

Diagnóstico y manejo del linfoma cutáneo de células T de tipo micosis fungoides y síndrome de Sèzary

Diagnosis and treatment of cutaneous T cells lymphoma.

Oscar Jairo Valencia¹, Johana Marcela Pérez², Margarita María Velásquez³.

1. Médico y cirujano, Universidad de Antioquia; residente de Dermatología, Sección de Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Grupo de Investigación Dermatológica, GRID, Medellín, Colombia
2. Médico y cirujano, Universidad de Antioquia; Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
3. Dermatóloga, doctor en Ciencias Básicas Biomédicas con énfasis en Inmunología; profesora, Sección de Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad De Antioquia; Grupo de Investigación Dermatológica, GRID, Medellín, Colombia

Resumen

La micosis fungoides y el síndrome de Sèzary constituyen el grupo más frecuente de linfomas cutáneos de células T; tienen un curso lento y progresivo y un impacto negativo en la calidad de vida del paciente. En los estadios iniciales, la curación es anecdótica y en los casos avanzados pueden comprometer la vida del paciente; con las opciones terapéuticas actuales se consigue disminuir la sintomatología y se logran remisiones temporales.

Para los estadios tempranos se propone el uso de terapias dirigidas a la piel, como los esteroides tópicos, la fotoquimioterapia PUVA y la radioterapia localizada, y otros no disponibles en nuestro medio, como la quimioterapia tópica y el bexaroteno, mientras que, para los estadios más avanzados, se recomiendan terapias que combinan las dirigidas a la piel con tratamientos sistémicos, como el interferón alfa, el vorinostat y la poliquimioterapia.

PALABRAS CLAVE: linfoma cutáneo de células T, micosis fungoides, síndrome de Sèzary, corticosteroides tópicos, fototerapia, quimioterapia, radioterapia, interferón, inhibidores de la histona deacetilasa.

Summary

Mycosis fungoides and the Sèzary syndrome are the most frequent cutaneous T-cell lymphomas; they have a slowly progressive course and impact negatively the quality of life of patients. In early stages, healing is anecdotal and in advanced cases they may compromise patient's life. Current treatment options reduce the symptoms and achieve temporary remission.

For early stages we propose the use of therapies targeted to the skin as topical steroids, PUVA photochemotherapy, and localized radiation therapy, and others not available in our environment such as chemotherapy and topical bexarotene, and for more advanced stages, combined therapies aimed to the skin with systemic therapies such as alpha interferon, and chemotherapy vorinostat.

KEY WORDS: lymphoma, T-Cell, cutaneous, mycosis fungoides, Sèzary syndrome, topical steroids, phototherapy, chemotherapy, radiotherapy, interferon, histone deacetylase inhibitors.

Correspondencia:

Margarita Velásquez

Email: mmvelasquez@yahoo.com

Recibido: 20 de mayo de 2010.

Aceptado: 3 de octubre de 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

Los linfomas cutáneos de células T son neoplasias del sistema inmunitario. Bajo esta denominación se agrupa

una serie de entidades que tienen en común la proliferación de un clon de linfocitos T malignos, cuyo órgano blanco primario es la piel. Las variantes más comunes del

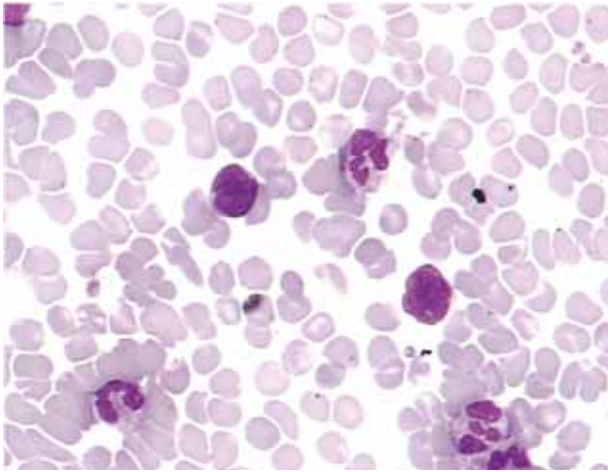


FIGURA 1. Extendido de sangre periférica. Células de Sèzary: mononucleares de núcleo cerebriforme, arriñonado y citoplasma escaso.

linfoma cutáneo de células T son la micosis fungoides y el síndrome de Sèzary.

La micosis fungoides es una enfermedad de evolución lenta y progresiva, que puede llegar a comprometer la vida del paciente por la invasión de los ganglios linfáticos y la médula ósea, y por complicaciones relacionadas con la inmunosupresión producida por el tumor, entre éstas, la aparición de infecciones y segundas neoplasias. El síndrome de Sèzary es la variante leucémica, caracterizada por la afectación extensa de la piel y la presencia en la circulación de linfocitos atípicos llamados células de Sèzary.

Este artículo de revisión está enfocado en la descripción de las recomendaciones de los procedimientos diagnósticos y las modalidades terapéuticas para la micosis fungoides y el síndrome de Sèzary, con base en la bibliografía más relevante y las recomendaciones vigentes de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC)¹.

Generalidades

La micosis fungoides es la forma más frecuente de linfoma cutáneo de células T, producida por la infiltración y proliferación de un clon de linfocitos T malignos en la piel. El inmunofenotipo de la mayoría de las micosis fungoides CD4+CD45RO+CLA+, representa células de memoria que expresan el antígeno cutáneo linfocitario (*Cutaneous Lymphocyte Antigen*, CLA), el cual les permite adherirse al endotelio de los vasos dérmicos e ingresar a la piel. Además, las células malignas disminuyen o pierden la expresión de los antígenos como CD7, CD5, CD2 y CD26.

No se cuenta con estudios epidemiológicos que agrupen

las estadísticas en Colombia. En los Estados Unidos se reporta la aparición de 1.000 nuevos casos de micosis fungoides cada año, con una incidencia que ha aumentado en los últimos años; para el 2007 la incidencia era 4,6 por millón. Afecta con mayor frecuencia a los hombres que a las mujeres (1,9:1), a los mayores de 50 años y a los afroamericanos, con una incidencia máxima de 24,6 por millón en el grupo etario de los 70 a los 79 años².

La micosis fungoides es de curso lento y progresivo y en las etapas iniciales semeja otras enfermedades inflamatorias de la piel, tanto en sus características clínicas como histopatológicas, lo cual hace difícil establecer el diagnóstico temprano en un gran número de pacientes. El diagnóstico puede tardarse seis años, en promedio. La micosis fungoides puede llegar a comprometer gravemente la piel, los ganglios linfáticos y la médula ósea, y causar la muerte³.

La causa última de la micosis fungoides y del síndrome de Sèzary se desconoce. En su patogénesis se describe la asociación con los alelos del HLA (*Human Leukocyte Antigen*) de clase II DR5, DRB1*11 y DQB*03; este último fue reportado en seis familias con varios miembros afectados por linfoma cutáneo de células T. También se ha relacionado con la exposición a tóxicos industriales y con factores ocupacionales de la industria del papel y el vidrio, y se ha visto mayor frecuencia en agricultores. La asociación con infecciones varía de acuerdo con la población estudiada; entre los agentes involucrados están el virus linfotrópico humano (HTLV-1), el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB) y los superantígenos de *Staphylococcus aureus*⁴⁻¹¹.

En la micosis fungoides, las lesiones cutáneas evolucionan de un estadio de parches a placas y, finalmente, a lesiones tumorales y eritrodermia. La presencia en la circulación de más de 5% de células de Sèzary o recuentos mayores de 1,000 células/mm³, permiten definir el diagnóstico del síndrome de Sèzary, la variante leucémica del linfoma cutáneo de células T (FIGURA 1)⁴⁻¹¹.

Con excepción del trasplante hematopoyético, la mayoría de los tratamientos empleados en el linfoma cutáneo de células T, incluyendo el más usado, la fotoquimioterapia PUVA (psoraleno más luz ultravioleta A), se consideran paliativos. La curación ha sido posible en pacientes que reciben tratamiento temprano; ésta se define como la ausencia de signos clínicos e histopatológicos luego de cinco años de haber finalizado el tratamiento¹⁴⁻¹⁵.

Manifestaciones clínicas

Existe una forma clásica de presentación y múltiples variantes inusuales. La micosis fungoides clásica presenta tres fases evolutivas: estadio de máculas o parches, estadio en placas y estadio tumoral.

Estadio de máculas o parches

Se presentan máculas circulares u ovales, eritematosas o parches eritemato-escamosos, no infiltrados, bien delimitados y raras veces de límites difusos. Se ubican en áreas no expuestas al sol, como el tronco y la región proximal de las extremidades. Con menor frecuencia pueden encontrarse máculas rosaseiformes, psoriasiformes, erupciones papulosas o vesiculosas. La parapsoriasis en grandes placas, ocasionalmente con áreas de atrofia y pigmentación (poiquilodermia atrófica vascular), se considera una micosis fungoides en fase inicial³⁻⁵.

Estadio en placas

Se presenta infiltración paulatina de la piel sana o de las lesiones previas, que forma figuras anulares de centro deprimido rosado o escamoso, con un borde rojo intenso y elevado, y zonas de piel sana (FIGURA 2). Raramente se erosionan en el centro. El prurito es más constante^{3,4}.

Estadio tumoral

Se instala gradualmente sobre la piel sana o previamente afectada. Son tumores hemisféricos o en forma de hongo por constricción de la base, de color rojo intenso, superficie lisa y consistencia dura que, generalmente, se ulceran³⁻⁵.

Eritrodermia

Los pacientes con micosis fungoides pueden desarrollar eritrodermia durante el curso de la enfermedad, raramente pueden verse afectados los ganglios linfáticos y presentarse células neoplásicas circulantes (células de Sèzary); de esta manera, con completa superposición de las características clínicas del síndrome de Sèzary. Este último presenta unas características particulares desde el inicio (eritrodermia, afectación linfática y células neoplásicas circulantes). Afecta a individuos de edad avanzada de ambos sexos, con predilección por los hombres. Se caracteriza por prurito intenso y descamación, y puede acompañarse de queratodermia palmoplantar, onicodistrofia y alopecia; algunas áreas de la piel, como las axilas y las ingles, pueden estar respetadas.

Diagnóstico

Se hace con base en criterios clínicos, histopatológicos, inmunohistoquímicos y moleculares. Mediante la clínica se diagnostica el 50% de los casos, con la correlación clínico-patológica el 75%, sumando la inmunohistoquímica el 80% y, adicionando el estudio molecular, se alcanza el diagnóstico hasta en 85% a 90% de los casos¹⁶.

El estudio histopatológico se complementa con la inmunofenotipificación del infiltrado celular por métodos de inmunohistoquímica, el cual incluye el análisis de la expresión de los antígenos celulares CD3, CD4, CD8,

CD2, CD5, CD7 y CD30, entre otros. Otra forma de determinar el inmunofenotipo es mediante el análisis por citometría de flujo de las células que infiltran la piel o circulantes. El genotipo es el análisis de biología molecular de los receptores; se determina por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y permite establecer la presencia de clones en el infiltrado celular. Los criterios diagnósticos propuestos por la *International Society for Cutaneous Lymphomas* (ISCL) para la micosis fungoides temprana se presentan en la TABLA 1^{16,17}.

Condiciones de la biopsia cutánea para el estudio de linfomas cutáneos de células T de tipo micosis fungoides o síndrome de Sèzary

Las biopsias para el estudio histopatológico e inmunohistoquímica se preservan en formol al 10% en solución tampón. Deben acompañarse de una historia clínica detallada que incluya el aspecto, el tamaño, la ubicación de las lesiones y el tiempo de evolución. Idealmente, deben tomarse tres biopsias de las lesiones clínicamente más representativas. La muestra se debe obtener por sacabocado, preferiblemente de 6 mm de diámetro (aunque también se utilizan de 4 mm) o con biopsia por incisión¹⁸.

Para evaluar la infiltración celular por citometría de flujo, la biopsia se preserva en medio de cultivo RPMI-1640 refrigerado, para su procesamiento en las primeras cuatro horas. Para los estudios moleculares, dependiendo de la técnica, la muestra se trasporta inmediatamente al laboratorio en un frasco estéril vacío. También pueden realizarse en las muestras fijadas en formol y preservadas en parafina¹⁸.

Histopatología

Todos los pacientes deberían tener un adecuado diagnóstico histopatológico e inmunofenotípico, idealmente realizado por patólogos con experiencia en dermatopatología. En los casos necesarios, se deben hacer estudios de biología molecular. En el estudio histopatológico es importante reconocer la presencia o la ausencia de epidermotropismo, el patrón del infiltrado, la morfología y la citología de las células atípicas y la presencia de células grandes, foliculotropismo,iringotropismo, formación de granulomas, angiocentricidad e infiltración del tejido celular subcutáneo (FIGURA 3)¹⁶⁻¹⁸.

Los principales hallazgos histopatológicos según el tipo de lesión son los siguientes:

- **Lesiones tempranas:** infiltrado de linfocitos e histiocitos que presenta una distribución liquenoide,



FIGURA 2. Miosis fungoides en estadio de placas y tumores. Fotos: Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia.

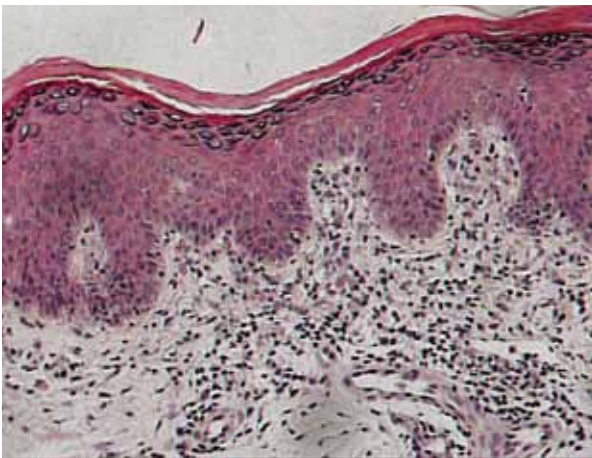


FIGURA 3. Extenso infiltrado de linfocitos atípicos en la dermis, marginación en la unión dermo-epidérmica e infiltración de la epidermis (epidermotropismo). Hematoxilina eosina, 10X. Fotos: Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia.

superficial y en banda. Hay pocas células atípicas pequeñas a medianas, con núcleo cerebriforme y, a veces, hiper cromático, confinadas en la capa basal de la epidermis. Los linfocitos atípicos están aislados, a menudo, rodeados de un halo o con configuración lineal en la unión dermo-epidérmica¹⁶.

- **Lesiones en placas:** epidermotropismo pronunciado. Se presentan microabscesos de Pautrier, muy característicos de la miosis fungoides, pero se observan sólo en una minoría de los casos.
- **Lesiones tumorales:** extenso infiltrado de linfocitos malignos que ocupan la dermis, con pérdida del epidermotropismo. Los linfocitos malignos presentan pleomorfismo, núcleo cerebriforme e, incluso, pueden observarse blastos. La transformación a un linfoma difuso de células grandes CD30+ es de mal pronóstico (**TABLA 2**)¹⁸.

CRITERIOS CLÍNICOS:

Básico:

Parches y placas persistentes y/o progresivas

Adicionales:

Localización en áreas no fotoexpuestas

Tamaño y/o forma variable

Poiquidermia

Puntaje:

2 puntos para el criterio básico mas dos criterios adicionales

1 punto para el criterio básico mas uno de los criterios adicionales

CRITERIOS HISTOPATOLÓGICOS:

Básico:

Infiltrado linfocitario superficial

Adicionales:

Epidermotropismo sin espongiosis

Linfocitos atípicos

Puntaje:

2 puntos para el criterio básico mas los dos criterios adicionales

1 punto para el criterio básico mas uno de los criterios adicionales

CRITERIOS DE BIOLOGÍA MOLECULAR:

Rearreglo clonal del gen del TCR (receptor de células T)

Puntaje:

1 punto por clonalidad

CRITERIOS INMUNOPATOLÓGICOS:

<50% de células T CD2+, CD3+, y/o CD5+

<10% células T CD7+

No concordancia de CD2, CD3, CD5 o CD7 epidérmica o dérmica.

Puntaje:

1 punto para uno o más criterios

TABLA 1: La ISCL propone para el diagnóstico de MF temprana un total de 4 puntos.

Inmunofenotipificación

El inmunofenotipo en muestras de parafina debe incluir los marcadores T CD3, CD4, CD8, CD7, CD2 y CD5, marcadores B, como CD19 o CD20, y el marcador de activación CD30. Los marcadores citotóxicos (TIA-1), de monocito/macrófago (CD68) y el de células NK (CD56), pueden ser útiles en la evaluación de algunas variantes de linfoma cutáneo de células T³.

Autores	Criterios
Ackerman	<ul style="list-style-type: none"> •Exocitosis sin espongiosis •Linfocitos solitarios alineados a lo largo de la capa basal •Linfocitos epidérmicos más grandes que los linfocitos dérmicos •Fibrosis dérmica papilar con infiltrado liquenoide
Shapiro y Pinto	<ul style="list-style-type: none"> •Infiltrado superficial perivascular o intersticial de linfocitos •Linfocitos a lo largo de la capa basal •Linfocitos atípicos dentro de la epidermis •Epidermotropismo leve con mínima espongiosis
Smoller <i>et al.</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Linfocitos con un halo claro a su alrededor •Microabscesos de Pautrier •Epidermotropismo desproporcionado •Linfocitos epidérmicos más grandes que los dérmicos •Linfocitos a lo largo de la membrana basal
EORTC	<ul style="list-style-type: none"> •Linfocitos cerebriformes a lo largo de la epidermis o nidos en la dermis •Epidermotropismo sin espongiosis •Linfocitos atípicos
Santucci <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Linfocitos enrollados con núcleo mediano, solos o en racimos en la epidermis o lineales en la dermis •Poco significado: fibrosis de la dermis y número de blastos en la dermis •Microabscesos de Pautrier •Epidermotropismo desproporcionado •Linfocitos epidérmicos más grandes que los dérmicos

TABLA 2. Criterios de diagnóstico histológico para LCCT.

Los fenotipos más frecuentes de las células neoplásicas son: CD3+, CD4+, CD8-, CD7-, CD5low, CD2+/low, CD45RO+ y TCRb+ (cadena beta del receptor del linfocito T, TCR), CD30-. Con la evolución de la enfermedad se pierden algunos antígenos, especialmente el CD7, cuya expresión está ausente en 70% de los linfocitos malignos. En la infancia y en la adolescencia es más frecuente la micosis fungoides de linfocitos T citotóxicos CD8+, TIA1+, CD2+ y CD7-³⁻⁵.

Estudios moleculares para detectar clones, evaluación de los rearrreglos del receptor del linfocito T

Los estudios moleculares para detectar los rearrreglos del TCR (T cell receptor) se realizan por técnicas de PCR y secuenciación. Hacen parte de los criterios diagnósticos descritos previamente. Su utilidad es relativa puesto que hasta en 10% de los casos con histopatología, inmunohistoquímica y manifestaciones clínicas muy sugestivas de micosis fungoides, no se logra determinar los clones, por ejemplo, en los casos de linfoma cutáneo temprano de células T. Por otro lado, en cerca de 20% de

los casos se pueden detectar dos o más clones celulares en la piel.

El valor de los estudios moleculares también se limita, puesto que afecciones benignas como la psoriasis, presentan clones, por lo que se han denominado dermatosis por clones³⁻⁵.

Estudios de extensión

Biopsia de médula ósea

Está indicada en todos los pacientes con micosis fungoides en estadios IIB, III y IV, y en todos los pacientes con compromiso de sangre periférica. El aspirado de médula ósea no es adecuado para el diagnóstico del compromiso medular, por lo que no se recomienda practicarlo¹⁹.

Estudios de laboratorio

Se usan el hemograma completo con extendido de sangre periférica para cuantificar células de Sézary, la deshidrogenasa láctica, la microglobulina beta 2 y la IgG para HTLV-1. También son útiles los análisis de subpoblaciones de linfocitos anormales por conteo de células de Sézary con determinación absoluta del número, o por citometría de flujo (incluyendo CD4/CD7 o CD4/CD26) o mediante ambas técnicas, y estudios de clones

T: piel	
T1: parches limitados, pápulas o placas que cubran <10% de la superficie de la piel	
T1a: parches únicamente	
T1b: placas ± parches	
T2: parches, placas o pápulas que afectan >10% de la superficie de la piel	
T2a: parches únicamente	
T2b: placas ± parches	
T3: 1 o más tumores (>1 cm de diámetro)	
T4: eritema confluyente que afecta una superficie ≥ 80% de la superficie corporal total	
N: ganglios	
N0: ausencia de ganglios clínicamente anormales; no requieren biopsia.	
N1: ganglios linfáticos clínicamente anormales; clasificación histopatológica Dutch 1 o NCI LN0-2	
N1a: rearreglo del TCR negativo	
N1b: rearreglo del TCR positivo	
N2: ganglios linfáticos clínicamente anormales; clasificación histopatológica Dutch 2 o NCI LN3	
N2a: rearreglo del TCR negativo	
N2b: rearreglo del TCR positivo	
N3: ganglios linfáticos clínicamente anormales; clasificación histopatológica Dutch 3-4 o NCI LN4; rearreglo del TCR positivo o negativo	
Nx: ganglios linfáticos clínicamente anormales; sin confirmación histológica	
M: vísceras	
M0: ausencia de compromiso visceral	
M1: compromiso visceral presente	
B: sangre	
B0: ausencia de compromiso significativo en sangre periférica: menor de 5% de células de Sèzary, y no cumplen criterios para ser B2.	
B0a: rearreglo del TCR negativo	
B0b: rearreglo del TCR positivo	
B1: bajo compromiso tumoral: > 5% de células de Sèzary en sangre periférica pero sin cumplir criterios para ser B2	
B1a: rearreglo del TCR negativo	
B1b: rearreglo del TCR positivo	
B2: alto compromiso tumoral: conteo absoluto de células de Sèzary ≥1.000/μl con rearreglo del TCR	

TABLA 3. Gravedad del linfoma cutáneo de células T, sistema TNMB. Rearreglo del TCR (receptor del linfocito T): evidencia molecular de la presencia del clon maligno.

del TCR en sangre¹⁹. El aumento en la deshidrogenasa láctica en suero, especialmente las isoenzimas 1, 2 y 3, puede utilizarse para el seguimiento de la enfermedad y para evaluar la respuesta al tratamiento; junto con la eosinofilia, son los parámetros que, al parecer, están mejor relacionados con la enfermedad^{20,21}. Otros factores de mal pronóstico son el tratamiento con esteroides sistémicos, la edad avanzada y la leucocitosis mayor o igual a 20.000 células/μl²².

Determinación del estadio de gravedad

La gravedad de la enfermedad se clasifica de acuerdo con la extensión de las lesiones en la piel, el compromiso de los ganglios linfáticos, la presencia de metástasis extralinfáticas y la circulación de células atípicas en sangre, según la clasificación TNMB (TABLA 3)²³.

Extensión de la enfermedad (T)

Se determina mediante el examen físico completo, calculando el porcentaje de la superficie corporal afectada y la presencia de tumores, de acuerdo con la regla de los 9 o tomando la palma del paciente como 1% (FIGURA 4)²³.

Adenopatías (N)

Requiere la palpación de las cadenas ganglionares. En caso de detectarse adenomegalias mayores de 2 cm, se debe practicar biopsia por escisión para determinar la presencia de compromiso por linfoma cutáneo de células T²⁴.

El linfoma cutáneo de células T puede comprometer los ganglios linfáticos entre 6 meses y 6 años después del diagnóstico dermatológico, que no necesariamente tiene que estar en su fase activa²⁴.

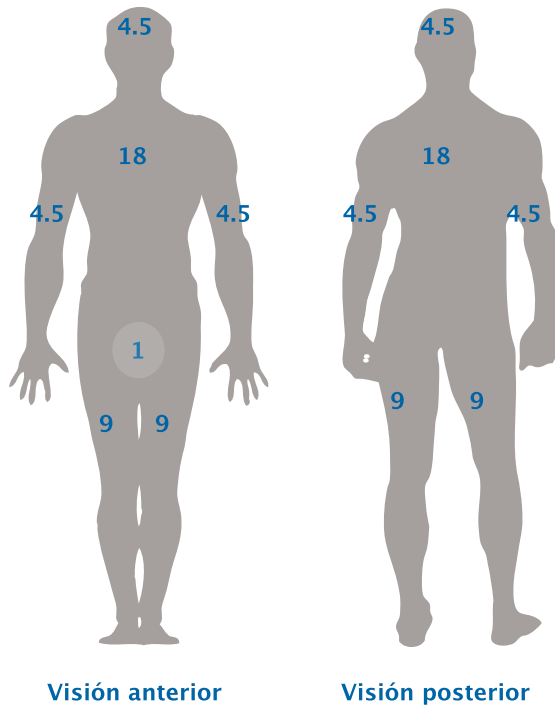
Las adenopatías dermatopáticas axilares e inguinales mayores de 2 cm, generalmente, no son dolorosas, ni presentan características inflamatorias ni asociación con enfermedades infecciosas que tengan el drenaje que sigue el ganglio. Los estudios histopatológicos descartan la afectación de estos ganglios linfáticos²⁴.

Metástasis viscerales (M)

Se valoran por medio de la imaginología: radiografía de tórax y ecografía abdominal para los estadios IA y IB, y tomografía computadorizada simple de tórax, abdomen y pelvis, para los estadios IIA a IV²³.

Células atípicas en sangre periférica (B)

El extendido de sangre periférica debe ser evaluado por personal de laboratorio entrenado. Debe informarse el porcentaje sobre el total de linfocitos y el número absoluto de células de Sèzary circulantes. En los centros



Cabeza: 9%
Tronco anterior: 18%
Tronco posterior: 18%
Extremidades superiores cada una: 9%
Inferiores cada una: 18%

FIGURA 4. Regla de los 9. Cálculo del porcentaje de superficie corporal afectada.

donde los estudios moleculares estén disponibles, se deben cuantificar las células malignas circulantes^{23,24}.

Indicadores de un pronóstico desfavorable

- Compromiso ganglionar.
- Presencia del clon de linfocitos T malignos en sangre periférica.
- Fenotipo de TCR $\gamma\delta$.
- Proporción reducida de linfocitos CD8+ en el infiltrado tumoral.
- Transformación a linfoma de células grandes CD30+.
- Mucinosi folicular.
- Inicio de la enfermedad después de los 60 años.
- Aumento de la deshidrogenasa láctica.
- Eosinofilia.
- Recaída luego de un ciclo completo de PUVA²⁰.

Estadio	T	N	M	B	Supervivencia a 5 años (%)
IA	1	0	0	0,1	96 – 100
IB	2	0	0	0,1	73 – 86
IIA	1,2	1,2	0	0,1	49 – 73
IIB	3	0-2	0	0,1	40 – 65
III	4	0-2	0	0,1	
IIIA	4	0-2	0	0	40 – 57
IIIB	4	0-2	0	1	
IVA1	1-4	0-2	0	2	15 – 40
IVA2	1-4	3	0	0-2	
IVB	1-4	0-3	1	0-2	0 – 15

TABLA 4. Estadificación ISCL/EORTC para MF/SS y sobrevida a 5 años.

Tratamiento de la micosis fungoides y el síndrome de Sèzary

Recomendaciones generales

1. La modalidad terapéutica varía según el estadio clínico. Los estadios iniciales sólo requieren tratamientos locales. Las terapias sistémicas se utilizan en pacientes que no responden a la terapia local o que están en estadios avanzados.
2. El objetivo es alcanzar y mantener la remisión, reducir la morbilidad y prevenir la progresión de la enfermedad.
3. No hay estudios que demuestren mayor supervivencia asociada a un tratamiento en particular.
4. La enfermedad tiene una naturaleza crónica, insidiosa y las recaídas son frecuentes¹⁸⁻²⁵.

Máculas y placas, estadios IA, IB Y IIA

Recomendaciones de primera línea

Política expectante: se usa para los estadios iniciales (IA) y con un seguimiento muy estricto. El paciente debe ser evaluado por el dermatólogo cada 3 a 6 meses^{18,25}.

Quimioterapia sistémica: no se recomienda como tratamiento de primera línea; no mejora el pronóstico en pacientes en estadios tempranos¹⁸⁻²⁵.

Terapias directas sobre la piel

Fotoquimioterapia PUVA. Es la administración del fotosensibilizador, psoraleno, más luz ultravioleta A (longitud de onda de 320 y 400 nm). Esta terapia puede generar remisiones por largos periodos. El efecto secundario más común se relaciona con la ingestión del psoraleno (metoxaleno, tabletas de 10 mg); el 10% de los pacientes refiere náuseas. Otro efecto adverso frecuente es la aparición de prurito en 10% de los pacientes que reciben PUVA²⁶.

Con la terapia PUVA se consiguen respuestas completas en 74% a 90% de los casos según diferentes series, con respuestas globales de 95% y periodos extensos libres de enfermedad (43 a 53 semanas). En nuestro medio se recomienda el cumplimiento de, mínimo, 58 sesiones de PUVA, en pacientes que logran la mejoría clínica e histológica de las lesiones.

Aunque existe controversia, la recomendación actual apunta a evitar el tratamiento de mantenimiento pues, al parecer, no previene las recaídas y aumentaría el riesgo de carcinoma espinocelular. Los estudios realizados por la Universidad CES de Medellín sugieren que el tratamiento de mantenimiento no evita las recaídas futuras²⁶.

Se ha reportado que la terapia PUVA mejora los porcentajes de respuesta cuando se combina con interferón alfa 2b o retinoides, como el acitretín²⁷⁻²⁹. La terapia PUVA también se ha usado como mantenimiento posterior a la terapia de irradiación de electrones del total de la piel. Cuando las placas son gruesas, escasas y localizadas, se recomienda la radioterapia localizada³⁰.

Fototerapia UVB. Está disponible la UVB total (longitudes entre 290 y 320 nm) y la UVB de banda estrecha (311 a 313 nm). Existen reportes de control exitoso de la enfermedad pero, en general, debería ser usada especialmente en lesiones de tipo parche y en niños, y no en pacientes con placas, puesto que la UVB sólo alcanza las capas superficiales de la piel²⁹.

Recientemente, la utilización de UVB de banda estrecha ha demostrado ser efectiva, aunque la duración de la remisión a largo plazo puede ser inferior. Las ventajas de la fototerapia UVB sobre la terapia PUVA son su mayor disponibilidad para su uso domiciliario (en algunos países) y que la toxicidad oftalmológica puede ser menor. Las desventajas son las menores tasas de respuesta y la poca efectividad en las lesiones de tipo tumoral³⁰⁻³².

Corticosteroides tópicos. Se recomienda el uso de esteroides muy potentes o de clase 1 (dipropionato de betametasona en crema al 0,05%, propionato de clobetasol en crema al 0,05%), sólo para el estadio en parche, por 2 a 3 meses, y continuar con la aplicación por un mes más, luego de la desaparición de las lesiones. Se reporta una respuesta global mayor de 80%, y completa para las formas T1 de 63% y de 25% para las formas T2³³.

Radioterapia localizada. Se utiliza ortovoltaje, es decir, voltaje entre 100 y 350 kV para tratar individualmente placas o tumores. En la literatura se reporta su uso en dosis total de 30,6 Gy, fraccionada en 1,8 a 2,0 Gy cada día, con desaparición completa de las lesiones entre 4 y 8 semanas luego del tratamiento. Las dosis menores de 30 Gy se relacionan con mayores recaídas³³.

Radiación corporal total con haz de electrones. Es la aplicación de 31 a 36 Gy de haces de alta energía (4 a 6 MeV), en tres tratamientos como máximo. Entre los efectos secundarios más importantes se describe que todos los pacientes presentan alopecia total (no cicatricial), estasis ungular y, raramente, pérdida de las uñas, eritema y descamación en la piel; el 50% de los pacientes experimenta edema en manos y pies. Se describe infertilidad en los hombres, por lo que se recomienda preservar semen en un banco de muestras si el paciente lo requiere. Debido a la gran frecuencia de quemaduras y efectos adversos relacionados con su uso, se requiere un equipo de radioterapeutas expertos en el manejo de este tratamiento en el linfoma cutáneo de células T³³.

Mostaza nitrogenada tópica. Viene en formulación acuosa o pomada al 0,01% o 0,02%. No se encuentra disponible para tratamiento en Colombia. Hasta 67% de los pacientes presenta reacciones de contacto, especialmente con la forma acuosa que, por ser inestable, se debe usar inmediatamente³⁴.

En la enfermedad localizada se recomienda que la mostaza nitrogenada tópica se aplique cada noche en toda la piel, excepto en la cara y los genitales. Después de la aplicación del producto, se debe evitar el contacto con niños y mujeres embarazadas, hasta que no se limpie. La respuesta clínica puede tomar, aproximadamente, seis meses^{35,36}.

Carmustina tópica. Se usa en aplicaciones de una solución de 10 mg de carmustina en 60 ml de alcohol al 95% o en pomada al 20% o 40%. No se encuentra disponible para tratamiento en Colombia. El principal efecto secundario es la supresión de la médula ósea (10% a 30%), por lo que se recomienda realizar controles de hemograma hasta seis semanas después de haber terminado el tratamiento. Otros efectos secundarios menos frecuentes son la toxicidad gastrointestinal y la renal²⁰.

Recomendaciones de segunda línea

Terapias sistémicas

Bexaroteno. El retinoide es capaz de unirse al receptor RXR (*retinoid X receptor*), y modula vías relacionadas con la proliferación, la diferenciación celular y la apoptosis.

Se presenta en tabletas para administración oral a una dosis diaria de 300 mg/m² por tiempo indefinido en los pacientes que responden. Está indicado en los pacientes

que no responden al tratamiento convencional. Se recomienda seguimiento con pruebas de función hepática y tiroidea, y perfil lipídico, puesto que sus principales efectos secundarios son cambios en la función hepática, hipercolesterolemia mixta e hipotiroidismo.

Su presentación en gel, aprobada en Estados Unidos para el tratamiento de las lesiones de micosis fungoides en los estadios iniciales, se utiliza sobre la piel afectada con un margen de aplicación sobre la piel sana circundante de 1 a 2 cm, comenzando la primera semana un día de por medio; la segunda semana, una vez por día, y luego puede aumentarse paulatinamente hasta una aplicación máxima de 4 veces por día según la tolerancia. Puede producir dermatitis de contacto hasta en 70% de casos, debiendo reducirse la dosis o complementar con corticoides tópicos^{25,37}.

IFN α 2 alfa y 2 β beta. Se usa en un esquema de 3 a 9 millones de unidades tres veces por semana; se puede utilizar por vía subcutánea, intramuscular o intralesional. La regresión global es de 50% a 75% y la remisión completa es de 25%. En general, se considera una terapia de poca toxicidad a largo plazo. No se ha establecido la duración óptima del tratamiento. El tratamiento de mantenimiento probablemente disminuya las recaídas y prolongue la remisión. Los efectos secundarios reportados son: fatiga, anorexia y síntomas similares a los de la influenza, elevación moderada de las transaminasas, reducción del conteo de leucocitos e inducción de anticuerpos neutralizadores³⁸.

IFN α más retinoides (ácido retinoico 13 cis, acitretín). La respuesta fue similar a la observada en los pacientes tratados con monoterapia con IFN α ²⁵.

Inhibidores de la histona deacetilasa. El vorinostat (ácido suberoilanolida hidroxámico) es un agente oral derivado del ácido hidroxámico, que inhibe las histonas deacetilasas de clase I (nucleares) y de clase II (nucleares y citoplasmáticas), las cuales, entre otras funciones, producen una regulación negativa de la apoptosis por el receptor nuclear Nurr 77. Estos medicamentos inducen la expresión de proteínas responsables de la detención del crecimiento celular y la apoptosis (P21 WAF1)³⁹.

Además, los inhibidores de la histona deacetilasa han demostrado tener efectos anticancerígenos por medio de su tropismo por vasos sanguíneos del tumor, impidiendo la propagación de la angiogénesis⁴⁰⁻⁴².

El vorinostat fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA), para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T resistente al tratamiento y para sus recaídas. En los estudios de fase 2 se reporta mejoría en 24% de los pacientes tratados y reducción del prurito en 58%. En estudios posteriores, se observó una respuesta en 30% de los pacientes en estadio IIB o mayores⁴²⁻⁴⁵.

En general, es bien tolerado, su administración es oral,

con las comidas, en una dosis diaria de 400 mg por 5 a 7 días a la semana. En caso de intolerancia, se recomienda disminuir la dosis a 300 mg diarios. Debe individualizarse la dosis para obtener el mejor beneficio clínico y los menores efectos adversos⁴².

Los efectos secundarios más comunes son: fatiga, letargia, trombocitopenia leve a moderada, leucocitosis, elevación de la creatinina, hiperglucemia, alteraciones del gusto y, además, otras alteraciones gastrointestinales como diarrea. Aún no se dispone de estudios controlados que lo comparen con otros tratamientos. Los efectos secundarios serios incluyen tromboembolia pulmonar hasta en 5% de los pacientes tratados²⁵.

Otros inhibidores de la histona deacetilasa en desarrollo, como el romidedpsin (depsipeptide), el panobinostat y el belinostat, han demostrado respuestas en micosis fungoides y síndrome de Sèzary, pero no se encuentran aprobados para su uso. El vorinostat está disponible en Colombia.⁴⁶⁻⁴⁸

Denileukin diftitox. A una dosis de 18 μ g/kg diarios, estudio de fase III, podría ser útil en los pacientes resistentes al tratamiento. Como efectos secundarios se han reportado hipotensión, edema, hipoalbuminemia, síntomas como los de la influenza, vómito y anorexia⁴⁹.

Dosis bajas de metotrexate. Los estudios sobre su utilidad en la micosis fungoides son limitados. En reportes que utilizan esquemas de 25 a 75 mg por semana por 15 meses, 12% de los pacientes tuvieron mejoría completa, 22% mejoría parcial y 9% fallas en el tratamiento por efectos adversos^{49,50}.

Terapias sistémicas combinadas con terapias directas sobre la piel

IFN α más PUVA. En dosis de 9 a 12 millones de unidades más 3 J/cm² es efectiva, aunque su superioridad sobre la PUVA sola no ha sido suficientemente documentada²³⁻²⁷.

Retinoides (acitretín) más PUVA. Se ha demostrado una eficacia menor comparada con la terapia combinada IFN α más PUVA²³.

Bexaroteno más PUVA. Faltan hallazgos que demuestren la superioridad de esta combinación frente al uso de sólo el tratamiento con PUVA²³⁻²⁷.

Tumores cutáneos: estadio IIB

Primera línea

PUVA + IFN α . Los estudios han reportado respuesta en 77% de los pacientes, incluyendo una respuesta completa en 33%^{27,28}.

Radiación corporal total con haz de electrones. En la radiación corporal total con haz de electrones se

utiliza una dosis de 30 a 36 Gy fraccionada a lo largo de 9 a 10 semanas. Es muy mal tolerada en el tratamiento de la eritrodermia. Se reporta una respuesta completa mayor de 90% para los estadios I y II, y de 36% en el estadio IIB.

Radioterapia localizada. La radioterapia localizada se asocia a otras modalidades terapéuticas, para las lesiones persistentes. Se utiliza como tratamiento de los tumores, como terapia de primera o segunda línea para los estadios T2 o T3, y, ocasionalmente, T4, y en pacientes que no respondan a los tratamientos tópicos. La dosis total es de 20 a 30 Gy^{33,51}.

Segunda línea

Bexaroteno. Los estudios de fase II/III de 41 pacientes tratados con una dosis de 300 mg/m² diarios, demostraron una respuesta global en 57% de los pacientes²⁵.

Denileukin diftitox. Se utilizan dosis de 9 a 18 µg/kg diarios; un estudio de fase III describió mejoría clínica en 19 pacientes en estadio IIB²⁵.

Vorinostat. Se administra en dosis de 400 mg diarios con las comidas. Si se presenta intolerancia, hay que bajarla a 300 mg diarios, 5 días a la semana²⁵.

Quimioterapia. Se utiliza la monoterapia o terapias combinadas (pentostatina, 2 clorodeoxiadenosina, doxorubicina liposómica). Un total de 331 pacientes han sido tratados, y se han obtenido respuestas parciales o completas en 81%, y con respuestas entre las 5 y 40 semanas, aunque muchos de los estudios se han realizado con pocos pacientes²⁵.

Eritrodermia, estadio III

El estadio III corresponde a la presencia de eritema confluyente que afecta una superficie de 80% o más de la superficie corporal total (T4, del sistema de clasificación TNMB), con afectación ganglionar o sin ella y sin metástasis. La micosis fungoides eritrodérmica debe ser diferenciada del verdadero síndrome de Sèzary.

Primera línea de tratamiento

- PUVA más INFα
- IFNα
- Metotrexato. La dosis inicial es de 20 a 30 mg por semana y se aumenta hasta 60 a 70 mg por semana⁴⁹⁻⁵⁰.
- Radiación corporal total con haz de electrones y radiación superficial³⁰
- Mostaza nitrogenada
- Fotoféresis extracorpórea
- PUVA más acitretín o bexaroteno^{22,52}

Segunda línea

- Bexaroteno.
- Vorinostat.
- Denileukin diftitox.²⁵
- Quimioterapia. Se usan diferentes protocolos de tratamiento: ciclofosfamida, vincristina y prednisolona (CVP) o idarubicin, etopósido, ciclofosfamida, vincristina, y prednisolona (VICOP-B)^{22,52}.

Metástasis ganglionares y viscerales, estadios IV A-IVB, tratamiento paliativo

- Quimioterapia^{25,53}
- Radiación corporal total con haz de electrones y radiación superficial³³
- Bexaroteno³³⁻³⁷
- Denileukin diftitox²⁵
- IFNα⁴⁸
- Alemtuzumab, anti-CD52. El mecanismo de acción es la lisis mediada por el complemento al unirse al CD52. Se usa en dosis de 30 mg/m² tres veces por semana durante 12 semanas. La respuesta global es de 38%. Se reportan citopenia (12% a 25%), cardiotoxicidad, y reactivación de infecciones virales como herpes y citomegalovirus (20%)⁴⁸.
- Bajas dosis de metotrexate⁴⁹⁻⁵⁰

Síndrome de Sèzary

Se caracteriza clínicamente por eritrodermia pruriginosa, linfadenopatía generalizada y presencia de linfocitos malignos circulantes con un conteo absoluto de células de Sèzary de 1.000/µl o mayor. Corresponde a un estadio IV, pero con consideraciones terapéuticas particulares.

Primera línea

Fotoféresis extracorpórea. Esta terapia de inmunointervención se basa en la manipulación ex vivo de leucocitos con psoraleno fotoactivado con UVA. Por un acceso venoso periférico, se realiza flebotomía y separación de los leucocitos por centrifugación. En el interior de la máquina de fotoféresis, los leucocitos pasan por una fotocelda y posteriormente son nuevamente infundidos al paciente. Generalmente, se realiza por dos días sucesivos cada cuatro semanas; se mantienen hasta por seis meses luego de la respuesta clínica. No está disponible en Colombia³⁷.

Segunda línea

- Bexaroteno.
- Quimioterapia. Se usan: etopósido, vincristina,

doxorrubicina, bolos de ciclofosfamida y prednisona (EPOCH), o idarubicin, etopósido, ciclofosfamida, vincristina, y prednisona (VICOP-B).

- Alemtuzumab. Se administra en dosis intravenosa de 30 mg tres veces por semana, durante 12 semanas o hasta alcanzar una respuesta clínica.
- Metotrexate. Se debe iniciar con 20 a 30 mg por semana y se aumenta hasta 60 a 70 mg por semana³⁷.

Recomendaciones adicionales

Talpur *et al.* recomiendan dar tratamiento a los pacientes colonizados por *S. aureus*, mantener el pH ácido de la piel para que limite el crecimiento de estas bacterias, y vigilar la recolonización en pacientes con crisis de eritrodermia y la contaminación de catéteres en los críticamente enfermos. Estas medidas adicionales previenen muertes, disminuyen morbilidad y prolongan la supervivencia¹².

Se debe evitar el uso de inhibidores del TNF α para otras indicaciones en individuos con linfoma cutáneo de células T o aquellos con lesiones sospechosas que no hayan sido demostradas por histopatología⁵⁴. Debido a un mayor riesgo de segundas neoplasias, tanto de melanoma como del tipo no melanoma, se recomienda un examen físico cuidadoso y seguimiento de las lesiones melanocíticas que así lo ameriten. Se deben vigilar las segundas neoplasias, especialmente adenocarcinoma de mama y de colon¹³.

Seguimiento

Estadios IA, IB y IIA (máculas y placas)

En estos casos, el seguimiento debe hacerse cada cuatro meses los dos primeros años, cada seis meses los tres años siguientes y cada año desde el quinto año^{53, 55, 56}.

Estadios IIB, III, IVA y IVB

En estos casos, el seguimiento debe hacerse cada tres meses los dos primeros años, cada cuatro meses los tres años siguientes y cada seis meses desde el quinto año^{53, 55, 56}.

La práctica de exámenes de laboratorio depende de la condición clínica del paciente^{53, 55, 56}.

Agradecimientos

A Colciencias, código 111540820527; al Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética (GICIG), Sección de Dermatología y Laboratorio de Dermatopatología de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; a la Sede de Investigación Universitaria (SIU); al Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia, al Grupo de Apoyo Linfoma Piel.

Referencias

1. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, *et al.* EORTC consensus recommendations for treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer*. 2006;42:1014-30.
2. Criscione V, Weinstock M. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol*. 2007;143: 854-9.
3. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med*. 2004;350:1978-88.
4. Morales MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, *et al.* Viral infection, atopy, and mycosis fungoides: A European multicentre case-control study. *Eur J Cancer*. 2003;39: 511-6.
5. Lessin SR, Vowels VR, Rook AH. Retroviruses and cutaneous T cell lymphoma. *Dermatol Clin*. 1994;12: 243-53.
6. Ghosh K. CMV seropositivity and mycosis fungoides—the Indian perspectives. *Blood*. 2003;102:2706-7.
7. Herne KI, Talpur R, Breuer-Mc, Champlin R, Duvic M. Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2003;101:2132-6.
8. Hodak E, Klei T, Gabay B, Ben-Amitai D, Bergman R, Gdalevich M, *et al.* Familial mycosis fungoides: report of 6 kindred and a study of the HLA system. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:393-402.
9. Morales-Suarez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, *et al.* Occupational exposures and mycosis fungoides. A European multicentre case-control study (Europe). *Cancer Causes Control*. 2005;16:1253-9.
10. Morales-Suarez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, *et al.* Are alcohol intake and smoking associated with mycosis fungoides? A European Multicenter Case-Control Study. *Eur J Cancer*. 2001;37:392-7.
11. Morales-Suarez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, *et al.* Occupational risk factors for mycosis fungoides: A European Multicenter Case-Control Study. *J Occup Environ Med*. 2004;46:205-11.
12. Talpur R, Basset R, Duvic M. Prevalence and treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with mycosis fungoides. *Br J Dermatol*. 2008;159:105-12.
13. Evans AV, Scarisbrick JJ, Child FJ, Fraser-Andrews EA, Spittle M, Russell Jones R, *et al.* Cutaneous malignant melanoma in association with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:701-5.
14. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, Newton S, Showe LC, Benoit BM, *et al.* Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest*. 2005;115:798-812.
15. Girardi M, Heald PW, Wilson LD, Lynn D. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med*. 2004; 350:1978-88.
16. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow S, *et al.* WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-85.

17. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Burg G, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood*. 1997;90:354-71.
18. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeflner AC, Stevens S, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:1053-63.
19. Oshory S, Apisarnthanorav N, Guillian A, Cooper K, Meyerson H. Usefulness of flow cytometry in the diagnosis of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:454-62.
20. Valle L, Laffargue J, Ramón F, Suárez M, Rueda M, Gallego S, et al. Linfomas cutáneos primarios. *Revista de la Asociación Médica Argentina*. 2008;121:28-38.
21. Vidulich KA, Talpur R, Bassett RL, Duvic M. Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Dermatol*. 2009;48:243-52.
22. Perry ZH, Palivatkel M, Yanculewitch N, Koren L, Rosenberg N. Burns—risk factors and treatment. *Harefuah*. 2009 Jun;148(6):375-80, 412, 411.
23. Rupoli S, Barulli S, Guiducci B, Offidani M, Mozzicafreddo G, Simonacci M, et al. Low dose interferon-alpha2b combined with PUVA is an effective treatment of early stage mycosis fungoides: results of a multicenter study. *Cutaneous- T Cell Lymphoma Multicenter Study Group. Haematologica*. 1999;84:809-13.
24. González A. Valoración clínica general del síndrome adenopático. *Quirón*. 2007;15:15-20.
25. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary Syndrome. *Blood*. 2009;114:4337-53.
26. Gaitán MF, Díaz SC, Sánchez MA, Zuluaga A, Jiménez SB, Torres Y, et al. ¿Es necesaria la terapia de mantenimiento con PUVA en pacientes con micosis fungoide en estadios tempranos? Evaluación de una guía de manejo. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2009;17:67-75.
27. Stadler R, Otte HG, Luger T, Henz BM, Kühl P, Zwingers T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon-2a plus acitretin versus interferon-2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood*. 1998;92:3578-81.
28. Thomsen K, Hammar H, Molin L, Volden G. Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage: a report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta Derm Venereol*. 1989;69:536-8.
29. Quiros PA, Jones GW, Kacinski BM, Heald P, Edelson R, Braverman I, et al. Total skin electron beam therapy followed by adjuvant psoralen/ultraviolet-A light in the management of patients with T1 and T2 cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38:1027-35.
30. Hofer A, Cerroni L, Kerl H, Wolf P. Narrowband (311-nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. 1999;135:1377-80.
31. Parker S, Bradley B. Treatment of cutaneous t-cell lymphoma/mycosis fungoides: topical mechlorethamine/nitrogen Mustard. *Dermatol Nurs*. 2006;18:566-75.
32. Gathers RC, Scherschun L, Malick F, Fivenson DP, Lim HW. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:191-7.
33. Funk A, Hersley F, Krempien R, Neuhof D, van Kampen M, Treiber M, et al. Palliative total skin electron beam therapy (TSEBT) for advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Eur J Dermatol*. 2008;18:308-12.
34. Vonderheid E, Tan E, Kantor A, Shrager L, Micaily B, van Scott E. Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20:416-28.
35. Berthelot C, Rivera A, Duvic M. Skin directed therapy for mycosis fungoides: a review. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:655-66.
36. Hoppe RT, Fuks Z, Bagshaw MA. The rationale for curative radiotherapy in mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1977;2:843-51.
37. Tsiringatis P, Pappa V, Papageorgiou S, Kaoasunali V, Gianapoulou V, Girkus K, et al. Extracorporeal photopheresis in combination with bexaroten in the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol*. 2007;157:1362-402.
38. Duvic M, Talpur R, Ni X, Zhang C, Hazarika P, Kelly C, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood*. 2007;109:31-9.
39. Rook A, Junkins-Hopkins J. Immunomodulatory therapy of cutaneous T-cell lymphoma: A multimodality approach in advanced disease. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:1056-8.
40. Bolden J, Peart M, Johnstone R. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*. 2006; 5:769-84.
41. Kuo P, Carlson K, Christensen I, Girardi M, Heald P. FDG-PET/CT for the evaluation of response to therapy of cutaneous t-cell lymphoma to vorinostat (suberoylanilide hydroxamic Acid, SAHA) in a phase II trial. *Mol Imaging Biol*. 2008; 10: 306-14.
42. Rivera Del Valle N, Gao S, Miller C, Fulbright J, Gonzales C, Sirisawad M, et al. PCI-24781, a novel hydroxamic acid HDAC inhibitor, exerts cytotoxicity and histone alterations via caspase-8 and FADD in leukemia cells. *Int J Cell Biol*. 2010;2010:207420.
43. Mann B, Johnson J, Cohen MH, Justice R, Pazdur R. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Oncologist*. 2007;12:1247-52.
44. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco T, Foss F, Parker S, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:3109-15.
45. Mann BS, Johnson JR, He K, Sridhara R, Abraham S, Boothet B, et al. Vorinostat for treatment of cutaneous manifestations of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2318-22.
46. Prince HM, Bishton MJ, Johnstone RW. Panobinostat (LBH589): a potent pan-deacetylase inhibitor with promising activity against hematologic and solid tumors. *Future Oncol*. 2009;5:601-12.

47. Gimsing P. Belinostat: a new broad acting antineoplastic histone deacetylase inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18:501-8.
 48. Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, Ortoncelli M, Novelli M, Lisa F, *et al*. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sèzary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica*. 2007;92:784-94.
 49. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:873-8.
 50. Tao R, F de Zoeten E, Özkaynak E, Chen C, Wang L, Porrett P, *et al*. Deacetylase inhibition promotes the generation and function of regulatory T cells. *Nat Med*. 2007;13:1299-307.
 51. Pérez-Quintela BV, Suárez JM. Linfomas cutáneos de células T: Revisión de los aspectos histopatológicos más relevantes. *Rev Esp Patol*. 2004;37:181-94.
 52. Aguilar C, Guadarrama R, Luna H, Jiménez E. Micosis fungoide. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía. *Med Int Mex*. 2009;25:317-20.
 53. Arulogun SO, Prince HM, Ng J, Lade S, Ryan G, Blewitt O, *et al*. Long-term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma and large-cell transformation. *Blood*. 2008;112:3082-7.
 54. Chuang G, Wasserman D, Byers H, Demierre M. Hypopigmented T-cell dyscrasia evolving to hypopigmented mycosis fungoides during etanercept therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:S121-2.
 55. Toro JR, Howard L, Stoll Jr, Stomper PC, Oseroff AR. Prognostic factors and evaluation of mycosis fungoides and Sèzary syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:58-67.
 56. Zackheim H, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:418-25.
-