

Micosis fungoides

Estudio clínico prospectivo en una cohorte de pacientes venezolanos

Elizbeth Ball, Rosmary Martín

Dermatóloga, Dermatopatóloga. Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela. E-mail: picon_ball@hotmail.com

Resumen

La micosis fungoides (MF) es un linfoma cutáneo de células T (LCCT) caracterizado por la infiltración de la piel por pequeñas células con núcleo cerebriformes que usualmente expresan un inmunofenotipo de células T colaboradoras maduras (CD4+). Esta entidad tiene un patrón clínico- patológico distintivo y su evolución es de progresión lenta e indolente con lesiones cutáneas que pueden aparecer meses ó años antes del diagnóstico.

Objetivo: estudiar la epidemiología, características clínicas, historia natural y evolución de un grupo de pacientes con MF seguidos en un centro de referencia de dermatología en Venezuela.

Método: se realizó un estudio prospectivo de pacientes con diagnóstico clínico, histológico e inmunohistoquímico de MF evaluados y seguidos en el servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas durante un período de 8 años (1998-2006). Los siguientes datos fueron recolectadas: sexo, edad, intervalo pre-diagnóstico, variante clínica, tipo, localización y extensión de las lesiones al momento del diagnóstico, estadio clínico/TNM, niveles de LDH, contejo de eosinófilos y evolución durante el período de seguimiento. Las variables edad, sexo, tipo de lesión cutánea, niveles de LDH, contejo de eosinófilos y estadio TNM fueron analizados como factores pronósticos. Los eventos adversos analizados fueron: muerte, remisión parcial, remisión completa, progresión y recaídas. La asociación entre variables independientes y dependientes fue realizada por la prueba exacta de Fisher ($p < 0,05$). Las curvas de sobrevividas se calcularon con el método de Kaplan-Meier. El "test" de "log-rank" se utilizó para los análisis de sobrevivida y determinar los factores pronósticos.

Resultados: de un total de 73 pacientes con linfoma cutáneo de células T evaluados en nuestro centro, 54 casos (74%) fueron diagnosticados como MF. 33 mujeres y 21 hombres (1,5:1) con una edad media de 45,7 años. La mácula fue el tipo de lesión predominante al momento del diagnóstico. 79,6% de los pacientes estaban en estadio temprano y el 20,3% restante estaban en estadios avanzados. 29 pacientes (53,7%) tenía la forma clásica de MF. La segunda variante clínica más frecuente fue el tipo hipopigmentado, seguida de la variante foliculotrópica. El tiempo medio de intervalo pre-diagnóstico fue de 56,4 meses. El tiempo medio de seguimiento fue 53,07 meses. 16 pacientes (29,62%) presentaron recaídas durante el período de seguimiento. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la edad y el estadio TNM. Sin embargo, los pacientes en estadios tempranos eran más jóvenes que los pacientes en estadio clínicos tardíos. En el momento del cierre de la cohorte 7 de 54 pacientes habían fallecido, uno presentaba progresión de la enfermedad, uno estaba en recaída, 20 en remisión total, 10 en remisión parcial, 10 presentaban enfermedad estable y en 5 se desconocía su evolución clínica. Las variables edad, sexo, intervalo pre-diagnóstico, extensión de las lesiones, nivel de LDH y contejo de eosinófilos no fueron factores pronósticos significativos. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre el estadio clínico TNM y la progresión de la enfermedad; pacientes con tumores tenían peor pronóstico.

Conclusiones: en nuestra cohorte venezolana, la MF fue el LCCT más común. Predominando en el sexo femenino y afectando pacientes entre la 4ta y la 5ta década de la vida, sin embargo, el rango de edad es amplio y con frecuencia afecta pacientes jóvenes. La variante de MF clásica e hipopigmentadas fueron las formas de presentación clínicas más frecuentes. La enfermedad tiene un buen pronóstico con una baja tasa de mortalidad, especialmente en estadios clínicos tempranos. El factor pronóstico más importante en nuestro estudio fue el estadio clínico TNM. Pacientes con lesiones tumorales al momento del diagnóstico tuvieron peor pronóstico. De acuerdo a la literatura revisada, este el primer estudio prospectivo de pacientes con MF publicado en Latinoamérica.

Palabras clave: micosis fungoides, factores pronósticos, sobrevivida, evolución.

Mycosis fungoides Prospective clinical study in a cohort of venezuelan patients

Abstract

Mycosis fungoides (MF) is a cutaneous T-cell lymphoma characterized by infiltration of the skin with small cells with cerebriform nuclei that usually express a mature peripheral T-helper cell (CD4+) immunophenotype. It has distinctive clinicopathological features and its evolution is typically quite slow, with years between the first manifestations and the development of advanced stages of disease.

Objective: to study a cohort of patients with MF presenting to a tertiary referral skin center in Venezuela, documenting the epidemiology, clinical characteristics, treatment and outcome.

Methods: this is a single center prospective cohort study of patients with clinical, histological and immunohistochemical diagnostic criteria for MF at our center over an 8-year period (1998-2006). The following data were obtained: sex, age at diagnosis, duration of symptoms, clinical variant, type and extent of lesions, TNM disease stage, natural history and clinical outcome on follow up. Age, sex, type of cutaneous lesions, levels of lactic dehydrogenase (LDH), eosinophil count and TNM stage were analyzed as prognostic factors. The outcome of patients was defined as: death from the disease, the treatment or its complications, total remission, partial remission, progressive disease or stable disease. The adverse events analyzed were death, progression and relapses. The association between independent and dependent variables was performed by the Fisher exact test ($p < 0,05$). The survival curves were calculated using the Kaplan-Meier method. The log-rank test was used for the survival analysis and to determine prognostic factors.

Results: from a total of 73 patients with cutaneous T-cell lymphoma diagnosed at our center during this period, 54 cases of MF (74%) were diagnosed. 33 females and 21 males (1,5:1) with a mean age of 45,7 years. The predominant type of cutaneous lesion at presentation was patches. 79,6% of the patients were in the early stages, while 20,3% were in advanced stages. 29 patients (53,7%) had classical MF. The second most frequent clinical variant was the hypopigmented type, followed by the folliculotropic variant. The mean pre-diagnostic interval was 56,4 months. The mean duration of follow up was 53,07 months. Sixteen patients (29,62%) relapsed during the follow-up period of 19 months. We found no statistically significant correlation between TNM stage and age. However, patients in early stages were younger than those with advanced disease. At the end of the study, 7 of 54 patients died of MF, 1 had progressive disease, 1 was in relapse, 20 were in total remission, 10 were in partial remission, 10 had stable disease and 5 were lost to follow up. Age, sex, pre-diagnostic interval, extension of the lesions, levels of LDH and eosinophil count were not significant as prognostic factors. However, T stage of disease had a statistically significant correlation with disease progression and death; patients with tumors had very poor outcomes.

Conclusions: In our Venezuelan cohort, MF, the commonest cutaneous T cell lymphoma is more frequent in females, affecting patients between the 4th and 5th decades of life, however the age range is broad, and frequently affects young patients. Classical and hypopigmented MF are the most frequent clinical types. The disease has a good prognosis with a low mortality rate especially in early stages. The most important prognostic factors leading to a significantly poorer survival in our study were the T stage of the disease. Patients with tumors at the moment of diagnosis had a worse prognosis. To our knowledge, this is the first prospective study of a cohort of patients with MF in Latin America published so far.

Key words: mycosis fungoides, prognostic factors, survival, clinical outcome.

Introducción

Los linfomas cutáneos de células T (LCCT) representan un grupo heterogéneo de linfomas no Hodgkin caracterizados por una proliferación clonal de linfocitos T maduros y células asesinas naturales con capacidad de anidamiento cutáneo¹. Aunque los LCCT constituyen sólo el 2,2% de los linfomas, son la forma de linfoma cutáneo más frecuente (75-80%)². La micosis fungoides (MF) es el tipo de LCCT más común. El término fue utilizado por primera vez por un dermatólogo francés, Alibert, en 1806, para describir una erupción cutánea

que evolucionaba a tumores con aspecto de "hongos"¹.

La micosis fungoides se define como una proliferación clonal de linfocitos T maduros post-tímicos con capacidad de anidamiento cutáneo, morfológicamente caracterizados por ser linfocitos T pequeños a medianos de núcleos cerebriformes³. Es típicamente una enfermedad crónica, de progresión lenta e indolente con lesiones cutáneas que pueden aparecer meses ó años antes del diagnóstico¹. La historia natural característica de la enfermedad cutánea comienza por una etapa de parches o máculas, que progresan a placas y que con el

tiempo evolucionan a tumores. Las lesiones afectan predominantemente áreas no expuestas como el abdomen inferior, muslos o glúteos, así como las mamas en las mujeres^{1,3,4}. Los pacientes con tumores característicamente se presentan con una combinación de parches, placas y tumores que con frecuencia se ulceran. Si sólo los tumores están presentes, sin máculas o placas previas o concurrentes, el diagnóstico de MF es muy poco probable y debe considerarse otro tipo de LCCT³. En etapas tardías de la enfermedad ocurre invasión de los ganglios linfáticos y vísceras. En la Tabla 1 se describe la clasificación actual por estadios⁴.

Tabla 1. Estadio de la MF/SS (Clasificación de Bunn y Lamberg)⁷

Estadio Temprano	
IA	Placa o parche < 10% SC (T1)
IB	Placa o parche > 10% SC (T2)
IIA	T1-2, adenopatía palpable (biopsia negativa) (N1)
Estadio Intermedio	
IIB	Tumores cutáneos (T3)
III	Eritrodermia (T4)
IVA	T1-4, biopsia de ganglio positiva (N2)
Estadio Tardío	
IVB	Compromiso visceral

Se han reportado diversas variantes clínico-patológicas de MF que difieren sustancialmente de la forma clásica de Alibert-Bazin y son consideradas como variantes atípicas, tales como folicular (previamente llamada micosis fungoides tipo mucinosis folicular),iringotrópica, vesículo-ampollar, granulomatosa, poiquilodérmica, hipo o hiperpigmentada, unilesional, palmoplantar, verrugosa o papilomatosa, tipo púrpura pigmentaria, pustulosa, ictiosiforme y Woringer-Kolopp, entre otras^{5,6}. Se dice que la MF es una gran simuladora que puede imitar en su presentación clínica a más de 50 entidades clínicas^{6,7}.

El diagnóstico se basa en la combinación de características clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas. Histológicamente, la MF se caracteriza por la presencia de linfocitos atípicos medianos y pequeños con núcleo cerebriformes e hiper cromáticos que invaden la epidermis (epidermotropismo). La presencia de colecciones intraepidérmicas de células atípicas, llamadas microabscesos de Pautrier, es muy característica, pero se observa sólo en una minoría de los casos^{8,9}. Los linfocitos neoplásicos tienen un fenotipo de células T memoria maduras CD3+, CD4+, CD45Ro+ y CD8-, en la mayoría de los casos. La pérdida de antígenos pan-linfocitos T como CD2, CD3 y CD5 es frecuente y es de

importancia diagnóstica³. En cuanto al inmunogenotipo, el rearreglo clonal del gen del receptor de células T es detectado en la mayoría de los casos, pero puede no detectarse clonalidad en las etapas tempranas de la enfermedad. El estudio inmunohistoquímico e inmunogenético es de ayuda diagnóstica, pero su importancia es secundaria y no sustituye a la clínica y a la histopatología, pilares fundamentales en el diagnóstico de MF.

Se realizó un estudio prospectivo de una cohorte de pacientes con micosis fungoides. El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas, epidemiológicas y la evolución de la enfermedad en estos pacientes y compararlas con estudios similares de pacientes en otros países. Igualmente se determinaron variables pronósticas.

Pacientes y método

Se realizó un estudio prospectivo de pacientes con diagnóstico de MF evaluados y seguidos en el servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas durante un período de 8 años, desde octubre de 1998 hasta junio de 2006. En este período de tiempo se han diagnosticado en nuestro servicio 80 casos de linfomas cutáneos primarios, de los cuales 73 han resultado LCCT y 7 linfomas cutáneos de células B. El diagnóstico de MF clásica y sus variantes se basó en criterios clínicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos ya conocidos³. Se excluyeron los pacientes con LCCT diferentes a MF, parapsoriasis o casos con hallazgos histológicos equívocos.

A todos los pacientes se les realizó una historia clínica completa, examen físico, exámenes de laboratorio de rutina, incluyendo hematología completa y química sanguínea, niveles de deshidrogenasa láctica, serología para VIH y HTLV-1, una o más biopsias de piel para estudio histológico de rutina con coloración de hematoxilina-eosina y estudio inmunohistoquímico, tomografía axial computarizada de cuello, tórax, abdomen y pelvis con el fin de descartar enfermedad extracutánea. Se realizó determinación de células de Sézary en la mayoría de los pacientes, biopsia de ganglio linfático en pacientes con adenopatías y biopsia de médula ósea sólo en pacientes con enfermedad extracutánea y/o con eritrodermia.

En cada paciente se registraron las siguientes variables: sexo, edad, intervalo pre-diagnóstico (tiempo transcurrido entre la aparición de la primera lesión cutánea y el momento del diagnóstico), variante clínica, tipo, localización y extensión de las lesiones al momento del diagnóstico, estadio clínico de la enfermedad de acuerdo a la clasificación TNM, niveles de LDH, conteo de eosinófilos, tratamientos recibidos y evolución durante el período de seguimiento. Los eventos registrados durante el período de seguimiento fueron los siguientes: muerte por causa de MF o por otra causa, remisión parcial, remisión completa, progresión y recaídas. Se realizó el seguimiento con reevaluaciones cada 3 ó 6 meses de acuerdo

a cada paciente individualmente en la consulta de linfoma del servicio de Dermatología del HUC. Los pacientes que no asistieron regularmente a la consulta se contactaron por vía telefónica para conocer su evolución clínica.

Características demográficas

Dado el amplio rango de edad de los pacientes incluidos en esta cohorte se distribuyeron en tres grupos de edad: un primer grupo menores de 25 años, un segundo grupo entre 26 y 49 años y el tercero, mayores de 50 años.

Extensión de la enfermedad

La extensión de la enfermedad fue clasificada como limitada o generalizada. Se definió como enfermedad limitada la presencia de 5 ó menos lesiones en forma simultánea confinadas a 1 ó 2 áreas anatómicas. La enfermedad generalizada como compromiso simultáneo de más de dos áreas anatómicas con más de 5 lesiones. Se consideraron como áreas anatómicas las siguientes: cabeza y cuello, tronco anterior, tronco posterior, miembros superiores y miembros inferiores.

Estadio de la enfermedad

Los estadios de la enfermedad se definieron de acuerdo al esquema TNM conocido como la clasificación de Bunn y Lamberg (Tabla 1). Se consideraron como estadios temprano, los pacientes en estadios IA, IB y IIA y estadios tardíos los pacientes en estadio IIB, III, IVA y IVB.

Sobrevida, pronóstico y análisis estadístico

Se definió la condición clínica del paciente en el momento del cierre de la cohorte en base a las siguientes definiciones: muerte como resultado de la enfermedad, sus complicaciones o el tratamiento. Remisión completa: sin evidencia clínica de la enfermedad. Remisión parcial: mejoría mayor o igual al 50% pero con evidencia clínica de la enfermedad. Progresión: con respecto a la evaluación inicial, aumento de la extensión de la enfermedad y/o extensión a otros órganos. Enfermedad estable: sin cambios con respecto a la presentación clínica al momento del diagnóstico. Los eventos adversos tomados en cuenta fueron los siguientes: muerte, progresión de la enfermedad y recaídas.

Se realizó la prueba de la mediana para comparar las medianas de seguimiento en relación con las recaídas. La asociación entre las variables independientes y las variables dependientes se estableció mediante la prueba exacta de Fischer, con un nivel de significancia estadística $p < 0,05$. Las curvas de sobrevida fueron calculadas desde la fecha del diagnóstico histológico hasta la fecha del cierre de la cohorte (junio de 2006) utilizando el método de Kaplan y Meier. La prueba de Wilcoxon se utilizó cuando se registró una alta variabilidad. Al realizar los análisis de sobrevida se utilizó el "log-rank test" para relacionar las variables predictivas y las

variables respuestas (muerte, remisión parcial, completa, progresión y enfermedad estable). El análisis estadístico se realizó con el programa "Statgraphics" versión 6.1.

Resultados

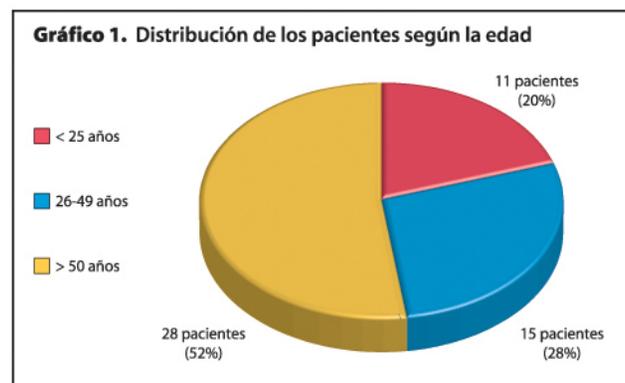
De un total de 73 pacientes con LCPCT evaluados y seguidos en la consulta de linfoma del servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas, desde octubre de 1998 hasta junio de 2006, se diagnosticaron 54 casos con micosis fungoides, constituyendo el 73,97% de todos los casos de LCPCT y por lo tanto la forma más frecuente.

Epidemiología

En la Tabla 2 se resumen las características demográficas de los 54 pacientes con MF: 33 pacientes del sexo femenino y 21 del sexo masculino (1,5:1). Con edades comprendidas entre 6 y 78 años al momento de realizarse el diagnóstico (media: 45,75 años). Once pacientes (20,37%) tenían menos de 25 años, quince (27,77%) entre 26 y 49 años y 28 (51,85%) mayores de 50 años (Gráfico 1). La edad media para el sexo femenino fue de 47,67 años y 42,76 años para el sexo masculino, no observándose diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos con respecto a la edad ($p=0,365$).

Tabla 2. Características demográficas de 54 pacientes con diagnóstico de MF seguidos en la consulta de linfoma del HUC entre 1998-2006

a) Sexo	
Femenino	33 (61,11%)
Masculino	21 (38,88%)
Femenino: Masculino	1,5:1
b) Edad al momento del diagnóstico (años)	
Rango	6-78
Media	45,75
Mediana	50



Características clínicas

En la Tabla 3 se presentan las características clínicas de la población estudiada. El intervalo pre-diagnóstico (desde el inicio de las manifestaciones clínicas hasta el diagnóstico) osciló entre 1 mes y 360 meses, con un promedio de 56,40 meses (4,7 años) y una mediana de 26 meses. Con respecto al tipo y extensión de las lesiones (Gráfico 2), diez y seis pacientes (29,62%) presentaron máculas, siete (12,96%) placas, nueve (16,66%) tanto máculas como placas, diez (18,51%) tumores asociados a otras lesiones como máculas, placas o úlceras, uno (1,85%) úlcera como lesión única y el resto de los pacientes presentaron combinaciones de los diferentes tipos de lesiones sin tumores. Un paciente se presentó con eritrodermia. No se evidenció asociación estadísticamente significativa entre la edad al momento del diagnóstico y el tipo de lesión ($p=0,2529$).

La mayoría de los pacientes (81,48%) presentaban 3 ó más áreas anatómicas afectadas. La localización más frecuente los miembros inferiores, el tórax posterior y anterior. Seguidos por los miembros superiores y con menor frecuencia cabeza y cuello (Gráfico 3).

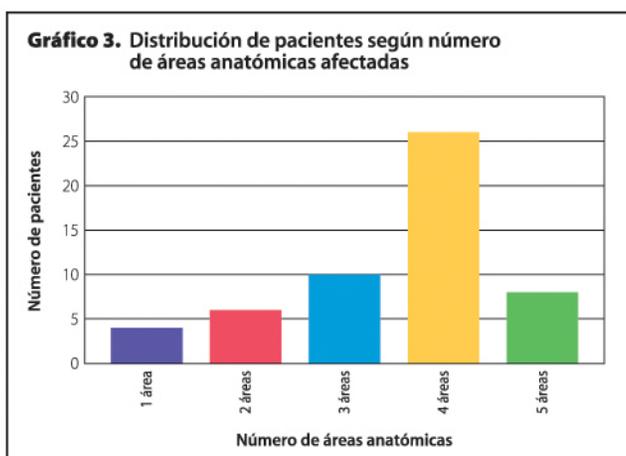
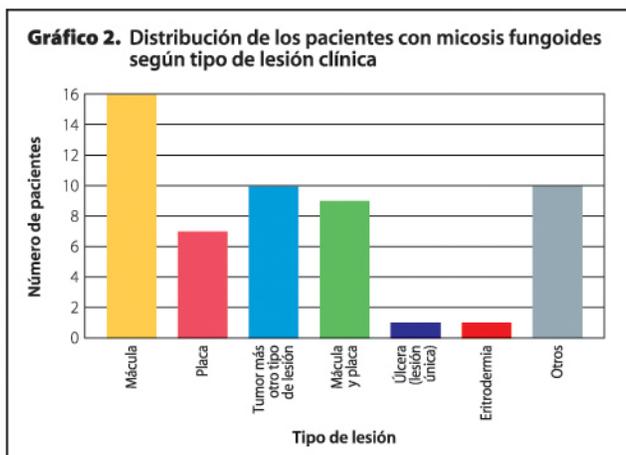


Tabla 3. Características clínicas de 54 pacientes con diagnóstico de MF seguidos en la consulta de linfoma del HUC entre 1998-2006

Intervalo pre-diagnóstico (meses)	
Rango	1-360
Media	56,40
Mediana	26
Tipo de lesión cutánea	
Mácula	16 (29,62%)
Placa	7 (12,96%)
Mácula ± placa	9 (16,66%)
Tumor ± úlcera ± otra lesión	10 (18,51%)
Eritrodermia	1 (1,85%)
Úlcera	1 (1,85%)
Estadio TNM	
IA	10 (18,51%)
IB	29 (53,70%)
IIA	4 (7,40%)
IIB	8 (14,81%)
III	1 (1,85%)
IVA	1 (1,85%)
IVB	1 (1,85%)
Variante clínica	
Clásica	29 (53,7%)
Variantes	25 (46,29%)
MF Hipopigmentada	13 (24%)
Mucinosis folicular	4 (7,4%)
Lesión única	3 (5,55%)
Variante palmar	1 (1,85%)
Variante plantar	1 (1,85%)
Eritrodermica	1 (1,85%)
Tipo Púrpura pigmentaria crónica	1 (1,85%)
Woringer-Kolop	1 (1,85%)

En cuanto a la distribución de los pacientes según el estadio de la enfermedad, 10 pacientes (18,51%) se presentaron en estadio IA, 29 pacientes (53,70%) estadio IB, 4 pacientes (7,40%) estadio IIA, 8 pacientes (14,81%) estadio IIB, y los tres restantes en estadio III, IVA y IVB, respectivamente. Es decir, 43 pacientes

(79,6%) en estadio temprano y 11 (20,3%) en estadio tardío. No se evidenció asociación estadísticamente significativa entre la edad de los pacientes al momento del diagnóstico y el estadio de la enfermedad ($p=0,2588$) (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de los pacientes según estadio y edad ($p=0,2588$)

Estadio Temprano	Grupo de Edad	Estadio Tardío	Total
21	< 50 años	5	26
22	> 50 años	6	28
43	Total	11	54

De los 54 pacientes, 29 pacientes (53,7%) presentaron la forma clásica (Fotos 1, 2, 3 y 4) y 25 casos (46,29%) se presentaron como variantes de MF (Gráfico 4). La variante más frecuente fue la MF hipopigmentada con 13 casos (24%) (Fotos 5, 6 y 7), seguida de 4 casos tipo folicular (7,4%), 3 casos con lesiones únicas (5,5%) (Fotos 8, 9 y 10), 1 caso con Woringer-Kolop, 1 tipo púrpura pigmentaria crónica, 1 eritrodermia, una forma palmar y otra plantar. Dos de los cuatro casos de MF folicular fallecieron por progresión de la enfermedad.

En catorce pacientes (25,92%) se evidenció eosinofilia al momento del diagnóstico, definiéndose ésta como un conteo de eosinófilos mayor o igual a 5% en sangre periférica. No se encontró co-

relación entre la presencia de eosinofilia y el estadio de la enfermedad. En cuanto a los niveles de deshidrogenasa láctica (LDH) al momento del diagnóstico y su relación con el estadio clínico no se evidenció asociación estadísticamente significativa.

Foto 1. Micosis fungoides clásica: máculas y pápulas



Fotos 2 y 3. Micosis fungoides clásica: placas



Foto 4. Micosis fungoides clásica: placas y pápulas



Gráfico 4. Distribución de los pacientes según variantes clínicas

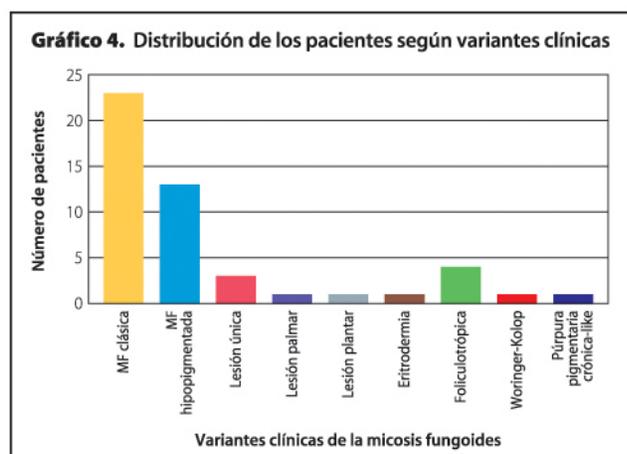


Foto 5. Micosis fungoides:
variedad hipopigmentada en una niña de 6 años



Foto 6. Micosis fungoides:
variedad hipopigmentada en una joven de 25 años



Foto 7. Micosis fungoides:
lesiones hipopigmentadas e hiperpigmentadas



Foto 8. Variante foliculotrópica
(antes llamada tipo mucinosis folicular)



Foto 9. Lesión única de micosis fungoides



Foto 10. Micosis fungoides tipo púrpura pigmentaria crónica



Sobrevida y pronóstico

El tiempo total de seguimiento de los 54 pacientes osciló entre 1 mes y 391 meses con un promedio de 53,07 meses y una mediana de 27,5 meses. Sólo en cinco pacientes no se conoció su estado clínico en el momento del cierre de la cohorte. En el 90,7% de los pacientes, se realizó el seguimiento hasta la culminación del estudio. Al momento del cierre de la cohorte, 7 pacientes habían fallecido (6 por MF y una paciente por infarto agudo del miocardio), 1 paciente presentaba progresión de la enfermedad, 1 estaba en recaída, 20 pacientes estaban en remisión completa, 10 pacientes en remisión parcial, 10 con enfermedad estable y en 5 pacientes no se conocía su condición clínica.

Trece pacientes (24,07%) se mantuvieron sin recaídas durante el tiempo de seguimiento y 16 presentaron recaídas (29,62%) (Tabla 5). Al comparar la mediana de tiempo de seguimiento entre los grupos con recaídas y sin recaídas, se observó que el grupo con recaídas tenía un mayor tiempo de seguimiento, 63 meses, mientras que en el grupo sin recaídas la mediana de tiempo de seguimiento fue de 19 meses. Esta diferencia fue estadísticamente significativa con una prueba exacta de Fischer menor de 0,0004, lo que evidencia que a mayor tiempo de seguimiento mayor es la posibilidad de recaídas. No se observó diferencia estadísticamente significativa en cuanto al sexo y la edad con el número de recaídas.

Tabla 5. Características de las Recaídas

Paciente	Intervalo libre (meses)	Evolución
1	4	Progresión - Muerte
2	2	Remisión completa
3	14	Recaída
4	2	Remisión completa - Recaída - Progresión
5	9	Remisión completa - Recaída - Remisión parcial
6	15	Remisión parcial
7	17	Remisión completa
8	5	Progresión - Remisión parcial
9	24	Remisión parcial
10	17	Remisión parcial
11	298	Remisión completa
12	99	Remisión completa
13	84	Remisión completa
14	24	Enfermedad estable
15	5	Enfermedad estable
16	8	Remisión completa

Al relacionar el estadio clínico TNM de la enfermedad con los tres grupos etarios seleccionados, no se observó relación estadísticamente significativa entre ambas variables ($p=0,2588$). Sin embargo, al analizar la Tabla 6 se observa que todos los pacientes menores de 25 (10 pacientes) estaban en estadio temprano, mientras que 11 (25%) de los 44 pacientes mayores de 25 años estaban en estadio tardío. De manera que se evidencia una tendencia a un estadio clínico más avanzado a mayor edad, pero sin significancia estadística.

Tabla 6. Distribución de pacientes según estadio y grupo etario

Grupo de Edad	Estadio Temprano	Estadio Tardío	Total
< 25 años	10	0	10
26-49 años	11	5	16
> 50 años	22	6	28
Total	43	11	54

Al momento del cierre de la cohorte ocurrieron en total 10 eventos adversos: 7 muertes como consecuencia o no de la enfermedad, progresión de la enfermedad en dos casos y un paciente que recayó en el momento del cierre de la cohorte. Al comparar la relación entre el número de eventos adversos, estadio de la enfermedad y edad no se encontró relación estadísticamente significativa ($p=0,4167$) (Tabla 7). Sin embargo, podemos observar diferencias en cuanto al tipo de evento adverso, evidenciándose que el evento adverso ocurrido más frecuente en los estadios tardíos fue muerte (7 pacientes). Mientras que los eventos adversos ocurridos en pacientes con estadios tempranos fueron tres: progresión de enfermedad en dos pacientes y recaída en un paciente (Tabla 8).

Tabla 7. Distribución de eventos adversos según estadio y edad al momento del cierre de la cohorte

Grupo de Edad	Estadio Temprano	Estadio Tardío	Total
< 50 años	2	3	5
> 50 años	1	4	5
Total	3 (progresión y recaída)	7 (muertes)	10

Tabla 8. Distribución de tipo de eventos adversos según estadio y edad

Grupo de Edad	Estadio Temprano	Estadio Tardío
< 50 años	(1, 1 rx) IB, IA	(3dx) 2 IIB, 1 IVA
> 50 años	(1P) IA	(4dx) 3IIB, 1III

P: progresión, rx: recaída, dx: defunción

Se observó una relación estadísticamente significativa entre el estadio de la enfermedad y la supervivencia (Gráfico 5), es decir, a más avanzado el estadio, menor supervivencia. También se encontró que la supervivencia sin evento adverso relacionada con el tipo de lesión era estadísticamente significativa con una $p < 0,01$. Es decir, los pacientes que presentaban tumores y/o úlceras tenían una supervivencia menor que aquellos que presentaban otro tipo de lesión (Gráfico 6). No se encontró relación estadísticamente significativa al comparar el tipo de lesión con la edad y el tipo de evento adverso (Tabla 9).

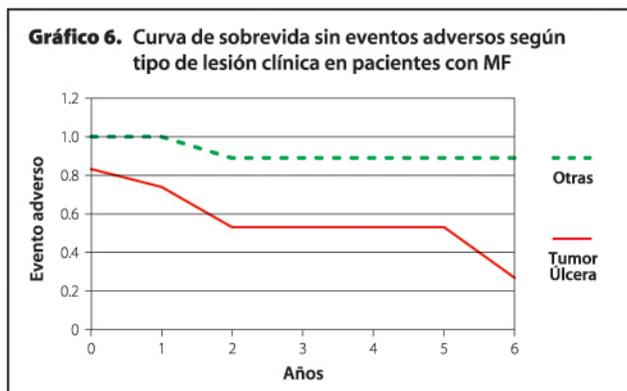
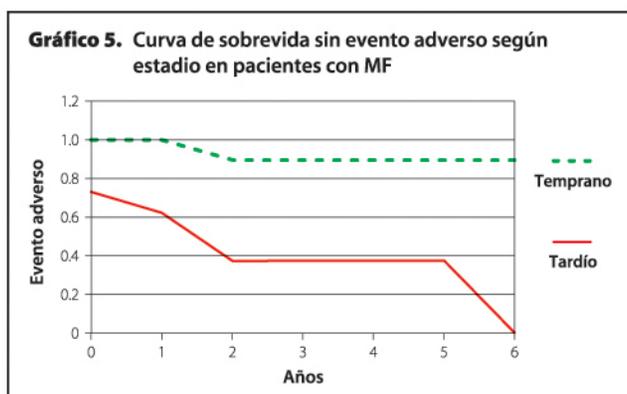


Tabla 9. Distribución de los pacientes según edad y tipo de lesión

Grupo de Edad	Tumor + úlcera	Otras lesiones	Total
< 50 años	6 (3dx)	20 (rx, p)	26
> 50 años	6 (dx)	22 (p, dx)	28
Total	12	42	154

P: progresión, rx: recaída, dx: defunción $p=0,2529$

En cuanto a la relación entre la variante clínica de MF y el tipo de evento adverso se observó que dos de los 4 pacientes con la variante foliculotrófica y el único caso con eritrodermia fallecieron. De los 13 pacientes con MF hipopigmentada, 5 presentaron

remisión completa, 3 remisión parcial, 3 se mantuvieron con enfermedad estable, uno presentó progresión de la enfermedad y en uno de los casos se desconoce la evolución.

Discusión

De acuerdo a la literatura revisada, el presente es el primer estudio prospectivo de pacientes latinoamericanos con micosis fungoides. Otros estudios publicados en la literatura latinoamericana han sido retrospectivos¹⁰⁻¹². Aunque es el tipo de linfoma cutáneo más frecuente (74% en este estudio), la MF es una enfermedad de baja incidencia y a veces de difícil diagnóstico debido a la variabilidad en su presentación clínica y a que en las etapas iniciales los hallazgos histopatológicos pueden ser sutiles. La incidencia anual en diferentes países es variable: 0,62 x 100.000 habitantes en Singapur¹³, 0,5 x 100.000 en Holanda¹⁴ y 0,36 x 100.000 habitantes en Estados Unidos¹⁵. Estas cifras indican que es una enfermedad poco frecuente tanto en caucásicos como en asiáticos. En Venezuela, donde la población es predominantemente de raza mixta, tomando en cuenta que se presentaron 54 casos en un centro de atención terciario en un periodo de 8 años, puede concluirse que se trata de una enfermedad poco frecuente en la población general.

El intervalo pre-diagnóstico observado en este estudio fue prolongado, con una mediana de 53 meses, indicando que el diagnóstico se hace tardíamente. Otros estudios también reportan una duración de los síntomas en el momento del diagnóstico de unos 50 meses¹⁶⁻¹⁸. Ello puede deberse al desconocimiento de la enfermedad por parte de médicos no dermatólogos, a que la MF puede simular muchas enfermedades inflamatorias de la piel^{16,7} o bien a que en sus inicios la enfermedad produce escasa sintomatología y tiene un comportamiento indolente. Aunque el intervalo pre-diagnóstico fue prolongado, casi el 80% de los casos fueron diagnosticados en estadios tempranos (IA,IB,IIA) y sólo el 20% en estadios tardíos (IIB,III y IV). Esto refleja la larga historia natural de la enfermedad.

El discreto predominio de la enfermedad en el sexo femenino observado en este estudio, con una relación mujer/ hombre de 1,5 a 1, difiere de lo reportado en otros estudios, en los cuales se reporta una mayor incidencia en el sexo masculino con una relación hombre/mujer que varía entre 1,2 a 1^{13,14,16,17}. Se ha afirmado que la MF afecta predominantemente población adulta mayor, sobre todo a partir de la 5ta década¹³. En el extenso estudio de Stanford la edad media de presentación fue de 57 años¹⁶, en un estudio holandés de 309 casos fue de 61 años¹⁸ y en un estudio japonés de 64,3 años¹⁹. La edad media en esta casuística fue de 45,75 años con una mediana de 50 años, menor a los estudios previamente mencionados, pero mayor que en el estudio de Singapur donde la edad media fue de 33 años¹².

Casi el 50% de nuestros pacientes fueron menores de 50 años, el 20% fueron menores de 25 años y el rango de edad fue muy amplio oscilando entre los 6 y 78 años. En el estudio de Zackheim et al¹⁹, el rango de edad fue de 5 a 93 años, la media de 56,5 años, sólo 10% de los pacientes eran menores de 30 años y el 68,9% de

50 años o más. Mientras que en el estudio de Kim et al el rango de edad fue de 12 a 88 años, con una media de 57 años¹⁶. Estas cifras indican que la MF no es una enfermedad exclusiva de la edad avanzada y que puede afectar a pacientes de cualquier edad incluyendo adultos jóvenes y niños. El presente estudio sugiere que en Venezuela la MF afecta pacientes más jóvenes en comparación con lo reportado en otros países.

Con respecto al tipo, extensión y localización de las lesiones se realizaron las siguientes observaciones: el tipo de lesión más frecuente fueron las máculas o parches y en segundo lugar la combinación de máculas, placas y tumores (Fotos 5 y 6), lo cual refleja la historia natural de la enfermedad. La presentación clínica en forma de eritrodermia o úlceras aisladas fue muy poco frecuente. La mayoría de los pacientes presentaron lesiones en más de 3 áreas anatómicas, siendo las más afectadas zonas no expuestas como tronco y miembros inferiores. Se observó un caso con afectación exclusiva palmar y otro con inicio de la enfermedad en las plantas y pliegues interdigitales simulando una tiña pedís.

Se han descrito múltiples variantes clínicas de MF. En este estudio las variantes ocurrieron en el 46,29% de los casos. La variante más frecuente fue la MF hipopigmentada en 13 pacientes (Fotos 7 y 8), seguida de la forma folículo-trópica (Foto 9). Esto coincide con el estudio de Ting Tan et al, quienes observaron que la MF hipopigmentada, la tipo púrpura pigmentaria crónica (Foto 10) y la variante ictiosiforme ocurrieron casi en el 45% de los casos y que de éstas, la forma hipopigmentada fue la más frecuente¹³. La micosis fungoides hipopigmentada se caracteriza por máculas y parches hipocrómicos, no descamativos, de bordes irregulares y mal delimitados, asintomáticos o con escaso prurito a predominio de tronco y extremidades inferiores con o sin placas de grosor leve a moderado²¹. Ha sido considerada como una variante poco frecuente de MF y para el año 2000 sólo se habían reportado unos 30 casos en la literatura²². Sin embargo, el presente estudio y otros indican que es la variante clínica más frecuente en pacientes no caucásicos^{13,22}. Se comporta de una forma indolente, con buena respuesta a las terapias tópicas, pero con tendencia a la recurrencia²². La segunda variante más frecuente de MF fue la forma folículo-trópica (antes llamada MF tipo mucinosis folicular) en 4 pacientes. Esta variante afecta sobre todo cabeza, cuello y tronco superior; las lesiones son pápulas y placas foliculares, infiltradas y eritematosas, a veces asociadas con alopecia^{5,24}. Estudios recientes han demostrado que esta variante tiene un comportamiento más agresivo y un peor pronóstico que la MF clásica^{24,25}. En el presente estudio, dos de los cuatro casos de MF folicular fallecieron por progresión de la enfermedad.

Tancrede-Bohin et al reportaron que un conteo absoluto elevado de eosinófilos en sangre periférica y unos niveles elevados de LDH en el momento del diagnóstico son factores pronósticos adversos en MF asociados con progresión y muerte²⁶. En el presente estudio no se observó una relación estadísticamente significativa entre estos parámetros y el estadio clínico de la enfermedad o la evolución de los pacientes.

La MF se caracteriza por presentar una historia natural caracterizada por períodos de remisión parcial o completa en respuesta a los diferentes tratamientos y recaídas de la enfermedad a pesar de los tratamientos. En esta casuística se observaron recaídas aproximadamente en el 30% de los pacientes. Se evidenció una relación estadísticamente significativa entre el tiempo de seguimiento y el número de recaídas, reflejando la historia natural de la enfermedad. Al relacionar el estadio clínico con los grupos etáreos, no se observó una diferencia estadísticamente significativa, pero sí una tendencia a que los pacientes de mayor edad presentaron estadios clínicos más avanzados, coincidiendo con otros estudios²⁰.

El evento adverso "muerte" ocurrió en 7 de los 54 pacientes (12,9%), todos los cuáles se encontraban en estadios tardíos de la enfermedad. Se observó una relación estadísticamente significativa entre el estadio clínico y la sobrevida. Una observación importante fue que el tipo de lesión clínica influyó en la sobrevida: los pacientes con tumores y/o úlceras presentaron una sobrevida menor, de modo que la presencia estas lesiones se considera un factor pronóstico adverso. Estas observaciones coinciden con otros estudios. Zackheim et al compararon la sobrevida de una cohorte de pacientes con MF y la población general, observando que los pacientes con T1 tenían una sobrevida similar a la población general, con T2 era del 67,4% a los 10 años y con T3 (tumores) y T4 (eritrodermia) del 39,2 y 41% a los 10 años, respectivamente. El estudio de Kim et al reporta resultados similares y describe que menos del 10% de los pacientes estadio IA progresan o mueren de la enfermedad. En nuestro estudio, sólo 1 de 10 pacientes estadio IA progresó (10%) y ninguno falleció durante el período de seguimiento. La presencia de ganglios linfáticos clínicamente palpables no influyó en la sobrevida (estadio IIA), pero uno de los pacientes con ganglios histológicamente positivos (IVA) falleció. Estas observaciones no tienen significancia estadística por el pequeño número de pacientes, pero coinciden con otros estudios^{20,27}.

Para el momento del cierre de la cohorte, 55,5% de los pacientes se encontraban en remisión parcial o completa, 18,5% presentaban enfermedad estable, 12,9% habían fallecido (85% por MF), 1,85% habían progresado y 1,85% habían recaído. En el estudio de Kim et al la mortalidad fue del 43% y 26% estaban vivos y en remisión²⁵. Estas diferencias con el presente estudio son atribuibles a que la mayoría de nuestros pacientes se encontraban en estadios tempranos de la enfermedad y al menor número de pacientes con respecto a otros estudios de cohorte.

El estudio prospectivo más extenso publicado hasta ahora es el de Kim et al, con 525 pacientes con MF y Síndrome de Sézary. En este estudio, los factores pronósticos adversos independientes más importantes fueron la edad del paciente, la clasificación T y la presencia o ausencia de enfermedad extracutánea¹⁶. En el presente estudio sólo dos pacientes presentaron enfermedad extracutánea al momento del diagnóstico (sólo uno de ellos falleció), pero el estadio T3 (presencia de tumores) fue un factor pronóstico adverso estadísticamente significativo. No se pudo determinar si

el estadio clínico tuvo valor pronóstico por el pequeño número de pacientes. Sin embargo, Coninck et al determinaron en su estudio que la sobrevivida media de pacientes estadio 4 es de 13 meses y que el riesgo de progresión a enfermedad extracutánea es del 0% para los pacientes T1, 10% para los pacientes T2, 35% para los pacientes T3 y 41% para los pacientes T4²⁸.

Con respecto a la relación entre la edad y el estadio clínico, en el presente estudio no se observó una relación estadísticamente significativa, sin embargo, se observó una tendencia a un estadio clínico más avanzado a mayor edad. Esto coincide con otros estudios, en los cuales se ha observado que el estadio T1 es más común y el estadio T4 es inusual en pacientes jóvenes con MF²⁹. Reportes previos han determinado igualmente que el pronóstico y respuesta al tratamiento en pacientes jóvenes menores de 20 años es similar a los de pacientes de mayor edad^{29,30}.

En conclusión, se presentan los resultados de un estudio prospectivo de una cohorte de pacientes venezolanos con MF. Se observó un predominio en el sexo femenino, un amplio rango de edad y una media de edad menor a lo reportado en otros países. Un largo intervalo pre-diagnóstico, indicando que el diagnóstico se hace en forma tardía debido al carácter indolente de la presentación clínica y a la similitud con dermatosis inflamatorias en la piel. Sin embargo, la mayoría de los pacientes se presentaron en estadios tempranos de la enfermedad. Independientemente de los tratamientos recibidos, el porcentaje de recaídas fue alto. El número de eventos adversos fue bajo, siendo el evento adverso más frecuente la muerte y ésta ocurrió en estadios tardíos. Estos resultados reflejan la larga historia natural de la enfermedad, con períodos de remisión y recaída y baja mortalidad. El factor pronóstico adverso de significancia estadística encontrado en este estudio fue la presencia de tumores en el momento del diagnóstico. Otras variables como edad, sexo, niveles de LDH y eosinofilia periférica no tuvieron significancia estadística como factores pronósticos.

Este estudio abre la posibilidad de realizar un estudio multicéntrico prospectivo de pacientes venezolanos, e incluso de pacientes latinoamericanos con MF. Lo cual contribuiría a un mayor conocimiento y mejor manejo de esta enfermedad en nuestro medio.

Agradecimiento

Nuestro más sincero reconocimiento y agradecimiento al Dr. José Avilán Rovira, quien desinteresadamente realizó el análisis estadístico de este trabajo. Igualmente a la sección de Hematopatología del Instituto Anatomopatológico José A. O'Daly, por la realización del estudio inmunohistoquímico nuestros pacientes.

Referencias

- Rosen ST, Querfeld C. Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Hematology* 2006; 323-330.
- Siegel RS, Pandolfino T, Guitart J et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma: review and current concepts. *J Clin Oncol* 2000; 18:2908-25.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, et al. WHO-EORTC clasificación for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105:3768-3785.
- Foss F. Mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Curr Opin Oncol* 2004; 16:421-8.
- Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *JEADV* 2004; 18:397-415.
- Reyes Flores O. Los "Disfraces" de la Micosis Fungoides. *Dermatología Venezolana* 1996; 34(1):3-4(editorial).
- Nashan D, Faulhaber D, Ständer S, Luger TA, Stadler R. Mycosis fungoides: a dermatological masquerader. *British Journal of Dermatology* 2007; 156:1-10.
- Glusac EJ. Of Cells and architecture: new approaches to old criteria in mycosis fungoides. *J Cutan Pathol* 2001; 28:169-173.
- Guitart J, Kennedy J, Ronan S, Chmiel JS, et al. Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *J Cut Pathol* 2001; 28:174-183.
- Vivanco MI, Sanhuesa P, Neumann D. Linfomas cutáneos: experiencia clínica a 10 años del Servicio de Dermatología del Hospital Clínico Regional de Valdivia. *Rev Chil Dermatol* 1998; 14(4):222-8.
- Carbia S, Hochman A, Dei-Cas I, Lagodin C, Melgar A, Allevato M, Woscoff A. Linfomas cutáneos ulcerados. Diez años de experiencia. *Medicina (B. Aires)* 2000; 60(5/1):565-9.
- Sobrevilla P, Alam N. Micosis fungoides: experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Rev Inst Nac Cancerol (Mex)* 1986; 32(3/4):226-9.
- Sern Ting Tang, YanTang MB, Hoon Tan S. Retrospective 5-year review of 131 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome seen at the National Skin Center, Singapore. *Australas J Dermatol* 2006; 47:248-52.
- Willemze R. Cutaneous T-cell lymphoma: epidemiology, etiology and classification. *Leuk. Lymphoma* 2003; 44(Suppl.3):S49-54.
- Weinstock MA, Gardstein B. Twenty-year trends in the reported incidence of mycosis fungoides and associated mortality. *Am J Public Health* 1999; 89:1240-4.
- Kim Y, Liu H, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe R. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol*, 2003; 139(7):926-8.
- Ku, L Lo, K. Mycosis fungoides - a retrospective study of 40 cases in Hong Kong. *Int J Dermatol* 2005; 44:215-20.
- van Doorn R, van Haselen CW, van Voorst Vader PC, Geerts ML, Heule F, de Rie M, Steijnen PM, Dekker SK, van Vloten WA, Willemze R. Mycosis fungoides. Disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000; 136:504-10.
- Ishiji T, Takagi Y, Niimura M. Cutaneous lymphomas in Tokyo: analysis of 62 cases in a dermatology clinic. *Int J Dermatol* 2001; 40:37-40.
- Zackheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: Long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(3):418-25.
- Kasakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *JEADV* 2004; 397-415.
- Akaraphanth R, Douglass M, Lim H. Hypopigmented mycosis fungoides: Treatment and 6 1/2 - year follow-up of 9 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:33-39.
- Ardigo 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(2):264-70.
- van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides: a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol* 2002; 138:191-8.
- Bonta M, Tannous Z, Demierre MF, González E, Harris NL, Duncan LM. Rapidly progressing mycosis fungoides presenting as follicular mucinosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:635-40.
- Tancrede-Bohin E, Ionescu MA, de la Salminiere P, Dupuy A, Rivet J, Rybojad M, et al. Prognostic value of blood eosinophilia in primary cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2004; 140(9):1156-60.
- Kim YH, Jensen RA, Watanabe GL et al. Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides. A long-term outcome analysis. *Arch Dermatol* 1996; 132:1309-13.
- Coninck EC, Kim YH, Varghese A, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with extracutaneous mycosis fungoides. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19(3):779-784.
- Crowley J, Nikko A, Varghese A, et al. Mycosis fungoides in young patients: clinical characteristics and outcome. *JAAD* 1998; 38:696-701.
- Quaglino P, Zaccagna A, Verrone A, et al. Mycosis fungoides in patients under 20 years of age: report of 7 cases, review of the literature and study of the clinical course. *Dermatology* 1999; 199:8-14.