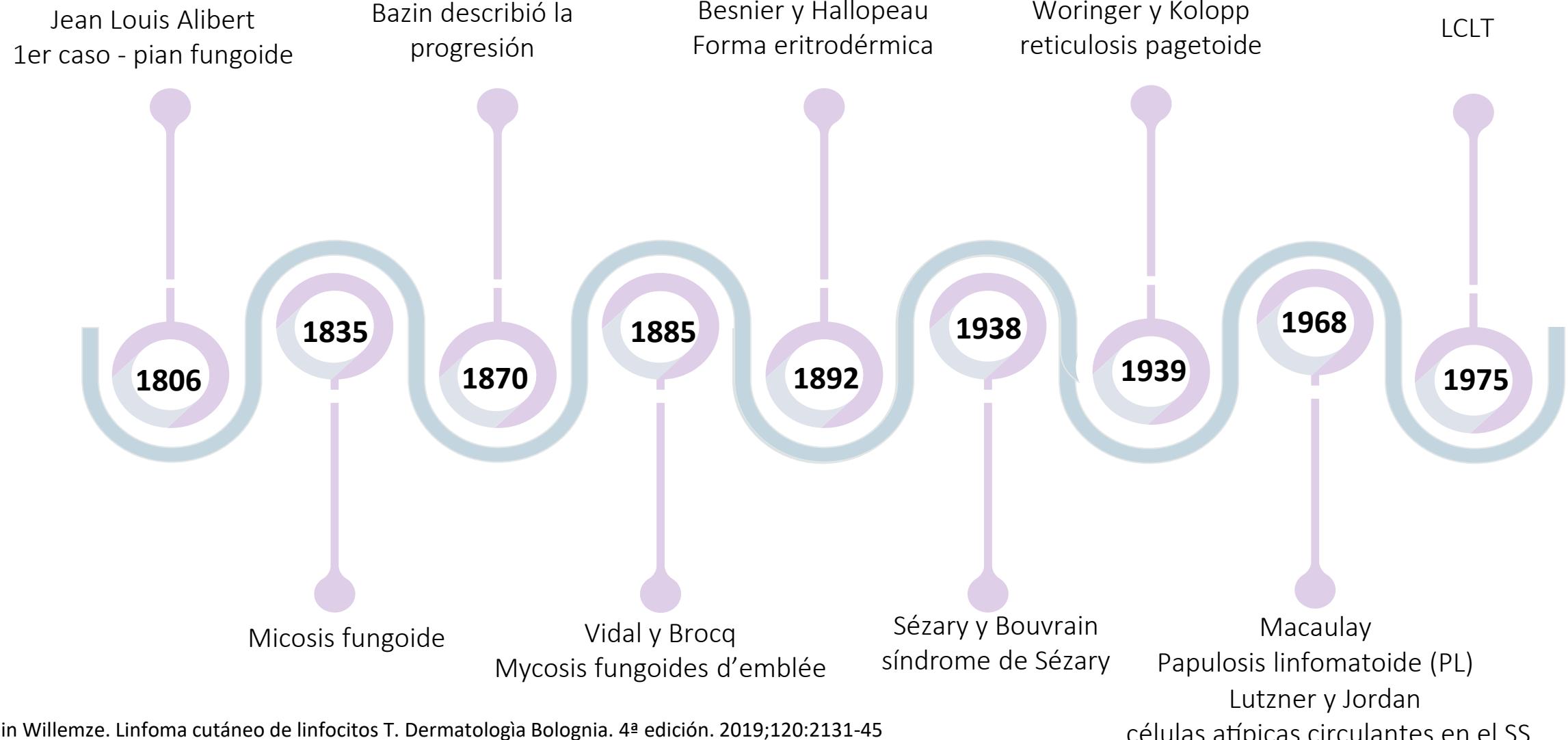


Jean Louis Alibert

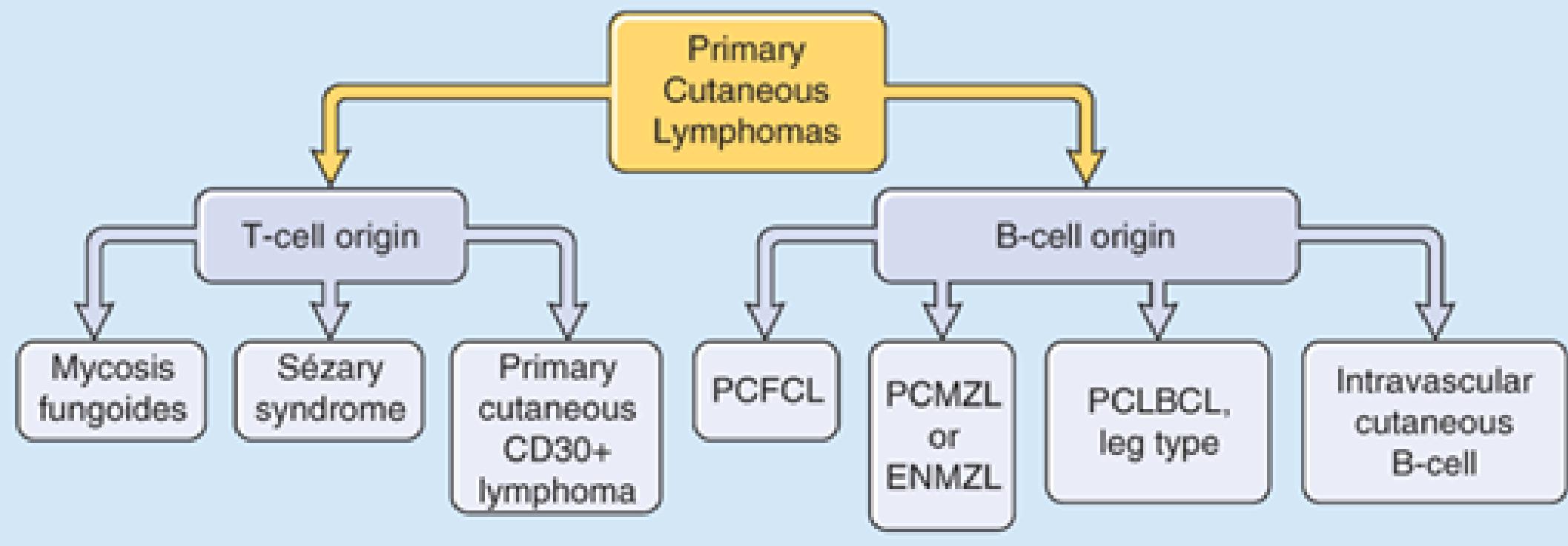
- Primera descripción
- Tumores cutáneos similares a hongos

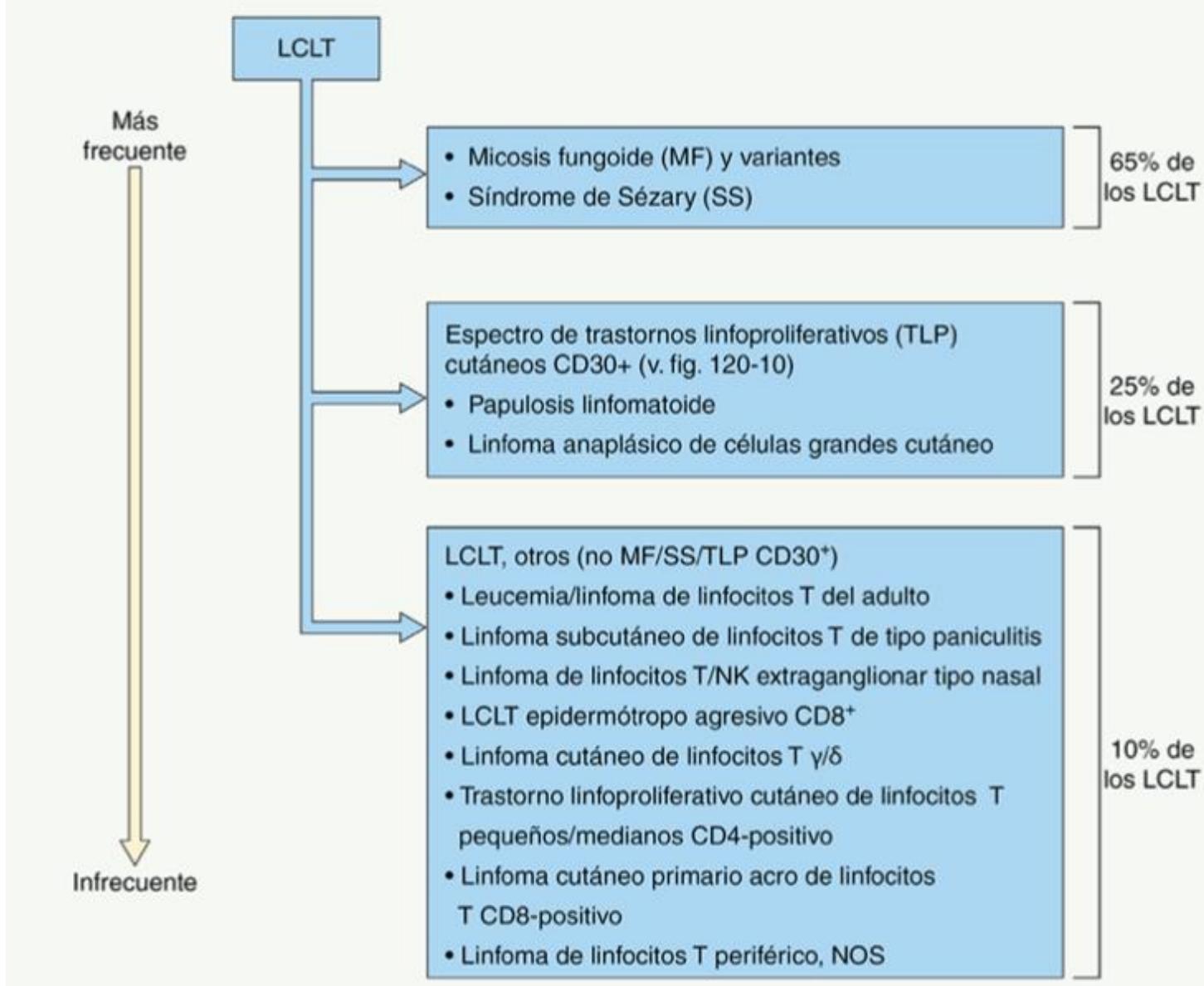


Historia



Cutaneous lymphomas





Micosis fungoides

- Linfoma no Hodgkin de células T maduras con presentación en la piel
 - Potencial afectación de ganglios, sangre y órganos sólidos
 - Lesiones características:
 - Parches
 - Placas
 - Tumores
 - Eritrodermia
- Localizadas o diseminadas
- 

Epidemiología

- Incidencia de CTCL ↑
- Estados Unidos
 - 6,4 casos/millón de personas entre 1973 - 2002
 - 7,7 casos/millón de personas entre 2001 - 2005
- Incidencia aumenta con la edad
- Mediana 50 años al momento del diagnóstico
- ↑ 4 veces la incidencia en > 70 años
- Afecta 2 veces más a hombres
- > fototipos altos

{
72% MF
2,5% SS

Clasificación

WHO-EORTC Classification 2018	Frequency, %*	5-y DSS, %*
CTCL		
MF	39	88
MF variants		
Folliculotropic MF	5	75
Pagetoid reticulosis	<1	100
Granulomatous slack skin	<1	100
SS	2	36
Adult T-cell leukemia/lymphoma	<1	NDA
Primary cutaneous CD30 ⁺ LPDs		
C-ALCL	8	95
LyP	12	99
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	1	87
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	<1	16
Chronic active EBV infection	<1	NDA
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, rare subtypes		
Primary cutaneous γ/δ T-cell lymphoma	<1	11
CD8 ⁺ AECTCL (provisional)	<1	31
Primary cutaneous CD4 ⁺ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder (provisional)	6	100
Primary cutaneous acral CD8 ⁺ T-cell lymphoma (provisional)	<1	100
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS	2	15
CBCL		
PCMZL	9	99
PCFCL	12	95
PCDLBLC, LT	4	56
EBV ⁺ mucocutaneous ulcer (provisional)	<1	100
Intravascular large B-cell lymphoma	<1	72

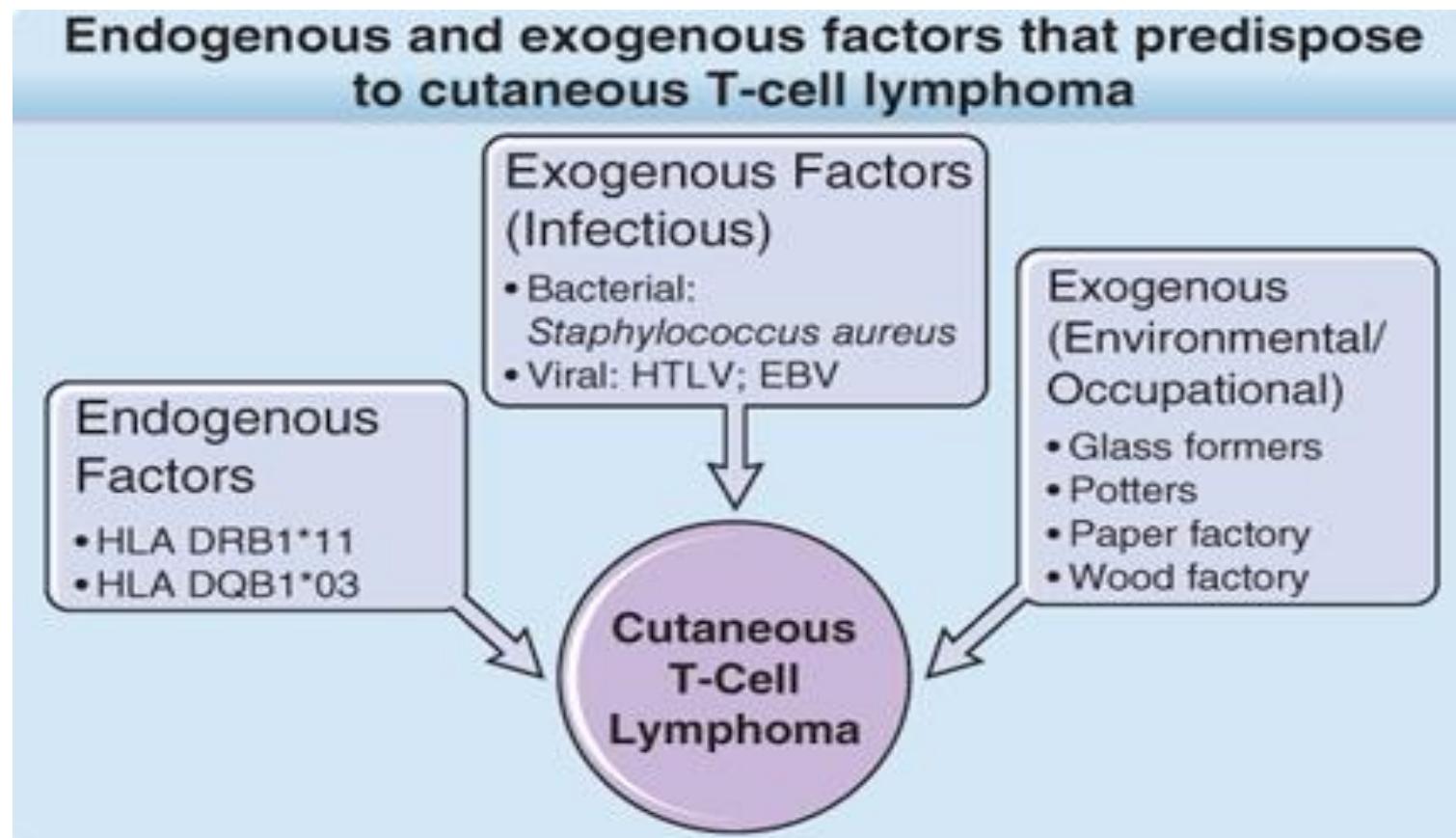
Etiología

No está clara

	Percentage affected
p16 (INK4a)	18–73%
p15 (INK4b)	5–27%
p14 (ARF)	0–18%
PTEN	10–45%
p53	0–66%
JunB	50–91%
HLA-G	0–28%
Fas	14–59%
Fas ligand	50–83%
Nav3	50–85%

Table 1: Molecular changes associated with mycosis fungoides and Sézary syndrome by genetic lesion^{12–16}

Factores predisponentes



Diagnosis	T cell origin	Surface Markers
-----------	---------------	-----------------

Mycosis fungoides	Resident Memory (T_{RM})	CCR4+ CLA+ CCR7- L Selectin -
-------------------	------------------------------	--

MF/SS	Migratory Memory (T_{MM})	CCR4+ CLA+ CCR7+ L Selectin +/-
-------	-------------------------------	--

Sézary Syndrome	Central Memory (T_{CM})	CCR4+ CCR7+ L Selectin +
-----------------	-----------------------------	--------------------------------

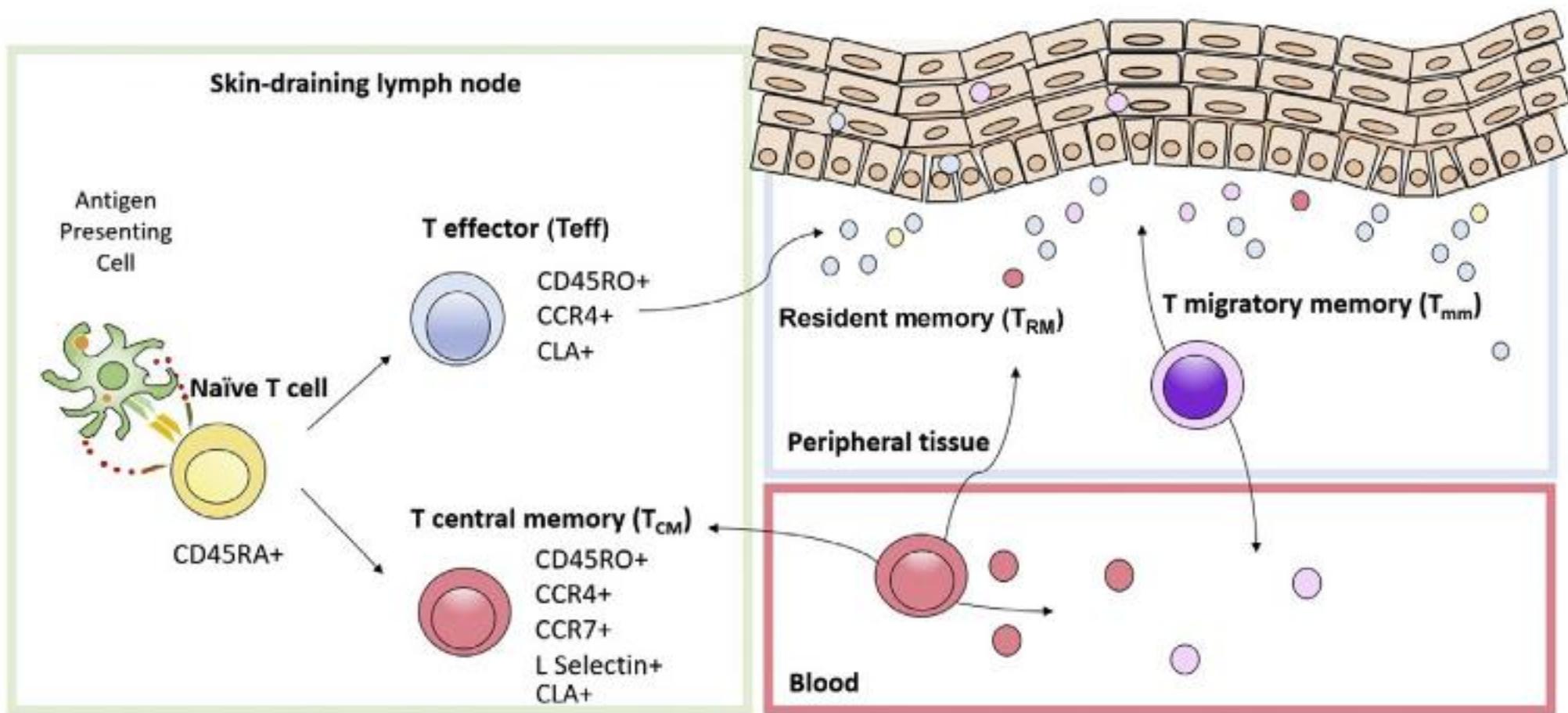
Clinical presentation

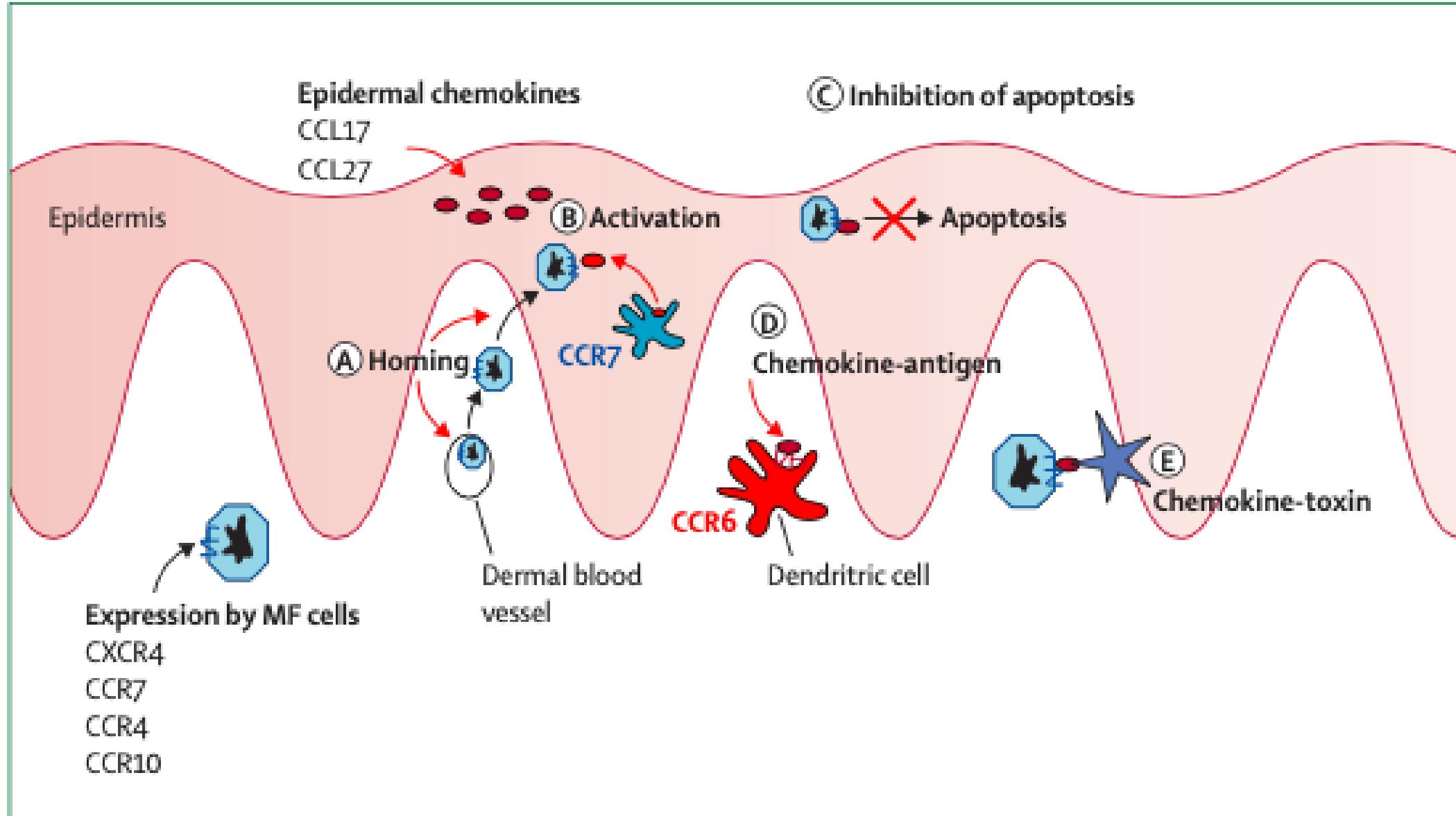


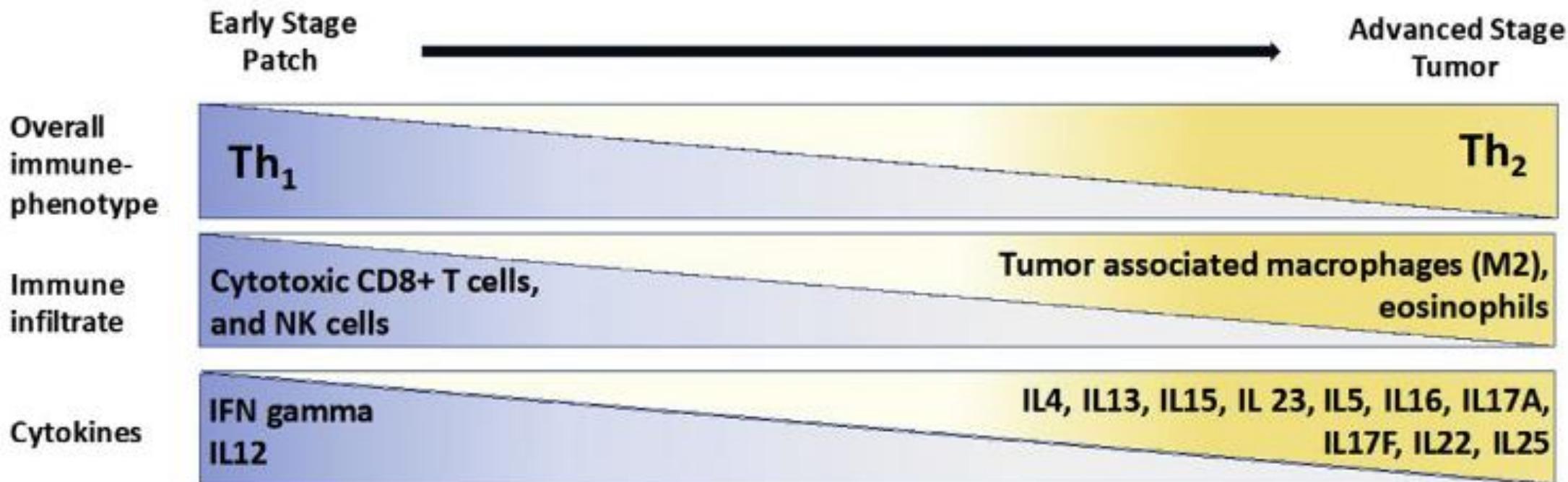
Malignant T cells:
Confined to fixed plaques
in skin



Malignant T cells:
-Found in all areas of skin
-Accumulate in blood and
lymph nodes

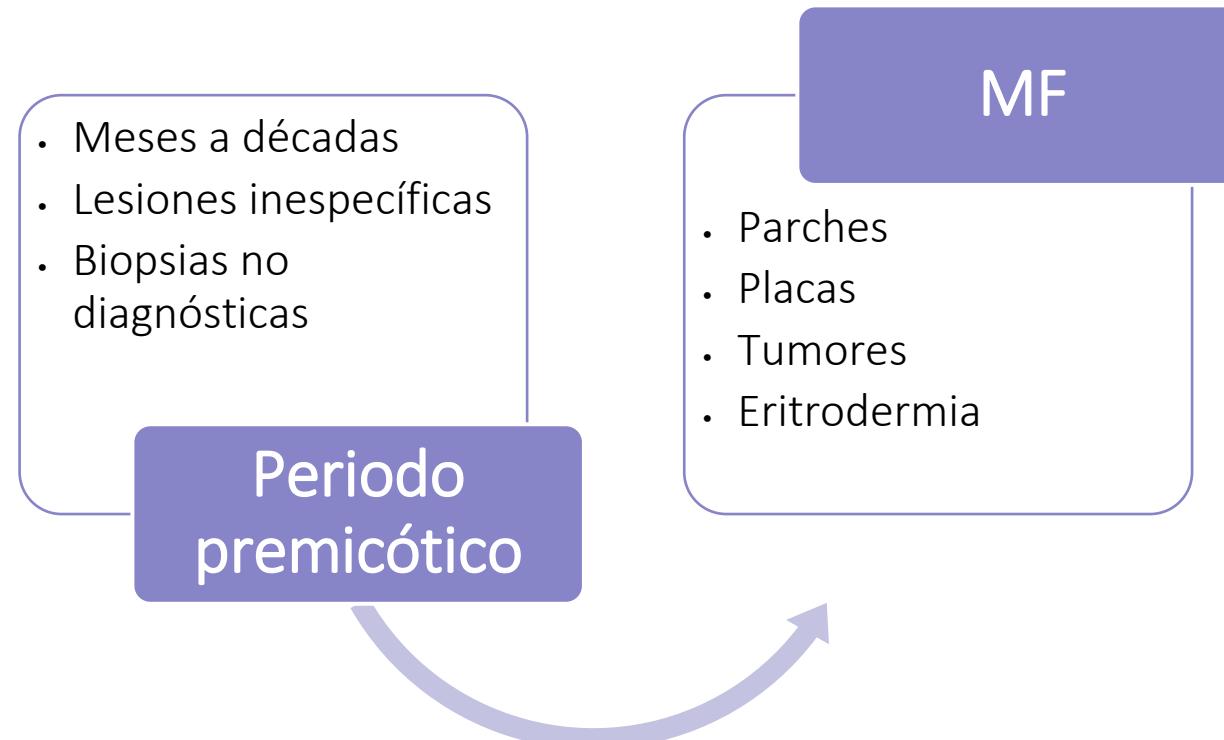






Clínica

- Lesiones cutáneas persistentes y/o de progresión lenta



MF clásica

Prurito

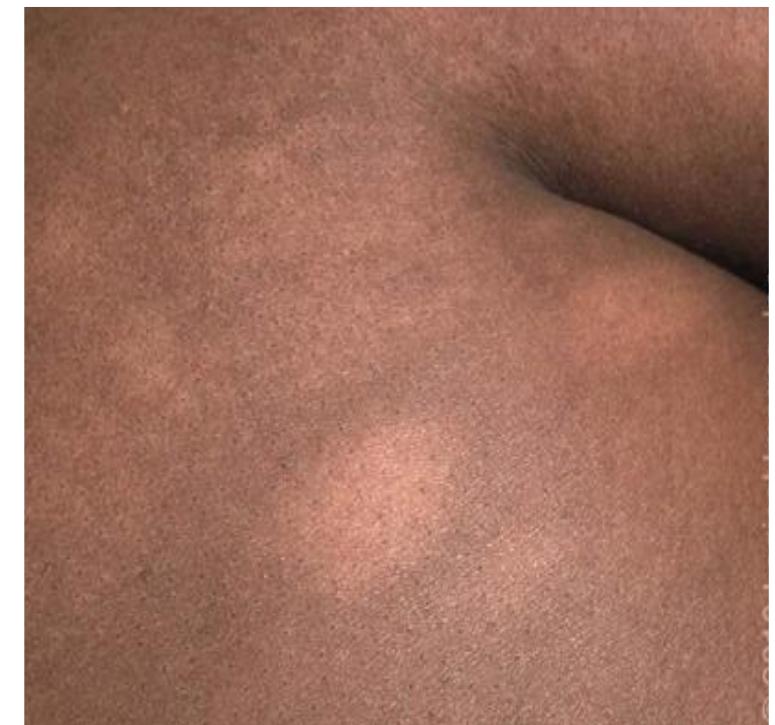
Parches
Asintomáticos

Placas
prurito intenso

Tumores
 $> 1 \text{ cm}$

Fase parches

< 10% SCT en 30% de los pacientes
Compromiso generalizado 35% pacientes





Fase placas



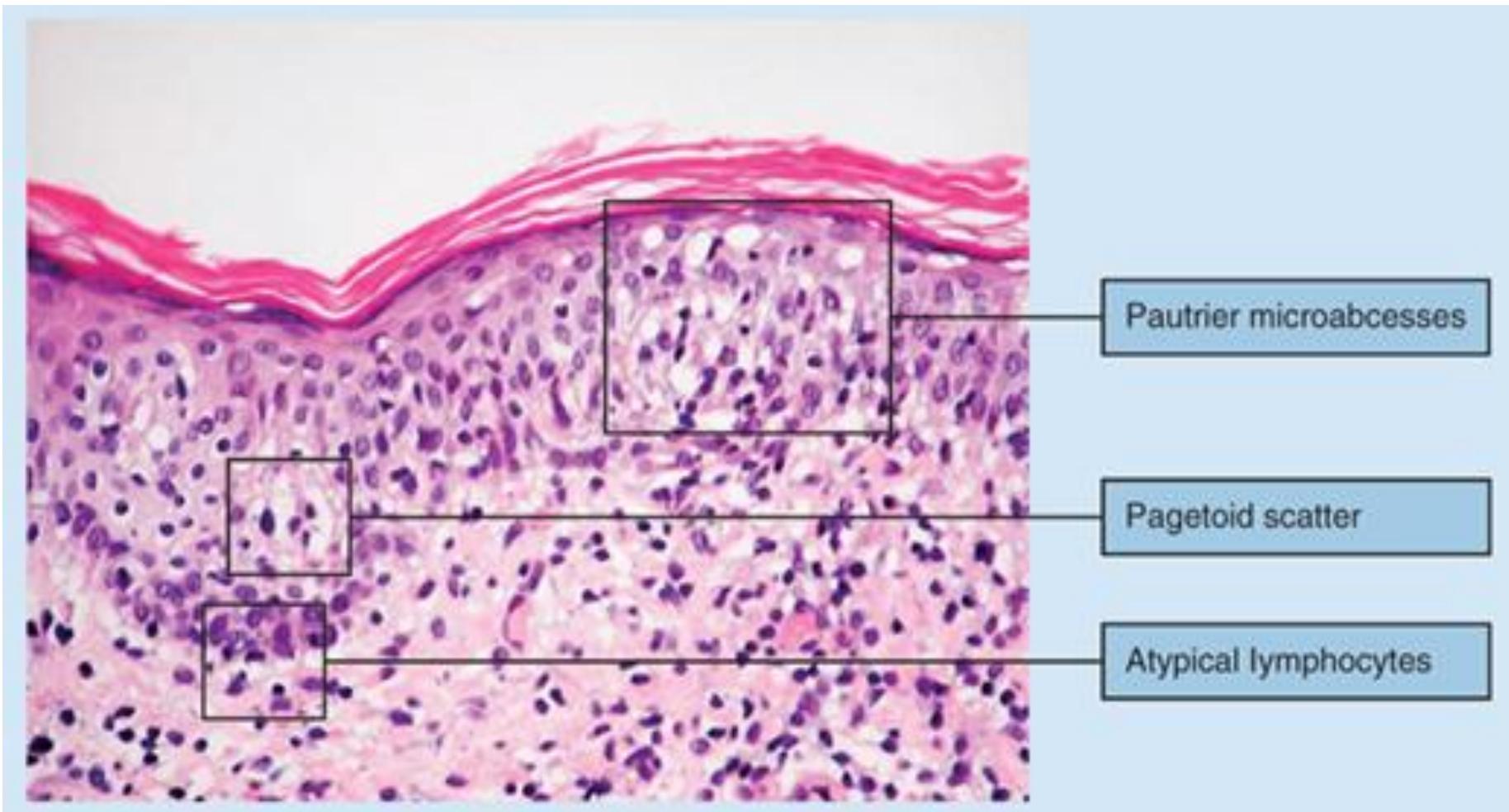
© 2010 Logical Images, Inc.



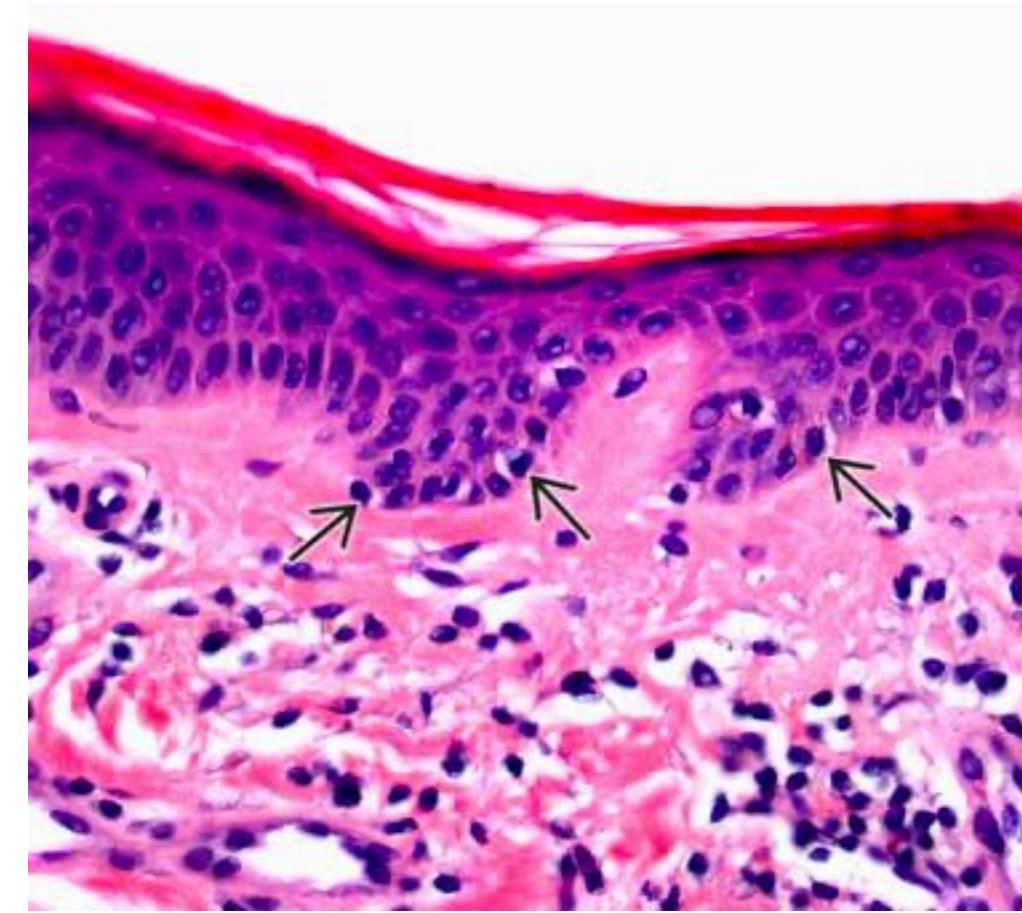
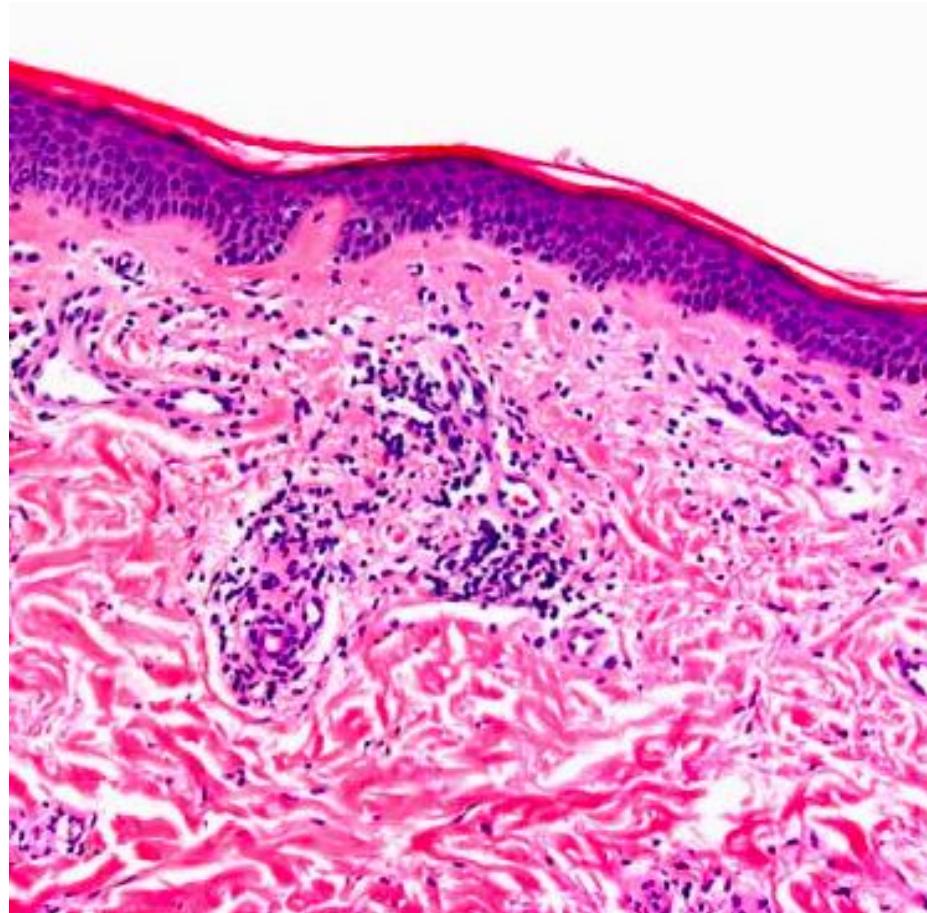
© 2010 Logical Images, Inc.

Fase tumoral

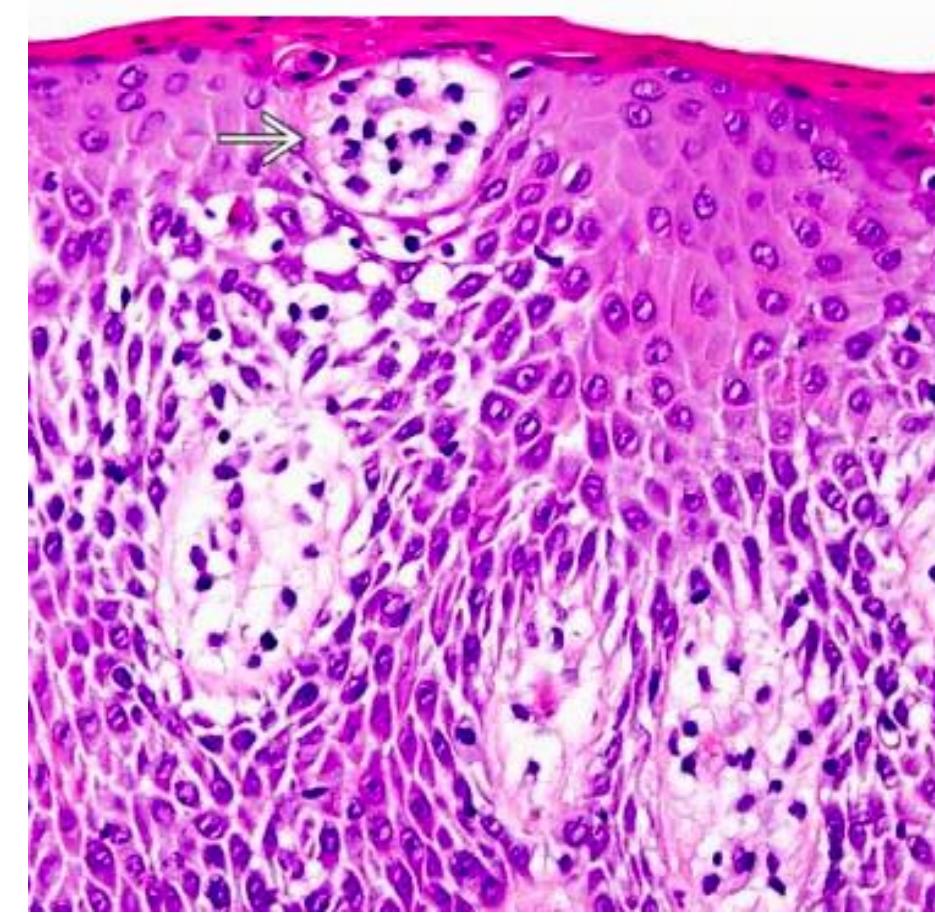
Histopatológico



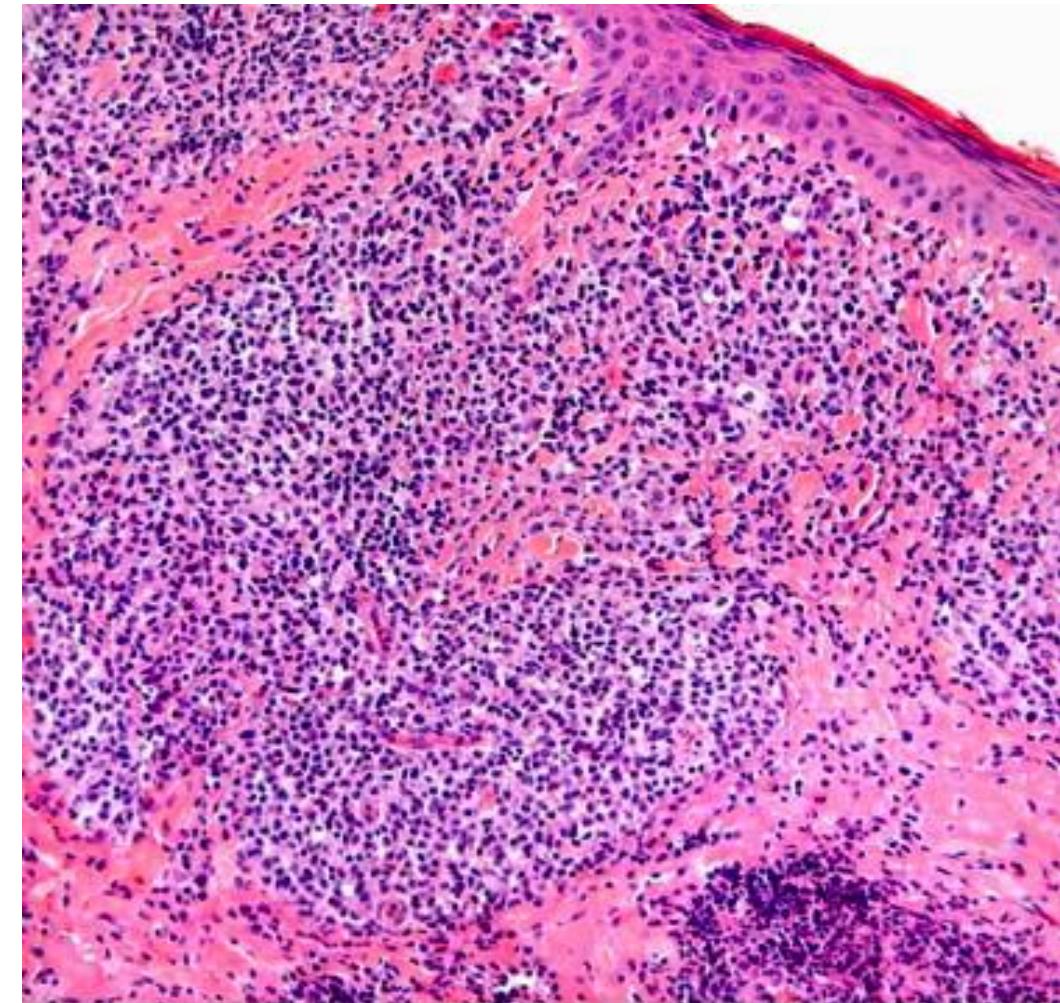
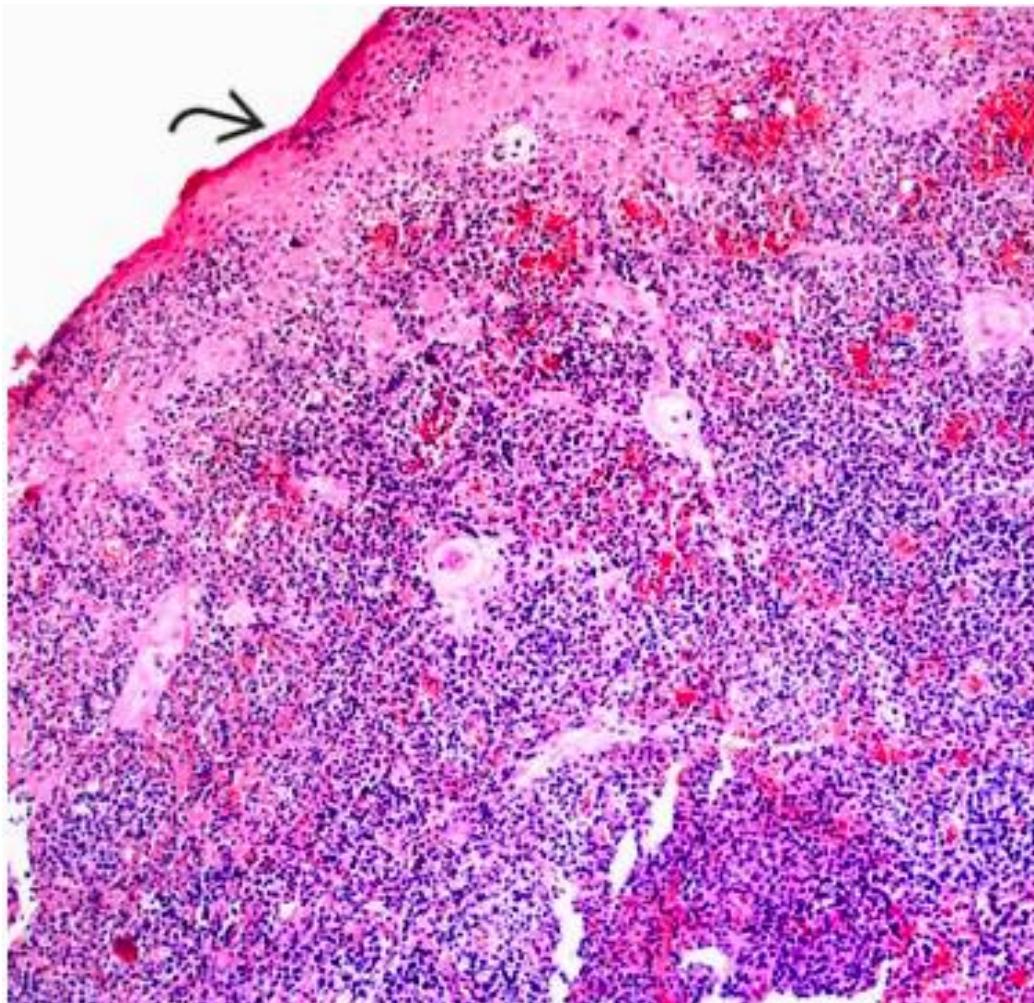
Histopatológico



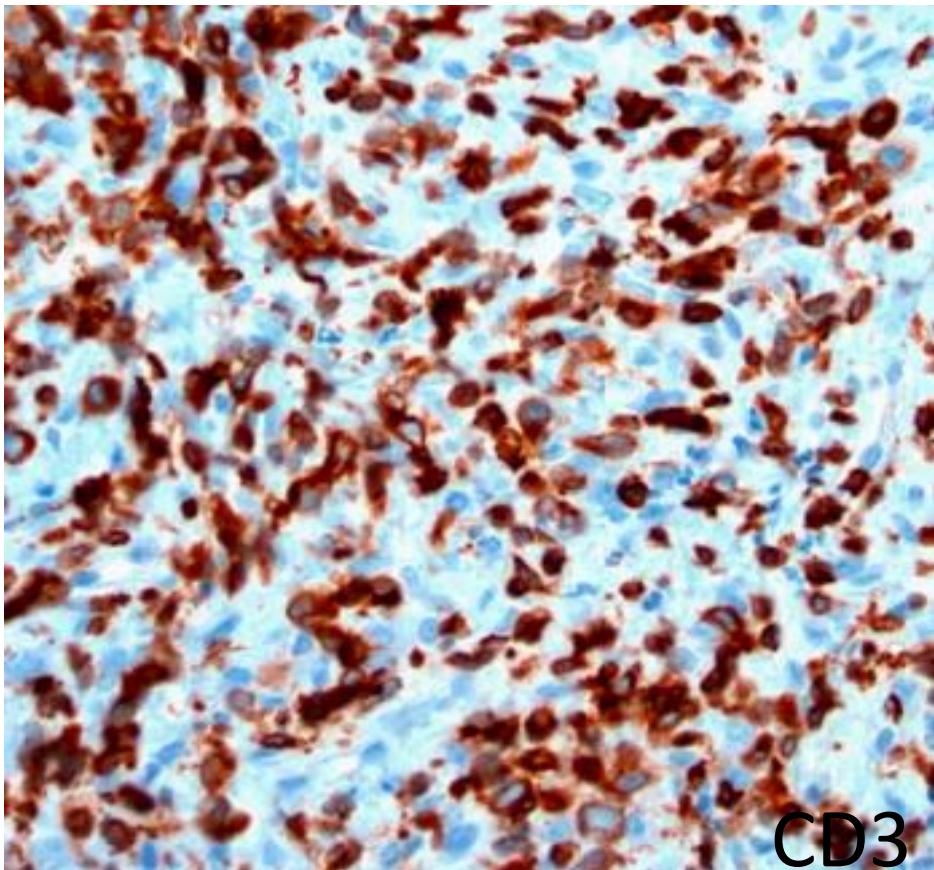
Histopatología



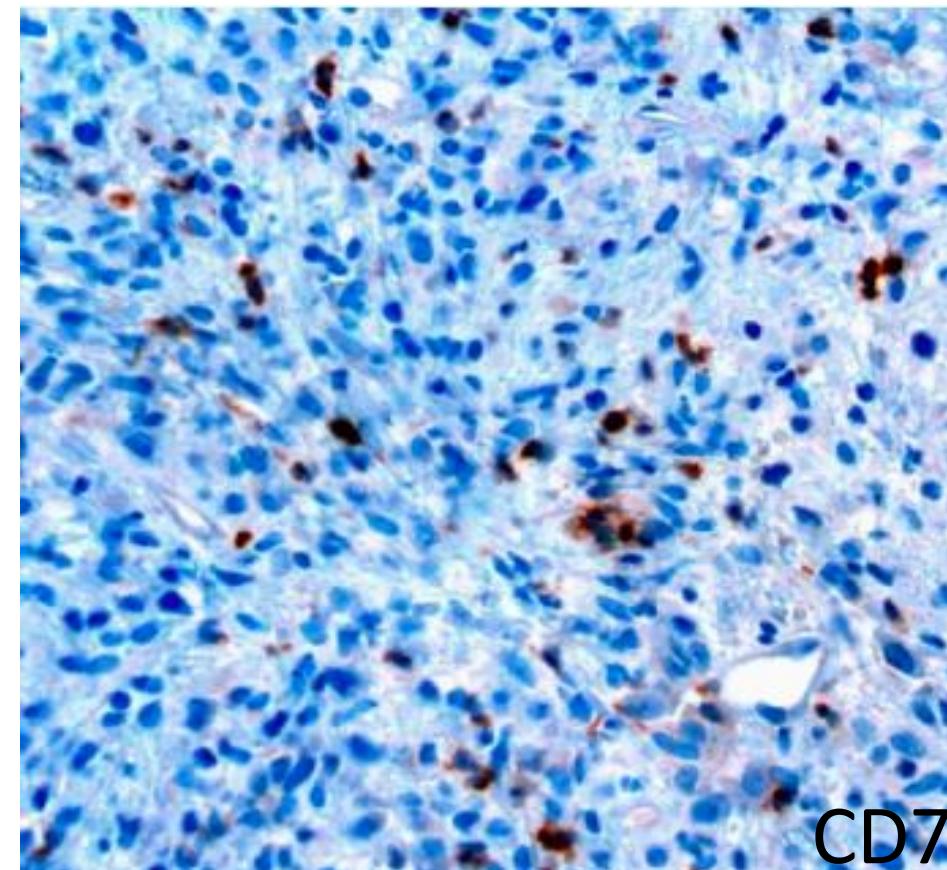
Histopatología



Inmunohistoquímica

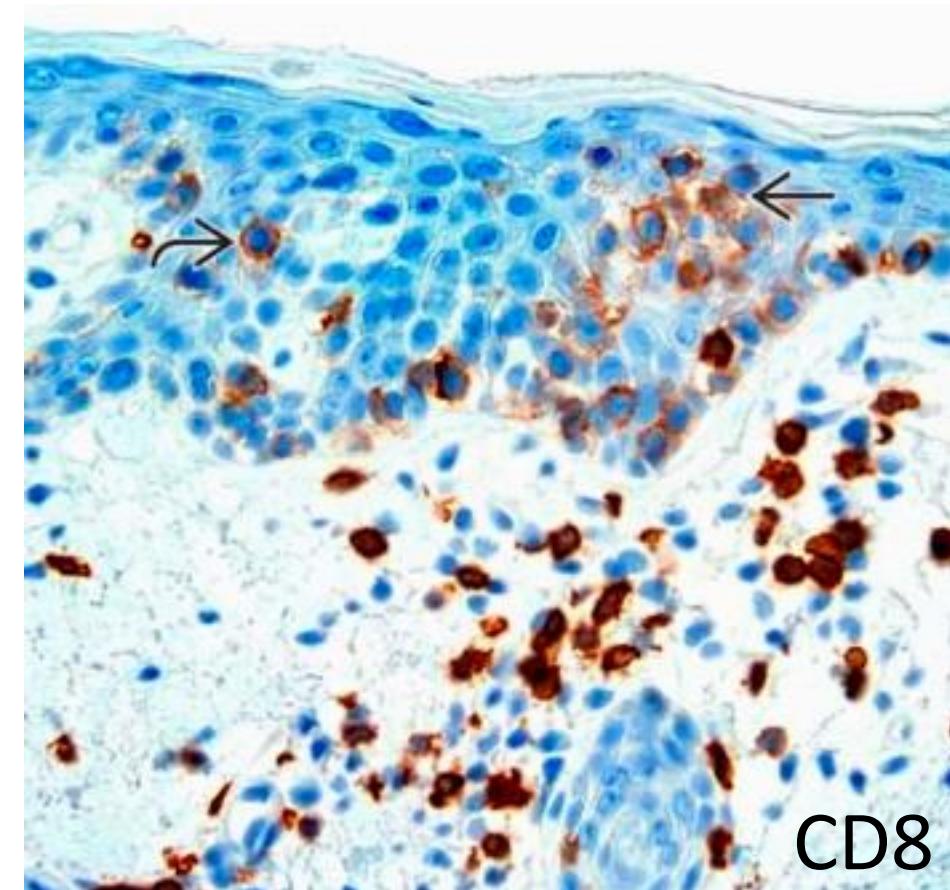
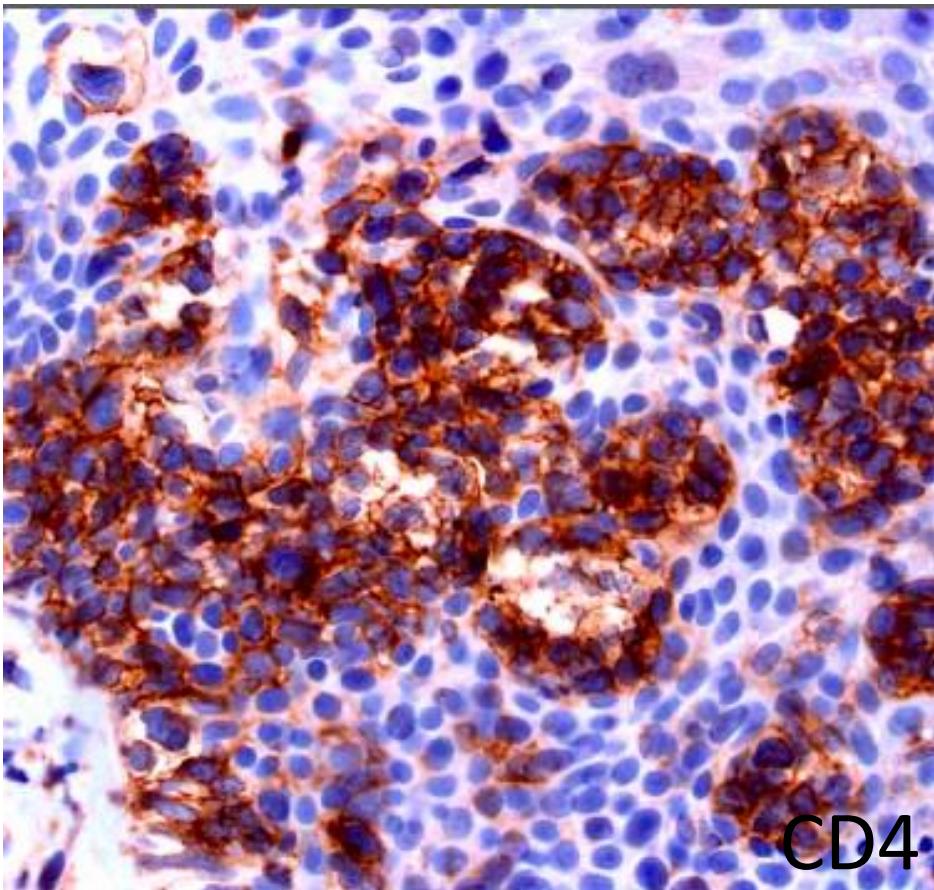


CD3



CD7

Inmunohistoquímica



Variantes reconocidas por la WHO-EORTC

- MF foliculotrópica (FMF)
- Reticulosis pagetoide
- Piel laxa granulomatosa

Variante clinicopatológica: foliculotrópica

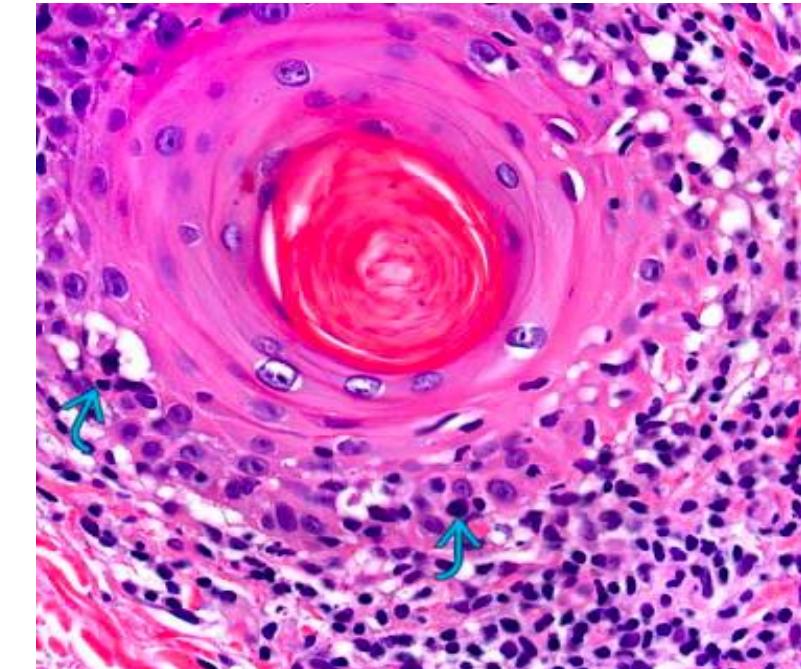
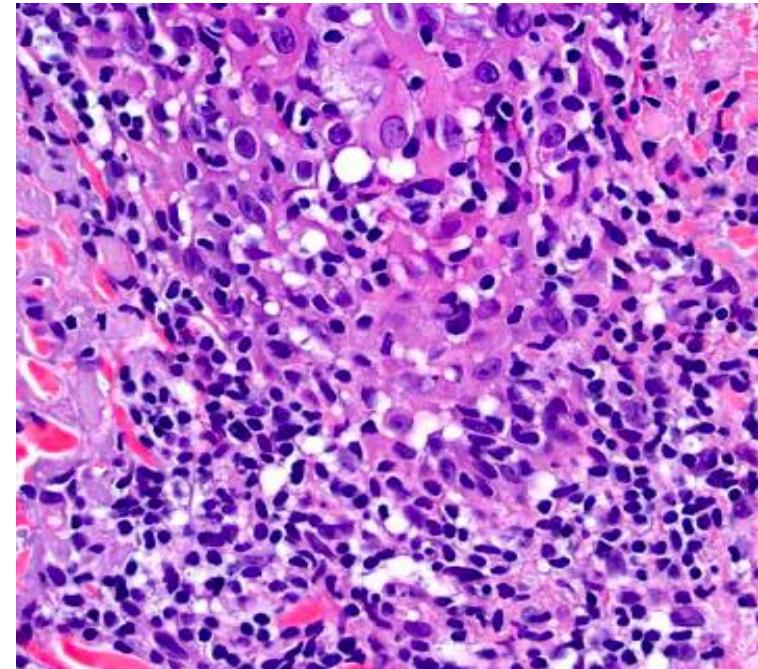
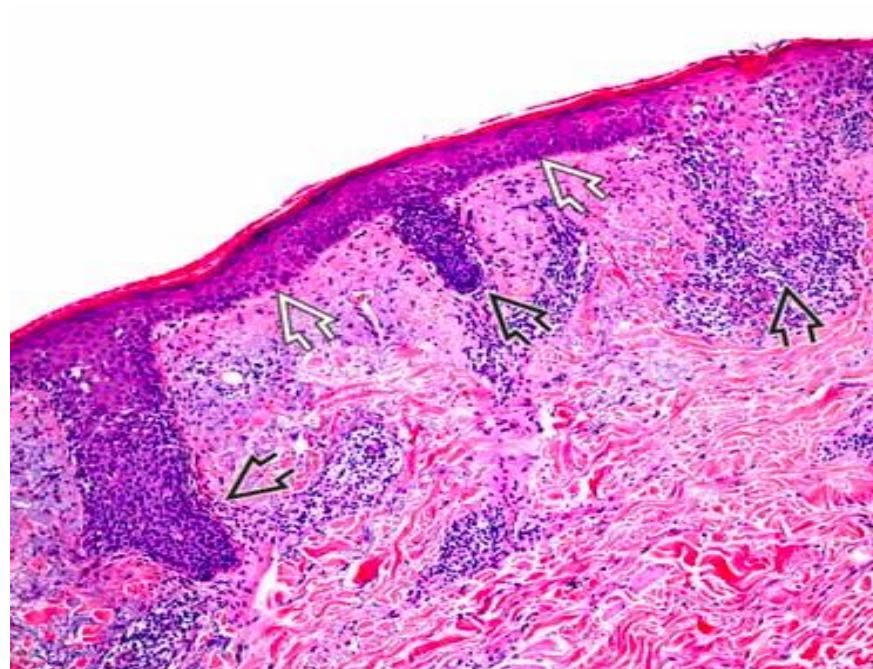
Presentación clínica	Inmunofenotipo	Histología
Placas induradas, eritematosas, asociadas con pápulas foliculares y lesiones acneiformes	LT CD4+CD3+CD8- Mezclado con CD30 + y blastos	«Foliculotropismo» Infiltrado inflamatorio dérmico perivascular y perianexia





Variante clinicopatológica: foliculotrópica

Presentación clínica	Inmunofenotipo	Histología
Placas induradas, eritematosas, asociadas con pápulas foliculares y lesiones acneiformes	LT CD4+CD3+CD8- Mezclado con CD30 + y blastos	«Foliculotropismo» Infiltrado inflamatorio dérmico perivascular y perianexia



The spectrum of hair loss in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome

Ming Yang Bi, AB,^a Jonathan L. Curry, MD,^{b,c} Angela M. Christiano, PhD,^d Maria K. Hordinsky, MD,^e
David A. Norris, MD,^f Vera H. Price, MD,^g and Madeleine Duvic, MD^c

*Houston, Texas; New York, New York; Minneapolis, Minnesota; Denver, Colorado;
and San Francisco, California*

1550 pacientes con MF/SS

38 pacientes con parches alopecicos total o universal del cuero cabelludo

- 13 de 38 (34%) tenían alopecia irregular

Biopsia de cuero cabelludo en 5 de 13 pacientes

- 4 tenían linfocitos T atípicos dentro del epitelio folicular o la epidermis
- 2 pacientes tenían histología de mucinosis folicular.

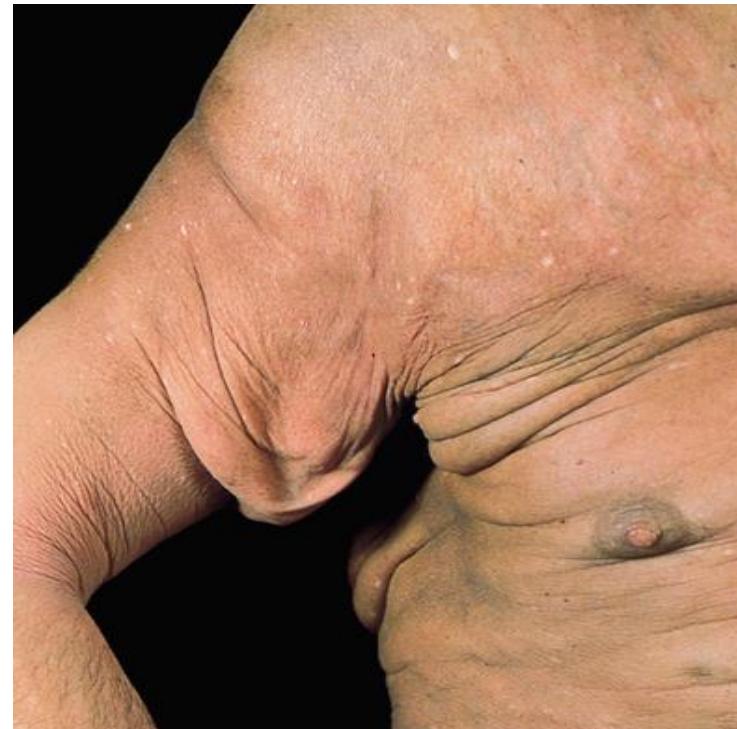
25 de 38 (66%) con MF/SS

- 20 alopecia en placa discreta o lesiones foliculares de MF
- 5 pérdida total del cabello (eritrodermia generalizada y SS)



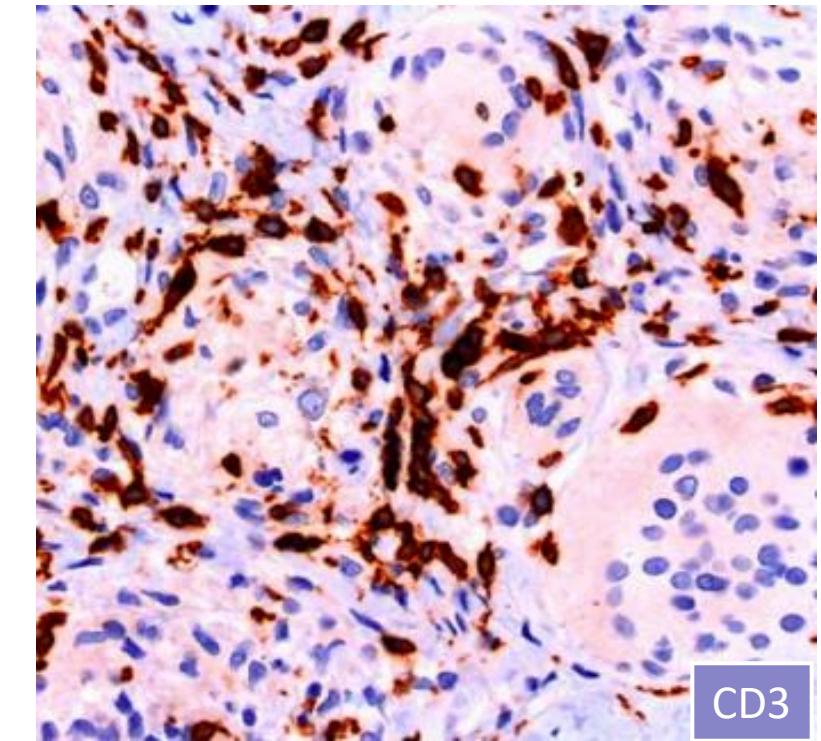
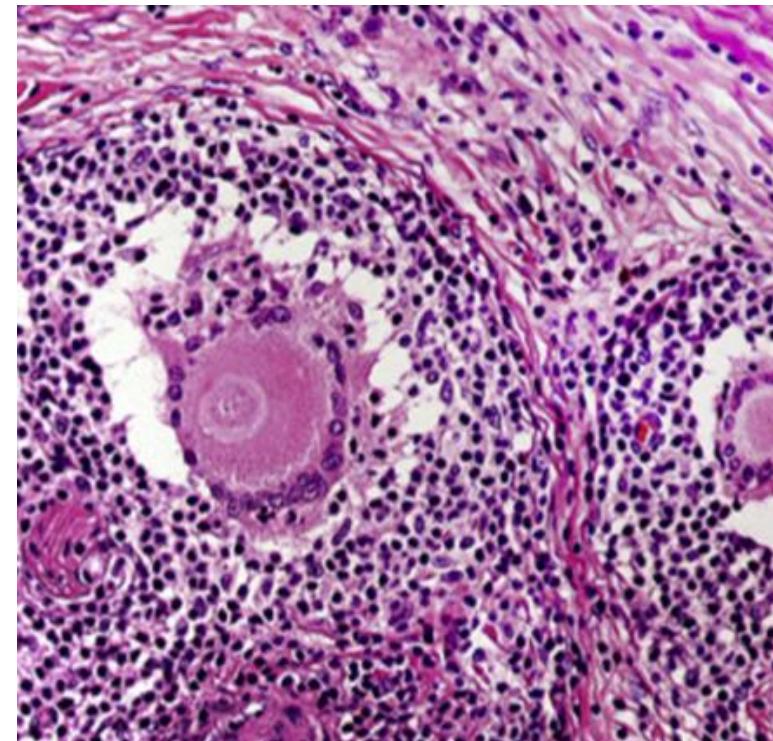
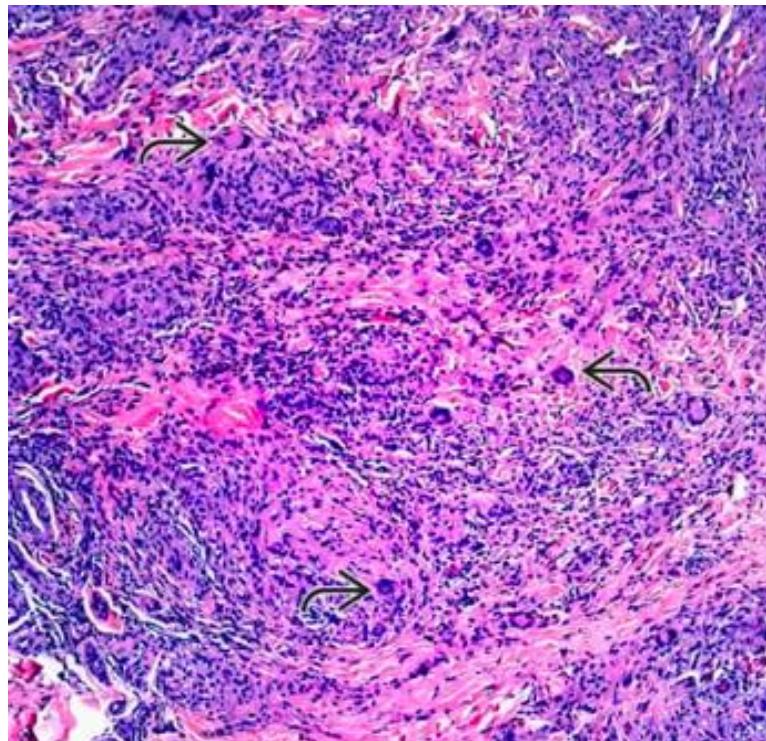
Variante: piel laxa granulomatosa

Presentación clínica	Inmunofenotipo	Histología
Predilección por las axilas Indoloro	LT CD4+CD3+ LT CD8+CD3+ en ocasiones CD30+	Infiltrado linfohistiocítico denso que se extiende a la dermis profunda



Variante: piel laxa granulomatosa

Presentación clínica	Inmunofenotipo	Histología
Predilección por las axilas Indoloro	LT CD4+CD3+ LT CD8+CD3+ en ocasiones CD30+	Infiltrado linfohistiocítico denso que se extiende a la dermis profunda



Variante: reticulosis pagetoide

Enfermedad de Woringer-Kolopp

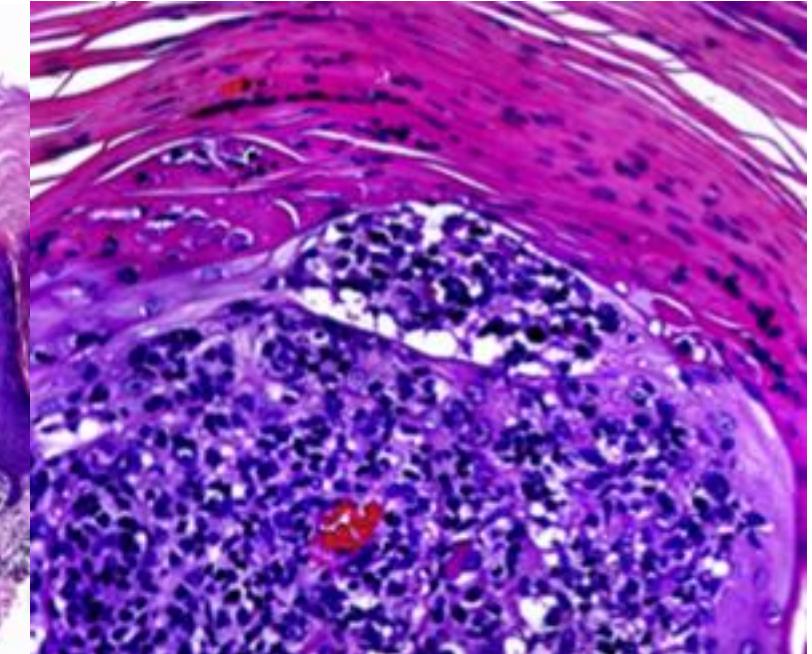
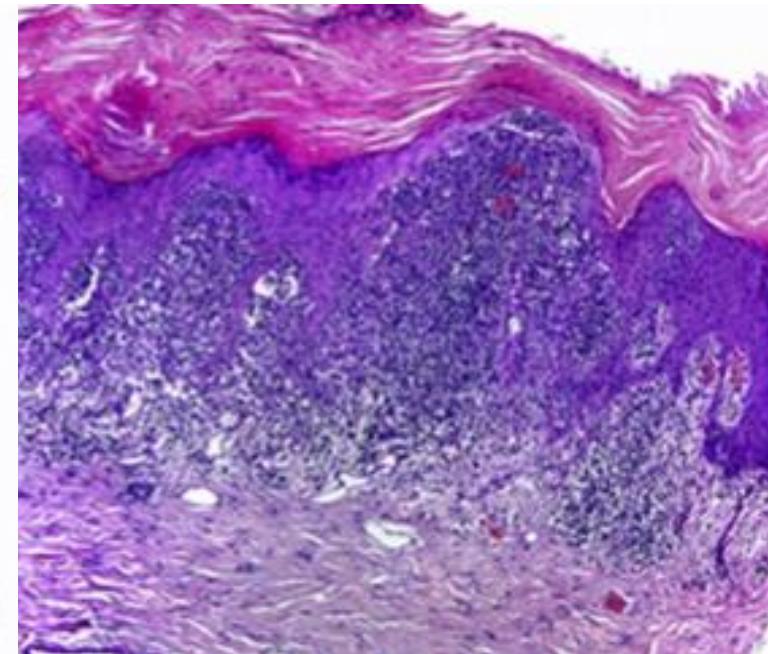
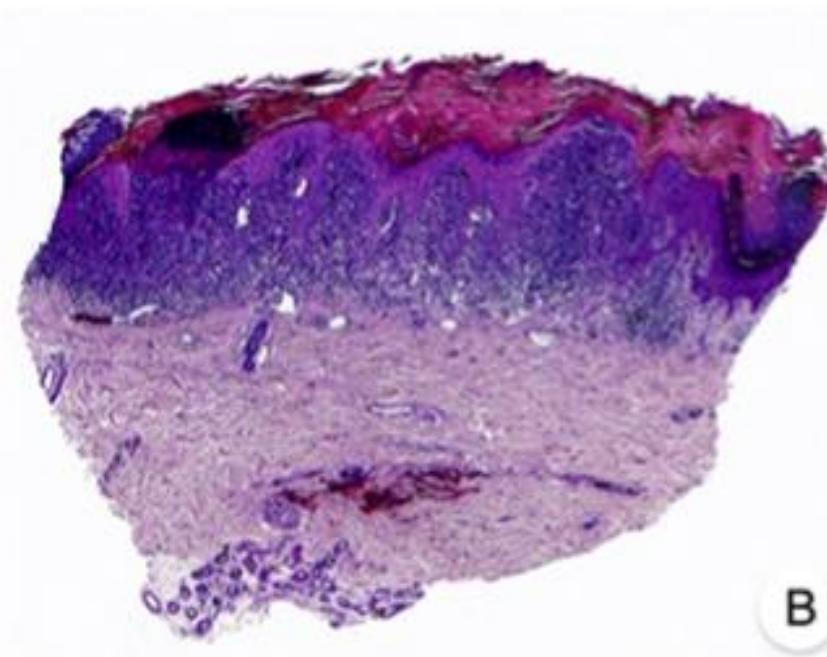
Presentación clínica	Inmunofenotipo	Histología
Predilección por las extremidades Placa o parche psoriasiforme Indoloro	LT CD8+CD3+ CD30+	Epitelio hiperplásico con linfocitos atípicos marcados de tipo pagetoide; dermis con linfocitos e histiocitos reactivos mixtos



Variante: reticulosis pagetoide

Enfermedad de Woringer-Kolopp

Presentación clínica	Inmunofenotipo	Histología
Predilección por las extremidades Placa o parche psoriasiforme Indoloro	LT CD8+CD3+ CD30+	Epitelio hiperplásico con linfocitos atípicos marcados de tipo pagetoide; dermis con linfocitos e histiocitos reactivos mixtos

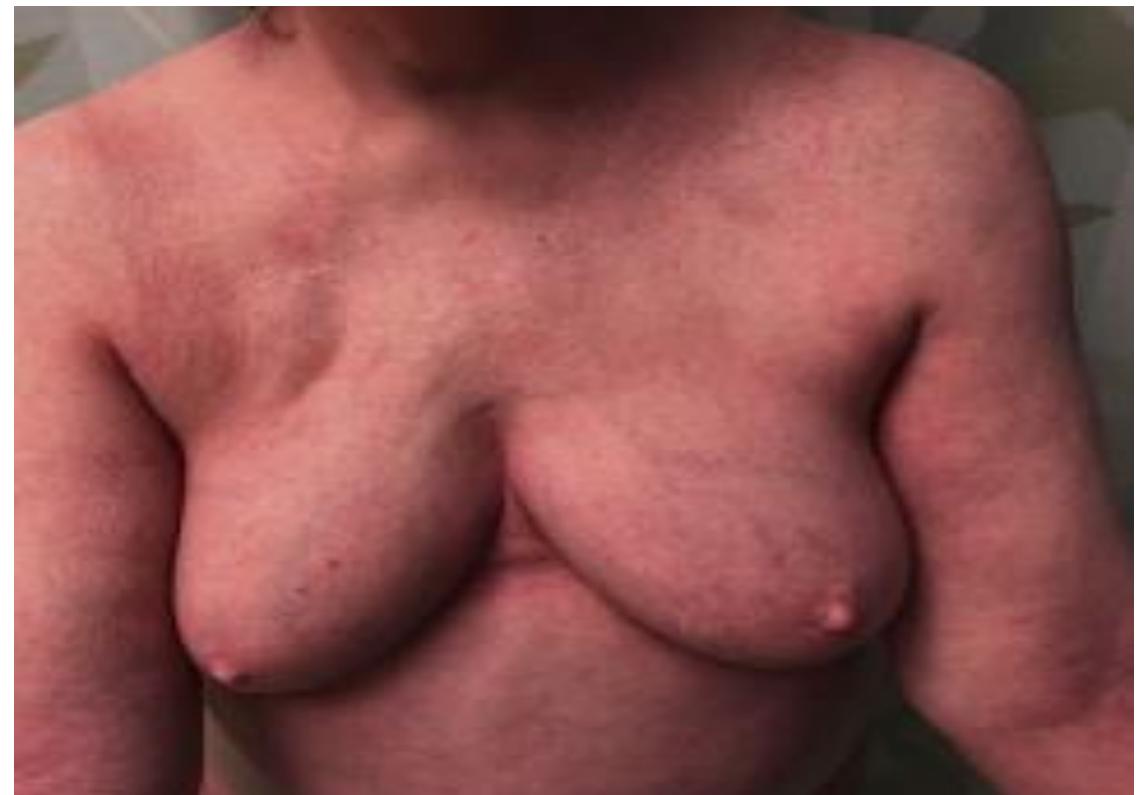


Variante clínica: eritrodérmica

Presentación clínica	Inmunofenotipo	Histología
Piel atrófica o liquenificada		
Placas o tumores	CD2, CD3, CD4 y CD5	MF clásica
Prurito y descamación		

Eritrodermia -- >80% SCT
Signo de enfermedad leucémica

Eritrodermia
Linfadenopatías generalizadas
Presencia de células de Sezary en piel, NL y SP



Variantes clínicas

- MF hipopigmentada
- MF eritrodérmica
- MF ictiosiforme
- MF palmar y plantar
- MF papilomatosa
- MF papular
- MF solitaria o unilesional
- MF invisible

Variante clínica: hipopigmentada

Presentación clínica	Inmunofenotipo	Histología
Máculas y placas hipopigmentadas con ausencia de atrofia cutánea	CD8+ < expresión de CD7 > presencia epidérmica de células de Langerhans CD1a+	MF parches



Variante clínica: ictiosiforme

Presentación clínica	Inmunofenotipo	Histología
Placas geométricas Patrón adoquinado Afecta extremidades	CD3 ⁺ , CD4 ⁺	MF parches Paraqueratosis y ortoqueratosis focalmente compacta con adelgazamiento o ausencia de la capa granular



Variante clínica: palmar y plantar



Variante clínica: papilomatosa

Presentación clínica	Histología
<p>Lesiones que recuerdan a la acantosis nigricans o queratosis seborreicas Localizadas en áreas flexurales como cuello, axilas y pliegues inguinales</p>	<p>Acantosis, papilomatosis, infiltrado difuso en banda, compuesto por linfocitos atípicos, y presencia de epidermotropismo</p>

Variante clínica: papular

Presentación clínica	Inmunofenotipo	Histología
Pápulas de pequeño tamaño no foliculocéntricas	CD30-	Similares a MF clásica



Variante clínica: solitaria o unilesional

Presentación clínica	Histología
Mácula, placa o nódulo aislada Buen pronóstico Raro evolución a formas avanzadas de la enfermedad	Similares a los de la MF clásica

Variante clínica: invisible

Presentación clínica	Histología
Sin lesiones cutáneas visibles Prurito el único síntoma	Similares a los de la MF clásica

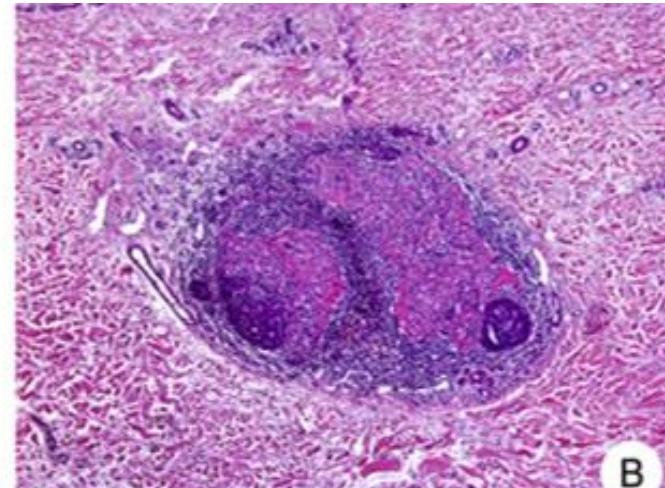
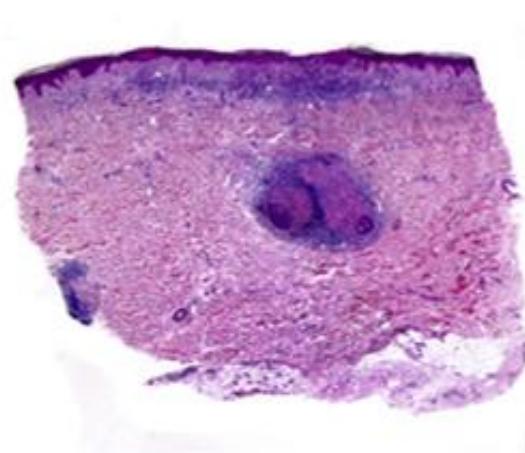


Variantes clinicopatológicas

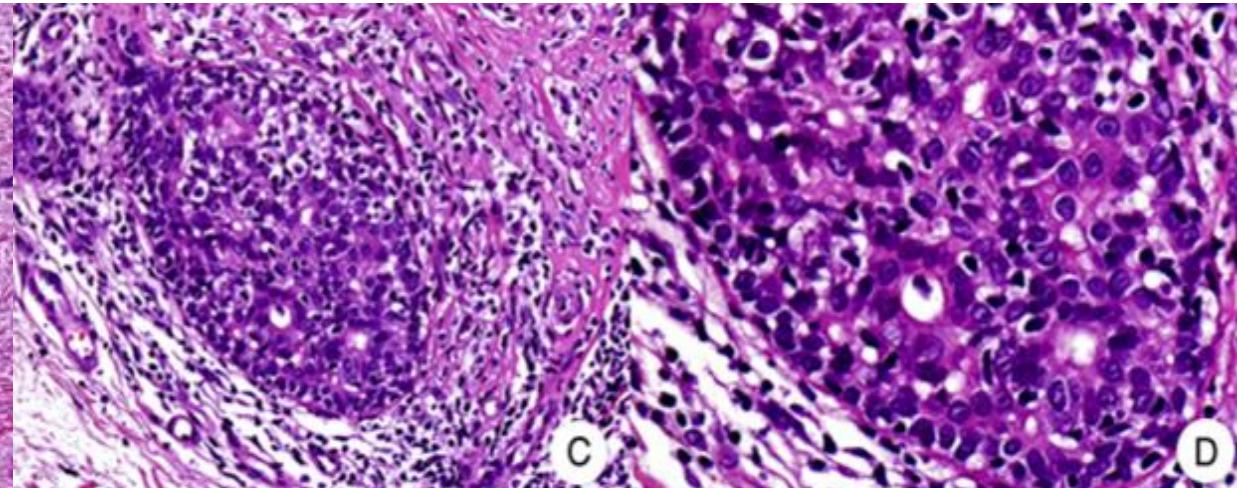
- MF siringotrópica
- MF poiquilodérmica (poiquilodermia atrófica vascular)
- MF ampollosa y MF dishidrótica
- MF anetodérmica
- MF hiperpigmentada
- MF purpúrica
- MF pustulosa
- MF verrucosa

Variante clinicopatológica: siringotrópica

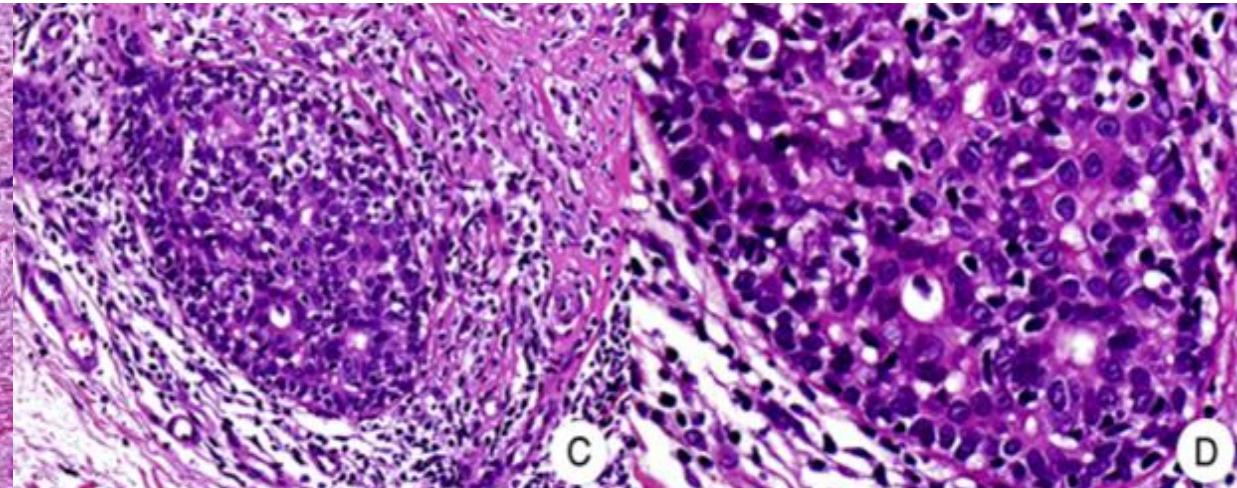
Presentación clínica	Histología
Pápulas y placas eritematosas tamaño no foliculocéntricas	La afectación de las glándulas y los conductos ecrinos Infiltrado denso de linfocitos atípicos Presencia de un grado variable de siringometaplasia



A



B



C

D

Variante: poiquilodérmica

Presentación clínica	Inmunofenotipo	Histología
Placas con atrofia, hiperpigmentación, hipopigmentación y telangiectasias	LT CD8+	Atrofia epidérmica Aplanamiento de la unión dermoepidérmica Degeneración vacuolar de la hilera basal Infiltrado de tipo liquenoide Linfocitos atípicos con epidermotropismo

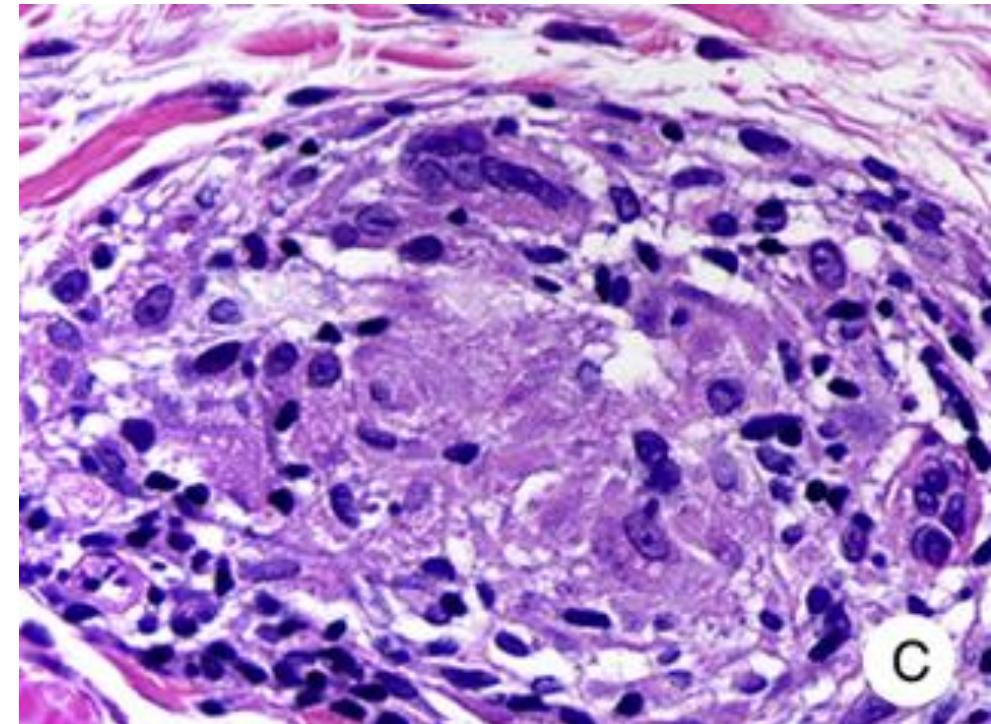


Variante: MF granulomatosa

Presentación clínica	Inmunofenotipo	Histología
Parches, placas y tumores similares a los de la MF clásica Alopecia	LT CD4+CD3+	Infiltrados dérmicos densos granulomatosos de linfocitos atípicos, macrófagos, muchas células gigantes multinucleadas; destrucción de tejidos elásticos



A



C

Variante: ampolloso

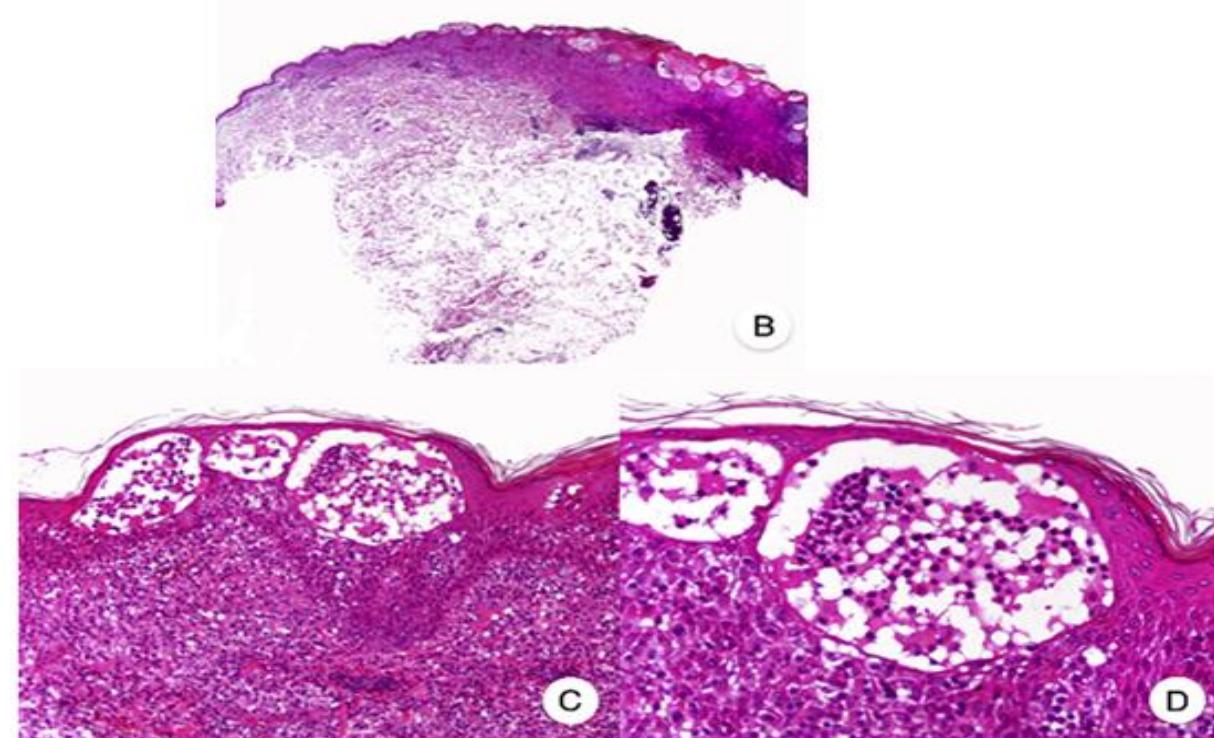
Presentación clínica

Vesicoampollas flácidas o tensas sobre piel sana o sobre lesiones de MF
Ampollas confinadas palmas y plantas



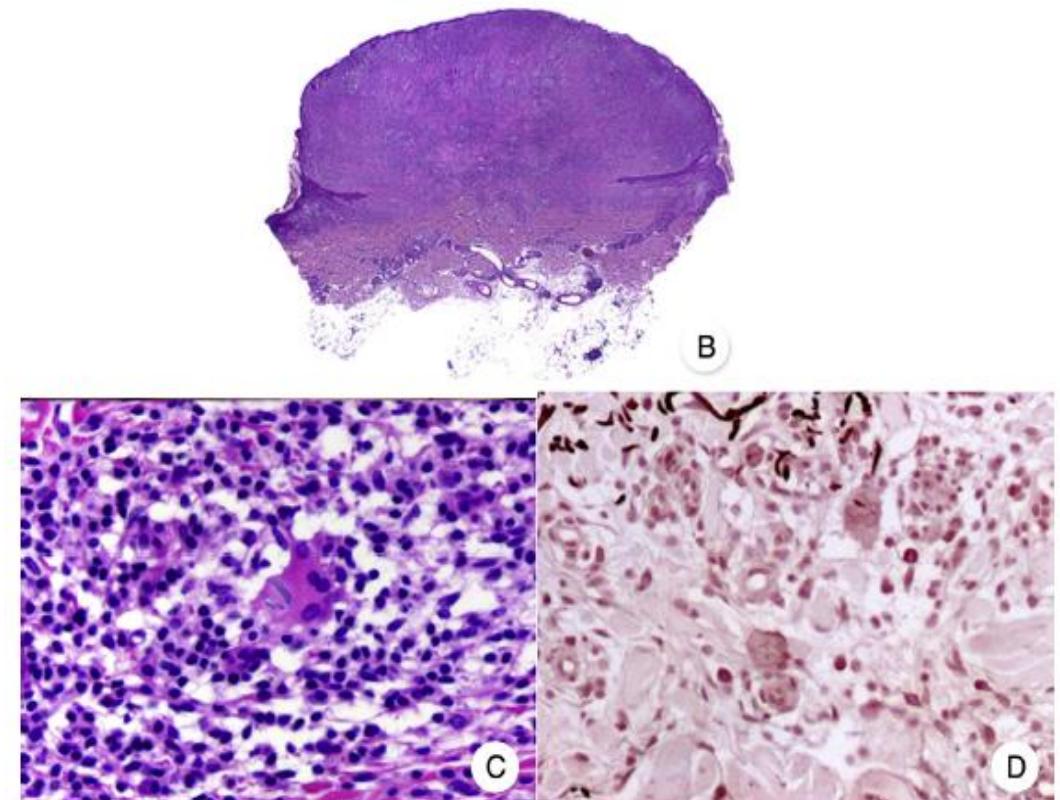
Histología

Ampollas intraepidérmicas o subepidérmicas
Epidermotropismo linfocitos atípicos y microabscesos de Pautrier



Variante: anetodérmica

Presentación clínica	Histología
Pérdida progresiva de las fibras elásticas de la dermis Placas atróficas con superficie apergaminada	Similares a los de la MF clásica Ausencia de fibras elásticas en la dermis



Variante: hiperpigmentada

Presentación clínica	Inmunofenotipo	Histología
Máculas y placas hiperpigmentadas	CD8+	Similares a los de la MF clásica Incontinencia pigmentaria, con abundantes gránulos de melanina



Variante: purpúrica

Presentación clínica	Histología
Lesiones purpúricas persistentes	Similares a los de la MF clásica Infiltrado en banda compuesto fundamentalmente por linfocitos atípicos junto con hemosiderófagos y eritrocitos extravasados

Variante: pustulosa

Presentación clínica	Histología
Erupción vesiculopustulosa de largo tiempo de evolución, que progresó a MF en placas clásica	Similares a los de la MF clásica

Variante: verrucosa

Presentación clínica	Histología
Lesiones verrucosas e hiperqueratósicas localizadas o diseminadas	Similares a los de la MF clásica Infiltrado inflamatorio perivascular en la dermis papilar, espongiosis y exocitosis en la epidermis

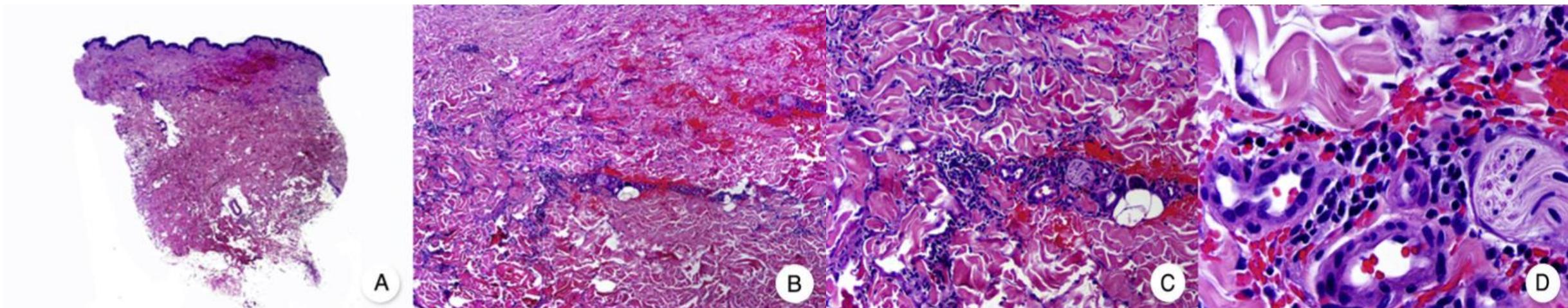


Variantes histopatológicas

- MF granulomatosa
- MF intersticial
- MF con transformación en células grandes

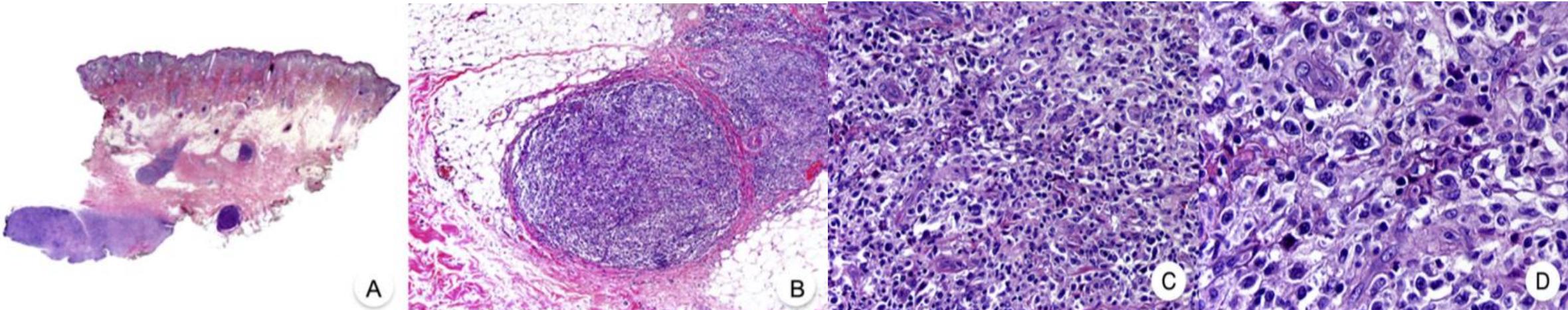
MF intersticial

Presentación clínica	Inmunofenotipo	Histología
Máculas y placas hiperpigmentadas	CD8+	Similares a los de la MF clásica Simulando la histología de un granuloma anular intersticial o la fase inflamatoria de la morfea



Transformación células grandes

Inmunofenotipo	Histología
CD30+	<p>Similares a los de la MF clásica Presencia de células grandes, pleomórficas, anaplásicas e inmunoblastos en un porcentaje mayor de 25% en el infiltrado neoplásico, siendo más frecuente en pacientes en estadio tumoral de la enfermedad</p>

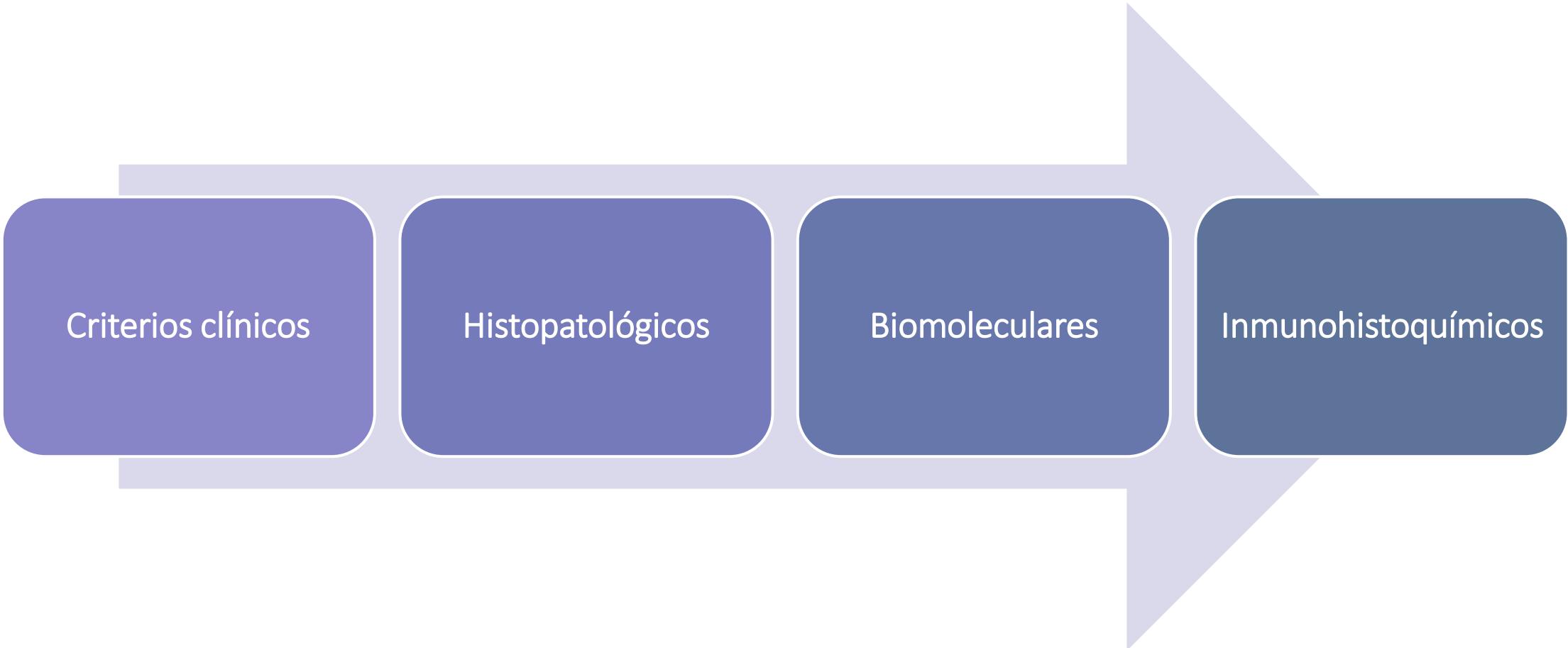


Diagnóstico

- MF en fases iniciales constituye un reto para el dermatopatólogo
 - Hallazgos histopatológicos sutiles
 - Solapamiento con otras dermatosis inflamatorias
- Microabcesos de Darier-Pautrier < 25%
- Linfocitos atípicos < 10%
- Epidermotropismo ausente en un 4%

Biopsias cutáneas seriadas en aquellos casos con un diagnóstico ambiguo

Criterios	Puntuación
	Clinicos
Criterio principal Parches y placas persistentes y/o progresivos	2 puntos (Si criterio principal y 2 criterios adicionales) 1 punto (Si criterio principal y un criterio adicional)
Criterios adicionales Áreas no fotoexpuestas Variación en tamaño y forma Poiquilodermia	
	Histopatología
Criterio principal Infiltrado linfocítico superficial	
Criterios adicionales Epidermotropismo sin espongiosis Atipia linfocítica (células con núcleo grande, hipercromático e irregular o «cerebriforme»)	2 puntos (Si criterio principal y 2 criterios adicionales) 1 punto (Si criterio principal y un criterio adicional)
	Biología molecular
Reordenamiento monoclonal del gen TCR	1 punto si clonalidad
	Inmunopatología
< 50% de células T CD2+, CD3+ y/o CD5 < 10% de células T CD7+ Discordancia dermoepidérmica de CD2, CD3, CD5 o CD7	1 punto si al menos un criterio



Criterios clínicos

Histopatológicos

Biomoleculares

Inmunohistoquímicos

4 puntos para el diagnóstico de micosis fungoide

TNMB (ISCL/ EORTC)

T (skin)

- T1 Limited patch/plaque (involving < 10% of total skin surface)
- T2 Generalised patch/plaque (involving ≥ 10% of total skin surface)
- T3 Tumour(s)
- T4 Erythroderma

M (viscera)

- M0 No visceral involvement
- M1 Visceral involvement

N (lymph node)

- N0 No clinically abnormal peripheral lymph nodes
- N1 Clinically abnormal peripheral lymph nodes; histologically uninvolved
- N2 Clinically abnormal peripheral lymph nodes; histologically involved (nodal architecture uneffaced)
- N3 Clinically abnormal peripheral lymph nodes; histologically involved [nodal architecture (partially) effaced]
- Nx Clinically abnormal peripheral lymph nodes; no histological confirmation

B (blood)

- B0 No circulating atypical (Sézary) cells (or < 5% of lymphocytes)
- B1 Low blood tumour burden (≥ 5% of lymphocytes are Sézary cells, but not B2)
- B2 High blood tumour burden (≥ 1000/ μ l Sézary cells and positive clone)

Estadio (ISCL/ EORTC)

Clinical stage				
IA	T1	N0	M0	B0-1
IB	T2	N0	M0	B0-1
IIA	T1-2	N1-2	M0	B0-1
IIB	T3	N0-2	M0	B0-1
III	T4	N0-2	M0	B0-1
IVA1	T1-4	N0-2	M0	B2
IVA2	T1-4	N3	M0	B0-2
IVB	T1-4	N0-3	M1	B0-2

MF, mycosis fungoides; SS, Sézary syndrome.

Estudios de extensión

Biopsia de médula ósea

- MF estadios IIB, III y IV
- Compromiso en sangre periférica

Estudios de laboratorio

- HLG + ESP cuantificar células de Sézary
- Deshidrogenasa láctica
- Beta 2 microglobulina
- IgG para HTLV-1

Indicadores pronóstico desfavorable

- Compromiso ganglionar
- Presencia del clon de linfocitos T malignos en sangre periférica
- Fenotipo de TCR $\gamma\delta$
- Proporción reducida de linfocitos CD8+ en el infiltrado tumoral
- Transformación a linfoma de células grandes CD30+
- Mucinosis folicular
- Inicio > 60 años
- Aumento LDH
- Eosinofilia
- Recaída luego de un ciclo completo de PUVA

Máculas y placas, estadios IA, IB Y IIA

Primera línea

Política expectante: estadios iniciales (IA) + seguimiento estricto (3 a 6 meses)

Terapias directas sobre la piel

- Fotoquimioterapia PUVA - respuestas completas en 74% a 90%
- Fototerapia UVB- NB
- Corticosteroides tópicos - respuestas completas T1 - 63% / T2- 25%
- Radioterapia localizada
- Radiación corporal total con haz de electrones
- Mostaza nitrogenada tópica: 0,01% o 0,02% (6 M para Rta)
- Carmustina tópica (supresión de la médula ósea)

Máculas y placas, estadios IA, IB Y IIA

Segunda línea - Terapias sistémicas

Bexaroteno

- 300 mg/m² cada 24 horas por tiempo indefinido

IFN2α y 2β

- 3 - 9 millones de unidades 3 veces/semana
- Regresión global es de 50% a 75% y la remisión completa 25%

Terapias sistémicas combinadas con terapias directas sobre la piel

- IFNα + PUVA
- Retinoides (acitretín) + PUVA
- Bexaroteno + PUVA

Tumores cutáneos: estadio IIB

Primera línea

PUVA + IFN α

Radiación corporal total con haz de electrones

Radioterapia localizada

Tumores cutáneos: estadio IIB

Segunda línea

Bexaroteno

- 300 mg/m² diarios
- Demostraron una respuesta global 57%

Vorinostat

- 400 mg diarios con las comidas

Quimioterapia

- Monoterapia o terapias combinadas
- (Pentostatina, 2 clorodeoxiadenosina, doxorubicina liposómica)

Eritrodermia, estadio III

Primera línea

PUVA + IFN α

IFN α

Metotrexato

- DI: 20 a 30 mg/sem - ↑ hasta 60 a 70 mg/sem

Radiación corporal total con haz de electrones

Mostaza nitrogenada

Fotoféresis extracorpórea

PUVA más acitretín o bexaroteno

Eritrodermia, estadio III

Segunda línea

Bexaroteno.

Vorinostat

Denileukin diftitox

Quimioterapia

- Ciclofosfamida, vincristina y prednisolona (CVP)
- Idaruvicin, etopósido, ciclofosfamida, vincristina y prednisolona (VICOP-B)

Metástasis ganglionares y viscerales

Estadios IV A-IVB - Tratamiento paliativo

Quimioterapia

Radiación corporal total con haz de electrones y radiación superficial

Bexaroteno

Denileukin diftitox

Alemtuzumab (anti-CD52)

- 30 mg/m² tres veces por semana durante 12 semanas
- Respuesta global es de 38%

Respuesta

Completa

- 100% de eliminación de las lesiones cutáneas

Parcial

- 50% -99% de eliminación
- Sin nuevos tumores

Enfermedad estable

- <25% hasta <50% de aclaramiento
- Sin nuevos tumores

Enfermedad progresiva

- Aumento $\geq 25\%$ enfermedades de la piel o nuevos tumores

Seguimiento

Estadios IA, IB y IIA (máculas y placas)

- Cada 4 meses los 2 primeros años
- Cada 6 meses los 3 años siguientes
- Anual desde el 5to año

Estadios IIB, III, IVA y IVB

- Cada 3 meses los 2 primeros años
- Cada 4 meses los 3 años siguientes
- Cada 6 meses desde el 5to año

Perlas clínicas en MF

- Gran simuladora
- Progresión de parche, placa y fase tumoral
- En eritrodermia siempre tener presente el compromiso hematológico
- Indispensable la correlación clínica, patología e inmunohistoquímica

¡Gracias!