



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

## FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

ISSSTE  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

**CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS E  
INMUNOFENOTÍPICAS EN PIEL SANA DE  
LOS PACIENTES CON LINFOMA CUTÁNEO DE  
CÉLULAS T DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE**

### TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

### DERMATOLOGÍA

PRESENTA:

**DRA. ROSALBA AMARANTA SETIÉN RAMÍREZ**

TUTORES DE TESIS:

**DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO**

**DRA. GABRIELA FRÍAS ANCONA**

**REGISTRO DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN: 325.2007**



**MÉXICO, D. F.**

**OCTUBRE 2007**



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.

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres Jaime y Guadalupe, por su apoyo incondicional en todo momento

A Lenin por el amor

A mis hermanos y sobrinos Pepe y Pablo por darle tanta alegría a mi vida

Especial y eterno agradecimiento a mis maestras Dra. Sagrario Hierro Orozco y Dra. Gabriela Frías Ancona por su dedicación y vocación de enseñanza

## ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
MATERIAL Y MÉTODOS	13
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	25
ANEXOS	26
FOTOS CLÍNICAS	28
FOTOS HISTOLÓGICAS	30
BIBLIOGRAFÍA	32

## RESUMEN

° **Introducción:** Gran variedad de neoplasias de células T pueden involucrar la piel de manera primaria o secundaria; el término linfoma cutáneo primario se refiere a linfoma cutáneo de células T que se presenta en la piel, sin evidencia de enfermedad extracutánea al tiempo del diagnóstico. Se ha descrito una variante de MF, con compromiso histopatológico en piel de apariencia normal; se han reportado casos caracterizados por prurito generalizado de larga duración, sobre todo en pacientes ancianos; sin evidencia de lesiones cutáneas, solo con pequeñas excoriaciones dermoepidérmicas, buen estado general y patrón histológico e inmunohistoquímico típico de micosis fungoides. Los hallazgos más comúnmente encontrados en estos pacientes consisten en infiltrado mononuclear alrededor de vasos sanguíneos en la dermis papilar, con extensión de células hacia la epidermis; tales hallazgos representan un estado temprano de la enfermedad. La Micosis fungoides debe ser considerada como una enfermedad sistémica desde el inicio, ya que hasta el 50% de los pacientes en estadio temprano tiene clonas de células T en sangre periférica; por lo que puede asumirse que la afección microscópica de la piel de apariencia normal puede afectar de manera adversa el pronóstico, particularmente cuando el compromiso de piel normal no se considera durante el tratamiento. Con el objetivo de describir las características histológicas de las biopsias de piel clínicamente normal, de pacientes con diagnóstico de Linfoma Cutáneo de Células T del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE se realizó el presente estudio para conocer la casuística de estos pacientes en 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 Linfoma Cutáneo de Células T, en el periodo comprendido de enero de 1993 a abril del 2007. Se realizó exploración dermatológica de todos los pacientes, así como estudios de extensión para conocer el estadio clínico. Se realizaron biopsias de piel clínicamente sana, las cuales fueron enviadas al servicio de Patología de este hospital. Se utilizó el software estadístico STATA para el análisis de los datos.

° **Resultados:** Se incluyeron 32 pacientes con diagnóstico de Linfoma cutáneo de células T, 14 mujeres y 18 hombres con edad media de 56.4 años; con una tiempo de evolución promedio de 9.25 años. La topografía más frecuentemente involucrada fueron el tronco y extremidades con 78.13% de los casos; el 12.5% de los paciente se presentó con eritrodermia. Se encontró en el análisis de las biopsias de piel sana, que únicamente el 15.63% de los pacientes presentó características histológicas compatibles con Linfoma cutáneo de células T.

° **Conclusiones:** Consideramos que debe modificarse la clasificación actual del estadio clínico de los linfomas cutáneos de células T, partiendo de la hipótesis de que la piel clínicamente sana puede estar histológicamente comprometida. Durante el seguimiento de los pacientes con diagnóstico de Linfoma cutáneo de células T, deben tomarse biopsias de control, preferentemente en sitios de afección original, para verificar el estado microscópico de las lesiones clínicamente curadas. No podemos asumir que el compromiso de la piel clínicamente sana afecta adversamente el pronóstico; consideramos necesario continuar el estudio y seguir realizando biopsia de piel normal, para evidenciar en que momento de la evolución natural del linfoma se presenta el compromiso en piel sana.

## INTRODUCCIÓN

Una gran variedad de neoplasias de células T pueden involucrar la piel de manera primaria o secundaria; el término linfoma cutáneo primario se refiere a linfoma cutáneo de células T que se presenta en la piel, sin evidencia de enfermedad extracutánea al tiempo del diagnóstico. La piel es el segundo sitio extranodal más común de linfoma no Hodgkin, con una incidencia anual de 1:100,000. <sup>1</sup>

Los linfomas cutáneos primarios a menudo difieren completamente en el comportamiento clínico y pronóstico de linfomas sistémicos de histología similar, los cuales pueden involucrar de manera secundaria la piel, y por lo tanto requieren tratamientos diferentes.<sup>2</sup>

Hasta recientemente, se ha realizado distinción entre linfomas cutáneos primarios y secundarios.<sup>3,4</sup> 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 de considerarse como un grupo distintivo, tanto clínica como biológicamente.<sup>5</sup>

Nuevos entendimientos en el mecanismo subyacente de recirculación de linfocitos y su organoespecificidad, otorgan explicación para estas diferencias y conducen a distintas morfologías al presentarse en diferentes sitios como proliferaciones clonales de distintas subpoblaciones de linfocitos, los cuales conservan características de su contraparte benigna.<sup>6</sup>

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 primarios cutáneos como entidades separadas. <sup>7</sup>

En la clasificación de la EORTC, la distinción se realiza entre los linfomas cutáneos primarios con comportamiento clínico indolente, intermedio o agresivo. La validez clínica de esta clasificación se

ha corroborado en varios estudios, incluyendo datos de seguimiento de más de 1300 pacientes con linfoma cutáneo primario. 8,9

Aunque existe un consenso entre las clasificaciones de la EORTC y OMS sobre las características de muchos tipos de linfomas cutáneos, hay diferencias entre los dos sistemas de clasificación, en particular la controversia sobre la definición y terminología de diferentes tipos de linfomas, lo cual ha resultado en confusión y debate considerable. 10-13 En septiembre 2003 en Francia y Zurich, las diferencias en cuanto a las clasificaciones fueron resueltas por representantes de ambos sistemas, desarrollándose un consenso respecto a la clasificación.

## **LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS T**

### **\* Micosis Fungoides**

Linfoma cutáneo comúnmente epidermotrópico, caracterizado por proliferación de linfocitos T de tamaño pequeño a mediano con núcleo cerebriforme. El término Micosis fungoides debe utilizarse solo para el tipo clásico "Alibert-Bazin", caracterizado por la evolución de máculas, placas y tumores, o por variantes que muestran curso clínico similar; es el tipo más común de linfomas cutáneos y representa casi el 50% de los linfomas cutáneos primarios. Típicamente afecta adultos mayores, con edad promedio al diagnóstico de 55-60 años; radio hombre:mujer de 1.6-2:1, pero también puede ocurrir en niños y adolescentes.<sup>14-17</sup> Tiene curso indolente con progresión lenta por años y en ocasiones durante décadas; en algunos pacientes los ganglios linfáticos y vísceras pueden afectarse en estadios avanzados de la enfermedad. La lesión inicial tiene predilección por las nalgas y otras áreas fotoprotegidas.

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 hipercromáticos, sobre todo confinados a la epidermis.<sup>18</sup> Característicamente colonizan el estrato basal de la epidermis, en el estadio de placas el epidermotropismo es más pronunciado que en el estadio de mácula; la presencia de

coleciones intraepidérmicas de células atípicas (microabscesos de Pautrier) es altamente característico, pero se observa solo en una minoría de casos.<sup>19</sup> Con la progresión a estadio tumoral, el infiltrado dérmico llega a ser más difuso y el epidermotropismo puede perderse.

Las células neoplásicas en Micosis Fungoides tiene naturaleza CD3+, CD4+, CD45RO+, fenotipo CD8- de memoria; en casos diferentes al clásico, se pueden ver fenotipos CD4-, CD8+ de células T maduras.<sup>20</sup> Estos casos tienen el mismo comportamiento clínico y pronóstico que los casos con CD4+, y no deben considerarse aparte. La demostración de un fenotipo aberrante se ve a menudo y es importante al momento de realizar el diagnóstico.<sup>21</sup> La expresión de proteínas citotóxicas por las células T neoplásicas CD4+ ha sido detectada en 10% de las placas de Micosis Fungoides, pero es más común en los tumores de transformación blástica.<sup>22</sup>

El pronóstico de pacientes con Micosis Fungoides depende del estadio, y en particular el tipo y extensión de las lesiones de piel y la presencia de enfermedad extracutánea.<sup>14-16</sup> Los pacientes con estadio limitado a mácula/placa tienen expectativa de vida similar por edad, sexo y raza con la población control; se ha evidenciado supervivencia entre 97 a 98% en pacientes con estadios de mácula/placa con afección menor del 10% de la superficie corporal; 83% para quienes involucraba más del 10% de la superficie de la piel, 42% para pacientes en estadio tumoral y 20% para quienes se documenta involucro de ganglios linfáticos.<sup>14-16</sup> Los pacientes con compromiso linfático, afección visceral y transformación a linfoma de células T grandes tienen curso clínico agresivo; usualmente fallecen por compromiso sistémico o infecciones.

Dentro de las terapias para Micosis fungoides se encuentran: foto-quimioterapia, aplicación tópica de mostaza nitrogenada o clormustina; radioterapia, incluyendo la totalidad de la piel con radiación con haz de electrones.<sup>23</sup> En pacientes con enfermedad limitada a estadio de mácula se prefieren esteroides tópicos o gel de bexaroteno. Agentes biológicos como INF alfa y otras citocinas como la IL-12, nuevos retinoides como bexaroteno y proteínas de fusión, han incrementando su uso como tratamiento de Micosis Fungoides. <sup>24-25</sup>



## **Variantes y subtipos de Micosis Fungoides**

Además del tipo clásico de Micosis Fungoides se han reportado múltiples variantes tanto clínicas como histológicas; variantes clínicas como ampollosa o hiper-hipopigmentada tienen comportamiento clínico similar al tipo clásico y no deben considerarse aparte. En contraste, el tipo foliculotrópico, reticulosis pagetoide y piel laxa granulomatosa tienen características clinicopatológicas distintivas y por lo tanto deben ser considerados separadamente.

### **- *Micosis fungoides Foliculotrópico***

Es una variante, caracterizada por la presencia de infiltrado foliculotrópico, a menudo respetando epidermis, involucra preferentemente el área de cabeza y cuello; muchos casos muestran degeneración mucinosa de los folículos pilosos. Ocurre más frecuentemente en adultos pero ocasionalmente puede observarse en niños y adolescentes; los hombres son afectados en mayor proporción que las mujeres; los pacientes pueden presentar pápulas foliculares agrupadas, lesiones acneiformes, placas incuradas y en algunas ocasiones tumores; con compromiso preferentemente de cabeza y cuello.<sup>26</sup>

Las lesiones a menudo se asocian con alopecia, y algunas veces con mucinorrea; el prurito puede ser severo y representa un buen parámetro de progresión de la enfermedad; infecciones bacterianas secundarias con frecuencia observadas.

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; en la mayoría de los casos las células T neoplásicas tienen fenotipo CD3+, CD4+ y CD8-.<sup>26</sup>

Estudios recientes describen supervivencia a 5 años, de aproximadamente 70 a 80%, lo cual es similar al estadio tumoral de Micosis fungoides; pero significativamente peor que en pacientes con estadio de placa. 27

El tratamiento de este tipo de linfoma se realiza con radiación con electrones, debido a que es altamente resistente a otro tipo de tratamientos.

#### **- *Reticulosis Pagetoide***

Variante caracterizada por la presencia de placas con proliferación intraepidérmica de células T neoplásicas; este término solo debe utilizarse para el tipo localizado; se presenta como placas psoriasiformes, localizadas usualmente en las extremidades y tienen progresión lenta.<sup>20</sup> La diseminación extracutánea nunca ha sido reportada. Los hallazgos histopatológicos típicos muestran epidermis hiperplásica con infiltración importante por células pagetoides atípicas; tales células son de tamaño mediano o grande, a veces con núcleos hiper cromáticos y cerebriformes; y abundante citoplasma vacuolado; la dermis superior muestra un infiltrado mixto de linfocitos e histiocitos; pero no contiene células neoplásicas. Pueden presentar fenotipos CD3+, CD4+, CD8, o CD3+, CD4-, CD8-; CD30 a menudo es expresado. Se prefiere la radioterapia o escisión quirúrgica; la mostaza nitrogenada y esteroide tópicos pueden representar alternativa aceptable.

#### **- *Piel laxa Granulomatosa***

Es un subtipo extremadamente raro de linfoma cutáneo; caracterizado por el desarrollo lento de dobleces y piel laxa, histológicamente muestra infiltrado granulomatoso con células T clonales.<sup>28</sup> Muestra áreas circunscritas de piel laxa con predilección de axilas e ingles; muchos pacientes tienen curso indolente. Las lesiones muestran infiltrado dérmico denso granulomatoso conteniendo células T atípicas con núcleos cerebriformes e indentados; pueden haber macrófagos, células gigantes multinucleadas y destrucción de tejido elástico; la epidermis muestra infiltración focal por células T atípicas pequeñas; las cuales presentan fenotipo CD3+, CD4+ y CD8-.

### **\* Síndrome de Sézary**

Es definido históricamente por la triada de eritrodermia, linfadenopatía generalizada y presencia de células T neoplásicas (células de Sézary) en la piel, ganglios linfáticos y sangre periférica.<sup>29</sup> Los criterios diagnósticos de Síndrome de Sézary incluyen uno o más de los siguientes: conteo absoluto de células de Sézary de 1000 cel/mm<sup>3</sup>, demostración de anomalías inmunofenotípicas o demostración de clona de células T en sangre periférica por métodos de citogenética molecular.<sup>30</sup> Es una enfermedad rara que ocurre exclusivamente en adultos, caracterizada por eritrodermia, asociado a descamación importante, edema y liquenificación; además de prurito intenso. Linfadenopatía, alopecia, oncodistrofia e hiperqueratosis palmoplantar frecuentemente ocurren.<sup>29</sup>

Las características histológicas pueden ser similares a Micosis fungoides; sin embargo el infiltrado celular es más a menudo monótono, y epidermotropismo usualmente está ausente; la médula ósea puede estar comprometida pero el infiltrado es intersticial. Las células T neoplásicas tienen fenotipo CD3+, CD4+ y CD8-; las células de Sézary circulantes muestran a menudo pérdida de CD7 y CD26. <sup>31</sup>

El pronóstico es generalmente pobre, con supervivencia promedio de 2 a 4 años; la supervivencia específica a 5 años es del 24%; muchos pacientes mueren por infecciones oportunistas debidas a inmunosupresión.

La fotoferesis extracorpórea sola o en combinación con otra modalidad de tratamiento se ha reportado como efectiva en el manejo de Síndrome de Sézary, con rangos de respuesta del 30 al 80% y respuesta completa en 14 a 25%. <sup>32-33</sup> Resultados benéficos también se han evidenciado con interferón alfa, clorambucil y prednisona o metrotexate. También se ha comunicado el efecto favorable del bexaroteno sin embargo no hay reportes a largo plazo. <sup>34</sup>

#### **\* Leucemia/Linfoma de células T del adulto**

Neoplasia de células T, etiológicamente asociada con HTLV-1; las lesiones de piel son generalmente manifestación de enfermedad diseminada, sin embargo se ha descrito una variante que únicamente involucra la piel.<sup>35</sup> Es endémica en áreas con alta prevalencia de HTLV-1. Muchos pacientes se presentan con linfadenopatía, organomegalia, hipercalcemia y aproximadamente 50% con lesiones en piel, nódulos o tumores, pápulas o placas.<sup>36</sup>

Las lesiones de piel muestran infiltrado superficial y difuso de células T medianas con núcleos pleomórficos y multilobulados, los cuales a menudo presentan marcado epidermotropismo. Las células neoplásicas expresan fenotipo CD3+, CD4+ y CD8-; CD25 es altamente expresado.

El subtipo clínico es el factor pronóstico más importante; la supervivencia en etapa aguda es de 2 semanas a 1 año; para tratamiento se requiere quimioterapia sistémica. <sup>37</sup>

#### **\* Desórdenes linfoproliferativos cutáneos primarios CD30+**

Son el segundo grupo más común de linfomas cutáneos, representan aproximadamente el 30% de los casos; este grupo incluye linfoma de células grandes anaplásico, papulosis linfomatoidea y casos borderline. En la actualidad es generalmente aceptado que éstos, son un espectro de la misma enfermedad y que los criterios histológicos a menudo son insuficientes para establecer la diferencia entre estas dos entidades.<sup>38</sup> La apariencia y curso clínico son criterios decisivos para definir diagnóstico y tratamiento.

#### **- Linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásicas**

Constituido por células grandes con citomorfología anaplásica, pleomórfica e inmunoblástica, con expresión de antígeno CD30 por la mayoría de células tumorales (más de 75%).<sup>38</sup> Afecta más frecuentemente adultos, con rango de afectación de 2-3:1 hombre:mujer. La mayoría de los pacientes se presentan con nódulos o tumores solitarios o localizados, algunas veces pápulas y a menudo ulceraciones.<sup>39</sup> Lesiones multifocales son vistas en el 20% de los pacientes; la diseminación extracutánea ocurre en 10% de los casos, y generalmente compromete los ganglios linfáticos.

Infiltrado no epidermotrópico de células tumorales CD30+, las células tumorales tienen morfología anaplásica, con núcleos ovales o redondeos, nucleóos prominente eosinófilicos y abundante citoplasma. 40

Las células neoplásicas muestran fenotipo CD4+ y expresión frecuente de proteínas citotóxicas, menos del 5% de los casos muestran fenotipo CD8+; CD30 debe ser expresado por la mayoría de las células (más del 75%) 41-43

El pronóstico generalmente es favorable, con sobrevida a 10 años que excede al 90%; los pacientes que se presentan con lesiones multifocales y compromiso de ganglios linfáticos, tienen el mismo pronóstico que los pacientes que presentan únicamente lesiones en piel.

La radioterapia o cirugía son de primera elección en el tratamiento de lesiones tumorales; los pacientes con múltiples lesiones pueden manejarse con radioterapia.

#### **- Papulosis linfomatoide**

Enfermedad de la piel, crónica, recurrente, papulonecrótica o papulonodular con características histológicas sugestivas de linfoma maligno CD30+. Generalmente ocurre en adultos, pero también puede presentarse en niños.44 Se caracteriza por la presencia de lesiones papulares, papulonecróticas o nódulos en diferentes estadios de evolución; predominantemente en el tronco y miembros pélvicos, las lesiones pueden desaparecer espontáneamente en 3 a 12 semanas. La duración de la enfermedad varía de varios meses hasta 40 años.

La histología es extremadamente variable, con células multinucleadas tipo Reed-Sternberg, células CD30+ y gran número de células inflamatorias como histiocitos, linfocitos, neutrófilos y eosinófilos. Tienen fenotipo CD3+, CD4+ y CD8- y no expresan antígeno CD30.

Tiene excelente pronóstico, únicamente 4% de los pacientes desarrollan linfoma sistémico y 2% de los pacientes mueren por enfermedad sistémica en un periodo de 77 meses. Bajas dosis de metrotexate oral es la terapia más efectiva para suprimir el desarrollo de nuevas lesiones.45

#### **\* Linfoma subcutáneo de células T paniculitis-like**

Se define como linfoma de células T citotóxico caracterizado por la presencia de infiltrado subcutáneo de células T pleomórficas y muchos macrófagos; predominantemente afecta las piernas y se complica con síndrome hematófagocítico. Ocurre en adultos, jóvenes y niños, ambos sexos son afectados por igual; los pacientes presentan nódulos o placas; puede haber síntomas generales como fiebre, fatiga y pérdida de peso.<sup>46</sup>

La histopatología revela infiltrado subcutáneo simulando paniculitis, con células T pleomórficas con núcleos hiper cromáticos y a menudo muchos macrófagos; típicamente la epidermis y dermis no se encuentran afectadas. Necrosis, cariorraxis y citofagocitosis sin hallazgos comunes.<sup>46</sup> Muestran fenotipo CD3+, CD4- y CD8+ con expresión de proteínas citotóxicas.

#### **\* Linfoma de células T/NK extranodal tipo nasal**

Linfoma de células pequeñas o medianas usualmente con células NK o más raramente con células T de fenotipo citotóxico; la piel es el segundo sitio de afección después de la cavidad nasal y nasofaringe; el compromiso de la piel puede ser una manifestación primaria o secundaria de la enfermedad.<sup>47</sup>

Los pacientes predominantemente son adultos hombres, y se presentan con múltiples placas o tumores preferentemente en tronco y extremidades o en el caso de tipo nasal localizado en región centro facial. Los síntomas sistémicos como fiebre, malestar general, pérdida de peso y síndrome hematófagocítico.

Histológicamente muestran infiltrado denso en dermis y subcutis; puede evidenciarse epidermotropismo; prominente angiocentricidad y angiodestrucción acompañadas de necrosis extensa. Las células neoplásicas regularmente pueden tener núcleo irregular u oval, cromatina moderadamente densa y citoplasma pálido. En algunos casos se aprecia infiltrado inflamatorio muy importante constituido por linfocitos, histiocitos, células plasmáticas y eosinófilos.

Las células neoplásicas expresan CD2, CD56 y proteínas citotóxicas. Cuando este tipo de linfoma se presenta como un tumor altamente agresivo con promedio de supervivencia de menos de 12 meses.<sup>48</sup> La quimioterapia sistémica es de primera elección como tratamiento.

**\* Linfoma de células T cutáneo primario periférico no específico**

Representa un grupo heterogéneo que incluye todas las neoplasias de células T que no entran en ninguna otra clasificación. Clínicamente estos linfomas se caracterizan por la presencia de pápulas eruptivas localizadas o diseminadas, nódulos y tumores con ulceración central y necrosis o por placas hiperqueratósicas superficiales; pueden diseminarse a órganos (pulmones, testículos, SNC, mucosa oral)) pero ganglios linfáticos normalmente son respetados.

Histológicamente se muestra epidermis atrófica, queratinocitos necróticos, ulceración y espongirosis variable, algunas veces con formación de ampollas. Las células tumorales tienen fenotipo betaF1+, CD3+, CD8+, granzima B+, perforina+, TIA1+, CD45RA+, CD45RO-, CD2-, CD4-, CD5-, CD7-.<sup>49</sup>

El progreso en la terapia de los linfomas no Hodgkin requieren una adecuada valoración del pronóstico; los análisis de supervivencia que se han realizado en largas series de pacientes para identificar factores pronósticos.<sup>50</sup>

Se han encontrado factores asociados con peor pronóstico como mayor edad, presencia de síntomas B, incremento de nivel de DHL, subtipo histológico agresivo y extensión tumoral. Los métodos que se han empleado para evaluar la extensión incluyen la clasificación de Ann Arbor, diámetro tumoral, número de ganglios o sitios extranodales afectados.<sup>51</sup>

La evaluación del pronóstico en general y de los factores pronósticos de los linfomas cutáneos primarios diferentes a Micosis Fungoides y Síndrome de Sézary, presentan algunas dificultades. El subtipo histológico se relaciona con la supervivencia en la mayoría de los pacientes estudiados. Algunos autores han encontrado que la diseminación de las lesiones cutáneas pueden actuar

como factor pronóstico adverso; los niveles de DHL, edad, fenotipo, localización de las lesiones y tamaño máximo de las mismas no se encontraron como factores significantes en la sobrevida.<sup>52</sup>

Recientemente se ha descrito una variante de MF, con compromiso histopatológico en piel de apariencia normal <sup>53</sup>; se han reportado casos caracterizados por prurito generalizado de larga duración, sobre todo en pacientes ancianos; sin evidencia de lesiones cutáneas, solo con pequeñas excoりaciones dermoepidérmicas, buen estado general y patrón histológico e inmunohistoquímico típico de micosis fungoides <sup>54-55</sup>. Los hallazgos más comúnmente encontrados en estos pacientes consisten en infiltrado mononuclear alrededor de vasos sanguíneos en la dermis papilar, con extensión de células hacia la epidermis <sup>56</sup>; tales hallazgos representan un estado temprano de la enfermedad. La Micosis fungoides debe ser considerada como una enfermedad sistémica desde el inicio, ya que hasta el 50% de los pacientes en estadio temprano tiene clonas de células T en sangre periférica; por lo que puede asumirse que la afección microscópica de la piel de apariencia normal puede afectar de manera adversa el pronóstico, particularmente cuando el compromiso de piel normal no se considera durante el tratamiento.

Hasta el momento, no existen en nuestro medio, estudios que documenten las características histológicas e inmunohistoquímicas de la piel de apariencia sana de pacientes con Linfoma Cutáneo de Células T, por lo que se realizó este estudio, con el objetivo de describir las características histológicas de las biopsias de piel, incluyendo la piel clínicamente normal, de pacientes con diagnóstico de Linfoma Cutáneo de Células T; para conocer la casuística en nuestro hospital, y si es posible, establecer que tanto modifican tales características el pronóstico de los pacientes y en caso que así lo requieran, de acuerdo a los hallazgos, instaurar medidas terapéuticas para modificar la evolución; consideramos así, que este estudio podrá ser la pauta para obtener una herramienta certera de clasificación y pronóstico de los pacientes con Linfoma Cutáneo de Células T en México.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio ambispectivo, descriptivo, longitudinal y observacional. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de Linfoma Cutáneo de células T, evaluados en la consulta externa del servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, desde enero de 1993 hasta abril del 2007, obteniéndose información del expediente clínico de los pacientes en el momento en que acudían a su cita habitual al servicio de Dermatología, en los casos en los que fue posible se les elaboró historia clínica completa, así como exploración física general y dermatológica; se solicitaron estudios de extensión para conocer el estadio clínico al momento del ingreso al estudio, de acuerdo a la clasificación del National Cancer Institute; solicitándose exámenes de laboratorio generales, que incluyeron biometría hemática, química sanguínea y niveles de DHL; se sometieron además a la realización de estudios de gabinete como radiografía de tórax y Tomografía computarizada abdomino-pélvica; y en los pacientes en los que se consideró pertinente se realizó aspirado de médula ósea para descartar infiltración de esta última por el linfoma, mismos que se realizaron por el servicio de Hematología.

Así mismo una vez que los pacientes aceptaron su participación en el estudio, se les realizó biopsia de piel clínicamente sana de región escapular izquierda, para evaluar las características histológicas de las mismas; dichas biopsias se enviaron al servicio de Patología de esta institución para su procesamiento, solicitándose marcadores para inmunohistoquímica. A 10 pacientes no se les realizó biopsia de piel sana, 5 debido a que fallecieron antes del procedimiento, y los 5 restantes porque no se presentaron puntualmente a su cita.

Se consideraron positivas aquellas biopsias de piel sana que presentaban las siguientes características: 1) infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular en dermis papilar y 2) epidermotropismo, definiéndose este último, como la presencia de células inflamatorias en la epidermis.

Se utilizó el software estadístico STATA para análisis de los datos; el reporte final de los resultados se presentan en razones y proporciones.

## RESULTADOS

Se incluyeron 32 pacientes con diagnóstico confirmado de Linfoma Cutáneo de Células T; la distribución por edades mostró que la media fue de 56.4 años con una desviación estándar de 17.9; se apreció además que el 25% de los casos son menores de 45.5 años, evidenciándose distribución equitativa localizada en el 50%, lo que nos traduce los valores por encima y por debajo de 57.5 años; el restante 25% de las observaciones están por encima de los 70 años.

Percentiles	Años	Mediana
25%	45.5	40
50%	57.5	<b>56.4</b>
75%	70	73

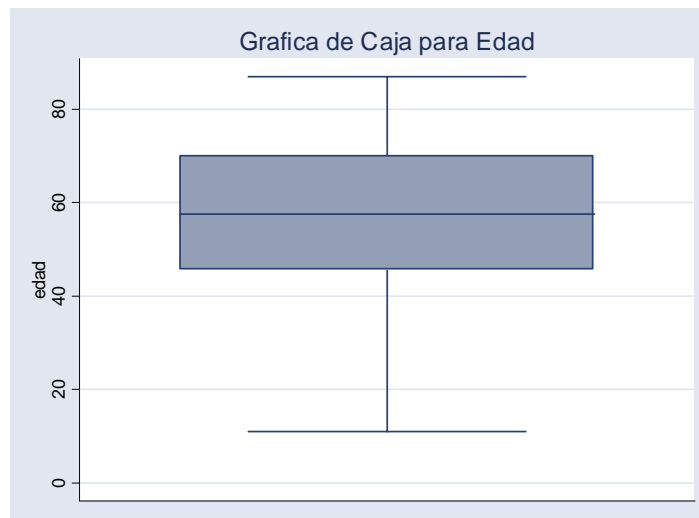
Tabla 1. Distribución por edades

La media aritmética de la edad fue de 56.4 años, mientras que la media geométrica y la armónica fueron de 52.32 y 45.54 años respectivamente, no se encontró diferencia significativa de importancia entre estas mediciones estadísticas debido al tamaño de la muestra.

Tipo	Media	95%	
			Intervalos
			de
			confianza
Aritmética	56.40	49.945	62.867
Geométrica	52.32	44.43	61.611
Armónica	45.54	35.64	63.04

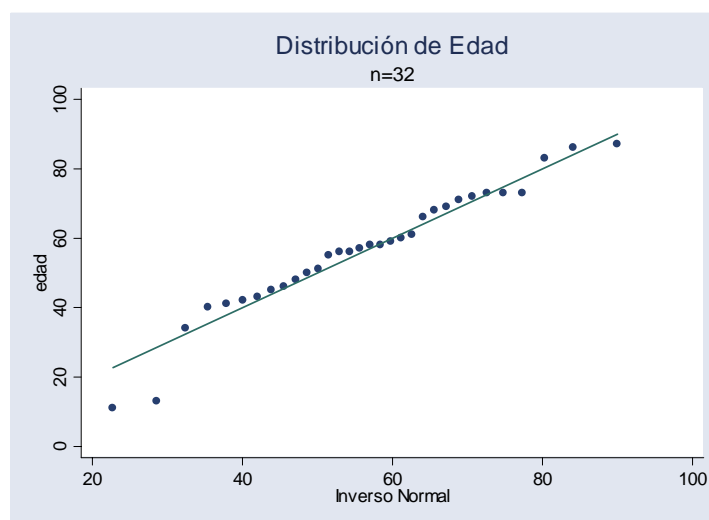
Tabla 2. Valores de medias aritmética, geométrica y armónica

La distribución intercuartil de la edad se comportó como sigue: la observación más pequeña de 11 años, la superior de 87 años y la mediana en 57.5 años.

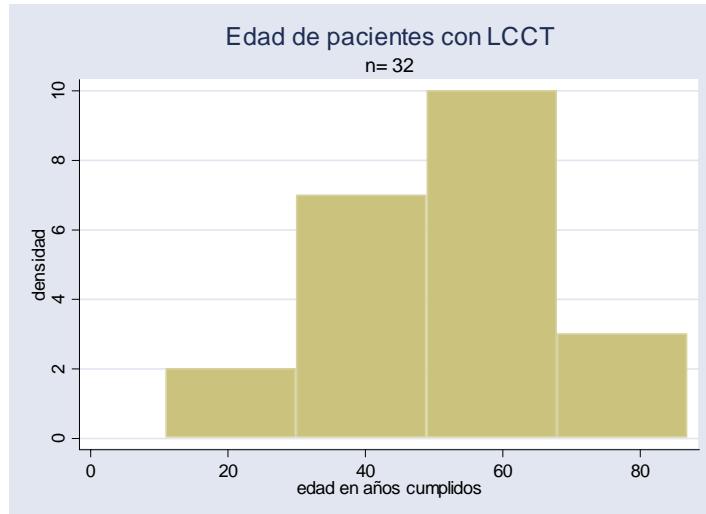


Gráfica 1. Gráfica de caja que muestra distribución intercuartil de la edad

Se apreció que a pesar de que la distribución por edad no tiene una distribución normal por los valores extremos, los demás valores mostraron una tendencia apegada a la normalidad; estas observaciones nos recuerdan que no existe una tendencia significativa entre la edad y la presencia de Linfoma cutáneo de células T.



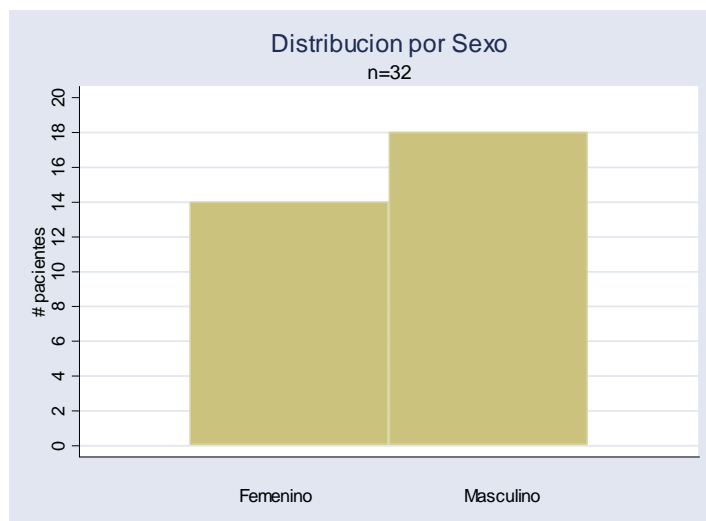
Gráfica 2. Gráfica de simetría que muestra la distribución de la edad, con la observación más pequeña y la superior



Gráfica 3. Histograma de la edad, muestra que la distribución de las edades

Se observó que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de Linfoma cutáneo de células T, incluidos en el estudio, tienen una edad comprendida entre los cuarenta y sesenta años.

En cuanto a la distribución por sexo, se encontraron 14 mujeres y 18 hombres, que representan el 43.75% y 56.25% respectivamente, lo que nos obliga a afirmar que no existe predominio real por ningún género.



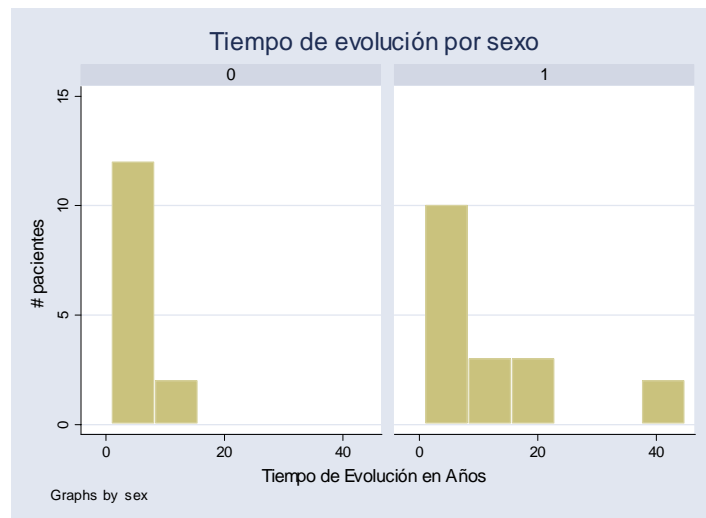
Gráfica 4. Distribución de los pacientes respecto al sexo

Respecto al tiempo de evolución del Linfoma Cutáneo de células T, se encontró que la mediana fue de 5.5 años y desviación estándar de 10.54, con el 50% de las observaciones con menos de 5.5 años, 75% con menos de 14.5 años, presentándose 2 casos con más de 40 años de evolución de la enfermedad, esta situación condicionó que existiera un sesgo de distribución hacia la derecha. La media del tiempo de evolución fue de 9.25 años con una desviación estándar de 10.5 años con un valor mínimo de 1 año y valor máximo de 45 años.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>1</b>	6	18.75
<b>2</b>	2	6.25
<b>3</b>	3	9.38
<b>4</b>	3	9.38
<b>5</b>	2	6.25
<b>6</b>	1	3.13
<b>7</b>	4	12.50
<b>8</b>	1	3.13
<b>10</b>	1	3.13
<b>14</b>	1	3.13
<b>15</b>	2	6.25
<b>16</b>	1	3.13
<b>18</b>	1	3.13
<b>20</b>	2	6.25
<b>40</b>	1	3.13
<b>45</b>	1	3.13
<b>Total</b>	32	100

Tabla 3. Distribución de los pacientes respecto al tiempo de evolución

Respecto a la distribución por sexo y tiempo de evolución, se observó que los pacientes de sexo femenino presentaban evolución menor de 15 años, mientras que en pacientes de sexo masculino, el tiempo de evolución sobrepasó los 20 años, incluso presentándose 2 pacientes con evolución mayor de 40 años.

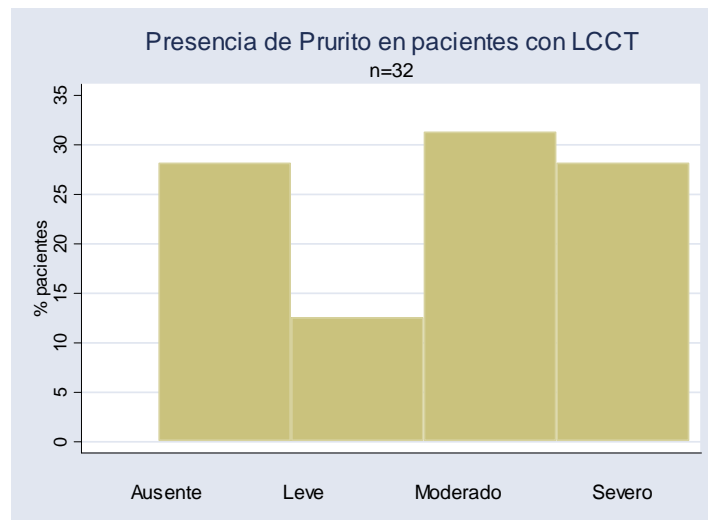


Gráfica 5. Tiempo de evolución de acuerdo al sexo.

En cuanto a la topografía más frecuentemente involucrada se apreciaron dos zonas de predominio con el 78.13%, correspondiente a tronco y extremidades; 12.5% presentaron afección de la cabeza y el restante 12.5% mostraron compromiso generalizado. Cuando se combinaron las diferentes topografías se encontró, que el 6.25% (2 pacientes) presentaron lesiones en cabeza y tronco; 9.37% (3 pacientes) con compromiso de cabeza y extremidades; siendo tronco y extremidades la de mayor relación con 71.87% (23 pacientes), mientras que la afección generalizada se presentó en 12.5% (4 pacientes).

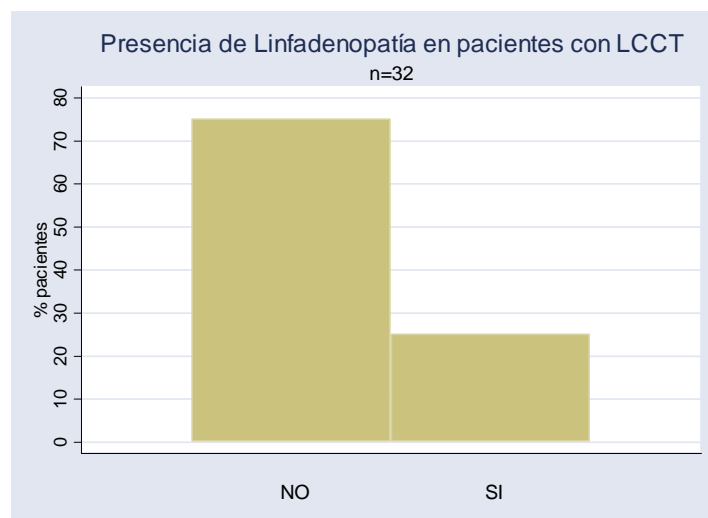
Según la morfología de las lesiones cutáneas, el 9.38% (3 pacientes) presentó únicamente el estadio de mácula del Linfoma cutáneo de células T; en el 78.13% (25 pacientes) se observó el estadio de placa; 15.63% (5 pacientes) con estadio tumoral y el restante 15.63% (5 pacientes) se presentó con eritrodermia.

Se evaluó la presencia de prurito de acuerdo a una escala establecida de manera arbitraria por los investigadores; clasificándose como ausente, leve, moderado o severo; el 27% de los pacientes negó la presencia de prurito; 13% con prurito leve, 31% con prurito moderado y 29% con prurito severo.



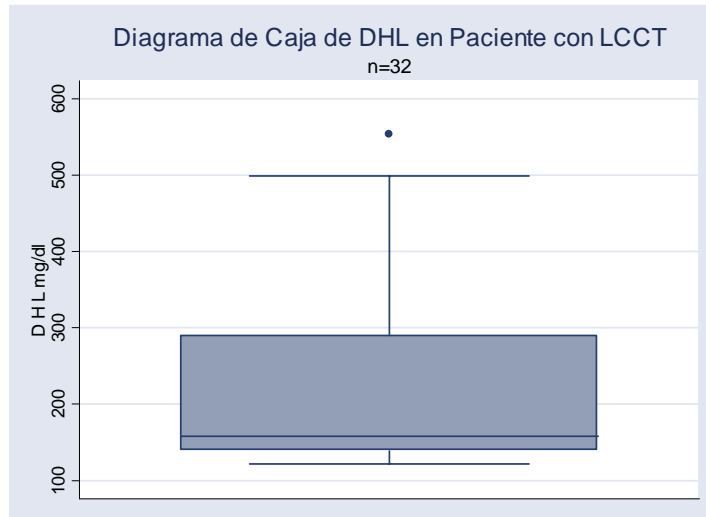
Gráfica 6. Distribución respecto a la presencia de prurito.

El 25% (8 pacientes) presentó linfadenopatía, sobre todo a nivel axilar e inguinal bilateral.

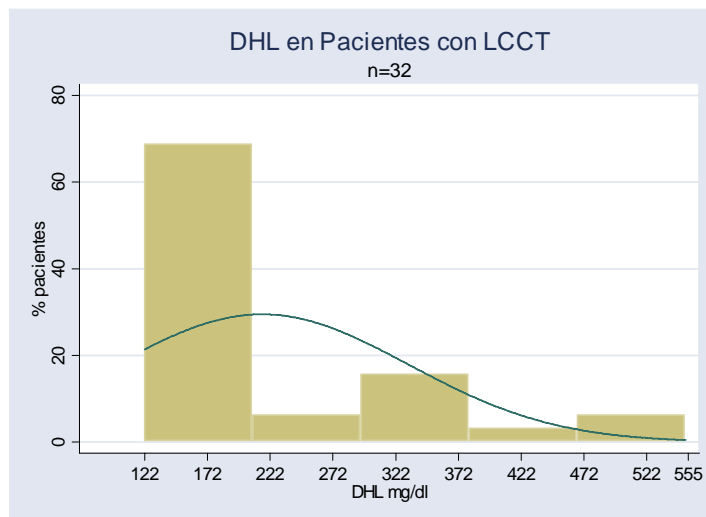


Gráfica 7. Presencia de Linfadenopatía en pacientes con Linfoma cutáneo de células T.

Respecto a los niveles de DHL, los cuales tienen un valor pronóstico en la evolución y progresión de la enfermedad, se apreció una mediana de 215.5 mg/dl, con una desviación estándar de 116.65; con el valor más pequeño de 122 mg/dl y el valor superior en 553 mg/dl.



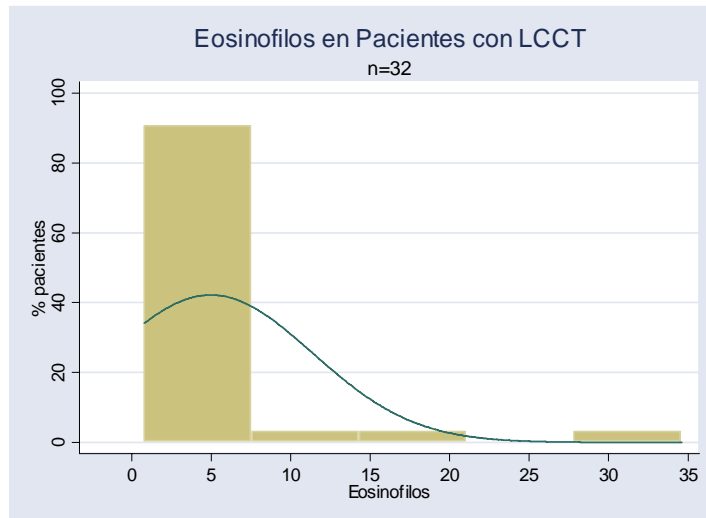
Gráfica 8. Diagrama de caja con la distribución respecto a niveles de Deshidrogenasa Láctica.



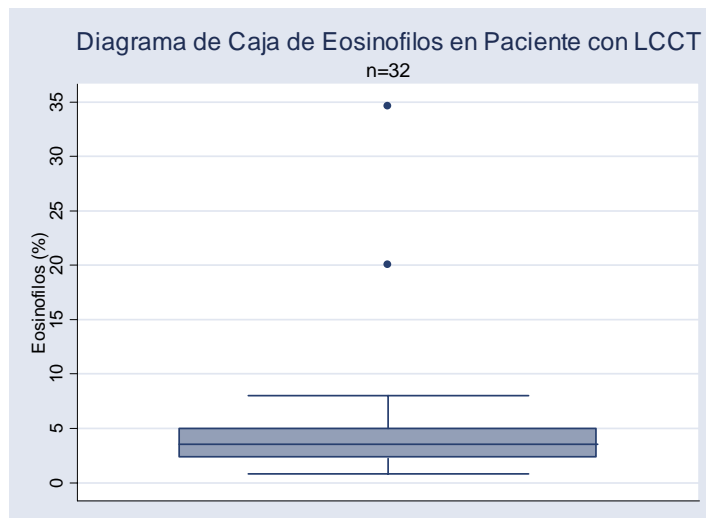
Gráfica 9. Histograma de distribución respecto a niveles de Deshidrogenasa Láctica.

Los niveles de eosinófilos, considerados también de factor pronóstico, los cuales se reportaron en porcentaje, se comportaron como sigue: mediana de 4.97%, con una desviación estándar de 6.39; con un valor mínimo de 0.8% y un valor máximo de 34.6%



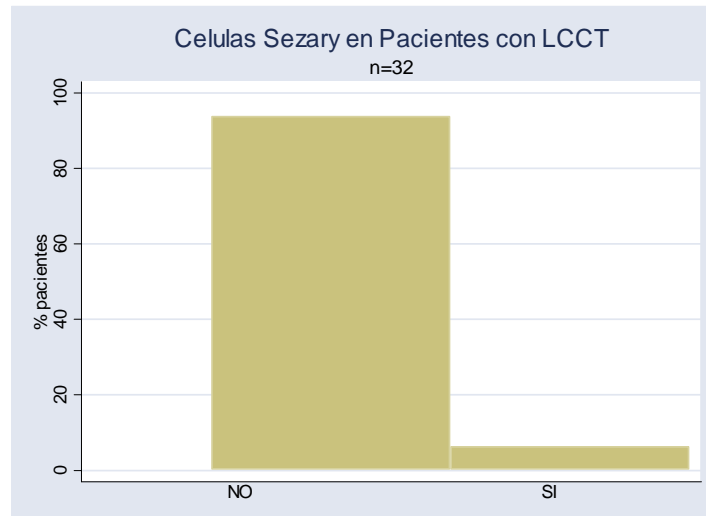


Gráfica 10. Esquema que representa el porcentaje de eosinófilos en pacientes con Linfoma cutáneo de células T.



Gráfica 11. Diagrama de caja de la distribución de eosinófilos en pacientes con Linfoma cutáneo de células T. Se aprecia el resultado más pequeño y más grande, así como la mediana

Únicamente en el 6.25% (2 pacientes), se evidenció la presencia de células de Sézary



Gráfica 12. Histograma de distribución respecto a la presencia de células de Sézary.

Respecto a las características histológicas e inmunohistoquímicas de las biopsias de piel afectada de pacientes con Linfoma Cutáneo de células T; en el 100% de los casos se evidenció la presencia de linfocitos atípicos; en el 78.13% (25 pacientes), se documentó la existencia de microabscesos de Pautrier, mientras que el 84.38% mostró epidermotropismo. Los marcadores inmunohistoquímicos se presentaron como sigue: 96.88% (31 pacientes) con positividad para CD45; el 78.13% (25 pacientes) positivos para los marcadores CD45RO y CD3.

En el análisis de las biopsias de piel sana de pacientes con Linfoma cutáneo de células T, únicamente el 15.63% (5 pacientes), presentaron características histológicas compatibles con Linfoma cutáneo de células T; las cuales previamente se habían definido como: presencia de infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos de predominio perivascular y la presencia de epidermotropismo.; en cuanto a los marcadores de inmunohistoquímica, todas las biopsias con resultados compatibles, mostraron positividad para marcadores específicos de células T. Se apreció además, cuando se realizó la combinación de variables, que el 8.69% de estos pacientes, tenían menos de 10 años de evolución del linfoma; el 42.8% (3 pacientes) tenían más de 10 años de evolución pero menos de 20 años. Los únicos pacientes con evolución mayor de 40 años, también presentaban datos histológicos compatibles con Linfoma cutáneo de células T en piel sana.

## DISCUSIÓN

El objetivo del estudio fue evaluar las características histológicas e inmunohistoquímicas de la piel clínicamente sana de pacientes con Linfoma cutáneo de células T. Recientemente fue descrita la variedad invisible de esta afección; en la cual se reporta la evidencia histopatológica, sin grandes modificaciones a nivel clínico, con mayor compromiso de pacientes adultos y de éstos, quienes refieran prurito sin causa evidente; se considera entonces que deben realizarse biopsias en estos pacientes para excluir el diagnóstico de Linfoma cutáneo de células T.

Se ha documentado previamente la presencia de linfocitos atípicos dentro de la epidermis, en pacientes con Linfoma cutáneo de células T después del tratamiento, los cuales no se han encontrado en controles sanos ni en pacientes con otras dermatosis. Los hallazgos histológicos más comúnmente encontrados consisten en infiltrado inflamatorio mononuclear alrededor de los vasos sanguíneos en dermis papilar, con extensión de algunas de estas células hacia la epidermis; se considera entonces que estos hallazgos deben catalogarse como un estadio inicial de la enfermedad, a pesar de ser clínicamente indetectable.

Nuestro estudio demostró la presencia de características típicas, tanto a nivel patológico como inmunohistoquímico en el 15.63% de los pacientes; el 100% de estos de sexo masculino, y la mayoría con evolución superior a 10 años. Cabe mencionar que se documentaron en todos los pacientes con histología positiva en piel sana, positividad también para los marcadores inmunohistoquímicos típicos de células T; respecto a los niveles tanto de deshidrogenasa láctica como de eosinófilos en estos 5 pacientes, únicamente 1 sobrepasó los niveles considerados dentro de la normalidad, lo cual se relaciona de manera directa con el peor pronóstico y evolución. En cuanto al estadio clínico de estos pacientes, solo 1 presentó estadio IVA, el resto se encontraron en estadio IIB; lo cual tampoco refleja relación directa de compromiso de piel sana, evolución, morfología de las lesiones y compromiso a nivel extracutáneo, específicamente a nivel de ganglios linfáticos.

Los resultados plasmados en este estudio difieren con lo publicado anteriormente, se ha documentado presencia de características típicas de linfoma cutáneo en piel sana, hasta en el 70% de pacientes de otras series; sin embargo coinciden en que los hallazgos histológicos se caracterizaron por infiltrado perivascular superficial y epidermotropismo.

Consideramos necesario que para futuras investigaciones se utilice grupo control para realizar comparaciones respecto a individuos sanos o con otras dermatosis y evaluar con mayor certeza los datos histopatológicos.

## CONCLUSIONES

Se pueden establecer algunas implicaciones de acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio; primero que debe modificarse la clasificación actual del estadio clínico de los linfomas cutáneos de células T, partiendo de la hipótesis de que la piel clínicamente sana puede estar histológicamente comprometida; realizándose entonces una estimación más exacta de la extensión de la enfermedad.

Deben reconsiderarse también los tratamientos tópicos para esta patología; indicándose entonces en piel de aspecto normal, únicamente después de que se descarte histológicamente el compromiso microscópico; y en caso de ser positivo, valorar administración de medicamentos sistémicos.

Durante el seguimiento de los pacientes con diagnóstico de Linfoma cutáneo de células T, deben tomarse biopsias de control, preferentemente en sitios de afección original, para verificar el estado microscópico de las lesiones clínicamente curadas.

Con los resultados obtenidos en este reporte, no podemos asumir que el compromiso de la piel clínicamente sana afecta adversamente el pronóstico; consideramos necesario continuar el estudio y seguir realizando biopsia de piel normal, para evidenciar en que momento de la evolución natural del linfoma se presenta el compromiso en piel sana.

**ANEXOS**

**Anexo 1. Clasificación de Linfomas Cutáneos según OMS- EORTC**

<p>Linfomas cutáneos de células T y NK</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Micosis fungoides</li> <li>- Variantes y subtipos de micosis fungoides:             <ul style="list-style-type: none"> <li>Foliculotrópico</li> <li>Reticulosis pagetoide</li> <li>Piel laxa granulomatosa</li> </ul> </li> <li>- Síndrome de Sézary</li> <li>- Linfoma/leucemia de células T del adulto</li> <li>- Desórdenes linfoproliferativos primarios cutáneos CD30+:             <ul style="list-style-type: none"> <li>Linfoma de células grandes anaplásicos</li> <li>Papulosis linfomatoide</li> </ul> </li> <li>- Linfoma de células T paniculitis- like</li> <li>- Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal</li> <li>- Linfoma cutáneo primario de células T periférico, inespecífico</li> <li>- Linfoma cutáneo de células g/d (provisional)</li> <li>- Linfoma primario cutáneo de células T pleomórficas pequeñas/medianas</li> </ul>
<p>Linfomas cutáneos de células B</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfoma cutáneo primario de células B de zona marginal</li> <li>- Linfoma cutáneo primario centro folicular</li> <li>- Linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes, tipo pierna</li> <li>- Linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes, otro</li> <li>- Linfoma de células B grandes intravascular</li> </ul>
<p>Precursores de Neoplasia Hematopoyética</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56*</li> </ul>

**Anexo 2. Hoja de recolección de datos**

Nombre	Registro	Edad	Sexo	Estadio clínico	AMO	Rx y TAC	Bx piel sana	IHQ

### Anexo 3. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México DF, a        de        del 2007

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado “CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS E INMUNOFENOTÍPICAS EN PIEL SANA DE LOS PACIENTES CON LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE”; registrado ante el comité de investigación de dicho hospital.

El objetivo del estudio es evaluar las características clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas de los pacientes con LCCT; se me ha explicado que mi participación consistirá en la realización de historia clínica, toma de fotografías de las lesiones y realización de biopsia de piel para realización de estudio histopatológico.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio.

El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El investigador principal me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio y que los datos que se relacionen con mi privacidad serán manejados de manera confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el estudio.

---

Nombre y Firma del paciente

---

Nombre y firma del investigador principal

---

Testigo

---

Testigo

## FOTOS CLÍNICAS



Foto 1. Micosis fungoides en estadio de mácula



Foto 2. Micosis fungoides en estadio de placa



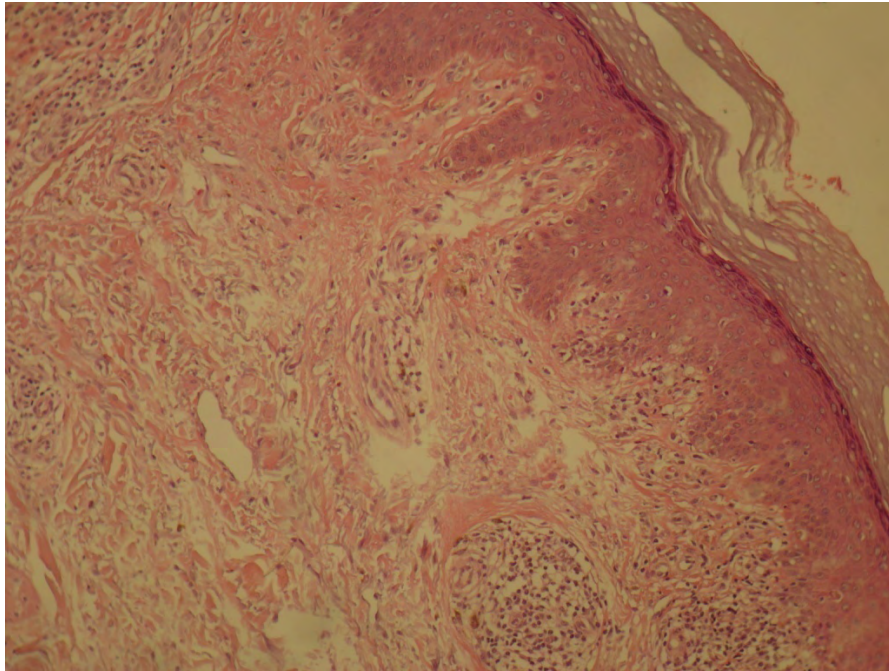


Foto 3. Micosis fungoides en estadio tumoral

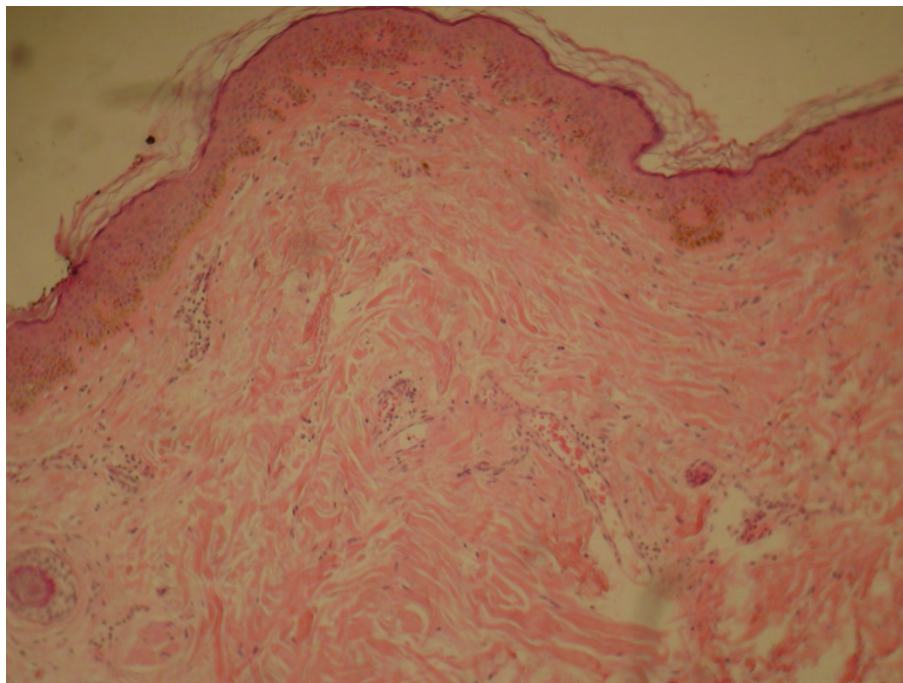


Foto 4. Síndrome de Sézary

## FOTOS HISTOLÓGICAS

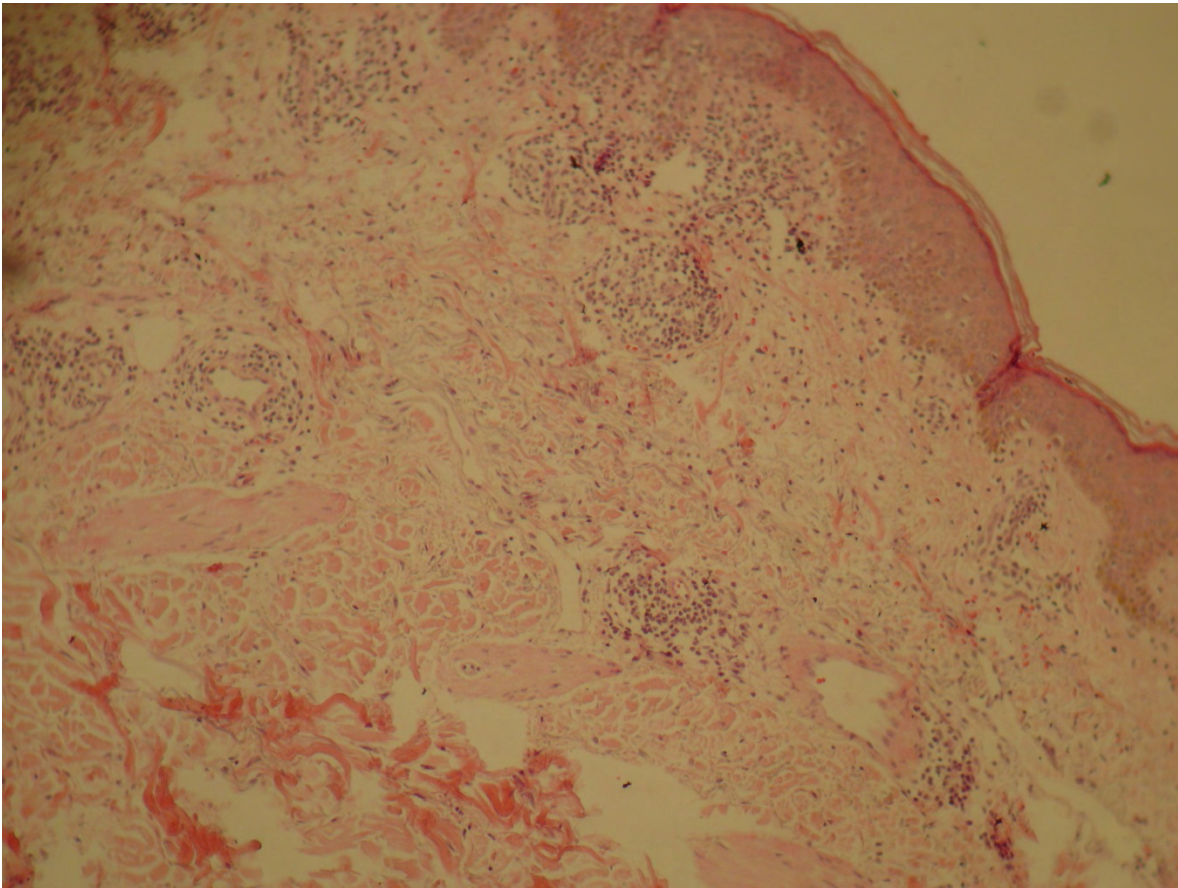


**Foto 1. Biopsia de piel sana donde se aprecia infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos de predominio perivascular y leve epidermotropismo.**



**Foto 2. Biopsia de piel sana, se aprecia hiperpigmentación de la capa basal, e infiltrado inflamatorio perivascular compuesto por linfocitos.**





**Foto 3. Biopsia de piel sana, se aprecia infiltrado inflamatorio perivascular compuesto por linfocitos de predominio en dermis superficial.**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Groves FD, Linet MS, Travis LB, et al. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1976 through 1995. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:1240-1251
2. Willenze 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
3. Evans H, Winkelmann R, Banks P. Differential diagnosis of malignant and benign cutaneous infiltrates. *Cancer.* 1979, 44:699
4. Burke JS, Hoppe RT, Cibull ML. Cutaneous malignant lymphoma. A pathologic study of 50 cases with clinical analysis of 37. *Cancer.* 1981, 47:300
5. Willemze R, Beljaards RC, Meijer CJ. Classification of primary cutaneous T-cell lymphoma. *Histopathology* 1994, 24:405
6. Noorduyne LA, Beljaars RC, Pals ST, et al. Differential expression of the HECA-452 antigen in cutaneous and noncutaneous T-cell lymphomas. *Histopathology* 1992, 21:59
7. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization Classification of tumors: pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press 2001
8. Grange F, Hedelin G, Joly P. Et al. Prognosis factor in primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and the Sezary syndrome: the French study group on cutaneous lymphomas. *Blood.* 1999, 93:3637-3642
9. Fink-Puches R, Zenahlik P, Bäck B, et al. Primary cutaneous lymphomas applicability of current classification schemes (EORTC, WHO) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood* 2002, 99:800-805
10. Norton AJ. Classification of cutaneous lymphoma: a critical appraisal of recent proposals. *Am J Dermatopathol* 1999, 21:279-287
11. Sander CA, Flaig MJ, Jaffe ES. Cutaneous manifestations of lymphoma: a clinical guide based on the WHO classification. *Clin Lymphoma* 2001; 2:86-100
12. Russell-Jones R. World Health Organization of hematopoietic and lymphoid tissues: implications of dermatology. *J Am Acad Dermatol*, 2003;48:93-102

13. Willenze R, Meijer CJ. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: the best guide of good clinical management. European Organization for Research and treatment of cancer. *Am J Dermatopathol*, 1999; 21:265-73
14. Van Doorn R, Van Haselen CW, Van Voorst PC. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000;136:504-410
15. Zackheim H, Amsler 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
16. 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 for disease progression. *Arch Dermatol* 2003; 139:857-866
17. 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
18. Smoller BR, Santucci M, Wood GS, et al. Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma. *Haematol Oncol Clin North Am* 2003; 17:1277-1311
19. Nickoloff BJ. Light-microscopic assessment of 100 patients with patch/plaque-stage mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 1988; 10:469-477
20. Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, et al. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity with an aggressive clinical behaviour. *Am J Pathol* 1999;155:483-492
21. Ralfkiaer E. Controversies and discussion on early diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma phenotyping. *Dermatol Clin* 1994; 12:329-334
22. 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
23. Dummer R, Kempf W, Hess Schmid M, et al. Therapy of cutaneous lymphoma: current practice and future developments. *Onkologie* 2003; 26:366-372
24. Duvic M, Cather JC. Emerging new therapies for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatology Clinics* 2000;18:147-156
25. Muche JM, Gellrich S, Sterry W. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 2000;19:142-148
26. Van Doorn R, Scheffer E, Willenze R. Follicular mycosis fungoides: a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis. *Arch Dermatol* 2001; 138:191-198

27. Bonta MD, Tannous ZA, Gonzales E, et al. Rapidly progressing mycosis fungoides presenting as follicular mucinosis, *J Am Acad Dermatol* 2000; 45:635-640
28. LeBoit PE. Granulomatous slack skin. *Dermatol Clin* 1994;12:375-391
29. Wieselthier JS, Koh HK. Sézary síndrome: diagnosis, prognosis and critical review of treatment options. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:381-401
30. Vonderheid EC, Burg G, Bernango MG, et al. Update on erythrodermis cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 95-106
31. Scarisbrick JJ, Whitaker 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
32. Edelson R, Berger C, Gasparro F, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. *N Engl J Med* 1987; 316: 297-303
33. Russell-Jones R. Extracorporeal photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma; inconsistent data underline the need for randomized studies. *Br J Dermatol* 2000; 142:16-21
34. Lundin J, Hagberg H, Rapp R, et al. Phase II study of alemtuzumab in patients with advanced mycosis fungoides. *Blood* 2003; 101: 4267-4272
35. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukemia-lymphoma: a report from the Lymphoma Study Group. *Br J Haematol* 1991; 79: 426-437
36. 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
37. Yamada Y, Tomonaga M. The current status of therapy for adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan. *Leuk & Lymphoma* 2003; 44:611-616
38. Willemze R, Beljaards RC. Spectrum of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a proposal for classification and guidelines for management and treatment, *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:973-980
39. Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, et al. CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1049-1058

40. Paulli M, Berti R, Rosso R, et al. CD30/ki-1 positive lymphoproliferative disorders of the skin: clinicopathologic correlation and statistical análisis of 86 cases. *J Clin Oncol* 1995; 13:1343-1354
41. 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
42. Kummer JA, Vermeer MH, Dukers DR, et al. Most primary cutaneous CD30 positive lymphoproliferative disorders have a CD4+ cytotoxic T-cell phenotype. *J Invest Dermatol* 1997; 109:636-640
43. Beljaards RC, Meijer CJ, Scheffer E, et al. Prognostic significance of CD30 expression in primary cutaneous large-cell lymphomas of T-cell origin: a clinicopathologic and immunohistochemical study in 20 patients: *Am J Pathol* 1989;135: 1169-1178
44. Nijsten T, Curiel C, KadinME. Lymphomatoid papulosis in children : a retrospective cohort study of 35 cases. *Arch Dermatol* 2004; 140: 306-312
45. 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
46. Marzano AV, Berti E, Paulli M, et al. Cytophagocytic histiocytic panniculitis and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2000; 136:889-896
47. El Shabrawi-Caelen L, Cerroni L, Kerl H. The clinicopathologic spectrum of cytotoxic lymphoma of the skin. *Semin Cutan Med Surg* 2000; 19:118-123
48. Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJ, et al. CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol* 2004; 15:1097-1108
49. Massone C, Chott A, Metze D, et al. Subcutaneous blastic natural killer, NK/cell and other cytotoxic lymphomas of the skin : a morphologic, immunophenotypic and molecular study of 50 patients. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 719-735
50. Anderson T, de Vita 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
51. Straus DJ, Filippa DA, Lieberman PH, et al. The non-Hodgkin lymphomas: a retrospective clinical and pathologic análisis of 499 caes diagnosed between 1958 and 1969. *Cancer* 1983; 51:101

52. Brice P, Cazals D, Mounier D, et al. Primary cutaneous large-cell lymphoma ; analysis of 49 patients included in the LNH87 prospective trial of polychemotherapy for high-grade lymphomas. *Leukemia* 1998; 12:213
53. Pujol RM, Gallardo F, Llistosella E, et al. Invisible mycosis fungoides: a diagnostic challenge. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:324-28
54. Hwong H, Nichols T, Duvic M. "Invisible" Mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:318
55. Dereure O, Guilhou J. Invisible mycosis fungoides: a new case. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:318-319
56. Bergman R, Cohen A, Harth Y, et al. Histopathologic findings in the clinically uninvolved skin of patients with mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 1995; 17:452-456