

¿Es posible curar a un paciente con micosis fungoides? Informe de un caso

Víctor Antonio Guillermo-Villanueva,* Guillermo J. Ruiz-Delgado, Luz del Carmen Tarín-Arzaga
y David Gómez-Almaguer

Servicio de Hematología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Monterrey, Nuevo León, México

Recibido en su versión modificada: 20 de octubre de 2006

Aceptado: 16 de febrero de 2007

RESUMEN

La micosis fungoides y el síndrome de Sezary están constituidos por un grupo de linfomas no Hodgkin indolentes, extranodales, con origen en linfocitos T; afectan la piel de manera primaria; son generalmente incurables y los pacientes tienen mal pronóstico porque la enfermedad es habitualmente refractaria a diversas modalidades terapéuticas. El trasplante de médula ósea alogénico es una opción terapéutica más. La alta mortalidad del acondicionamiento pretrasplante convencional ha hecho que se considere el trasplante alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida como una opción viable para esta enfermedad. Se presenta el caso de una paciente con micosis fungoides a quien se hizo un trasplante hematopoyético con un esquema no mieloablativo y en quien se logró remisión completa sostenida de la enfermedad.

Palabras clave:

Linfoma cutáneo de células T, micosis fungoides, síndrome de Sezary

SUMMARY

Sezary syndrome (SS) and mycosis fungoides (MF) are a group of non Hodgkin lymphomas that originate from T-lymphocytes and involve mostly the skin. These entities are generally non treatable and patient prognosis remains poor even with the advent of current treatment schedules. Complete remissions are seldom observed. For this reason, bone marrow transplant has been used as a treatment option. The high mortality associated with this procedure has turned reduced intensity conditioning stem cell transplant into a treatment option. This case study illustrates how stem cell transplant offers complete remission of this type of lymphomas.

Keywords:

T-cell non Hodgkin lymphoma, mycosis fungoides, Sezary Syndrome

Introducción

La micosis fungoides y el síndrome de Sezary se deben a proliferaciones malignas de linfocitos T cooperadores. La micosis fungoides se caracteriza por manifestaciones cutáneas heterogéneas, con aspecto de parches o placas que pueden o no tener prurito, tumor y eritrodermia. La micosis fungoides no siempre evoluciona a síndrome de Sezary. El síndrome de Sezary se caracteriza por eritrodermia exfoliativa generalizada y una fase leucémica de la micosis fungoides con prurito, linfadenopatía y células linfoides anormales con núcleos convolutos en sangre periférica.^{1,2}

La primera manifestación es la infiltración cutánea; el diagnóstico generalmente se establece mediante biopsia cutánea. El infiltrado es epidermotrófico y se observan células agrupadas en los llamados microabscesos de Pautrier. En etapas más avanzadas, el infiltrado se extiende hacia la profundidad de la dermis. La infiltración inicial en placas progresará eventualmente hacia un estadio tumoral a lo largo

de los años. Las lesiones se producen con más frecuencia en la cara y en los pliegues corporales y las ulceraciones son frecuentes. Las lesiones cutáneas se clasifican mediante el sistema de estadificación T. El estadio T1 es limitado a placas en menos de 10 % del organismo; si se cubre más del 10 %, se habla de estadio T2; la aparición de tumores cutáneos se denomina T3 y la eritrodermia generalizada T4. Estos últimos son los que tienen el peor pronóstico. En cerca de la mitad de los pacientes, se encuentran adenomegalias que son frecuentes con mayor afectación cutánea. Las células expresan CD3, CD4 y CD5, un fenotipo asociado con los linfocitos T cooperadores maduros. Se ha descrito un amplio número de anormalidades cromosómicas.

Desde el punto de vista terapéutico, existen cuatro modalidades de tratamiento que son la mostaza nitrogenada tópica, la fotoquimioterapia con psoralenos y luz ultravioleta A (PUVA), la quimioterapia sistémica y la radioterapia (tratamiento corporal total con electrones), las cuales pueden inducir remisiones aunque la curación es infrecuente y posi-

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Víctor Antonio Guillermo-Villanueva. Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Servicio de Hematología. Av. Madero y Gonzalitos S/N, Col. Mitras, Centro, 64460 Monterrey, N.L., México. Correo electrónico: anton757@hotmail.com.



Figura 1. De izquierda a derecha: en abdomen, tórax y cuello se observan lesiones eritematosas, descamativas algunas con bordes confluyentes y otras bien delimitadas; también se observan placas y algunas zonas de eritrodermia.

blemente sólo se consigue en la fase inicial de la enfermedad. El trasplante de progenitores hematopoyéticos se presenta como una alternativa de tratamiento para estos pacientes que debe ser tomada en cuenta para los pacientes seleccionados.^{1,2} En la actualidad, el trasplante con régimen de acondicionamiento con intensidad reducida, ha surgido como una opción atractiva, menos tóxica y costosa. La paciente que presentamos ejemplifica un caso exitoso en el cual se utilizó esta nueva modalidad de terapia en el campo del trasplante hematopoyético.⁶

Caso clínico

En julio 2004, una mujer de 34 años de edad se presentó a consulta por primera vez por un padecimiento de 8 años de evolución caracterizado por dermatosis generalizada polimorfa con múltiples placas eritematosas infiltrativas y con fina descamación, localizadas en región mandibular, cuello, tórax y extremidades y prurito generalizado. Se le realizó biopsia de piel con reporte de micosis fungoides en placa. Una tomografía toracoabdominal no mostró adenomegalia. Un mes después se inició tratamiento con PUVA; posteriormente se agregó mostaza nitrogenada tópica y más tarde metotrexate 15 mg semanal.

La paciente no mostró mejoría clínica y desarrolló adenopatía supraclavicular en la que se encontró micosis fungoides; las células neoplásicas resultaron con inmunohistoquímica positiva a CD3, CD4 y CD8. Por la falta de respuesta clínica, se valoró a la paciente en el servicio de hematología; tenía lesiones, diseminadas en todo el cuerpo y principalmen-

te en extremidades y cuello, en forma de placas, algunas de ellas confluyentes, otras hiperpigmentadas y descamativas; no se observó adenomegalia. En la sangre periférica, se encontraron células de Sézary. Se trató con fludarabina 30 mg al día por cinco días cada mes por seis ciclos.

La paciente persistió con actividad de enfermedad en la piel, manifestado solamente una discreta mejoría por lo que se decide prescribir ciclofosfamida 500 mg por 2 días y fludarabina 50 mg por 2 días cada mes durante 3 ciclos totales. Las lesiones cutáneas tampoco mejoraron (Figura 1). Posteriormente se decidió llevar a cabo trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénicos de sangre periférica, obtenidos de su hermano HLA compatible, usando un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida con fludarabina 30 mg/m², ciclofosfamida 350 mg/m² por 3 días y posteriormente busulfán a dosis de 4 mg/kg por 2 días. Se inyectaron las células hematopoyéticas en número de 3.95×10^6 células CD34+/kg de peso del receptor.

La paciente inició la toma de ciclosporina el día previo a la infusión de células tallo a la dosis de 5 mg/kg. Recibió, en los días +1, 3 y 6, metotrexate como profilaxis para la enfermedad injerto contra huésped. Presentó recuperación hematológica en el día 11 para las plaquetas (76,000) y en el día 14 para los neutrófilos (840). No presentó complicaciones relacionadas con el trasplante. El 23 de mayo, se analizó el quimerismo por microsatélites que demostró que el 100 % de las células sanguíneas circulantes provenían del donador. Actualmente la paciente se encuentra clínicamente sin enfermedad injerto contra huésped y sin evidencia de enfermedad cutánea a los 106 días postrasplante y las lesiones de la piel han mejorado de manera considerable (Figura 2).



Figura 2. Se observan únicamente áreas hipocromicas en los sitios que presentaba actividad previa al trasplante.

Discusión

Los pacientes con linfoma de células T cutáneo avanzado tienen un pronóstico malo, con mínimas posibilidades de supervivencia prolongada libre de enfermedad, motivo por el cual se han explorado diversas opciones terapéuticas en busca de mejores resultados.

En este caso particular, la paciente había recibido múltiples terapias incluyendo mostaza nitrogenada tópica, PUVA, psoralenos, metotrexate oral hasta llegar a utilizar quimioterapia combinada intravenosa con respuesta sólo parcial. Para tomar la decisión terapéutica, se consideró la juventud de la paciente, la enfermedad refractaria multitratada y la búsqueda de una opción terapéutica curativa. Con estas consideraciones, se decidió efectuar un trasplante alogénico de células progenitoras.

En la literatura, son pocos los casos de pacientes que se han sometido a este procedimiento debido a que es un diagnóstico infrecuente así como por las múltiples opciones terapéuticas que se pueden ofrecer antes de un trasplante.

Guitart y colaboradores³ reportaron una serie de 3 casos sometidos a trasplante alogénico. Después de un seguimiento de 4 años, 2 de los 3 pacientes se encuentran en remisión clínica e histológica y uno de ellos presentó recaída cutánea después de 9 meses de remisión completa. Molina y colaboradores⁴ informan que, en otra serie de casos, evaluaron a 8 pacientes que recibieron trasplante de células progenitoras con diferentes métodos de acondicionamiento; 4 de ellos con un régimen de intensidad reducida utilizando fludarabina y melfalan. Después de un seguimiento de 56 meses, 6 pacientes siguen vivos y sin evidencia de linfoma y 2 fallecieron por complicaciones secundarias al trasplante y fueron aquellos en quienes se usó acondicionamiento ablativo convencional.⁴ Otros autores han utilizado con éxito esta modalidad de trasplante de intensidad reducida.⁵

En nuestro caso, ante una paciente joven con las características señaladas, se decidió por un trasplante de intensi-

dad reducida, presentando remisión clínica completa y demostrando la presencia de células del donador que habían, al día 100 postrasplante, substituido a las de la paciente en un 100 %. No se presentaron complicaciones durante el procedimiento ni durante su evolución. Se utilizó el "Método Mexicano" de acondicionamiento pretrasplante,⁶ que se basa en utilizar fármacos accesibles y económicos tales como la ciclofosfamida, el busulfán y la fludarabina, y en efectuarse además de manera extrahospitalaria y con la menor cantidad posible de transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas, logrando así disminuir los costos de este procedimiento.⁶

En conclusión, el trasplante alogénico de células progenitoras de intensidad reducida tiene el potencial para sostener una remisión y curar a pacientes jóvenes con linfoma cutáneo T refractario. En ausencia de remisión completa, el efecto de injerto contra tumor puede mejorar y controlar a las células T neoplásicas y alterar la historia natural de la enfermedad, logrando de esta manera la curación.

Referencias

1. Siegel RS, Pandolfino T, Guitart J. Primary cutaneous T-cell lymphoma: review and current concepts. *J Clin Oncol* 2000;18:2908.
2. Beutler E, Lichtman A, Coller S, Kipps J, Feligsohn U. Williams Hematología. Marbán Libros S.L. Madrid, España. 2005.
3. Guitart J, Wickless SC, Oyama Y, Kuzel TM, Rossen ST, Traynor A, et al. Long-term remission after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2002;138:1359-1365.
4. Molina A, Zain J, Arber DA, Angelopolou M, O'Donnell M, Murata-Collins J, et al. Durable clinical, cytogenetic, and molecular remissions after allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory Sezary syndrome and mycosis fungoides. *J Clin Oncol*. 2005;23:6163-6171.
5. Soligo D, Ibatici A, Berti E, Morandi P, Longhi E, Venegoni L, et al. Treatment of advanced mycosis fungoides by allogeneic stem-cell transplantation with a nonmyeloablative regimen. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:663-666.
6. Ruiz Argüelles G, Gómez Almaguer D, Suárez González L. El método mexicano para trasplante de células totipotenciales hematopoyéticas rompió dogmas y favoreció a muchos pacientes. *Med Int Mex* 2006;22:128-138.