

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LESIONES BULOSAS EN
MICOSIS FUNGOIDE

TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN SOMETIDO A LA
CONSIDERACIÓN DEL COMITÉ DE LA ESPECIALIDAD EN
DERMATOLOGÍA PARA OPTAR POR EL GRADO Y TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

JENNY CAROLINA RIVERA BEDOYA

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2022

Agradecimientos

Agradezco en primera instancia a Dios por guiarme en este camino llamado vida

A mi flor, que me acompaña siempre

A mi familia por ser la definición viviente de incondicionalidad

A mi madre por ser mi mejor amiga y mi apoyo fiel

A mi novio por la complicidad, por estar siempre presente

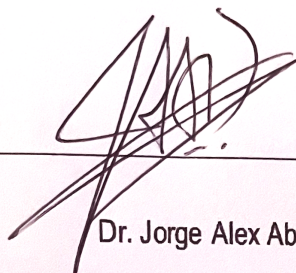
A mi lector y mas que eso amigo por ser la primer persona que me ayudo a formar parte del mundo

dermatológico. Ya somos colegas!

A mi tutor y gran maestro de vida, por ser un soporte en esto llamado residencia

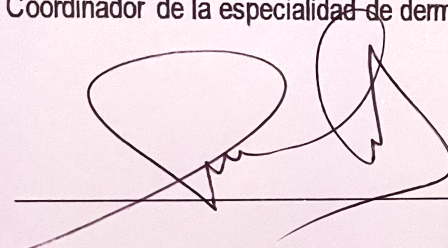
A todos por darme un granito de arena!

"Este trabajo final de graduación fue aceptado por la comisión de la Especialidad en Dermatología del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Dermatología."



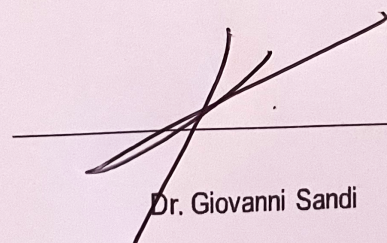
Dr. Jorge Alex Abarca

Coordinador de la especialidad de dermatología



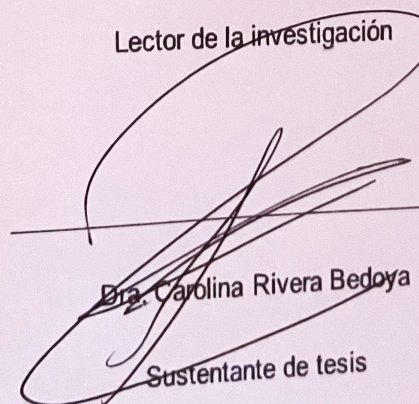
Dr. Sergio Cortés

Tutor de la investigación



Dr. Giovanni Sandi

Lector de la investigación



Dra. Carolina Rivera Bedoya

Sustentante de tesis

Índice general

Agradecimientos.....	II
Hoja de aprobación	III
Índice general	IV
Resumen en español	VI
Resumen en inglés	VII
Índice de tablas	VIII
Índice de figuras	IX
Abreviaturas	X
Introducción	1
Objetivos	3
Metodología	4
Marco Teórico	6
- Historia y generalidades de los linfomas cutáneos	6
- Linfoma cutáneo primario de células T	8
- Micosis fungoide	9
o Epidemiología	9
o Etiología.....	9
o Patogenia	11
▪ Origen de las células T malignas	11
▪ Alteraciones genómicas.....	12
▪ Inmunopatogénesis	13
o Manifestaciones clínicas	14
o Variantes de micosis fungoide	15
▪ Micosis fungoide foliculotropa	15
▪ Cutis laxa granulomatosa	16
▪ Reticulosis pagetoide	17
▪ Otras variantes.....	18
o Histología	23
o Inmunofenotipo.....	25

○	Análisis de reordenamiento genético.....	26
○	Estratificación.....	28
○	Tratamiento	31
▪	Tratamiento de la enfermedad limitada	32
▪	Tratamiento de estadios avanzados	36
-	Desarrollo de lesiones bulosas en micosis fungoide.....	48
-	Micosis fungoide bulosa.....	52
-	Otros diagnósticos diferenciales de lesiones bulosas.....	55
	Conclusiones.....	63
	Bibliografía.....	64

Resumen

Los linfomas cutáneos primarios corresponden a linfomas extranodales de tipo No Hodgkin que únicamente se localizan a nivel de piel en el momento del diagnóstico. Existen dos grandes grupos los linfomas de células T y los de células B. La proliferación neoplásica de células T es la presentación más común bajo la forma de micosis fungoide.

La micosis fungoide en términos generales se destaca por ser una neoplasia de bajo grado la cual suele documentarse en estadios iniciales, con una adecuada respuesta terapéutica y por ende un buen pronóstico, sin embargo existen múltiples subtipos de micosis fungoide reportadas con grado variable de agresividad. El linfoma de células T primario de piel no forma parte de las dermatosis más frecuentes, tiene un pronóstico por ende supeditado al tipo y al grado de compromiso de la piel. De modo que la sospecha clínica, por parte del profesional de salud, es un factor transcendental para su diagnóstico y correcto abordaje de acuerdo con la gravedad.

El desarrollo de lesiones ampollas en micosis fungoide es muy inusual. Una vez sea descartado causas agudas locales comunes (virales, por contacto) como en cualquier contexto de otras dermatosis se procede a apegarse a los casos reportados en la literatura.

En primera instancia se debe de considerar un posible efecto secundario de alguna terapéutica brindada sea local, física o sistémica correspondiente a su estadiaje y que esto favorezca el desarrollo de lesiones ampollas donde ya existe un proceso infiltrativo previo favorecido por el epidermotropismo. Así mismo este proceso puede conducir al desarrollo de autoinmunidad y provocar la aparición de enfermedades ampollas autoinmunitarias de manera concomitante, siendo la más frecuente el penfigoide ampolloso.

Se debe de tener presente la posibilidad de progresión hacia una variante rara que es la micosis fungoide bulosa ya que esta suele aparecer varios años después del diagnóstico inicial. Solo hay 32 casos reportados en la literatura mundial, se destaca su elevada mortalidad por lo que amerita terapia sistémica agresiva.

El diagnóstico diferencial se basa principalmente en los hallazgos histológicos y de inmunofluorescencia directa e indirecta. Así mismo la terapia será dirigida a tratar la causa de base. No existe en Costa Rica ni a nivel mundial un protocolo diagnóstico o de abordaje en los pacientes portadores de micosis fungoide que desarrollan lesiones ampollas.

Summary

Primary cutaneous lymphomas are extranodal non-Hodgkin's lymphomas that are only located at the skin at the time of diagnosis. There are two groups: T-cell lymphomas and B-cell lymphomas. Neoplastic T-cell is the most common presentation in the form of mycosis fungoides. In general terms, mycosis fungoides stands out for being a low-grade neoplasm which is usually documented in its early stages, with an adequate therapeutic response and therefore a good prognosis. However, there are multiple subtypes of mycosis fungoides reported with a variable degree of aggressiveness.

Primary T-cell lymphoma of the skin is not one of the most frequent dermatoses; its prognosis is therefore dependent on the type and degree of involvement of the skin. Therefore, clinical suspicion on the part of the health professional is a transcendental factor for its diagnosis and correct approach according to severity.

The development of bullous lesions in mycosis fungoides is very unusual. Once common local acute causes (viral, by contact) have been ruled out, as in any context of other dermatoses, we proceed to adhere to the cases reported in the literature. In the first instance, a possible side effect of any therapy provided should be considered, whether local, physical or systemic, corresponding to its staging and that this favors the development of blistering lesions where there is already a previous infiltrative process favored by epidermotropism.

Likewise, this process can lead to the development of autoimmunity and cause the appearance of autoimmune blistering diseases concomitantly, the most frequent being bullous pemphigoid.

The possibility of progression to a rare variant, bullous mycosis fungoides, should be kept in mind, since it usually appears several years after the initial diagnosis. There are only 32 cases reported in the world literature, its high mortality stands out, which requires aggressive systemic therapy. The differential diagnosis is based mainly on histological findings and direct and indirect immunofluorescence. Likewise, therapy will be directed at treating the underlying cause.

There is no diagnostic or approach protocol in Costa Rica or worldwide for patients with mycosis fungoides who develop blistering lesions.

Índice de cuadros

CUADRO 1. Clasificación de los linfomas cutáneos OMS-EORTC.....	57
CUADRO 2. Clasificación TMN . Guía National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Versión 2022	58
CUADRO 3. Clasificación del estadiaje clínico de la micosis fungoide. Guía National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Versión 2022	59
CUADRO 4. Descripción de terapias dirigidas a piel en afectación localizada y generalizada.....	32
CUADRO 5. Descripción de presentación clínica y hallazgos histológicos de los casos reportados a nivel mundial con el diagnóstico de micosis fungoide bulosa.....	59

Índice de figuras

Figura 1. Abordaje terapéutico estadio IA micosis fungoide.....	45
Figura 2. Abordaje terapéutico estadio IB micosis fungoide.	45
Figura 3. Abordaje terapéutico estadio IIB micosis fungoide.	46
Figura 4. Abordaje terapéutico estadio III micosis fungoide.	46
Figura 5. Abordaje terapéutico estadio IV micosis fungoide.	47

Lista de abreviaturas

- LCCT: Linfoma cutáneo de células T
- MF : Micosis fungoide
- REAL: Revised European-American Classification of Lymphoid neoplasms
- EORTC: Organización Europea de Búsqueda y Tratamiento Del Cáncer
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- TRM : Célula T de memoria residente en la piel
- CLA: Antígeno linfocitario cutáneo
- NCCN: National Comprehensive Cancer
- ISCL: Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos
- PUVA: Radiación ultravioleta de onda larga asociado a psoralenos
- HDAC: Inhibidores de la histona desacetilasa
- JAAD: Asociación Americana de Dermatología

INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos primarios se clasifican acorde al tipo de célula clonal que presenten, pueden ser de células T o de células B. Los linfomas de células T son los más frecuentes alrededor del mundo. Los linfomas de células T constituyen un grupo heterogéneo de procesos que se encuentran caracterizados por la infiltración y proliferación linfoide de células T malignas en la piel. Son llamados primarios cutáneos ya que se desarrollan en la piel sin evidencia de afectación extracutánea posterior a la estadificación completa.

Hay una gran variedad de tipos de linfoma cutáneo de células T y es por esto que desde 1997 se propuso una clasificación universal por parte de la Organización Europea de búsqueda y tratamiento del cáncer. Esta clasificación se basa acorde a los hallazgos clínicos, histológicos e inmunológicos de cada subtipo en específico.

El tipo más común de linfoma cutáneo es la micosis fungoide la cual se describe ampliamente en la literatura como un tipo de linfoma de bajo grado, de curso indolente por su lenta progresión sin embargo esto es muy variable en relación principalmente a la estadificación. La presentación clínica típica y característica es la progresión de lesiones que inician como parche, evolucionando a placas y finalmente las lesiones tumorales. Se describe un curso indolente ya que usualmente son captados en etapas iniciales.

La micosis fungoide representada por lesiones vesiculares o ampollosas son extremadamente raras. Se ha considerado que usualmente la formación de ampollas se podría correlacionar a una coexistencia con otra enfermedad ampollosa autoinmunitaria o como un efecto adverso del tratamiento recibido inclusive antes de plantear una micosis fungoide bulosa ya que esta es una variante muy infrecuente con casos anecdóticos.

En Costa Rica no se han realizado estudios de investigación acerca de los linfomas cutáneos primarios, se desconoce su epidemiología e impacto en el país. Por lo que congruentemente no se cuenta con el reporte de la incidencia del desarrollo de lesiones ampollosas en pacientes que tienen el diagnóstico de una micosis fungoide, se desconocen variables de importancia como el desarrollo temprano o tardío en relación al diagnóstico inicial. Tampoco se han reportado ni siquiera como un efecto adverso a la terapéutica brindada de primera línea como lo es la fototerapia.

Objetivos

Objetivo General

- Plantear diversos diagnósticos diferenciales de lesiones ampollasas en pacientes portadores de micosis fungoide.

Objetivos específicos

- Mencionar el estadiaje de la micosis fungoide acorde a guías internacionales
- Nombrar las principales modalidades terapéuticas acorde al estadiaje.
- Describir las enfermedades ampollasas autoinunitarias que podrían estar relacionadas a la micosis fungoide.
- Destacar los efectos secundarios de las principales estrategias terapéuticas que causan la formación de lesiones ampollasas.
- Reconocer los criterios diagnósticos de una micosis fungoide bulosa.

Metodología

Para la presente revisión se efectuó una búsqueda exhaustiva de información bibliográfica médica tanto en inglés como en español indexada en las principales plataformas científicas utilizando palabras claves como: micosis fungoide y ampollas, micosis fungoide bulosa, efectos secundarios de la fototerapia, micosis fungoide y enfermedades autoinmunitarias, micosis fungoide y penfigoide ampolloso.

De esta información, se seleccionaron aquellos que fueran artículos de revisión, metaanálisis así como guías internacionales vigentes. Se consultaron las siguientes bases de datos:

- PubMed
- Clinical Key
- AccessMedicine
- Nature
- SpringerLink
- EBSCOhost
- ELSEVIER
- The Cochrane Library

MARCO TEÓRICO

Historia y generalidades de los linfomas cutáneos

La primera ocasión que se introdujo el termino de linfoma maligno fue en 1871 por Billoth para denominar a las neoplasias desarrolladas en el sistema linfático. ¹

El linfoma cutáneo se encuentra contextualizado en el amplio grupo de los linfomas No Hodgkin que involucran a todas las neoplasias originadas a partir de células linfoides. La piel es el segundo sitio de afectación mas común extra nodal seguido de tracto gastrointestinal. ²

Por definición estos linfomas no tienen afectación extracutánea al momento del diagnóstico por lo que es necesario diferenciarlos de linfomas sistémicos teniendo presente que pueden cursar con un mismo aspecto histológico que pueda dar lugar a lesiones cutáneas secundarias. ³

Existen muchos tipos de linfomas cutáneos por lo que lo largo de la historia ha sido difícil establecer una clasificación adecuada. La primera clasificación que existió, fue propuesta fue por Gall EA y Mallory TB en 1942 sin embargo se utilizaron denominaciones muy ambiguas no competentes para el uso clínico. ⁴

Posteriormente se fueron introduciendo mas parámetros cuantificables para hacer mejorar la aceptación clínica, no obstante fue casi medio siglo después cuando pioneros en la medicina alcanzaron la diferenciación del linaje celular dividiendo las células provenientes de linfocitos T y B.

Para 1980 el *National Cancer Institute* promueve las nuevas clasificaciones basadas en clínica principalmente, logrando que la *Working Formulation For Clinical Use* emitiera criterios basándose únicamente en morfología y clínica sin histología ni ningún tipo de estudio adicional. ²

Debido al advenimiento tecnológico, se produjo una cascada revolucionaria para mejorar la especificación de propiedades histológicas e inmunológicas, indispensables para la mejor comprensión de la patología, como lo describe García et al. Él señala que, para 1994, Nancy Lee Harris junto con 18 colegas formaron una organización denominada "*International lymphoma study*

group”, donde logran mejorar la tipificación del linaje celular de la patología, mediante un documento llamado REAL (Revised European-American Classification of Lymphoid neoplasms).⁵

Esto da origen a que las sociedades Europeas y Americanas iniciaran la planificación de una propuesta de clasificación universal.

Inicialmente se propuso una clasificación exclusiva por parte de la Organización Europea de Búsqueda y Tratamiento Del Cáncer (EORTC). Es una clasificación fundamentada en una combinación de criterios clínicos, histológicos e inmunológicos cuyo valor pronostico se ha validado por varios estudios.

6

Sin embargo posteriormente la Organización Mundial de la Salud (OMS) define de forma distinta la clasificación de los tumores linfoides. Y finalmente después de múltiples consensos se propone una clasificación común OMS-EORTC para los linfomas cutáneos.⁷ En el cuadro 1 se describe esta clasificación universalmente aceptada.

Como se observa en la clasificación descrita de los linfomas cutáneos estos comprenden una producción anormal de linfocitos, que se clasificaran en cada subgrupo específico dependiendo de la proliferación celular de cada tipo. Lo más común que sea una proliferación de linfocitos tipo T o tipo B; pero se pueden incluir, con menor frecuencia, de las células citolíticas naturales, también llamadas las Natural Killer (NK) o de las células dendríticas plasmocitoides.

También se destaca la distinción que se hace en la clasificación de las entidades clasificadas como indolentes, intermedias o con un comportamiento clínico más agresivo.

Linfoma cutáneo primario de células t

Las células T comprenden la mayor parte del linaje linfoide en el sistema inmunitario, los cuales conforman un 70-80% de los linfocitos habituales encontrados en sangre periférica. Esto puede orientar el motivo por el cual este es el tipo de linfoma cutáneo mas común. ⁸

Acorde a la clasificación de la OMS-EORTC la cual se divide en tres grandes grupos según la célula tumoral afectada, específicamente la asociada a células T las describe como "LINFOMAS T - NK". Estos se pueden subdividir en:

1. Linfomas cutáneos primarios de células T de núcleo cerebriforme: abarca la micosis fungoide y sus variantes, el síndrome de Sézary y el linfoma/leucemia de células T del adulto. Esta es la presentación mas frecuente ya que abarca el 65% de los linfomas T-NK. ⁹
2. Linfomas cutáneos primarios CD30 positivos: este grupo incluye el linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes (C-ALCL), la papulosis linfomatoide y casos intermedios. Comprenden el 25% de los linfomas cutáneos de células T. ¹⁰
3. Otros linfomas de células T: se encuentran entidades específicas como linfoma de células T subcutáneos tipo paniculitis, linfoma extranodal NK/T de tipo nasal y el grupo de linfomas T periféricos inespecíficos (linfoma cutáneo de células T agresivo epidermotrópico CD8, linfoma de células gamma/delta y linfomas cutáneos de células T pequeño/ mediano CD4+). ⁹

Es de suma importancia destacar que los linfomas cutáneos de células T mas comunes son los de bajo grado de malignidad (micosis fungoide y sus variantes así como las linfoproliferaciones T CD30+), sin embargo hay presentaciones inusuales que son de muy mal pronóstico (Síndrome de Sézary, Linfomas T gamma/delta, linfomas NK, linfoma epidermotrópico CD8+ agresivo). ⁷

El termino de Linfoma cutáneo de células T fue introducido en 1975 para referirse a la micosis fungoide y el Síndrome de Sézary sin embargo actualmente se reconoce que este no es un término diagnóstico y por ende no debe ser utilizado mas que para referirse en general al grupo heterogéneo de linfomas cutáneos de células T ya que es impreciso y no corresponde a una categoría en específico. ¹¹

Micosis fungoide

La micosis fungoide (MF), el linfoma cutáneo de células T (CTCL) más común, se caracteriza por la proliferación clonal de células T maduras que se alojan en la piel, en su mayoría CD4 positivas, con especial predilección por afectar la epidermis. ¹²

- EPIDEMIOLOGÍA

La micosis fungoide es el tipo más común del linfoma cutáneo de células T (LCCT), representando cerca del 50% de todos los linfomas cutáneos primarios. ⁷

La micosis fungoide tiene una incidencia de 5.6 por millón de personas. ¹³

Es más común en adultos mayores, sin embargo también se observa en niños y adolescentes. La edad media del diagnóstico es de 55-60 años. La micosis fungoide es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres. ¹⁴

La incidencia incrementa con la edad. Los pacientes de raza negra tienen una mayor incidencia que en los pacientes de raza blanca. Además que son diagnosticados más tempranamente con una mediana de 53 años en comparación con 63 años en los pacientes blancos. ¹⁵

- ETIOLOGÍA

Aunque se desconoce la causa de la MF, la terapia target es conducir hacia el antígeno que es estimulado crónicamente descrito por primera vez en 1974 por Tan y colegas. ¹⁶

La estimulación crónica del antígeno o superantígeno conduce a la expansión clonal de las células T y la transformación maligna. La MF es en gran medida una malignidad de las células T de memoria.

¹⁷

El receptor de células T que con mayor frecuencia es expandido clonalmente es el TRBV20 que se asocia con el reconocimiento del *Staphylococcus Aureus*. ¹⁸

S. aureus, en una serie de pacientes con MF/SS, pudo actuar como un superantígeno y estimular la proliferación de células T malignas.¹⁹

Hasta el momento, no se han identificado mutaciones hereditarias de la línea germinal. Sin embargo, los pacientes con psoriasis y dermatitis atópica, que tiene una herencia familiar conocida, tienen un riesgo algo mayor de MF/SS.²⁰

Sin embargo, la mayoría de los pacientes con LCCT no tienen antecedentes enfermedad de la piel.²¹

Muchos agentes infecciosos han sido investigados por roles putativos en la causa de MF/SS. Sin embargo, los datos son limitados y los estudios han arrojado resultados contradictorios para implicar de manera confiable a cualquier agente infeccioso único, incluido el HTLV-1.²²

Los estudios epidemiológicos no han logrado identificar de manera consistente los factores de riesgo ambientales o asociados con virus para la mayoría de los subtipos de CTCL, con la notable excepción de la infección por HTLV-1 en la leucemia de células T del adulto/ linfoma.²³

Sin embargo, estudios recientes han sugerido que los medicamentos pueden inducir una linfoproliferación de células T impulsada por antígenos.²⁴

Una serie de casos reciente examinó un subconjunto de pacientes hipertensos con MF utilizando hidroclorotiazida. En comparación con pacientes hipertensos con MF que no usaban hidroclorotiazida, estos pacientes eran más propensos a mantenerse en etapas iniciales y tenían menos probabilidades de tener un reordenamiento del gen TCR.²⁵

Más importante aún, en un subconjunto de estos pacientes, se observó una respuesta completa o parcial al suspender la hidroclorotiazida. En tres pacientes portadores de MF recurrió al reiniciar hidroclorotiazida, y posteriormente disminuyó con su interrupción. Si bien estos hallazgos podrían interpretarse como una reacción farmacológica, más específicamente como un pseudolinfoma inducida por fármacos, los autores de este único estudio especula que la hidroclorotiazida puede estar

asociada con linfoproliferación de células T impulsada por antígenos y podría servir como desencadenante para MF. ²⁶

Además, debido a que muchos otros fármacos podrían iniciar una reacción que asemeje a una MF, debe realizarse una adecuada historia clínica que incluya los medicamentos actuales, con una prueba terapéutica suspendiendo cualquier fármaco sospechoso. ²⁷

Reportes raros de MF familiar, y la detección de alelos HLA clase II específicos en asociación con ambos MF esporádica y familiar, sugieren que los factores genéticos del huésped pueden contribuir al desarrollo de MF. ²⁸

- PATOGENIA

1. Origen de las células t malignas

MF surge clásicamente de células T CD41 de memoria de la piel (CD81+ y CD4 + inclusive subtipos CD8+). La demostración de diferentes fenotipos de superficie en las células T y diferentes perfiles moleculares apoyan la hipótesis de que estas neoplasias malignas se originan a partir de distintos subconjuntos de células T de memoria: la célula T de memoria residente en la piel (TRM) en MF. La piel adulta promedio contiene alrededor de 20 mil millones de células T. ²⁹

Estas células T están normalmente presentes en la piel humana no inflamada. La mayoría de estas células T son células T de memoria; menos del 5% se describen como ingenuas “naïve”. ³⁰

Las células T ingenuas o “naïve” residen en la sangre o en los ganglios linfáticos. Si son ingenuos o naïve” lo que ocurre es que estas células T se encuentran por primera vez con el antígeno en los ganglios linfáticos que drenan la piel, y comienzan a proliferar clonalmente como célula T efectora y posteriormente se diferencia para expresar el antígeno linfocitario (CLA) y el receptor de quimiocinas C-C 4 (CCR4). ²⁹

Por ende, las células TRM residentes en la piel se caracterizan por expresar CCR41/CLA1 y carecen de CCR7 y L-selectina. Lo cual hace que raramente circulen fuera de la piel. Sin embargo se ha

descrito una población migratoria, por lo que se cree que los pacientes con MF con diseminación leucémica secundaria, parches o placas poco demarcadas, con afectación dérmica mas importante y linfadenopatias dermatopáticas pueden albergar un clon derivado de estas células de memoria migratorias.³¹

Campbell y colegas demostraron que las células T malignas de MF son positivas para CCR4/CLA1/ y negativas para L-selectina-/CCR7- (TRM).³²

El comportamiento molecular de estos tipos de células T se correlaciona con la presentación clínica de su homólogo maligno. Las células MRT de piel son poblaciones no migratorias, y clínicamente los pacientes con MF tienen lesiones cutáneas fijas con bordes discretos.²⁹

2. Alteraciones genómicas

Los hallazgos sorprendentes en la MF incluyen el descubrimiento de muchas anomalías cromosómicas, se documento múltiples variaciones del número de copias somáticas en lugar a variantes de un solo nucleótido. Se documento que en el 92 % de todas las mutaciones impulsoras eran derivadas de múltiples variaciones.³³

Las aberraciones cromosómicas ocurren con mayor frecuencia en los cromosomas 8, 10 y 17.³⁰

La inestabilidad cromosómica puede verse favorecida por la maquinaria anormal de reparación del ADN, la activación de endonucleasas, alteraciones del control del ciclo celular e hipometilación generalizada del ADN.³⁴

La mayoría (74 %) de las mutaciones puntuales son C > T debido a la mutagénesis relacionada con la edad y la UVB.³³

Un metaanálisis de 220 pacientes genéticamente perfilados con CTCL identificó 55 mutaciones que implicaron 14 vías biológicamente relevantes.³⁴

Las vías afectadas incluyen ampliamente aquellos involucrados en la activación, función, migración y diferenciación de las células T; modificación de la cromatina; ciclo celular, supervivencia y proliferación; y daños en el ADN. ³⁵

3. Inmunopatogénesis

Los estudios in vitro han demostrado que el microambiente tumoral es crítico para el crecimiento de los linfocitos T malignos. La resistencia a la apoptosis no es únicamente intrínseca del tumor, sino que factores extrínsecos en el microambiente tumoral probablemente constituyen al crecimiento y supervivencia de las células malignas. Entre estos factores se han implicado células, principalmente macrófagos y células dendríticas, las cuales han sido demostradas en abundancia en los estudios de inmunohistoquímica. ²⁷

Los pacientes con MF tienen un mayor riesgo de infección bacteriana, especialmente en pacientes en etapas avanzadas, debido a la ruptura de la barrera de la piel por tumores ulcerados, así como a la depresión de la respuesta inmunitaria local y sistémica a los patógenos. ³⁶

El macroambiente tumoral, caracterizado por el deterioro generalizado de la inmunidad celular, ha sido ampliamente descrito en el LCCT y contribuye a la morbilidad y mortalidad asociadas con las complicaciones infecciosas en esta enfermedad. Aproximadamente 50% de los pacientes con LCCT, particularmente en estadios avanzados, presentan complicaciones infecciosas. ²⁷

La inmunosupresión está directamente relacionada con la carga de células T malignas y está impulsada en parte por anomalías en la vía de señalización JAK/STAT. ³⁷

Se ha visto defectos tanto cuantitativos como cualitativos en las células natural killers y células dendríticas, así como de la inmunidad mediada por células de forma similar a lo visto en la infección por VIH. ²⁷

Estos efectos son reversibles con el agotamiento de las células T malignas. ³⁸

- MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Descrita por primera vez en 1806 por el dermatólogo francés Jean Louis Alibert, la evolución clásica de la enfermedad se caracteriza 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.³⁹

La micosis fungoide se describe anecdóticamente como una entidad crónica, indolente que evoluciona en tres fases: inicia con la formación de parches y placas que evolucionan lentamente a tumores.⁴⁰

Sin embargo, este desarrollo sucesivo no tiene lugar en todos los pacientes, pudiendo permanecer en la fase de placas sin otros signos de progresión de la enfermedad, o presentar tumores asociados a parches y placas como primera manifestación en algunos pacientes.⁴¹

Los parches son lesiones planas, pero pueden tener escama o cambios en la textura. Las placas se definen como lesiones ligeramente elevadas que pueden ser lisas, escamosas, costrosas o ulceradas. Un tumor se define como una lesión de por lo menos 1 cm de diámetro que tiene crecimiento vertical. La mayoría de estas lesiones son eritematosas en su presentación pero también pueden ser hiperpigmentadas.³⁷

La micosis fungoide suele iniciarse como máculas eritematosas persistentes y descamativas, que suelen plantear el diagnóstico diferencial con eczemas o con procesos inflamatorios poco específicos.⁴²

Otros hallazgos clínicos que pueden estar presentes en la MF son poiquilodermia, maculas y parches hipopigmentados, tapones córneos, alopecia, queratodermia, ampollas y piel redundante en axilas e ingles.³⁷

Clínicamente, la MF en etapa de parche/placa se caracteriza con frecuencia por lesiones persistentes y progresivas que se desarrollan en una distribución en “traje de baño” y varían en tamaño, forma y color. Estas lesiones suelen ser grandes (>5 cm), pruriginosas y multifocales en la MF “clásica”.²⁶

Muchos pacientes tendrán síntomas atribuidos a eccema, psoriasis o parapsoriasis durante años antes de obtener un diagnóstico definitivo. La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es de 3 a 4 años, pero puede superar las cuatro décadas.⁴³

En los últimos 30 años, la lista de diagnósticos diferenciales de MF se ha ampliado considerablemente debido a la descripción de numerosos tipos atípicos de MF, que se desvían de la presentación clásica.⁴³

Estas variantes pueden simular una amplia variedad de trastornos inflamatorios de la piel, ya sea clínicamente solos, tanto clínica como histopatológicamente, o principalmente histopatológicamente.⁷

La Organización Mundial de la Salud–Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (WHO-EORTC) reconoce solo tres variantes, o subtipos, de MF con diferentes características clinicopatológicas, comportamiento clínico y pronóstico en comparación con la MF clásica (MF foliculotrópica, reticulosis pagetoide y piel laxa granulomatosa).³

VARIANTES DE MICOSIS FUNGOIDE

1. MF foliculotropa

La MF foliculotropa es el subtipo clínico-patológico "atípico" más común de MF, que comprende aproximadamente el 12% de todos los pacientes con MF, según algunas cohortes.⁴⁴

En una revisión 2021 por Kempf W se describe que la MF foliculotrópica es una variante distinta de la MF representando aproximadamente el 10% de todos los casos de MF.⁴⁵

Se considera una variante clínico patológica distinta según el esquema de clasificación actual de la OMS-EORTC, definida como la presencia de lesiones de base folicular asociado a foliculotropismo como hallazgos histopatológicos dominantes con o sin mucinosis folicular.⁴⁶

Afecta mayormente a adultos, pero también ha sido reportada en niños y adolescentes. ⁴⁷

Tiene predilección por la cabeza y cuello. Usualmente se manifiesta con lesiones alopécicas de la piel asociado a pápulas foliculares y erupciones acneiformes como comedones, pápulas o nódulos. ⁴⁸

En los niños, la MF foliculotrópica se presenta con mayor frecuencia con parches hipopigmentados con acentuación folicular y, a menudo, con alopecia. ²⁸

Se caracteriza por documentarse infiltrados foliculotrópicos, es decir, exocitosis de células tumorales en el epitelio del folículo piloso que da como resultado parches y placas alopécicas ⁴⁹

Hasta hace poco tiempo, la MF foliculotrópica generalmente se consideraba un subtipo con un curso biológico agresivo y mal pronóstico, comparable al estadio tumoral de la MF clásica. ³⁵

Sin embargo Recientemente, se pudo identificar dos subconjuntos pronósticos de FMF. La forma temprana de FMF que se manifiesta con pápulas foliculares, lesiones acneiformes con comedones y quistes localizadas principalmente en el tronco y las extremidades, a nivel histológico se observa un infiltrado sutil de linfocíticos perifoliculares e intrafoliculares. La forma avanzada de FMF se caracteriza por un mayor infiltrado representado por placas alopécicas más gruesas y profundo típicamente a nivel de cabeza y cuello. El curso y pronóstico de forma avanzada es similar a la etapa tumoral de MF, mientras que la forma temprana muestra el mismo curso indolente que la forma clásica de MF en etapa de parche. ⁴⁵

El término mucinosis folicular asociada a MF utilizado anteriormente ha sido reemplazado por MF foliculotrópica, después de que dos estudios más amplios demostraron que no todos los casos de MF foliculotrópica estaban asociados con la degeneración mucinosa de los folículos pilosos. ⁵⁰

2. Cutis laxa granulomatosa

La piel laxa granulomatosa es un subtipo clinicopatológico extremadamente raro de MF. ⁷

Se caracteriza por el lento desarrollo de pliegues voluminosos, infiltrados y colgantes de piel atrófica en las axilas e ingles que recuerdan a la cutis laxa. ⁴⁵

Dado que la MF granulomatosa y la cutis laxa granulomatosa exhiben características histológicas superpuestas y, a menudo, idénticas, la distinción entre MF granulomatosa y la cutis laxa granulomatosa se basa en la manifestación clínica de la cutis laxa con la aparición de pliegues cutáneos voluminosos en áreas intertriginosas. El pronóstico de la MF granulomatosa a 5 años es del 66% peor que el de la MF clásica o la piel laxa granulomatosa. ⁴⁵

3. Reticulosis pagetoide

La reticulosis pagetoide, también llamada enfermedad de Woringer-Kolopp, es una variante de la MF que se presenta con parches o placas localizadas de crecimiento lento con apariencia psoriasiforme o hiperqueratósica, generalmente localizadas en las extremidades distales. ⁴⁷

La reticulosis pagetoide está, por definición, restringida a casos con una lesión solitaria bien delimitada, eritematosa y descamativas, de crecimiento lento. ⁵¹

Tiene predilección en las extremidades, con una apariencia de una lesión localizada de aspecto psoriasiforme o una placa con un comportamiento clínicamente indolente. ⁴⁸

Los criterios diagnósticos útiles para la reticulosis pagetoide incluyen la presentación clínica característica y la localización a menudo estrictamente epidérmica de las células T neoplásicas. ⁴⁷

Además, existen numerosas variantes que tienen un comportamiento clínico similar a la MF clásica. Estas muchas variantes o tipos inusuales de MF son inesperados, ya que en la etapa inicial el número de células T malignas es pequeño y el infiltrado dérmico consiste principalmente en linfocitos T reactivos, que producen citoquinas inflamatorias que son responsables de la gran variedad de patrones histológicos. ⁵¹

Se plantean otras presentaciones morfológicas que suelen ser inusuales pero que ya se describen ampliamente en la literatura. Estas no son documentadas oficialmente como subtipos de la MF por parte de la EORTC-OMS. Algunas de ellas son:

1. Micosis fungoide hipopigmentada:

La MF hipopigmentada afecta predominantemente a personas de tez más oscura, incluidos los asiáticos, pero se ha informado en caucásicos. Según un gran estudio de cohortes, esta variante supone el 3,5% de todas las MF en adultos. ⁴⁴

En el grupo de edad pediátrico está sobrerrepresentada e incluso, en algunas series, supone más del 50% de los casos. ⁴⁷

La MF hipopigmentada se presenta como parches redondos o irregulares hipopigmentados o placas planas, algunas cubiertas por escamas finas, generalmente sin atrofia. A veces se puede observar un fondo eritematoso sutil. Las lesiones suelen ser asintomáticas o ligeramente pruriginosas y se localizan principalmente en el tronco, glúteos y extremidades. En los brazos, a diferencia de la MF clásica, las lesiones muestran predilección por las superficies externas, más que por las internas protegidas del sol. ⁵²

Puede ser la única manifestación de la MF o puede ocurrir en asociación con lesiones de la MF clásica. En el grupo de edad pediátrica, la MF hipopigmentada puede verse en combinación con lesiones foliculotrópicas tempranas. ⁴⁷

Histopatológicamente, las lesiones son indistinguibles de la MF clásica, llama la atención el epidermotropismo de linfocitos atípicos, así como la disminución de la melanina. En la capa basal de la epidermis y en algunos casos se ha observado incontinencia de melanina con melanófagos en la dermis. ⁵²

En contraste con la MF clásica, no es raro que los linfocitos intraepidérmicos en MF hipocromiante muestren un fenotipo CD8+. ⁴⁷

Esta variante de MF tiene un parecido clínico cercano con una amplia gama de condiciones dermatológicas que se presentan máculas o parches, incluyendo vitíligo, tiña versicolor, pitiriasis alba, hipopigmentación postinflamatoria, hipomelanosis macular progresiva, hipomelanosis en gotas idiopática, sarcoidosis y lepra.⁵³

El mecanismo de pérdida de pigmento en la MF aún no está claro, pero se ha sugerido que el vitíligo y la MF hipopigmentada pueden compartir la misma vía citotóxica de destrucción de melanocitos por las células T CD8+.⁵⁴

2. Micosis fungoide hiperpigmentada

La MF hiperpigmentada se ha informado solo en algunos informes de casos y series, y al igual que la MF hipopigmentada predomina en pacientes con piel oscura.⁵⁵

Se caracteriza por parches o placas hiperpigmentadas, algunas con bordes mal definidos, con diversos grados de atrofia cutánea y descamación. Puede ser la única manifestación de MF, aunque algunos pacientes pueden tener lesiones concomitantes de MF clásica u otras variantes de MF.⁵⁶

La MF hiperpigmentada puede simular una amplia gama de condiciones benignas como hiperpigmentación postinflamatoria, erupción medicamentosa fija, dermatitis de contacto pigmentada, eritema discrómico perstans (dermatosis cenicienta), amiloidosis cutánea, atrofodermia de Pasini y Pierini.⁵⁷

Histopatológicamente, además de las características típicas de la MF, en la mayoría de los casos se ha encontrado una degeneración vacuolar difusa de los queratinocitos basales que simula una “dermatitis de interfase”, junto con melanófagos. Inmunohistoquímicamente, la mayoría de los casos de MF hiperpigmentada muestran un fenotipo CD8+. Estas células T citotóxicas pueden afectar a los melanocitos vecinos o a los queratinocitos basales, provocando cambios en la interfase y una marcada incontinencia de melanina que resulta en una hiperpigmentación.⁵⁵

3. Micosis fungoide ictiosiforme

La erupción ictiosiforme, como una manifestación específica de MF se ha informado solo en unos pocos casos, aunque en un estudio esta variante comprendió el 3,5 % de todos los casos de MF. ⁴⁷

La MF ictiosiforme se caracteriza por una erupción similar a la ictiosis vulgar o por una erupción ictiosiforme menos específica. Los pacientes suelen presentar piel difusa, seca y descamada; parches escamosos bien delimitados; o placas planas que afectan el tronco y las extremidades. ⁵⁸

Histológicamente, además de las características típicas de la MF, los hallazgos sugestivos de ictiosis vulgar coexistente son, paraqueratosis y ortoqueratosis focalmente compacta con adelgazamiento o ausencia de la capa granular. ⁵⁹

El diagnóstico de MF ictiosiforme puede sospecharse clínicamente en pacientes que presentaban lesiones concomitantes de la MF clásica u otras variantes, habitualmente lesiones de la MF foliculotrópicas. ⁴⁷

4. Micosis fungoide papular - pitiriasis liquenoide like

La variante papular de la MF se describió inicialmente en 2005 en base a los criterios: pápulas con hallazgos histopatológicos de MF, ausencia de regresión espontánea de las lesiones, sin otra evidencia de MF o algún fármaco relacionado que cause una reacción linfomatoide. ⁶⁰

Las lesiones son generalizadas o más localizadas, a menudo simétricas y sin predilección aparente por las zonas protegidas del sol. ⁶⁰

Los diagnósticos diferenciales de la MF papular incluye principalmente pitiriasis liquenoide (PL), papulosis linfomatoide, menos comúnmente reacciones persistentes a mordeduras de artrópodos y erupción linfomatoide por fármacos. ⁴⁷

En vista de las características clínicas e histopatológicas superpuestas de la MF papular, papulosis linfomatoide y pitiriasis liquenoide, algunos autores han sugerido que pueden representar un continuo fisiopatológico en lugar de tres entidades discretas.⁶⁰

Se ha informado MF similar a pitiriasis liquenoide en algunos adultos y niños. Se caracteriza por pápulas que se asemejan a pitiriasis liquenoide crónica y hallazgos histopatológicos compatibles con MF, incluido un infiltrado dérmico compuesto por linfocitos que son CD30.⁶¹

5. Micosis fungoide poiquilodermatosa

La poiquilodermia es la combinación de atrofia cutánea, telangiectasias y cambios pigmentarios maculares, que dan como resultado una apariencia moteada de la piel.⁴⁷

Es una variante de MF en estadio de parche, predominantemente localizada en mama, caderas y glúteos, y puede presentarse concomitantemente con parches o placas de MF clásica o variantes inusuales.⁶²

Puede simular poiquilodermia adquirida, que puede estar relacionada principalmente con colágeno vascular enfermedad y radiación.⁴⁷

En el examen histopatológico, la MF poiquilodermatosa muestra hallazgos de MF clásica, combinada con cambios de poiquilodermia, como atrofia epidérmica, degeneración hidrópica basal, incontinencia pigmentaria y formación de vasos telangiectásicos. El análisis inmunofenotípico puede revelar un fenotipo CD8+.⁶³

6. Micosis fungoide verrugosa

La MF verrugosa es una variante extremadamente rara; se manifiesta como placas verrugosas hiperqueratósicas, pruriginosas localizadas en las piernas, cara y tronco; y puede acompañarse o no de lesiones clásicas de MF.⁶⁴

Histopatológicamente, este tipo de MF se caracteriza por una marcada hiperplasia epidérmica que incluso puede parecerse a un carcinoma. El diagnóstico diferencial incluye hiperqueratosis palmoplantar, verrugas vulgaris, queratosis seborreicas, poroqueratosis de Mibelli. También se ha descrito un caso inusual de MF con características clinicopatológicas que simulan un nevus epidérmico verrugoso lineal inflamatorio.⁶⁴

7. Micosis fungoide pustulosa

Una variante extremadamente rara, inicialmente descrita por Ackerman, se caracteriza por una erupción pustulosa que puede estar limitada a las áreas palmoplantares.⁶⁵

La MF pústular puede considerarse una manifestación inusual de la MF palmaris y plantaris. El diagnóstico diferencial puede incluir infección, psoriasis pustulosa y una reacción a medicamentos.⁶⁶

Histológicamente, hay espacios intraepidérmicos llenos de una mezcla de linfocitos atípicos, neutrófilos y eosinófilos. Se ha sugerido que la IL-8 desempeña un papel en el desarrollo de lesiones pustulosas en la MF.⁶⁷

8. Micosis Fungoide Bulosa

Las lesiones vesiculoampollosas son una manifestación poco frecuente de la MF, y suelen aparecer meses o años después de la aparición de la MF clásica o del síndrome de Sézary.⁶⁸

La MF ampollosa se presenta con ampollas flácidas o tensas, a menudo múltiples, que aparecen en la piel lesionada y de aspecto normal, a veces con una tendencia a formar úlceras.⁶⁹

Los diagnósticos diferenciales incluyen infecciones bacterianas o virales, trastornos ampollosos autoinmunitarios y erupciones medicamentosas. La coexistencia de penfigoide ampollosa o pénfigo foliáceo con MF.⁴⁷

- HISTOLOGÍA

Para la evaluación histológica del linfoma cutáneo o pseudolinfoma caracterizado por pápulas dérmicas, nódulos o placas, la muestra ideal es tomar una biopsia por escisión o incisión que incluya tejido subcutáneo para ser en parte fijado en formalina y, si es posible, en parte fresco/congelado.⁷⁰

Histológicamente, la micosis fungoide se caracteriza en su etapa de placa por un infiltrado superficial denso, a menudo en forma de banda, de pequeños linfocitos con núcleos cerebriformes atípicos, que a menudo se acompaña de un número variable de eosinófilos y, en ocasiones, de células plasmáticas. El epidermotropismo de linfocitos atípicos con formación de colecciones de Pautrier compuestas de linfocitos atípicos es el sello histológico.⁵¹

En la etapa de parche inicial de la MF, los hallazgos histológicos son sutiles, con atípicos menos prominente o incluso ausente, cambios en la interfaz con vacuolización y alineamiento de linfocitos a lo largo de la zona de unión. En la MF temprana, el epidermotropismo con colecciones de Pautrier se encuentra en solo el 19% de las muestras de biopsia.⁷¹

Dado que las características diagnósticas en la MF temprana son superficiales, a menudo focales, a menudo sutiles y, por lo tanto, a menudo no diagnósticas, la obtención de una muestra de biopsia rasurada larga, de aproximadamente 1 cm, seccionada longitudinalmente, a menudo hace análisis más fácil y puede mejorar la precisión diagnóstica, lo que evitaría repetir la biopsia.⁷⁰

Tratamiento con esteroides tópicos, luz ultravioleta o sistémicos inmunosupresores disminuyen o eliminan las células T neoplásicas y hallazgos histopatológicos durante 2 a 4 semanas, por lo que los pacientes que estén recibiendo estas terapias hay que suspenderlos previamente.²⁶

Las reacciones a medicamentos, la dermatitis espongiforme crónica, las enfermedades del tejido conectivo, el liquen escleroso y atrófico y las dermatosis purpúricas pigmentadas son solo algunas de las condiciones que pueden simular MF.³⁹

El estudio histológico no solo es importante para identificar MF y distinguir la MF de las enfermedades inflamatorias de la piel, pero también permite identificar variantes y subtipos de MF que pueden diferir en su curso de la MF clásica. ⁴⁵

Algunos hallazgos específicos acorde a cada variante:

1. MF foliculotropa

Se documenta un infiltrado linfocítico perivascular y perianexial el cual infiltra el epitelio folicular (foliculotropismo), con infiltración variable en las glándulas eccrinas y mucinosis folicular. ⁴⁸

2. Cutis laxa granulomatosa

Histopatológicamente, la cutis laxa granulomatosa se caracteriza por infiltrados densos en toda la dermis de células T de tamaño pequeño a mediano mezcladas con numerosos macrófagos y muchas células gigantes multinucleadas dispersas. ⁴⁵

Suelen observarse pérdida de tejido elástico, elastofagocitosis y emperipolesis (absorbimiento de linfocitos) por células multinucleadas. La epidermis puede estar infiltrada por pequeñas células T atípicas con núcleos cerebriformes, como en la MF clásica. ⁴⁸

La cutis laxa granulomatosa se presenta con infiltrados tipo sarcoides o tipo granuloma anular. Sorprendentemente, el epidermotropismo de los linfocitos atípicos está presente en solo la mitad de los casos. ⁵¹

Se observa un infiltrado denso granulomatoso de linfocitos atípicos, macrófagos, muchas células gigantes multinucleadas, células gigantes, asociado a destrucción del tejido elástico. ⁴⁸

3. Reticulosis pagetoide

Histológicamente, existe un epidermotropismo prominente de linfocitos de tamaño pequeño y mediano con halo citoplasmático y fenotipos variables que incluyen formas CD4+, CD8+ y CD30+. ⁷²

Se documenta un epitelio hiperplásico con un infiltrado pagetoide atípico muy marcado, y a nivel de dermis con un infiltrado mixto reactivo con linfocitos e histiocitos. ⁴⁸

También puede imitar histológicamente otros tipos de procesos linfoproliferativos altamente epidermotrópicos, como trastornos linfoproliferativos CD30+, en particular papulosis linfomatoide, y el linfoma cutáneo de células T citotóxico epidermotrópico agresivo CD8 positivo. ⁷²

○ INMUNOFENOTIPO

Todos los linfomas cutáneos sospechosos deben evaluarse mediante estudios inmunohistoquímicos, comúnmente denominados “marcadores de células B y T”.

Los estudios inmunohistoquímicos son esenciales para distinguir células B, T, asesinas naturales (NK) y no linfoides, identificando subconjuntos de estas células según su inmunofenotipo (p. ej., células T auxiliares [TH] CD3+/CD4+ o células T citotóxicas/supresoras CD3+/CD8+). TC]), e inferir la clonalidad entre las células B que fabrican inmunoglobulina como lo demuestra la restricción de la cadena ligera κ o λ . ⁷⁰

La micosis fungoide es una proliferación linfoide con un fenotipo CD4+ y un patrón de citocinas TH2. Sin embargo recientemente se ha descrito MF con CD8+ donde usualmente se presenta con parches o placas hipopigmentados e hiperpigmentados, inclusive se ha documentado CD56+ y CD4/CD8- (MF doble negativo). Estos fenotipos no tienen un impacto en el pronóstico y hasta el 20% de las MF tempranas tienen ese fenotipo. ⁵¹

La inmunohistoquímica evidencia un aumento en el ratio CD4:CD8 y una menor expresión superficial de CD4, así como un ratio CD8:CD3 menor al 25% en el componente epidérmico del infiltrado. Además, el antígeno linfocitario cutáneo, se asocia con la permanencia de los linfocitos en piel y se expresa en la mayoría de los casos. ⁷¹

Las células CD4+ que carecen de expresión de CD2, CD5 y/o CD7 son altamente específicas (especificidad >90%) para MF en la mayoría de las series publicadas. ⁵¹

Se pueden realizar análisis de reordenamiento genético y un número cada vez mayor de estudios inmunofenotípicos en tejido fijado con formalina, pero aún quedan marcadores importantes que son se estudia mejor en tejido fresco congelado, como los de CD23 y el receptor de células T (TCR) $\alpha\beta$ o la expresión de TCR $\gamma\delta$.⁷⁰

El análisis de citometría de flujo puede proporcionar un inmunofenotipado cuantitativo más objetivo, pero las muestras de piel suelen ser más pequeñas y no tan puramente linfoides como el tejido obtenido de los ganglios linfáticos o la médula ósea y, a menudo, no se pueden analizar mediante citometría de flujo.⁷⁰

○ ANÁLISIS DE REORDENAMIENTO GÉNÉTICO

A medida que los linfocitos se diferencian en células B y T a partir de timocitos indiferenciados, ciertos genes se reorganizan de una manera característica para cada linfocito individual (es decir, genes de inmunoglobulina en células B y genes TCR en células T).⁷³

La proliferación clonal que se origina a partir de un solo linfocito es una característica constante de la malignidad. Las poblaciones de linfocitos neoplásicos contienen la misma “firma” en el gen de reordenamiento, mientras que la mayoría de las poblaciones de linfocitos reactivos contienen una mezcla de reordenamientos genéticos. Es importante destacar que las células NK no son específicas de ningún antígeno y no experimentan un reordenamiento genético característico conocido.⁷⁰

Esta diferencia se puede detectar utilizando análisis de reordenamiento genético de ADN extraído de una muestra de tejido, se plantean las dos técnicas mas usadas:

- a) La técnica de Southern Blot requiere ADN extraído de tejido recién congelado y tiene un rango de sensibilidad de 1% a 5%, lo que significa que una población clonal que comprende tan solo del 1% al 5% de las células en el espécimen puede ser identificado. Este nivel de sensibilidad suele ser suficiente para el análisis de sangre periférica, ganglios linfáticos e infiltrados linfoides densos en otros tejidos, incluida la piel.⁷⁰

4. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) emplean cebadores de nucleótidos para localizar y amplificar segmentos específicos de ADN del tejido y tienen un rango de sensibilidad de 0,001% a 1%, hasta 1000 veces más sensible que el Southern blot. Una segunda ventaja de la PCR es la capacidad de utilizar ADN extraído de secciones no teñidas de tejido archivado y fijado con formalina. El tejido fresco congelado también funciona, pero no necesariamente es mejor. Los métodos basados en PCR se han convertido en el estándar para evaluar los infiltrados linfoides cutáneos.⁷⁴

Al igual que con el inmunofenotipado, los resultados de los análisis de reordenamiento genético por cualquier método siempre deben interpretarse en el contexto clínico. Pueden producirse resultados falsos negativos y falsos positivos dependiendo de varios factores, incluidos el tamaño de la muestra, las características de la muestra, el error de muestreo y otros factores o limitaciones técnicas.⁷⁰

De importancia crítica es el reconocimiento de que, aunque la clonalidad es un sello distintivo de la malignidad, no todas las proliferaciones clonales son malignas. Los ejemplos de enfermedades clínicamente benignas que a veces muestran un reordenamiento del gen TCR clonal incluyen el liquen plano, pitiriasis liquenoide, púrpura pigmentada y liquen escleroso.⁷⁵

Se ha sugerido el término “dermatitis clonal” para dermatosis histológicamente benignas que muestran bandas clonales. Estas dermatosis pueden ser las precursoras de linfoma cutáneo de células T, sin documentarse hallazgos histológicos sugestivos iniciales.⁷⁵

Esto plantea la importante cuestión del equilibrio entre la sensibilidad y la especificidad de los ensayos de PCR en el diagnóstico diferencial de infiltrados linfoides cutáneos benignos y el linfoma cutáneo. La densidad clonal máxima estimada de células T en lesiones inflamatorias “verdaderas”, como la dermatitis alérgica de contacto, es del 0,1%. de 0,1% a 1,0%.⁷⁰

- ESTRATIFICACIÓN

A diferencia de muchos otros trastornos linfoproliferativos en los que los hallazgos citogenéticos y de laboratorio juegan un papel destacado en la estratificación del riesgo, la estadificación TNM (tumor, ganglio, metástasis) sigue siendo un factor pronóstico importante en MF/SS y forma la base para un enfoque de tratamiento “adaptado al riesgo”.²⁶

La estadificación de MF/SS fue establecida inicialmente por el Grupo Cooperativo de MF del Comité Estadounidense sobre el Cáncer. La Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos (ISCL) y la EORTC en 2007 propusieron una revisión de los criterios de estadificación, que luego se validaron en una cohorte de un solo centro de 1502 pacientes.¹²

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ha adaptado la recomendación revisada de ISCL/EORTC para la estadificación de MF/SS. El TMN y los estadios clínicos se presenta en el cuadro 2 y 3 acorde a la última versión publicada en enero 2022.⁷⁷

El estadio clínico es un determinante importante del riesgo de progresión de la enfermedad y la supervivencia general.⁷⁸

Los pacientes con solo parches y placas tienen enfermedad en estadio I, pero pueden dividirse en estadio IA (<10 % del área de superficie corporal afectada o T1) o estadio IB (>10 % de la superficie corporal afectada o T2) en función de la extensión de la piel afectada y de la presencia de enfermedad en parche (T1a/T2a) o en placa (T1b/T2b).

A efectos prácticos, el área de una mano (incluyendo la palma y los dedos) representa aproximadamente el 1% del área de superficie corporal.⁷⁷

Las recomendaciones actuales de estadificación y diagnóstico no requieren una biopsia de los ganglios linfáticos clínicamente normales. Sin embargo, se recomienda una biopsia por escisión de cualquier ganglio linfático anormal ($\geq 1,5$ cm de diámetro o firme/fijo). Se da preferencia al ganglio

linfático más grande que drena un área afectada de la piel o al ganglio con el mayor valor de captación estandarizado (SUV) en las imágenes PET. ⁷⁹

Pacientes con enfermedad en estadio de parche/placa (T1/T2), y la preservación de la arquitectura de cualquier ganglio linfático clínicamente anormal se clasifican como etapa IIA. Colectivamente, los pacientes con enfermedad en etapa I-IIA tienen enfermedad en "etapa limitada (o temprana), ya que la supervivencia general en estos pacientes se mide en décadas, y la supervivencia en pacientes con enfermedad en etapa IA se asemeja a la de los controles normales emparejados por edad. ⁸⁰

Los pacientes con estadio IA tienen una mediana de supervivencia de 35,5 años y una supervivencia específica de la enfermedad del 90 % a los 20 años, que es comparable con los pacientes sin MF. ⁷⁸

En el estadio IB, la tasa de supervivencia a los 10 años es del 80 %, pero cae al 40 % en el estadio IIB6, mientras que el pronóstico en el estadio de parche y placa limitada es favorable. ⁵¹

En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes con MF tendrán enfermedad en estadio limitado. ⁷⁸

Los pacientes con estadio IB tienen una mediana de supervivencia de 21,5 años. Pacientes con estadio IIA tienen una mediana de supervivencia de 15,8 años. ⁷⁸

El pronóstico en el estadio de parche y placa limitada es favorable con tasas de supervivencia a 5 y 10 años superiores al 90 %, lo que refleja el curso lentamente progresivo e indolente de la enfermedad en la mayoría de los pacientes. ⁵¹

Los pacientes con estadio IIB tienen una mediana de supervivencia de 4,7 años. Los pacientes con IIIA y IIIB tienen una mediana de supervivencia de 4,7 y 3,4 años, respectivamente. ⁷⁸

Por el contrario, los pacientes con enfermedad en estadio tumoral (T3), eritrodermia (T4), afectación ganglionar caracterizada por borramiento arquitectónico parcial o completo (N3), metástasis viscerales (M1) o compromiso leucémico significativo (B2) tienen enfermedad “avanzada” o tardía en “etapa tardía”.²⁶

La MF en etapa tumoral es agresiva y está asociada con el riesgo de diseminación extracutánea que a menudo involucra primero los ganglios linfáticos.⁵¹

Desafortunadamente, se observan medianas de supervivencia de aproximadamente 1 a 5 años en estos pacientes con enfermedad más extensa.⁷⁸

Los pacientes con estadio IVA1 tienen una mediana de supervivencia de 3,8 años, los pacientes con estadio IVA2 tienen una mediana de supervivencia de 2,1 años y los pacientes con estadio IVB tienen una mediana de supervivencia de 1,4 años.⁷⁸

La MF en etapa tumoral es agresiva y está asociada con el riesgo de diseminación extracutánea que a menudo involucra primero los ganglios linfáticos.⁵¹

Para aquellos con enfermedad en etapa temprana, sexo masculino, edad >60, enfermedad en etapa de placa o foliculotrópica y etapa ganglionar N1 /Nx fueron factores de pronóstico adverso y se utilizaron para generar el índice de pronóstico internacional de linfoma cutáneo para pacientes con enfermedad en etapa temprana.⁸¹ Sorprendentemente, la mayoría de los pacientes (80%) no progresarán a la etapa tumoral.⁵¹

La supervivencia a diez años fue del 90,3 % para aquellos con enfermedad de bajo riesgo (0-1 factores de riesgo) y del 48,9 % para aquellos con enfermedad de alto riesgo (3-5 factores de riesgo). Del mismo modo, el sexo masculino, la edad > 60 años, la enfermedad en estadio T1/ T2 o N2/N3 y la afectación visceral fueron factores pronósticos adversos para los pacientes con enfermedad en estadio tardío. La supervivencia a diez años fue del 53,2 % para pacientes de bajo riesgo y del 15,0 % para pacientes de alto riesgo.⁸⁰

Los pacientes con enfermedad de bajo riesgo (0-1 factores de riesgo), tienen una supervivencia del 68 %, en comparación con la supervivencia a 5 años observada (28 %) entre aquellos con enfermedad de alto riesgo (3-4 factores de riesgo).⁸¹

Estos grupos de riesgo tenían tasas de supervivencia a 5 años significativamente diferentes, independientemente del estadio del paciente (IIB–IV): riesgo bajo (68 %), riesgo intermedio (44 %) y riesgo alto (28 %).⁴⁸

Uno de los mayores desafíos en el manejo de la MF es la identificación de qué pacientes en etapa temprana están en riesgo de progresión de la enfermedad. Un avance significativo en la identificación de estos pacientes proviene del trabajo de Masson y colegas.⁸²

Dada la importancia de la clasificación TNMB en la estratificación del riesgo y la definición de la carga de enfermedad, la EORTC recomienda su uso para definir la carga de enfermedad inicial, máxima y actual, que en última instancia jugará un papel importante en la selección de terapias sistémicas o dirigidas a la piel.¹²

- TRATAMIENTO

La selección del tratamiento se basará en el estadiaje correspondiente. En general se determina que las terapias dirigidas a la piel son apropiadas para la enfermedad limitada, mientras que los agentes sistémicos se utilizan para el tratamiento de la enfermedad diseminada a sangre y ganglios.⁸²

Los estadios tempranos de la MF tienen buen pronóstico y las terapias dirigidas a la piel incluyen los esteroides y retinoides tópicos, fototerapia sea con UVA o UVB, mostaza nitrogenada, radioterapia localizada así como los baños de electrones son considerados de primera línea.⁸³

En la MF avanzada, el tratamiento se basa principalmente en disminuir la carga tumoral, lo que retrasa la progresión de la enfermedad y preserva la calidad de vida. Los agentes biológicos como el interferón-alfa, retinoides sistémicos, bexaroteno y metotrexate son usados como monoterapia de primera línea. Estos también se pueden combinar con la terapia dirigida a piel.⁸⁴

- **Tratamiento de la enfermedad limitada**

Como la mayoría de los pacientes con LCCT se presentan con MF en etapa de parche/placa y tienen un pronóstico excelente, el objetivo inicial de la terapia es mejorar los síntomas y la calidad de vida mientras se evita la toxicidad relacionada con el tratamiento.²⁶

Para muchos pacientes, esto puede implicar un manejo expectante (es decir, "observar y esperar") o terapias dirigidas a la piel.²⁶

- TERAPIAS TÓPICAS

Las terapias dirigidas a piel propuestas por la *National Comprehensive Cancer Network* en la última versión del 2022 plantean las usadas para lesiones localizadas y las que se deberían de considerar para afectación cutánea generalizada.

CUADRO 4. Descripción de terapias dirigidas a piel en afectación localizada y generalizada

AFECTACIÓN CUTÁNEA LOCALIZADA O LIMITADA	AFECTACIÓN CUTÁNEA GENERALIZADA
<ul style="list-style-type: none"> • Esteroides tópicos • Imiquimod tópico • Mecloretamina tópica (Mostaza nitrogenada) • Retinoides tópicos (Bexaroteno, tazaroteno) • Casmustina tópica (categoría 2B) • Radioterapia local (8-12 Gy, 24-30 Gy para presentación unilesional) • Fototerapia (UVB o UVB-NB) 	<ul style="list-style-type: none"> • Esteroides tópicos • Mecloretamina tópica (Mostaza nitrogenada) • Baño de electrones (12-36 Gy) • Fototerapia (UVA1, PUVA, UVB o UVB-NB)

Las terapias dirigidas a piel pueden usarse solas o en combinación entre sí.⁷⁷

El tratamiento de primera línea para la MF en etapa limitada son los esteroides tópicos. En un estudio prospectivo no controlado, el propionato de clobetasol tópico se usó en el 85 % de los pacientes con enfermedad en estadio 1A/B, tuvo una tasa de respuesta general del 94 % y se asocia con una toxicidad mínima o nula.⁸⁵

El tratamiento óptimo con los esteroides depende usualmente del tipo de lesión y de la localización también. Los esteroides de alta potencia son menos tolerados en áreas intertriginosas además de la cara. Además, que acorde a la potencia, extensión y duración podría resultar en absorción sistémica o en atrofia de la piel.⁷⁷

Los esteroides tópicos se utilizan frecuentemente en la MF temprana, así como coadyuvante en estadios más avanzados. La respuesta al tratamiento es excelente en estadios tempranos, sin embargo, esta no se mantiene una vez suspendida la terapia. Los esteroides tópicos también disminuyen el eritema, descamación y prurito.⁸⁶

Se utiliza comúnmente en estadios tempranos y presenta buenos resultados, incluyendo remisiones a largo plazo. Este medicamento fue aprobado en 2013 por la FDA para el tratamiento de la MF en estadios IA/IB. El aclaramiento de las lesiones en piel puede tomar 6 meses de uso continuo.⁸⁶

Una alternativa tópica es la mecloretamina en gel al 0,02%. En un ensayo de fase 2, los pacientes con MF en estadio IA-IIA fueron tratados con gel al 0,02 % diariamente durante un máximo de 12 meses. Se observó una respuesta en el 58,5 % de los pacientes, y el 13,8 % logró una respuesta completa. Se observó una respuesta sostenida en el 85,5% de los pacientes, y los efectos adversos más comunes son la dermatitis de contacto y la dermatitis irritante.⁸⁷

La mecloretamina tópica usada en particular en la preparación de gel, podría complicarse con una dermatitis secundaria a la irritación cuando se usa a nivel facial y en áreas intertriginosas. Se debería de considerar iniciarla menor a un uso diario para mejorar la tolerabilidad. Posteriormente se puede incrementar lentamente a diariamente, cinco veces por semana.⁷⁷

El bexaroteno es un retinoide tópico sintético que este aprobado por la FDA en gel en concentraciones del 1% para MF temprana. El tazaroteno también tiene adecuadas tasas de respuestas en afección limitada de la piel, o en enfermedad en estadio de parches o placas que se encuentren estables o refractarias. ⁸⁶

Para lesiones cutáneas refractarias y persistentes, se puede considerar el gel tópico de bexaroteno al 1%. Los ensayos prospectivos han demostrado una ORR de entre el 44 % y el 63 %. ⁸⁸

Los retinoides tópicos pueden causar irritación en la piel incluyendo rojez, descamación y dermatitis cuando se usa a nivel facial y en áreas intertriginosas. ⁷⁷

Los agonistas tópicos del receptor tipo toll, que conducen a la producción local de interferones y otras citocinas, induciendo la muerte celular, promueven la inmunidad antitumoral del huésped, han demostrado eficacia de la enfermedad limitada. ⁸⁹

Por ejemplo, 20 pacientes con enfermedad en etapa IA-IIIB fueron tratados con imiquimod al 5 %, un agonista del receptor Toll de tipo 7. Se observó una respuesta general del 80 %, incluido el 45 % de respuestas completas. Las toxicidades son limitadas e incluyen dolor localizado, enrojecimiento, ulceración y prurito. Los síntomas sistémicos, incluidos los síntomas similares a los de la gripe y la fatiga, aunque se informan, son raros. La mayoría de los eventos adversos son autolimitados y se resuelven después de las primeras semanas de tratamiento. ⁹⁰

Resiquimod, un potente agonista del receptor Toll tipo 7/8, se examinó en un ensayo de fase 1 usando gel tópico de resiquimod al 0,03% y al 0,06%. Entre los 12 pacientes tratados, se observó una mejoría clínica en el 75% de las lesiones tratadas, y el 90% de los pacientes tuvo una reducción de clones de células T malignas en las lesiones tratadas, observándose un efecto potente y presumiblemente inmunomediado. ⁹¹

El imiquimod tópico puede ser considerado para áreas con escasos parches, placas y tumores pequeños que son recalcitrantes al tratamiento o que tiene mucho daño solar como antebrazos, cuero cabelludo y a nivel facial. ⁷⁷

La fototerapia es una modalidad de tratamiento importante que se puede usar sola o en combinación con terapias tópicas en pacientes con enfermedad en estadio limitado e incluye UVB de banda estrecha (NBUVB, 311 nm) y 8-metoxipsoraleno más ultravioleta A (PUVA).⁹²

La UVB de banda estrecha se utiliza tanto en la etapa de parche como en la placa MF, PUVA es la modalidad de elección en la piel de color. La fototerapia está ampliamente disponible y ha demostrado su eficacia en muchos estudios retrospectivos y prospectivos.⁹²

El PUVA tiene un beneficio claramente establecido en MF. La dosis se incrementa acorde a la tolerancia. Se da hasta tres veces por semana y posteriormente se da mantenimiento para mantener la remisión. UVB NB se usa en estadios más tempranos con menor efectos adversos asociado a cáncer de piel.⁸⁶

La dosis de radiación UV acumulada, en particular de PUVA es asociada con aumento del riesgo de cáncer de piel, por lo que el uso debería de ser valorada en riesgo / beneficio y considerar los pacientes más óptimos acorde a su historia clínica si tienen antecedentes principalmente de carcinomas epidermoides además de melanoma.⁷⁷

La MF es radiosensible, por lo que se puede considerar la radioterapia, con intención curativa, en pacientes con MF unilesional localizada. Para aquellos con una enfermedad más extendida, la radiación local paliativa o la terapia con haz de electrones de piel total (TSEBT, por sus siglas en inglés) en dosis bajas son eficaces.⁹³

La terapia con baño de electrones (TSEBT) involucra la administración de radiación ionizante a toda la superficie de la piel. Este tratamiento se reserva para la enfermedad rápidamente progresiva, refractaria, recidivante o enfermedad en estadios T2 y T3, alcanzando buenas tasas de aclaramiento en estos casos. La duración de la respuesta es limitada y su toxicidad y necrosis potencial limita el número de dosis.⁸⁶

La TSEBT y ciertos casos con PUVA Y UVA1 puede ser considerado para disminuir el grosor de las placas o tumores.⁷⁷

La radioterapia local es eficaz para lesiones aisladas o localizadas específicamente tumores o lesiones ulceradas crónicas, con tasas de curación muy altas.⁸⁶

Es común la practica con TSEBT con terapia sistémica para mantener la respuesta. Los estudios acerca de la seguridad de la TSEBT en combinación con retinoides sistémicos o inhibidores de HDAC como el vorinostat, son escasos, de igual manera con el mogalizumab, o la combinación de la fototerapia con el vorinostat.⁷⁷

Los estudios han demostrado que el tratamiento agresivo temprano con radioterapia y poliquimioterapia se asocio con mayores tasas de respuesta comparado con el tratamiento tópico pero no con mejor sobrevida libre de enfermedad ni sobrevida en general, y se asoció a toxicidad significativa. Es por esto que los pacientes con enfermedad limitada que requieren terapia se manejan idealmente con terapias dirigidas a piel.²⁷

- **Tratamiento de estadios avanzados**

Los pacientes con MF en etapa avanzada requieren un enfoque multidisciplinario, ya que en el manejo de estos pacientes se emplean con frecuencia varias combinaciones de terapias dirigidas a la piel, modificadores de la respuesta biológica y, en última instancia, el uso secuencial de agentes quimioterapéuticos sistémicos.²⁶

En cuanto a la enfermedad en etapa limitada, la quimioterapia multifarmacológica, con solo unas pocas excepciones, generalmente no es apropiada.⁹⁴

Se adopta para este grupo de pacientes acorde a la estratificación un enfoque basado en la etapa "adaptado al riesgo", consistente con las pautas de NCCN. Esto se hace con modificadores de la respuesta biológica (p. ej., bexaroteno e interferón-alfa) e inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) (p. ej., romidepsina, vorinostat), generalmente preferidos antes de escalar la terapia para incluir quimioterapia sistémica.²⁷

Las decisiones terapéuticas siempre deberían ser individualizadas y basadas en la edad del paciente, el estado funcional, el alcance de la carga de la enfermedad, la tasa de progresión de la enfermedad y las terapias previas.⁹⁵

1. Bexaroteno

Todos los retinoides endógenos tipo trans ácido retinoico y ácido retinoico 9-cis (es decir, compuestos derivados de la vitamina A) regulan una serie diversa de procesos biológicos. Van desde el desarrollo embrionario hasta el crecimiento celular, la diferenciación y la supervivencia, al unirse dos familias de receptores de hormonas esteroides; los receptores de ácido retinoico (RAR) y los receptores de retinoides X (RXR).²⁶

Al formar homo-heterodímeros, estos receptores reclutan varias proteínas corepresoras o coactivadoras nucleares dependiendo de si están o no unidas por ligando. Se han utilizado múltiples retinoides RAR en MF, ya sea de forma tópica o sistémica.⁴⁵

En 1999, el bexaroteno “retinoide” selectivo para RXR oral fue aprobado por la FDA para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T, y luego fue aprobado como una formulación de gel tópico.

Los estudios de laboratorio demuestran que el bexaroteno promueve la detención del ciclo celular y la apoptosis en las líneas celulares del linfoma de células T.⁹⁶

En un estudio multicéntrico de fase II-III, hubo 94 pacientes con MF en etapa avanzada que habían sido tratados previamente con una mediana de cinco terapias previas. La gran mayoría tenía enfermedad refractaria al menos a una terapia sistémica previa y recibían al menos 300 mg/m² de bexaroteno oral diariamente.⁹⁷

Entre los pacientes tratados con la dosis de 300 mg/m², se observó una respuesta del 45 %, solo 2 % de los cuales estaban completos. Si bien se observó una respuesta mejorada con el uso de dosis más altas, esta diferencia no fue estadísticamente significativa y la toxicidad limitante de la dosis fue mucho

más común (50 % frente a 89 %) en estos pacientes. Si bien es probable que exista una relación dosis-respuesta, la dosis de 300 mg/m² parece proporcionar la relación riesgo-beneficio óptima. ²⁶

Las toxicidades más comunes asociadas con la terapia fueron hipertrigliceridemia (en 82%) e hipotiroidismo central (29%). La mielosupresión es poco frecuente y por lo general no presenta complicaciones. En raras ocasiones se puede observar pancreatitis secundaria a hipertrigliceridemia, pero es reversible al suspender el tratamiento. Por lo tanto, se debe obtener un perfil de lípidos basales y T4/TSH libre antes de iniciar la terapia. En un estudio retrospectivo, todos los pacientes tratados con bexaroteno desarrollaron hiperlipidemia e hipotiroidismo central, con frecuencia a las pocas semanas de iniciar el tratamiento. ⁶³

En consecuencia, generalmente se recomienda el uso de agentes reductores de lípidos (p. ej., fenofibrato) y levotiroxina en dosis bajas (p. ej., 50 microgramos) antes de iniciar el tratamiento con bexaroteno. dosis de 150 mg/m², y posteriormente se tituló a dosis completas después de 4 semanas de terapia, dependiendo de la tolerabilidad del paciente. La mayoría de las respuestas ocurren dentro de los 2 a 3 meses posteriores al inicio del tratamiento, pero pueden retrasarse. ²⁶

Para los pacientes que responden, el tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad y, dependiendo de la calidad de la respuesta, se deben considerar terapias complementarias dirigidas a la piel (p. ej., PUVA, interferón). Recientemente se han publicado prescripciones clínicas seguras de bexaroteno. ⁹⁸

2. Inhibidores de la histona desacetilasa (hdac)

Los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) catalizan la eliminación de grupos acetilo de proteínas histonas y no histonas. Como la acetilación de histonas está asociada con una configuración de cromatina abierta asociada con la transcripción génica activa, las HDAC contribuyen a la desacetilación de histonas y la represión epigenética de la transcripción génica. ²⁶

Dado que las HDAC regulan una amplia variedad de procesos implicados en la carcinogénesis, múltiples mecanismos pueden explicar la actividad clínica de los inhibidores de HDAC. proteínas que regulan el crecimiento y la supervivencia celular. ⁹⁹

Además, los inhibidores de HDAC pueden tener efectos importantes en el microambiente tumoral a través de especies reactivas de oxígeno, mejorando la presentación de antígenos y regulación a la baja de citoquinas inmunomoduladoras, como IL-10. ¹⁰⁰

El vorinostat (ácido suberolanilida hidroxámico, SAHA) y la romidepsina (depsipéptido) inhiben las HDAC de clase I y II (es decir, los inhibidores pan-HDAC); la primera se expresa ampliamente en varios subtipos de linfoma. ¹⁰¹

Los primeros estudios de fase I de vorinostat y romidepsina establecieron su seguridad y eficacia potencial en los trastornos linfoproliferativos, incluido el linfoma cutáneo de células T. ¹⁰²

Un estudio anterior de fase II documentaba que 400 mg de vorinostat oral una vez al día era la dosis óptima, esto se investigó más a fondo en 74 pacientes con LCCT previamente tratados, la mayoría de los cuales (>80 %) tenían enfermedad en estadio avanzado. ¹⁰³

El promedio de respuesta fue de aproximadamente 30% para pacientes con enfermedad en estadio avanzado, y se asoció con una mediana de duración de la respuesta estimada en más de 185 días. La mayoría de las respuestas fueron rápidas (es decir, <2 meses) y también se observaron en pacientes con enfermedad en estadio tumoral. ¹⁰⁴

Los pacientes que no lograron una respuesta objetiva parecieron obtener algún beneficio clínico, que incluye estabilidad de su enfermedad, disminución de la linfadenopatías y alivio del prurito. ¹⁰⁴

Los eventos adversos no hematológicos más comunes, observados en casi el 50 % de los pacientes, fueron toxicidades gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea). Se observaron toxicidades hematológicas, incluidas anemia o trombocitopenia, hasta en el 20% de los pacientes. Entre los pacientes que respondieron, la terapia a largo plazo con vorinostat parece ser bien tolerada. ¹⁰³

Se describe por Wilcox en el 2017 que se necesitan mas estudios para definir los mecanismos de resistencia a la inhibición de la histona desacetilasa para desarrollar regímenes terapéuticos racionales combinados que incorporen estos agentes. ²⁶

3. Interferón alfa

El interferón-alfa es un interferón de tipo I con propiedades inmunomoduladoras que tiene efectos pleiotrópicos en micosis fungoide, está asociado con una tasa de respuesta que va de un 50% a 70%.

²⁶

Se describe por algunos autores que tiene una tasa de respuesta completa del 20% al 30%, particularmente en pacientes con enfermedad en etapa limitada. ³⁷

Si bien a menudo se considera como terapia de segunda línea para el linfoma cutáneo en etapa limitada, el interferón-alfa, con frecuencia en dosis que oscilan entre 3 y 10 millones de unidades diarias a tres veces por semana, es un tratamiento que se debe considerar como tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad avanzada. ²⁶

En una cohorte de 51 pacientes, en su mayoría pacientes en etapa avanzada tratados con interferón-alfa de dosis baja como agente único, se observaron respuestas en 34 (67 %), incluidos 21 (41 %) con una respuesta completa y nueve con una remisión a largo plazo. ²⁶

El interferón alfa se asocia con mielosupresión, transaminitis y efectos secundarios similares a los de la gripe que limitan la dosis, particularmente en dosis más altas. ²⁶

4. Fotoféresis extracorpórea

Durante la fotoféresis extracorpórea (ECP), los productos combinados de leucoféresis y plasmaféresis se exponen a 8-metoxipsoraleno (8-MOP), antes de la circulación extracorpórea a través de un casete desechable de 1 mm de espesor expuesto a la radiación UVA. ¹⁰⁶

Los leucocitos irradiados, que representan aproximadamente el 5% de los leucocitos de sangre periférica, se reinfunden posteriormente. El psoraleno se une covalentemente y entrecruza el ADN

después de la exposición a los rayos UVA, lo que conduce a la inducción de la apoptosis en la mayoría de los linfocitos tratados por múltiples mecanismos que involucran a los miembros de la familia bcl-2, la interrupción del potencial de la membrana mitocondrial y las vías de muerte celular extrínseca. ¹⁰⁷

La fotoféresis extracorpórea conduce a la activación de monocitos, incluidos cambios significativos en la expresión génica. ¹⁰⁸

Además, estimula la diferenciación de células dendríticas, que se cree que culmina en una presentación mejorada de antígenos y el inicio de una respuesta inmunitaria del huésped. ¹⁰⁸

Tras el estudio histórico de Edelson y colegas que describió las respuestas en 27 de 37 pacientes con LCCT eritrodérmico tratados con ECP, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. lo aprobó para el tratamiento de LCCT. Actualmente se considera el tratamiento de elección en el manejo de primera línea de pacientes con SS en muchos centros. ¹⁰⁸

Si bien las respuestas varían entre las series de casos, las tasas de respuesta parcial rondan el 60 %, con una tasa de respuesta completa de aproximadamente el 20 %. ¹⁰⁹

El uso a largo plazo de la fotoféresis extracorpórea puede causar anemia por deficiencia de hierro debido al pequeño volumen de sangre residual que no se devuelve al paciente. ¹¹⁰

Si bien el mecanismo de acción preciso no se comprende por completo, la evidencia sugiere que la fotoféresis extracorpórea tiene efectos inmunomoduladoras que pueden aumentar la capacidad del huésped para generar inmunidad antitumoral. ²⁶

No sorprende entonces que la mediana del tiempo de respuesta después del inicio de la fotoféresis extracorpórea sea de aproximadamente 6 meses. Se ha observado una mediana de supervivencia de más de 8 años en pacientes tratados con fotoféresis extracorpórea y entre los que respondieron completamente, muchos experimentan respuestas duraderas que pueden permitir, para algunos, abandonar las terapias dirigidas por CTCL. ¹⁰⁹

Los pacientes sin inmunodeficiencias profundas, reflejadas por valores de células T citotóxicas y CD4/CD8 normales o casi normales, y la ausencia de exposición previa a quimioterapia sistémica, pueden tener más probabilidades de responder a la terapia. ¹¹¹

Si bien es eficaz como monoterapia, la fotoféresis extracorpórea también se ha combinado con otras estrategias terapéuticas, incluyendo interferón, bexaroteno y los baños de electrones. ¹¹²

5. Anticuerpos monoclonales

A diferencia de muchos trastornos linfoproliferativos de células B, donde la incorporación de anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD20 se ha convertido en el tratamiento estándar, se necesitan estudios adicionales para identificar el enfoque óptimo dirigido a antígenos específicos de células T en MF/SS en etapa avanzada. ²⁶

- Alemtuzumab

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado dirigido contra CD52, un antígeno ampliamente expresado por las células B, las células T y los monocitos. ¹¹³

En un estudio de fase II en 22 pacientes con MF/SS en etapa avanzada, las tasas de respuesta general y completa fueron de 55 % y 32 %, respectivamente, con una mediana de tiempo hasta el fracaso del tratamiento de 1 año. ¹¹⁴

Dado el riesgo significativo de complicaciones infecciosas, se investigó alemtuzumab subcutáneo en dosis bajas en 14 pacientes con SS, la mayoría de los cuales había recaído/ o había sido refractario a la enfermedad. La mayoría de los pacientes en este estudio recibieron 3 mg de alemtuzumab subcutáneo el día 1, seguidos de una dosis de 10 mg en días alternos hasta que el recuento de Sézary fue <1000/mm³. ¹¹⁵

La reactivación del citomegalovirus es la infección viral más común. Además, también se han observado neumonía por *Pneumocystis jirovecii* e infecciones fúngicas invasivas. Por lo tanto, trimetoprima-sulfametoxazol y aciclovir deben administrarse de forma rutinaria para la profilaxis de PJP y HSV/VZV, respectivamente, en pacientes que reciben alemtuzumab. Además, la vigilancia del

CMV debe realizarse cada 1 a 2 semanas mediante PCR cuantitativa, y la terapia de supresión con ganciclovir o valganciclovir oral debe iniciarse en respuesta a la reactivación viral. ¹¹⁶

Resimmune, una inmunotoxina de segunda generación en la que los dominios catalíticos y de translocación de la toxina diftérica (DT390) se han fusionado con fragmentos de anticuerpos de cadena sencilla específicos de CD3, se asocia con una tasa de respuesta de 36 % (16 % completo), y es particularmente activo en pacientes con enfermedad en etapa limitada. ¹¹⁷

- Mogalizumab

Mogamulizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado específico para el receptor de quimiocinas CCR4 que ha sido defucosilado y, en consecuencia, se asocia con una citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) mejorada. ²⁶

En un estudio de fase I/2, mogamulizumab fue bien tolerado y se asoció con una ORR del 37 %. En un estudio japonés de fase II se observó una tasa de respuesta similar del 29 %, totalmente parcial. ²⁷

Un ensayo clínico aleatorizado de fase III que comparó mogamulizumab y vorinostat en LCCT recidivante/refractario (MAVORIC) demostró una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión entre MF/SS pacientes aleatorizados a mogamulizumab. ⁴³

En general, el tratamiento con mogamulizumab fue bien tolerado, con pocos eventos adversos (EA) \geq grado 3. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron los AA de grado 1 o 2 más comunes y se observaron en el 32 %. Estos hallazgos positivos llevaron a la aprobación de mogamulizumab por parte de la FDA en 2018 para pacientes con MF/SS que no habían respondido al menos a una terapia sistémica anterior. ²⁶

- BRENTUXIMAB

Dadas las prometedoras tasas de respuesta observadas con brentuximab vedotin (BV) en los estudios de fase II, se realizó un ensayo clínico aleatorizado de fase III (ALCANZA) que comparó BV con una

elección del investigador (metotrexato o bexaroteno) demostró un efecto significativo. Mejoró significativamente la supervivencia (>12 meses frente a 3,5 meses) para pacientes aleatorizados a BV, y condujo a su aprobación por la FDA en LCCT previamente tratados. ¹¹⁸

6. Quimioterapia sistémica

Las respuestas a los agentes quimioterapéuticos convencionales rara vez son duraderas en el LCCT.

²⁶

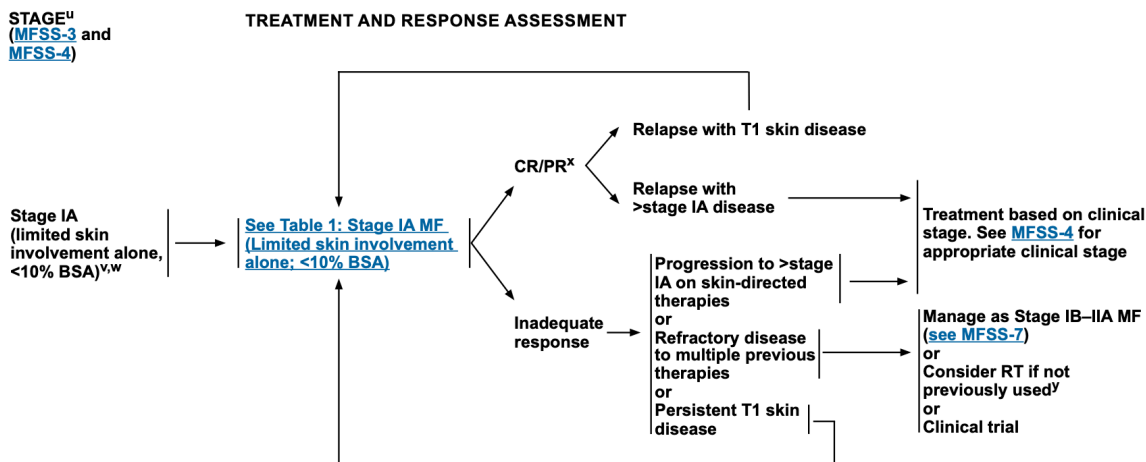
En consecuencia, >90% de los pacientes tratados de esta manera requerirán terapia adicional dentro de el primer año de terapia. Además, el tratamiento de primera línea con quimioterapia sistémica se ha asociado con una mayor mortalidad. Las respuestas a los agentes quimioterapéuticos convencionales rara vez son duraderas en el LCCT. ¹¹⁹

Por lo tanto, la quimioterapia con múltiples agentes rara vez se utiliza y generalmente se reserva para pacientes con enfermedad voluminosa y rápidamente progresiva. Por lo tanto, se prefieren los agentes terapéuticos novedosos, incluida la participación en ensayos clínicos.

Como no existe un estándar de atención para los pacientes con MF/SS que requieren quimioterapia sistémica y la decisión de iniciar la terapia es individualizada, incluida la consideración de las respuestas y complicaciones relacionadas con las terapias anteriores, siempre vale la pena considerar la participación en un ensayo clínico bien diseñado. ²⁶

Se expone a continuación las ilustraciones correspondientes al abordaje terapéutico según el estadiaje propuesto por la National Comprehensive Cancer Network versión 1 en el año 2022. ⁷⁷

Figura 1. Abordaje terapéutico estadio IA micosis fungoide.⁷⁷



^u See Principles for Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome (MFSS/INTRO-1) and General Considerations for the Treatment of Patients with MF and SS (MFSS-A 1 of 12).
^v In rare cases of confirmed unilesional MF, RT has been shown to provide long-term remission.
^w Rebiopsy if LCT is suspected; if histologic evidence of LCT, see MFSS-12.
^x Patients with disease achieving a clinical benefit and/or those with disease responding to primary treatment should be considered for maintenance or tapering of regimens to optimize response duration.
^y See Principles of Radiation Therapy (PCLYM-A).

Figura 2. Abordaje terapéutico estadio IB micosis fungoide.⁷⁷

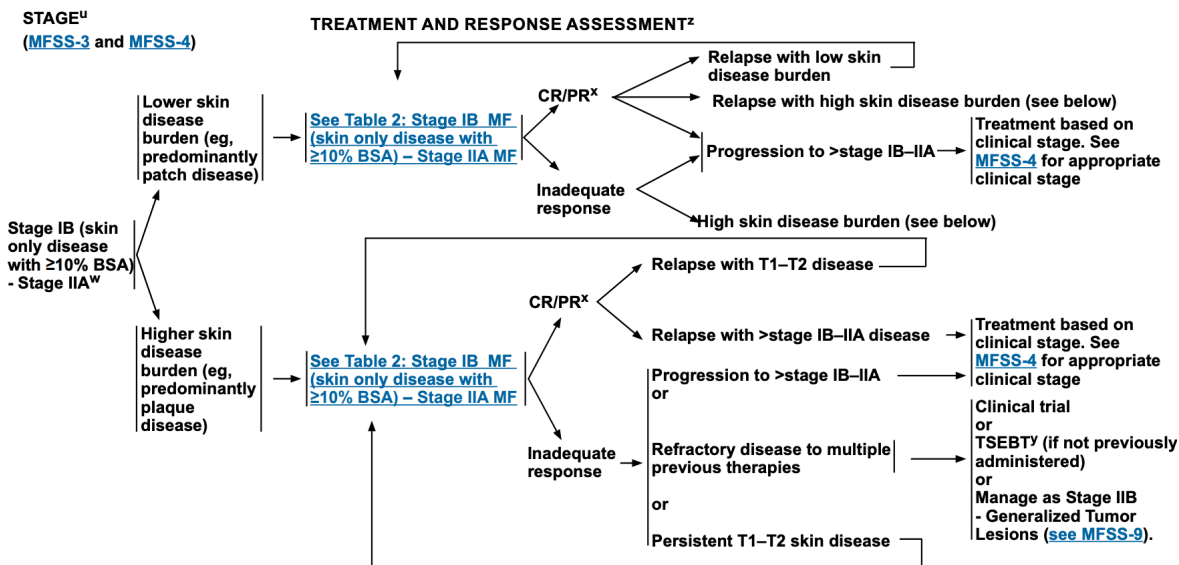


Figura 3. Abordaje terapéutico estadio IIB micosis fungoide.⁷⁷TABLE 3: STAGE IIB MF (Tumor stage disease)^{a,b,c}

LIMITED TUMOR DISEASE	GENERALIZED TUMOR DISEASE	TREATMENT CONSIDERATIONS (SEE ALSO GENERAL CONSIDERATIONS ON MFSS-A [1 of 12])
<ul style="list-style-type: none"> • Local RT and/or skin-directed therapy OR • Systemic therapy ± local RT <p>Preferred Regimens (alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bexarotene • Brentuximab vedotin • Interferon alfa^b • Methotrexate • Mogamulizumab • Romidepsin <p>Other Recommended Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorinostat <p>Useful in Certain Circumstances (alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acitretin • ECP • Interferon gamma-1b • Isotretinoin 	<ul style="list-style-type: none"> • TSEBT OR • Systemic therapy + skin-directed therapy OR • Combination therapies <p>Preferred Regimens (alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemic therapy + skin-directed therapy ▶ Bexarotene ▶ Brentuximab vedotin ▶ Gemcitabine ▶ Interferon alfa^b ▶ Liposomal doxorubicin ▶ Methotrexate ▶ Mogamulizumab ▶ Pralatrexate ▶ Romidepsin <p>• Combination therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Phototherapy + interferon^b or retinoid ▶ Retinoid + interferon <p>Other Recommended Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorinostat <p>Useful in Certain Circumstances (alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemic therapy + skin-directed therapy ▶ Acitretin ▶ ECP ▶ Interferon gamma-1b ▶ Isotretinoin <p>• Combination therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Phototherapy + ECP ▶ ECP + interferon^b or retinoid ▶ ECP + interferon^b + retinoid 	<ol style="list-style-type: none"> 1. RT is preferred for limited tumor lesions. Topical therapies alone are often inadequate for tumor stage disease. 2. In patients with histologic evidence of FMF, skin disease may be less responsive to topical therapies. 3. Adjuvant systemic biologic therapy may be considered after TSEBT for generalized tumor lesions to improve response duration. 4. In the randomized ALCANZA trial (Prince HM, et al. Lancet 2017;390:555-566), brentuximab vedotin was more effective than methotrexate or bexarotene in patients with previously treated MF (≥ stage IB). Patients with SS were excluded from the ALCANZA trial. 5. In the randomized MAVORIC trial (Lancet Oncol 2018;19:1192-1204), mogamulizumab was more effective than vorinostat in patients with previously treated MF (≥ stage IB) and SS. Responses were higher in patients with blood involvement (stage III or stage IV disease) than those with stage IIB or stage IB/IIA disease. Patients with MF-LCT were excluded from the MAVORIC trial. 6. Alternative retinoids (acitretin or isotretinoin) could be considered in place of bexarotene. 7. ECP may be more appropriate as systemic therapy in patients with some blood involvement (B1 or B2). 8. There is limited safety data for the use of TSEBT in combination with systemic retinoids, HDAC inhibitors (such as vorinostat or romidepsin), or mogamulizumab, or combining phototherapy with vorinostat or romidepsin. 9. Patients with disease achieving a clinical benefit and/or those with disease responding to treatment should be considered for maintenance or tapering of regimens to optimize response duration.

Figura 4. Abordaje terapéutico estadio III micosis fungoide.⁷⁷TABLE 4: STAGE III MF (Erythrodermic disease) - MFSS-10^{a,b,c,d}

SUGGESTED REGIMENS	TREATMENT CONSIDERATIONS (SEE ALSO GENERAL CONSIDERATIONS ON MFSS-A [1 of 12])
<p>Preferred Regimens (alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemic therapy + skin-directed therapy ▶ Bexarotene ▶ Brentuximab vedotin ▶ ECP ▶ Interferon alfa^b ▶ Methotrexate ▶ Mogamulizumab ▶ Romidepsin <p>• Combination therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ ECP + interferon^b or retinoid ▶ ECP + interferon^b + retinoid ▶ Phototherapy + interferon^b or retinoid ▶ Phototherapy + ECP ▶ Retinoid + interferon^b <p>Other Recommended Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorinostat <p>Useful in Certain Circumstances (alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemic therapy + skin-directed therapy ▶ Acitretin ▶ Alemtuzumab ▶ Gemcitabine ▶ Interferon gamma-1b ▶ Isotretinoin ▶ Liposomal doxorubicin ▶ Pembrolizumab ▶ Pralatrexate <p>• Skin-directed therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Phototherapy ▶ TSEBT (category 2B) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. In the randomized ALCANZA trial (Lancet 2017;390:555-566), brentuximab vedotin was more effective than methotrexate or bexarotene in patients with previously treated MF (≥ stage IB). Patients with SS were excluded from the ALCANZA trial. 2. In the randomized MAVORIC trial (Lancet Oncol 2018;19:1192-1204), mogamulizumab was more effective than vorinostat in patients with previously treated MF (≥ stage IB) and SS. Responses were higher in patients with blood involvement (stage III or stage IV disease) than those with stage IIB or stage IB/IIA disease. Patients with MF-LCT were excluded from the MAVORIC trial. 3. Alternative retinoids (acitretin or isotretinoin) could be considered in place of bexarotene. 4. ECP may be more appropriate as systemic therapy in patients with some blood involvement (B1 or B2). 5. Phototherapy and TSEBT may be associated with increased toxicity in patients with erythroderma and modification is dose/schedule may be considered. 6. There is limited safety data for the use of TSEBT in combination with systemic retinoids, HDAC inhibitors (such as vorinostat or romidepsin), or mogamulizumab, or combining phototherapy with vorinostat or romidepsin. 7. Patients with disease achieving a clinical benefit and/or those with disease responding to treatment should be considered for maintenance or tapering of regimens to optimize response duration. 8. Patients with erythrodermic disease are at increased risk for secondary infection with skin pathogens and systemic antibiotic therapy should be considered. See MFSS-B.

Figura 5. Abordaje terapéutico estadio IV micosis fungoide. 77



NCCN Guidelines Version 1.2022
Mycosis Fungoides/Sezary Syndrome

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

TABLE 6: STAGE IV MF (Non-Sézary/Visceral organ disease) AND MF WITH LARGE CELL TRANSFORMATION (MF-LCT)^{c,d,e}

SUGGESTED REGIMENS		TREATMENT CONSIDERATIONS (SEE ALSO GENERAL CONSIDERATIONS ON MFSS-A [1 of 12])
Non-Sézary (stage IVA2) or Visceral/Solid Organ (stage IVB) Disease (MFSS-11) <ul style="list-style-type: none"> • Systemic therapy ± RT for local control Preferred Regimens (alphabetical order) <ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab vedotin • Gemcitabine • Liposomal doxorubicin • Pralatrexate • Romidepsin Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Mogamulizumab • Multiagent chemotherapy regimens (See TCEL-B 3 of 7 for regimens listed for PTCL- NOS) 	MF-LCT (MFSS-12) <ul style="list-style-type: none"> • TSEBT OR • Systemic therapy + skin directed therapy Preferred Regimens (alphabetical order) <ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab vedotin • Gemcitabine • Liposomal doxorubicin • Pralatrexate • Romidepsin • Multiagent chemotherapy regimens (See TCEL-B 3 of 7 for regimens listed for PTCL-NOS) Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab 	<ol style="list-style-type: none"> 1. In the MAAVORIC trial (Lancet Oncol 2018;19:1192-1204), mogamulizumab was more effective than vorinostat in patients with previously treated MF and SS. Response rates were higher in the blood compartment than in lymph nodes or viscera. Patients with MF-LCT were excluded from the MAAVORIC trial. 2. There is limited safety data for the use of TSEBT in combination with systemic retinoids, HDAC inhibitors (such as vorinostat or romidepsin), or mogamulizumab, or combining phototherapy with vorinostat or romidepsin. 3. In patients requiring chemotherapy, single agents are preferred over combination chemotherapy, due to the higher toxicity profiles associated with multi-agent regimens and the short-lived responses seen with time-limited combination chemotherapy. 4. Multiagent chemotherapy regimens are generally reserved for patients with relapsed/refractory or extracutaneous disease. Most patients are treated with multiple single-agent systemic therapies before receiving multiagent chemotherapy.

TABLE 7: RELAPSED OR REFRACTORY DISEASE TO MULTIPLE PRIOR THERAPIES

SUGGESTED REGIMENS
Useful in Certain Circumstances (alphabetical order by category) <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab • Chlorambucil • Cyclophosphamide • Etoposide • Pembrolizumab • Pentostatin • Temozolomide for CNS involvement at some NCCN Member Institutions • Bortezomib (category 2B) • Multiagent chemotherapy regimens (See TCEL-B 3 of 7 for regimens listed for PTCL-NOS)

DESARROLLO DE LESIONES BULOSAS EN MICOSIS FUNGOIDE

La MF presentada por lesiones vesiculobulosas es extremadamente raro.¹²⁰ La formación de bullas en MF es poco común y solo 23 casos habían sido reportados en la literatura para el 2015.¹²¹

Se ha considerado que las causas de formación de ampollas en el contexto de micosis fungoide corresponde a tres contextos clínicos:

1. Coexistencia con enfermedades ampollosas autoinmunitarias.
2. Efecto secundario de algún régimen terapéutico., sea tópico, físico o sistémico.
3. Progresión hacia una micosis fungoide bulosa.

Kaposi reporto el primer caso de micosis fungoide bulosa en 1887 y lo describió como “*pemphigus-like micosis fungoide*”.

El penfigoide ampoloso es la enfermedad ampollosa mas asociada a la micosis fungoide descrita en la literatura. Esta es una dermatosis autoinmune común que puede estar asociada con tumores malignos. Aunque Ogawa et al estudiaron la incidencia de malignidad interna en 1113 casos de penfigoide ampoloso en Japón, no se logró observar una asociación entre micosis fungoide y esta enfermedad ampollosa.¹²²

Para el 2009 solo existían tres informes que describían la asociación de MF y penfigoide ampoloso sin embargo describían esta asociación en pacientes con MF posterior a un régimen terapéutico incluida la fototerapia.

Cabe destacar que el examen de inmunofluoresencia no estaba disponible antes de 1963. Por lo tanto, no se puede afirmar con certeza casos en los que el penfigoide ampoloso estuvo involucrado.¹²³

Patterson et al son los primeros en describir la coexistencia del penfigoide ampoloso y la micosis fungoide. El caso que reportaron correspondía a un paciente que desarrolló lesiones después de recibir psoraleno administrado por vía oral seguida de la radiación ultravioleta de onda larga (PUVA) y tratamiento tópico con mostaza nitrogenada.¹²³ Ya se había descrito previamente el desarrollo de

penfigoide ampoloso secundario a fototerapia, pero en pacientes que cursaban con psoriasis vulgar.

124

Se describía por Patterson que la aplicación concomitante de irritantes o alérgenos puede hacer que la lesión dérmica y epidérmica inducida por PUVA sea más eficiente, aumentando la probabilidad de alteración antigénica. De esta forma la mostaza nitrogenada utilizada podría haber mejorado la lesión por radiación UV y conducir al desarrollo de penfigoide ampoloso.¹²³

Para el año de 1990 se reporta el segundo informe de caso de la coexistencia de MF y penfigoide ampoloso y el primero en el que el penfigoide podría ser inducido por UV-B.¹²⁵

- Se describe el caso de una paciente de 77 años con micosis fungoide en estadio de placa que desarrolló lesiones solo en la piel lesionada, en las cuales recibe de manera localizada terapia de radiación ultravioleta (UV-B). El examen histológico y la inmunohistoquímica resultó en un diagnóstico de penfigoide ampoloso. Se suspendió el tratamiento UV-B y se inicio la aplicación de una crema tópica de corticosteroides causando regresión rápida del penfigoide ampoloso. Como las lesiones ampolosas estaban estrictamente confinadas a las placas de MF, el infiltrado cutáneo probablemente estuvo involucrados también en el desarrollo del penfigoide.
- El proceso patogénico mencionado en la formación de lesiones de penfigoide ampoloso radica en convertir el antígeno de este en una señal inmunológica que conduce a la producción de anticuerpos IgG. Estos anticuerpos se unen al antígeno del penfigoide en la lámina lúcida e inician la activación del complemento.
- IgG y complemento estuvieron presente a lo largo de la membrana basal en la piel lesionada de MF en el paciente informado aquí antes de que se iniciara el tratamiento UVB. Por lo tanto, es posible que en el infiltrado cutáneo de MF producía una lesión de la membrana basal de bajo grado a través de que se facilitó la exposición al antígeno, lo que lleva a una forma subclínica de penfigoide ampoloso.
- No se pudo demostrar que el depósito de autoanticuerpos estaba presente fuera de las placas de MF como piel no afectada no se examinaron. Después de la irradiación UV-B, el penfigoide ampoloso se manifestó sólo en piel lesionada. Sugieren que los linfocitos y sus productos juegan un papel importante en el desarrollo de la formación de ampollas en el penfigoide.

Estos factores pueden incluir el factor liberador de histamina o linfoquinas. Por lo tanto, considerar es concebible que los linfocitos activados en el infiltrado de MF junto con la radiación UV-B podría haber promovido el proceso de lesión de la membrana que finalmente conduce a la formación de ampollas.

- La dosis eritematógica mínima ascendió a 84 mJ/cm² medido durante el rango espectral completo de las lámparas fluorescentes UV-B. El total de 450 mJ/cm² dado en cuatro exposiciones, describía que no era lo suficientemente alto para inducir ampollas en piel normal.¹²⁶

También se han informado ampollas inducidas por PUVA con inmunofluorescencia negativa. Pullman H et al, describían 6 pacientes con micosis fungoide, psoriasis o granuloma anular generalizado que desarrollaron ampollas acrales que mostraban el cuadro clínico e histológico de un penfigoide ampolloso cuando recibían PUVA. Las investigaciones inmunohistológicas no arrojaron pruebas de penfigoide ampolloso.¹²⁷

En el 2009 se reporta el uso de inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC). Un miembro de esta clase, vorinostat, el cual ha sido aprobado recientemente para el tratamiento del linfoma cutáneo. Es importante destacar que los datos emergentes de estudios en animales han indicado que los inhibidores de HDAC pueden tener la capacidad de suprimir potentemente el desarrollo de enfermedades autoinmunes. En este informe, se describe a un paciente con linfoma cutáneo de células T avanzado que desarrolló penfigoide ampolloso y luego experimentó una resolución rápida del penfigoide luego del inicio del tratamiento con vorinostat.¹²⁸

Se cree que es una terapia dirigida para el tratamiento de la neoplasia, que afectan a varias histonas y no histonas que participan en la acumulación de proteínas acetiladas, lo que conduce a cambios en la expresión génica y en la acetilación de proteínas importantes en la proliferación celular, la apoptosis, la motilidad celular, así como la angiogénesis, que son todos importantes en la supresión de tumores.

También se han documentado los efectos antiinflamatorios de los inhibidores de HDAC, incluyendo la reducción de citocinas proinflamatorias. Es posible que los efectos antiinflamatorios sean el resultado de una supresión específica de las respuestas TH1 por los inhibidores de HDAC. ¹³⁰

Se describe también la coexistencia de pénfigoide foliáceo y micosis fungoide en el año 1985 por Deborah S et al. Se indicaba que se documentó una micosis fungoide en un paciente dos años después del diagnóstico de pénfigo foliáceo que fue tratado con corticoides. Ocho años después, el paciente se encontró que tenía enfermedad linfomatosa en estadio IV con eritrodermia generalizada, histológicamente con ganglios linfáticos e IFD positiva. ¹³¹

Saikia describió en este contexto que un paciente con un linfoma folicular gigante que más tarde desarrolló pénfigo vulgar, tenía un alto título de anticuerpos, por lo tanto, sugiere que los niveles altos de IgG de anticuerpos antiepiteliales fue producido directamente por el tumor maligno ocasionando la enfermedad ampollosa autoinunitaria. ¹³²

Roenigk y Castrovinci y Maeda, Jimbow y Takahashi describieron por separado casos de erupciones generalizadas de bullas flácidas positivas para Nikolsky que se asemejan al pénfigo vulgar. El examen histológico mostró ampollas subcórneas en cada caso que simulaban pénfigo foliáceo, llegando incluso a tener células acantolíticas a lo largo del techo de la ampolla. ^{132 133}

Otros investigadores creen que la terapia inmunosupresora con dosis altas de esteroides utilizada en el tratamiento del pénfigo contribuye al deterioro de la inmunidad celular y humoral por consiguiente altera la vigilancia del desarrollo del cáncer en estos pacientes. ¹³⁵

Se ha demostrado que la terapia con interferón alfa induce anticuerpos antiepitélicos y erupciones cutáneas similares al pénfigo resultantes (32% de todos los pacientes tratados durante 6 meses en un estudio). ¹³⁶

MICOSIS FUNGOIDE BULOSA

El término micosis fungoide ampollosa fue propuesto por primera vez por Garb y Wise en 1943.¹³⁷ Es una variante inusual de micosis fungoide. Las ampollas generalmente no se asocian con MF, pero cuando está presente, por lo general se asocia con un curso agresivo y un mal pronóstico.¹³⁸

La Asociación Americana de Dermatología (JAAD) en el 2001 publican el 9no caso documentado de micosis fungoide ampollosa y plantean por primera vez criterios diagnósticos sugestivos de esta enfermedad.¹³⁹

En la revisión mas reciente por Nofal A., publicado en el 2021 describía que hasta ese momento son únicamente 35 casos descritos en la literatura a nivel mundial. Se destacaba que, al ser una variante menos reconocida, se puede pasar por alto fácilmente o se confunde con otros trastornos ampollosos, lo que conduce a un diagnóstico tardío.¹⁴⁰

Nofal describía el caso mas reciente el cual trataba de un paciente masculino de 43 años con dermatosis de 1 año de evolución representada por placas generalizadas donde posteriormente desarrolla vesículas y ampollas tanto flácidas como tensas con un patrón característico anular simulando una dermatosis lineal por IgA. Las biopsias revelaron ampollas sub e intraepidérmicas acompañado de infiltración dermoepidérmica por linfocitos atípicos, con IDF negativa.¹⁴⁰

En el cuadro 4 se describe ampliamente los hallazgos clínicos e histológicos de los 33 casos previos publicados como micosis fungoide bulosa. En síntesis, se logra destacar:

- La edad media de presentación fue de 61.5 +/- 15 años, teniendo predilección por el sexo masculino. De manera inicial solo se había documentado en caucásicos (aunque algunos casos más antiguos no especifican la raza).
- Los parches y placas típicas de MF suelen estar presentes durante meses o años antes de que aparezcan las lesiones vesiculoampollosas (aunque a veces se manifiestan como parte de la erupción inicial).

- Las lesiones ampollares suelen aparecer gradualmente durante semanas, aunque evolucionaron rápidamente (<24 horas) en un caso. ¹⁴¹
- Las ampollas pueden ser flácidas o tensas y suelen ser múltiples; pueden ocurrir dentro de placas y tumores típicos de MF o en piel no afectada inclusive se ha documentado signo de Nikolsky.
- No se tiene predilección por ninguna topografía en específico sin embargo usualmente la distribución a menudo se generaliza sobre el tronco y las extremidades. Puede ser localizada o generalizada.

El mecanismo de formación de ampollas en la micosis fungoide bulosa no está claro. Los autores han informado de ampollas subcórneas, intraepidérmicas y subepidérmicas. Los estudios de inmunofluorescencia negativos hablan en contra de un proceso autoinmune. Las ampollas intraepidérmicas pueden aparecer secundarias a la confluencia de hendiduras formadas por microcoleciones de linfocitos atípicos en la epidermis (microabscesos de Pautrier) y en la lámina basal dando lugar a ampollas subepidérmicas. ¹⁴²

También se ha planteado:

- La liberación de linfocinas por parte de las células neoplásicas puede interferir con la cohesión normal de los queratinocitos. ¹⁴³
- La proliferación de linfocitos neoplásicos puede resultar en una pérdida de coherencia entre los queratinocitos basales y la lámina basal. ¹⁴²

La mucinosis folicular se observó como un hallazgo histológico adicional en dos casos. ^{133 141}

En 1987 Maeda, Jimbow y Takahashi fueron los primeros en realizar el inmunofenotipado de linfocitos en un caso de micosis fungoide bulosa. La mayoría (>90%) de los linfocitos atípicos expresaron marcadores del fenotipo de células T auxiliares/inductoras (Leu-1+, Leu-2-, Leu-3+). ¹³⁴

El caso de micosis fungoide bulosa informado por Kartsonis et al en 1990 lo confirmó y agregó que las células linfoides atípicas en la sangre periférica y los ganglios linfáticos también eran del fenotipo de células T colaboradoras. ¹⁴³ Los estudios inmunohistoquímicos revelaron hallazgos similares en el caso reportado por Bowman. ¹³⁹

La Asociación Americana de Dermatología en el 2021 plantea los criterios diagnósticos de la enfermedad:¹⁴⁰

1. Lesiones vesiculoampollosas clínicamente aparentes, con o sin lesiones típicas de micosis fungoide (manchas, placas, tumores).
2. Características histológicas típicas de la micosis fungoide (células linfoides atípicas, epidermotropismo, microabscesos de Pautrier) con ampollas intraepidérmicas o subepidérmicas.
3. Inmunofluorescencia negativa (tanto directa como indirecta, si es posible) para descartar enfermedades ampollosas autoinmunes concomitantes.
4. Evaluación negativa de otras posibles causas de lesiones vesiculoampollosas (p. ej., medicamentos, infección bacteriana o viral, porfiria, fototerapia)

En cuanto al tratamiento se describe que la fototerapia, el metotrexato, el interferón, el bexaroteno, la radioterapia y los inhibidores de la histona desacetilasa son tratamientos establecidos que se utilizan en otras variantes de MF y también se ha demostrado que mejoran lesiones ampollosas de MF.¹⁴⁴

Aunque el número limitado de informes de casos impide la generalización, la aparición de lesiones ampollosas en un paciente con MF parece ser un presagio de mal pronóstico; casi el 50% (4/9) de los pacientes con micosis fungoide bulosa, fallecieron dentro del año siguiente a la aparición de las ampollas, a pesar de la terapia agresiva. Ninguno de los informes de casos en los que el paciente “mejoró” ofrece un seguimiento a largo plazo.¹⁴⁰

Es importante destacar que el diagnóstico de esta rara entidad es desafiante, y la sospecha sólo puede levantarse por la presencia de lesiones típicas de MF junto con lesiones vesiculoampollosas.¹⁴⁰

OTROS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES DE LESIONES VESÍCULOSAS / BULOSAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MICOSIS FUNGOIDE

Las causas más comunes de formación de ampollas adquiridas en áreas inflamadas de la piel son dermatitis por contacto aguda, infecciones por *Staphylococcus*, o virus del grupo del herpes. Dermatitis inflamatorias como el liquen plano ampolloso o lupus ampolloso son enfermedades raras, mientras que el penfigoide ampolloso es la enfermedad ampollosa autoinmune más común.¹⁴⁵

Las lesiones vesiculoampollosas coincidentes pueden surgir por otras causas, como infecciones de tipo impétigo, ataques de artrópodos, quemaduras, alérgenos de contacto (p. ej., neomicina) y reacciones medicamentosas.¹³⁹

Los casos de MF vesicular/dishidróica se han asociado con ampollas intraepidérmicas espongióticas, a diferencia de la MF ampollosa. La espongiosis rara vez se ha descrito, pero su ausencia suele ser un criterio para el diagnóstico de MF; es importante descartar eczema/dermatitis de contacto concomitante y otras causas de dermatitis espongiótica cuando está presente.¹⁴⁶

En 1987 K. Maeda et al publica un caso de asociación de lesiones vesiculobulosas con micosis fungoide. Ellos describían un caso de una paciente con diagnóstico establecido en el que se desarrollaron lesiones bulosas de rápida instauración (12-24 hrs) tanto en piel sana como afectada. Destacan la importancia de hacer un diagnóstico diferencial adecuado principalmente con dermatitis de contacto en el que se desarrolla una acumulación perivascular de linfocitos y macrófagos con vasodilatación y edema en la dermis superior y con exocitosis de células mononucleares en la epidermis las cuales conducen finalmente a una destrucción citotóxica focal de las células epidérmicas y dando como resultado microvesículas que posteriormente se convierten en macrovesículas clínicamente visibles.¹⁴¹

Xu et al presenta el caso de un paciente de 62 años que presentaba parches y placas eritematosas de 2 años de duración, y que había desarrollado recientemente vesículas en placas eritematosas de MF. El examen histopatológico mostró ampollas intraepidérmicas e infiltración de la epidermis por células linfoides atípicas, formando microabscesos de Pautrier. La inmunofluorescencia negativa

excluyó enfermedades ampollas autoinmunes. La inmunohistoquímica reveló un fenotipo de células T CD4+. ¹⁴⁷

Se desarrolla la erupción variceliforme de Kaposi (KVE) en el paciente 1 semana después del inicio de corticosteroides sistémicos e inmunoterapia. Se presentó como un grupo de vesículas y erosiones que surgen sobre la placa preexistente, una prueba de inmunofluorescencia positiva para el virus del herpes simple y el examen histopatológico confirmaron el diagnóstico de infección por herpes cutáneo.

147

CUADRO 1. Clasificación de los linfomas cutáneos OMS-EORTC

LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T

Micosis fungoide
Variantes de micosis fungoide
<ul style="list-style-type: none"> • MF foliculotrópica • Piel laxa granulomatosa • Reticulosis Pagetoide
Síndrome de Sézary
Enfermedades linfoproliferativas cutáneas primarias de células T CD30+
<ul style="list-style-type: none"> • Papulosis linfomatoide • Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes
Linfoma de células T subcutáneo tipo paniculitis
Enfermedad linfoproliferativa tipo hidroa vacciniiforme
Linfoma extranodal de células T/NK de tipo nasal
Linfoma / leucemia de células T del adulto
Linfoma de células T primario cutáneo, sin otra especificación
Linfoma cutáneo primario de células T gamma-delta
Linfoma cutáneo primario epidermotrópico agresivo CD8 de células T citotóxicas
Linfoma cutáneo primario acral de células T CD8 (provisional)
Enfermedad linfoproliferativa cutánea primaria CD4 de células pequeñas/medianas (provisional)

LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS B

Linfoma cutáneo primario de la zona marginal
Linfoma cutáneo primario foliculocéntrico
Linfoma cutáneo primario de células B grandes, tipo pierna

CUADRO 2. Clasificación TMN

Guía National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Versión 2022

PIEL	T1	Parches o placas limitadas, afectan <10%
	T2 <ul style="list-style-type: none"> • T2a • T2b 	Parches o placas que afectan >10% <ul style="list-style-type: none"> • Solo parches • Parches y placas
	T3	1 o más tumores (>1 cm)
	T4	Eritrodermia >80%
Ganglios	N0	No ganglios anormales
	N1	Ganglios periféricos clínicamente anormales Histológicamente: Dutch grado 1 o NCI LN 0-2. N1a clonalidad negativa N1b clonalidad positiva
	N2	Ganglios periféricos clínicamente anormales Histológicamente: Dutch grado 2 o NCI LN 3 N2a clonalidad negativa N2b clonalidad positiva
	N3	Ganglios periféricos clínicamente anormales Histológicamente: Dutch grado 3-4 o NCI LN 3
	NX	Ganglios periféricos clínicamente anormales Sin confirmación histológica
Metastásis	M0	No afectación visceral
	M1	Afectación visceral (confirmación histológica y del órgano afectado)
	MX	Afectación visceral sin confirmación histológica

CUADRO 3. Clasificación del estadiaje clínico de la micosis fungoide

Guía National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Versión 2022

Estadio clínico	T (piel)	N (Ganglios)	M (Metastásis)
IA (Afectación cutánea limitada)	T1	N0	M0
IB (Afectación cutánea exclusiva)	T2	N0	M0
IIA	T1-T2	N1 - N2	M0
IIB (Estadio tumoral)	T3	N0 - N2	M0
IIIA (Estadio eritrodérmico)	T4	N0 - N2	M0
IIIB (Estadio eritrodérmico)	T4	N0 – N2	M0

CUADRO 4. Descripción de presentación clínica y hallazgos histológicos de los casos reportados a nivel mundial con el diagnóstico de micosis fungoide bulosa.

Artículo	Presentación clínica	Hallazgos histológicos	Asociaciones
Kaposi, 1887	Lesiones pénfigo like	-	-
Lortat-Jacob and Legrain, 1926	Escasas bulas con placas típicas de MF	Ampollas intraepidérmicas y subepidérmicas	-
Goeckerman and Montgomery, 1931	Bulas generalizadas con costras	Ampollas subepidérmicas	-

O'Leary et al, 1935	Escasas bullas en el abdomen	-	-
Garb and Wise, 1943	Ampollas en cuero cabelludo, cara, cuello y espalda asociado a lesiones de MF típica.	Ampollas intraepidérmicas y subepidérmicas	El desarrollo de ampollas en verano
Cawley et al, 1951	Vesículas y bulas generalizadas	Linfocitos atípicos e inmunoblastos	-
Roenigk and Castrovinci, 1971	Erupción bulosa generalizada con signo de Nikolsky presente	Ampollas subcórneas / intraepidérmicas con células acantolíticas	Alopecia mucinosa
Kint et al, 1972	Ampollas en piel afectada y piel sana	-	-
Van Velde, 1974	Ampollas sin placas de MF	Ampollas subepidérmicas	-
Konrad, 1982	Ampollas en MSIS en piel afectada y sana	-	-
Maeda et al, 1987	Erupción ampollosa severa	Ampollas subcórneas con muchos linfocitos atípicos	-
Kartsonis et al, 1994	Erupción pruriginosa con placas MF y ampollas	Ampollas intraepidérmicas y subepidérmicas	Mucinosis folicular Fascie de leonina
Turner et al, 1994	Ampollas en MSIS en piel afectada y sana	Ampollas subepidérmicas y linfocitos atípicos	-
Franken and Haneke, 1995	Ampollas áreas distales	-	-
Aranha et al, 1997	Parches de MF asociado a vesículas y bulas	Vesículas subepidérmicas con infiltrado	Alopecia mucinosa Linfadenopatías

McBride et al, 1998	Lesiones exudativas que reflejan formación temprana de ampollas	Ampollas con epidermotropismo Infiltrado linfocitario denso en dermis	-
Ho et al, 2000	Ampollas intactas en pecho y abdomen	Ampollas intraepidérmicas y subepidérmicas	-
Ono et al, 2004	Ampollas en la espalda y extremidades Nikolsky +	Vesículas intraepidérmicas + epidermotropismo	Linfadenopatías inguinales
Gantcheva et al, 2005	Placas y tumores en cabeza, tronco y miembros Vesículas y erosiones	Vesículas intraepidérmicas + epidermotropismo	-
Layegh et al, 2007	Múltiples placas bulosas	-	-
Pearce et al, 2007	Ampollas acrales y en tronco	Vesículas intraepidérmicas + epidermotropismo	CA pulmón CA colorrectal CA vejiga
Balighi et al, 2007	Ampollas flácidas acrales en piel afectada y normal	Ampollas intraepidérmicas Linfocitos atípicos	-
Liu et al, 2008	Vesículas en el abdomen	Ampollas subepidérmicas	-
Kamran et al, 2008	Ampollas en tronco y piernas. Placas poiquilodérmicas	Ampollas subepidérmicas con linfocitos atípicos	Linfadenopatías axilares
Kneitz et al, 2010	Placas eritematosas con bulas intactas en su interior	Ampollas intraepidérmicas y subepidérmicas	-

Sato et al, 2011	Placas y tumores Erupción bulosa aguda	Ampollas subepidérmicas	Reacción leucemoide
Xu et al, 2013	Parches MF, vesículas y ampollas flácidas	Ampollas intraepidérmicas y subepidérmicas	Linfadenopatías Hepatoesplenomegalia
Korekawa et al, 2015	Maculas eritematosas y ampollas en tronco y extremidades	Ampollas subepidérmicas con linfocitos atípicos	Penfigoide buloso
Porntharukcharoen et al, 2017	Múltiples bulas tensas	Vesículas subepidérmicas y epidermotropismo	Linfadenopatías
Ilhame et al, 2017	Erosiones en el tronco y miembros	Hendiduras epidérmica y linfocitos atípicos	Adenopatías inguinales
Juzot et al, 2020	Erosiones en el tronco y miembros	Ampollas subepidérmicas	-
Wu et al, 2020	Ampollas flácidas y erosiones en cuero cabelludo, cuello, tronco y extremidades	Ampollas intraepidérmicas y subepidérmicas	Síndrome de Sézary
Nofal et al, 2021	Placas anulares eritematosas de MF con vesículas y erosiones	Ampollas intraepidérmicas y subepidérmicas	-

Conclusiones

El desarrollo de lesiones ampollosas en pacientes portadores de Micosis Fungoide es algo infrecuente y anecdótico.

Siempre se debería de considerar de manera inicial las causas mas comunes de formación de ampollas en dermatosis inflamatorias como lo son los procesos infecciosos, farmacodermias y reacciones por contacto.

Posteriormente se debería de ampliar estudios histológicos y sobre todo inmunofluorescencia para considerar la coexistencia de una enfermedad ampollosa autoinunitaria.

Finalmente al documentarse hallazgos histológicos de micosis fungoide asociado a la formación de ampollas y estudios de inmunofluorescencia negativo probablemente la micosis fungoide bulosa seria el diagnóstico mas probable.

Bibliografía

1. Gutiérrez-Romero, M. Enfermedad de Hodgkin. *Gac Med Mex* 2002; 138(1):107-109.
2. Freedman, A; Nadler, L. Linfomas Malignos. Harrison, principios de medicina interna. Editorial Interamericana McGraw Hill. 13° edición, Madrid 1994. Vol. II. pp. 2020-2054.
3. Bagot M., Grange F. Lymphomes cutanés : apport de la classification Organisation mondiale de la santé (OMS)-European Organization for research and Treatment of Cancer (EORTC). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-685-A-10, 2006.
4. Gall EA, Mallory TB. Malignant lymphoma. A clinicopathologic survey of 618 cases. *Am J Pathol* 1942;18:381.
5. García Ramírez, C.; Uribe Pérez, C.; Niño Vargas, P.; Salazar Radi, D. y Vásquez Pinto, L. Linfomas no Hodgkin: Área metropolitana de Bucaramang. *Revista de la Universidad Industrial de Santander*. 2011. 43(1): 39-47.
6. Grange F, Hedelin G, Joly P, Beylot-Barry M, D'Incan M, Delaunay M, et al. Prognostic factors in primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and the Sezary syndrome. The French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Blood* 1999;93:3637-42.
7. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768– 7. 85.
8. Longo D.; Fauci, A.; Kasper, D.; Hauser, S.; Jameson, J. y Loscalzo, J. (2013) Harrison Medicina Interna. 18ª edición. Mc Graw Hill education.
9. Ko CJ. The new world health organization – European organization for cancer classification of cutaneous lymphomas. *Advan Dermat* 2006; 32: 259-277.
10. Xavier Rueda,1 Carolina Cortés. Linfomas cutáneos. *Rev Asoc Col Dermatol*. Volumen 16, número 2, junio de 2008, pág. 143-158
11. Cerroni L. Past, present and future of cutaneous lymphomas, *Seminars in Diagnostic Pathology*. Semdp 2016.11.001
12. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:1713-1722.

13. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol* 2013;149(11):1295–9.
14. Ahn CS, Al Sayyah A, Sanguenza OP. Mycosis fungoides: an update review of clinicopathologic variants. *Am J Dermatopathol* 2014; 36: 933-948.
15. Imam MH, Shenoy PJ, Flowers CR, et al. Incidence and survival patterns of cutaneous T-cell lymphomas in the United States. *Leuk Lymphoma* 2013;54(4):752–9.
16. Tan RS, Butterworth CM, McLaughlin H, et al. Mycosis fungoides—a disease of antigen persistence. *Br J Dermatol* 1974;91(6):607–16.
17. Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, et al. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood* 2010;116(5):767–71.
18. Wang L, Ni X, Covington KR, et al. Genomic profiling of Sezary syndrome identifies alterations of key T cell signaling and differentiation genes. *Nat Genet* 2015;47(12):1426–34.
19. Krejsgaard T, Willerslev-Olsen A, Lindahl LM, et al. Staphylococcal enterotoxins stimulate lymphoma-associated immune dysregulation. *Blood* 2014;124(5): 761–70.
20. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, et al. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126(10):2194–201.
21. Legendre L, Barnetche T, Mazereeuw-Hautier J, et al. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(6):992–1002.
22. Mirvish ED, Pomerantz RG, Geskin LJ. Infectious agents in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(2):423–31.
23. Whittemore AS, Holly EA, Lee IM, et al. Mycosis fungoides in relation to environmental exposures and immune response: a casecontrol study. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81:1560-1567
24. Magro CM, Crowson AN, Kovatich AJ, Burns F. Drug-induced reversible lymphoid dyscrasia: a clonal lymphomatoid dermatitis of memory and activated T cells. *Hum Pathol.* 2003; 34:119-129.
25. Jahan-Tigh RR, Huen AO, Lee GL, Pozadzides JV, Liu P, Duvic M. Hydrochlorothiazide and cutaneous T cell lymphoma: prospective analysis and case series. *Cancer.* 2013; 119:825-831
26. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2019;94:1027–1041

27. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014;89: 837-851.
28. Hodak E, Klein T, Gabay B, et al. Familial mycosis fungoides: report of 6 kindreds and a study of the HLA system. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:393-402.
29. Clark RA, Chong B, Mirchandani N, et al. The vast majority of CLA1 T cells are resident in normal skin. *J Immunol* 2006;176(7):4431-9.
30. Wang XN, McGovern N, Gunawan M, et al. A three-dimensional atlas of human dermal leukocytes, lymphatics, and blood vessels. *J Invest Dermatol* 2014; 134(4):965-74.
31. Watanabe R, Gehad A, Yang C, et al. Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells. *Sci Transl Med* 2015;7(279):279ra239.
32. Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, et al. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood* 2010;116(5):767-71.
33. Choi J, Goh G, Walradt T, et al. Genomic landscape of cutaneous T cell lymphoma. *Nat Genet* 2015;47(9):1011-9.
34. Park J, Yang J, Wenzel AT, et al. Genomic analysis of 220 CTCLs identifies a novel recurrent gain-of-function alteration in RLTPR (p.Q575E). *Blood* 2017;130(12): 1430-40.
35. Van Doorn R, Slieker RC, Boonk SE, et al. Epigenomic analysis of sezary syndrome defines patterns of aberrant DNA methylation and identifies diagnostic markers. *J Invest Dermatol* 2016;136(9):1876-84.
36. Axelrod PI, Lorber B, Vonderheid EC. Infections complicating mycosis fungoides and Sezary syndrome. *JAMA* 1992;267(10):1354-8.
37. Olsen EA, Rook AH, Zic J, et al. Sezary syndrome: immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol* 2011;64(2):352-404.
38. Guenova E, Watanabe R, Teague JE, et al. TH2 cytokines from malignant cells suppress TH1 responses and enforce a global TH2 bias in leukemic cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2013;19(14):3755-63.
39. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:1053-1063.

40. Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 325-60.
41. H. Munoz-González, A.M. Molina-Ruiz y L. Requena. Variantes clínico-patológicas de micosis fungoide. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, Volume 108, Issue 3, April 2017, Pages 192-208
42. Fernando Gallardo y Ramón María Pujol. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos de células T primarios. *Actas Dermosifiliogr* 2004;95(8):473-90
43. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long- term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progres- sion. *Arch Dermatol.* 2003;139:857-866.
44. Agar, N. S. et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J. Clin. Oncol.* 28, 4730–4739 (2010).
45. Kempf, W. & Mitteldorf, C. Cutaneous T-cell lymphomas an update 2021. *Hematol. Oncol.* 39, 46–51 (2021).
46. Willemze R. Mycosis fungoides variants-clinicopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg* 2018;37:11-17.
47. Emilia Hodak, Iris Amitay-Laish, Mycosis fungoides: A great imitator. *Elsevier Clinics in Dermatology* (2019) 37, 255–267
48. Cecilia L, Thomas K. Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: An Update. *Hematol Oncol Clin N Am* 33 (2019) 103–120
49. Mitteldorf C, Stadler R, Sander CA, Kempf W. Folliculotropic mycosis fungoides. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(5):543-557.
50. Flaig MJ, Cerroni L, Schuhmann K et al. Follicular mycosis fungoides. A histopathologic analysis of nine cases. *J. Cutan. Pathol.* 2001; 28; 525–530.
51. Werner Kempf & Christian A. Sander Classification of cutaneous lymphomas – an update. *Histopathology* 2010, 56, 57–70. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03455.x
52. Castano E, Glick S, Wolgast L, et al. Hypopigmented mycosis fungoides in childhood and adolescence: a long-term retrospective study. *J Cutan Pathol* 2013;40:924-934.

53. Martínez-Escala ME, González BR, Guitart J. Mycosis fungoides variants. *Surg Pathol Clin* 2014;7:169-189.
54. Furlan FC, de Paula Pereira BA, da Silva LF, et al. Loss of melanocytes in hypopigmented mycosis fungoides: a study of 18 patients. *J Cutan Pathol* 2014;41:101-107.
55. Pavlovsky L, Mimouni D, Amitay-Laish I, et al. Hyperpigmented mycosis fungoides: an unusual variant of cutaneous T-cell lymphoma with a frequent CD8+ phenotype. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:69-75.
56. Kikuchi A, Shimizu H, Nishikawa T. Mycosis fungoides with marked hyperpigmentation. *Dermatology* 1996;192:360-363.
57. Trattner A, Hodak E, David M. Screening patch tests for pigmented contact dermatitis in Israel. *Contact Dermatitis* 1999;40:155-157.
58. Jang MS, Kang DY, Park JB, et al. Clinicopathological manifestations of ichthyosiform mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 2016;96:100-101
59. Marzano AV, Borghi A, Facchetti M, et al. Ichthyosiform mycosis fungoides. *Dermatology* 2002;204:124-129.
60. El Shabrawi-Caelen L, Kerl H, Cerroni L. Lymphomatoid papulosis: re-appraisal of clinicopathologic presentation and classification into sub-types A, B, and C. *Arch Dermatol* 2004;140:441-447.
61. Wang SH, Hsiao CH, Hsiao PF, et al. Adult pityriasis lichenoides-like mycosis fungoides with high density of CD8-positive T-lymphocytic infiltration. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:401-402.
62. Mataix J, Bañuls J, Lucas A, et al. Poikilodermatous mycosis fungoides. *Int J Dermatol* 2007;46:950-951.
63. Abbott RA, Sahni D, Robson A, et al. Poikilodermatous mycosis fungoides: a study of its clinicopathological, immunophenotypic, and prognostic features. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:313-319
64. Jang JG, Sim HJ, Kim SH, et al. Mycosis fungoides mimicking inflammatory linear verrucous epidermal nevus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:218-220.
65. Spieth K, Grundmann-Kollmann M, Runne U, et al. Mycosis-fungoides-type cutaneous T cell lymphoma of the hands and soles: a variant causing delay in diagnosis and adequate treatment of patients with palmoplantar eczema. *Dermatology* 2002;205:239-244.

66. Ackerman AB, Miller RC, Shapiro L. Pustular mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1966;93:221-225.
67. Camisa C, Aulisio A. Pustular mycosis fungoides. *Cutis* 1994;54:202-204.
68. Korekawa A, Kaneko T, Nakajima K, et al. Mycosis fungoides bullosa associated with bullous pemphigoid. *Int J Dermatol* 2015;54:e366-e368.
69. Bowman PH, Hogan DJ, Sanusi ID. Mycosis fungoides bullosa: report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:934-939.
70. Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 325-60.
71. Massone C, Kodama K, Kerl H et al. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29; 550–560.
72. Haghighi B, Smoller BR, LeBoit PE et al. Pagetoid reticulosis (Woringer–Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study. *Mod. Pathol.* 2000; 13; 502–510.
73. Signoretti S, Murphy M, Cangi MG, Puddu P, Kadin ME, Loda M. Detection of clonal T-cell receptor gamma gene rearrangements in paraffin-embedded tissue by polymerase chain reaction and nonradioactive single-strand conformational polymorphism analysis. *Am J Pathol* 1999;154:67-75.
74. Volkenandt M, Wienecke R, Tiemann M. Detection of monoclonal lymphoid cell populations by polymerase chain reaction technology. *Dermatol Clin* 1994;12:341-9.
75. Lukowsky A, Muche JM, Sterry W, Audring H. Detection of expanded T cell clones in skin biopsy samples of patients with lichen sclerosus et atrophicus by T cell receptor-gamma polymerase chain reaction assays. *J Invest Dermatol* 2000;115: 254-9.
76. Siddiqui J, Hardman DL, Misra M, Wood GS. Clonal dermatitis: a potential precursor of CTCL with varied clinical manifestations [abstract]. *J Invest Dermatol* 1997;108:584.
77. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Versión 1.2022. Micosis fungoides / Sezary Syndrome.
78. Agar, N. S. et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organization for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J. Clin. Oncol.* 28, 4730–4739 (2010).

79. Scheffer E, Meijer CJ, Van Vloten WA. Dermatopathic lymphadenopathy and lymph node involvement in mycosis fungoides. *Cancer*. 1980;45:137-148.
80. Benton EC, Crichton S, Talpur R, et al. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Eur J Cancer*. 2013;49:2859-2868.
81. Vergier B, de Muret A, Beylot-Barry M, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Blood*. 2000;95:2212-2218.
82. Masson A, O'Malley JT, Elco CP, et al. High-throughput sequencing of the T cell receptor beta gene identifies aggressive early-stage mycosis fungoides. *Sci Transl Med* 2018;10(440) [pii:eaar5894].
83. DeSimonea J, Sodhaa P, Ignatovab D, Dummerb R, Cozziob A, and Guenova E. Recent advances in primary cutaneous T cell lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2015, 27:128-133.
84. Rubio-Gonzalez B, Zain J, Rosen ST, Querfeld C. Clinical manifestations and pathogenesis of cutaneous lymphomas: current status and future directions. *Br J haematol*. 2017: 176 (1) 16-36.
85. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol*. 1998; 134:949-954.
86. Jawed S, Myskowsky P, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T cell lymphoma Part I. Diagnosis: Clinical and histopathologic features and new molecular and biological markers. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb; 70 (2) 205 e1-16.
87. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol*. 2013; 149:25-32.
88. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, Yocum R, Truglia J, Stevens VJ. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2002;138: 325-332.
89. Huen AO, Rook AH. Toll receptor agonist therapy of skin cancer and cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2014;26:237-244.
90. Shipman AR, Scarisbrick J. New treatment options for mycosis fungoides. *Indian J Dermatol*. 2016;61:119.

91. Rook AH, Gelfand JM, Wysocka M, et al. Topical resiquimod can induce disease regression and enhance T-cell effector functions in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2015;126:1452-1461.
92. Dereure O, Picot E, Comte C, Bessis D, Guillot B. Treatment of early stages of mycosis fungoides with narrowband ultraviolet B. A clinical, histological and molecular evaluation of results. *Dermatology*. 2009;218:1-6.
93. Specht L, Dabaja B, Illidge T, Wilson LD, Hoppe RT, International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92:32-39.
94. Kaye FJ, Bunn PA Jr, Steinberg SM, et al. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med*. 1989;321:1784-1790.
95. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur J Cancer*. 2006;42(8):1014-1030.
96. Nieto-Rementeria N, Perez-Yarza G, Boyano MD, et al. Bexarotene activates the p53/p73 pathway in human cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2009;160:519-526.
97. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol*. 2001;19: 2456-2471.
98. Scarisbrick JJ, Morris S, Azurdia R, et al. U.K. consensus statement on safe clinical prescribing of bexarotene for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2013;168:192-200.
99. Tang Y, Zhao W, Chen Y, Zhao Y, Gu W. Acetylation is indispensable for p53 activation. *Cell*. 2008;133:612-626.
100. Tiffon C, Adams J, van der Fits L, et al. The histone deacetylase inhibitors vorinostat and romidepsin downmodulate IL-10 expression in cutaneous T-cell lymphoma cells. *Br J Pharmacol*. 2011;162: 1590-1602.
101. Gloghini A, Buglio D, Khaskhely NM, et al. Expression of histone deacetylases in lymphoma: implication for the development of selective inhibitors. *Br J Haematol*. 2009;147:515-525.

102. Prince HM, Bishton MJ, Harrison SJ. Clinical studies of histone deacetylase inhibitors. *Clin Cancer Res.* 2009;15:3958-3969.
103. Duvic M, Olsen EA, Breneman D, et al. Evaluation of the long-term tolerability and clinical benefit of vorinostat in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;9:412-416.
104. Kim E, Rook A, Kim Y, et al. Romidepsin activity in all three disease compartments (skin, blood, lymph nodes) in patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *J Clin Oncol.* 2010;28:abstract 8047:8047.
105. Jumbou O, N'Guyen JM, Tessier MH, Legoux B, Dreno B. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome treated by interferon-alfa. *Br J Dermatol.* 1999;140:427-431.
106. Bladon J, Taylor PC. Lymphocytes treated by extracorporeal photopheresis demonstrate a drop in the Bcl-2/Bax ratio: a possible mechanism involved in extracorporeal-photopheresis-induced apoptosis. *Dermatology.* 2002;204:104-107.
107. Osella-Abate S, Zaccagna A, Savoia P, Quaglino P, Salomone B, Bernengo MG. Expression of apoptosis markers on peripheral blood lymphocytes from patients with cutaneous T-cell lymphoma during extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44: 40-47.
108. Berger C, Hoffmann K, Vasquez JG, et al. Rapid generation of maturationally synchronized human dendritic cells: contribution to the clinical efficacy of extracorporeal photochemotherapy. *Blood.* 2010;116:4838-4847.
109. Knobler R, Jantschitsch C. Extracorporeal photochemoimmunotherapy in cutaneous T-cell lymphoma. *Transfus Apher Sci.* 2003;28:81-89.
110. Sanford KW, Anderson J, Roseff S, McPherson RA. Iron deficiency anemia in patients undergoing extracorporeal photopheresis for cutaneous T-cell lymphoma. *Lab Med.* 2019;50:29-33.
111. Quaglino P, Knobler R, Fierro MT, et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single center clinical experience with long-term follow-up data and a brief overview of the literature. *Int J Dermatol.* 2013;52: 1308-1318.
112. Dippel E, Schrag H, Goerdts S, Orfanos CE. Extracorporeal photopheresis and interferon-alpha in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Lancet.* 1997;350:32-33.

113. Ginaldi L, De Martinis M, Matutes E, et al. Levels of expression of CD52 in normal and leukemic B and T cells: correlation with in vivo therapeutic responses to Campath-1H. *Leuk Res.* 1998;22:185-191.
114. Lundin J, Hagberg H, Repp R, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood.* 2003;101:4267-4272.
115. Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sezary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica.* 2007;92:784-794.
116. Thursky KA, Worth LJ, Seymour JF, Miles Prince H, Slavin MA. Spectrum of infection, risk and recommendations for prophylaxis and screening among patients with lymphoproliferative disorders treated with alemtuzumab*. *Br J Haematol.* 2006;132:3-12
117. Frankel AE, Woo JH, Ahn C, et al. Resimmune, an anti-CD3epsilon recombinant immunotoxin, induces durable remissions in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Haematologica.* 2015;100:794-800
118. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet.* 2017;390:555-566.
119. Quaglino P, Maule M, Prince HM, et al. Global patterns of care in advanced stage mycosis fungoides/Sezary syndrome: a multicenter retrospective follow-up study from the Cutaneous Lymphoma International Consortium. *Ann Oncol.* 2017;28:2517-2525.
120. Paul H. Bowman, MD,* Daniel J. Hogan, MD, and I. Daniel Sanusi, MD Mycosis fungoides bullosa: Report of a case and review of the literature, *J AM ACAD DERMATOL* 935 VOLUME 45, NUMBER 6
121. Gantcheva M, Lalova A, Broshtilova V, et al. Vesicular mycosis fungoides. *J Dtsch Dermatol* 2005; 3: 898–900.
122. Ogawa H, Sakuma M, Morioka S, et al. The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *J Dermatol Sci* 1995; 9: 136–141.
123. Patterson JW, Ali M, Murray JC et al. Bullous pemphigoid. Occurrence in a patient with mycosis fungoides receiving PUVA and topical nitrogen mustard therapy. *International Journal of Dermatology* 1985; 24: 173-176

124. Abel EA, Bennett A. Bullous pemphigoid. Occurrence in psoriasis treated with psoralens plus long-wave ultraviolet radiation. *Archives of Dermatology* 1979; 115:988-98
125. Preesman AH, Toonstra J, Van der Putte SC, et al. UVB-induced bullous pemphigoid restricted to mycosis fungoides plaques. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15: 363–366
126. Van Weelden H, Baart de la Faille H, Young E. A new development in UV-B phototherapy of psoriasis. *British Journal of Dermatology* 1988; 119: 11-19
127. Pullmann H, Trost T, Witte U. Akrale Blasenbildung unter PUVA-Therapie [Acral bullae following PUVA-therapy (author's transl)]. *Z Hautkr.* 1982 Feb 15;57(4):288-93. German. PMID: 7043928.
128. Gardner JM, Evans KG, Goldstein S, et al. Vorinostat for the treatment of bullous pemphigoid in the setting of advanced, refractory cutaneous T cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2009; 145: 985–988.
129. Marks PA. Discovery and development of SAHA as an anticancer agent. *Oncogene*. 2007;26(9):1351-1356.
130. Brogdon JL, Xu Y, Szabo S, et al. Histone deacetylase activities are required for innate immune cell control of Th1 but not Th2 effector cell function. *Blood*. 2007; 109(3):1123-1130.
131. bullous pemphigoid. *International Journal of Dermatology* 2015, 54, e361–e375
132. Saikia NK: Extraction of pemphigus antibodies from a lymphoid neoplasm and its possible relationship to pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 1972;86:411-414.
133. Roenigk HH, Castrovinci AJ. Mycosis fungoides bullosa. *Arch Dermatol* 1971;104:402-6.
134. Maeda K, Jimbow K, Takahashi M. Association of vesiculobullous eruptions with mycosis fungoides. *Dermatologica* 1987; 174:34-8.
135. Ead RD: Pemphigus-like antibodies: A report of two cases. *Br J Dermatol* 1979;100:723-725.
136. Fleischmann M, Celerier P, Bernard P, Litoux P, Dreno B. Long-term interferon-alpha therapy induces autoantibodies against epidermis. *Dermatology* 1996;192:50-5.
137. Garb J, Wise F. Mycosis fungoides with bullous lesions. *Arch Dermatol Syphilol* 1943;48:359-68.
138. Kneitz H, Brocker EB, Becker JC. Mycosis fungoides bullosa: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2010; 4:78.
139. Bowman PH, Hogan DJ, Sanusi ID. Mycosis fungoides bullosa: report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Dec;45(6):934-9.

140. Nofal A, Alakad R, Ehab R, Essam R. Mycosis fungoides bullosa: An unusual presentation of a rare entity. *JAAD Case Rep.* 2021;18:82-88. Published 2021 Oct 20. doi:10.1016/j.jdc.2021.10.019
141. Maeda K, Jimbow K, Takahashi M. Association of vesiculobullous eruptions with mycosis fungoides. *Dermatologica* 1987; 174:34-8.
142. Konrad K. Mycosis fungoides bullosa. In: Chistophers E, Goos M, editors. *Lymphoproliferative diseases of the skin*. New York: Springer-Verlag; 1979. p. 157-62.
143. Kartsonis J, Brettschneider F, Weissmann A, Rosen L. Mycosis fungoides bullosa. *Am J Dermatopathol* 1990;12:76-80.
144. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur J Cancer.* 2006;42(8):1014-1030.
145. Bertram F, Bröcker EB, Zillikens D, Schmidt E: Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009, 13:379-387
146. Shapiro P, Pinto F. The histologic spectrum of mycosis fungoides/Sezary syndrome (cutaneous T cell lymphoma): a review of 222 biopsies, including newly described patterns and the earliest pathologic changes. *Am J Surg Pathol* 1994;18:645- 67.
147. Xu XL, Huang YX, Lin L, Zhang ML, Jiang YQ, Sun JF. Bullous mycosis fungoides: report of a case complicated by Kaposi's varicelliform eruption. *J Dermatol.* 2013;40(10):844-847.



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, JENNY CAROLINA RIVERA BEDOYA, con cédula de identidad 80089-0707, en mi condición de autor del TFG titulado Abordaje diagnóstico de lesiones bulosas en pacientes con micosis fungoide

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

JENNY CAROLINA RIVERA BEDOYA

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.