

TRABAJOS ORIGINALES

# Micosis fungoide ampollar y pustulosa

## Bullous and pustular mycosis fungoides

Candela Preti<sup>1</sup>, Andrea González Martínez<sup>2</sup>, Ana Clara Acosta<sup>3</sup>, Roberto Schroh<sup>4</sup> y Daniel Feinsilber<sup>5</sup>

### RESUMEN

La micosis fungoide (MF) es una de las formas más comunes de linfoma cutáneo de células T y puede manifestarse en múltiples aspectos clínicos e histológicos. La presencia de ampollas y pústulas constituye una variedad clínica de aparición infrecuente y solo se han publicado pocos casos.

Se presenta el seguimiento a largo plazo de una paciente con MF

clásica que desarrolló lesiones ampollares y pustulosas, además de una transformación celular CD30 positiva en forma concomitante.

**Palabras clave:** micosis fungoide, ampollas, pústulas, CD30 positivo.

Dermatol. Argent. 2017, 23 (4): 188-192

### ABSTRACT

*Mycosis fungoides (MF) is the most common type of cutaneous T-cell lymphoma, it can manifest in a variety of clinical and histological forms. The presence of blisters and pustules are rare forms of clinical presentation. In fact, only a few cases have been reported until this date. We present a long-term follow-up of a patient with classical*

*MF who developed blister, pustular lesions, in addition to a cellular transformation CD30 positive concomitantly.*

**Key words:** Mycosis fungoides, blisters, pustules, CD30 positive.

Dermatol. Argent. 2017, 23 (4): 188-192

<sup>1</sup> Médica Dermatóloga, Becaria del Servicio de Dermatología, Sector Colagenopatías

<sup>2</sup> Médica Dermatóloga, Becaria del Servicio de Dermatología, Sector Oncología

<sup>3</sup> Médica de Planta, Sector Oncología

<sup>4</sup> Médico de Planta, Jefe del Sector de Dermatopatología

<sup>5</sup> Jefe de la División de Dermatología  
División de Dermatología, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, CABA, Argentina

Contacto del autor: Candela Preti

E-mail: dracandelapreti@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 30/5/2017

Fecha de trabajo aceptado: 29/12/2017

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 73 años, con antecedentes de tabaquismo, diabetes tipo 2 insulino-requiere, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca. En 2008 consultó por la aparición de placas eritematodescamativas, pruriginosas, en la pierna y el hombro izquierdos, que en pocos meses se generalizaron al resto del tegumento, sin adenopatías.

La biopsia confirmó el diagnóstico de MF en placas en estadio IA. Se indicó interferón alfa (INF- $\alpha$ ), en dosis de 15 millones de unidades internacionales (MUI) semanales, con buena respuesta. En 2009, tras la suspensión del tratamiento por cuenta propia, la paciente consultó por una recaída y generalización del cuadro, sin adenopatías. Se realizó una nueva biopsia cutánea, que se informó compatible con reticulosis pagetoide. Se decidió su estadificación mediante una tomografía computarizada (TC) de cuello, tórax, abdomen y pelvis, y una punción aspirativa de médula ósea (PAMO), que fueron normales; se confirmó como estadio IB. Reinició el tratamiento con INF- $\alpha$  15 MUI semanales durante 8 meses, con buena respuesta. Al año siguiente, luego de una nueva suspensión del tratamiento y colocación de cremas con corticosteroides de alta potencia por cuenta propia, sufrió una recaída cutánea más extendida, con palpación de los ganglios cervicales, por lo que se internó para efectuar una reestadificación. La TC solo mostró como dato anómalo los ganglios cervicales patológicos (el mayor de 7 mm), cuya biopsia evidenció una estructura normal. Se realizaron, además, PAMO con inmunohistoquímica (IHQ) y citometría, que fueron negativas. Se estadificó como estadio IIA. Se indicó fototerapia PUVA con un total de 30 sesiones, que debió suspender por sufrir un desprendimiento de retina. Comenzó entonces tratamiento con metotrexato 30 mg/semana (asociado a ácido fólico 5 mg/semana), con mejoría parcial. En 2013 presentó un nuevo brote con placas eritematodescamativas, pruriginosas, generalizadas, con recortes de piel sana, sobre las que se observaban erosiones secundarias al despegamiento de ampollas flácidas (Fotos 1 y 2).

La histología informó MF ampollar con focos de despegamiento subepidérmico y fenómenos regenerativos basales. La IHQ resultó positiva para CD3 y CD8 en escasa cantidad y 35% de células grandes CD30<sup>+</sup>, que se interpretó como transformación en MF CD30<sup>+</sup> (Foto 3 A y B). Se descartaron otras causas de patología ampollar por medio de cultivo bacteriano, PCR para herpesvirus e inmunofluorescencia directa de la piel perilesional, que arrojaron resultados negativos. Se indicó bexaroteno 450 mg/día, con mejoría

parcial de las lesiones. Presentó hipertrigliceridemia e hipotiroidismo como efectos adversos, que se manejaron con rosuvastatina 20 mg/día y levotiroxina 50  $\mu$ g/día, respectivamente. A los 6 meses se reagudizaron las lesiones, esta vez asociadas con pápulo-pústulas pruriginosas.



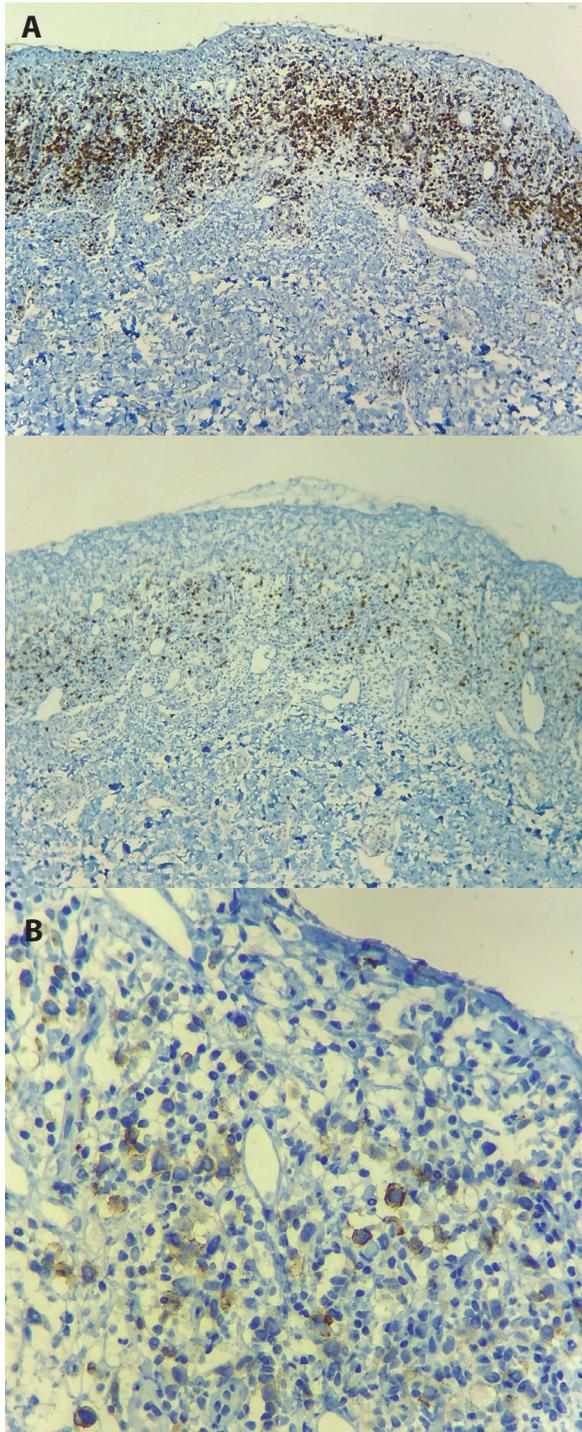
**FOTO 1:** Placas eritematodescamativas generalizadas con recortes de piel sana sobre las que asientan erosiones secundarias a ampollas flácidas.



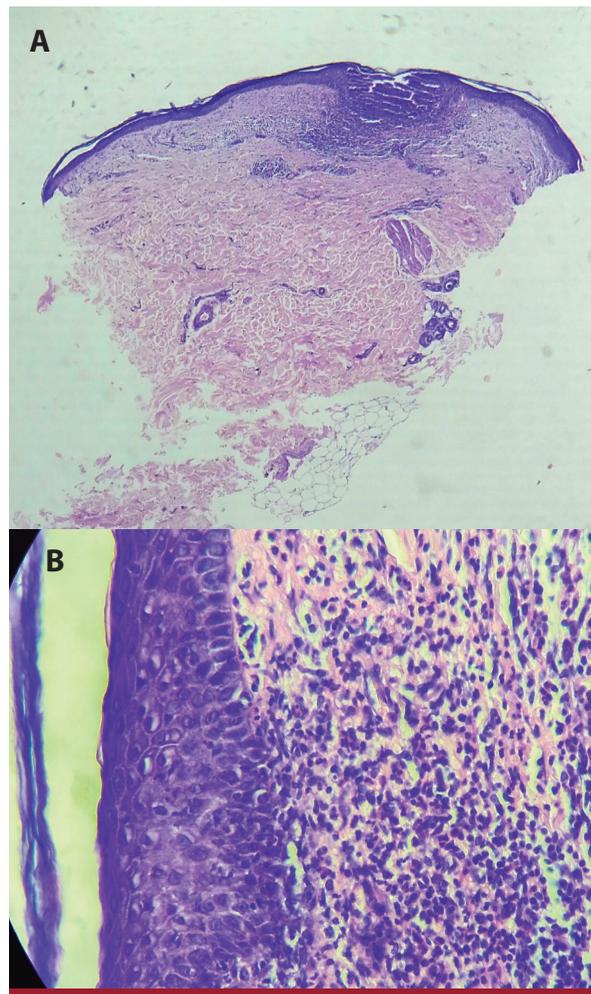
**FOTO 2:** Placas eritematoescamosas secundarias a ampollas flácidas en el muslo.

La biopsia cutánea informó una pústula intraepitelial con infiltrado inflamatorio mixto en la dermis, destacándose la presencia de linfocitos convolutos en relación con su patología de base (Foto 4). Se interpretó como MF pustulosa asociada con transformación CD30<sup>+</sup>. Debido a la mala respuesta a los tratamientos previos, se realizó una interconsulta con el Servicio de

Hematología y se decidió prescribir gemcitabina 1,2 g/m<sup>2</sup> (días 1, +8, +15) ciclos cada 28 días, por tres ciclos. La paciente comenzó con neutropenia, agravada por una infección sistémica por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) y *Klebsiella pneumoniae*. Se suspendió la quimioterapia y se realizó el tratamiento antibiótico correspondiente, con buena respuesta. En 2014, por dificultades económicas para acceder al bexaroteno, realizó tratamiento irregular, con la consiguiente respuesta parcial. Se decidió asociar la irradiación cutánea total con electrones (*total skin electron beam*, TSEB) durante 30 sesiones (dosis 2925 cGy recibida, de 3600 cGy planeada). Se obtuvo entonces una mejoría total de la dermatosis (Foto 5 A y B). En 2015 sufrió una caída desde su propia altura con fractura de cadera y murió pocos meses después por causas no relacionadas con su enfermedad de base.



**FOTO 3:** Inmunohistoquímica de una ampolla. **A)** CD3 y CD8 positivos en escasa cantidad (40X). **B)** Células grandes CD30 positivo (400X).



**FOTO 4 A y B:** Epidermis con aplanamiento de la red de crestas, ortoqueratosis en cista y formación de una pústula intraepitelial. Dermis con ectasia vascular, denso infiltrado inflamatorio y presencia de linfocitos convolutos (HyE 40X y 400X).



**FOTO 5 A y B:** Después de 30 sesiones de radiación cutánea total asociada con bexaroteno. Sin lesiones dermatológicas en actividad. Leve eritema residual y algunas máculas hipopigmentadas e hiperpigmentadas residuales.

## DISCUSIÓN

La MF es la forma más frecuente de presentación de los linfomas cutáneos de células T (LCCT), compromete a pacientes en las edades media y avanzada de la vida, con predominio en los varones (2:1). Clásicamente suele dividirse en tres estadios clínicos: mácula, placa y tumor. Entre las variantes clínicas de mayor frecuencia se encuentran piel laxa granulomatosa, reticulosis pagetoide y foliculotrópica. Cabe destacar que este LCCT presenta otras formas clínicas que, a pesar de ser infrecuentes, pueden combinarse con las lesiones eritematoescamosas clásicas, lo que implica un desafío diagnóstico por su similitud con otras dermatosis (MF hipopigmentada, verrugosa, pustulosa, ampollar, ictiosiforme, purpúrica, etc.). El pronóstico de la enfermedad depende principalmente de la extensión y del tipo de lesión cutánea; de la presencia o la ausencia de compromiso ganglionar, visceral o de la sangre periférica, y de la variación fenotípica que pueda encontrarse. En términos generales, en la MF limitada a la piel la sobrevida es de 80-100% a los 5 años<sup>1-4</sup>. En la paciente del caso analizado, se agregaron a su MF inicial maculosa y papulosa, lesiones ampollares y pustulosas desarrolladas sobre piel antes enferma.

Las ampollas son una rara manifestación de MF. Este tipo de lesión se observa en pacientes mayores de 60 años con igual incidencia en hombres y mujeres<sup>5,6</sup>. Las ampollas pueden aparecer sobre piel sana o enferma. Las zonas preferenciales son el tronco y los miembros, suelen presentarse luego de meses o años del diagnóstico de MF y, en algunos casos, puede observarse un signo de Nikolsky positivo, por lo que se deben descartar las patologías ampollares autoinmunitarias<sup>7</sup>. La paciente reunía lo típico del caso: edad, localización, forma de presentación sobre piel crónicamente enferma.

La histopatología muestra características comunes de MF (epidermotropismo, linfocitos cerebriformes, etc.) asociadas a la presencia de ampollas generalmente subepidérmicas, aunque también pueden ser intraepidérmicas (como en el caso presentado). Se diagnostica si el paciente tiene historia previa de MF o lesiones concomitantes de MF clásica o ampollar<sup>8</sup>. Si hay dudas, es necesario descartar otras causas de enfermedades ampollares, como pénfigo vulgar o pénfigoide ampollar, infección por *Staphylococcus* o herpesvirus, farmacodermias o porfirias. Bowman *et al.* formulan los siguientes criterios: 1) presencia de ampollas o vesículas; 2) histopatología típica de la micosis fungoide (linfocitos atípicos, epidermotropismo, microabscesos de Pautrier) con ampolla intraepidérmica, subcórnea o subepidérmica (más frecuente); 3) inmunofluorescencia negativa para otras enfermedades ampollares; 4) otro tipo de causas de formación de ampollas<sup>7</sup>.

La fisiopatología de la ampolla aún no se ha esclarecido. Se descarta un proceso autoinmune por los estudios de inmunofluorescencia negativos y se infieren mecanismos como la confluencia de microabscesos de Pautrier dentro de las lesiones, que desencadena la formación de ampollas intraepidérmicas o la proliferación de linfocitos neoplásicos que puede derivar en la pérdida de adhesión entre los queratinocitos basales y la lámina basal. También se ha propuesto que la adhesión de los queratinocitos se afecta por la liberación de linfocitoquinas de los linfocitos atípicos<sup>8</sup>.

Con respecto a las formas pustulosas, se han publicado pocos casos. Clínicamente presentan pústulas localizadas en las palmas y las plantas, o generalizadas. Si bien no fue la ubicación de las lesiones en la paciente, las pústulas fueron clínicamente inconfundibles y aparecie-

ron sobre lesiones de MF clásica. Histológicamente se caracteriza por la presencia de espacios intraepidérmicos que contienen una mezcla de linfocitos atípicos, neutrófilos y eosinófilos, en proporciones variables; incluso, las células inflamatorias pueden superar a las neoplásicas. La fisiopatogenia se desconoce; se sugiere un proceso inmunitario en el que IL-8 desempeñaría un papel importante, pero faltan estudios al respecto<sup>9</sup>. Como diagnósticos diferenciales se plantean: psoriasis pustulosa y pustulosis aguda generalizada, entre otras patologías que se diferencian de la MF pustulosa por su epidemiología e histopatología. Algunos casos aislados de MF pustulosa se asociaron con deterioro del estado general, aunque no hay estadísticas significativas que lo confirmen<sup>8,10</sup>.

En lo que concierne al fenotipo de los linfocitos cerebriformes de la MF, por lo general son CD2<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD45RO<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD25<sup>-</sup>, TCRβ<sup>+</sup>, CD30<sup>-</sup>. Esto puede variar a medida que la enfermedad avanza. Entre estos cambios, el hallazgo de una transformación en células grandes CD30<sup>+</sup> cobra importancia porque implica un cambio en el pronóstico del paciente. Para su diagnóstico debe haber una lesión clínica de MF y hallarse células grandes CD30<sup>+</sup> en más del 25%, sin que supere el 75% (difícil determinar la diferencia de una MF asociada con un linfoma primario de células grandes CD30<sup>+</sup>). También cuando las células tienen un tamaño cuatro veces mayor que un linfocito pequeño, o si en la histología forman nódulos microscópicos. La expectativa de vida de los pacientes con transformación CD30<sup>+</sup> desciende a un 44% a los 5 años, sobre todo si la transformación se produce en los primeros 2 años del diagnóstico inicial de MF, lo que no sucedió en el caso analizado<sup>11,12</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Beyer M, Sterry W. Linfomas cutáneos. En: Fitzpatrick TB, Goldsmith LA, Ktaz SI, et al. *Dermatología en Medicina General*. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2014:1745-1766.
- Bosch MP, Valente E, Ruiz Lascano A, Kurpis M. Linfoma cutáneo de células T atípico: lesiones purpúricas, hiperqueratósicas y psoriasiformes en un mismo paciente. *Arch Argent Dermatol* 2006;56:143-146.
- Willemze R, Jaffe E, Burg G, Cerroni L, et al. WHO-EORT classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-3785.
- Consenso Linfomas Primarios Cutáneos – 2007 [en línea] <http://www.sad.org.ar/wp-content/uploads/2016/04/linfoma2009.pdf> [consultado 9 de septiembre de 2017].
- Borrelli K, Torres Z, Flores O. Presentación clínica inusual de micosis fungoides: a propósito de 2 casos. *Dermatol Venez* 1998;36:142-146.
- Kneitz H, Bröcker E, Becker J. Mycosis fungoides bullosa: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2010;4:78.
- Bowman PH, Hogan DJ, Sanusi ID. Mycosis fungoides bullosa: report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:934-939.
- Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinic pathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:397-415.
- Pabsch H, Kunze J, Schaller J. Mycosis fungoides presenting as a pustular eruption. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:908-909.
- Kasugai K, Yanagishita T, Takeo T, Takahashi E, et al. CD8-positive micosis fungoides bullosa. *Eur J Dermatol* 2012;22:563-564.
- Vergier B, de Muret A, Beylot-Berry M, Valliant L, et al. Transformation of micosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French study group of cutaneous lymphomas. *Blood* 2000;95:2212-2218.
- Pisauri AM, Arias M, Abeldaño A. Factores pronósticos en micosis fungoide. *Dermatol Argent* 2015;21:16-31.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-2390.
- Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. *Eur J Cancer* 2017;77: 57-74.
- Navi D, Raiz N, Levin Y, Sullivan N, et al. The Stanford University experience with conventional-dose, total skin electron-beam therapy in the treatment of generalized patch or plaque (T2) and tumor (T3) mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. 2011;147:561-567.
- Marchi E, Alinari L, Tani M, Stefoni V, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer* 2005;104:2437-2441.
- Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2016;91:151-165.