

Micosis fungoides foliculotrópica: estudio clínico-patológico en 8 pacientes venezolanos.

ANDREÍNA GARMENDIA¹, MARTYER HERNÁNDEZ¹, GILDA MANCINI¹, ROSAISELA GARCÍA², ELIZABETH BALL³

Resumen:

La micosis fungoides foliculotrópica (MFF) es una variante poco frecuente que representa aproximadamente el 4 % de los casos de micosis fungoides. Se caracteriza por un infiltrado de linfocitos atípicos perifoliculares y foliculares, con destrucción del folículo. **Objetivo:** estudiar las características epidemiológicas, clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes con MFF de la consulta de linfoma cutáneo del Hospital Universitario de Caracas. **Métodos:** estudio prospectivo de pacientes con diagnóstico de MFF seguidos durante 12 años. Los datos recolectados incluyeron sexo, edad, intervalo pre-diagnóstico, tipo, localización y extensión de las lesiones, estadio clínico, tratamientos recibidos y evolución. Los eventos registrados: muerte, remisión parcial, remisión completa, progresión y recaídas. **Resultados:** de 146 pacientes con linfoma cutáneo de células T (LCCT) fueron diagnosticados 8 casos con MFF, representando un 5%. La relación hombre: mujer fue de 1:1, edad media de 48,5 años. La presentación clínica más frecuente fueron pápulas, placas y alopecia en cabeza, cuello y tronco anterior. Histopatológicamente se observaron casos con y sin mucinosis folicular. El intervalo medio pre-diagnóstico fue de 36 meses. La condición clínica al culminar el estudio fue la siguiente: 25% en remisión completa, 37,5% en remisión parcial, 12,5% con progresión y 25% fallecidos. **Conclusión:** en este estudio prospectivo venezolano la MFF representa el 5 % de todos los casos de LCCT estudiados durante un período de 12 años. La mayoría de los pacientes son mayores de 50 años, pero puede afectar a pacientes jóvenes. El comportamiento clínico es más agresivo que la forma clásica y requiere tratamientos sistémicos.

Palabras clave: *Micosis fungoides foliculotrópica, linfoma cutáneo de células T*

Folliculotropic mycosis fungoides: a clínico-pathologic study of eight Venezuelan patients

Abstract:

Folliculotropic mycosis fungoides (FMF) is an infrequent variant representing 4 % of all cases of FMF. It is characterized by a perifollicular and follicular infiltrate of atypical lymphocytes, sometimes with destruction of the hair follicle. **Objective:** to describe the epidemiology, clinical manifestations, histopathology and evolution of FMF patients from the cutaneous lymphoma clinic Hospital Universitario de Caracas, followed during a period of 12 years. **Methods:** descriptive, longitudinal, prospective study. The data recollected included sex, age, pre-diagnostic interval, type, localization and extension of lesions, clinical stage, treatments and evolution. The events registered were death, complete remission, partial remission, progression and recurrences. **Results:** 8 cases of FMF were diagnosed among 146 patients with cutaneous T cell lymphoma (CTCL), representing 5 % of these patients. The sex ratio was 1:1 and the average age was 48,5 years. The most frequent clinical presentation was a combination of papules, plaques and alopecia on head, neck and anterior trunk. Histopathologically, follicular mucinosis was either present or absent. The prediagnostic interval was 36 months. At the end of the study 25 % of patients were in complete remission, 37,5 % in partial remis-

¹ Residentes de tercer año de post-gradado en Dermatología y Sifilografía. Servicio de Dermatología Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela.

² Dermatólogo. Colaborador docente y asistencial para la consulta de linfoma cutáneo. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Caracas.

³ Dermatólogo, dermatopatólogo. Profesor agregado. Coordinadora consulta de linfoma cutáneo. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Caracas.

Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario de Caracas.
Caracas, Venezuela.
Autor de correspondencia
Elizabeth Ball
elizabethball2@gmail.com.

sion, 12,5 % had progressive disease and 25 % were dead. **Conclusion:** in this prospective study, FMF represents 5 % of all CTCL during a period of 12 years. Although most patients were older than 50 years, young patients may be affected. The clinical and histopathologic presentation is variable. The disease has a worst prognosis than classical MF and systemic therapies are required to achieve control of the disease.

Key words: *folliculotropic mycosis fungoides, T-cell cutaneous lymphoma*

Introducción

Los linfomas cutáneos de células T (LCCT) representan un grupo heterogéneo de linfomas no Hodgkin caracterizados por una proliferación clonal de linfocitos T maduros con capacidad de anidamiento cutáneo. La micosis fungoide (MF) representa el subtipo más común de LCCT^{1,2}. La micosis fungoide foliculotrópica (MFF) es un subtipo poco frecuente y representa un 4% de los LCCT³⁻⁶. El patrón foliculotrópico de MF ha sido reconocido desde la década de los 60; antes llamada MF tipo mucinosis folicular, pero posteriormente se reconoció que podía presentarse sin mucinosis folicular^{7,8}. El término de micosis fungoide folicular o foliculotrópica fue utilizado por primera vez en el año 1985 por Kim^{8,9}.

La MFF se observa con preferencia en varones adultos en relación 4:1¹. Clínicamente se manifiesta como pápulas y placas foliculares, comedones, quistes, queratosis folicular, nódulos y tumores eritematosos, eritrodermia y alopecia, generalmente con prurito intenso. La cabeza, el cuello y la parte superior del tronco son las localizaciones más frecuentes. La extensión de las lesiones puede ser muy variable, aunque por lo general suelen afectar más del 10% de la superficie corporal total, siendo poco frecuentes las formas solitarias. Una lesión característica es la infiltración de las cejas, con alopecia secundaria^{3,10,11}. Los estadios de la enfermedad se definen de acuerdo a la nueva clasificación TNM (T: tumor. N: nódulos linfoides. M: metástasis a distancia) para MF y síndrome de Sézary propuesta por la Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos (ISCL) y la Comisión de Linfomas Cutáneos de la EORTC¹².

Histológicamente, se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio de linfocitos atípicos con núcleos cerebriformes de localización folicular y perifolicular. En algunos casos se puede observar destrucción completa de los folículos pilosos, con fibrosis de la dermis adventicia. El infiltrado se puede disponer como unidades solitarias o en forma de microabscesos de Pautrier. Con tinción de azul alciano se puede evidenciar o no la presencia de mucina. El inmunofenotipo se caracteriza por ser linfocitos CD3+, CD4+, CD8- y CD30-. Esta variante es más agresiva y resistente al tratamiento por la profundidad en la que se encuentra el infiltrado¹³. Existen diversas variantes histológicas, entre ellas hiperplasia foliculolinfoide con foliculotropismo, dermatitis granulomatosa asociada a destrucción del folículo, foliculitis eosinofílica con foliculotropismo, quistes foliculares con foliculotropismo, micosis fungoide foliculotrópica sin destrucción del folículo, con presencia y/o ausencia de mucinosis folicular¹⁴. La causa exacta del foliculotropismo no se conoce. Se ha sugerido que existe un incremento en la expresión de ICAM-1 en las células

epiteliales foliculares en asociación con los linfocitos LFA-1 foliculotropos, con descenso simultáneo de la expresión de ICAM-1 en los queratinocitos epidérmicos^{15,16}.

El objetivo del presente trabajo fue estudiar las características epidemiológicas, clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes con micosis fungoide foliculotrópica de la consulta de linfoma del Hospital Universitario de Caracas entre Enero 1998 y Agosto 2012.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo de pacientes con diagnóstico de MFF en la consulta de linfoma cutáneo del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas seguidos durante un periodo de 12 años, desde enero de 1998 hasta agosto de 2012. El diagnóstico de MFF se realizó en 8 pacientes y se basó en los criterios clínicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos ya conocidos. A todos los pacientes se les realizó una historia clínica completa, examen físico, exámenes de laboratorio de rutina, incluyendo hematología completa y química sanguínea, niveles de deshidrogenasa láctica, biopsia de piel para estudio histológico de rutina con coloración de hematoxilina-eosina y estudio inmunohistoquímico; se realizaron estudios de extensión a todos los pacientes a fin de descartar enfermedad extracutánea.

Los datos recolectados fueron: sexo, edad, intervalo pre-diagnóstico (tiempo transcurrido entre la aparición de la primera lesión cutánea y el momento del diagnóstico), tipo, localización y extensión de las lesiones al momento del diagnóstico, estadio clínico de la enfermedad de acuerdo a la clasificación TNM, tratamientos recibidos y evolución durante el periodo de seguimiento. Los eventos registrados durante el periodo de seguimiento fueron los siguientes: muerte por causa de MF o por otra causa, remisión parcial, remisión completa, progresión y recaídas. Se realizó el seguimiento con reevaluaciones cada 3 ó 6 meses de acuerdo a cada paciente individual en la consulta de linfoma del Servicio de Dermatología del HUC. Los pacientes que no acudieron a la consulta se contactaron por vía telefónica. Los datos obtenidos de las historias clínicas fueron tratados con la debida confidencialidad.

Características epidemiológicas

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

Características clínicas

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

Características histopatológicas

Los criterios histopatológicos utilizados para el diagnóstico de MFF fueron los descritos por Gerami y Guitart, quienes establecieron 5 patrones característicos en la MFF: hiperplasia foliculolinfóide basaloide con foliculotropismo, dermatitis granulomatosa con foliculotropismo, foliculitis con eosinófilos y foliculotropismo, quistes foliculares dilatados con foliculotropismo y MFF típica con o sin mucinosis folicular¹⁵.

Estadio de la enfermedad, tratamiento, evolución y análisis estadístico

Los estadios de la enfermedad se definieron de acuerdo a la nueva clasificación TNM para MF y síndrome de Sézary propuesta por la Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos (ISCL) y la Comisión de Linfomas Cutáneos de la EORTC¹³. Se consideraron como estadios temprano, los pacientes en estadios IA, IB y IIA y estadios tardíos los pacientes en estadio IIB, III, IVA y IVB.

Se definió la condición clínica del paciente en el momento del cierre de la cohorte en base a las siguientes definiciones: remisión completa: sin evidencia clínica de la enfermedad, remisión parcial: mejoría mayor o igual al 50% pero con evidencia clínica de la enfermedad, progresión: con respecto a la evaluación inicial, aumento de la extensión de la enfermedad y/o extensión a otros órganos, enfermedad estable: sin cambios con respecto a la presentación clínica al momento del diagnóstico. Los eventos desfavorables tomados en cuenta durante la evolución de los pacientes fueron los siguientes: muerte, progresión de la enfermedad y recaídas. El análisis estadístico de las variables anteriormente mencionadas en la cohorte estudiada (análisis descriptivo), se realizó a través de frecuencia y porcentajes.

Resultados

De un total de 146 pacientes con LCCT evaluados y seguidos en la consulta de linfoma del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas, desde enero de 1998 hasta agosto de 2012, se diagnosticaron 8 casos con MF foliculotrópica, representando el 5% de todos los casos de LCCT. Cuatro pacientes eran del sexo femenino y cuatro del sexo masculino, con edades comprendidas entre 26 y 66 años y media de 48,5 años. El grupo etario más frecuentemente afectado fue el de 50 años o más en un 62,5%. Los menores de 25 años representaron un 25% y los de 26-49 años un 12,5%.

Características clínicas

El intervalo pre-diagnóstico osciló entre 8 meses y 132 meses, con una media de 36 meses y una mediana 24 meses. Las lesiones al momento del diagnóstico fueron muy variadas, se presentaron en forma de pápulas foliculares y comedones (Figura 1), pápulas foliculares que conflúan formando placas (Figura 2, 4), placas eritematosas (Figura 3) placas eritematovioláceas ovaladas infiltradas (Figura 4), nódulos, tumores (Figura 5), alopecia, quistes infundibulares y comedones. En dos pacientes se presentaron placas eczematosas muy pruriginosas como la primera manifestación de la enfermedad. A ambos se les realizaron pruebas epicutáneas estándar, las cuales fueron positivas, en un paciente al níquel y al otro al cromo. Las manifestaciones clínicas se representaron de la siguiente forma: en 2 pacientes (25%) una combinación de máculas-pápulas-placas, en otros 2 pacientes (25%) pápulas-placas-nódulos, en 3 pacientes (37,5%) pápulas-placas-alopécia y en 1 paciente (12,5%) tumores más otro tipo de lesiones. La mayoría de los pacientes (50%) presentaban 3 áreas anatómicas afectadas. La localización más frecuente fue la cabeza-cuello y tronco anterior seguido del tronco posterior, con menor frecuencia en miembros superiores e inferiores.



Figura 1. Pápulas eritematopigmentadas



Figura 2. Pápulas foliculares confluentes, formando placas



Figura 3. Placas eritematosas en cara



Figura 4. Placas eritemato-violáceas

Características histopatológicas

Se revisaron las 8 biopsias de los pacientes con micosis fungoides foliculotrópica, de acuerdo a los patrones diagnósticos descritos por Gerami y Guitart¹⁵. En 3 pacientes se observaron hallazgos típicos de MFF con mucinosis folicular y en 2 hallazgos típicos de MFF sin mucinosis folicular. Los otros patrones histopatológicos descritos por Pedrami y Guitart, es decir, hiperplasia folicular, dermatitis granulomatosa, foliculitis con eosinófilos y quistes foliculares dilatados se observaron cada uno en un caso (figuras 5, 6 y 7). En la tabla 2 se resumen los patrones histopatológicos observados en los pacientes:

Se realizó estudio inmunohistoquímico en 6 de los 8 casos de MFF, en todos los cuales se encontró positividad para linfocitos CD3, CD4 y CD45ro y negatividad para los linfocitos CD8 y CD30.

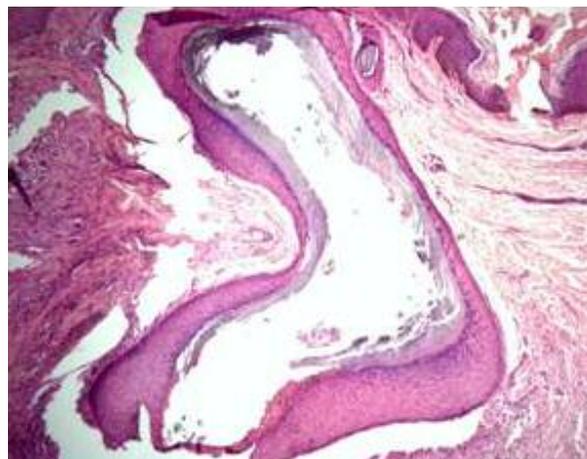


Figura 5. Quiste infundibular en MFF

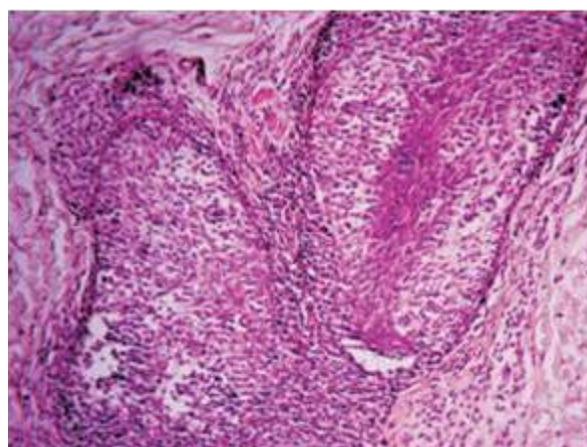


Figura 6. Foliculotropismo con mucinosis folicular

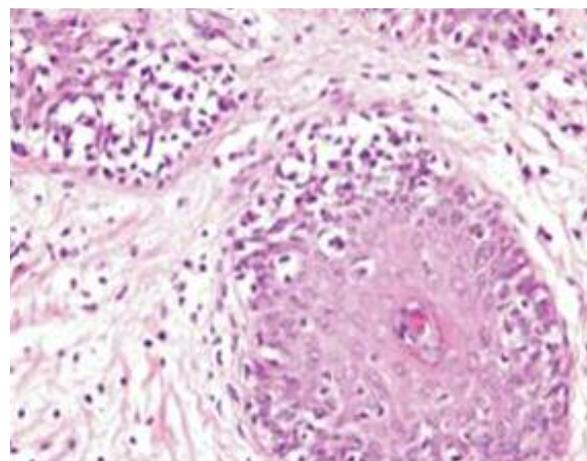


Figura 7. Foliculotropismo sin mucinosis folicular

Tabla 2. Patrones histopatológicos observados en los pacientes con micosis fungoides folículo-trópica.

Paciente	Sexo	Edad	Año del diagnóstico	Estadio	Intervalo prediagnóstico	Tratamiento	Evolución
1	F	65	Sep. 2001	IIB	60 meses	RT/QT	Fx 2002
2	F	26	1998	IVA	12 meses	Electrobeam, QT, poli-quimioterapia	RC 2000 Rx 2004 Fx
3	M	66	Nov. 2000	IIB	36 meses	Electrobeam, QT, Mostaza nitrogenada, INF α	RC 2002 Rx 2003, RP Rx RP
4	M	27	Jun. 2003	IB	19 meses	Mostaza nitrogenada	RC
5	M	57	Feb. 2012	IB	36 meses	Bexaroteno VO, INF α	P
6	M	55	2011	IA	24 meses	Bexaroteno VO, INF α	RC
7	F	36	Agosto 2011	IB	8 meses	INF α	RP
8	F	56	Nov. 2010	IIB	132 meses	Bexaroteno VO, INF α	RP

P: Progresión, Fx; falleció, RC; Remisión completa, Rx; Recaída, RP; Remisión parcial

Estadio de la enfermedad, tratamiento y evolución

En cuanto a la distribución de los pacientes según el estadio de la enfermedad, predominaron los estadios IB y IIB con 37,5% respectivamente. Un paciente con estadio IA y una paciente estadio IV. En estadio temprano, 4 pacientes y en estadio tardío, 4 pacientes.

Los tratamientos recibidos se indicaron de acuerdo al estadio clínico. La mayoría de los pacientes recibieron dos o más tratamientos en forma secuencial o en combinación que incluyeron: mostaza nitrogenada tópica, bexaroteno vía oral, interferón alfa vía subcutánea, terapia total con haz de electrones en dos casos y poli-quimioterapia en dos casos. Ninguno de los pacientes recibió tratamiento con fototerapia. (Tabla 2).

Tabla 1. Características de los pacientes con micosis fungoides folículo-trópica de la consulta de linfoma cutáneo. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Caracas.

PATRÓN HISTOPATOLÓGICO (Gerami y Guitart)	Nº pacientes	Porcentaje
Hiperplasia folicular	1	12,5 %
Dermatitis granulomatosa	1	12,5 %
Foliculitis con eosinófilos	1	12,5 %
Quistes infundibulares dilatados	3	37,5%
Micosis fungoides folículo-trópica con mucinosis	2	25,0%
TOTAL	8	

Los 8 pacientes fueron seguidos durante un periodo de 148 meses que corresponde a 13 años y 8 meses (tabla 2). En todos los pacientes se registró la condición clínica al momento de la culminación del estudio: 2 pacientes (25%) en remisión completa, 3 pacientes (37,5%) en remisión parcial, 1 paciente (12,5%) en progresión y 2 pacientes (25%) fallecieron por progresión de la enfermedad (Figura 8).

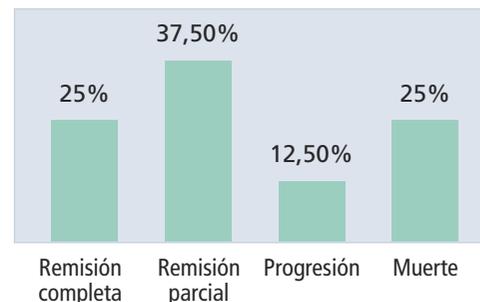


Figura 8. Evolución de los pacientes con MFF en el tiempo de estudio

Discusión

De acuerdo a la literatura revisada, el presente es el primer estudio prospectivo de pacientes latinoamericanos con MFF. No se encontraron estudios publicados en la literatura venezolana. Otros estudios publicados en la literatura latinoamericana han sido retrospectivos o de un caso^{3,13}. La MFF es un subtipo poco frecuente de MF que representa un 4% a 10% de los LCCT⁶. En el presente estudio, la MFF representó el 5% de los pacientes con LCCT. Estos resultados son similares a los encontrados en la literatura revisada e indican que esta entidad es poco frecuente en la población general. Reportes en la literatura indican predominio en varones adultos en una relación 4:1¹⁷. Esto difiere con lo observado en nuestro estudio

donde no existen diferencias en cuanto al sexo, sin embargo se trata de un pequeño número de pacientes.

Es una enfermedad que afecta de forma predominante a los adultos, generalmente entre la quinta y la sexta década de la vida con una media de 58,8 años, similar a la MF clásica¹⁸. En nuestro estudio, el grupo etario más frecuentemente afectado fue el de mayores de 50 años, sin embargo la media de edad de 48,5 años es menor a la reportada en la literatura. Esto pudo deberse a que 2 de los pacientes eran jóvenes con edades de 26 y 27 años. Cabe destacar, que la paciente más joven, de 26 años, presentó el estadio clínico más avanzado (estadio IV) y falleció por progresión de la enfermedad. El intervalo prediagnóstico medio de 36 meses fue mucho menor que el reportado en la literatura de 60 meses¹⁸, lo cual indica un diagnóstico de la enfermedad más temprano en nuestro medio. Quizás esto se deba a que estos pacientes provienen de una consulta especializada en linfoma cutáneo.

Las manifestaciones clínicas se caracterizaron por ser lesiones de tipo folicular como pápulas foliculares, comedones, pápulas foliculares que confluyen formando placas en algunos casos con alopecia, nódulos o quistes y placas eritemato-violáceas ovaladas infiltradas y tumores. La mayoría de los pacientes (50%) presentaron 3 áreas anatómicas afectadas, por lo que la extensión de la enfermedad fue clasificada como generalizada. La localización más frecuente fue la cabeza-cuello y tronco anterior. Al comparar nuestros resultados con la literatura se puede notar que son muy similares tanto las manifestaciones clínicas como la localización y extensión de las lesiones^{3,17,18}. En ocasiones la MFF puede manifestarse exclusivamente como quistes infundibulares y comedones de localizaciones inusuales. Si no se tiene la sospecha clínica de que ésta puede ser una forma de presentación, el diagnóstico puede retardarse o confundirse con erupciones de tipo acnéiforme. En estos casos, sólo una adecuada biopsia permite el diagnóstico.

En dos pacientes en quienes la primera manifestación de enfermedad fueron placas tipo eczema y con pruebas epicutáneas estándares positivas para cromo y níquel, la presencia de una dermatitis de contacto asociada retardó el diagnóstico de MFF. En estos dos casos el intervalo prediagnóstico fue largo. No encontramos en la literatura revisada reportes previos de esta asociación. Es posible que una estimulación antigénica prolongada haya sido el evento desencadenante de la MF. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con dermatitis de contacto no desarrollan MF.

Las características histopatológicas más frecuentemente observadas fueron en 3 pacientes acentuado foliculotropismo con mucinosis folicular y en 2 foliculotropismo sin mucinosis folicular. Hallazgos similares a los encontrados en el estudio de Gerami y Guitart, en donde describen que la MFF puede presentarse con o sin mucinosis folicular. La dificultad para el reconocimiento histológico de la MFF se presenta en los casos donde existen neutrófilos en lesiones pustulosas, numerosos eosinófilos o lesiones liquenoides con dermatitis de interfase hacia el folículo. En estos casos, se requiere la realización de múltiples biopsias para lograr un diagnóstico definitivo¹⁹.

La distinción entre MF clásica y MFF es de vital importancia a la hora de elegir el tratamiento adecuado. La utilización exclusiva de terapias dirigidas a la piel es inadecuada en muchos de los casos de MFF y raramente resultan en una completa remisión²⁰. En el estudio de Gerami y Guitart, muchos pacientes responden a la terapia de radiación, con buena respuesta al PUVA combinado con retinoides o INF alfa. Indican que una apropiada terapia de inicio para los pacientes en estadio temprano de MFF podría incluir fototerapia, preferiblemente PUVA en combinación con un retinoide como bexaroteno o acitetrin o PUVA con INF alfa. El tratamiento con UV-B banda estrecha es probablemente una terapia inadecuada para los pacientes con MFF porque los rayos no alcanzan el componente profundo aneal, dejando enfermedad residual profunda¹⁹.

El grupo de estudio de linfoma cutáneo de la EORTC propuso que la irradiación corporal total es el tratamiento de elección para la MFF con o sin mucinosis asociada, ya que estos casos son poco sensibles a las terapias dirigidas a la piel, como los corticoides de aplicación tópica, la fototerapia tipo PUVA o UVB o la aplicación de mostaza nitrogenada o carmustina tópicas⁵. La irradiación corporal total alcanza la dermis reticular, en contraste con el PUVA que alcanza principalmente la dermis papilar y en un grado mucho menor la dermis reticular²¹. En el estudio holandés muchos pacientes respondieron a la radioterapia, pero otros también mostraron una respuesta buena a la fototerapia con PUVA combinada con retinoides orales o interferón alfa²². Por tal motivo, algunos autores consideran que la terapia de inicio adecuada para estos pacientes debe incluir fototerapia, preferentemente en combinación: PUVA con retinoides, bexaroteno o acitetrin, o bien PUVA con interferón alfa²³.

La irradiación corporal total con electrones ha demostrado ser un tratamiento muy eficaz y bien tolerado, logrando remisiones persistentes, incluso de meses o años, sin olvidar que la radioterapia superficial de contacto es muy útil cuando se requiere tratamiento de lesiones nodulares o tumorales localizadas²⁴. Los pacientes con enfermedad avanzada (estadio > IIB) presentan un mal pronóstico y se requiere instaurar terapias más agresivas. Sin embargo, responden mal a la quimioterapia convencional como el CHOP, la doxorubicina liposomal o la gemcitabina. La remisión parcial o completa se ha observado con la administración de alemtuzumab por vía sistémica, irradiación y trasplante alogénico de células^{3,24,25}.

Nuestros pacientes recibieron tratamiento con terapias dirigidas a la piel tales como mostaza nitrogenada o corticosteroides tópicos de alta potencia, seguidos o combinados con bexaroteno vía oral o interferón alfa vía subcutánea como primera elección. En dos pacientes se utilizó terapia total con haz de electrones: una paciente con estadio IV de la enfermedad quien recayó al poco tiempo, recibió quimioterapia y falleció por progresión de la enfermedad. Otro paciente con estadio IIB, recibió también terapia total con haz de electrones y posteriormente poli-quimioterapia, con remisión completa de 108 meses de duración y posterior recaída con aparición de tumores.

Estudios recientes han demostrado que esta variante tiene un comportamiento más agresivo y un peor pronóstico que la forma clásica^{19,20}. Gerami et al. estudiaron 43 pacientes con micosis fungoides foliculotrópica y los compararon con 43 pacientes con micosis fungoides clásica comparables en edad y estado clínico. La supervivencia global de los pacientes con MFF en estadios temprano (IA, IB, IIA) a los 5 años fue del 87% y a los 10 años del 82%; a los 15 años la supervivencia descendió dramáticamente al 41%. Mientras que en los pacientes con la forma clásica en estadio temprano, la supervivencia a los 5 años y a los 10 años (41) fue del 91% y se mantuvo igual a los 15 años¹⁹.

En nuestro estudio la mortalidad fue de un 25%. Un estudio prospectivo no publicado de MF en pacientes venezolanos, evidenció que la supervivencia global en 53 meses de seguimiento fue de 85,7 %, es decir la mortalidad de la MF clásica y otras variantes fue del 15 %²⁶. Esto nos confirma la naturaleza agresiva de esta variante. Una explicación para el comportamiento agresivo de la MFF es la expresión de genes en las células tumorales con un perfil agresivo. Shin et al recientemente identificaron 4 de 7 casos de MFF con un perfil de expresión de genes asociado con los casos de LCCT en estadio tumoral agresivo²⁷.

Conclusión

En este estudio prospectivo de pacientes venezolanos con MFF, esta entidad representó el 5 % de los tipos de LCCT, representando una entidad poco frecuente. La enfermedad se presenta predominantemente después de los 50 años de edad, pero puede ocurrir en pacientes en la tercera y cuarta década de la vida. Las manifestaciones clínicas son muy variadas. La presencia de pápulas foliculares, quistes, comedones y zonas de alopecia, con lesiones con predominio de cabeza, cuello y tronco anterior deben sugerir el diagnóstico de MFF. Sin embargo, el diagnóstico puede ser tardío, con una media de intervalo prediagnóstico de 36 meses.

La presentación histopatológica es también variada e incluye foliculotropismo con mucinosis o sin mucinosis folicular, quistes infundibulares y comedones con infiltrado linfocitario. La presencia de otras células en el infiltrado como eosinófilos, neutrófilos y plasmocitos puede ocultar el diagnóstico.

El tratamiento de elección incluye terapias sistémicas combinadas con terapia dirigida a la piel. La enfermedad tiende a ser de comportamiento más agresivo y con mayor mortalidad y resistencia al tratamiento que la MF clásica. ●

Referencias

1. Bradford P, Devesa S, Anderson W, et al. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population based study of 3884 cases. *Blood*. 2009;113:5064-5073.
2. Jain S, Zain J and O'Connor O. Novel therapeutic agents for cutaneous T-Cell lymphoma. *Journal of Hematology & Oncology*.2012; 5:24.
3. Pilar M, Catala A. Micosis fungoide foliculotropa: Revisión basada en casos. *Piel (barc)*. 2011; 26 (8):378-390.
4. Le Boit PE. Variants of mycosis fungoides and related cutaneous T-cell lymphomas. *Sem Diag Pathol*. 1999;8:73-81.

5. Willemze R, Jaffe ES, Burg G. Classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-85.
6. Piper HG. Follicular papular and acneiform patterns of mycosis fungoides. *Hautarzt*. 1960;11:462-465.
7. Pedram G, Guitart J. The Spectrum of Histopathologic and Immunohistochemical Findings in Folliculotropic Mycosis Fungoides. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1430-1438.
8. Kim SY. Follicular mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol*. 1985;7:300-301.
9. Nashan D, Faulhaber D, Stander S, Luger TA, Stadler R. Mycosis fungoides: a dermatological masquerader. *Br J Dermatol*. 2007;156:1-10.
10. Kossard S, Weller P. Pseudotumorous folliculotropic mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol*. 2005;27:224-7.
11. Lorizzo M. Folliculotropic mycosis fungoides masquerading as alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:50-2
12. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, Zackheim HS, Duvic M, Estrach T, 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: 1713-22.
13. Garrido A, Abeldaño, Kien C, Chouela E. Micosis fungoide foliculotrópica y mucinosis folicular. Comunicación de un caso. *Dermatol Argent*. 2009;15(5):354-357.
14. Gerami P, Guitart J. The spectrum of histopathologic and immunohistochemical findings in folliculotropic mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:1430-8
15. Klemke CD, Dippel E, Assaf C, Hummel M, et al. Follicular mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 1999;141:137-140.
16. Pereyo NG, Requena L, Galloway J. Follicular mycosis fungoides: a clinicohistopathologic study. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:563-8.
17. Rongioletti F, De Lucchi S, Meyes D, Mora M, Rebora A, Zupo S, et al. Follicular mucinosis: clinicopathologic, histochemical, immunohistochemical and molecular study comparing the primary benign form and the mycosis fungoides associated follicular mucinosis. *J Cutan Pathol*. 2010;37:15-9.
18. Lehman J, Cook-Norris R, Weed B, et al. Folliculotropic Mycosis Fungoides. Single-Center Study and Systematic Review. *Arch Dermatol*. 2010;146(6):607-613
19. Gerami P, Rosen S, Kuzel T, Boone S, Guitart J. Folliculotropic Mycosis Fungoides: An Aggressive Variant of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Arch Dermatol*. 2008;144(6):738-746.
20. Van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol*. 2002;138(2):191-198.
21. Apisarnthanarax N, Ha CS, Duvic M. Mycosis fungoides with follicular mucinosis displaying aggressive tumor-stage transformation. Successful treatment using radiation therapy plus oral bexarotene combination therapy. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4: 429-33.
22. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. Survival outcomes and prognosis factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised international society for cutaneous lymphomas/European organization for research and treatment of cancer staging proposal. *J Clin Oncol*. 2010;28:4730-9.
23. Gómez S, Maldonado C, Fueyo A, Vázquez L, Fresno MF, Pérez O. Folliculotropic mycosis fungoides. Study of four cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:486-90.
24. Cerroni L. Pilotropic mycosis fungoides: a clinicopathologic variant of mycosis fungoides yet to be completely understood. *Arch Dermatol*. 2010;146:662-4.
25. Di Lernia V. Efalizumab and progression of undiagnosed follicular mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. 2009;145:843-4.
26. Ball E. Linfoma cutáneo primario: estudio prospectivo en una cohorte de pacientes. Evolución clínica, histopatología y caracterización inmunohistoquímica. Trabajo presentado para la obtención del título de MS en Dermatopatología. Universidad Central de Venezuela.
27. Shin J, Monti S, Aires DJ, et al. Lesional gene expression profiling in cutaneous T-cell lymphoma reveals natural clusters associated with disease outcome. *Blood*. 2007;110(8):3015-3027.