



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
C.M.N 20 de NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E**

**VALOR PRONÓSTICO DE EOSINOFILIA, LINFADENOPATÍA Y
VALORES DE DHL EN MICOSIS FUNGOIDES**

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EM DERMATOLOGÍA
P R E S E N T A
DRA. PAULINA GARFIAS ALEMÁN

**JEFE DE SERVICIO, TITULAR DEL CURSO DE
POSGRADO Y ASESOR DE TESIS:
DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO
C.M.N 20 NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E**

MÉXICO, D. F. FEBRERO 2010

Registro del departamento de investigación: 436.2009





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.

DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE DERMATOLOGÍA
MÉDICO JEFE DE SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

DRA. ALMA VERGARA LOPEZ
ASESOR DE TESIS

DRA. PAULINA GARFIAS ALEMAN
RESIDENTE DE DERMATOLOGIA

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, en especial a mi mamá, por su apoyo incondicional en todo momento.

A mis amigos por todas sus sonrisas a lo largo de estos años

A la jefa del servicio de Dermatología Dra. Sagrario Hierro O.

Indice

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
MATERIAL Y METODOS	14
RESULTADOS	15
DISCUSION	17
ANEXOS	18
BIBLIOGRAFIA	31

RESUMEN

INTRODUCCION: Los linfomas cutáneos primarios de células T (LCCT) se caracterizan por proliferación de linfocitos T en la piel, con mayor frecuencia el subtipo CD4 cooperador. Comprometen varias entidades distinguibles en base a clínica, histología y criterios inmunopatológicos con pronósticos variables. Hasta el momento los factores pronósticos principales identificados son: tipo y extensión del involucro cutáneo, presencia de enfermedad extracutánea, respuesta inicial al tratamiento, transformación histológica y detección de clones de LT en piel o sangre periférica por Reacción en cadena de polimerasa (PCR). Existen pocos estudios que identifiquen al sexo como factor pronóstico; la presencia de linfadenopatía al momento del diagnóstico ha sido motivo de controversia ya que en algunos estudios se ha mostrado como predictiva de la progresión de la enfermedad, mientras que en otros no indica peor desenlace a largo plazo. Como en otras malignidades por células T, los LCCT han sido asociados con eosinofilia. En este contexto la eosinofilia ha sido relacionada a la secreción de IL eosinopoyéticas y eosinofilotácticas (IL 3, IL 5, sorgromostín) de células neoplásicas (TH2). Se ha sugerido la relevancia de la eosinofilia en sangre; sin embargo, existen pocos estudios para respaldar esta variable como factor pronóstico. La Deshidrogenasa láctica (DHL) es una proteína que se encuentra en todo el cuerpo. Casi todo tipo de neoplasias, así como muchas otras enfermedades benignas pueden causar un nivel elevado de DHL. Por consiguiente no puede ser utilizada para diagnosticar malignidad; sin embargo puede ser de utilidad para supervisar el tratamiento de algunas neoplasias. Con el objetivo de conocer las variables de mal pronóstico en los LCCT, se realizó el presente estudio en el CMN 20 de Noviembre para conocer los grupos de riesgo de nuestro hospital.

MATERIAL Y MÉTODOS: El estudio se realizó en el Servicio de Dermatología del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE. Se incluyeron 32 pacientes con diagnóstico de LCCT, en el periodo comprendido de enero de 1993 a diciembre de 2009. Se midieron diferentes variables que incluyen: Sexo, TNM, eosinofilia, linfadenopatía, niveles de DHL y tiempo de evolución; con el fin de analizar su valor pronóstico en esta enfermedad. El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante el empleo del siguiente software estadístico: STATISTICA 7.0, STATA 10 y EPI – INFO 6.04.

RESULTADOS: Se incluyeron 32 pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo de células T. Estuvo formado por 14 (43.75%) mujeres, 18 (56.25%) hombres, cuyas edades oscilaron entre 11 y 87 años, con promedio y desviación standard de 57 ± 18 años. La enfermedad fue diagnosticada entre 9.5 ± 10.4 años después del inicio de los síntomas. Se correlacionó la sobrevida con el TNM, la presencia de eosinofilia, los valores de DHL, el tiempo de evolución, la presencia de linfadenopatía y el género; encontrándose que únicamente la escala TNM, los valores elevados de DHL y la presencia de linfadenopatía al momento del diagnóstico son de mal pronóstico en esta enfermedad

DISCUSIÓN: En este estudio se demostró que los factores de mal pronóstico reportados en la literatura coinciden con el grupo de pacientes estudiados en nuestro hospital. Aunque se reportó un porcentaje de sobrevida elevado, también se demostró que el nivel de recaída es elevado por lo que es de vital importancia el seguimiento estrecho de estos pacientes.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos de células T, son un grupo heterogéneo de desórdenes linfoproliferativos causado por invasión de células T invasoras de piel. 1

Se ha considerado como una enfermedad de estimulación antigénica crónica en la cual una respuesta inflamatoria inicial en la epidermis conduce a la proliferación de linfocitos T y, por último, a la emergencia del clon maligno, sin embargo; la etiología del LCCT e incluso el descubrimiento de algunos posibles acontecimientos iniciadores aún debe ser determinada.

Estas entidades pueden dar lugar a involucro hematógeno con células T malignas circulantes; Siendo el síndrome de Sézary es la típica variante leucémica del LCCT. 1 -2

El linfoma de células T comprende una gran variedad de manifestaciones clínicas e histopatológicas; sin embargo, los LCCT, son linfomas No Hodgkin extranodales que comparten varios componentes que incluyen una población clonal de células T maduras y malignas, una respuesta antitumoral modulada y un microambiente epidérmico. 2

Los linfomas cutáneos primarios a menudo difieren en el comportamiento clínico y pronóstico de linfomas sistémicos de histología similar, los cuales pueden involucrar la piel de manera secundaria, y por lo tanto requieren tratamientos diferentes. 3

Recientemente se ha realizado distinción entre linfomas cutáneos primarios y secundarios. Diferencias en la presencia de traslocaciones y la expresión de oncogenes, secuencias virales y receptores de adhesión han sido encontrados; sugiriendo que los linfomas cutáneos primarios deben considerarse como un grupo distinto tanto clínica como biológicamente. 4

Los sistemas de clasificación reciente para linfomas no Hodgkin como la clasificación para linfomas primarios cutáneos de EORTC y la clasificación de la OMS para tumores hematopoyéticos y de tejidos linfoides, incluyen los linfomas cutáneos primarios como entidades separadas. 5

En la clasificación de la EORTC (Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer), la distinción se realiza entre los linfomas cutáneos primarios con comportamiento clínico indolente, intermedio y agresivo. 6

<u>Clasificación de la EORTC</u>		<u>Clasificación de la OMS</u>
Linfoma Cutáneo de Células T primario		Linfoma Cutáneo de Células T primario
Indolente	Micosis Fungoide MF + mucinosis folicular Reticulosis pagetoide CTCL de célula grande, CD30+ Papulosis linfomatoide	Micosis fungoide Mucinosis folicular asociada a micosis fungoide Reticulosis pagetoide Linfoma anaplásico de célula grande cutáneo primario Papulosis linfomatoide
Agresivo	Síndrome de Sezary CTCL de célula grande CD30-	Síndrome de Sezary Linfoma T periférico
Provisional	Piel laxa granulomatosa CTCL pleomórfico tamaño pequeño/mediano Linfoma de células T subcutáneo a tipo paniculitis	Piel laxa granulomatosa Linfoma células T periférico, no especificado Linfoma T subcutáneo a tipo paniculitis
Linfoma de Células B cutáneo primario		Linfoma de Células B cutáneo primario
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	Linfoma de célula B grande de las piernas	Linfoma folicular y linfoma de célula B grande difuso
Provisional	Linfoma intravascular de célula B grande Plasmocitomas	Linfoma de célula B grande intravascular Plasmocitoma

LINFOMAS CUTÁNEOS DE CELULAS T

Micosis Fungoide

Aunque es el linfoma cutáneo más frecuente, sigue siendo una enfermedad poco común

Se considera un linfoma cutáneo epidermotrópico caracterizado por proliferación de linfocitos T de tamaño pequeño a mediano con núcleo cerebriforme. El término Micosis Fungoide debe utilizarse para el tipo clásico de “Albert – Bazin”, caracterizado por la evolución de máculas, placas y tumores, o por variantes que muestran curso clínico similar.

Representa casi el 50% de los linfomas cutáneos primarios y aproximadamente el 1% de los linfomas No Hodgkin.

Afecta al adulto de edad media, con edad promedio al diagnóstico de 55 – 60 años. Sin embargo; también existen casos descritos en niños y adolescentes. El ratio hombre: mujer 1.6 : 2.1; pero casi todos los autores coinciden en que la supervivencia es igual en ambos sexos. 7 - 10

Conocida como “la gran imitadora” ya que puede confundirse con dermatosis como eczema crónico, dermatitis por contacto o psoriasis.

Su curso por lo general es indolente con progresión lenta; en algunos pacientes los ganglios linfáticos y vísceras pueden afectarse en estadios avanzados de la enfermedad.

En el primer estadio, las lesiones no están infiltradas. Se caracteriza por placas eritematoescamosas, bien delimitadas y muy pruriginosas. Con frecuencia, las placas son de bordes circulares o contorneados están claramente delimitadas, este signo es muy sugestivo.

En el segundo estadio, las placas se infiltran habitualmente por el borde, formando placas de color cobrizo o arcos de círculo de color rojo oscuro y duros. En otras partes, las placas se hacen más gruesas en su conjunto. En realidad, el grado de infiltración no sólo varía de una lesión a otra, sino también puede variar en una misma lesión, por ello algunas lesiones pueden tener aspecto serpinginoso. Estas lesiones infiltradas pueden localizarse en cualquier punto de la piel, aunque suelen tener una distribución asimétrica y predominan en caderas, nalgas, espalda, axilas e ingles y pecho. En algunos pacientes, las regiones palmoplantares están especialmente afectadas, con hiperqueratosis y fisuras en la piel. La afectación de la piel cabelluda puede provocar alopecia más o menos completa en las zonas donde existen las lesiones.

El tercer estadio se caracteriza por la aparición de lesiones tumorales en piel sana, sobre lesiones no infiltradas o sobre placas infiltradas. Los tumores suelen tener una base, ancha, con redondeados o hemisféricos y su tamaño es variable. Estas lesiones pueden ulcerarse posteriormente y desarrollarse en cualquier parte, pero se localizan fundamentalmente en la cara y en los grandes pliegues. 11

No es infrecuente ver pacientes que presentan simultáneamente los tres tipos de lesiones en distintas zonas de la piel.

Las lesiones tempranas en estadio de mácula muestran infiltrado superficial en banda o de tipo liquenoide, principalmente constituido por linfocitos e histiocitos; células atípicas de tamaño pequeño a mediano, con núcleos cerebriformes e hiper cromáticos, sobre todo confinados a la epidermis. Característicamente colonizan el estrato basal de la epidermis, en el estadio de placas el epidermotropismo es más pronunciado que en el de mácula; la presencia de microabscesos de Pautier es altamente característico, pero se observa en una minoría de los casos. Con la progresión a estadio tumoral, el infiltrado dérmico llega a ser más difuso y el epidermotropismo puede perderse. 12

Las células neoplásicas en Micosis Fungoides tienen naturaleza CD3+, CD4+. CD45Ro+, fenotipo CD8- de memoria; en casos diferentes al clásico, se pueden ver fenotipos CD4-, CD8 + de células T maduras.

Dentro de las terapias para Micosis Fungoides se encuentran: foto- quimioterapia, aplicación tópica de mostaza nitrogenada; radioterapia, esteroides tópicos o gel de bexaroteno (en pacientes con enfermedad limitada a estadio de mácula). Agentes biológicos como INF alfa y otras citocinas como IL-12, así como nuevos retinoides como bexaroteno y proteínas de fusión. 13

Mucinosis folicular asociada a Micosis Fungoide y Linfomas foliculotropos

Esta variante se caracteriza por la presencia de un infiltrado foliculotrópico que no afecta la epidermis, con o sin degeneración mucinosa de los folículos pilosos, y que se localiza preferentemente en la región cervicocefálica

Los infiltrados cutáneos pueden manifestar afinidad por anexos de la piel, muchas veces acompañados por producción de mucina dentro del epitelio folicular. Sin embargo, se reconoció que la infiltración folicular se produce en ausencia de signos o de hallazgos de mucinosis folicular y esta variante se denomina variante folicular de Micosis Fungoide del LCCT.

Las características clínicas incluyen una gran variedad de presentaciones clínicas. Se observan pápulas foliculares, placas induradas y tumores, a menudo asociadas a caída de pelo y prurito. Se observa igualmente lesiones tipo comedón y quistes epidérmicos. Estas lesiones foliculares pueden ser la primera manifestación de un linfoma, aparecer al mismo tiempo que las lesiones clásicas de micosis fungoide, o incluso preceder o acompañar a un episodio de recaída de micosis fungoide. 14 -15

Los hallazgos histopatológicos característicos incluyen infiltrado dérmico perivascular y perianexial con infiltración variable del epitelio folicular por linfocitos de tamaño pequeño a mediano y núcleos hiper cromáticos y cerebriformes, degeneración mucinosa del epitelio folicular; a menudo se aprecian eosinófilos y células plasmáticas en el infiltrado. Con fenotipo CD3+, CD4+ y CD8- en la mayoría de los casos.

El tratamiento es fundamentalmente con radiación con electrones debido a la alta resistencia a otros tratamientos. 13

Reticulosis Pagetoide (Enfermedad de Woringer – Kolopp)

Constituye otra forma de presentación cutánea de LCCT. Se han descrito dos tipos de linfoma pagetoide: Uno tipo localizado (forma de Woringer – Kolopp) y un tipo generalizado con lesiones múltiples y localizaciones ganglionares y viscerales (forma de Ketron – Goodman) que evoluciona

de manera similar a la Micosis Fungoide clásica; por esta razón, el término de linfoma pagetoide sólo se debe aplicar al tipo localizado de Woringer – Kolopp.

La forma localizada se caracteriza por una lesión única en forma de placa eritematoescamosa, hiperqueratósica o incluso verrugosa, que casi siempre se localiza en el extremo de un miembro y que es objeto de una evolución prolongada o lentamente progresiva. No se ha descrito una localización extracutánea de esta forma.

Los hallazgos histopatológicos muestran epidermis hiperplásica. El epidermotropismo del infiltrado es de células pagetoides atípicas y se observa disociación de las capas basales de la epidermis. La dermis superior muestra un infiltrado mixto de linfocitos e histiocitos, pero no se observan células neoplásicas. Fenotipos: CD3+, CD4+, CD8+ o CD3+, CD4+ o CD8-; CD30 a menudo es expresado. 16

En la forma de Ketron – Goodman se observa una dermatosis polimorfa que incluye lesiones diseminadas caracterizadas por placas eritematosas, nódulos rojo - violáceos o del color de la piel, algunos con úlceras en la superficie y máculas hiperpigmentadas residuales. 17

La radioterapia o la escisión quirúrgica son los tratamientos de primera línea; la mostaza nitrogenada y esteroide tópico pueden ser una alternativa. 13

LCCT granulomatoso y piel laxa

Forma infrecuente de linfoma cutáneo, caracterizado por afección predominante de las regiones axilares e inguinales con desarrollo lento de dobleces y piel laxa debida a destrucción de fibras elásticas; en muchos casos el curso es indolente. Histológicamente muestra infiltrado granulomatoso con células T atípicas con núcleos cerebriformes e indentados con fenotipos CD3+, CD4 + y CD8- localizado en la dermis; pueden observarse macrófagos, células gigantes multinucleadas y destrucción de tejido elástico.

Síndrome de Sézary

En 1938, Sézary describió un síndrome particular que presentaba eritrodermia seca o edematosa con grandes pliegues cutáneos, a menudo pigmentada y muy pruriginosa, asociada a una poliadenopatía superficial y a la presencia en sangre de células mononucleadas enormes, que desde entonces llevan su nombre.

Algunos autores la han definido por la triada de eritrodermia, linfadenopatía generalizada y células de Sézary (células T neoplásicas) en la piel, ganglios linfáticos y sangre periférica. Los criterios diagnósticos incluyen uno o más de los siguientes: conteo absoluto de células de Sézary de 1000 cel/mm³, demostración de anomalías inmunofenotípicas o demostración de clona de células T en sangre periférica por métodos de citogenética molecular.

Es una entidad poco frecuente que ocurre exclusivamente en adultos caracterizada por eritrodermia, asociado a descamación importante, edema y liquenificación además de prurito intenso. Puede existir onicodistrofia, queratodermia palmoplantar, ectropión y alopecia. (17) En este síndrome, se observan distintos tipos de afecciones palmoplantares. La afección más frecuente es la queratodermia, aunque también pueden existir pustulosis, ulceraciones y ampollas hemorrágicas. (18)

Lesiones clínicas de parapsoriasis en grandes placas o de papulosis linfomatoide pueden preceder al síndrome de Síndrome de Sézary durante un tiempo más o menos largo (algunos meses), durante el cual la eritrodermia no está plenamente desarrollada o el número de células de Sézary es demasiado bajo.

Las localizaciones viscerales son casi siempre asintomáticas y se suelen descubrir en el momento de la autopsia.

Las características histopatológicas se asemejan a Micosis Fungoide, aunque el epidermotropismo suele estar ausente o ser poco marcado, la médula ósea puede estar comprometida pero el infiltrado es intersticial. El inmunofenotipo es CD3+, CD4+ y CD8-; las células de Sézary circulantes muestran a menudo pérdida de CD7 y CD26. (19)

La fotoféresis extracorpórea sola o en combinada con otros tratamientos; se ha reportado como efectiva en el manejo de síndrome de Sézary. El interferón alfa, clorambucil y prednisona o metotrexate, se han reportado como útiles en algunos estudios. 13

Leucemia / Linfoma de células T del adulto

Neoplasia de células T asociada al virus linfotrofo de células T humanas -1 (HLTV -1). Este virus es endémico del Caribe, de parte de Centroamérica y de Sudamérica, así como la región suroccidental de Japón. Suele presentarse en forma de lesiones diseminadas con adenopatías, afectación visceral, hipercalcemia y lesiones cutáneas secundarias. No obstante, existen formas subagudas y crónicas en las que las lesiones cutáneas aparecen de modo aislado. Estas lesiones pueden simular una Micosis Fungoide en placas, pero pueden tener un aspecto arciforme sugestivo. Aproximadamente en la mitad de los casos, se presentan con lesiones cutáneas constituidas por nódulos, pápulas y placas. (20)

Histopatológicamente: Infiltrado superficial y difuso de células T medianas con núcleos pleomórficos y polilobulados, con epidermotropismo. Fenotipo de células neoplásicas: CD3 +, CD4+ y CD8 -; La expresión de CD 25 por las células tumorales es característica. Puede demostrarse una integración clonal del genoma del virus, lo que la diferencia de la Micosis Fungoide.

El tratamiento por lo general consta de quimioterapia sistémica. 13

Desórdenes linfoproliferativos cutáneos primarios CD30+

Las linfoproliferaciones cutáneas CD30+ constituyen un espectro de linfomas indolentes que corresponden al 30% de los linfomas T cutáneos, incluyen el linfoma anaplásico de células gigantes, la papulosis linfomatoide y los estados intermedios.

Linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásicas

El linfoma anaplásico de células grandes (8% de los linfomas cutáneos) afecta en promedio de edad de 60 años y un predominio masculino.

La dermatosis a menudo se presenta en forma de una o varias lesiones nodulares o tumorales localizadas y en menos casos diseminadas. Las lesiones pueden remitir de forma espontánea. En el 10% de los casos se produce diseminación extracutánea, frecuentemente ganglionar. 21

El estudio histológico muestra infiltrado difuso no epidermotropo consta de células tumorales CD30+ (en más del 75%); aunque también muestran fenotipo CD4+ y CD8+ (en menos de 5% de los casos). De morfología, anaplásica, con núcleos ovales o redondos y nucléolos prominentes, eosinofílicos; con abundante citoplasma. 22 - 23

Estos linfomas tienen un pronóstico muy diferente al de sus equivalentes sistémicos. La supervivencia a 5 años es del 90 – 95%, aún con los pacientes que presentan lesiones multifocales y compromiso ganglionar.

Como primera elección para el tratamiento está la cirugía o la radioterapia de las lesiones tumorales no regresivas. Los casos donde se presentan múltiples lesiones se puede manejar con radioterapia o metotrexate. Las recidivas cutáneas son frecuentes (40%), pero siguen siendo accesibles a tratamientos clásicos. 13

Papulosis linfomatoide

Enfermedad cutánea crónica y recurrente, papulonecrótica o papulonodular con características histológicas que sugieren un linfoma maligno CD30+. Representa el 12% de los linfomas cutáneos. Puede presentarse durante la infancia pero predomina en adultos. La dermatosis se caracteriza por lesiones papulares o pápulonecróticas o nódulos en diferentes estadios de evolución; predominan en tronco y miembros pélvicos, las lesiones pueden remitir de forma espontánea de 3 a 12 semanas; sin embargo la duración de la enfermedad es variable y puede ir de meses a varios años.

La histología es variable y podemos encontrar desde células tipo Reed-Stemberg CD30+, hasta un gran número de células inflamatorias como histiocitis, neutrófilos, eosinófilos y linfocitos, con fenotipo CD3'+, CD4+ y CD8-. No hay expresión de CD30.

Con buen pronóstico, el 4% desarrolla linfoma sistémico y sólo un 2% muere por enfermedad sistémica en un periodo de 77 meses aproximadamente. 24

Linfoma subcutáneo de células T paniculitis – like

Es un linfoma definido como linfoma de células T que compromete dos subtipos: α/β y γ/δ Caracterizado por el involucro primario de tejido subcutáneo que imita una paniculitis con fenotipo predominante de CD3+, CD4- y CD8+ y con frecuencia abundantes macrófagos. 25

El curso clínico depende del subtipo, teniendo el α/β mejor pronóstico que el γ/δ . Puede complicarse con síndrome hemofagocítico. Ocurre en diversos grupos de edades: adultos, jóvenes y niños; ambos sexos se afectan por igual. Predominantemente afecta miembros inferiores. La dermatosis consiste paniculitides que incluyen: Eritema nudoso, vasculitis nodular y paniculitis lúpica-like. Es común encontrar nódulos o placas en tercio inferior de piernas y alrededor de tobillos; pudiendo existir síntomas generales como fiebre, fatiga o pérdida de peso. 26

La histopatología muestra un infiltrado subcutáneo que simula paniculitis con células T pleomórficas, de núcleos hipercromáticos y abundantes macrófagos; típicamente dermis y

epidermis se muestran respetadas en los casos de los subtipos $\alpha\beta$, mientras que en los $\gamma\delta$ hay involucro dérmico y epidermotropismo

Linfoma de células T/Natural Killers extragranglionar, tipo nasal

Linfoma de células pequeñas o medianas con NK por lo general, asociado al virus de Epstein Barr, es más frecuente en Asia, en Centroamérica y en Sudamérica. La piel es la segunda localización en orden de frecuencia tras la cavidad nasal y la nasofaringe. 27

Afecta principalmente adultos, del sexo masculino. La dermatosis se presenta por lo general en forma de múltiples placas o neoformaciones localizadas preferentemente en tronco y extremidades; y en el caso del tipo nasal se localiza en región centrofacial. Existen síntomas sistémicos como: Malestar general, fiebre, pérdida de peso y síndrome hemofagocítico.

En la histopatología se puede ver un infiltrado denso en dermis y subcutis; hay epidermotropismo; prominente angiocentricidad y angiodestrucción que se acompaña de necrosis extensa. Las células neoplásicas por lo general presentan núcleo irregular u oval, con cromatina moderadamente densa y citoplasma pálido. En algunos casos se aprecia un infiltrado inflamatorio abundante constituido por linfocitos, histiocitos, células plasmáticas y eosinófilos. 28

Las células neoplásicas expresan CD2, CD56 y proteínas citotóxicas. La quimioterapia es de primera elección como tratamiento sobre todo cuando se presenta en forma de tumor altamente agresivo. 13

Linfoma de células T cutáneo primario no específico

Es un grupo heterogéneo que incluye las neoplasias de células T que no entran en otra clasificación. Estos linfomas se caracterizan por la presencia de pápulas eruptivas ya sea localizadas o diseminadas, nódulos o tumores con ulceración central y necrosis o por placas hiperqueratósicas superficiales; pueden diseminarse a órganos internos como: pulmón, testículo. SNC o mucosa oral; sin embargo los ganglios linfáticos generalmente se encuentran respetados.

El estudio histopatológico muestra epidermis atrófica, queratinocitos necróticos, ulceración y espongirosis variable, algunas veces con formación de ampollas. Las células tumorales tienen fenotipo beta F1+, Cd3+, Cd8+, granzima B+, perforina +, TIA 1+, CDR45 RA+, CDR46RO-, CD2-, CD4-, CD5-, CD7-. 29

El curso clínico de los Linfomas cutáneos de células T es indolente; la muerte ocurre por lo general varios años después del diagnóstico inicial. Sin embargo; el índice de supervivencia es variable si consideramos el grupo de LCCT como un todo. Existen diferentes características clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas que pueden utilizarse como factores pronósticos para definir los grupos de riesgo. Algunas de estas características son: tipo de lesiones cutáneas y extensión extracutánea, presencia o ausencia de epidermotropismo, porcentaje de células blásticas, porcentaje de células T supresoras / cooperadoras, densidad de Células de Langerhans en epidermis. 30

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio comprende 32 pacientes con diagnóstico de Linfoma Cutáneo de Células T, tratados en el Servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, entre marzo del 2001 hasta febrero del 2009. Los criterios de inclusión fueron (1) Casos confirmados de LCCT por histología e inmunohistoquímica; y (2) Evaluación del estadio que incluya, exploración física general y exploración dermatológica, Biometría Hemática completa, Exámenes de laboratorio standard (DHL, QS, EGO, PFH), radiografía de tórax AP, aspirado de médula ósea y Tomografía Axial Computarizada.

La extensión de la enfermedad fue evaluada de acuerdo con la escala clinicopatológica de TNM, con las siguientes modificaciones: (1) Involucro de ganglios linfáticos (N) fue evaluado mediante exploración física y realización de TAC. Sólo dos categorías fueron empleadas, N0 (ausencia de linfadenopatía periférica o visceral) y N1 (presencia de linfadenopatía).

Se registró el primer tratamiento instaurado a los pacientes después del estadiaje. La respuesta terapéutica fue evaluada de la siguiente manera: (0) Remisión completa (pacientes libres de enfermedad tanto clínica como histopatológicamente) , (1) Remisión parcial (disminución de lesiones en un 50% o más y desaparición o disminución de síntomas), (2)Mejoría (mejoría de las lesiones en menos de 50% y/o desaparición o mejoría de los síntomas), (3) Falla (enfermedad sin modificaciones o progresión).

Los siguientes datos clínicos de cada pacientes fueron registrados: edad, sexo, tiempo entre inicio de síntomas y diagnóstico, prurito, topografía con ganglios palpables, niveles de DHL, BH, clasificación de TNM, periodo libre de enfermedad si se llegó a la remisión e intervalo de supervivencia a partir del diagnóstico y el estadiaje.

Una biopsia de piel de las lesiones clínicamente más avanzadas se realizó al momento de establecer clínicamente el diagnóstico. Se tomaron biopsias incisionales de piel en huso. Se evaluaron los siguientes parámetros: (1) presencia o ausencia de epidermotropismo (2) Presencia o ausencia de Microabscesos de Pautier (3) Presencia o ausencia de linfocitos atípicos.

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante el empleo del siguiente software estadístico: STATISTICA 7.0, STATA 10 y EPI – INFO 6.04.

RESULTADOS

Se presenta estudio, basado en una muestra de 32 pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo de células T. Estuvo formado por 14 (43.75%) mujeres, 18 (56.25%) hombres, cuyas edades oscilaron entre 11 y 87 años, con promedio y desviación standard de 57 ± 18 años. La enfermedad fue diagnosticada entre 9.5 ± 10.4 años después del inicio de los síntomas. (Tabla 1, Gráficas 1 y 2).

Involucro de sangre periférica (≥ 5 células de Sézary por 100 leucocitos), estuvo presente en únicamente 2 pacientes (6.25%). Ningún paciente presentó anemia severa, leucopenia o trombocitopenia, al momento del diagnóstico. Eosinofilia periférica fue detectada en 3 pacientes (9%). (gráfica 3.) Los niveles séricos de DHL (> 450 U/L) estuvieron elevados en 11 pacientes (34%). (gráfica 4).

Los resultados de los procedimientos de estadiaje se describe a continuación: de los 32 pacientes, 30 (93.8%) tienen diagnóstico de Micosis Fungoides clásica; 3 (9.4%) en estadio de mácula; 25 (78.1%) presentaron placas; 5 (15.6%) tumores y 4 (12.5%) eritrodermia. Linfadenopatía periférica fue positiva en 8 pacientes (25%). (Gráfica 5). Infiltración de médula ósea se detectó en 1 caso (3.1%). La distribución de éstos resultados, se observan en la tabla 2 a.

Del total de pacientes, 5 recibieron únicamente terapia tópica (fluocinolona 2, bleomicina 1, imiquimod 1, ácido retinóico 1), y 27 recibieron terapia sistémica combinada, así como terapia tópica (Interferón, CHOP, prednisona, metrotexate, cislofosfamida, epirrubicina, etopósido, citarabina). (tabla 2b).

Los 32 pacientes (100%) recibieron tratamiento. Se obtuvo remisión completa en 3 pacientes (3.9%); Quince pacientes (15.47%) alcanzaron remisión parcial; 8 (8.25%) mejoría y 6 (6.19%) falla terapéutica. (Gráfica 6).

El promedio de seguimiento fué de 9.4 años ± 10.4 ; Seis pacientes (18.8%) fallecieron durante el tratamiento; y 25 (78.1%) permanecieron con vida al final de este estudio (gráfica 7). De los 3 pacientes que alcanzaron remisión completa ninguno ha mostrado recaídas.

Datos Histopatológicos

El epidermotropismo estuvo presente en 27 pacientes (84.3%); Microabscesos de Pautier en 25 pacientes (78.1%) y Linfocitos atípicos en el 100% de pacientes (N= 32)

ANALISIS DE SOBREVIDA

Fue de interés en el estudio analizar la esperanza de vida de los pacientes con respecto a los siguientes factores de riesgo: Sexo, tiempo de evolución, presencia de linfadenopatía, eosinofilia,

valores de DHL y así como cada uno de los estadios del TNM. La frecuencia con la que se presentaron estos factores, se muestra en la tabla 3.

Se correlacionó la sobrevida con el TNM, encontrándose que los 6 pacientes que fallecieron; uno pertenecía a la IB, uno a la IIA y cuatro a la IVB. No presentándose ningún fallecimiento en el estadio IIB. (Gráfica 8).

Se construyó la curva de sobrevida general independientemente del TNM; estableciéndose que la esperanza de vida para estos pacientes llega a ser de 82% para 3 o más años de vida. (Gráfica 9). El análisis de sobrevida comparativo ante la respuesta al tratamiento se muestra en la gráfica 10; donde se estima que en 5 o más años, la probabilidad de recaer llega a ser del 40%.

La prueba de Log – Rank demostró que no hay diferencia significativa en la esperanza de vida entre los que llegan la remisión completa y los que no la tienen ($p= .41157$, gráfica 11).

El tiempo de evolución a partir del diagnóstico se agrupó en dos categorías: De 0 a 5 años y más de 5 años; no mostró diferencia significativa ($p= 0.4392$, gráfica 12) en la esperanza de vida.

El género no influye en la esperanza de vida ($p= 0.8990$, gráfica 13). En contraste con varios estudios reportados en la literatura; en este trabajo, la presencia eosinofilia en sangre periférica no modificó la esperanza de vida ($p=0.3849$, gráfica 14).

La presencia de linfadenopatía ($p=0.05$, grafica 15)y DHL elevado ($p= 0.02454$, gráfica 16); sí demostraron influir en la esperanza de vida.

De acuerdo al análisis de sobrevida de Kaplan – Meier, la esperanza de vida se correlaciona significativamente según el TNM, encontrándose que la esperanza de vida más corta está asociada con la etapa IV B ($p= 0.02$, gráfica 17).

El análisis de regresión logística aplicado a estos factores considerados de riesgo (Tiempo de evolución, género, linfadenopatía, eosinofilia, DHL elevado y estadio según TNM) , demostró que la linfadenopatía eleva 8 veces el riesgo de morir y los valores elevados de DHL, lo eleva 9 veces . Los pacientes con TNM IVB mostraron tener un riesgo alto de mortalidad, con respecto a los que no pertenecieron a este estadio. La razón de momios asociada fue de 9.07 (tabla 4).

Se describió la relación que guardaron las variables con dos respuestas del paciente: 1) Respuesta al tratamiento y 2) sobrevida. Sexo y años de evolución (tabla 5.); Linfadenopatía y eosinofilia (tabla 6); DHL y TNM (tabla 7). Etapa clínica y CD45+ (tabla 8), TNM y CD 45Ro+ (tabla 9), TNM y CD3+ (tabla 10) TNM y CD20 – (tabla 11).

DISCUSIÓN

La lenta evolución, la dificultad para precisar el momento del involucro extracutáneo y la variabilidad en el grado de progresión de paciente a paciente dificultan la elección del tratamiento en el LCCT. La influencia en la sobrevida de diversas características se analizaron con el fin de separar grupos de riesgo.

Algunos de los datos clínicos y biológicos que han sido evaluados en estudios anteriores incluyen: Edad, sexo, sintomatología, tipo y extensión de lesiones cutáneas, involucro extracutáneo y valores de la Biometría Hemática. Sin embargo; el tipo de lesiones en piel (de acuerdo con la clasificación del TNM), involucro linfático (número de lugares con linfadenopatía palpable y con infiltración corroborada por histopatología) y la enfermedad extracutánea, son los únicos factores pronósticos bien establecidos.

En este estudio de 32 pacientes el estadio clínico, los valores de DHL elevados y la presencia de linfadenopatía se identificaron como factores pronósticos que influyen en la supervivencia, lo que concuerda con estudios previos reportados en la literatura.

En contraste con algunos reportes, en nuestro estudio; la eosinofilia periférica no mostró tener influencia en la sobrevida de estos pacientes al igual que la edad, el tiempo de evolución y el género.

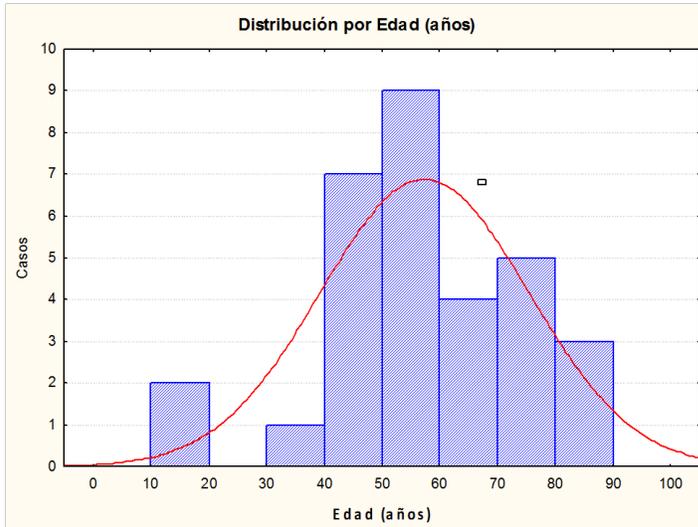
De acuerdo a la curva de sobrevida general realizada, observamos que el porcentaje para estos pacientes llega a ser del 82% a 3 o más años, lo que indica que el LCCT es una entidad que muestra un alto índice de supervivencia; sin embargo, los pacientes que llegan al a remisión completa son pocos y el riesgo de recaídas es elevado.

Nuestro estudio demostró que los parámetros de sobrevida reportados en la literatura son útiles para identificar a los grupos de riesgo, con el fin de iniciar tratamiento sistémico tan pronto se tenga el diagnóstico.

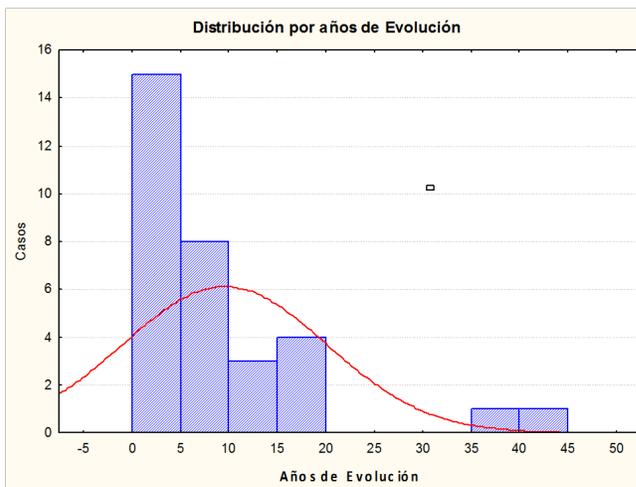
Debido a que el riesgo de recaídas se muestra elevado; los pacientes deben estar bajo estrecha vigilancia con estudios de laboratorio e imagen, biopsias de piel y valoraciones clínicas con el objetivo evitar la recaída en estos pacientes.

ANEXOS

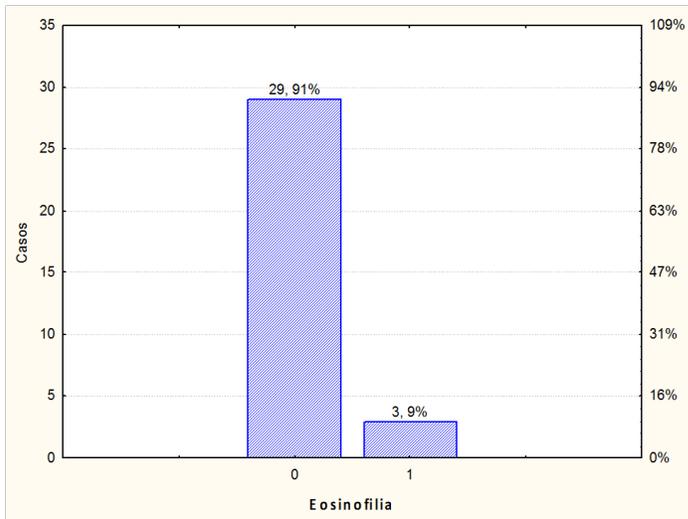
GRAFICAS



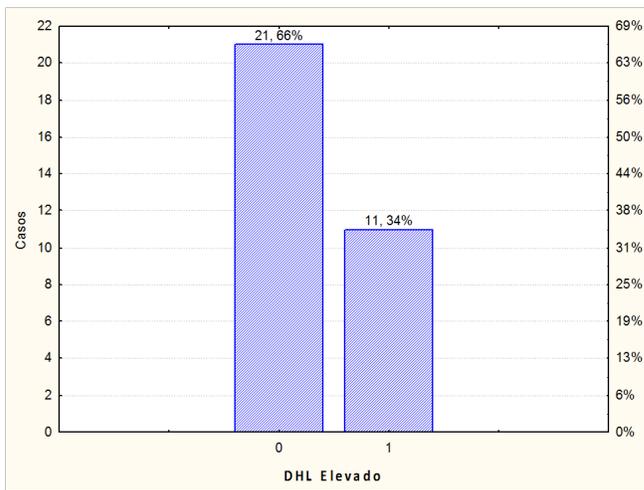
Grafica 1. **Edad (años):** N = 31, Media = 57, Desv. Est. = 17.9 Max = 87, Min = 11



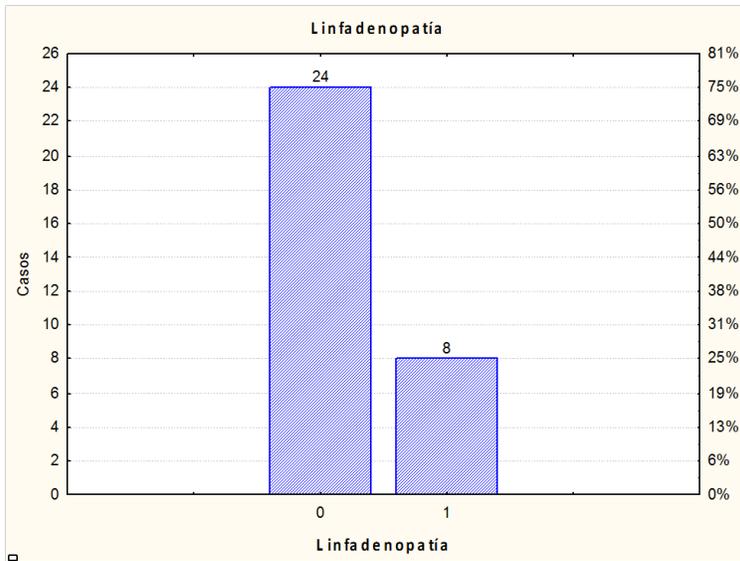
Grafica 2. **Años de Evolución:** N = 32, Mean = 9.4688, StdDv = 10.4418, Max = 45, Min = 1



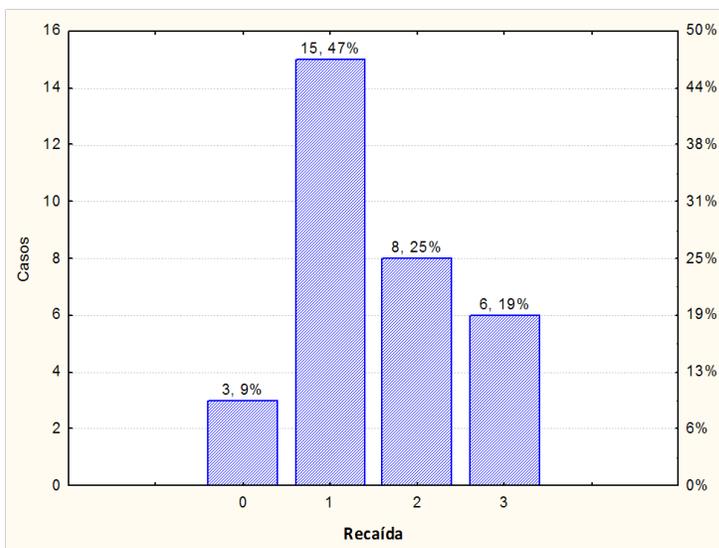
Grafica 3. Frecuencia de Eosinofilia



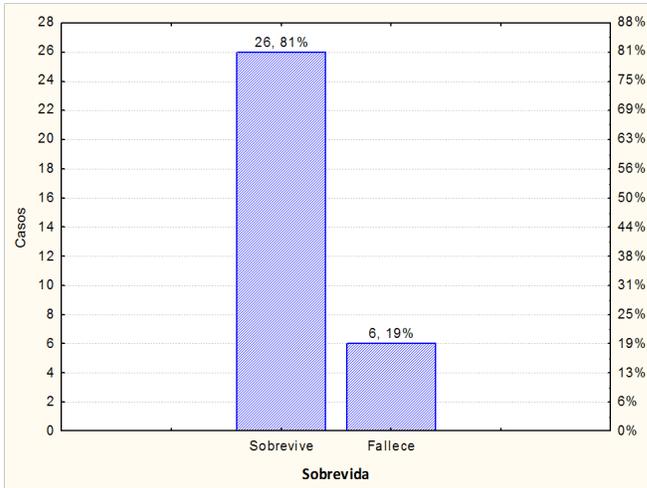
Grafica 4. Frecuencia de DHL elevado



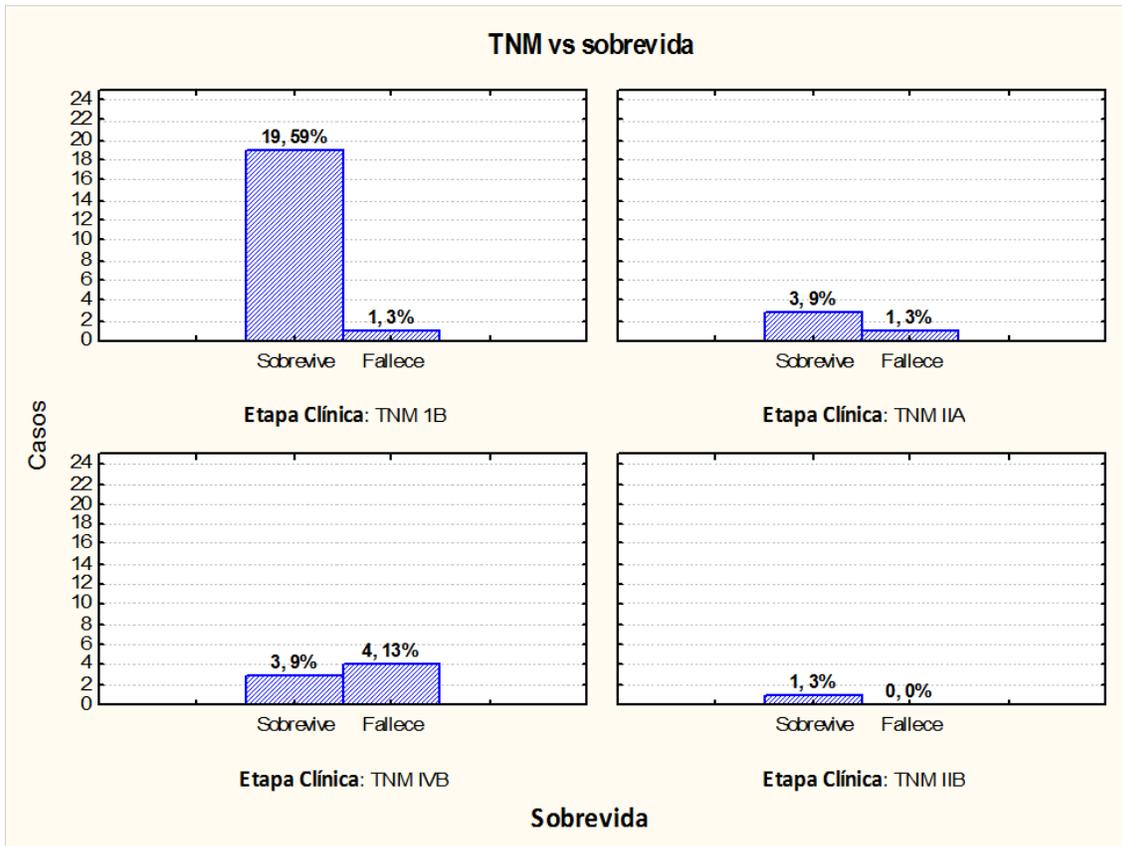
Gráfica 5. Frecuencia de Linfadenopatía



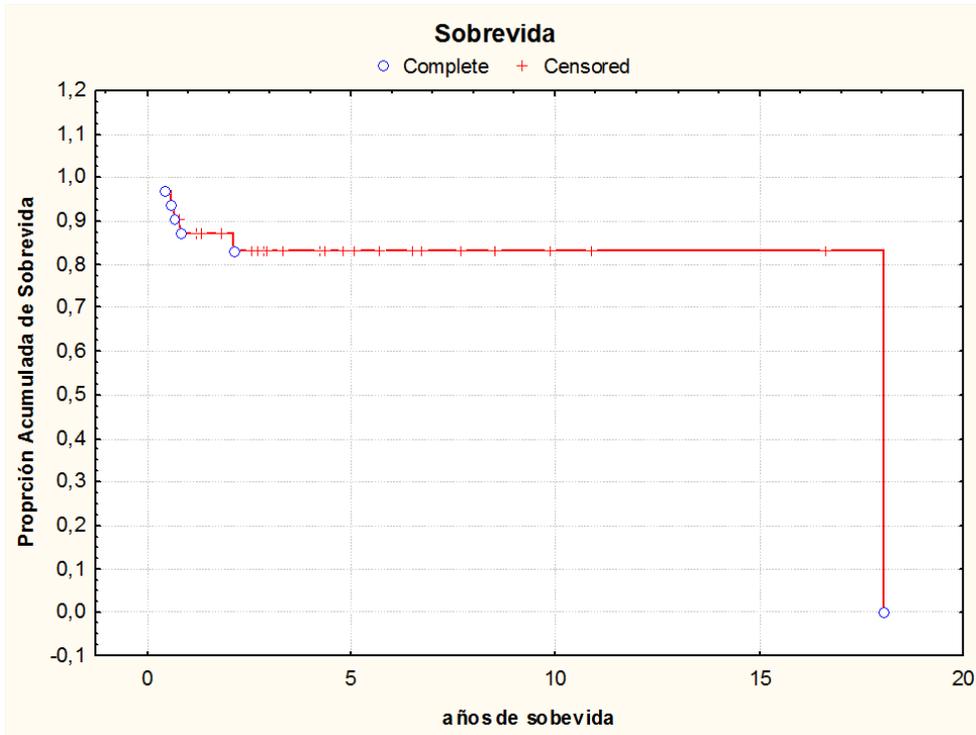
Gráfica 6. Distribución según respuesta al tratamiento



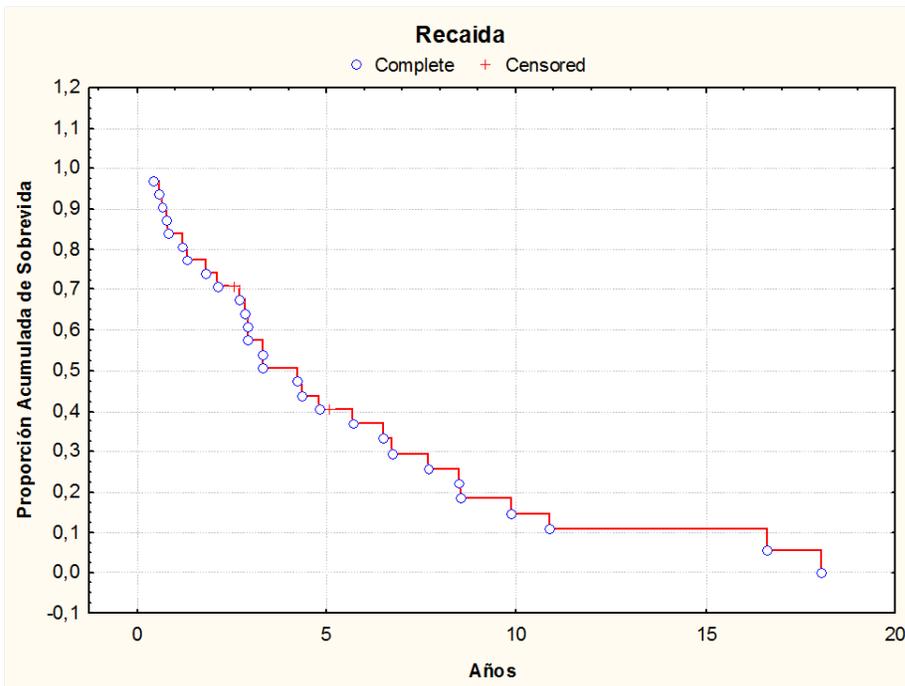
Grafica 7. Frecuencia de la Sobrevida.



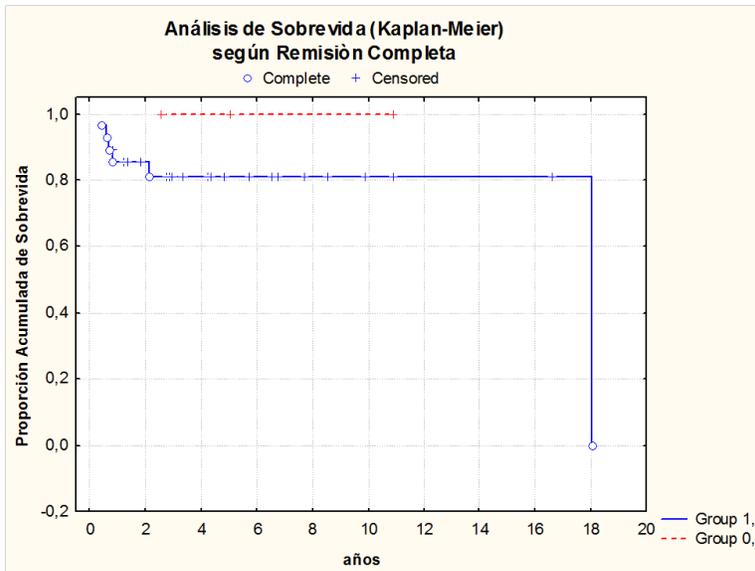
Grafica 8. Correlación de la Sobrevida según TNM



Grafica 9. Curva de sobrevida

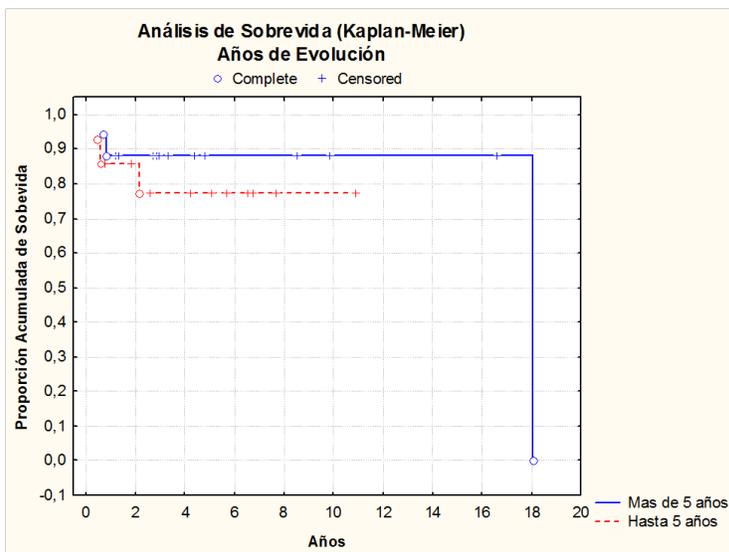


Grafica 10. Curva de sobrevida con respecto a la respuesta al tratamiento



Grafica 11. Análisis de Sobrevida para según remisión completa.

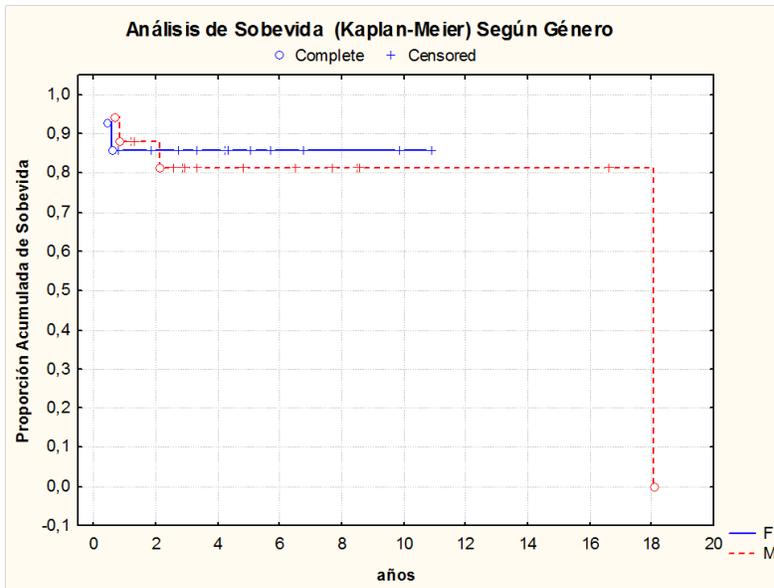
Log-Rank Test (DATOS MICOSIS FUNGOIDES 31 Dic 09.sta) WW = ,54177 Sum = 4,8194 Var = ,43530 Test statistic = ,8211424 p = ,41157



Grafica 12. Análisis de Sobrevida para los años de evolución.

Log-Rank Test (DATOS MICOSIS FUNGOIDES 31 Dic 09.sta) WW = -,8591 Sum = 4,8194 Var = 1,2334

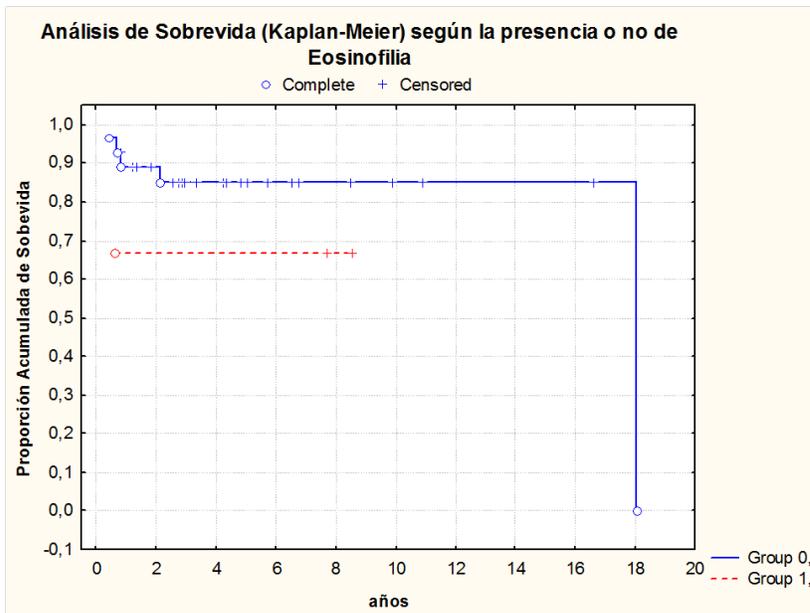
Test statistic = -,773544 p = ,43920



Grafica 13. Análisis de supervida según género.

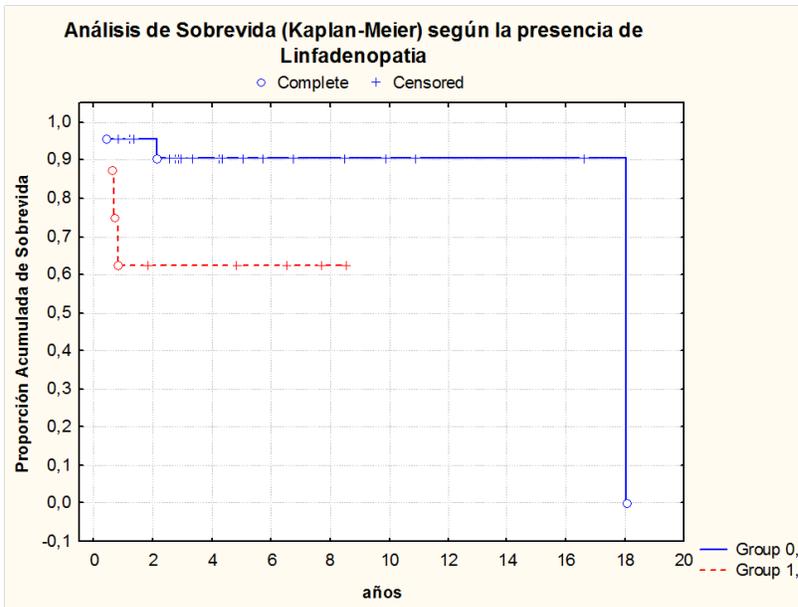
Log-Rank Test (DATOS MICOSIS FUNGOIDES 31 Dic 09.sta) WW = -,1409 Sum = 4,8194 Var = 1,2334

Test statistic = -,126899 p = ,89902



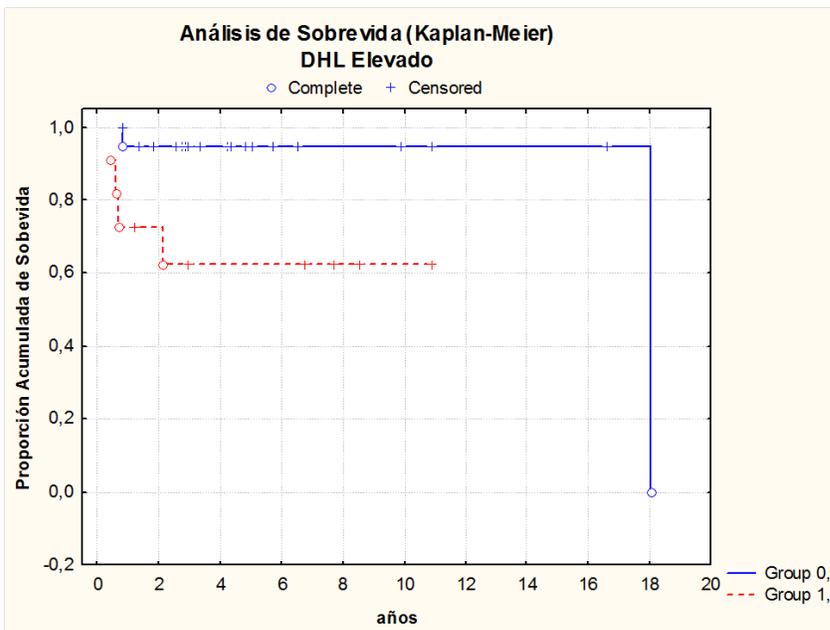
Grafica 14. Análisis de supervida según la presencia de Eosinofilia.

Log-Rank Test (DATOS MICOSIS FUNGOIDES 31 Dic 09.sta) WW = -,5732 Sum = 4,8194 Var = ,43530 Test statistic = -,868827 p = ,38494



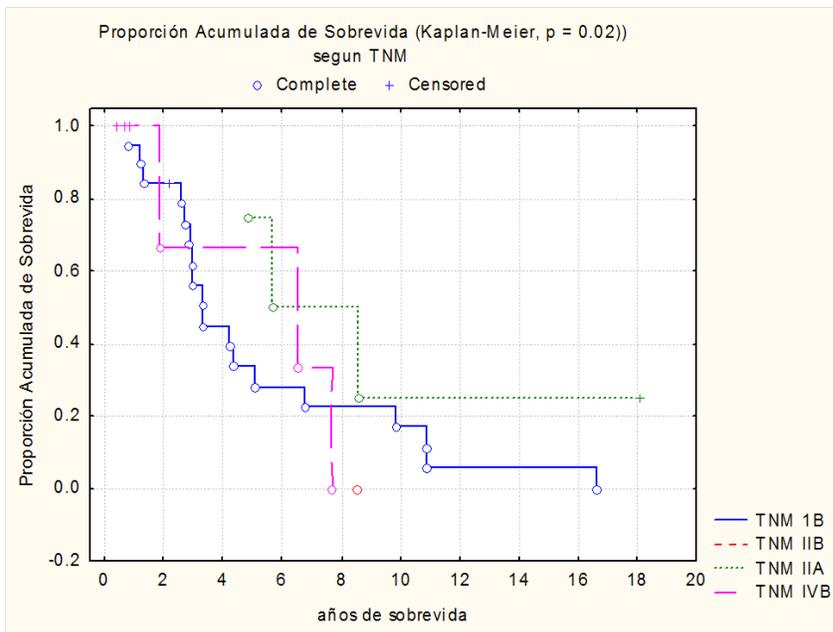
Gráfica 15. Analisis de sobrevida según la presencia o no de Linfadenopatía.

Log-Rank Test (DATOS MICOSIS FUNGOIDES 31 Dic 09.sta) WW = -1,838 Sum = 4,8194 Var = ,95352 Test statistic = -1,88201 p = ,05983



Gráfica 16. Analisis de sobrevida según DHL elevado

Log-Rank Test (DATOS MICOSIS FUNGOIDES 31 Dic 09.sta) WW = -2,401 Sum = 4,8194 Var = 1,1401 Test statistic = -2,24852 p = ,02454



Grafica 17. Análisis de Sobrevida para según escala TNM.

TABLAS

Tabla 1. Datos Demográficos

Genero	Mujeres	%	Hombres	%
	14	43.75	18	56.25

Edad	Promedio \pm Desv. Est.	Minimo	Maximo	
	57.0	18.0	11	87

Años de Evolución	Promedio \pm Desv. Est.	Minimo	Maximo	
	9.5	10.4	1	45

		Frecuencia	%
Seguimiento	Recaída	29	90.6
	Fallecimiento	6	18.8

Tabla 2a. Resumen de frecuencias de las características observadas en los pacientes

Variable		Frecuencia	%
Topografía	Cabeza	5	15.6
	Tronco	25	78.1
	Extremidades	25	78.1
Morfología	Generalizada	4	12.5
	Máculas	3	9.4
	Placas	25	78.1
	Tumores	5	15.6
	Eritrodermia	4	12.5
TNM	TNM IA	0	0.0
	TNM 1B	20	62.5
	TNM IIA	4	12.5
	TNM 11B	1	3.1
	TNM IIIA	0	0.0
	TNM IIIB	0	0.0
	TNM IV A	5	15.6
	TNM IVB	2	6.3
	Rx Torax	Rx Normal	22
	Rx Con evidencia de actividad tumoral	2	6.3
	Rx Otras	8	25.0
DHL	DHL Elevado	11	34.4
Eosinofilia	Eosinofilia	3	9.4
Linfadenopatía	Linfadenopatía	8	25.0
IHQ	CD 45 +	31	96.9
	CD 45 RO +	26	81.3
	CD 3 +	25	78.1
	CD 20 -	13	40.6
TAC	TAC Sin Alteraciones	25	78.1
	TAC Atividad tumoral en ganglios	5	15.6
	TAC Actividad tumoral en organos internos	1	3.1
	TAC Otros	2	6.3

Tabla 2b. Resumen de frecuencias según tratamiento previo empleado

Tratamiento			
	Tx Interferon	20	62.5
	Tx CHOP	9	28.1
	Tx Prednisona	6	18.8
	Tx Metrotexate	1	3.1
	Tx Ciclofosfamida	1	3.1
	Tx Epirubicina	2	6.3
	TX Etoposido	3	9.4
	Tx Citarabina	1	3.1
	Tx Esteroide Tópico	8	25.0
	Tx RT	5	15.6

Tabla 3. Distribución de Frecuencias de los Factores de riesgo

Sexo	Mujeres	%	Hombres	%
	14	43.75	18	56.25
Tiempo de Evolución	Hasta 5 años		Más de 5 años	
	15	46.88	17	53.13

		Presente	%	Ausente	%
	Linfadenopatía	8	25.0	24	75.0
	Eosinofilia	3	9.4	29	90.6
	DHL Elevado	11	34.4	21	65.6
Etapa Clínica	TNM IA	0	0.00	32	100.00
	TNM 1B	20	62.50	12	37.50
	TNM IIA	4	12.50	28	87.50
	TNM 11B	1	3.13	31	96.88
	TNM IIIA	0	0.00	32	100.00
	TNM IIIB	0	0.00	32	100.00
	TNM IV A	5	15.63	27	84.38
	TNM IVB	2	6.25	30	93.75

Tala 4. Análisis de Regresión Logística

Sobrevivencia	Odds Ratio (OR)	Std. Err.	z	P>z	Intervalo de Confianza (95%) para OR	
genero	0.87	1.14	-0.1	0.92	0.07	11.26
Años de Evolución	36.36	103.05	1.27	0.21	14.08	93.94
Linfadenopatía	8.52	11.87	1.54	0.12	0.56	130.80
DHL Elevado	9.12	11.47	1.76	0.08	0.78	107.31
TNM IVB	9.07	11.47	1.76	0.08	0.78	107.31
Eosinofilia	0.12	0.23	-1.1	0.27	0.00	5.19
TNMIB	0.00	0.00	-9.06	0.00	0.00	0.00

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Youn H, Bishop K, Varghese A, et al. Prognostic Factors in Erythrodermic Mycosis Fungoides and the Sézary Syndrome. *Arch Dermatol* 1995, 131: 1003-1008
- 2.- Kim EJ, Hess S, Richardson S. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest* 2005; 115: 798 - 812
- 3.- Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphoma study group of the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Blood*. 1997; 90: 354 – 371.
- 4.- Willemze R, Belijaars RC, Meijer CJ. Clasification of primary cutaneous T- cell lymphoma. *Histopatology* 1994, 24:405
- 5.- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization Classification of tumors; pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press 2001
- 6.- Fink – Puches R, Zenahilk P, Bäck B, et al. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European organization for research and treatment of cancer, World Health organization) based on clinicopathologic features observed in large group of patients. *Blood* 2002; 99: 800 – 805
- 7.- Van Doorn R, Van Haselen CW, Van Voorst PC. Mycosis Fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2003; 139: 857 – 866.
- 8.- Zackheim H, Aim S, Kashani – Sabet M, et al. Prognosis in cutaneous T – cell lymphoma by skin stage: long term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 418 – 425
- 9.- Kim YH, Liu HL, Mraz – Gemhard S, et al. Long – term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: Clinical prognosis factor and risk disease progression. *Arch Acad Dermatol* 2003; 139: 857-866
- 10.- Wain EM, Orchard GE, Whitaker SJ, et al. Outcome in 34 patients with juvenile onset mycosis fungoides: a clinical, immunophenotypic and molecular study. *Cancer* 2003; 98: 2282-2290.
- 11.- Zackheim S. Mc Calmont TH. Mycosis Fungoides: The great imitator. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 914-8
- 12.- Vermeer MH, Geelen FA, Kummer JA, et al. Expression of cytotoxic proteins by neoplastic T-cell in mycosis fungoides is associated with progression from plaque stage to tumor stage disease. *Am J Pathol* 1999; 154: 1203-1210
- 13.- Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, et al. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T – cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1095-1107

- 14.- Van Doorn R, Scheffer E, Willenze R. Follicular mycosis fungoides: a distinct entity with or without associated follicular mucinosis. Arch Dermatol 2001; 138: 191-198
- 15.- Vergier B, Beylot Barry M, Beylot C, et al. Pilotropic cutaneous T cell lymphoma without mucinosis: A variant of mycosis fungoides? Arch Dermatol 1996; 132: 682 – 687
- 16.- Steffen Charles, Ketron – Goodman Disease, Woringer – Kolopp Disease, and Pagetoid Reticulosis. Am J Dermatopatol 2005; 27: 68 – 85
- 17.- Wieselther JS, Koh HK. Sézary syndrome. Diagnosis, prognosis and critical review of treatment options. J Am Acad Dermatol 1990; 22: 381 – 401
- 18.- Aractingi S, Robert C, Reygagne P, et al. Syndrome de Sézary avec lésions bulleuses palmoplantaires. Ann Dermatol Vénérolog 1992; 119: 894 – 897
- 19.- Scarisbrick JJ, Whithaker S, Evans AV, et al. Prognostic significance of tumor burden in the blood of patients with erythrodermic primary cutaneous T cell Lymphoma. Blood 2001; 97:624-630.
- 20.- Setoyama M: Clinicopathologic analysis of 124 cases of adult T – cell leukemia – lymphoma with cutaneous manifestations has a poorer prognosis than previously thought. J Dermatol 1999; 26: 785 – 790
- 21.- Paulli M, Berti R, Rosso R, et al. CD30/ki -1 positive lymphoproliferative disorders of the skin: clinicopathologic correlation and statistical analysis of 86 cases. J Clin Oncol 1995; 13: 1343 – 1354
- 22.- Kaudewitz P, Stein H, Dallenbach F, et al. primary and Secondary cutaneous Ki – 1 + anaplastic large cell lymphomas: morphologic, immunohistologic and clinical – characteristics. Am J Pathol 1989; 135: 359 – 367
- 23.- Kummer JA, Vermeer MH, Dukers DR, et al. Most primary cutaneous CD 30 positive lymphoproliferative disorders a CD4+ cytotoxic T – cell phenotype. J Invest Dermatol 1997; 109: 636 -640.
- 24.- Vonderheid EC, Sajjadian A, Kadin ME. Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders. J Am Acad Dermatol 1996; 34:470-480
- 25.-
- 26.- Maranzo AV, Berti E, Paulli M, et al. Cytophagocytic histiocytic panniculitis and subcutaneous panniculitis like T – cell lymphoma. Arch Dermatol 200; 136: 889-896
- 27.-
- 28.- Shabrawi - Caelen L, Cerroni L, Kerl H. The clinicopathologic spectrum of cytotoxic lymphoma of the skin. Semin Cutan Med Surg 2000; 19: 118:123

29.- Anderson T, deVita VT, Simon RM, et al. Malignant Lymphoma: prognostic factors and response to treatment of 473 patients at the National Cancer Institute. *Cancer* 1982; 50:2708

30.- Straus DJ, Filippa DA, Liberman OH, et al. The non – Hodgkin lymphomas: a retrospective clinical and pathologic analysis of 499 cases diagnosed between 1958 and 1969. *Cancer* 1983; 51: 101.