

## MICOSIS FUNGOIDE

*M. Larrotcha Torres y*

*G. Arroyo Guerrero*

La Micosis Fungoide (M. F.) es una afección poco frecuente, de curso evolutivo crónico progresivo, con remisiones y recidivas, localización inicial y principal en la piel y en etapas tardías en diferentes órganos internos, que conduce, más o menos pronto, a la muerte.

Su interés, aparte de los muchos puntos desconocidos que quedan por investigar sobre su etiología, posibilidades de tratamiento, etc. estriba en tratarse de una enfermedad grave, relativamente rara y que por su polimorfismo inicial puede confundirse con las más diversas dermatopatías y hacer el diagnóstico diferencial sumamente difícil y casi imposible en los primeros estadios de la misma. Por estas razones siempre es útil el estudio y publicación de los casos recogidos y actualmente aún más, por estar ensayándose en su tratamiento nuevos procedimientos terapéuticos cuyos resultados son alentadores y

pueden servir de base o guía a posteriores directrices.

\* \* \*

La Historia Clínica del último caso vivido por nosotros es la siguiente:

J. M. N., de 69 años, viuda, natural de Linares (Jaén).

Antecedentes familiares: Padre cardíaco; madre, ignora causa.—Hermanos 2, sanos.—Marido, tifus exantemático.—Hijos, no.—Abortos, no.

Antecedentes personales: Enfermedades de la infancia, sarampión, escarlatina, catarros frecuentes.—Menarquia 12 años.—Menopausia a los 40 años.

Enfermedad actual: Hace 5 años comienzo de lesiones eritemato-es-camosas en genitales, miembros y tronco con intenso prurito. Fue asistida en Linares y Málaga en diferentes Centros, en los que reali-

zaron análisis y varios tratamientos con los que sólo se consiguió mejoría sintomática, persistiendo el estado con diversas alternativas hasta hace un mes que aparecieron lesiones muy generalizadas.

Exploración clínica: El 21-12-61 es vista por nosotros por primera vez, apreciando una enferma con mediano estado de nutrición.

Organo cutáneo: Lesiones generalizadas a casi toda la superficie cutánea, en muchas zonas confluentes, eritemato-escamosas, descamativas, infiltradas, con un gran polimorfismo y prurito intensísimo. El vello es muy escaso, desaparecido en muchas zonas, y el cabello escaso y débil. Se aprecian múltiples señales de rascado.

Mucosas: Bien coloreadas.

Aparato circulatorio: Signos de estasis yugular. Tonos cardíacos normales con algunas salvas de extrasístoles. T. A. 17/9.

Aparato respiratorio: Respiración ligeramente solante en base derecha. Radiografía de tórax, normal.

Abdomen: Hernia umbilical tamaño huevo de gallina. La palpación de hígado y bazo es difícil por el grado de infiltración de las lesiones cutáneas, aunque no se percuten.

Locomotor: Signo de Lasague positivo bilateral, con ángulo menor en el lado derecho. Ambas caderas también son dolorosas a la ex-

ploración, como también las rodillas a la flexión que es casi imposible.

Los análisis realizados a su ingreso revelaron: Sangre: Hematíes, 4.280.000; Hemoglobina, 82%; Valor globular, 0,98; Leucocitos, 14.800; eosinófilos, 3; cayados, 2; segmentados, 65; linfocitos, 27; monocitos, 3. Índice de Katz, 12,5.

Proteínas totales, 6,25 gm.%. Albumina, 2,40 gm. % (38,40). Globulinas alfa, 1, 0,10 (1,60); alfa 2, 1,15 (18,35); beta, 1,20 (19,20); gamma, 1,40 (22,45). Cociente albúmina/globulina, 0,62.

Sodio, 290 mg.%; Potasio, 0,62.

Bilirrubinemia, 1,5 mg.%.

Pruebas de función hepática: MacLagan, 4,6 unidades; Kunkel, 7,4 unidades; Hanger, negativa.

Orina: Elementos anormales y Sedimento, no muestran nada patológico.

Diagnóstico Clínico: Micosis fungoide ?—El tiempo de evolución del proceso, las características de las lesiones, los síntomas subjetivos, nos hacen inclinarnos hacia esta posibilidad, sin descartar el que pueda tratarse también de un eczema generalizado, una eritrodermia, etc., que habría que considerar entre otros posibles diagnósticos diferenciales.

Biopsia: El estudio histológico sólo reveló una dermatitis inespecífica.

Tratamiento: Ante el resultado

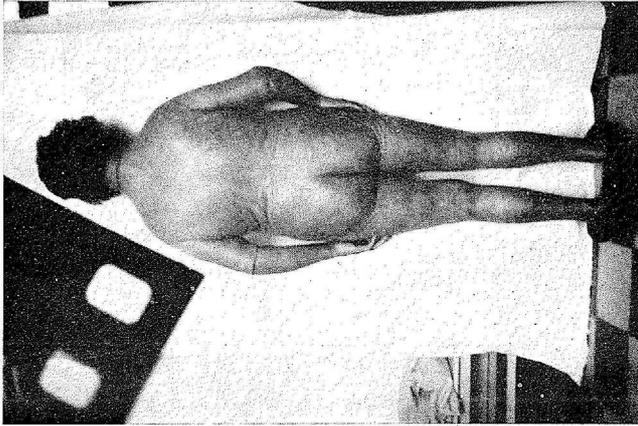


Fig. 1.<sup>a</sup>—Observación J. M. N. (Micosis fungoide).

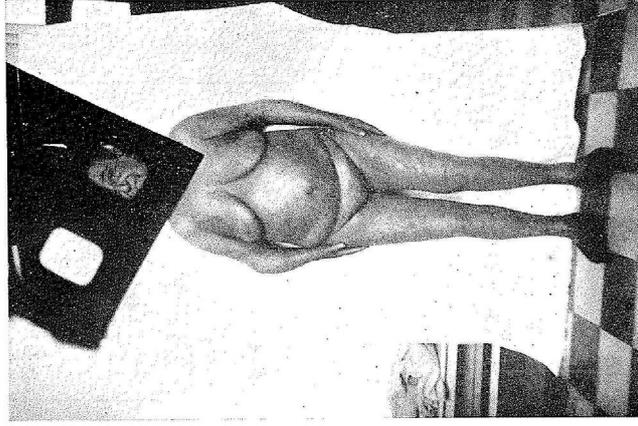


Fig. 2.<sup>a</sup>—Observación J. M. N. (Micosis fungoide).





Fig. 3.<sup>a</sup>—Observación J. M. N. (Micosis fungoide)  
Lectura en el texto

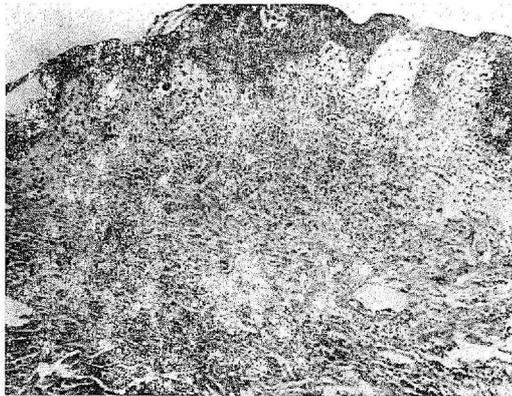


Fig. 4.<sup>a</sup>—Observación J. M. N. (Micosis fungoide)  
Véase texto.



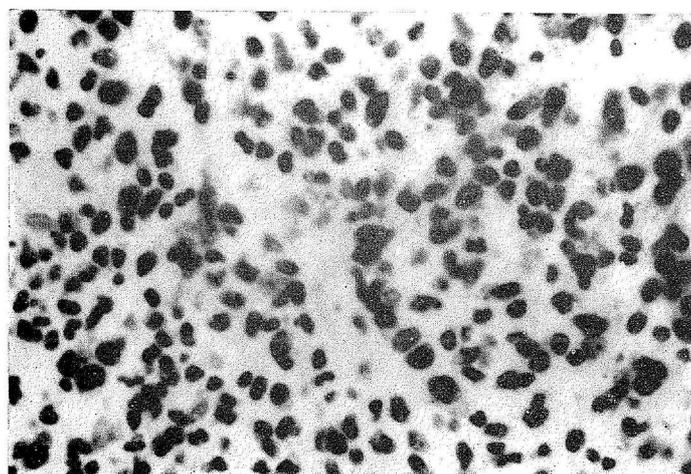


Fig. 5.<sup>a</sup>—Observación J. M. N. (Micosis fungoide)



de la biopsia se instituyó un tratamiento con antihistamínicos, calcio, vitaminas y curas locales con pomadas de hidrocortisona alternando con reductores suaves.

Curso evolutivo: Tres meses más tarde vemos de nuevo a la enferma sin apreciar variación sobre su estado anterior. Únicamente nos dice que el prurito estaba disminuido. Repetimos una segunda biopsia cuyo estudio tampoco aclaró la situación. Como subjetivamente estaba mejorada, repetimos el mismo tratamiento cambiando de específicos.

Transcurrido mucho tiempo, 5-10-63, se presenta de nuevo con el mismo tipo de lesiones, pero más concretas, más infiltradas y en algunas zonas con franco relieve. Nos refiere que durante el tiempo transcurrido desde su visita anterior ha tenido fases de regresión y recidiva más o menos intensas hasta hace unos dos meses y medio que el cuadro fue acentuándose hasta llegar al estado actual. El estado general y la exploración clínica y los datos complementarios de laboratorio realizados ni difieren fundamentalmente de los consignados inicialmente. Repetimos una tercera biopsia tomada de una de las lesiones con más morfología y su estudio demuestra: "Epidermis acantósica con discretas zonas hiper y paraqueratósicas. Discreta exocitosis con mínima exoserosis. En dermis superficial y a modo de banda

existe un infiltrado celular compuesto por elementos de aspecto reticular, abundantes linfocitos, algún polimorfonuclear neutrófilo y abundantes eosinófilos. Entre las células descritas existen también fibroblastos que dan lugar a una fibrosis del dermis. En porciones más profundas del dermis existen acúmulos celulares iguales a los descritos. No se han encontrado microabscesos de Pautrier. Existen sin embargo células inmaduras mononucleadas que pueden considerarse como células micósicas. Asimismo se han descubierto algunas células en mitosis. Si bien desde el punto de vista histológico no puede descartarse una linfogranulomatosis, los datos clínicos suministrados confirman los hallazgos histológicos en el sentido de Micosis fungoide". (Dr. Contreras Rubio, 21-10-63). Posteriormente se realizó otra biopsia que fue aún más demostrativa. (Fig. 3, 4 y 5).

Se inició un tratamiento con ciclofosfamida a razón de 200 mgrs. por día y bajo riguroso control hemático. Hacia el décimo día el prurito mejoró mucho y las lesiones empezaron a regresar, desapareciendo las infiltraciones. El catorce día de tratamiento apareció un estado nauseosos y suprimidos la medicación diaria para pasar a administrarla dos veces en semana. La mejoría persistió, sin regresión total del cuadro clínico, durante el mes y medio que se mantuvo la

aportación y la tolerancia a estas dosis bisemanales fue buena. Suprimida la medicación, fue observada periódicamente cada mes y durante cinco meses su estado general fue bueno y las lesiones cutáneas eran muy ligeras y sin apenas prurito. Transcurrido dicho tiempo, volvieron a aparecer nuevas lesiones infiltradas que poco a poco se fueron extendiendo y la sintomatología subjetiva de picor se hizo muy intensa. Instauramos de nuevo tratamiento con ciclofosfamida a las mismas dosis, pero desde los primeros días hubo una mala tolerancia al mismo con estado nauseoso y fue suprimido al sexto día. Ante esta situación, decidimos el tratamiento radioterápico que fue practicado por el Dr. Arroyo Guerrero de la siguiente forma: Cuello, tronco y extremidades divididos en 23 campos diferentes, aislados por marcos plomados. Tensión 100 Kv. Distancia foco piel 50 ctms. Sobre cada campo una sola sesión de 300 r. piel. Tratamiento con ritmo bisemanal. Al mes de haber sido irradiados los primeros campos se apreciaba en ellos una regresión notable de las lesiones cutáneas que le hacían diferenciarse de las vecinas como parcelas cuadrículadas no afectadas. Al mes y medio de haber terminado la irradiación total, las lesiones estaban totalmente regresadas, con apariencia de piel normal, y no existía prurito de ninguna zona. Durante ese tiempo, des-

pués de la radioterapia, hizo aplicaciones diarias de una pomada con hidrocortisona. Los controles de rutina en sangre y orina fueron normales.

Diez meses más tarde la vemos de nuevo con pequeño brote de lesiones muy discretas y ligero prurito. Durante ese tiempo ha sufrido una fractura de cuello de fémur derecho de tres costillas y luxación escapulo-humeral izquierda por un traumatismo muy aparatoso que fueron atendidas y resueltas por el Dr. Comas. Iniciamos un tratamiento con Acetato de Dexametasona de 0'8 mgrs., tres tabletas por día, durante cinco días para ir descendiendo de medio en medio comprimido cada cinco días. Al mes no existen prácticamente lesiones ni prurito. Suorimos la medicación, administrando A. C. T. H. durante cuatro días en dosis de 40, 30, 20 y 10 U. I. Pasados dos meses y medio aparece una ligera recidiva, que tratamos de la misma forma y al disminuir la dosis a media tableta reaparecen algunas lesiones y prurito que nos obligan a elevar la dosis a una tableta diaria. Desde hace cuatro meses mantiene dicha dosis con la que se ve libre de manifestaciones clínicas; alguna vez la ha disminuido o suprimido voluntariamente o por olvido y días después ha tenido neoneñas manifestaciones y prurito, cediendo con la mencionada dosis mínima que parece ser la que pudiéramos consi-

derar como umbral. En este último control nos ha consultado también por un zóster intercostal izquierdo que evolucionó bien y con pequeñas molestias. Los análisis en sangre y orina se mantenían dentro de la normalidad.

En resumen, podemos decir: Se trata de una M. F. forma clínica clásica o común de ALIBERT-BAZIN en estadios evolutivos de períodos premicótico e infiltrativo, que ha sido tratada con ciclofosfamida favorablemente hasta que hubo que suprimirla por intolerancia. Posteriormente fue tratada con radioterapia, que hizo regresar el cuadro totalmente durante un período prolongado de tiempo y que después ha tenido pequeños brotes que se han controlado con Acetato de Dexametasona, que en dosis mínimas de mantenimiento la libera de manifestaciones clínicas.

#### COMENTARIOS

*Definición y conceptos:* La M. F. es una enfermedad de origen desconocido que afecta principalmente a la piel y en etapas tardías, eventualmente, a diferentes órganos internos, siguiendo un curso progresivo y fatal.

Por diferentes autores se ha considerado si realmente constituye una entidad patológica. SYMMERS, entre otros, la cita como "algo clínica y anatomopatológicamente inexistente" y estima algunos de los

casos publicados como enfermedad de Hodgkin. Realmente, algunos casos que clínicamente son de M. F. muestran al examen histológico uno de los otros tipos de linfoma y, por el contrario, otros que desde el principio ofrecen un cuadro histopatológico de M. F. pueden adoptar después características texturales de otras formas de linfomas.

Lo anteriormente expuesto nos permite, adelantándonos a las consideraciones sobre sus diagnóstico diferencial, resaltar las dificultades que presenta para su identificación, no sólo histológica, sino también clínica, pues su polimorfismo inicial la confunde con las más diversas dermatopatías y hace, con los medios hoy a nuestro alcance, sumamente difícil y casi imposible un criterio de certeza en los primeros estadios evolutivos de la M. F.

A pesar de ello, la M. F. tiene personalidad histológica característica que es inalterable en el curso de la enfermedad, tanto en las lesiones cutáneas como viscerales. Desde el punto de vista clínico es también indudable que presenta un conjunto de características y síntomas, más o menos definidos en su curso evolutivo, que permiten a un especialista calificado su diagnóstico o sospecha de la misma. Por otra parte hay que reconocer que el paso de una forma de linfoma a otra no es exclusivo de la M. F., sino también de otras formas de linfoma. Ello viene a corro-

borar que todas las formas de linfoma se hallan relacionadas entre sí, pero ello no supone obstáculo para su clasificación.

Por linfomas se entiende un grupo de tumores malignos que aparecen en focos múltiples en el sistema linfo-reticular. La participación cutánea en los linfomas es variable, según el sentir de diferentes autores; pero GALL y MALLORY encuentran en 618 linfomas lesiones cutáneas en un 20%, y 8 alteraciones sanguíneas leucémicas sólo en un 17%. Los mencionados autores clasifican y dividen los linfomas en dos grupos, monoformo y poliformo. En el primero estudian los linfomas de células madre, de células reticulares, linfoblástico, linfocitario y folicular; en el segundo incluyen la enfermedad de Hodgkin y la Micosis fungoide.

*Frecuencia:* Enfermedad rara, poco frecuente en el sentir de la mayoría de los autores que se han ocupado de su estudio. Personalmente hemos tenido ocasión de vivir tres casos. Uno de ellos en la Casa de Salud Valdecilla, al lado de nuestro maestro NAVARRO MARTIN, que terminó haciendo el período tumoral y que falleció con afectación visceral; otro seguido durante los Cursos de Diplomados en Dermatología, y el tercero es el que presentamos en esta ocasión.

*Edad.*—Suele presentarse en edades medias de la vida, a partir de los cuarenta años. Nosotros hemos

recogido en nuestros casos cincuenta y cuatro, cincuenta y ocho y sesenta y nueve años al comienzo de la afección.

*Sexo.*—Se afirma que es más frecuente en los varones. DEGOS estima igual frecuencia en uno y otro sexo. Nuestros tres casos correspondían a dos hembras y un varón.

*Raza y clima.*—No parece existir influencia o predilección en cuanto a razas, climas o determinadas áreas geográficas.

*Herencia.*—Este factor, tan considerado, estudiado y revisado actualmente en muchos cuadros patológicos, tampoco ha sido señalado en la M. F.

*Sintomatología.* — Se distinguen varias formas clínicas:

1.º Forma clásica o común de ALIBERT-BAZIN, que comprende a su vez como estudios evolutivos de la misma: a) Período premicósico; b) Período infiltrativo; c) Período tumoral.

2.º Forma eritrodérmica diseminada de HALLOPEAU-BESSNIER.

3.º Forma tumoral primitiva de VIDAL-BROCQ.

La más frecuente es la primera, seguida de la tumoral y finalmente la eritrodérmica.

1.º Forma clásica o común de ALIBERT-BAZIN: En ella podemos encontrar una serie de lesiones que examinaremos en sus tres períodos evolutivos posibles:

a) Período premicótico: Se pueden encontrar lesiones eritematosas, eritemato-escamosas y exantemas vesiculosos, ampollosos o urticados. En resumen, verdadero polimorfismo.

b) Período infiltrativo: existen placas más o menos extensas, infiltradas, elevadas, generalmente bien delimitadas, no plegables, de lesiones eritematosas de tonalidades más o menos claras.

c) Período tumoral: son tumores, en forma de verdaderas setas, color rojo-violáceo, blandas, fungosas, tamaño hasta cabeza de niño, que pueden aparecer y desaparecer espontáneamente para redividir más o menos pronto. A veces invaden órganos vecinos y generalmente se instaura sepsis, caquexia y finalmente estadio evolutivo hasta la muerte.

El estado general no suele alterarse en los dos primeros estadios. El vello y el cabello puede desaparecer o disminuir de forma apreciable. Las uñas suelen hacerse hiperqueratósicas o quebradizas. Los ganglios linfáticos se encuentran en algunos casos afectados por hiperplasia inespecífica. La localización visceral ha sido considerada poco frecuente por ALLEN y GALL, aún en estadios muy avanzados. Cuando la hay afecta principalmente a bazo, pulmones, hígado, riñón, tractogastrointestinal, etc. Por el contrario nunca se ha comunicado afectación de médula ósea en casos de verda-

dera M. F. Por esta razón, según POULSEN, la M. F. no muestra alteraciones hemocitológicas importantes.

En la sangre se ha encontrado anemia, eosinofilia y aumento de la velocidad de sedimentación, que han existido en el curso de nuestros casos. El proteinograma electroforético se ha demostrado normal o descendido en todas sus fracciones, señalándose en algunos casos hiperalbuminemia con hipoglobulinemia.

*Histopatología.*—Realmente sólo es demostrativo el cuadro histológico, por lo que su estudio es imprescindible junto a la clínica.

En el período premicótico se encuentra reacción inflamatoria banal, a veces con infiltrado celular más profundamente situado en dermis que el que se halla en un infiltrado inflamatorio banal.

En el período infiltrativo se comprueba gran multiplicidad de tipos celulares, polimorfismo de los histiocitos, presencia de células reticulares inmaduras y atípicas (células micóticas), figuras mitóticas, que forman infiltrado de zonas irregulares en dermis inferior. Existen microabscesos de PAUTRIER, constituidos por pequeños acúmulos de histiocitos, linfocitos y células micóticas.

Finalmente, el período tumoral muestra grandes masas celulares en dermis e invasión de la hipodermis. Su presión puede destruir la epi-

dermis y dar lugar a una ulceración. Iguales características celulares del infiltrado que en el período infiltrativo, pero con mayor número de células micósicas y figuras mitóticas. Las células micósicas pueden adquirir gran tamaño con más de un núcleo y asemejarse a células gigantes mononucleadas o multinucleadas de STENBERG-REED.

En los casos de afectación visceral se han descrito infiltrados de tipos superponibles a los estudiados anteriormente.

*Etiología.*—Actualmente su etiología es desconocida. Para FRASER el infiltrado inflamatorio se interpretaría como una reacción defensiva a la presencia inicial de células tumorales, aumentando éstas y aquél a medida que avanza la enfermedad.

*Pronóstico.*—Aún existiendo períodos de estabilización y de remisiones temporales, a veces muy prolongadas, el curso siempre es evolutivo y fatal. Los períodos de estabilización y de remisiones temporales han mejorado y se han prolongado de forma evidente con algunos de los tratamientos actuales que muestran eficacia relativa.

*Tratamiento.*—En la M. F. se han ensayado múltiples tratamientos. Únicamente tiene utilidad mencionar los más recientes con actividad comprobada.

Las mostazas nitrogenadas, los isótopos radioactivos, principalmen-

te fósforo, se han mostrado poco resolutivos según la mayoría de los autores. Nuestro primer caso, ya mencionado, fue tratado con Mostazas nitrogenadas y, en efecto, no comprobamos ninguna acción favorable, ni estabilización, ni remisión temporal. El segundo caso, de los vividos por nosotros, fue tratado con Isótopos radioactivos, fósforo, y al principio se apreció una regresión manifiesta de las lesiones; pero tan fugaz que no frenó en absoluto el cuadro clínico evolutivo.

La Radioterapia, adecuadamente manejada, siempre es eficiente, bien fundiendo las lesiones y haciéndolas desaparecer, mejorando la sintomatología subjetiva y consiguiendo a veces estabilizaciones y remisiones más o menos prolongadas. Nuestro tercer caso ha sido tratado fundamentalmente con radioterapia, como se describe en la Historia Clínica.

Los antimitóticos alquilantes es las lesiones y el estado general de los pacientes; pero la aparición de nuevos elementos es frecuente y, por tanto, no resuelven definitivamente el problema. Actualmente se estima que tienen un gran valor como medicación sintomática y de sostén asociada a otras terapéuticas, tal como lo venimos empleando en nuestro tercer caso.

Los antimitóticos alquilantes están siendo ensayados y empleados actualmente en todos los centros y clínicas de investigación. El TEM.

con resultados más o menos favorables según diferentes autores; la ciclofosfamida se ha mostrado eficiente al producir regresión de infiltrados, como ya comprobaron primeramente ABELE y DOBSON y posteriormente muchos otros y nosotros mismos en uno de nuestros casos; el clorambucil o leukeran también se ha mostrado resolutivo en estadios iniciales. En todos ellos es necesario un control riguroso del cuadro hemático por sus efectos tóxicos sobre el mismo. Realmente este camino parece prometedor y fértil; pero es necesario un ensayo

experimental y clínico más extenso y prolongado para sacar conclusiones definitivas y sistematizar su empleo.

Finalmente, los alcaloides de la planta *Vinca peruviana*, *Vinca rosea*, Linn, del género de las apocináceas, ensayados en el tratamiento de la leucemia con manifiesta actividad, como afirman AHMSTRONG y OCLANDER, también lo están siendo, al parecer, en algunos casos de M. F., sin que actualmente se pueda formular un juicio de su posible acción.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.—Symmers, D.: Mycosis fungoides as a clinical and pathologic non-existent. Arch. Dermat. Syph. 25: 1, 1932.
- 2.—Allen, A. C.: Mycosis fungoides, En *The Skin*, p. 1010, San Luis, Mosby, 1954.
- 3.—Gall, E. A.: Enigmas in lymphoma; reticulum cell sarcoma and mycosis fungoides, Minnesota Med. 38: 674, 1955.
- 4.—Gall, E. A., Morrison, H. R. and Scott, A. T.: The follicular type of malignant lymphoma, Ann. Int. Med. 14: 2073, 1941.
- 5.—Poulsen, C. F.: On mycosis fungoides, Acta dermat-venercol. 21: 365, 1940.
- 6.—Fraser, J. F.: Mycosis fungoides, Arch. Dermat. Syph. 12: 814, 1925.
- 7.—ABELE, D. C. DOBSON, R. L.: The treatment of mycosis fungoides with a new agent ciclophosphamide (CYTOXAN). A. M. A. Arch. Dermat. 82: 117, 1960.
- 8.—ARMSTRONG, J. y OCLANDER, G.: Los alcaloides de la *Vinca* en el tratamiento de la leucemia. Rev. Med. Argentina, 7: 35, 1966.
- 9.—GALL, E. A. y MALLORY, T. B.: Malignant lymphoma, Am. J. Path. 18: 381, 1942.
- 10.—GALL, E. A.: Enigmas in lymphoma; reticulum cell sarcoma and mycosis fungoides. Minnesota Med. 38: 674, 1955.

