

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIVISIÓN DE MEDICINA**

LINFOMAS CUTANEOS

Revisión de casos

T E S I S
Que para obtener el diploma de Especialista en
M E D I C I N A I N T E R N A

Presenta

DRA. ERIKA ISABEL COLIN GUZMAN

ASESORAS:

**DRA. LETICIA BOETA ANGELES
DRA. HEIDI MUÑOZ HINK**

México, D. F. Abril del 2006.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIVISIÓN DE MEDICINA**

DR. ALEJANDRO TREVIÑO BECERRA
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA

DR. LUIS DELGADO REYES
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA

DR. JOSE M. CONDE MERCADO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DRA. YOLANDA ORTIZ BECERRA
JEFA DE SERVICIO DE DERMATOLOGIA

DRA. LETICIA BOETA ANGELES
DRA. HEIDI MUÑOZ HINK
ASESORAS DE TESIS

Agradecimientos

A mis papas

Que me dieron la vida, por su amor y sus enseñanzas, que me han permitido realizar cada uno de mis sueños.

A mis hermanas

Concha y Rox por su paciencia, apoyo y cariño.

A mis sobrinos

Karla, Carlitos, Mayet y Angelito por su cariño, por alegrar mi vida.

A mi Hermano

Omar gracias por tu cariño, amistad y apoyo de tantos años.

A mis Amigos

Demetrio, Enrique e Irene, por estar siempre conmigo.

Al Amor

Que nació con este proyecto y es mi razón, mi felicidad, mi sentido. Te amo Gabriel.

A mis Maestros

Dr. Conde, Dra. Ortiz Becerra, Dr. Cruz Rico, Dra. Boeta, Dra. Heidi por sus enseñanzas y apoyo para realizar este trabajo.

INDICE

I. Introducción.....	4
II. Antecedentes.....	5
a) Patogénesis.....	7
b) Clasificación.....	8
c) Diagnóstico.....	10
d) Linfomas de Células T.....	12
e) Linfomas de Células B.....	25
III. Justificación.....	31
IV. Planteamiento del problema.....	32
V. Hipótesis.....	33
VI. Hipótesis nula.....	33
VII. Objetivo general.....	34
VIII. Determinación de variables.....	36
IX. Diseño del estudio.....	39
X. Criterios de inclusión.....	40
XI. Criterios de exclusión.....	40
XII. Material y método.....	41
XIII. Definición del universo.....	42
XIV. Resultados.....	43
XV. Discusión.....	76
XVI. Conclusiones.....	82
XVII. Bibliografía.....	69

INTRODUCCION

Los Linfomas Cutáneos pueden presentarse como linfomas primarios de la piel o como una enfermedad secundaria a la infiltración de esta por un Linfoma Intranodal. Debido a la diversidad clínica con la que se presentan estas enfermedades, en su estudio se pueden confundir con diversas patologías. En su evolución pueden cursar desde enfermedades asintomáticas, hasta presentar síntomas sistémicos en estadios avanzados. Por lo cual son patologías que se estudian con frecuencia en el servicio de Medicina Interna, debido a que se tiene que hacer diagnóstico diferencial con muchas enfermedades.

Los Linfomas Cutáneos Primarios son un tipo de Linfoma No Hodgkin Extranodal, que por su curso clínico, comportamiento biológico y sus diferencias en sus patrones histológicos se estudian en un apartado distinto a los Linfomas Cutáneos Secundarios y requieren de un grupo multidisciplinario, con el fin de realizar el diagnóstico de certeza y dar el tratamiento específico.

Debido a que no se ha realizado ningún estudio de los casos de Linfomas Cutáneos en el Hospital Juárez de México, se hará una revisión de los Linfomas Cutáneos Primarios que se presentaron en 5 años.

DELIMITACION DEL PROBLEMA

¿Cuales son los Linfomas Cutáneos Primarios que se diagnostican en los servicios de Dermatología, Hematología, Medicina Interna y Pediatría del Hospital Juárez de México?

ANTECEDENTES

El Sistema Inmune Humano comprende cerca de 2×10^{12} linfocitos, concentrados en los ganglios linfáticos, bazo y tejidos linfoides asociados a mucosas. La piel contiene pocos linfocitos, que son exclusivamente de fenotipo T y muchos de éstos están dispersos alrededor de las vénulas postcapilares de la dermis papilar o adyacente a los anexos cutáneos. Como normalmente no hay componente de células B en la piel asociado a tejido linfoide (SALT), se ha propuesto que es necesario el estímulo antigénico para producir un infiltrado de células B.^{1, 2}

Los linfocitos son identificados por moléculas de diferenciación (CD), presentes en su superficie, que expresan su grado de diferenciación, de maduración o de activación.² El CD 45 se expresa en todos los linfocitos, mientras que CD2 y CD3 son propios de los linfocitos T. Los antígenos de células B incluyen CD 19, CD20, CD40, CD 27.

Se considera que un infiltrado de células B es monoclonal si la gran mayoría de células B del infiltrado expresan la misma cadena pesada (IgH). En el caso de las células T esto incluye la identificación del reordenamiento clonal del receptor de células T (TCR).^{2,3}

Los Linfomas Cutáneos Primarios son desórdenes linfoproliferativos que constituyen un amplio grupo dentro de los Linfomas No Hodgkin; tienen como característica común, la expansión monoclonal de células B ó T. Pueden cursar desde enfermedades asintomáticas con una larga supervivencia y pocas posibilidades de curación, hasta tumores agresivos de evolución rápida con corta supervivencia, pero con posibilidades de curación

Ocupan el segundo lugar en frecuencia, dentro de los Linfomas No Hodgkin Extranodales, su incidencia anual es de 0.5 a 1 por 100 000 habitantes y solo son precedidos en este grupo por los linfomas gastrointestinales.²⁻⁵

Su primera manifestación clínica es la aparición de lesiones cutáneas sin existir enfermedad extracutánea en el momento del diagnóstico, y se puede observar afectación ganglionar o visceral en el curso de la enfermedad. Incluyen varios tipos y se clasifican según su origen en T ó B, cuadro clínico y morfología; siendo la Micosis Fungoides y el Síndrome de Sezary, los más frecuentes. Aparecen entre los 40 y 60 años y es 2.2 veces más frecuente en el sexo masculino que en el femenino.²⁻⁶

PATOGÉNESIS

Varios mecanismos explican el desarrollo de linfomas cutáneos que incluyen translocaciones cromosómicas, alteraciones de los genes de supresión tumoral (bcl2), alteraciones inmunológicas y factores externos como infecciones víricas (Virus del Epstein Barr y HTLV-1, Borrelia burgdorferi).²⁻⁷

De acuerdo a estudios recientes se ha encontrado en pacientes con Micosis Fungoide y síndrome de Sezary en estadios avanzados seropositividad a citomegalovirus. También se ha encontrado que la mutación del gen p53 se asocia con progresión de estas enfermedades.^{4, 5,11}

Los desordenes linfoproliferativos CD30+ con frecuencia expresan proteínas citotóxicas (granzima B, TIA- 1 y perforina). Los linfomas cutáneos primarios anaplásicos de célula grande expresan el Antígeno Linfocítico Cutáneo (CLA).^{4, 5}

En los linfomas de la zona marginal se han encontrado translocaciones: t (14; 18) que involucra el gen de la cadena ligera de la inmunoglobulina (IgH) y el gen MLT y t (3; 14) que involucra los genes de IgH y FOXP1. También expresan la proteína bcl-2.

Los Linfomas de células del centro folicular expresan la proteína bcl-6.

Expresión de la proteína bcl-2 en el Linfoma de célula B grande de la pierna.

CLASIFICACIÓN

En la última década muchos estudios demostraron que los Linfomas Cutáneos Primarios tienen conducta clínica y pronóstico diferente y que requieren diferentes medidas terapéuticas, según la clasificación o estadio al que pertenezcan.^{8,9}

Existen diversas formas de clasificar estos linfomas que incluyen la clasificación REAL (Revisión Europea Americana de la Clasificación de los Linfomas) y la más utilizada en la actualidad es la Clasificación de Linfomas Cutáneos de La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC)^{9, 10,46}. **Tabla 1**, que se basa en la combinación de criterios clínicos, histológicos, inmunohistoquímicos y genéticos de los linfomas. Existe una nueva clasificación de los tumores hematopoyéticos realizada por La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2001, con el objetivo de unificar conceptos entre diferentes especialidades.⁷⁻¹⁰

Tabla 1: Comparación de las clasificaciones de los Linfomas Cutáneos Primarios según la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁸⁻⁹

<u>Clasificación de la EORTC (1997)</u>	<u>Clasificación de la OMS (2001)</u>
LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DE CÉLULAS T	
INDOLENTE	INDOLENTE
Micosis fungoide Micosis fungoide - mucinosis folicular Reticulosis pagetoide Linfoma cutáneo de células grandes- CD30+ (anaplásico, inmunoblástico, pleomórfico) Papulosis linfomatoide	Micosis fungoide Micosis fungoide - mucinosis folicular Reticulosis pagetoide Linfoma anaplásico primario cutáneo de células grandes Papulosis linfomatoide
AGRESIVOS	AGRESIVOS
Síndrome de Sezary Linfoma cutáneo de células grandes-CD30- (inmunoblástico, pleomórfico)	Síndrome de Sezary Linfoma de células T periférico-no específico
PROVISIONAL	PROVISIONAL
Piel laxa granulomatosa Linfoma cutáneo de células T pequeñas-medianas pleomórfico Linfoma de células T subcutáneo, tipo paniculítico	Piel laxa granulomatosa Linfoma células T periférico-no especificado Linfoma T subcutáneo, tipo paniculítico
LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DE CÉLULAS B	
INDOLENTE	INDOLENTE
Linfoma de célula del centro folicular Inmunocitoma (linfoma de célula B de la zona marginal)	Linfoma folicular y linfoma B célula grande y difuso Linfoma B de zona marginal, extranodal
INTERMEDIO	INTERMEDIO
Linfoma de célula B grande de la pierna	Linfoma folicular y linfoma B célula grande difuso
PROVISIONAL	PROVISIONAL

Linfoma intravascular de célula B grande Plasmocitoma	Linfoma intravascular de célula B grande Plasmocitoma
--	--

DIAGNOSTICO

Para realizar el diagnóstico de Linfoma Cutáneo Primario, es necesario hacer la correlación de los hallazgos encontrados en el examen clínico, estudio histopatológico, inmunohistoquímica y estudio genético; ya que con esto se llega al diagnóstico en más del 80% de los pacientes.

En el estudio histopatológico la tinción más utilizada para este tipo de linfomas es la de hematoxilina-eosina y posterior a ello la utilización de anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos de superficie, para determinar si el infiltrado es linfoide, si la estirpe celular del infiltrado es T, B o NK; identificar pérdida de marcadores de activación y progresión del linfoma.

En los últimos años se han incluido los estudios de reordenamiento genético en el diagnóstico de los linfomas, en los cuales se busca la presencia de expansión clonal de una o más células linfoides, siendo los marcadores más importantes los productos derivados de los genes del receptor de la célula T (TCR), en el caso de las células B los genes que codifican las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (IgH); la técnicas que se han utilizado para ello son la Southern Blot (SB) y la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).²⁻⁵

Los estudios básicos que se deben hacer son una biometría hemática completa, con frotis de sangre periférica; química sanguínea con determinación de calcio y ácido úrico, proteínas totales, inmunoglobulinas, LDH y beta- microglobulina.

En cuanto a los estudios de extensión la exploración física aporta la mayor información para estadificar la enfermedad, sin embargo es necesario completar el estudio con técnicas de imagen como la Tomografía axial computada (TAC) de cuello, tórax abdomen y pelvis. Finalmente se realiza la biopsia de médula ósea.²⁻⁹

LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS T (LCCT)

LCCT DE COMPORTAMIENTO CLINICO INDOLENTE

MICOSIS FUNGOIDE (MF)

Linfoma de células T maduras, representa aproximadamente un 50% de todos los Linfomas Cutáneos Primarios. Fue descrita en 1806 por Alibert Bazin. Tiene una incidencia de 0.3 casos /100.000 habitantes por año, con un pico de edad entre los 55 y 60 años. ¹⁰

Las manifestaciones clínicas son muy variables desde lesiones únicas hasta la eritrodermia. La presentación clásica es el desarrollo de manchas y placas, bien delimitadas, eritematosas, con descamación que pueden progresar hacia la formación de placas y tumores. En muchas ocasiones las lesiones son poiquilodérmicas (atrófia epidérmica, telangiectasias y áreas de hiper e hipopigmentación). ^{11,12}

Formas clínicas:

Preinfiltrativa o premicótica (mancha): por lo general se encuentran grandes placas eritematoescamosas o violáceas. La evolución es de meses o años; se acompaña de prurito. Puede aparecer sobre una parapsoriasis en placas o una mucinosis folicular.

Infiltrativa (placa): lesiones infiltradas de límites netos y son arciformes varían de 2-3 hasta 10-15 cm., dejan islotes de piel sana y son muy pruriginosas. Hay adenomegalias inguinales.

Tumoral o placas muy infiltradas: tumoraciones semiesféricas u ovoideas que pueden ulcerarse y son dolorosas, el prurito desaparece y quedan cicatrices pigmentadas. Adenopatías, afección visceral y mal estado general. Evolución rápida. ¹¹

Histología:

Se caracteriza por un infiltrado denso de células mononucleares en la dermis papilar, con extensión a la epidermis, característica conocida como epidermotropismo. La apariencia histológica varía en las diferentes formas clínicas de la enfermedad.

Los parámetros histológicos importantes son microabscesos de Pautrier, linfocitos con un halo perinuclear claro, alineados a lo largo de la lámina basal,

intraepidérmicos con núcleo cerebriforme, y más grandes que los dérmicos. ¹⁰⁻

12

Inmunohistoquímica:

En la inmunohistoquímica de estos tumores encontramos los marcadores de superficie: CD3+, CD4+, CD 45RO+, CD8-, CD30-, CD7 negativo.

Genética molecular:

Reordenamientos monoclonales en el 90% de los casos.

Estadificación:

La extensión de la enfermedad puede ser variable y la afección visceral, siendo útil la clasificación **TNM** para la estadificación.

T: representa la extensión de la enfermedad cutánea (T1 menor del 10% de la SC, T2 más del 10% de SC, T3 tumor, T4 eritrodermia).

N: LN1 y LN2 no hay afección de la arquitectura de los ganglios linfáticos, LN3 linfocitos atípicos, LN4 infiltración linfomatosa. ¹²

M: metástasis a otros órganos.

Tratamiento:

Cuando la afección es únicamente cutánea, se obtienen buenas respuestas con tratamientos que pueden incluir la aplicación de esteroides tópicos, mostaza nitrogenada tópica o carmustina, fototerapia con PUVA o UVB de forma aislada o asociada a interferón alfa 2a. En las fases avanzadas pueden utilizarse la quimioterapia y/o radioterapia. ¹²

Transformación a Linfoma Cutáneo de Células Grandes

En las fases avanzadas de la MF, los pacientes pueden desarrollar lesiones tumorales con presencia de células grandes, la transformación a linfoma de células grandes es cuando estas suponen más del 25% en el infiltrado y es de mal pronóstico.

VARIANTES DE MICOSIS FUNGOIDE

Las variantes clínicas como son la bullosa e hiper o hiporpigmentada tienen comportamiento clínico similar a la forma clásica. En contraste a la MF asociada a Mucinosis Folicular, Reticulosis Pagetoide y Piel Laxa Granulomatosa

tienen características clinicopatológicas distintas por lo que se consideran entidades separadas. ⁹⁻¹²

MF- ASOCIADA A MUCINOSIS FOLICULAR

Es una variante distinta de MF caracterizada por la presencia de infiltrado foliculotrópico, degeneración mucinosa de los folículos pilososos.

Se encuentran pápulas foliculares, placas induradas y tumores en la cabeza y cuello; frecuentemente asociada a pérdida de pelo, prurito e infecciones bacterianas secundarias.

A nivel histológico hay infiltrados dérmicos perivasculares y perianexiales, con marcada infiltración del epitelio folicular por células hipercromáticas y núcleo cerebriforme, degeneración mucinosa del epitelio folicular y mezcla de eosinófilos y células plasmáticas.

El tratamiento es con radioterapia.

Se estima una sobrevida a 5 años en el 70%.

RETICULOSIS PAGETOIDE

Se caracteriza por la presencia de parches o placas localizadas, afecta la pierna distal, con proliferación intraepidérmica de células T neoplásicas. Las células son de fenotipo CD3+, CD4+, CD 8 - o CD3+, CD4-, CD 8+.

El tratamiento en con escisión quirúrgica o radioterapia, con excelente pronóstico.

LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS CD30+

Después de la Micosis Fungoide, es el grupo de linfomas cutáneos primarios más frecuente, representa aproximadamente un 30% de los linfomas cutáneos de células T.

Este grupo incluye al Linfoma Cutáneo Primario Anaplásico de Células Grandes, Papulosis Linfomatoide (PL) y casos borderline.⁸⁻¹⁰

Linfoma Cutáneo Primario Anaplásico de Células Grandes

Se compone de células grandes con citomorfología anaplásica en el 80% de los casos y pleomórfica o inmunoblástica en el 20%. Con expresión del antígeno CD30+ en la mayoría de las células tumorales (más del 75%); sin evidencia clínica o historia de MF, Papulosis linfomatoide u otro tipo de linfoma cutáneo.

Afecta principalmente adultos y es más frecuente en el sexo masculino. Se presenta como nódulos o tumores localizados y algunas pápulas que con frecuencia se ulceran. Se han visto lesiones multifocales en el 20% de los pacientes. Puede haber regresión espontánea, parcial o completa de las lesiones como en la PL, sin embargo las recaídas son frecuentes. La diseminación extracutánea ocurre aproximadamente en el 10% de los pacientes en los ganglios linfáticos regionales.⁸⁻¹⁴

A nivel histológico hay un infiltrado difuso no epidérmico, con capas adheridas de células tumorales CD30+, con núcleo en forma redonda, oval o irregular, nucleolo prominente eosinofílico y abundante citoplasma. Con linfocitos reactivos en la periferia de las lesiones y en algunos casos numerosas células inflamatorias (células T, neutrófilos y eosinófilos).

La mayor parte de las células del infiltrado tienen fenotipo de células T CD4+ y un 5% CD8+. Con la expresión del CD30+ en más del 75%. La mayoría de los casos muestran reordenamiento clonal del TCR.

Las lesiones aisladas suelen responder bien a la radioterapia o a la extirpación quirúrgica en enfermedad progresiva o extracutánea poliquimioterapia con doxorubicina.

El pronóstico es bueno con una supervivencia a 5 años del 90%.^{8,9}

Papulosis Linfomatoide (PL)

Síndrome caracterizado por lesiones pápulo-nodulares de pequeño tamaño, recidivantes, con tendencia a la ulceración y curación espontánea dejando cicatrices atróficas. Los hallazgos histológicos son similares a los encontrados en los Linfomas Cutáneos de células T (CD30+), se clasifica dentro de los Linfomas T, pero dada las características clínicas que presenta no se considera una neoplasia maligna.¹⁴

Afecta principalmente a adultos jóvenes y se caracteriza por una erupción generalizada de pápulas o nódulos de pequeño tamaño que afectan especialmente a tronco y extremidades, las lesiones son eritematosas, parduscas y con tendencia a la remisión espontánea entre 3 y 6 semanas.

Generalmente cursa en brotes, con una evolución entre 3 meses y 40 años, con lesiones en diferentes estadios de evolución.

Histológicamente se caracteriza por un infiltrado dérmico de linfocitos T cooperadores y se pueden encontrar 3 variedades: el Tipo A (tipo histiocítico)

caracterizado por la presencia de células grandes y atípicas entremezcladas con los linfocitos pequeños, histiocitos y eosinófilos; el Tipo B (tipo micosis-fungoide) con hallazgos similares a la micosis fungoide con presencia de linfocitos atípicos y cerebriformes y el Tipo C (similar al linfoma anaplásico de célula grande), caracterizado por un denso infiltrado nodular de células grandes atípicas entremezcladas con linfocitos pequeños neutrófilos y eosinófilos, con hallazgos indistinguibles de los linfomas anaplásicos de célula grande.

Inmunofenotípicamente el infiltrado es CD3+, CD4+, CD8-, las células grandes presentes en los tipos A y C son CD30+. Un 60-70% muestran reordenamiento clonal del TCR.

Suele presentar un pronóstico excelente reduciéndose la frecuencia de síntomas con la administración de metotrexate a dosis bajas (5-20 mg. por semana), PUVA (solo o con IFN α 2-a) o esteroides. ⁸⁻⁹

LCCT DE COMPORTAMIENTO CLINICO AGRESIVO

SÍNDROME DE SEZARY

El síndrome de Sezary se considera la forma leucémica de la micosis fungoide. Se caracteriza por una eritrodermia asociada a linfadenopatía generalizada y la presencia en piel, ganglios y sangre periférica de linfocitos T atípicos (Células de Sezary). Es frecuente la asociación a hiperqueratosis palmo-plantar y onicodistrofia.¹³⁻¹⁵

Afecta a personas ancianas de ambos sexos, representa menos del 5% de todos los linfomas cutáneos de células T. Los hallazgos histológicos son similares a los de la MF, con presencia de un infiltrado denso, en banda, en dermis papilar, que por lo general muestra menor tendencia al epidermotropismo.¹⁸⁻²²

La inmunohistoquímica muestra la presencia de linfocitos T, cooperadores (CD3+ CD4+, CD8-). La mayoría de los casos con reordenamiento clonal del receptor de linfocitos T (TCR).

El diagnóstico se hace con la demostración de 1000 células de Sezary, una población clonal de linfocitos T CD4+, aumento en la relación de CD4/CD8 > 10 y rearreglo clonal del receptor de las células T.

El tratamiento es por lo general poco satisfactorio, se obtienen resultados con PUVA solo o asociado a Interferón alfa 2, o clorambucil y prednisona.

El pronóstico de sobrevida a 5 años es del 10 al 20%.¹⁶

LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS GRANDES-CD30-

Se presentan con placas solitarias, localizadas o generalizadas, nódulos o tumores. Con desarrollo rápido de lesiones generalizadas y curso clínico agresivo.

Histología: Infiltrado nodular o difuso con número variable de células T pleomórficas de tamaño pequeño-mediano con o sin núcleo cerebriforme e inmunoblastos, las células neoplásicas grandes representan menos del 30%.

Inmunofenotipo: Las células tumorales muestran inmunofenotipo aberrante CD4+ y CD 30-.

El tratamiento recomendado es con poliquimioterapia. La sobrevida a 5 años es del 15%.^{23, 26,28}

LCCT ENTIDADES PROVISIONALES

PIEL LAXA GRANULOMATOSA

Es un tipo raro de linfoma, que muestra áreas circunscritas de piel laxa péndula, con predilección de axilas e ingles. Predomina en el sexo masculino. En un tercio de los pacientes se asocia a enfermedad de Hodgkin.

Las características histológicas incluyen infiltrado dérmico granulomatoso denso, que contiene células T atípicas con núcleo cerebriforme, macrófagos, células multinucleadas gigantes y destrucción del tejido elástico.

El tratamiento más efectivo es con radioterapia.

LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T PEQUEÑAS-MEDIANAS PLEOMÓRFICO

Es un linfoma en el que predominan las células T pleomórficas de tamaño pequeño-mediano y tienen un curso clínico favorable. Se presentan con una placa o tumor solitario en cara, cabeza, cuello o tronco superior.

Histología: infiltrado denso, difuso o nodular, dentro de la dermis con tendencia a infiltrar la subdermis. El epidermotropismo puede ser focal.

El inmunofenotipo de las células es CD3+, CD4+, CD8-, CD30-.

Tratamiento: Resección quirúrgica de las lesiones y radioterapia en lesiones localizadas, en enfermedad generalizada monoterapia con ciclofosfamida o combinada con INF. Se estima una supervivencia a 5 años en aproximadamente un 60 a 80% de los casos. ²⁹⁻³¹

LINFOMA DE CELULAS T TIPO PANICULITIS

Linfoma de células T citotóxicas, caracterizado por infiltrados subcutáneos primarios, que puede complicarse por un Síndrome Hemofagocítico. Recientes estudios sugieren la presencia de al menos 2 grupos con diferente histología, fenotipo y pronóstico. El grupo con fenotipo alfa /beta y CD8+, infiltra solo al tejido subcutáneo y es de curso clínico indolente. En contraste los de fenotipo gamma/delta, representan el 25% de los casos, son CD4-, CD8- y coexpresan CD56. Las células neoplásicas también infiltran epidermis y/o dermis y tienen peor pronóstico.

Ocurre en todas las edades, afecta ambos sexos. Se presenta con nódulos únicos o múltiples y placas, más frecuentes en las piernas o pueden ser generalizadas. Puede haber síntomas generalizados como fiebre, pérdida de peso y fatiga. Tienen un prolongado curso clínico con recurrencia de lesiones subcutáneas, pero sin diseminación a otros órganos.

Histología: Infiltrado subcutáneo que simula una paniculitis con células T de tamaño pequeño, mediano o pleomórficas grandes con núcleo hipercromático y frecuentemente gran número de macrófagos. Sin infiltración de la epidermis y dermis. Es común encontrar necrosis, cariorrexis y citofagocitosis.

Inmunofenotipo: Este tipo de linfomas muestran fenotipo alfa/beta +, CD4-, CD8+.

Tratamiento: Se basa en quimioterapia con doxorubicina y radioterapia, sin embargo estudios recientes han demostrado control adecuado con esteroides sistémicos por largos periodos.

Sobrevida a 5 años en más del 80% de los casos.

LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS B (LCCB)

Los linfomas cutáneos de células B representa un subtipo clínico e histológico diferente de Linfomas Extranodales. Representa cerca del 25% de los Linfomas Cutáneos siendo más frecuente de lo que se pensaba, ya que muchos de los casos clasificados como pseudolinfomas son en realidad Linfomas B. ^{28,29}

LCCB DE COMPORTAMIENTO CLINICO INDOLENTE

LINFOMA DE CELULA DEL CENTRO FOLICULAR

Representa la proliferación neoplásica de las células del centro germinal, con presencia de centrocitos (células del centro folicular pequeñas y grandes de núcleo hendido) y centroblastos (células del centro folicular grandes y de nucleolo prominente) limitado a la piel.

Clínicamente se caracteriza por el desarrollo de pápulas, placas o tumores, aislados o en grupos rodeados de máculas eritematosas, afectando preferentemente varones con una edad media de 60 años, estando localizado en frente, cuero cabelludo y espalda, raramente presentan ulceración. Las lesiones tienen un comportamiento progresivo lento, aumentando de tamaño con los años, pero la diseminación extracutánea es muy rara.

Histológicamente se caracterizan por un infiltrado dérmico y subcutáneo nodular o difuso, sin afectación de la epidermis, que solo raramente se dispone con un patrón folicular. No suele existir afectación de la epidermis, las células del infiltrado adoptan la morfología de centroblastos y centrocitos.

Inmunofenotípicamente son linfocitos B (Inmunoglobulinas de superficie +), CD20+ (antígeno pan B), CD10+ y bcl-6+. La proteína bcl-2 es negativa lo cual los diferencia de los linfomas nodales. La mayoría de los casos presenta reordenamiento clonal del gen de las inmunoglobulinas.

El tratamiento de elección es la radioterapia, siendo frecuentes las recidivas.²⁸

INMUNOCITOMA (LINFOMA DE CELULA B DE LA ZONA MARGINAL)

Presentan tumores cutáneos o subcutáneos, únicos o múltiples en extremidades. Tienen un excelente pronóstico.

Histológicamente se encuentra un infiltrado nodular o difuso de predominio en dermis profunda, alcanzando hipodermis; constituido por una mezcla de células linfoides pequeñas de citoplasma acuoso, entremezclado con blastos, acompañado de linfocitos T, células plasmáticas numerosas, según la fase de la enfermedad.

Las células muestran un tipo de cIg+, CD79a+ y las células plasmáticas son CD20-.

El tratamiento es radioterapia con una sobrevida a 5 años del 100%.

LCCB DE COMPORTAMIENTO CLINICO INTERMEDIO

LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES DE LAS PIERNAS

Neoplasia de alta agresividad, curable con tratamientos agresivos. La localización primaria en las piernas significa un comportamiento más agresivo; son refractarios a quimioterapia y suelen diseminarse en 12-24 meses. Suelen expresar CD20 y CD 79^a, así como la expresión de marcadores pronósticos como son bcl2, bcl6, Ki67 o p53.

ENTIDADES PROVISIONALES

LINFOMA INTRAVASCULAR DE CÉLULAS B GRANDES

El linfoma cutáneo de células B intravascular se considera una proliferación vascular y designada como una angioendoteliomatosis maligna, caracterizada por la acumulación de células linfoides neoplásicas tipo B dentro de los vasos sanguíneos. Se presentan como parches indurados violáceos y placas en tronco y piernas.

Los que afectan el sistema nervioso central y la piel tienen peor pronóstico.

Histológicamente se encuentra dilatación de los vasos sanguíneos en la dermis e hipodermis infiltrados por la proliferación de células linfoides neoplásicas grandes. Estas células pueden causar oclusión vascular de vénulas, capilares y arteriolas.

Las células expresan CD19, CD20, CD22, CD79 y un solo tipo de inmunoglobulina. Se han reportado casos raros de células con fenotipo T.

El tratamiento es con poliquimioterapia.^{28, 29}

OBJETIVO GENERAL

Hacer una revisión de casos de pacientes con Linfomas Cutáneos Primarios diagnosticados en los servicios de Dermatología, Medicina Interna, Hematología y Pediatría del Hospital Juárez de México en 5 años durante el periodo comprendido de Junio del año 2000 a Octubre del 2005.

1. Establecer la incidencia de los Linfomas Cutáneos Primarios y tipos según la clasificación de EORTC.
2. Conocer el estadio de la enfermedad de cada paciente de acuerdo al sistema TNM para la Micosis Fungoide y de Ann Arbor para el resto de los linfomas.
3. Establecer cuales son los regímenes de tratamiento y sus complicaciones.
4. Establecer la evolución de los pacientes tratados con el diagnóstico de Linfoma Cutáneo Primario.

PLANTEAMIENTO DE LA HIPOTESIS

Los Linfomas Cutáneos Primarios son padecimientos frecuentes, que pueden diagnosticarse en los servicios de Dermatología, Medicina Interna, Hematología y Pediatría del Hospital Juárez de México.

HIPOTESIS NULA

Los Linfomas Cutáneos Primarios no son padecimientos frecuentes en el Hospital Juárez de México.

JUSTIFICACION

Los Linfomas No Hodgkin son patologías frecuentes en el servicio de Medicina Interna y por la gran diversidad de presentaciones clínicas requiere de hacer diagnóstico diferencial con muchas enfermedades.

Dentro de estos linfomas, los cutáneos no son la excepción ya que tienen una gama de presentaciones clínicas y que en las primeras etapas de la enfermedad, pueden confundirse con enfermedades no oncológicas; por lo que el diagnóstico preciso depende de una adecuada correlación entre los datos clínicos, histológicos, la inmunohistoquímica y el análisis molecular de las lesiones.

En los servicios de Dermatología, Hematología, Medicina Interna y Pediatría del Hospital Juárez de México son neoplasias que se diagnostican frecuentemente, y debido a que no se ha realizado una revisión de los casos que se han diagnosticado en el Hospital Juárez de México; se decidió hacer una revisión de estos, diagnosticados en los últimos 5 años.

MATERIAL Y METODOS

DESCRIPCION DEL ESTUDIO:

Se estudiará la población de pacientes con diagnóstico clínico e histológico de Linfoma Cutáneo Primario en los servicios de Dermatología, Medicina Interna, Hematología y Pediatría Dermatología, en 5 años, durante el periodo comprendido de Junio del 2000 a Octubre del 2005.

Se revisaran los expedientes de cada paciente, para obtener los siguientes datos:

1. La edad y sexo de los pacientes.
2. Los diagnósticos clínicos que se hicieron, de acuerdo a las características de las lesiones.
3. Número de biopsias realizadas y reporte de las mismas.
4. Estudios de inmunohistoquímica realizados y reporte de las mismas.
5. Estudios de extensión realizados.
6. Estadio de la enfermedad, al momento del diagnóstico
7. Tratamiento que se utilizó, la respuesta y las complicaciones del mismo.
8. Evolución y seguimiento de cada paciente.
9. Complicaciones secundarias a la enfermedad.

UNIVERSO DE TRABAJO:

Todos los expedientes de pacientes con diagnóstico clínico e histológico de Linfoma Cutáneo Primario en los servicios de Dermatología, Medicina Interna, Hematología y Pediatría en 5 años, durante el periodo comprendido de Junio del 2000 a Octubre del 2005.

INSTRUMENTOS DE MEDICION Y TECNICAS

Se utilizará la base de datos Excel; se calcularán medias y desviación estándar, así como frecuencias expresadas en porcentajes.

RESULTADOS

De 1, 160 630 pacientes vistos en la consulta externa y hospitalización del Hospital Juárez de México, se encontraron 12 pacientes con Linfoma Cutáneo Primario.

La Incidencia de Linfomas Cutáneos Primarios en el Hospital Juárez de México es de 1 caso por cada 100 000 habitantes en el periodo comprendido de Junio del 2000 a Octubre del 2005.

DISTRIBUCION POR SEXO Y EDAD:

Siete fueron del género femenino (58%) y 5 del género masculino (42%).
El promedio de edad de 42 ± 32 años, con un rango de 10 a 74 años.

DIAGNOSTICO CLINICO:

EL diagnóstico clínico inicial fue de Linfoma cutáneo en 3 pacientes (25%),

Papulosis Linfomatoide en un paciente (8%), Linfoma de células T subcutáneo tipo paniculítico en un paciente (8%), Pitiriasis liquenoide crónica en un paciente (8%).



Foto 3. Linfoma de células T subcutáneo tipo Paniculítico, con placa eritematosa, infiltrada, cubierta por escama.

Quiste Triquilémico maligno en un paciente (8%).



Foto 4. LNH difuso de células grandes B, con múltiples neoformaciones infiltradas.

Hidroa vaciniforme en un paciente (8%), Eritema nodoso en un paciente (8%)
y Linfoma Intravascular en un paciente (8%).



Foto 5. Linfoma Intravascular, con telangiectasias generalizadas.

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO:

A los 12 pacientes se les realizó biopsia de piel, con reporte de Linfoma Cutáneo de Células T (LCCT) en 8 casos (67%), Linfoma Cutáneo de Células B (LCCB) en 3 casos (25%) y Linfoma Cutáneo, sin especificar estirpe celular en 1 caso (8%).

De los pacientes con LCCT, el reporte fue Micosis Fungoide en 3 casos (25%), Papulosis Linfomatoide en 2 casos (17%), Linfoma de Células T tipo Paniculítico en 2 casos (17%) y Linfoma difuso de células T en 1 caso (8%).

En los pacientes con LCCB se reportó Linfoma B difuso de células grandes en 2 casos (17%) y Linfoma Intravascular de célula grande B en un caso (8%).

Tabla 2.

Tabla 2. DIAGNOSTICO HISTOLOGICO

TIPO	CASOS	PORCENTAJE
Linfoma Cutaneo de Celulas T (LCCT)	8	67%
Micosis Fungoide	3	25%
Papulosis Linfomatoide	2	17%
Linfoma de células T subcutáneo tipo paniculítico	2	17%
Linfoma difuso de células T	1	8%
Linfoma Cutaneo de Celulas B (LCCB)	3	25%
Linfoma B de células grandes	2	17%
Linfoma Intravascular de célula grande B	1	8%
Linfoma Cutáneo no específico	1	8%
Linfoma cutáneo	1	8%

La imagen microscópica característica que se encontró en la Micosis Fungoide es la infiltración de unión dermoepidérmica por linfocitos atípicos.

En el linfoma de células T subcutáneo tipo Paniculitis, se encontró como imagen característica, infiltración difusa del tejido celular subcutáneo, por linfocitos atípicos con focos de necrosis y cariorrexis, así como infiltrado inflamatorio perivascular.

En el Linfoma Intravascular de célula grande B se observó dilatación de los vasos sanguíneos infiltrados por células neoplásicas linfoides.

INMUNOHISTOQUIMICA:

Solo en dos pacientes (17%) se realizó inmunohistoquímica: en un de Papulosis Linfomatoide, la que reportó células CD3+, CD20-, CD4+, CD8+: relación CD4/ CD8 2:1; CD30+, lo cual es característico en lesiones tipo A y C , LMP1+ (proteína de membrana del virus E. barr), CD56- y ALK -

También se realizó en uno de los pacientes con Linfoma Cutáneo de células T subcutáneo tipo paniculítico, la cual reportó CD20-, CD45+, CD43+ y CD68+, marcadores característicos de los linfocitos T maduros.

ESTUDIOS DE EXTENSION:

A los 12 pacientes, se les hicieron estudios de extensión como son Biopsia de hueso y Tomografía Axial Computada (TAC) Toraco- Abdominal.

La biopsia de hueso para los 12 pacientes se encontró sin actividad tumoral.

En la tomografía solo en dos casos (17%) se encontraron alteraciones; un caso de Micosis Fungoide reportó ganglios paraaórticos y una tumoración en fosa iliaca derecha; y un caso (8%) con Linfoma B difuso de células grandes con adenopatías parabronquiales, paratraqueales y paraaórticas.

SUPERFICIE CORPORAL:

Determinar la superficie corporal dañada (sc) es importante para estadificar la enfermedad, además de ser factor pronóstico y se calculó en seis (50%) pacientes, siendo en promedio de 19 cm² con rango mínimo de 17cm² y máximo de 26cm²

ESTADIFICACION:

De acuerdo a los datos anteriores se estatificó a cada paciente, en base a 2 clasificaciones.

Para los 3 pacientes con Micosis Fungoide se utilizó el sistema TNM, publicada por Bunn y Lamberg en 1979¹¹. Un caso en estadio IB (T2 N0 MO), un caso en estadio IIB (T3 N0-1 MO), en esta paciente se encontraron las tres fases de la enfermedad (mancha, placa y tumor) y un caso en estadio IV B (T1-4 N0-3 M1), por la presencia de ganglios paraaórticos y una tumoración en fosa iliaca derecha.

Los 9 pacientes restantes se estadificaron según la clasificación de Ann Arbor publicada en 1971²⁷.

Los dos pacientes con Papulosis Linfomatoide uno en estadio IB y uno en estadio II por la presencia adenopatías inguinales.

Los dos pacientes con Linfoma de Células T tipo paniculítico se estadificaron en IB y IIB, por la presencia de adenopatías retroauriculares, cervicales y axilares. El paciente con Linfoma Difuso de Células T se encontró en estadio IIB por la presencia de adenopatías inguinales.

Los pacientes con Linfoma difuso de células grandes B se encontraron en estadio I y II, por la presencia de ganglios paratraqueales, parabronquiales y paraaóxicos.

El paciente con Linfoma Intravascular de células grandes B en estadio IVA por infiltración a sistema nervioso central.

El caso de Linfoma Cutáneo se encontró en estadio IVB por la infiltración a músculo masetero, piso de la boca y ganglios cervicales. **Tabla 3.**

Tabla 3. ESTADIFICACION

TIPO	No de casos	Estadio
Linfoma Cutaneo de Celulas T (LCCT)		
Micosis Fungoide	3	IB
		IIB
		IVA
Papulosis Linfomatoide	2	IB
		II
Linfoma de células T subcutáneo, tipo paniculítico	2	IB
		IIB
Linfoma difuso de células T	1	IIB
Linfoma Cutaneo de Celulas B (LCCB)		
Linfoma B de célula grande	2	I
		II
Linfoma Intravascular de célula grande B	1	IVA
Linfoma Cutáneo		
Linfoma cutáneo	1	IVB

TRATAMIENTO Y EVOLUCION:

8 pacientes (67%), recibieron como tratamiento inicial quimioterapia (QT), con CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona). De los cuales:

DISCUSION

Este estudio se realizó con la finalidad de hacer una revisión de casos de los Linfomas Cutáneos Primarios y conocer su incidencia durante 5 años en el Hospital Juárez de México.

La incidencia de Linfomas Cutáneos Primarios en el Hospital Juárez de México, es de 1 caso por cada 100,000 pacientes, en el periodo comprendido de junio del 2000 a Octubre del 2005. El promedio de edad es de 42 ± 32 años, con un rango de 10 a 74 años. Siete del género femenino (58%) y 5 del género masculino (42%). La literatura reporta que la incidencia anual de los linfomas cutáneos es de 0.5 a 1 por 100 000 habitantes, aparecen entre los 40 y 60 años y es 2.2 veces más frecuente en el sexo masculino que en el femenino.

El diagnóstico clínico inicial no fue de linfoma cutáneo en un 42% (5 pacientes), el diagnóstico se realizó por biopsia. El diagnóstico clínico no siempre es sencillo y poder realizar un diagnóstico adecuado esta relación a tener en consideración el diagnóstico y poder corroborarlo con histopatología además de poder realizar tinciones de inmunohistoquímica. Tomando en cuenta los criterios clínicos e histológicos tan solo se diagnostican del 50 al 75% de los linfomas cutáneos, mientras que si asociamos estudios inmunohistoquímicos y genéticos podemos llegar al 80% de diagnóstico, restando un 5-10% de linfomas que no se pueden clasificar correctamente.

La topografía que se encontró en este estudio coincide con la literatura en un 33%. En un caso de Micosis Fungoide con lesiones en tronco y extremidades. Un caso de de Papulosis Linfomatoide con afección en cara posterior de muslo. En un caso de LNH difuso de célula B con lesiones en piel cabelluda y el caso de Linfoma de célula B grande Intravascular con lesiones generalizadas tipo Telangiectasias.

De acuerdo a la clasificación de los Linfomas Cutáneos Primarios de la EORTC en este estudio el 67% de los linfomas fueron de células T, el 25% de células B y en un caso no se determinó la estirpe histológica ya que no se le realizó inmunohistoquímica.

Los de estirpe T se encontraron en el grupo de indolente el 63%, con 3 casos de Micosis Fungoide y 2 casos de Papulosis Linfomatoide. En el grupo de provisional el 25%, con 2 casos de Linfoma de células T subcutáneo tipo paniculítico. El caso de Linfoma difuso de células T no se clasificó ya que no se realizó inmunohistoquímica.

Los de estirpe B se encontraron en el grupo indolente el 67%, con 2 casos de Linfoma B de células grandes y en el grupo provisional el 33%), con un caso de Linfoma Intravascular de célula grande B.

CONCLUSIONES

De acuerdo a lo encontrado en este estudio, se llegaron a las siguientes conclusiones:

1. La incidencia de Linfomas Cutáneos Primarios en el Hospital Juárez de México es de 1 caso por cada 100 000 pacientes.
2. La edad de presentación promedio es de 42 años \pm 32 con un rango de 10 a 74 años.
3. Predomina en el sexo femenino.
4. De acuerdo a los resultados de este estudio, los Linfomas Cutáneos Primarios son padecimientos frecuentes en el Hospital Juárez de México, ya que la incidencia que se encontró es similar a la reportada en la literatura. Por lo que hipótesis de este estudio se confirmó.

5. La edad de presentación de la enfermedad coincide con lo reportado en la literatura, no así en la presentación por género ya que en este estudio se encontró más frecuente en el sexo femenino.
6. El diagnóstico clínico inicial correspondió al diagnóstico final en el 67%.
7. El diagnóstico histológico fue Linfoma de células T en el 67% de los pacientes con 3 casos de Micosis Fungoide (38%), 2 casos de Papulosis Linfomatoide (25%), 2 casos de Linfoma Cutáneo de células T subcutáneo tipo paniculitis (25%) y un caso de Linfoma difuso de células T (12%). En el 25% fue Linfoma de células B con 2 casos de células B grandes (67%) y un caso de Linfoma Intravascular de célula grande B (33%). En un paciente solo se reportó como Linfoma cutáneo (8%).

8. Los linfomas de células T son más frecuentes que los de células B.

9. De acuerdo a la clasificación de EORTC se encontraron en el grupo de indolente el 58% con 3 casos de Micosis Fungoide, 2 casos de Papulosis Linfomatoide y 2 casos de Linfoma de Célula B grande. En el grupo Provisional el 25% con 2 casos de Linfoma de células T subcutáneo tipo paniculitis y 1 caso de Linfoma Intravascular de célula grande B. Dos pacientes (17%) no se clasificaron.

10. Es importante correlacionar el reporte histológico con la inmunohistoquímica.

11. Los linfomas como la Micosis Fungoide y el síndrome de Sezary se estadifican de acuerdo a la clasificación TNM con un caso en estadio IB, uno en E IIB y uno en estadio IV A.

12. Los otros tipos de linfomas se estadifican según la clasificación de Ann Arbor. En el estadio I, 1 caso de Linfoma B de célula grande. En el estadio IB 2 casos, 1 con Papulosis Linfomatoide y 1 con linfoma de células T subcutáneo tipo Paniculítico. En el estadio II 2 casos, 1 con Papulosis Linfomatoide y 1 con Linfoma B de célula grande. En el estadio IIB 2 casos, 1 con Linfoma de células T subcutáneo, tipo Paniculítico y 1 con linfoma difuso de células T. En el estadio IV A un 1 de Linfoma Intravascular de célula B grande. En el estadio IVB 1 caso de Linfoma cutáneo.

13. El tratamiento que más se utilizó fue la quimioterapia a base CHOP desde el estadio I al IV, de acuerdo a la respuesta se utilizó quimioterapia de segunda línea como es MINE o incluso una tercera línea ya como terapia de rescate. La utilización de otro tipo de quimioterapia fue en caso de recaída, enfermedad activa después de 5 ciclos.

14. La Prednisona es otro de los tratamientos utilizados principalmente en el estadio I, como tratamiento inicial o en combinación con radioterapia o quimioterapia.

15. La radioterapia se utiliza combinada con esteroide, quimioterapia o PUVA.

16. El Interferón alfa 2b se utiliza en estadio I como monoterapia o incluso como terapia de rescate después de falla de tratamiento con quimioterapia.

17. La elección del tratamiento ideal para cada paciente, depende del tipo de Linfoma Cutáneo y del estadio en que se encuentra la enfermedad.

18. Las complicaciones más frecuentes son secundarias a progresión de la enfermedad y secundarias a procesos infecciosos.

19. Los Linfomas Cutáneos tienen una mortalidad elevada con un 58% de los casos, por causas infecciosas como la neumonía nosocomial, toxicidad por quimioterapia como es la hepatitis tóxica y progresión de la enfermedad como la trombosis generalizada.

20. La sobrevida que se encontró en este estudio es de 2 años.

21. Los linfomas cutáneos son enfermedades muy heterogéneas en su forma de presentación, características histológicas por lo que requieren de un equipo multidisciplinario para hacer diagnóstico y dar el tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFIA

1. Rojas- Espinosa O, Inmunología. 2 ED. México: Panamericana, 2004: 374 pp.
2. Sans J, Besses C, Vives J, Hematología Clínica. 3 a ED. Barcelona: Harcourt, 2001:790 pp.
3. Arenas R, Dermatología. 3 a ED. México: 1997; 528-31.
4. Juárez NL, Rincón PC. LINFOMAS CUTANEOS: FISIOPATOLOGIA Y CLASIFICACIÓN. Rev. Méx. Dermatología 2005; 49 (3) 109-22.
5. Jahn S, Walden P, CUTANEOUS MALIGNANT LYMPHOMAS. Immunol Today 1998; 19(3):70-3.
6. Faxas M. ACTUALIDAD CLÍNICA-BIOLÓGICA DE LOS LINFOMAS T CUTÁNEOS. Rev Cubana Med 2003; 42(1):72-8.
7. Harris N, Jaffe ES, Stein H. A REVISED EUROPEAN-AMERICAN CLASSIFICATION OF LYMPHOID NEOPLASM: A PROPOSAL FROM THE INTERNATIONAL LYMPHOMA STUDY GROUP. Blood 1994; 84: 1361-92.
8. Willemze R, Elaine S, Berti SE, et al. WHO-EORTC CLASSIFICATION FOR CUTANEOUS LYMPHOMA. Blood 2005; 105(10)3768-85.

9. Melnyk A, Rodríguez A, Pugh WC. EVALUATION OF THE REVISED EUROPEAN- AMERICAN LY MPHOMA CLASSIFICATION CONFIRMS THE CLINICAL RELEVANCE OF IMMUNOPHENOTYPE IN 560 CASES OF AGGRESSIVE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA. *Blood* 1997; 89:4514-20.
10. Willemze R, Kerl H, Berti SE, et al. EORTC CLASSIFICATION FOR PRIMARY CUTANEOUS LYMPHOMA STUDY GROUP OF THE EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER. *Blood* 1997; 90(1):354-91.
11. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. THE PATHOGENESIS OF MYCOSIS FUNGOIDES. *New Engl J Med* 2004; 350(19):1978-88.
12. Smith BD, Wilson LD. MANAGEMENT OF MYCOSIS FUNGOIDES. PART 1. DIAGNOSIS, STAGING AND PROGNOSIS. *Oncology* 2003; 17(9):1281-8.
13. Kamarashev J, Bur G, Kempf W, et al. COMPARATIVE ANALYSIS OF HISTOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES IN MYCOSIS FUNGOIDES AND SÉZARY SYNDROME. *J Cutan Pathol* 1998; 25(8):407-12.
14. Azcune R, Barbarulo A, Gavazza S, et al. LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS T, CD30+. *Dermatol Argent* 2001; 7(1):36-40.

- 15.Smoller BR, Santucci M, Wood GS, et al. HISTOPATHOLOGY AND GENETICS OF CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMA. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17(6):1277-311.
- 16.Witzens M, Mohler T, Willhauer M, et al. DETECTION OF CLONALLY REARRANGED T CELL MALIGNANCIES AND ACUTE INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASE USING PCR AMPLIFICATION, PAGE AND AUTOMATED ANALYSIS. *Ann Hematol* 1997; 74(3):123-30.
- 17.Gniadecki R, Ossen K, Ralfkier E, et al. CD 56+ LYMPHOMA WITH SKIN INVOLVEMENT: CLINICOPATHOLOGIC FEATURES AND CLASSIFICATION. *Arch Dermatol* 2004; 140(4):427-36.
- 18.Weder P, Anliker M, Itin P, et al. FAMILIAL CUTANEOUS MYCOSIS FUNGOIDES. SUCCESSFUL TREATMENT WITH ALEMTUZUMAB. *Dermatology* 2004; 208(3):281-3.
- 19.Hunt SJ, Charley MR, Jogasothy BV. CUTANEOUS T CELL LYMPHOMA: UTILITY OF ANTIBODIES TO THE VARIABLE REGIONS OF THE HUMAN T CELL ANTIGEN RECEPTOR. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:552-8.
- 20.Bogen SA, Pelley D, Charif M, et al. IMMUNOPHENOTYPIC IDENTIFICATION OF SEZARY CELLS IN PERIPHERAL BLOOD. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 739-42.

21. Delfau-Larue MH, Dalas S, Lepage E, et al. PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF POLYMERASE CHAIN REACTION-DETECTABLE DOMINANT T LYMPHOCYTE CLONE IN CUTANEOUS LESIONS OF PATIENTS WITH MYCOSIS FUNGOIDES. *Blood* 1998; 1(92):3376-80.
22. Kuzel TM. SYSTEMIC CHEMOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF MYCOSIS FUNGOIDES AND SEZARY SYNDROME. *Dermatol Ther* 2003; 16(4):355-61.
23. Sivaji N, Wardrop P, Vosylius P, et al. EPSTEIN-BARR VIRUS-RELATED NASAL AND CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMA IN AN IMMUNOSUPPRESSED PATIENTS. *Br J Haematol* 2004; 125(3); 266.
24. Langerak AW, van Krieken JH, Wolvers-Tettero K, et al. THE ROLE OF MOLECULAR ANALYSIS OF IMMUNOGLOBULIN AND T CELL RECEPTOR GENE REARRANGEMENTS IN THE DIAGNOSIS OF LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS. *J Clin Pathol* 2001; 54(7):565-7
25. Smoller BR, Santucci M, Wood GS, et al. HISTOPATHOLOGY AND GENETICS OF CUTANEOUS T CELL LYMPHOMA. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17(6):1277-311

26. Wood GS, Greenberg HL. DIAGNOSIS, STAGING AND MONITORING OF CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMA. *Dermatol Ther* 2003; 16(4):269-75.
27. Albújar P. LINFOMAS CUTÁNEOS: COMUNICACIÓN DE 10 CASOS CON ESTUDIO FENOTÍPICO. *Acta Cancerol* 1999; 29(2):17-23.
28. Hallemann C, Kaune KM, Siebert R, et al. CHROMOSOMAL ABERRATION PATTERNS DIFFER IN SUBTYPES OF PRIMARY CUTANEOUS B CELL LYMPHOMAS. *J Invest Dermatol* 2004; 122(6):1496-502.
29. Hoefnagel JJ, Dijkman R, Basso K, et al. DISTINCT TYPES OF PRIMARY CUTANEOUS LARGE B CELL LYMPHOMA IDENTIFIED BY GENE EXPRESSION PROFILING. *Blood* 2004; (14):1430-6.
30. Kazuo K, Massone C, M T, Chott, et al PRIMARY CUTANEOUS LARGE B CELL LYMPHOMAS. *Blood* 2005; 108(7):2491-2497.