

Reactivation of patch-stage mycosis fungoides caused by oral administration of dialyzable leukocyte extract.

Case report

Reactivación de micosis fungoide en estadio de placa por administración de extracto dializado de leucocitos vía oral.

Reporte de caso

Blanca María Castillo-Morfín,¹ Blanca María Morfín-Maciel²

Abstract

Background: Mycosis fungoides is a cutaneous T-cell lymphoma. The patch stage is limited to the skin and may spontaneously involute or progress, spreading to peripheral blood, lymph nodes and viscera.

Case report: 64 year-old female with a 6-year history of dermatosis with scaly, poorly delimited and pruritic plaques on the chest and extremities. She had received oral steroids and antihistamines, with transient partial remissions been experienced. Skin biopsy revealed Pautrier's microabscesses, which are pathognomonic of mycosis fungoides. Positron-emission tomography and peripheral blood smear ruled out dissemination and confirmed patch-stage mycosis fungoides. She received nitrogen mustard topical derivatives, psoralen plus UVA therapy, steroids and tacrolimus. She achieved complete remission at 6 months. Two years later, she was treated with dialyzable leukocyte extract, which reactivated the patch lesions with severe itching; the extract was discontinued. The lesions resolved two weeks after topical clobetasol was applied.

Conclusions: Th2 predominates in mycosis fungoides. Given that dialyzable leukocyte extract reinforces the Th1 profile, it was unlikely for it to reactivate the disease, but the diversity of lymphocyte immunophenotypes in mycosis fungoides and the complex activation networks caused a paradoxical reactivation.

Keywords: Mycosis fungoides; Dialyzed leukocyte extract; Cutaneous lymphoma; Pautrier's microabscesses

Este artículo debe citarse como: Castillo-Morfín BM, Morfín-Maciel BM. Reactivación de micosis fungoide en estadio de placa por administración de extracto dializado de leucocitos vía oral. Reporte de caso. Rev Alerg Mex. 2018;65(3):304-309

ORCID

Blanca María Castillo-Morfín, 0000-0002-3002-9117; Blanca María Morfín-Maciel, 0000-0003-2359-3614

¹Secretaría de Salud, Hospital General de México, Ciudad de México, México

²Hospital San Ángel Inn Chapultepec, Ciudad de México

Correspondencia: Blanca María Morfín-Maciel.
blancamorfín@hotmail.com

Recibido: 2017-11-05
Aceptado: 2018-01-18
DOI: 10.29262/ram.v65i3.335



Resumen

Antecedentes: La micosis fungoide es un linfoma cutáneo de células T. El estadio de placa se encuentra limitado a piel y puede involucionar o progresar, diseminándose a sangre periférica, ganglios y vísceras.

Reporte de caso: Mujer de 64 años de edad con dermatosis de seis años de evolución con placas descamativas, mal delimitadas y pruriginosas en tórax y extremidades. Había recibido esteroides orales y antihistamínicos, con los que presentaba remisiones parciales transitorias. Mediante biopsia cutánea se encontraron microabscesos de Pautrier, patognomónicos de micosis fungoide. La tomografía por emisión de positrones y el frotis de sangre periférica descartaron diseminación y confirmaron micosis fungoide en estadio de placa. La paciente recibió derivados tópicos de mostaza nitrogenada, psoralenos con radiaciones ultravioleta A, esteroides y tacrolimus. Presentó remisión total a los seis meses. Dos años después recibió extracto dializado de leucocitos, con el que se reactivaron las lesiones con prurito intenso; suspendió el extracto. Las lesiones involucionaron dos semanas después de iniciar el clobetasol tópico.

Conclusiones: En la micosis fungoide predomina Th2. Dado que el extracto dializado de leucocitos refuerza el perfil Th1 no se esperaba que reactivara la enfermedad, pero los diversos inmunofenotipos de los linfocitos en la micosis fungoide y las complejas redes de activación ocasionaron reactivación paradójica.

Palabras clave: Micosis fungoide; Extracto dializado de leucocitos; Linfoma cutáneo; Microabscesos de Pautrier

Abreviaturas y siglas

EA, efectos adversos

EDLH, extracto dializado de leucocitos humanos

HTLV-1, virus linfotrópico de células T humanas tipo 1

IL, interleucina

MF, micosis fungoide

PUVA, psoraleno oral + radiaciones ultravioleta A

Antecedentes

La micosis fungoide (MF) es el linfoma cutáneo de células T más frecuente. Semeja enfermedades comunes de la piel como dermatitis atópica, dermatitis de contacto o psoriasis. El estadio de placa se encuentra limitado a piel, pero puede involucionar o progresar invadiendo sangre periférica, ganglios y vísceras.¹ La MF se caracteriza por desviación Th2 con un fenotipo de células T de memoria maduras (CD4+/CLA+/CCR4+).²

Se ha sugerido que el desencadenamiento o recaída de la MF puede asociarse con el uso de medicamentos, como hidroclorotiazidas y diuréticos, factores ocupacionales, como dermatitis de contacto por irritantes, e infecciosos o virales, como infecciones por dermatofitos, estafilococos, *Mycobacteria leprae*, *Chlamydia pneumoniae*, virus humano linfotrópico de células t, virus de Epstein-Barr y herpes simple,

que pueden activar las señales oncogénicas de STAT3 y STAT5 y la secreción de interleucina 17 (IL-17), favoreciendo la proliferación de células T.^{3,4,5}

Caso clínico

Mujer de 64 años quien acudió a consulta por dermatosis de seis años de evolución que afectaba tórax y extremidades (aproximadamente 10 % de la superficie corporal), respetando la cara, caracterizada por placas mal delimitadas, eritematosas y polimórficas, de aspecto descamativo, papular o liquenificado (Figura 1), muy pruriginosas. No presentaba adenomegalias. El prurito le impedía el sueño.

Había sido diagnosticada con dermatitis atópica, por lo que recibió ciclos de esteroides orales y antihistamínicos, con los que presentaba respuesta parcial transitoria, con recaídas rápidas. Dada la mala evolución se tomó biopsias de diferentes lesiones; se



Figura 1. Lesiones de micosis fungoide en diferentes sitios del cuerpo. Se muestran placas mal delimitadas, eritematosas y polimórficas, de aspecto descamativo, papular o liquenificado.

identificaron microabscesos de Pautrier⁶ e infiltrado linfoide con diversos grados de epidermotropismo. Los linfocitos se disponían en grupos pequeños en todos los estratos de la epidermis, mostrando núcleo grande de contorno irregular y muescas (aspecto cerebroide). En la dermis se identificaron linfocitos atípicos en agregados perivasculares. La inmunohistoquímica con anticuerpos reveló CD4+, CD3+, CD8-, CD20- y CD30-.

Se realizó tomografía por emisión de positrones, sin identificar diseminación a ganglios o vísceras; el frotis en sangre periférica no mostró linfocitos atípicos (células de Sézary). Con estos hallazgos se

confirmó el diagnóstico de MF en estadio de placa, sin diseminación (estadio TNM: IA).⁷

La paciente fue enviada al dermatoncólogo para su manejo. Inicialmente recibió tratamiento con derivados tópicos de mostaza nitrogenada y por mala tolerancia (ardor cutáneo intenso) se realizó cambio a psoraleno vía oral acompañado de radiaciones ultravioleta A (PUVA) dos veces por semana. Cuando las lesiones mostraron remisión parcial se cambió a aplicación tópica de esteroides de alta potencia y finalmente a tacrolimus tópico, con el que se observó remisión total a los seis meses de iniciado el tratamiento.



Figura 2. Reactivación de micosis fungoide relacionada con el uso de extracto dializado de leucocitos.

La paciente se mantuvo asintomática por dos años, al cabo de los cuales un médico psiquiatra le prescribió 60 mg diarios de duloxetina debido a depresión moderada con trastorno de ansiedad (escala de Hamilton con 14 puntos). Un mes después, el médico decidió prescribirle 1 unidad diaria (2 mg) de extracto dializado de leucocitos humanos (EDLH), por cinco días, como tratamiento coadyuvante para la depresión, y posteriormente 1 unidad semanal por tres meses. La paciente experimentó reactivación de las lesiones de la MF en la zona tibial y en la muñeca (Figura 2), así como prurito intenso en las primeras 48 horas del inicio del EDLH.

Una biopsia en sacabocado confirmó la reactivación de la MF. Se suspendió el tratamiento con EDLH, continuando la duloxetina sin cambios por seis meses más. Las lesiones remitieron después de dos semanas de aplicar clobetasol tópico dos veces al día con frotado intenso, para favorecer la penetración. Tres años después, la paciente permanecía asintomática.

Discusión

La MF es el linfoma cutáneo más frecuente, con una incidencia anual muy baja (0.29/100 000). Se desconoce su causa, pero se ha asociado con el virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1). Una hipótesis sugiere que se originan subclonas genéticamente inestables con diversos linajes que llevan a la proliferación de linfocitos T atípicos. Se asocia con HLA Aw32, B8, Bw38 y DR5. Ocurre con mayor frecuencia en adultos mayores de 55 años, con predominio en varones de 2:1.^{1,2}

Existen muchas variantes clínicas: las lesiones cutáneas pueden ser únicas o polimórficas, como las observadas en el caso descrito, en placas o nódulos, y se acompañan de eritrodermia, atrofia de piel, liquenificación, hiperpigmentación o telangiectasias. Los parches evolucionan a placas infiltradas y en raros casos a tumores exofíticos o ulcerados.¹

Los criterios clínicos para su diagnóstico, cumplidos cabalmente en la paciente, son lesiones polimórficas de distribución asimétrica, irregulares y persistentes que no mejoran con tratamientos convencionales y recurren rápidamente. El diagnóstico se confirma con los hallazgos histopatológicos: infiltrados de linfocitos con núcleo cerebroide o halo circundante y epidermotropismo. Los acúmulos intraepidérmicos o en unión dermis/epidermis de linfocitos forman los microabscesos de Pautrier, que se

consideran patognomónicos de la MF.⁶ La mayoría son CD3+, CD4+ y algunos CD8+. La MF se caracteriza por desviación Th2 con un fenotipo de células T de memoria maduras (CD4+/CLA+/CCR4+). La forma soluble del IL-2R se detecta en la sangre de los pacientes con MF.^{2,8}

La regulación de las células T en MF es muy compleja y no se conoce en su totalidad. En los estadios iniciales está incrementado el número de CD8+ y las células T reg. Las células de Langerhans epidérmicas ocasionan estimulación antigénica persistente, que activa y expande las clonas de las células T.⁹ Si la enfermedad progresa a estadios avanzados (síndrome de Sézary) decrecen los T reg y CD8+ y se incrementan IL-4 e IL-13, producidas por las clonas malignas, y ya no se detecta INF- γ .⁵ La pérdida de la expresión de STAT4 y el predominio del perfil Th2 con expresión de STAT6 en estadios avanzados se debe a acetilación aberrante en las histonas y a la sobreexpresión de miR-155, miRNA oncogénico que favorece la progresión de la enfermedad.¹⁰ La actividad del NF- κ B está incrementada en MF, lo que promueve la proliferación y supervivencia de linfocitos T por citocinas antiapoptóticas y proinflamatorias, pero a su vez induce la expresión de genes inmunosupresores como IL-10 y TGF- β , que caracterizan los estadios avanzados de MF con supresión inmune. La presencia de CD30+ es de mal pronóstico en la progresión de la enfermedad.¹¹

La estadificación TNM se hace con exploración clínica completa y exámenes paraclínicos.⁷ La MF en estadio de placa regularmente afecta menos de 10 % de la superficie corporal. Los exámenes paraclínicos complementarios son biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de función hepática y renal, tomografía por emisión de positrones y búsqueda de linfocitos atípicos en sangre periférica. Si los linfocitos atípicos constituyen > 5 % en sangre periférica se considera síndrome de Sézary y en esos casos se recomienda la biopsia de médula ósea. La paciente que describimos se clasificó en TNM:IA, porque la extensión de piel afectada representaba < 10 % de la superficie corporal y no se palparon adenomegalias ni se demostró infiltración de otros órganos.

La paciente recibió diversos tratamientos tópicos hasta alcanzar la remisión: los agentes alquilantes derivados de la mostaza nitrogenada (clorhidrato de mecloretamina) son citotóxicos que detienen la replicación celular y favorece la apoptosis.¹ Los

psoralenos con luz ultravioleta A (PUVA) alcanzan la dermis reticular, tienen efectos linfotóxicos que producen detención del ciclo celular, favorecen la apoptosis de linfocitos T y agotan las células de Langerhans en la epidermis. Los psoralenos forman fotoaductos de ADN antiproliferativos y favorecen la producción de radicales libres y anión superóxido, que dañan los lípidos de las membranas celulares, favoreciendo la apoptosis. PUVA altera las moléculas de adhesión intracelular y los receptores y moléculas coestimuladoras de células dendríticas frenan la presentación de antígenos y suprimen la producción de algunas citocinas proinflamatorias.¹² Ambos tratamientos pueden lograr remisiones de más de 10 años en 20 % de los pacientes tratados.²

El pronóstico de la MF en estadio de placa es excelente, la mayoría de los paciente tiene remisión completa después del tratamiento inicial, el cual casi siempre es tópico.¹

El EDLH, mezcla heterogénea de péptidos con actividad inmunomoduladora, se prescribió a la paciente como coadyuvante en el tratamiento de la depresión. Se ha utilizado desde 1940 como coadyuvante en individuos con defectos transitorios de la inmunidad celular por infecciones virales, fúngicas y bacterianas, así como en inmunodeficiencias y cáncer.¹³ Es un compuesto de aminoácidos, pequeños péptidos y ribonucleótidos, con un peso < 10 000 Da.¹⁴ Se sabe que induce la respuesta Th1, incrementa la expresión de RNAm de INF- γ , el cual activa los macrófagos, neutrófilos, linfocitos B, células NK, favoreciendo el perfil de citocinas Th1 (IL-6, IL-8), la proliferación de linfocitos y la actividad citotóxica. Induce la expresión de TLR2 y TLR4 e inhibe la actividad de NF- κ B¹⁵ e incrementa la expresión de IL-2 e IL-2R, activando la proliferación de linfocitos T y aumentando la producción del factor de necrosis tumoral alfa.¹⁶

Se ha reportado un efecto coadyuvante del EDLH combinado con inhibidores de la recaptación de serotonina en el trastorno depresivo mayor, encontrando reducción significativa en los niveles de cortisol y citocinas proinflamatorias, que se incrementan al suspenderlo.¹⁷ Recientemente se analizó

el perfil de seguridad del EDLH en 3844 pacientes, encontrando efectos adversos (EA) leves en 1.9 %, siendo estos 2.8 % más frecuentes en mujeres con una edad media de 47 ± 15 años. Los EA encontrados fueron cefalea en 15.7 %, exantema en 11.4 %, incremento en los síntomas de la enfermedad primaria en 10 %, rinorrea en 7.1 % y tos en 5.7 %. En 63 %, los EA se presentaron entre los días 1 y 4 del tratamiento y el tiempo de resolución fue de 14 días.¹⁸ En el caso que describimos, y basados en la temporalidad, el posible EA fue la reactivación de las lesiones de MF, que se presentó antes de 48 horas del inicio del EDLH, y al igual que en el estudio mencionado, las lesiones remitieron antes de dos semanas al suspender el extracto.

Existen diversos factores de riesgo que desencadenan o favorecen la recaída de MF,^{3,4,5} pero clínicamente no identificamos infecciones asociadas o exposición a otros fármacos o químicos, ya que la paciente continuó la duloxetine por meses, sin reactivación de la MF. Los esteroides tópicos potentes (clase I), como el clobetasol, han sido utilizados en la MF con buenos resultados, con una incidencia de efectos adversos muy baja y remisión prolongada de la MF. Reducen el número de células de Langerhans que residen en la epidermis, interrumpiendo la estimulación crónica de los linfocitos T atípicos y apagando el gen de la IL-2. Se recomienda frotarlos intensamente en la zona afectada, para favorecer su absorción en una epidermis engrosada e infiltrada.¹⁹ La paciente que se describe recibió clobetasol tópico al presentar la recaída de MF, con el que mostró respuesta rápida (menos de dos semanas), sin que se presentara efectos adversos.

La MF es un linfoma cutáneo con predominio de linfocitos Th2. En modelos *in vivo* se ha observado que el neutralizar el perfil Th2 reforzando el perfil Th1 se incrementa la respuesta inmune contra la neoplasia.⁸ Dado que el EDLH refuerza el perfil Th1 al estimular la producción de INF- γ e IL-2, la reactivación de la enfermedad no era un efecto esperado, sin embargo, los diversos inmunofenotipos de los linfocitos en MF y las complejas redes de activación ocasionaron reactivación paradójica del linfoma cutáneo.

Referencias

1. Zinzani PL, Ferreri AJM, Cerroni L. Mycosis fungoides. Crit Rev Oncol Hematol. 2008;65:172-181. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2007.08.004

2. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, Newton S, Showe L, Benoit BM, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest.* 2005;115(4):798-812. DOI: 10.1172/JCI24826
3. Jahan-Tigh RR, Huen AO, Lee GL, Pozadzides JV, Liu P, Duvic M. Hydrochlorothiazide and cutaneous T cell lymphoma: prospective analysis and case series. *Cancer.* 2013;119(4):825-831. DOI: 10.1002/cncr.27740
4. Aschebrook-Kilfoy B, Cocco P, La-Vecchia C, Chang ET, Vajdic CM, Kadin ME, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for mycosis fungoides and Sézary syndrome: the Interlymph non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014;2014(48):98-1095. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgu008
5. Litvinov IV, Shtreis A, Kobayashi K, Glassman S, Tsang M, Woetmann A, et al. Investigating potential exogenous tumor initiating and promoting factors for cutaneous T-cell lymphomas (CTCL), a rare skin malignancy. *Oncoimmunology.* 2016;5(7):e1175799. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1175799
6. Schmidt-Skrabs CC. Pautrier microabscesses (PA): a historical note. *Am J Dermatopathol.* 2000;22(6):555.
7. Bunn PA, Lamberg SI. Report of the committee on staging and classification of cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer Treat Rep.* 1979;63(4):725-728.
8. Guenova E, Watanabe R, Teague JE, Desimone JA, Jiang Y, Dowlatshahi M, et al. Th2 cytokines from malignant cells suppress Th1 responses and enforce a global Th2 bias in leukemic cutaneous T cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19(14):3755-3763. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3488
9. Berger CL, Hanlon D, Kanada D, Dhodapkar M, Lombillo V, Wang N. et al. The growth of cutaneous T-cell lymphoma is stimulated by immature dendritic cells. *Blood.* 2002;99(8):2929-2939. DOI: 10.1182/blood.V99.8.2929
10. Litvinov IV, Cordeiro B, Fredholm S, Odum N, Zargham H, Huang Y, et al. Analysis of STST4 expression in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) patients and patients derived cell lines. *Cell Cycle.* 2014;13(18):2975-2982. DOI: 10.4161/15384101.2014.947759
11. Chang TP, Vancurova I. NFκB function and regulation in cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Cancer Res.* 2013;3(5):433-445.
12. Luna-Hernández J, García-Rodríguez L. Aspectos inmunológicos de la fototerapia. *Rev Soc Peruana Dermatol.* 2011;21(3):109-115. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/dermatologia/v21_n3/pdf/a03v21n3.pdf
13. Kirkpatrick CH. Transfer factor. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;81(5 Pt 1):803-813. Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/0091-6749\(88\)90935-9/pdf](https://www.jacionline.org/article/0091-6749(88)90935-9/pdf)
14. Kirkpatrick CH. Transfer factors: identification of conserved sequences in transfer factor molecules. *Mol Med.* 2000;6(4):332-341. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1949950/pdf/10949913.pdf>
15. Ojeda MO, Van't-Veer C, Fernández-Ortega CB, Araña-Rossainz MJ, Buurman WA. Dialyzable leukocyte extract differentially regulates the production of TNF alpha, IL-6 and IL-8 in bacterial component-activated leukocytes and endothelial cells. *Inflamm Res.* 2005;54(2):74-81. DOI: 10.1007/s00011-004-1326-5
16. Franco-Molina MA, Mendoza-Gamboa E, Castillo-Leon L, Tamez-Guerra RC, Rodríguez-Padilla C. Bovine dialyzable leukocyte extract modulates the nitric oxide and pro-inflammatory cytokine production in lipopolysaccharid stimulated murine peritoneal macrophages in vitro. *J Med Food.* 2005;8(1):20-26. DOI: 10.1080/14653240701320262
17. Hernández ME, Mendieta D, Pérez-Tapia M, Bojalil R, Estrada-García I, Estrada-Parra S, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors and immunomodulator on cytokine levels: an alternative therapy for patients with major depressive disorder. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:267871. DOI: 10.1155/2013/267871
18. Homberg T, Sáenz V, Galicia-Carreón J, Lara I, Cervantes-Trujano E, Andaluz MC, et al. The adverse event profile in patient treated with Transferon™ (dialyzable leukocyte extracts): a preliminary report. *Pharmacology & Pharmacy.* 2015;6:65-74. DOI: 10.4236/pp.2015.62009
19. Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatol Ther.* 2003;16(4):283-287.