



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA Y MICOLOGÍA MÉDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



**“ASOCIACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD DEL LINFOMA CUTÁNEO DE
CÉLULAS T Y LA CONCENTRACIÓN DE CITOCINAS PRO Y
ANTIINFLAMATORIAS”**

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

Presenta
DRA. BERTHA ALICIA RAMÍREZ COOREMANS

Asesor
M. EN C. RAFAEL MONDRAGÓN GONZÁLEZ

Coasesor
DRA. ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA Y MICOLOGÍA MÉDICA

**"ASOCIACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD DEL LINFOMA CUTÁNEO DE
CÉLULAS T Y LA CONCENTRACIÓN DE CITOCINAS PRO Y
ANTIINFLAMATORIAS"**

Director de tesis
M. en C. Rafael Mondragón González
Investigador asociado B

Coasesor
Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca
Jefe del Servicio de Dermatología y Micología Médica

Bertha Alicia Ramírez Cooremans
Médico residente de quinto año de la especialidad de Dermatología

DRA. NORMA JUÁREZ DÍAZ GONZÁLEZ

JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN EN LA SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DRA. ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA

JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA Y MICOLOGIA MÉDICA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

M. EN C. RAFAEL MONDRAGÓN GONZÁLEZ

INVESTIGADOR ASOCIADO B
ASESOR DE TESIS
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN DERMATOLGÍA Y MICOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

CONTENIDO

RÚBRICA	3
CONTENIDO	4
INDICE	5
AGRADECIMIENTOS	6
DEDICATORIA	7
ABREVIATURAS	8
RESUMEN	9

INDICE

I. Antecedentes	10
Introducción	10
Micosis fungoide	10
Formas clínicas	11
Síndrome de Sézary	12
Estadios clínicos	14
Pronóstico	16
Patogenia	17
II. Justificación	25
III. Planteamiento del problema	26
IV. Objetivo	26
V. Material y métodos	27
- Diseño del estudio	27
- Universo de trabajo	27
- Descripción de variables	27
- Selección de la muestra	28
* Criterios de inclusión	28
* Criterios de no inclusión	28
* Criterios de exclusión	28
- Métodos	28
- Procedimiento	30
VI. Consideraciones éticas	33
VII. Cronograma de actividades	33
IX. Resultados	33
X. Discusión	41
XI. Conclusiones	45
XII. Bibliografía	46
XIII. Anexos	49

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros

Por sus enseñanzas y por permitirme alcanzar una nueva meta en mi vida.

Muchas gracias...

A mis amigos y compañeros por el apoyo para la realización de esta tesis

A mi asesor

Apoyando siempre

A los pacientes por su cooperación incondicional y desinteresada

Al personal médico del servicio de Hematología del Hospital de Oncología
del CMN Siglo XXI por su apoyo y cooperación

Al Dr. Miguel Cruz López Jefe de la UIM en Bioquímica

Por el apoyo brindado y por proporcionar parte de los reactivos
y materiales utilizados para la elaboración de esta tesis.

DEDICATORIA

A mis padres **José y Blanca**

Siempre conmigo

Un sueño logrado

Una meta más alcanzada

Sin ustedes esto no sería posible

Gracias...

A mis hermanas **Blanca y Elizabeth**

Ejemplo y apoyo eternos

Algo más para compartir

A mis **amigos**

Apoyo, cariño y compañía incondicionales

Muchos momentos...

A todas esas personas que estuvieron a mi lado...

ABREVIATURAS

CD	Marcador fenotípico de diferenciación
CD4 ⁺	Linfocitos T cooperadores, restringidos por el MHC clase II
CD8 ⁺	Linfocitos T citotóxicos, restringidos por el MHC clase I
IFN γ	Interferón gamma
IL	Interleucina
LCCT	Linfoma cutáneo de células T
LDH	Deshidrogenasa láctica
MF	Micosis fungoide
NK	Linfocito T citotóxico natural
PBS	<i>Buffer</i> de fosfatos salina
RNA _m	Ácido ribonucleico mensajero
SS	Síndrome de Sézary
TGF- β	Factor de crecimiento y transformación beta
TNF α R1	Receptor tipo 1 del TNF α , relacionado con inflamación y apoptosis
TNF α	Factor de necrosis tumoral alfa
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

RESUMEN

El linfoma cutáneo de células T representa el 75-80% de todos los linfomas primarios cutáneos. La micosis fungoide es la forma más frecuente de linfoma cutáneo de células T (50% de todos los linfomas primarios cutáneos), su incidencia aproximada es de 0,3 por cada 100 000 habitantes/año y afecta adultos entre los 55 y 60 años de edad predominantemente varones, con una relación de 1,6-2:1. Las manifestaciones clínicas son muy variables, desde lesiones únicas hasta la eritrodermia.

En la piel, la producción de citocinas establece el tipo de respuesta inmune y determina el progreso de una enfermedad o lesión. En los pacientes con linfoma cutáneo de células T la secreción de citocinas es muy variable, pero con el tiempo predominan las de tipo Th2. La disminución de IFN- γ y el predominio de citocinas Th2 pueden ser responsables de la pérdida de una adecuada vigilancia inmunológica con la subsiguiente disminución de linfocitos T CD8⁺, NK y un predominio de citocinas de tipo proinflamatorio, lo que permite la progresión del linfoma cutáneo de células T.

El objetivo de este estudio fue conocer la asociación entre la severidad del linfoma cutáneo de células T y los niveles de las citocinas pro y antiinflamatorias.

Se incluyeron de forma aleatoria 10 pacientes, de los cuales fueron: 6 mujeres y 4 hombres, con una edad promedio de 55 años de edad, en diferentes estadios clínicos (7 placa, 2 mancha y 1 tumoral) con un tiempo de evolución promedio de 10 años. Como controles se analizaron 10 individuos con piel sana, sin ningún signo clínico sugestivo de micosis fungoide o síndrome de Sézary. Se realizó la determinación de los niveles séricos de IFN γ , IL-6, TNF α y TNF α R1 mediante una ELISA tipo sándwich.

Se encontraron diferencias en la concentración de IL-6 en pacientes (0=81.97 pg/mL) y controles (0= 18.86 pg/mL), así como en los niveles de TNF α (0= 6.66 vs. 0= 0.00 pg/mL). La concentración de TNF α R1 fue de 7.5 veces mayor en los pacientes. Mientras que el IFN γ mostró una marcada disminución (0=70.52 pg/mL) en comparación con los individuos control (0= 121.51 pg/mL). El 100% de los pacientes estudiados mostraron un incremento de citocinas proinflamatorias en relación con los individuos controles. No hubo diferencias en la producción de citocinas de acuerdo a la edad, sexo, topografía, superficie corporal afectada.

A pesar de ser pocos los pacientes y controles analizados, nuestros datos indican un cambio en la producción de citocinas, lo que puede afectar la acción biológica de las células citotóxicas que se encargan del reconocimiento este tipo de cáncer cutáneo.

I. ANTECEDENTES

El término linfoma cutáneo de células T describe un grupo heterogéneo de neoplasias de linfocitos T localizado en la piel, muy variable en su presentación clínica, aspecto histológico, patrón inmunohistoquímico y pronóstico. ⁽¹⁾

El linfoma cutáneo de células T representa aproximadamente, el 75-80% de todos los linfomas primarios cutáneos, mientras que los linfomas cutáneos de células B representan un 20-25%.

La piel es la segunda localización en frecuencia de aparición de los linfomas primarios extranodales, siendo en el 50% de los casos micosis fungoide, un 25% de casos linfomas T periféricos.

Linfoma cutáneo de células T (LCCT) y micosis fungoide (MF) son términos que frecuentemente se utilizan de forma intercambiable. Esto no es realmente correcto, ya que la MF es en realidad un subtipo de LCCT que se desarrolla a partir de manchas y placas cutáneas. ⁽²⁾

Micosis fungoide

Representa la forma más frecuente de linfoma cutáneo de células T y supone un 50% de todos los linfomas primarios cutáneos.

Inicialmente descrita por Alibert en 1806, recibió su nombre del aspecto fungoide de las lesiones tumorales cutáneas. ⁽³⁾

La micosis fungoide es poco frecuente y su incidencia aproximada es de 0,3 por cada 100 000 habitantes/año. Es un proceso típicamente de adultos mayores (edad media en el momento del diagnóstico: 55-60 años), aunque pueden afectar

niños y adolescentes. Afecta más a varones con una relación hombre:mujer de 1,6-2:1. (1, 4)

Las manifestaciones clínicas son muy variables, desde lesiones únicas hasta la eritrodermia.

Formas clínicas

Estadio macular o eczematoso: Se caracteriza por maculas eritematosas de tamaño variable, cubiertas de escamas finas y pequeñas, generalmente muy pruriginosas. Existe una forma denominada “*digitata*” en la cual las lesiones adoptan la morfología de la huella digital.

Estadio en placas: se caracteriza por lesiones cutáneas sobreelevadas, infiltradas, eritemato-descamativas, con frecuencia asociadas a lesiones maculares o eczematosas en la periferia.

Estadio tumoral: consiste en la presencia de lesiones cutáneas de mayor tamaño, eritematosas, azuladas, infiltradas, con frecuencia ulceradas, asociadas a otras lesiones clínicas (maculares y en placas). Su presencia indica un peor pronóstico. (2)

Las lesiones iniciales se describen como máculas rojizas ligeramente descamativas que se localizan en la mitad inferior del tronco, los glúteos, la parte proximal de los muslos, la cara interna de los brazos, la región periaxilar y el área submamaria. Al menos alguna de las lesiones alcanza un tamaño notable y no es raro que sobrepasen los 10 cm. En ocasiones muestra un curso intermitente, con lesiones que aparecen y desaparecen, lo que dificulta su diferenciación de un eccema.

Una proporción desconocida de pacientes evolucionará hacia etapas más avanzadas de la enfermedad, caracterizadas por el desarrollo de placas induradas de coloración variable (desde rosa hasta parduzcas), bien delimitadas y, en último término, por el desarrollo de lesiones tumorales indiferenciables de otras formas de linfomas cutáneos, que suelen indicar un estado avanzado de la enfermedad y se asocian a un mal pronóstico.

En ocasiones, la enfermedad comienza con el desarrollo de este último tipo de lesiones sin pasar por las etapas previas de parche y placa. Es conocida clásicamente como la forma “*d’emblée*” de MF, aunque recientemente se ha planteado que podría corresponder en realidad a un linfoma pleomórfico de células T y no a una variante de MF. ^(1, 2)

Síndrome de Sézary

Es una variante especial e infrecuente del linfoma cutáneo de células T, que se caracteriza por eritrodermia, linfadenopatía periférica e infiltrados constituidos por linfocitos atípicos (células de Sézary) en la piel y sangre periférica. La enfermedad puede surgir *de novo* o con una menor frecuencia, por la extensión de un linfoma cutáneo de células T circunscrito preexistente.

Habitualmente afecta a pacientes mayores de 60 años de edad y es más frecuente en varones que en mujeres.

El tiempo promedio que transcurre entre la aparición de las lesiones cutáneas y la consecución del diagnóstico es de 4-6 años, aunque en ocasiones oscila desde unos pocos meses a más de cinco décadas. ⁽⁶⁾

Los estadios clínicos de la micosis fungoide y el síndrome de Sézary se muestran en la figura 1.



Figura 1. Lesiones cutáneas de MF.
A. Mancha, B. Placa, C. Tumor, D. Síndrome de Sézary

La extensión de la enfermedad (extensión o tipo de compromiso cutáneo) evidente en el examen físico del paciente, es un parámetro de LCCT que ha demostrado tener un valor pronóstico significativo. Por esta razón en 1975, el Grupo de Estudios Cooperativos de Micosis Fungoides adoptó un sistema de clasificación TNM modificado; éste a su vez fue modificado por la Comisión de Trabajo sobre Linfomas de Células T Cutáneas. La estadificación de la enfermedad mediante el uso de esta clasificación es muy popular pero no universal. Esta clasificación ordena las lesiones en parche/placa, tumor o eritrodermia.

Estadios del linfoma cutáneo de células T: clasificación TNM

Tumor primario (T)

T1: Parches eccematosos, pápulas o placas limitadas que cubren menos de 10% de la superficie de la piel.

T2: Parches eritematosos, pápulas o placas generalizadas que cubren 10% o más de la superficie de la piel.

T3: Tumores, uno o más

T4: Eritrodermia generalizada

La patología de T1-T4 constituye diagnóstico de linfoma cutáneo de células T (OCT). Cuando existen características de más de una T, se registran todas y la más alta se emplea para hacer la clasificación.

Complicación ganglionar (N)

N0: No hay ganglio linfático periférico con anomalía clínica, patología negativa de LCCT.

N1: Ganglios linfáticos periféricos con anomalía clínica, patología negativa de OCT.

N2: Ningún ganglio linfático periférico con anomalía clínica, patología positiva de OCT.

N3: Ganglios linfáticos periféricos con anomalía clínica, patología positiva de LCCT

Se registra el número de sitios de ganglios anormales. Matthews y Gazdar han desarrollado una clasificación patológica para la complicación de los ganglios

linfáticos ⁽³⁾. El grado de complicación ganglionar puede tener relevancia pronóstica cuando se categoriza según este sistema.

Metástasis a distancia (M)

M0: No hay complicación de órganos viscerales

M1: Complicación visceral (confirmación de patología; especificar el órgano afectado)

La clasificación TNM comprende una subcategoría para los pacientes con LCCT:

Complicación de la sangre (B)

B0: <5% de linfocitos atípicos

B1: \geq 5% de linfocitos atípicos ⁽⁷⁾

El sistema de estadificación se muestra en la tabla I:

Tabla I.
Sistema de estadificación clínica

Estadio Clínico		Clasificación de TNM	
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T1-T2	N1	M0
IIB	T3	N0-N1	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	T4	N1	M0
IVA	T1-T4	N2-N3	M0

Fitzpatrick Tomas B. Dermatología en Medicina General. 5ª edición. 2001.

Pronóstico

El pronóstico viene condicionado fundamentalmente por el estadio evolutivo de la enfermedad, de manera que el 90% de los pacientes que muestran afectación exclusivamente cutánea del tipo parche en menos del 10% de la superficie corporal en el momento del diagnóstico sobreviven más de 15 años. Sin que las causas sean conocidas, un grupo de pacientes permanece en la fase inicial de la enfermedad durante un largo periodo y el pronóstico en estos casos es muy bueno.

Diversos factores se han asociado a mal pronóstico, tales como la ausencia del marcado de membrana CD7 en las células neoplásicas, incremento de LDH, gran tamaño de las células neoplásicas y elevado número de células circulantes.

Sin embargo, su utilidad es muy relativa ya que todos ellos suelen presentarse en fases avanzadas de la enfermedad. El pronóstico para los pacientes con lesiones extracutáneas es malo, con una persistencia de 5 años del 40% para pacientes con afectación ganglionar y limitándose a 24-36 meses en el caso de que exista extensión visceral. (6)

Patogenia

La patogenia y los mecanismos implicados en la evolución y progresión en pasos sucesivos de la micosis fungoide se ignoran en gran medida, aunque se han planteado posibles factores genéticos, inmunológicos y ambientales. (1)

Estudios recientes sugieren que los pacientes con micosis fungoide y síndrome de Sézary (MF/SS), presentan además de una expansión clonal de células T malignas, una importante alteración del repertorio de marcadores fenotípicos de diferenciación de estas células tal como se muestra en la figura 2.(8)

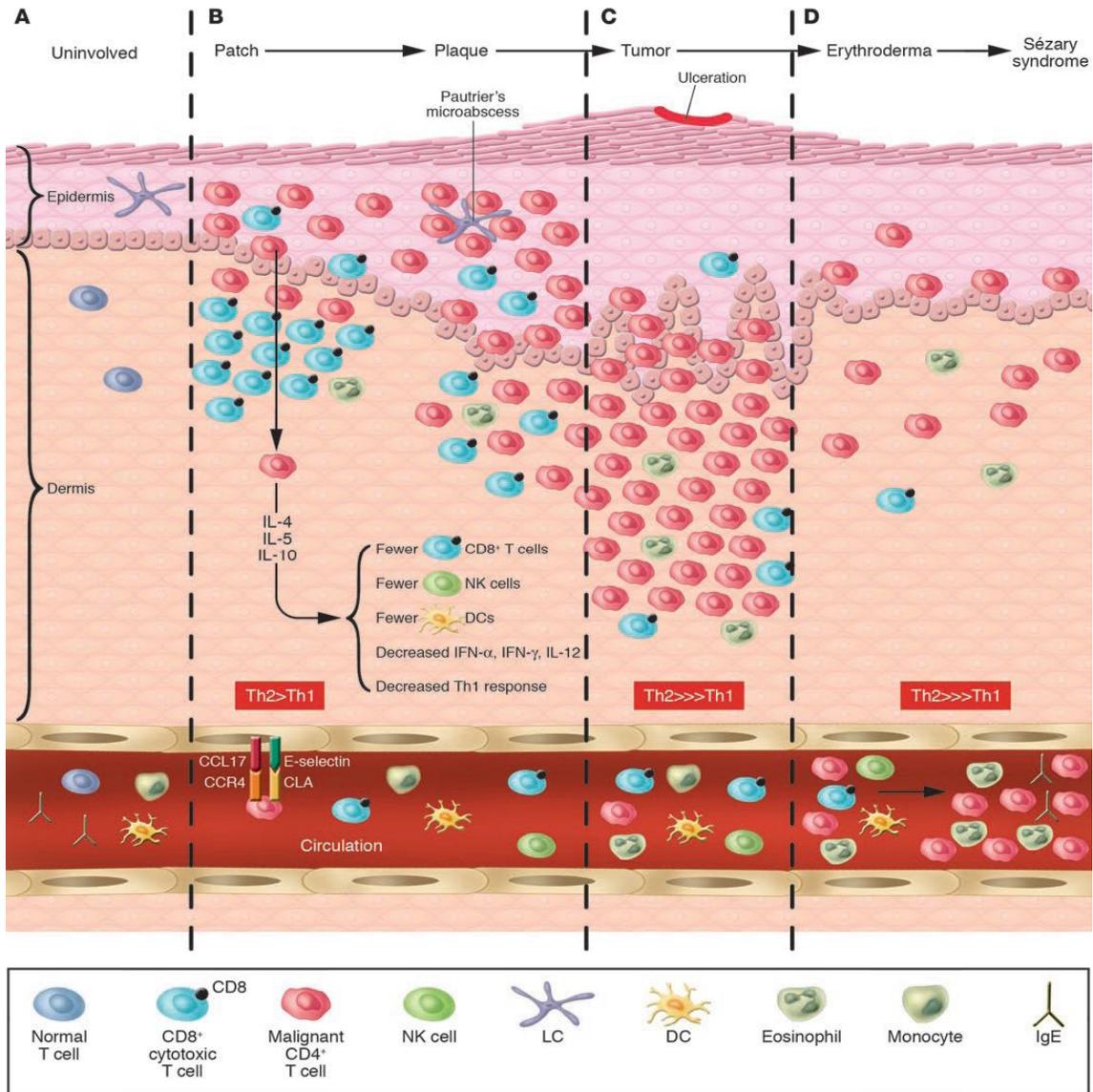


Figura 2. Microambiente cutáneo en la progresión de MF.

A. Piel normal que muestra células de Langerhans en la epidermis y células T en la dermis y la circulación. **B.** MF en parche o placa en donde las células T CD4⁺ residen en la epidermis y se acumulan alrededor de las células de Langerhans. En estos estadios, infiltrado dérmico y epidérmico frecuentemente tiene abundantes células T CD8⁺ como parte de la respuesta inmune del hospedero. **C.** MF en estadio tumoral, en donde el tumor ocupa la dermis y el tejido celular subcutáneo, y está constituido por células T malignas primarias y algunas células T CD8⁺.

D. MF en fase eritrodérmica y SS con células T malignas detectables circulantes que secretan citocinas tipo Th2 que inhiben la acción de las células T CD8⁺, células NK y en consecuencia sobre la respuesta inmune celular citotóxica.

Fuente: J Clin Invest 2005; 115(4): 798-812.

Las entidades clínicas abarcadas por el término linfoma cutáneo de células T, comparten tres características: La primera es que representan trastornos malignos de las células T localizadas en la piel. El segundo aspecto es la presentación clínica de superposición e interconversión. El tercer rasgo común es que todos presentan una proliferación clonal de células T que puede ser demostrada a través de una variedad de técnicas. (2)

En la piel, las citocinas tienen un papel importante en el mantenimiento del medio y en el tipo de respuesta inmune. Está bien establecido, que los pacientes con linfoma cutáneo de células T tienen una producción y respuesta variables a citocinas Th1 y Th2. Estudios recientes que midieron los niveles de RNAm para las citocinas Th1 y Th2, se mostró que en cualquier etapa de la enfermedad, el RNAm de IL-5 e IL-4 (citocinas tipo Th2), pueden ser encontradas en la piel más frecuentemente en la etapa tumoral. La disminución del IFN- γ y el predominio de citocinas Th2 puede ser responsable de la pérdida de la vigilancia inmunológica, mediada principalmente por linfocitos T CD8⁺ y NK, permitiendo de esta manera la progresión del linfoma cutáneo de células T y un sesgo hacia citocinas proinflamatorias del tipo Th2 (5, 8)

Estudios con citometría de flujo realizados en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con MF/SS, han encontrado que en la cadena beta de la región variable 3 del MHC clase II, hay disminución en el reconocimiento hacia el receptor de linfocito T CD4⁺, evocando patrones de población celular similares a los observados en los pacientes con infecciones avanzadas por VIH,

en donde existe una tendencia a la disminución de linfocitos T tipo cooperador y el predominio de citocinas tipo Th2, principalmente IL-4 e IL-10 (9).

Esta disminución se observó en prácticamente en todas las etapas avanzadas así como en el 50% de los pacientes con fases tempranas de micosis fungoide. El verdadero significado de este hallazgo en los estadios iniciales permanece poco claro, sin embargo provee una posible explicación de la inmunosupresión mediada por la presencia e incremento de citocinas pro inflamatorias del tipo Th2, así como el aumento en la susceptibilidad a agentes infecciosos en casos avanzados de micosis fungoide y síndrome de Sézary.

Estos resultados sugieren la importancia que tienen las citocinas pro inflamatorias en el desarrollo de la patología, sin embargo se postula la participación de algún un factor soluble producido por las células T malignas que favorece y estimula el crecimiento de las células T anormales. Dentro de los potenciales candidatos se incluye un tipo de citocina inmunosupresora para linfocitos Th1; el factor de crecimiento y transformación beta (TGF- β), esta citocina es producida por endotelios y recientemente descrita como la principal citocina secretada por linfocitos Th3 (6), sin embargo otros estudios atribuyen la inmunosupresión y la linfoproliferación de células T malignas a la infección de un retrovirus. (8,10)

Este tipo de células T CD4⁺ “malignas” observadas en la mayoría de los casos de MF/SS parecen exhibir un patrón de citocinas de tipo Th2. (11) (Figura 3)

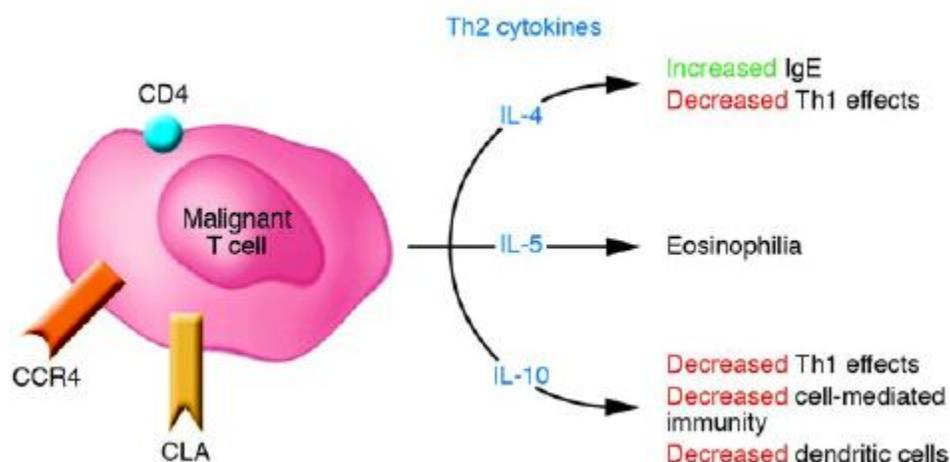


Figura 3. Efectos de la producción de citocinas por las células T malignas.
 En MF/SS las células T producen citocinas IL-4, IL-5 e IL-10 que resulta en un sesgo de linfocitos Th2 y subsecuentemente múltiples anomalías en la inmunidad celular y humoral.
 Fuente: J Clin Invest 2005; 115(4): 798-812.

El cultivo *in vitro* de las células de sangre periférica derivadas de los pacientes con síndrome de Sézary, muestran concentraciones elevadas de IL-4. Por otro lado, Vowels *et al*, demostraron un incremento en la expresión de RNAm de citocinas IL-4 e IL-5 en piel clínicamente afectada e incluso en pacientes en estadio de mancha y placa, mientras que la piel no afectada y en pacientes sanos, no se encontró la expresión de RNAm ni se detectaron estas citocinas tipo Th2 ⁽¹²⁾

Assadullah *et al*, también demostraron concentraciones séricas elevadas de IL-10, paralelamente con un aumento en el infiltrado de las células T malignas durante la progresión de mancha, placa y/o tumor.

En el síndrome de Sézary, se han detectado factores de transcripción específicos que se asocian a linfocitos Th2, tales como GATA-3 y Jun B. Esta

sobre expresión de dichas moléculas, se ha demostrado mediante la obtención del DNA complementario en estudios con PCR y RT-PCR de células T malignas provenientes de pacientes con micosis fungoide.

Por el contrario tanto, durante las primeras etapas de formación de las lesiones cutáneas se caracteriza por un predominio de células T CD8⁺/TiA⁺ y un aumento en la producción de IFN γ . Pero si la lesión se hace crónica el patrón de citocinas IL-4, IL-5 e IL-10 se incrementa, así como la población de células T malignas. Este tipo de comportamiento representa un posible mecanismo mediante el cual las células tumorales evaden la respuesta inmune celular antitumoral mediado principalmente por CD8⁺ y NK ⁽¹²⁾

Este mecanismo de evasión inmune esta asociado con la disminución en CD's tales como son CD40, FAS y MHC clase I, también se ha descrito un decremento en la producción de IL-12 al igual que su ligando. Mientras que citocinas como IL-15 e IL-18 que resultan ser inductores proliferativos de NK e inductores de IFN γ se encuentran en un franco decremento, lo cual a la larga resulta influir en la apoptosis y la una nula respuesta celular de tipo Th1. Este proceso de modulación inmune se ha descrito en células de sangre periférica proveniente de pacientes con linfoma cutáneo de células T leucémico, quienes presentan descensos marcados de la producción de IFN- γ en respuesta a multiplicidad de antígenos linfoproliferativos. ^(13,14)

Como consecuencia a la disminución de citocinas Th1, la expresión y síntesis *de novo* de moléculas coestimuladoras y células del sistema inmune que inducen apoptosis no son suficientes para eliminar las linfocitos T malignos

causantes de la patología. La desenfrenada producción de citocinas tipo Th2, en especial de IL-6 y TNF α , conducen a una reducción en la producción y expresión de los receptores para la inmunomodulación celular, tales como IL-12/IFN- γ .

Se han descrito otros mecanismos que actúan directamente sobre moléculas coestimuladoras presentes en la membranas de macrófagos y linfocitos T CD8⁺, tales como el CD40 ligando (CD40L) que no se expresa en células T en reposo, sin embargo se sabe que es regulada sobre la superficie celular durante las diversas fases del ciclo celular en especial durante la mitosis (fase M). El CD40L duplica su expresión al tener contacto con el CD3 del receptor del linfocito T (TCR) al ser reconocida por linfocitos T CD8⁺ ó NK. En contraste, se ha encontrado que las células T CD4⁺ malignas no expresan CD40L a pesar de que hace un reconocimiento adecuado con el TCR, lo que resulta en una decremento marcado en las citocinas que estimulan la vigilancia inmune.

Esta inhibición han sido recientemente analizada por French *et al*, los cuales demuestran que en células T malignas derivadas de pacientes con síndrome de Sézary existe un defecto en la expresión de CD40L, lo cual no llega a estimular eficientemente al linfocito T CD8⁺ y logra evitar de esta manera un ataque citotóxico al linfoma e induce su apoptosis por “abandono”, por otro lado se encuentran resultados similares al utilizar anticuerpos anti-CD3 en células provenientes de pacientes con el síndrome Sézary ⁽⁸⁾

La ausencia de la interacción del CD40-CD40L, así como la nula producción de IL-12 en las células presentadoras de antígeno durante la vigilancia inmune anti-tumoral produce una disminución importante en la expresión de moléculas de

adhesión, moléculas coestimuladoras y citocinas que se propician el desarrollo de los diferentes estadios en la micosis fungoide.

En estudios quiméricos *in vitro* en donde se adiciona CD40L recombinante de forma hexamérica en membranas de liposomas, se ha demostrado una reconstitución en la producción y secreción de IL-12 en células de pacientes con síndrome de Sézary. Estos hallazgos proveen nuevas estrategias que resultan ser potenciales para revertir la deficiencia inmune que se asocia a la micosis fungoides y síndrome de Sézary avanzados. (1,14)

Recientemente, Berger *et al.*, demostró *in vitro* que bajo ciertas condiciones, las células T CD4⁺ malignas derivadas de los pacientes con linfoma cutáneo de células T pueden ser inducidas para expresar un fenotipo CD25 *Treg* y evitar la evasión del sistema inmune. (15,16)

En cultivos de células malignas para evaluar citotoxicidad mediante la liberación de cromo radioactivo, se ha encontrado que al adicionar moléculas coestimuladoras en forma soluble (CD40L y FasL) se incrementa de forma significativa el número de células T malignas apoptóticas y el perfil de citocinas de tipo Th1 tiende a incrementarse.(17).

En base a todos estos estudios en donde se analizan la respuesta inmune celular durante la eliminación de células malignas de la micosis fungoide y/o síndrome de Sézary, la producción de citocinas resulta ser crucial para el progreso de la patología cutánea, sin embargo, es necesario estudiar sobre existencia de alguna relación entre la severidad de la LCCT y la presencia de citocinas pro y antiinflamatorias en pacientes con diferentes estadios.

II. JUSTIFICACIÓN.

El linfoma cutáneo de células T es una entidad linfoproliferativa caracterizada por la infiltración cutánea de clones derivados de linfocitos T neoplásicos con semejanza fenotípica a las células T cooperadoras maduras. Se ha considerado que las citocinas juegan un papel relevante en el desarrollo de la patogénesis de este linfoma.

Estudios recientes sugieren que los linfocitos T neoplásicos del síndrome de Sézary y de la micosis fungoide estadio tumoral derivan de los linfocitos T CD4⁺, estimulando su proliferación debido a la producción de citocinas tipo Th2.

Por otro lado, se ha demostrado una reducción significativa de linfocitos T CD8⁺ y NK en relación con el incremento en la concentración de citocinas del tipo proinflamatorio, tales como IL-6, TNF α y en algunos casos la presencia de ciertos receptores solubles de citocinas aumentan la quimiotaxis de otras células y moléculas, agravando el proceso patológico.

De acuerdo a esta serie de eventos, se ha sugerido que el tipo de citocina que predomine en la lesión puede determinar para el desarrollo de la patología.

Hasta el momento no hay datos que indiquen alguna asociación entre la concentración de las citocinas pro y antiinflamatorias (IL-6, IFN- γ , TNF- α , y su receptor TNF- α R1) presentes en los diferentes estadios activos o no del linfoma cutáneo de células T.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Existe asociación entre los niveles de citocinas pro y antiinflamatorias y la severidad de el linfoma cutáneo de células T y síndrome de Sézary?

IV. OBJETIVO.

Determinar el perfil de citocinas pro y antiinflamatorias en los pacientes con diferentes estadios de linfoma cutáneo de células T y síndrome de Sézary.

Establecer la posible asociación entre la concentración de citocinas y la severidad presentes en placas y otros estadios del linfoma cutáneo de células T

V. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Observacional, descriptivo, reporte de casos

Universo de trabajo:

Pacientes con linfoma cutáneo de células T atendidos o enviados al servicio de Dermatología de Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI, Delegación III Suroeste.

Descripción de las variables:

Edad

Sexo

Antecedentes heredofamiliares y personales patológicos

Linfoma cutáneo de células T: Topografía, superficie corporal total afectada (SCTA), estadio clínico, tiempo de evolución, tratamientos previos y actuales.

Variable independiente:

Linfoma cutáneo de células T

Variable dependiente:

Niveles séricos de citocinas pro y antiinflamatorias (IL-6, IFN- γ , TNF- α , y TNF- α R1)

Selección de la muestra

Tamaño de la muestra: Por tratarse de un reporte de casos, se aceptarán a todos los pacientes portadores de linfoma cutáneo de células T.

Criterios de selección

I) Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico clínico e histológico de algún tipo de linfoma cutáneo de células T.

II) Criterios de no inclusión

Otros linfomas no linfomas cutáneos de células T

Pacientes con terapia sistémica inmunosupresora sistémica 3 semanas previas al estudio.

Inmunosupresión primaria o secundaria

III) Criterios de exclusión

No acepten participar en el estudio

Métodos

Todos los pacientes portadores de linfoma cutáneo de células T, de cualquier edad, sexo, estadio clínico, topografía y tiempo de evolución.

De acuerdo al número total de pacientes, se obtuvo el mismo número de individuos controles.

Edad, sexo, ocupación

Antecedentes heredofamiliares y personales patológicos (enfermedades crónico degenerativas)

Linfoma cutáneo de células T: Topografía, superficie corporal total afectada (SCTA), tiempo de evolución, estadio clínico, tratamientos previos y actuales.

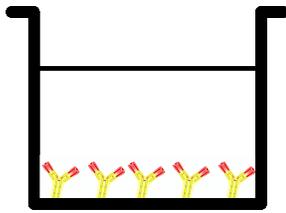
**Detección de citocinas pro y antiinflamatorias en suero
mediante ELISA tipo sándwich.**

A partir del plasma se cuantifico las concentraciones séricas de las citocinas IL-6, IFN γ , TNF α , TNF α R1. Se utilizaron kits comerciales (Pharmagen® y Peptotech®) de ELISA tipo sándwich tal como se esquematiza en la figura 3, y el procedimiento fue el siguiente:

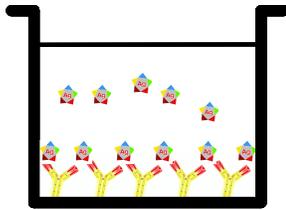
1. Agregar 100 μ l/pozo del anticuerpo de captura a una concentración de 5 μ g/mL diluido en buffer de carbonatos (0.1M pH 9.6) e incubar a 4° C toda la noche.
2. Aspirar los pozos y lavar 3 veces con 300 μ l/pozo de PBS (150 mM pH7.2), adicionado con Tween 20 (Sigma, Chemical) al 0.05.
3. Bloquear la placa con 300 μ l/pozo con PBS adicionado con suero fetal bovino al 10% (GibcoBRL) e incubar a temperatura ambiente durante una hora
4. Aspirar y lavar como en el paso 2.
5. Preparar previamente el estándar para cada citocina y mantenerlo en hielo.
6. Adicionar 100 μ l/pozo del estándar, controles y plasmas problema. Sellar la placa e incubar durante 2 horas a temperatura ambiente.
7. Aspirar y lavar como en el paso 2.

8. Adicionar 100 μl /pozo de anticuerpo de detección (1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) adicionado con el reactivo de avidina-peroxidasa e incubar a temperatura ambiente durante 1 hora.
9. Aspirar y lavar 5 veces con PBS-T.
10. Adicionar 100 μl /pozo de tetrametilbenzidina (TMB) (Sigma, Chemical) e incubar a temperatura ambiente en oscuridad durante 30 minutos.
11. Adicionar 25 μl /pozo de ácido sulfúrico 2N y leer a 450 nm. Obtener la concentración (pg/mL) de cada citocina, control y problema, mediante el empleo de una regresión lineal.

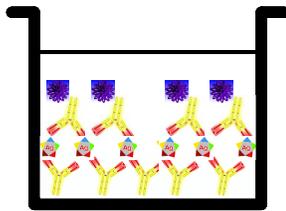
Figura 3. ELISA tipo sándwich para la detección de citocinas



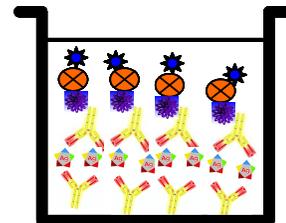
Pegado de anticuerpo monoclonal murino anti-interleucina en incubado 4°C toda la noche.



Decantar y lavar, para añadir de estándares y sueros problema e incubado 2 horas 20-25°C.

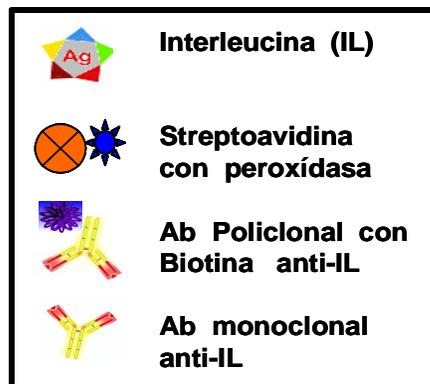


Decantar, lavar y adicionar anticuerpo policlonal de conejo biotinilado e incubar 60 min. 20-25°C.



Decantar, lavar y agregar estreptoavidina-peroxidasa. Incubar 30 min. Decantar y lavar.

Adicionar el revelador TMB y leer a una longitud de onda de 450 nm



VI. CONSIDERACIONES ETICAS

A cada control y paciente que se incluyó en el estudio se le informó clara y detalladamente en que consistió el estudio y se solicitó su firma en una carta de consentimiento. Es importante mencionar que se siguieron las normas vigentes de la declaración de Helsinki y convención de Ginebra para este tipo de estudios, además el proyecto fue evaluado por el comité local del IMSS.

VII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Mayo	Junio	Julio
Recolección de expedientes			
Revisión de pacientes			
Toma de muestra de pacientes y controles			
Determinación de citocinas (Técnica ELISA)			
Análisis de resultados			
Redacción de trabajo			

IX. RESULTADOS

Del 1 de junio al 31 de agosto 2005, se estudiaron 10 pacientes con linfoma cutáneo de células T tipo micosis fungoide en el servicio de Dermatología de HE CMN SXXI. (Tabla II)

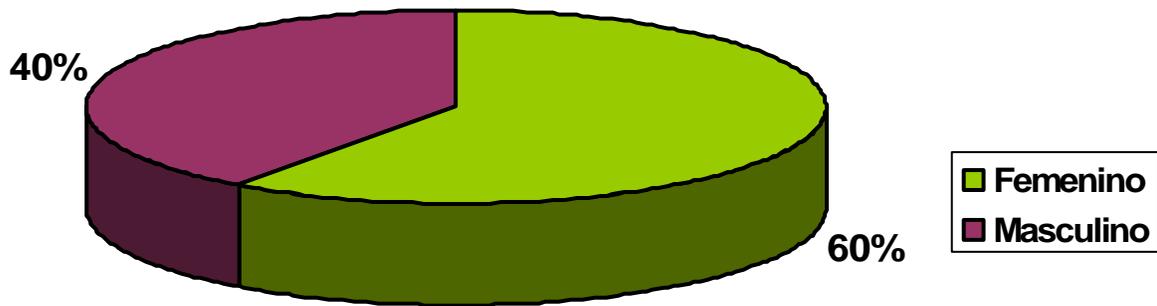
Tabla II

Pacientes con linfoma cutáneo de células T, de acuerdo a edad, sexo, estadio clínico, tiempo de evolución, actividad, superficie corporal afectada, tratamientos y niveles de citocinas.

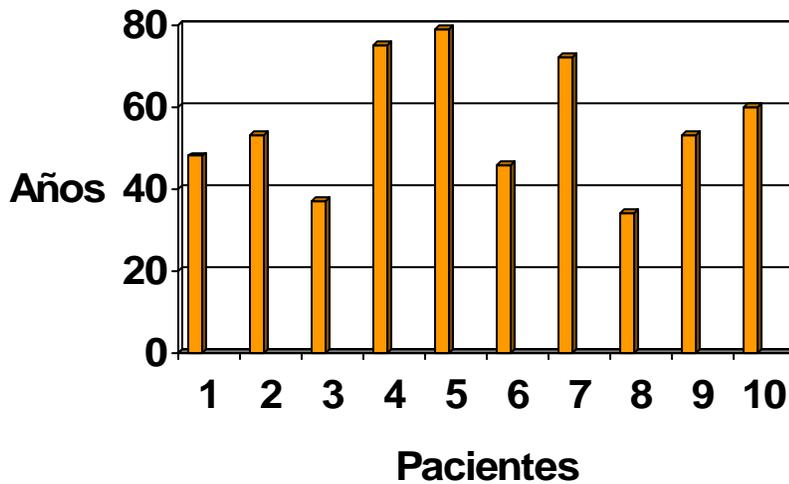
Paciente	Edad (años)	Sexo	Estadio	Tiempo de evolución (años)	Actividad	SCA (%)	Tratamiento	IFN γ (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	TNF α R1 (pg/ml)
1	48	F	Mancha	12	No	< 10	Previo: INF Actual: Emolientes	53.26	54.08	6.656	217.71
2	53	F	Placa	4	No	< 10	Previo: Clobesol Actual: Emolientes	86.76	64.28	8.459	139.832
3	37	F	Placa	5	Sí	10	Previo: MTX Actual: PUVA	100.51	69.39	3.05	308.567
4	75	F	Placa	20	Sí	< 10	Previo: Esteroide tópico Actual: Esteroide tópico	61.14	84.70	6.656	256.64
5	79	F	Placa	30	Sí	30	Previo: Ninguno Actual: INF	66.38	101.71	6.656	178.771
6	46	M	Tumor	9 meses	Sí	< 10	Previo: Ninguno Actual: QT	90.01	123.82	3.05	165.791
7	72	M	Mancha	8	Sí	10	Previo: PUVA Actual: Emolientes	37.51	69.39	8.459	152.811
8	34	F	Mancha	5	No	10	Previo: INF Actual: Emolientes	58.51	64.28	8.459	152.811
9	53	M	Placa	5	Sí	30-50	Previo: QT, INF Actual: INF, tretinoína	95.26	69.39	8.459	139.832
10	60	M	Placa	20	Sí	< 10	Previo: MTX, PDN Actual: MTX, PDN	55.88	118.72	6.656	118.872

Se incluyeron un total de 10 pacientes con promedio de edad de 55.7 años:
4 hombres con edad promedio de 57.75 años y 6 mujeres con edad promedio de
54.33 años. (Gráficas 1 y 2)

GRAFICA 1
Distribución por sexo



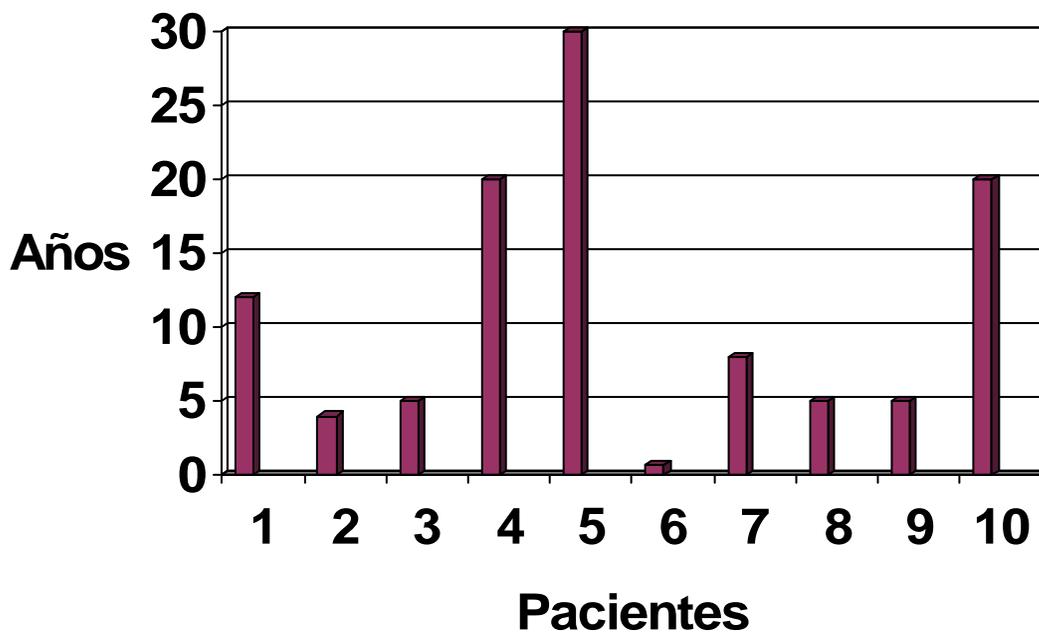
GRAFICA 2
Distribución por edad



El tiempo de evolución varió desde los 9 meses hasta los 30 años, con un promedio de 10 años. Se presentaron los 3 estadios evolutivos, placa en un 60% de los pacientes, mancha en el 30% y tumor en el 10% de los casos. (Gráficas 3 y 4).

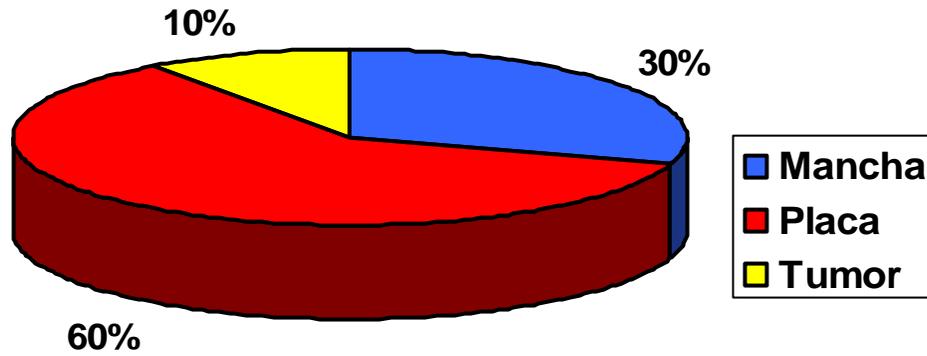
GRAFICA 3

Tiempo de evolución



GRAFICA 4

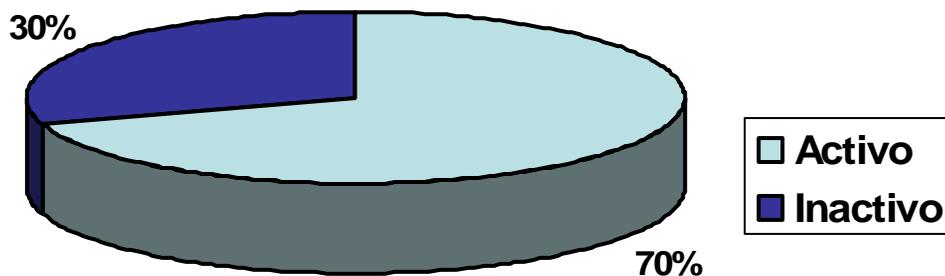
Estadio



La dermatosis se encontró activa hasta en el 70% con una afección diseminada predominantemente a extremidades y tronco. La superficie corporal afectada varió desde menos del 10% hasta el 50%. (Gráfica 5)

GRAFICA 5

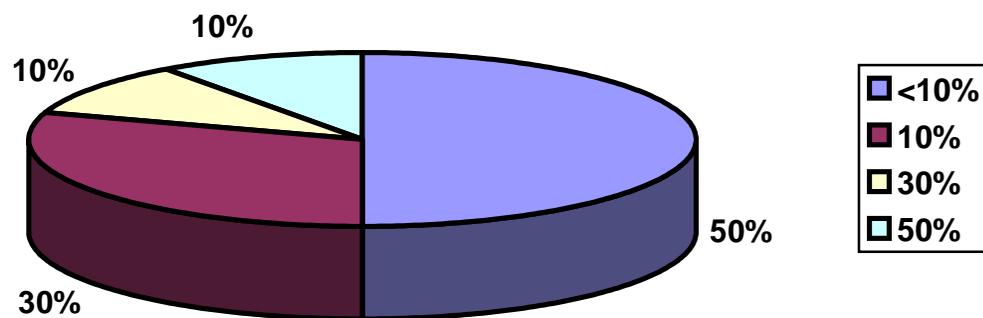
Actividad



El 50% de los pacientes mostró una afección menor del 10% de la superficie corporal, tres pacientes (30%) del 10% y el resto una afección del 30 y 50% respectivamente. (Gráfica 7)

GRAFICA 7

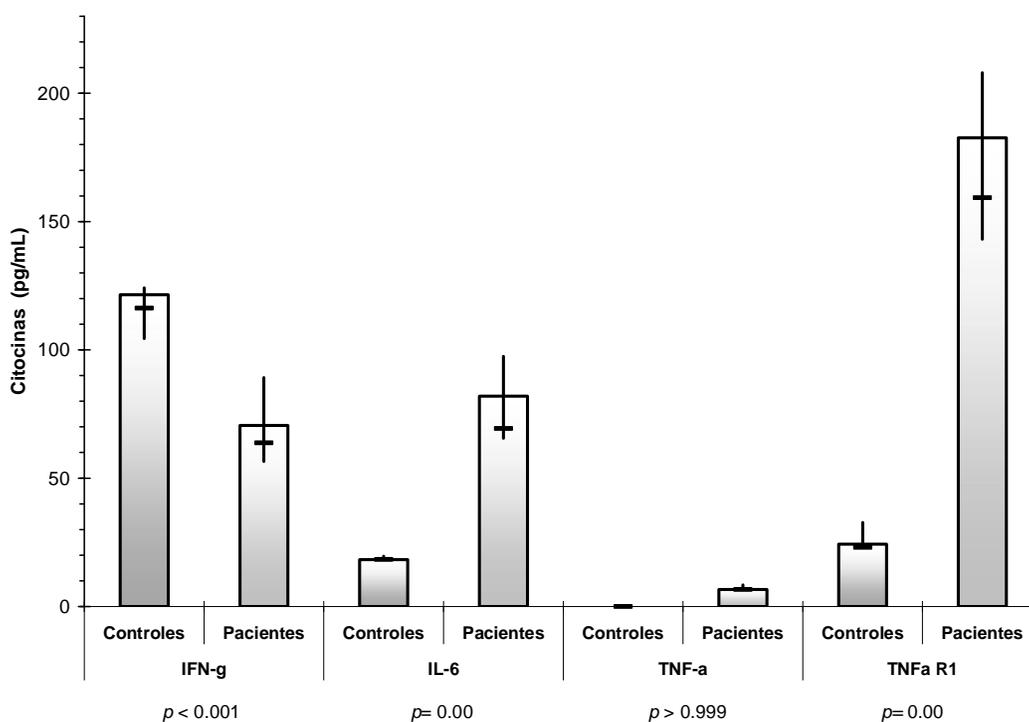
Superficie corporal afectada



Los promedios de las concentraciones de citocinas tanto en los pacientes como en los controles se muestran en la gráfica 8.

GRAFICA 8

Concentración de citocinas pro y antiinflamatorias.



* Nota: Las barras corresponden al promedio de las muestras hechas por duplicado; los extremos de las líneas verticales representan los percentiles 25 y 75, mientras que las líneas horizontales indican la mediana. Las diferencias entre las citocinas fueron evaluadas mediante un análisis de varianza de ANOVA con el programa SPSS v.12.0®.

Todos los pacientes mostraron una menor concentración de IFN γ en comparación con el grupo control (0= 121.51 y 0= 72.52 respectivamente). Esta

reducción es consecuencia muy probablemente al tiempo de evolución de las lesiones, así como al estadio en forma de placa (60%). Los niveles detectados de IL-6 en los pacientes resultaron ser significativamente mas altos en contraste a los controles ($\bar{0} = 81.97$ vs $\bar{0} = 18.86$), estos datos sugieren un proceso crónico inflamatorio activo y muestra una asociación con el 100% de los pacientes con dermatosis activa.

Por otro lado $TNF\alpha$ fueron muy bajos en los pacientes y negativos en los controles, pero al determinar las concentraciones del receptor detectamos 7.5 veces más concentración en relación con el $TNF\alpha$ solo. Esta diferencia significativa ($p = 0.00$) se debe que a pesar del tratamiento y seguimiento clínico realizado en los pacientes, las lesiones permanecen activas, lo cual se ve reflejado en el estadio, así como en el porcentaje de superficie corporal afectada.

X. DISCUSION

La micosis fungoide (MF) representa el tipo más frecuente de linfoma cutáneo de células T y supone un 50% de todos los linfomas primarios cutáneos. Se considera que la génesis de los linfomas es un proceso multifactorial, en el que la acumulación escalonada de alteraciones genéticas puede culminar en la proliferación clonal, con transformación maligna, y en la aparición final de una enfermedad progresiva y diseminada. ⁽¹⁾

La edad promedio de los pacientes incluidos en este estudio fue de 55.7 años que coincide con lo reportado en la literatura ⁽¹⁾ donde se refiere que es proceso típicamente de adultos mayores.

A diferencia de lo descrito en el que la afección es mayor en varones con una relación hombre:mujer de 2:1, la distribución por sexo fue predominantemente en mujeres (60%), con una relación mujer:hombre de 1.5:1. ⁽²⁾

Los pacientes con una MF clásica evolucionan típicamente desde un estadio de mancha a uno de placa, hasta llegar a un estadio tumoral, y este curso evolutivo se prolonga a lo largo de años o, incluso décadas.

El estadio evolutivo más frecuente fue el de placa, presentándose en el 60% de los pacientes con una evolución promedio de 14 años. El 30% de los casos presentó manchas, con evolución promedio de 8 años. Sólo uno de los pacientes (10%) presentó MF en estadio tumoral con una evolución de 9 meses, lo cual difiere de lo reportado en la literatura, en la que se considera que esta etapa evolutiva se presenta en el transcurso de décadas ⁽¹⁾. Se describe que si sólo aparecen tumores cutáneos sin manchas o placas previas o simultáneas, el

diagnóstico de la micosis fungoide será muy poco probable y se deberán descartar otros tipos de linfocitos T citotóxicos.

Las células neoplásicas de la MF tienen un fenotipo maduro CD3⁺, CD4⁺, CD45^{RO} y CD8, como las células T de memoria. En algunos casos raros de micosis fungoide el aspecto típico se reconoce un fenotipo CD3⁺, CD4⁻, CD8⁺ maduro, pero de acuerdo a nuestros resultados que señalan las altas concentraciones séricas de IL-6, podemos afirmar que se tratan de linfocitos T CD4⁺ malignos.

En el 100% de los pacientes, se encontró disminución de IFN- γ en comparación con los pacientes controles. La disminución de la concentración de esta citocina explica la pérdida de la capacidad de la regulación y/o destrucción de las células tumorales, lo que permitiría la presentación y progresión de la enfermedad. Sin embargo, a pesar del decremento de IFN- γ , no se encontró diferencia entre los niveles de entre los pacientes con o sin actividad.

El resto de las citocinas proinflamatorias medidas (IL-6, TNF- α y TNF α R1) presentaron niveles mayores en todos los pacientes en comparación con los controles ($p= 0.000$, $p= 0.999$, $p= 0.000$ respectivamente), con diferencia significativa tanto en los grupos de IL-6 y TNF α R1, no así en el grupo de TNF α , probablemente a la disociación conformacional e inestabilidad de esta molécula, no haciendo posible su detección adecuada. Sin embargo, las elevadas concentraciones del receptor (TNF α R1) reflejan su producción aún en estas condiciones.

Los pacientes con enfermedad inactiva y los controles mostraron diferencias entre los niveles de citocinas proinflamatorias, siendo mayores en los pacientes inactivos, lo cual refleja un estado de inflamación crónica en estos pacientes (IL-6 0= 60.88 inactivos, 18.26 controles; TNF α 0= 7.86 inactivos, 0 controles; TNF α R1 0= 170.11 inactivos, 24.31 controles)

Del total de los pacientes, 5 de ellos (4 en estadio placa y 1 tumoral), todos con enfermedad activa, recibían tratamiento inmunosupresor al momento del estudio. El paciente en estadio tumoral, presentó una afección menor del 10%, el menor tiempo de evolución (9 meses) y al momento de la evaluación estaba recibiendo tratamiento con quimioterapia (metotrexate), lo cual explicaría los niveles no tan altos de citocinas en comparación con los pacientes con otros estadios clínicos con o sin tratamiento.

Estudios recientes sugieren que los linfocitos T CD8⁺ participan de un modo esencial en la respuesta antitumoral en la MF. Se ha demostrado una relación entre los elevados porcentajes de linfocitos citotóxicos CD8⁺ en el infiltrado dérmico y una mejor sobrevida. Estos linfocitos CD8⁺ ejercen su efecto antitumoral tanto mediante un efecto directo mediante la producción de citocinas, sobre todo en la secreción de IFN γ . Además pueden mediar la lisis de células tumorales mediante la exocitosis de perforinas, granzimas contenidos en sus gránulos, también al incrementar la liberación de citocinas tales como TNF- α incrementan los efectos citotóxicos de otras células, tales como los macrófagos.

También inducen la expresión *de novo* del ligando Fas y FasL, que interacciona con Fas sobre las células T neoplásicas. En ambos casos se culmina

con la muerte de las células tumorales. Pero en el caso particular de la micosis fungoide, la pérdida de la expresión de Fas ó de su acción en las células T neoplásicas es uno de los diversos mecanismos mediante los cuales las células neoplásicas se escapan de una respuesta antitumoral eficaz (2).

XI. CONCLUSIONES

* Los niveles de citocinas antiinflamatorias fueron menores en los individuos con linfoma cutáneo de células T en comparación con los individuos controles.

* Los niveles de citocinas proinflamatorias fueron mayores en los individuos con linfoma cutáneo de células T en comparación con los individuos controles.

* Estos resultados sugieren la importancia que tienen las citocinas proinflamatorias en el desarrollo y progresión del linfoma cutáneo de células T.

* Dada la baja frecuencia del linfoma cutáneo de células T, es conveniente la realización de un estudio multicéntrico, que permita recluir un mayor número de casos.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Bologna Jean L., Jarizzo Joseph L. Dermatología. 1ª edición. Editorial Elsevier España, S.A. 2004. Pp: 1921-42
2. Fitzpatrick Tomas B. Dermatología en Medicina General. 5ª edición. Editorial Panamericana. 2001. Pp: 1289-1313.
3. Weinstock, MA. Epidemiology of mycosis fungoides. Semin Dermatol 1994; 13:154-9.
4. Hoppe, R.T., et al. CD8 positive tumor-infiltrating lymphocytes influence the long-term survival of patients with mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 448-453.
5. Chuang T.Y., Su W.P., and Muller, S.A. Incidence of cutaneous T cell lymphoma and other rare skin cancers in a defined population. J Am Acad Dermatol 1990; 23: 254-256.
6. Hooppe RT, Wood Gs, Abel EA. Mycosis fungoide and the Sézary syndrome: pathology, staging and treatment. Curr Probl Cancer 1990; 14:295-371.
7. Van Doorn R, van Haselen CW, van Voorst PC, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. Arch Dermatol 2000; 136:504-10.
8. Atsushi K, Chua K, Nakamura K and Strober W. Activated self-MHC-reactive T cell have cytokine phenotype of Th3/T regulatory cell 1 T cells. J. Immunol. 2000, 165: 691-702.
9. Ellen J. Kim, Stephen Hess, Stephen K. Richardson, Sara Newton, Louise C. Showe, Bernice M. Benoit, Ravi Ubriana, Carmela C. Vittorio, Jacqueline

- M. Junkins-Hopkins, María Wysocka, and Alain H. Rook. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest* 2005; 115(4): 798-812.
10. Girardi, Michael; Held, Peter.; Wilson, Lynn D. Medical Progress: The Pathogenesis of Mycosis Fungoides. *N Engl J Med* 2004; 350(19): 1978-88.
11. E. Papadavid., J. Economidou, A. Psarra, V. Kapsimali, V. Mantzana, C. Antoniou, K. Limas, A. Stratigos, N. Stavrianeas, G. Avgerinou, A. Katsambas. The relevance of peripheral blood T-helper 1 and 2 cytokine pattern in the evaluation of patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol* 2003; 148: 709-18.
12. Rook, A. H.; Gottlieb, S. L.; Wolfe, J. T.; Vowels, B. R.; Sood, S. S.; Niu, Z.; Lessin, S. R.; Fox, F. E. Pathogenesis of cutaneous T-cell lymphoma: implications for the use of recombinant cytokines and photopheresis. *Clin Exp Immunol* 1997; 107(1): 16-20.
13. M. Shoat, E. Hodak, B. Sredni, B. Shohat, D. Srendi, M. David. Cytokine Profile of Patients with Mycosis fungoides and the Immunomodulatory Effect of AS101. *Acta Derm Venerol* 2001; 81: 255-57.
14. Vowels S BR. Cassin M, Vonderheid EC, Rook A IH. Aberrant cytokine production by Sézary syndrome patients: cytokine secretion pattern resembles murine Th2 cells. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 90-4.
15. Asadullah K, Docke WD, Volk HD *et al.* Cytokines and cutaneous T-cell lymphomas. *Exp Dermatol* 1998; 7: 314-20.

16. Asadullah K, Docke WD, Haeussler A, Sterry W, Volkhaus-Dieter, *et al.* Progression of mycosis fungoides is associated with increasing cutaneous expression of interleucine-10 mRNA. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 833.
17. Dereure, O. *et al.* Infrequent Fas mutations but no Bax or p53 mutations in early mycosis fungoides: a possible mechanism for the accumulation of malignant T lymphocytes in the skin. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 949-956.

Consentimiento informado

El suscrito (paciente) _____
con número de filiación _____ en pleno uso de mis facultades
mentales y en ejercicio de mi capacidad legal declaro lo siguiente:

Expreso mi libre voluntad para ingresar al protocolo de estudio

El (la) médico _____ con matrícula _____ cédula
profesional _____, me ha proporcionado la información completa
sobre el estudio al cual seré sometido, la cual fue realizada en forma amplia,
precisa y suficiente, en lenguaje claro y sencillo, además de las intervenciones que
son necesarias para la realización del estudio.

Se me ha permitido externar todas las dudas que me han surgido derivados de la
información recibida por lo que manifiesto estar plenamente satisfecho.

Ante la información proporcionada en forma completa sobre el protocolo de
estudio, mediante el presente expreso MI CONSENTIMIENTO LIBRE,
ESPONTANEO Y SIN PRESION alguna para que se realicen las intervenciones
requeridas para la realización del estudio.

México D.F., a ____ de _____ de 2005

Nombre del paciente _____ Firma _____

Nombre del médico _____ Firma _____

Testigos _____

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____

Apellido paterno

Apellido materno

Nombre (s)

Número de filiación _____

Edad: _____ años Sexo: M/F Ocupación _____

Antecedentes heredofamiliares _____

Antecedentes personales patológicos _____

Linfoma cutáneo células T

Topografía _____

SCTA _____ % Estadio clínico _____

Tiempo de evolución _____

Tratamientos

Previos _____

Actuales _____

Citocinas

IL-6 _____

TNF α _____

IL-4 _____

IFN γ _____

Receptor tipo 1 TNF α _____