

Título: Linfoma cutáneo de células T tipo micosis fungoide y síndrome de Sézary.

Autores:

Dra. Sonia Eduarda Collazo Caballero.
Especialista de 2do. Grado en Dermatología, Máster en enfermedades infecciosas, Profesora Auxiliar y Consultante.

Dra. Elena Mary Cortina Morales.
Especialista de 2do. Grado en Dermatología, Máster en enfermedades infecciosas, Diplomado en Anatomía Patológica, Profesora Asistente.

Dr. Manuel Salazar Sedano.
Especialista de 2do. Grado en Dermatología, Máster en enfermedades infecciosas, Profesor Auxiliar.

Servicio de Dermatología
Email: dermat@hha.sld.cu

Introducción:

Los linfomas cutáneos de células T (LCCT) comprenden una amplia categoría de procesos linfocíticos malignos con afinidad cutánea preferentemente epidérmica y que van a estar caracterizados por una expansión monoclonal de linfocitos T auxiliares.

La micosis fungoide (MF) y el Síndrome de Sézary son las variantes más representativas y más frecuente de estos linfomas considerándose como afecciones de evolución lenta y pronóstico reservado, que tienden a permanecer en la piel por largos períodos de tiempo aunque en estadios avanzados puede afectar ganglios linfáticos y órganos internos causando la muerte del paciente.

En nuestro medio su incidencia va en aumento y en cuanto a su etiología aun permanece desconocida aunque se han involucrado causas genéticas, de exposición ambiental e infecciones con la hipótesis de una oncogénesis inmunológica frente a un antígeno desconocido. El aislamiento de un retrovirus

referido como el virus linfotrópico humano de células T tipo I (HTLV-1) perteneciente a la familia de los oncovirus es el hallazgo más importante relacionado con la etiología infecciosa de estos linfomas y además la asociación con otros virus de la familia Herpes viridae como el Citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein Barr (EBV), ha sido también reportada.

Habitualmente las lesiones cutáneas comienzan con características inespecíficas, pasan por estado en placas, después tumoral y en ocasiones eritrodermia con posterior manifestación extracutánea o no. La manifestación extracutánea inicial a menudo es en los ganglios linfáticos.

Es preciso destacar que hoy en la actualidad se describen múltiples variantes atípicas muy diferentes en su presentación clínica a las formas clásicas ya descritas, que establecen la denominación de gran simuladora para esta entidad por simular gran cantidad de Dermatitis benigna que tienen como característica la evolución tórpida con rebeldía a tratamientos convencionales, es por ello que debemos ampliar nuestro pensamiento clínico y plantear esta posibilidad diagnóstica.

El diagnóstico en las formas típicas resulta muy fácil tanto desde el punto de vista clínico como histológico, pero puede ser necesario la realización de técnicas especiales para su corroboración.

Para considerar el pronóstico y orientar tratamiento deberá estadiarse el paciente según la clasificación TNBM para los Linfomas. T = Afectación cutánea, N =Afectación Ganglionar, B = Sangre periférica, M = Afectación visceral. (Ver Sistema de estadiaje en diagnóstico de laboratorio)

Según los estudios de Zackheim sobre pronóstico en pacientes con MF, en el estadio IA hay tasas de supervivencia próximas al 100% a los 5 y 10 años, idénticas a las observadas en adultos sanos de la misma edad, sexo y raza.

Según avanza la enfermedad estas descienden en relación a la población sana de la misma edad hasta llegar a un 40 % de supervivencia a los 5 años en enfermedad tumoral y eritrodérmica (T3 y T4) y si existe con enfermedad visceral la supervivencia es de 6 a 8 meses. En el Síndrome de Sézary las tasas son de 11 % a los 5 años. Se deduce que el estadio clínico es el factor fundamental que define el pronóstico de la enfermedad.

Múltiples modalidades terapéuticas han sido utilizadas en el tratamiento de esta enfermedad, aunque hasta el momento no existe tratamiento curativo para estos Linfomas. Después de determinar el estadio clínico del paciente se orientará la terapéutica requerida. Se han utilizado terapias dirigidas a la piel solamente, terapias sistémicas y terapias físicas, y se recomienda que los tratamientos deben ser escalonados iniciando medidas con mejor perfil de seguridad y llegar a aquellos tratamientos más agresivos solo en caso de resistencia o enfermedad generalizada.

Objetivos

- Proporcionar óptima atención a los pacientes con Micosis fungoide y Síndrome de Sézary.
- Establecer las investigaciones necesarias para el diagnóstico y estadiaje de estos pacientes.
- Instaurar tratamiento según el estadio determinado
- Mejorar la calidad de vida de estos pacientes
- Crear una base de datos para futuras investigaciones

Desarrollo

Universo: Pacientes con sospecha clínica o histológica de Micosis fungoide o Síndrome de Sézary que sean remitidos a la consulta especial de Linfoma cutáneo en el área ambulatoria del hospital.

Procedencia de los pacientes: Pacientes remitidos de las consultas generales de Dermatología de las áreas de salud de todos los municipios de Ciudad de la Habana y provincia Habana, de otras consultas del hospital y de otros hospitales del país, con sospecha clínica y /o histológica de Micosis fungoide o Síndrome de Sézary.

Criterios de admisibilidad:

Pacientes con sospecha de la enfermedad sin confirmación diagnóstica.

Pacientes con diagnóstico confirmado, para estadiaje y tratamiento.

Datos de identidad del paciente:

Se recogerá nombre y apellidos de los pacientes, edad en años, sexo, raza, estado civil, ocupación, dirección particular, teléfono o correo electrónico, número de historia clínica.

Criterios diagnósticos y terapéuticos:

Sospecha clínica

MF inicial: Presencia de máculas, o placas, eritematosas únicas o múltiples, de tamaño variable, con descamación fina, irregularmente distribuidas, se asocia a piel ictiosiforme, acompañado de prurito de moderado a intenso.

MF tumoral: Nódulos o tumores, sobre placas pre-existentes o no, tienden a ulcerarse, aparecen en cualquier lugar de la superficie corporal.

MF eritrodérmica: Eritema universal con descamación (Eritrodermia) que puede aparecer de inicio o en el curso evolutivo. Existe facie leonina, hiperqueratosis palmo .plantar y uñas distróficas. Prurito intenso acompañante.

Síndrome de Sézary: Eritrodermia, hiperpigmentación, hiperqueratosis palmo-plantar, oncodistrofia, prurito intenso, facie leonina, ectropion, alopecia, linfadenopatías generalizadas, hepato-esplenomegalia,

Otras variantes clínico-patológicas atípicas: Se presentan clínicamente con diferentes tipos de lesiones y pueden simular dermatosis benignas de evolución tórpida. Entre ellas se encuentran: Hipopigmentada, Hiperpigmentada, Granulomatosa, Folicular, Ampollosa, Pustulosa, con Mucinosis folicular, piel laxa granulomatosa, poiquilodermatósica, ictiosiforme, ulcerosa, verrugosa, tipo capilaritis, unilesional e invisible entre otras.

Con esta sospecha clínica, debe realizarse una historia clínica completa y examen clínico cuidadoso, no sólo para precisar las lesiones ya descritas, sino también la extensión de las mismas (T), la existencia de adenopatías (N), así como hepato.esplenomegalia o alguna manifestación extracutánea (M).

Diagnóstico de laboratorio

Anatomía patológica

- Inicialmente para diagnóstico se realizará biopsia de piel por Hematoxilina y eosina, encontrando en las fases iniciales de la Micosis fungoide un infiltrado de linfocitos pequeños con escasas atipias celulares en parches liquenoides

o en banda afectando el dermis papilar. Puede existir epidermostropismo de linfocitos aislados y ocasionalmente nidos de linfocitos intraepidérmicos (Microabscesos de Pautrier). En la fase en placa, denso infiltrado en banda en el dermis superficial, con células de núcleo cerebriforme, mayor epidermostropismo y microabscesos de Pautrier. En la fase tumoral un infiltrado más denso que afecta el dermis profundo y tejido graso, observándose células más grandes y atípicas, no existe epidermostropismo. En las fases eritrodérmicas y en especial en el Síndrome de Sézary, existe un infiltrado denso en banda en el dermis papilar, con una menor tendencia al epidermostropismo. Puede haber infiltración de anejos.

- Técnicas especiales de Inmunohistoquímica de la piel afectada, para precisar el inmunofenotipo celular, tales como: Antígeno leucocitario común (CD45), Antígenos Pan-T (CD2, CD3, CD5, CD43), Antígeno T de memoria (CD45Ro), Antígeno T cooperador (CD4), Antígeno T supresor/citotóxico (CD8), Antígeno Ki-1 (CD30)

En la Micosis fungoide y en el síndrome de Sézary debe mostrarse un fenotipo: CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD43+, CD45Ro+, CD8- y CD30-, lo cual complementaría el estudio clínico e histopatológico. Habitualmente son CD7 negativos.

Una vez confirmado el diagnóstico, debemos realizar una serie de investigaciones para estadiar al paciente según la clasificación TNBM y de esta forma precisar el grado de afectación tanto cutánea como extracutánea.

T = Piel N = Ganglio B = Sangre M = Metástasis visceral

Inicialmente exámenes de laboratorio para conocer el estado general del paciente

Por laboratorio clínico:

- Hemoglobina, Hematocrito, Leucograma con diferencial, Conteo de plaquetas, Eritrosedimentación, Glicemia, Creatinina, Ácido úrico, TGP, TGO, FAL, Cituria, Calcio, Fósforo, Colesterol, Triglicéridos, LDH, Células de Sézary en sangre periférica (Linfocitos atípicos con núcleos cerebriformes), este último parámetro especialmente en las formas eritrodérmicas o donde se sospeche el Síndrome de Sézary, siendo patológico cuando el recuento es mayor del 5 %, en este síndrome también es importante el recuento leucocitario ya que debe existir leucocitosis considerándose por algunos como la fase leucémica de la MF.

Por microbiología

- Estudio serológicos: Serologías VDRL, HTLV- 1, IgM e IgG para CMV y EBV, HIV, PCR viral del tejido afecto. Puede existir seropositividad para estos anticuerpos, como causa o posible asociación con la enfermedad. Exámenes bacteriológicos y micológicos en lesiones clínicamente infectadas.

Imagenología

- Ultrasonido de abdomen para determinar infiltración de órganos abdominales y adenopatías profundas a ese nivel
- Ultrasonido de ganglios periféricos para precisar presencia de adenomegalias no palpables.
- Rx de tórax para determinar afectación pulmonar y presencia de ganglios profundos para-aórticos
- TAC y Resonancia magnética según el caso lo requiera para precisar afectación visceral, si existe duda con las investigaciones previas, tanto para el estudio inicial como para el seguimiento de pacientes con enfermedad avanzada.

Hematología

- Médulograma con biopsia de médula ósea en estadios tardíos IIB, III, IVA, IVB, por posible infiltración de la médula ósea, aunque es poco frecuente (aprox. 2-14%)
- BAAF o exéresis de ganglios, si están presentes, para realizar estudio histológico por hematoxilina y eosina y precisar infiltración tumoral del ganglio teniendo en cuenta el estadiaje siguiente:

LN1 adenitis reactiva

L2 adenitis dermatopática (grupos pequeños de células Cerebriformes)

LN3 adenitis dermatopática (grupos grandes de células Cerebriformes)

LN4 borramiento ganglionar

Inmunohistoquímica del ganglio si está infiltrado y así determinar el inmunofenotipo, donde al igual que en piel existe un predominio de células T cooperadoras

Genética

- Reordenamiento genético en piel afectada, ganglios periféricos y/o sangre periférica, si existe dudas en el diagnóstico. Es útil hasta en los estados precoces y nos permite hacer el diagnóstico diferencial con otras dermatosis simuladoras de MF. Se puede obtener además información pronóstica. Se demuestra reordenamiento clonal de los genes del receptor de células T
- Estudio cromosómico para precisar la etiología genética

Otras especialidades como: Cirugía general será solicitada para la exéresis de ganglios en caso en que la BAAF no resulte útil para diagnóstico o su resultado sea negativo.

La especialidad de Oncología se solicitará en el caso de manifestación extracutánea para instaurar la quimioterapia sistémica y si fuera necesario la utilización de equipos no disponibles en nuestro servicio para la terapia física, de acuerdo al estadio clínico.

Una vez que tengamos el resultado de estas investigaciones los estadios se conforman de la siguiente forma:

Sistema de estadiaje adoptado por Bun y Lamberg en 1979 del National Cancer Institute (NCI) y que se mantiene en la actualidad.

T	T1 Placas limitadas afectación – 10 %
Afectación	T2 Placas generalizadas afectación + 10 %
Cutánea	T3 Tumores cutáneos
	T4 Eritrodermia
N	N0 No afectación ganglionar
Afectación	N1 Ganglios palpables histológicamente negativos
Ganglionar	N2 Ganglios no palpables histología positiva
	N3 Ganglios palpables histológicamente positivos
B	
Sangre	B0 Células de Sézary - 5 %
Periférica	B1 Células de Sézary + 5 %

M

Afectación M0 No afectación visceral

Visceral M1 Afectación visceral

<i>Estadio clínico</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1-2	1	0
IIB	3	0-1	0
III	4	0-1	0
IVA	1-4	2-3	0
IVB	1-4	0-3	1

Tratamiento

Estadios con afectación cutánea solamente

Tratamientos tópicos:

Como primera línea : Corticoides de potencia media o alta

Emolientes y antibióticos

En casos más resistentes o que no toleren los esteroides: Tanto para enfermedad localizada o placas generalizadas, limitadas a la piel.

Mostaza Nitrogenada (Mecloretamina) HN₂

Carmustina

Bexaroteno gel (Targretín)

Fototerapia: Radiación ultravioleta B (UVB)

UVB-banda estrecha (UBV-BE)

Ultravioleta A más Psoraleno (PUVA)

Fotoféresis extracorpórea (FFEC)

Para placas infiltradas o lesiones tumorales localizadas

Terapia fotodinámica

Radioterapia: Radioterapia localizada mediante rayos-x o irradiación de electrones

Irradiación corporal total con electrones (electrón-beam) RBTE

En pacientes eritrodérmicos, tratamiento sistémico desde su inicio:

Metotrexato a dosis bajas

Modificadores de la respuesta biológica: Interferón alfa (IFN alfa)

Bexaroteno oral (beneficioso para todos los estadios en monoterapia o combinado.

Etretinate oral

Anticuerpos Monoclonales tópicos y sistémicos

Con manifestación extracutánea

Interleucinas: Interleucina -2 (IL-2)

Interleucina -12 (IL-12) recombinante

Denileukin diftitox (ontak) DABIL-2

Quimioterapia :

Poliquimioterapia: COP (Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona)

COP – Bleo (Bleomicina)

CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y Prednisona)

COMP (ciclofosfamida, vincristina, metotrexato y Prednisona)

MOPP (Mostaza nitrogenada, vincristina, Prednisona,
Procarbazine)

ACOP (Adriamicina + COP) Esquema de Sunn

Monoterapia: Metotrexato MTx oral o intramuscular

Fludarabina

Pentostatina (2-deoxicoformicina)

Clorambucil asociado a Prednisona

Trasplante de médula ósea (TMO)

Tratamientos combinados: PUVA + IFN-alfa

PUVA + Retinoides (RePUVA)

PUVA + IFN + Retinoides

Bexaroteno + PUVA o radioterapia o IFN o denelukin (están en estudio)

En el Síndrome de Sezary

De primera línea: Clorambucil y Prednisona a dosis bajas

Metotrexato a dosis bajas

Interferon

Bexaroteno

Si hay resistencia: Quimioterapia

Irradiación corporal total con electrones

Esquemas terapéuticos con los medicamentos a utilizar

Corticoides de potencia media-alta: Se utilizan tópicamente como primera línea en enfermedad localizada y como coadyuvante de otras terapias en cualquier otro estadio.

Emolientes a base de glicerina para proteger la piel en cualquier estadio y antibióticos tópicos por la frecuencia de infecciones estafilocócicas secundarias.

Mostaza nitrogenada: Se prepara con un ampolla de 10 mg en 60 ml de vehículo acuoso o 10 mg en 100mg de vaselina. Se aplica diario, respetando las zonas intertriginosas, la cara y los genitales, por posible irritación, durante 3 a 6 meses, que es cuando se obtiene la respuesta máxima. (Para su aplicación ver guía de buenas prácticas clínicas).

Carmustin A (BCNU): Puede utilizarse en forma de solución alcohólica(2 mg/ml) o diluir 25-50 mg de BCNU en 100-200 ml de alcohol (estable por 3 meses), o en forma de pomada al 20 % o 40 %. Para aplicación diaria en toda la superficie cutánea excepto cabeza, genitales, pliegues, palmas y plantas, por 2 a 3 meses en T1, T2 y T4.

Bexaroteno gel al 1 %(Targretin): Para aplicación tópica sobre toda la superficie de cada lesión, respetando la piel sana, inicialmente 1 vez en días alternos para la primera semana. La frecuencia de aplicación debe incrementarse según se tolere a intervalos semanales de una vez al día, hasta 4 veces al día. Evitar exposición al sol, así como a lámparas de bronceado. No usar en embarazadas. Puede verse respuesta a las 4 semanas, pero la mayoría de los pacientes responden entre las 40 y 62 semanas de tratamiento.

Fototerapia: En cualquiera de sus modalidades se considera de primera línea en estadios precoces de MF. (Ver guía de buenas prácticas clínicas)

Con UVB (280-320 nm) en estadio I, se necesitan 5 meses de tiempo medio para lograr una remisión hasta de 51 meses.

Con UVB de banda estrecha (311 nm), respuestas completas en estadios iniciales.

Con PUVA, tasa de respuesta completa de 74 % a 90% y periodos libres de enfermedad hasta de 43 meses en estadios tempranos IA, IIA. Respuesta pobre en tumores, eritrodermia y Síndrome de Sézary.

Fotoforesis extracorpórea: Es el tratamiento de elección de las formas eritrodérmicas y del Síndrome de Sézary. Se administra una dosis de 0,5-0,6 mg/Kg de 8-metoxipsoraleno 1 hora antes de exponer a UVA las células mononucleares circulantes de forma extracorpórea. Consiste en sesiones 2 días consecutivos a intervalos de 2 semanas los primeros 3 meses y posteriormente a intervalos de 4 semanas. Las remisiones se obtienen a partir de los 6 a 12 meses de tratamiento.

Terapia fotodinámica: Se aplica sobre el área afectada una sustancia fotosensibilizante atóxica que es el ácido 5 amino-levulínico (ALA) al 20 % en forma tópica de 4 a 6 horas antes de la radiación, durante 10 a 20 minutos. Debe aplicarse crema anestésica para disminuir las molestias. De 1 a 3 sesiones terapéuticas.

Radioterapia: Puede ser localizada mediante rayos x o irradiación con electrones, lo cual supone el tratamiento de elección para formas localizadas, placas infiltradas resistentes a otros tratamientos y sobretodo formas tumorales (T3) de LCCT. Estos tumores son muy radiosensibles, por lo que se utilizan dosis bajas para alcanzar resoluciones completas. Otra aplicación puede ser en territorios ganglionares afectados histológicamente.

Dosis totales de 30-40 Gy en fracciones de 2-4 Gy 3-4 veces por semana.

La irradiación corporal total con electrones (Electrom beam) es el método más usado en enfermedad generalizada en manchas, placas y tumores con buenas tasa de respuesta completa. En los estadios IIB, III, IVA y IVB el efecto es paliativo y debe combinarse con otras terapias. Se puede concluir que la irradiación total corporal con electrones puede beneficiar a la mayoría de los pacientes con MF en

algún momento de su curso clínico. No es recomendable en el Síndrome de Sézary por el riesgo de descamación excesiva.

Modificadores de la respuesta biológica:

El Interferón alfa ha sido es más utilizado, del cual existen dos subtipos 2a y 2b, entre los que no parece que existen diferencias. Ha demostrado mayor beneficio en enfermedad limitada a la piel, en estadios I, II, III y IV, aunque se considera poco eficaz en monoterapia cuando se trata de enfermedad avanzada. Se ha utilizado también intralesional. Las dosis habituales oscilan entre 1,5 a 20 MUI, por vía SC o IM 3 veces por semana, según tolerancia y respuesta, dosis con la que se observará respuesta en un tiempo medio de 4 a 6 meses.

Bexaroteno, aprobado en 1999 por la FDA, como tratamiento de pacientes con LCCT resistentes al menos a un tratamiento sistémico previo, en la actualidad es uno de los modificadores de la respuesta biológica que está proporcionando resultados más favorables. Se utiliza en dosis de 300mg/m²/día en pacientes con enfermedad precoz y con estadios avanzados, tanto en monoterapia como combinado con otras terapias, e incluso como tratamiento de mantenimiento después de otros tratamientos sistémicos. En pacientes con MF eritrodérmica y Síndrome de Sézary, mejora el eritema y la descamación, en el plazo de unos 8 semanas.

Etretinate: Se utiliza en dosis de 1.5 a 2 mg/kg/día en pacientes en estadio III. Puede remitir hasta la enfermedad linfática.

Anticuerpos monoclonales: Puede aplicarse tópico diariamente en las áreas afectadas durante 30 días, para las formas precoces. La vía endovenosa se reserva para caso avanzados y requiere de su uso en unidades de terapia intensiva por los efectos adversos graves

Interleucinas: Existen pocos estudios al respecto. Se ha utilizado la Interleucina-2 (IL-2) en estadios III y IVA. Se utilizan altas dosis, 20×10^6 UI/m² x día en infusión continua durante 3 ciclos en fase de inducción. La fase de consolidación consiste en 5 ciclos mensualmente. Por la gran toxicidad obliga a su administración en unidades de cuidados intensivos.

La Interleucina 12 (IL-12 recombinante, puede ser administrada por vía subcutánea, para pacientes en estadios precoces (estadios I y II), con buena tolerancia.

Denileukin diftitox (Ontak): Para la administración intravenosa de 9-18 microgramos x Kg x día durante 5 días consecutivos, repitiendo el ciclo cada 3 semanas en pacientes con enfermedad refractaria, en especial en enfermedad tumoral estadios IIB y más avanzados, con importante mejoría de la calidad de vida.

Poliqumioterapia: Se reservan para estadios avanzados con afectación sistémica.

COP: Ciclofosfamida E.V. 650mg/ m² 1ero. y 8vo. día

Vincristina E.V. 1,4 mg/m² 1ero. y 8vo. Día

CHOP: Esquema anterior más Doxirrubicina

MOPP: Mostaza nitrogenada E.V. 6 mg/m² 1ero. y 8vo. día

Vincristina E.V. 1,4 mg/m² 1ero. y 8vo. día

Prednisona oral 40 mg/m² 15 días

Procarbazine oral 100 mg/m²/día 15 días en 3 subdosis

ACOP: Esquema de Sunn (Tratamiento de 1 día)

Ciclofosfamida E.V. 750 mg/m²

Adriamicina E.V. 25 mg/m²

Prednisona oral 40 mg/m² 5 días

COP-Bleo: Esquema anterior + Bleomicina 15 mg/m² oral x 5 días

Vincristina E.V. 1,4 mg/m²

Prednisona 40 mg /m² x 5 días

Monoterapia sistémica:

Metotrexato Mtx (via oral o Intramuscular) se utiliza a dosis bajas o medianas en estadios generalizados, tumoral, eritrodérmicos y en el Síndrome de Sézary. Se administra en dosis única semanal entre 5 y 125 mg, según el caso, hasta la mejoría clínica.

Pentostatina (2- deoxicoformicina): Análogo purínico usado para Linfomas cutáneos avanzados y Síndrome de Sézary. Dosis de 4-10 mg/m² diario.

Clorambucil asociado a Prednisona: Ha sido usado como primera línea de tratamiento en pacientes eritrodérmicos y el Síndrome de Sézary. Se pueden utilizar ciclos cortos intermitentes de la siguiente forma:

Clorambucil 12 mg + Prednisona 75 mg día 1, 2 y 3. Los ciclos 1,2 y 3 cada 2 semanas. Ciclos 4,5 y 6 cada 3 semanas. Mantenimiento cada 8 semanas.

Trasplante de médula ósea

La experiencia en Linfomas cutáneos es muy limitada. Para trasplante autólogo de células progenitoras, los pacientes requieren un ciclo de quimioterapia mieloablativa o combinación de quimioterapia y radioterapia previa a la infusión de células madres, con riesgo de infecciones oportunistas.

El trasplante alogénico de células progenitoras, tiene los mismos problemas, aunque produce remisiones mas prolongadas.

Tratamientos combinados

Habitualmente se usan las terapias combinadas, para conseguir mejores tasa de respuesta con dosis inferiores de las distintas modalidades. Los esquemas se establecerán según el caso y a criterio del médico de asistencia.

En conclusión como no existe aún una terapia curativa para los Linfomas cutáneos, el objetivo de los distintos tratamientos es mejorar la calidad de vida de estos enfermos.

Tratamiento según estadios

IA Parches limitados o placas < 10% (T1)	IB/IIA Parches/placas generalizadas >10% (T2)	IIB Tumores (T3)	III Eritrodermia (T4)	IVA/IVB Nódulos linfáticos, afectación visceral
Esteroides tópicos Emolientes Quimioterapia tópica UVA UVB UVBE PUVA Bexarotene gel Radioterapia local con electrones Ac Monoclonal tópico	Quimioterapia tópica IFN alfa PUVA UVBE PUVA + IFN alfa PUVA+ HN ₂ PUVA + Retinoides RBTE Bexaroteno oral y gel Monoquim. sistémica Monoquim.+ Prednis Antc. Monoc tópicos RBTE + IFN alfa RBTE+ NH ₂ IL-2	<p>Si poco tumores Rx-electr. Local+ N H₂ /PUVA</p> <p>Si Tumores generalizados PUVA + IFN Bexaroteno oral IL-2 RBTE+HN₂ tópica PUVA+Retinoide Rx con oltovoltag</p> RBTE + IFN alfa RBTE+ Poliquimio Retinoides + IFN Quimioterapia	FFEC FFEC +IFN alfa PUVA + IFN alfa Bexaroteno oral Metotrexate Denileukim-diftitox IL-2 PUVA + Retinoides Retinoides + IFN alfa Poliquimioterapia	Terapia topica HN ₂ , PUVA, BTE + Mantenimiento individual paliativo IFN alfa Bexaroteno oral FREC Denileukim-diftitox IL-2 Quimioter sistémica Ac. Monolonal EV TMO

SIGLAS;

UVA= Radiación ultravioleta A
 UVB= Radiación ultravioleta B
 UVB-BE= Radiación ultravioleta B de banda estrecha
 PUVA= Psoralenos + ultravioleta A
 NH₂= Mostaza Nitrogenada
 IFN= Interferón
 RBTE= Radioterapia con baño total de electrones
 FFEC= Fotoforesis extracorpórea
 TMO= Trasplante de médula ósea

Seguimiento

Después que el paciente es egresado, el seguimiento se realizará mensual para los que reciban tratamiento sistémico y cada dos meses para los que reciban solo tratamiento tópico. Se hará desde el punto de vista clínico y con exámenes de laboratorio por posible reacciones adversas a los medicamentos indicados, de acuerdo a estos resultados se tomarán diferentes conductas, como supresión

transitoria o definitiva y/o cambio del medicamento. Los chequeos protocolizados completos se realizarán una vez al año en los pacientes controlados o según sea necesario en los pacientes en que veamos progresión de la enfermedad.

No se dará alta definitiva en ninguno de los casos aunque se mantengan asintomáticos por tiempo prolongado, ya que se trata de un proceso linfoproliferativo sin criterios de curación.

INDICADORES

Indicadores de Estructura		Estándar
Recursos humanos	% de especialistas en Dermatología	>95%
Recursos materiales	% de aseguramiento instrumental y equipos médicos según PA	>95%
	% de disponibilidad de los medicamentos expuestos en el PA	>95%
	% de disponibilidad de los recursos para la aplicación de investigaciones	>95%
Recursos Organizativos	% de disponibilidad del diseño organizativo para aplicar el PA	>95%
	% de planillas para la recogida datos del PA	100%
	% de base de datos electrónica	100%
Indicadores de Procesos		Estándar
% de consultas especializadas de MF programadas		100%
% de pacientes a ser estudiados y estadiados		≥95%
% de pacientes con estudios concluidos satisfactoriamente		≥95%
Indicadores de Resultados		Estándar
% de pacientes complicados		≤5%
% de pacientes en los que progresó la enfermedad		≤5%
% de pacientes mejorados con la terapéutica indicada		≥95%

Bibliografía

Abudinén, G., Castet, A., Chassin-Trubert, A.M. (2010). Mycosis fungoides: a case report. CIMELE, 15(1), pp.34-37

Akilov, O.E., Geskin, L. (2011). (Therapeutic advances in cutaneous T-cell lymphoma. Skin Therapy Lett.,Feb16 (2), pp.1-5.

Arcila, P.M., Valencia, J. Ó., Velásquez, M. M. (2010). Micosis fungoide en niños. Rev Asoc Colomb Dermatol, 18, pp. 60-6.

Benner, M.F., Jansen, P.M., Vermeer, M.H., Willemze, R. (2012).Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. Blood, pp1643-9.

Boulos, S., Vaid, R., Aladily, T.N., Ivan, D.S., Talpur, R., Duvic, M. (2014).Clinical presentation, immunopathology, and treatment of juvenile-onset mycosis fungoides: a case series of 34 patients. J Am Acad Dermatol, 71(6):1117-26. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.07.049.

Camejo, Y., Lavernia, H. H., Veja, Y., Abascal,A., Sarmiento, S., López, L. (2011).Micosis fungoide en estadio tumoral. Presentación de un caso. Rev haban cienc méd, oct.-dic., 10(4), pp.1-7.

Cengiz, F.P., Emiroglu, N. (2015). Evaluation of cardiovascular disease risk factors in patients with mycosis fungoides. An Bras Dermatol,90(1), pp. 36-40. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20153352.

Cruz, Y., Cáceres, HH., Flores, YI., Rodríguez, A., Alsina, S., Morales, J.L. (2011). Micosis fungoide en estadio tumoral. Reporte de un caso. Rev Haban Cienc Med, 10, pp.476-85.

Desai, M., Liu, S., Parker, S. (2015). Clinical characteristics, prognostic factors, and survival of 393 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome in the southeastern United States: a single-institution cohort. *J Am Acad Dermatol*, 72(2),276-85. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.10.019.

Díaz, T., Céspedes, A., Laguna, L. and Céspedes, Y. (2010) Micosis Fungoide. *Folia Dermatol Cuba* 4(3): Recuperado http://bvs.sld.cu/revistas/fdc/vol4_3_10/fdcsu310.htm

Fatma, P. C. (2015). Evaluation of cardiovascular disease risk factors in patients with mycosis fungoides. *An Bras Dermatol*, 90(1), pp. 36-40.

Giraldo, V.E., Lopera, M.M.(2011). Linfoma cutáneo de células T. Revisión del tema con énfasis en la inmunopatogénesis. *Iatreia* Vol. 24 (4), PP. 402 –14.

Hodak, E., Lessin, S., Friedland, R., Freud, T., David, M., Pavlovsky, L., Shapiro, J., Cohen, A.D. (2013). New insights into associated comorbidities in patients with cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Acta Derm Venereol*, Jul 93(4),451-5. DOI: 10.2340/00015555-1496.

Kairouani, M., Sekkate, S., Ismaili, N., Abahssain, H., Errihani, H. (2012). A rare case of nephrotic syndrome revealing mycosis fungoide managed successfully with chemotherapy. *Pan AFR Med J* 12, pp. 67

Llamas-Velasco, M., Paredes, B.E. (2012).La biopsia cutánea: bases fundamentales. Parte I. Actas Dermosifiliogr. 103(1), pp. 12-20.

Maleki, Z., Azmi, F., (2010). Mycosis Fungoides of the True Vocal Cord:A Case Report and Review of the Literature. Arch of Iran Med Int.15(5), pp.421-29.

Martínez, M. E., Cabral, C., Brodsky, A. (2014).Micosis fungoide con transformación a variedad de células grandes. Hematología,18(3), pp. 301-4.

Metyer, N., Paul, C., Misery, L.(2010): Pruritus in cutaneous T- cell Lymphomas: Frequent, often severe and difficult to treat. Acta Derm Venereol 90, pp. 12-17

Ramírez-Cisneros, V., Catañeda-Yepiz, R., Sánchez-López, A., Gallegos-Ríos, A.G., Pérez Tejeda, G.G.(2013) Asociación de Micosis fungoide con Linfoma de Hodgkin. Reporte de un caso. Revista médica. 5(1), pp.39-43.

Tablada, M.E., Pupo, N., Torres, G., Portuondo, A.L., Green, A. (2014).Características clínico epidemiológicas de pacientes con micosis fungoide. MEDISAN, 18(2), pp. 205-10.

Talpur, R., Singh, L., Daulat, S., Liu, P., Seyfer, S., Trynosky, T., et al.(2012). Long-term Outcomes of 1,263 Patients with Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome from 1982 to 2009. Clin Cancer Res,15, pp. 5051-60.

Valencia, O.J., Pérez, J.M., Velásquez, M.M. (2010). Diagnóstico y manejo del linfoma cutáneo de células T de tipo micosis fungoides y síndrome de Sézary. Rev Asoc Colomb Dermatol, 18, pp.205-17.

Wilson, L.D., Hinds, G.A., Yu, JB. (2012).Age, race, sex, stage, and incidence of cutaneous lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuck,Oct;12(5), pp.291-6. DOI: 10.1016/j.clml.2012.06.010.