



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO

**“INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS T
EN EL ISSSTE CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

DRA. CATALINA TREVIÑO RAMÍREZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO EN: DERMATOLOGÍA

**ASESORES DE TESIS: DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO
DRA. LUCÍA ACHELL NAVA
DR. VICTOR JAIMES HERNÁNDEZ**

NÚM DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 201.2013



México D. F.

FEBRERO 2014



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.

AUTORIZACIÓN

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS

SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL I.S.S.S.T.E C.M.N “20 DE NOVIEMBRE”

DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO

JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL I.S.S.S.T.E C.M.N “20 DE NOVIEMBRE”

DRA. LUCÍA ACHELL NAVA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA I.S.S.S.T.E C.M.N “20 DE NOVIEMBRE”

DR. VICTOR JAIMES HERNÁNDEZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA I.S.S.S.T.E C.M.N “20 DE NOVIEMBRE”

DRA. CATALINA TREVIÑO RAMÍREZ.

TESISTA PARA EL CURSO DE POSGRADO EN DERMATOLOGÍA I.S.S.S.T.E C.M.N “20 DE NOVIEMBRE”

ÍNDICE

Resumen.....	4
Justificación.....	5
Hipótesis.....	5
Objetivos.....	5
Introducción.....	6
Antecedentes.....	7
Materiales y métodos.....	16
Resultados.....	17
Discusión.....	21
Conclusión.....	23
Bibliografía.....	24
Anexos.	
Anexo 1. Hoja de recolección de datos.....	26

Incidencia y prevalencia de linfomas cutáneos de células T en el ISSSTE Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

Resumen

Se ha observado un incremento de casos de linfomas cutáneos de células T reportados a nivel mundial, lo cual conlleva importantes repercusiones negativas en la salud, pronóstico y calidad de vida de los pacientes, así como en las instituciones de salud que dan tratamiento a esta población de pacientes. En nuestro país existe una carencia de datos estadísticos en cuanto a esta patología, que se ha demostrado es mucho más frecuente que lo que se creía anteriormente, quizá debido a que actualmente los datos estadísticos son más adecuados, además de que existen más publicaciones de esta entidad y a que se diagnostican más tempranamente.

Objetivo: Conocer cuál es la incidencia y prevalencia de linfomas cutáneos primarios de células T en los pacientes atendidos en el C.M.N "20 de Noviembre" del ISSSTE.

Material y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, revisando los expedientes clínicos y electrónicos de los pacientes atendidos en el ISSSTE C.M.N "20 de Noviembre" desde el 01 de enero 1999 hasta el 31 de agosto de 2013, cuyo diagnóstico sea linfoma cutáneo primario de células T. El diagnóstico se corroboró con histopatología e inmunohistoquímica. Se recabaron variables socio-demográficas como edad, género, tiempo de evolución, variedad clínica, co-morbilidades, muerte, e inmunohistoquímica. La información obtenida fue vertida en hojas de recolección de datos para posteriormente ser capturadas en un equipo de cómputo para el análisis estadístico final. Se realizó estadística descriptiva como media, mediana, desviación estándar, proporciones o porcentajes para el análisis de variables socio-demográficas. Se realizó el análisis con el programa estadístico SPSS en su versión más actual.

Resultados. Se incluyeron en el estudio 106 pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo primario de células T. Se observó que la edad media al diagnóstico fue de 63.2 años. La relación hombre mujer fue de 1:1. La forma clínica más frecuente fue la micosis fungoide en placas(67%), seguida del linfoma T/NK centrofacial (11.3%) y micosis fungoide en fase tumoral (8.5%). El prurito fue el síntoma asociado con mayor frecuencia (65%).

La prevalencia de linfoma cutáneo de células T en la población estudiada fue de 0.9 casos x 100,000 personas, y la incidencia fue de 0.2 casos x 100,000 personas.

Conclusión. En el presente trabajo se observó que la incidencia de casos de linfomas cutáneos primarios de células T en la población estudiada es menor a la reportada en Estados Unidos y Europa. La edad al diagnóstico fue similar al resto de los reportes, sin un predominio por género. Aunque se considera una enfermedad de baja incidencia, ocupa el segundo lugar entre las neoplasias malignas cutáneas en el servicio de Dermatología del C.M.N "20 de Noviembre", sin embargo se debe complementar esta información con otros Centros hospitalarios que atienden esta entidad para tener un panorama más amplio y fidedigno sobre la epidemiología de esta enfermedad.

Definición del problema.

¿Cuál es la incidencia y prevalencia del linfoma cutáneo de células T en la población de pacientes atendidos en el ISSSTE C.M.N “20 de Noviembre”.

Justificación.

Es importante conocer en nuestro medio los datos epidemiológicos relacionados con el linfoma cutáneo de células T, debido al incremento de casos reportados a nivel mundial, y que también se está observando en nuestro medio hospitalario, además de que abre nuevas líneas de investigación acerca de la entidad.

Hipótesis.

La incidencia y prevalencia de linfomas cutáneos de células T en el ISSSTE C.M.N “20 de Noviembre” es similar a la reportada en la literatura mundial.

Objetivo general.

Conocer cuál es la incidencia y prevalencia de linfomas cutáneos de células T en la población del ISSSTE C.M.N “20 de Noviembre”.

Objetivo específico.

1.- Conocer el tipo de linfoma cutáneo primario de células T más común en dicha población.

INTRODUCCIÓN.

Los linfomas cutáneos de células T (LCCT) son un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos caracterizados por el acúmulo clonal de linfocitos T neoplásicos en la piel.

La Organización Mundial de la Salud y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (WHO-EORTC) publicaron un consenso para la clasificación de linfomas cutáneos en el 2005, el cual fue actualizado en el 2008 y se muestra en la tabla 1. En contraste con los linfomas no Hodgkin nodales, que la mayoría son derivados de células B, cerca del 75% de linfomas cutáneos primarios son derivados de células T, de los cuales dos tercios pueden clasificarse como micosis fungoide (MF) o síndrome de Sézary (SS).

Los linfomas primarios cutáneos son el segundo tipo más común de linfomas no Hodgkin extranodales, después del tracto gastrointestinal, con una incidencia anual estimada de 0.5-1:100,000. De estos trastornos linfoproliferativos, 65% son linfomas de células T, 25% linfomas B y 10% subtipos mixtos.

La incidencia de linfomas cutáneos de células T se ha incrementado y se considera que actualmente corresponde a 6.4 por millón de personas, basado en los registros del SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*). La incidencia más alta se reporta entre personas del género masculino (incidencia hombre:mujer de 1.9) y en la raza Afroamericana (incidencia de 1.5). Los LCCT pueden ocurrir en niños y adultos jóvenes, aunque de manera muy infrecuente y por lo general asociado a variantes histológicas de micosis fungoide (MF). La incidencia de LCCT incrementa significativamente con la edad, con una edad al diagnóstico en la quinta década de la vida y un incremento de cuatro veces en pacientes mayores de 70 años.

En México existen pocos datos epidemiológicos de estas neoplasias, sin embargo se les estima poco frecuente, ocupando en la mayor parte de los hospitales el cuarto lugar entre los tumores malignos de la piel.

ANTECEDENTES.

Los linfomas cutáneos representan proliferaciones clonales de linfocitos neoplásicos T o B y raramente células natural killer (NK) o células dendríticas plasmocitoides. Se reconocen como un grupo heterogéneo con amplia variabilidad en presentaciones clínicas, histopatológica, inmunofenotípica y de pronóstico. Los linfomas cutáneos primarios comúnmente presentan un comportamiento clínico y pronóstico completamente diferente que los sistémicos, los cuales pueden afectar la piel de forma secundaria. Por lo tanto, los linfomas cutáneos primarios requieren de diferentes abordajes terapéuticos. Por esta razón, en el 2005 se creó un consenso de clasificación de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) para linfomas cutáneos primarios y la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO) para tumores de tejidos linfoides y hematopoyéticos. Esta clasificación (WHO-EORTC), en su edición del 2008, agrupa a las entidades de acuerdo a su linaje, y posteriormente de acuerdo a la combinación de morfología, inmunofenotipo, características genéticas y síndromes clínicos. (tabla 1)¹. En contraste con los linfomas no Hodgking nodales, que la mayoría son derivados de células B, cerca del 75% de los linfomas cutáneos primarios son derivados de células T, de los cuales dos tercios corresponden a micosis fungoide (MF) o síndrome de Sézary (SS).²

Tabla 1. Clasificación de los linfomas cutáneos primarios, EORTC/WHO (2008).

LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS T Y LINFOMAS DE CÉLULAS NK

Micosis fungoides (MF)

Micosis fungoides, variantes y subtipos

MF foliculotropa

Reiculosis pagetoide

Piel laxa granulomatosa

Síndrome de Sézary

Leucemia/linfoma T del adulto

Síndromes linfoproliferativos CD30+ primarios cutáneos

Papulosis linfomatoide

Linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes

Linfoma T subcutáneo «paniculitis-like»

Linfoma NK/T extranodal «nasal-type»

Linfoma primario cutáneo periférico de células T no especificado

Linfoma CD8+ epidermotrópico, agresivo (provisional)

Linfoma cutáneo de células T $\gamma\delta$ (provisional)

Linfoma CD4 pleomórfico de células pequeñas/medianas (provisional)

LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS B

LCCB de la zona marginal

Inmunocitoma primario cutáneo

Plasmocitoma primario cutáneo

Hiperplasia folicular con células plasmáticas monocíticas

LCCB centrofolicular

Patrón de crecimiento: folicular, folicular y difuso, difuso

LCCB difuso de célula grande «leg-type»

LCCB difuso de célula grande «otros»

LCCB de célula grande intravascular

NEOPLASIAS DE PRECURSORES HEMATOLÓGICOS

Neoplasia hematodérmica CD4+ CD56+

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer;

LCCB: linfomas cutáneos primarios de células B; MF: micosis fungoides;

WHO: World Health Organization.

Epidemiología.

Los linfomas primarios cutáneos representan el segundo tipo más común de linfomas extranodales, después de los linfomas gastrointestinales primarios, con una incidencia anual estimada de 1:100,000 (1). De estos trastornos linfoproliferativos, 65% son linfomas de células T, 25% linfomas B y 10% subtipos mixtos.

La incidencia de los linfomas cutáneos de células T (LCCT) se encuentra en incremento, con rangos mayores entre personas del género masculino (rango hombre:mujer de 1.9), y entre Afroamericanos (rango de 1.5). En los últimos 25 años se ha incrementado la incidencia de 5.01/1,000,000 personas-año durante 1980-1982 a 14.3 durante el 2001-2003. (*SEER National Cancer Institute*). Los LCCT pueden ocurrir en niños y adultos jóvenes, aunque de manera muy infrecuente y por lo general asociado a variantes histológicas de micosis fungoide (MF). Los LCCT aumentan significativamente con la edad, con una edad al diagnóstico en la quinta década de la vida y un incremento de cuatro veces en pacientes mayores de 70 años.^{3,4}

En México existen pocos datos epidemiológicos de estas neoplasias, sin embargo se les estima poco frecuente, ocupando en la mayor parte de los hospitales el cuarto lugar entre los tumores malignos de la piel.⁵

Historia.

En 1806, Alibert describió a un paciente con erupción cutánea que progresó a tumores con formas similares a hongos, lo que llevó al término de micosis fungoide. En 1870 describió sus tres estadios clásicos. En 1892 Besnier y Hallopeau reportaron la variante eritrodérmica. En 1935 Vidal y Brocq describieron la micosis fungoide *d'emblee*. En 1938 Sézary y Bouvarain reportaron un caso de eritrodermia asociada a un gran número de células mononucleares anormales en piel y sangre. A principios de 1970s, el grupo del Instituto Nacional de Cancerología de E.U (NCI-WC) consideraron que la micosis fungoide y el síndrome de Sézary son causados por linfocitos T malignos y marcó el comienzo en la era moderna del entendimiento de los linfomas cutáneos.^{6,7}

Etiología.

La etiología de la MF/SS se desconoce, sin embargo una hipótesis es que puede ser debida a una proliferación clonal secundaria a un estímulo antigénico crónico. Se ha propuesto la asociación a exposición a químicos o pesticidas, específicamente hidrocarburos y petroquímicos^{8,9} pero no se ha podido demostrar definitivamente en estudios epidemiológicos casos-control. En otros estudios se ha propuesto la asociación a infección de los queratinocitos por clamidia, pero no se ha podido demostrar de forma constante las proteínas de clamidia en lesiones de piel. Mientras que algunos virus se han identificado como agentes etiológicos en por lo menos dos linfomas cutáneos (virus linfotrópico humano de células T asociado a linfoma- leucemia de células T del adulto y virus del Epstein Barr asociado a linfoma nasal de células natural killer), no se ha confirmado esta asociación con MF/SS. Se ha detectado seropositividad para citomegalovirus en hasta 97% de pacientes con micosis fungoide en estadio tardío o SS en contraste con donadores sanos de médula ósea, en los que la seropositividad es del 57%. Aunque no hay asociación

geográfica ni evidencia de transmisión materno-fetal de la enfermedad, existen reportes de casos múltiples de MF/SS en pequeños números de familias.^{10,11}

Patogenia.

La piel es un importante órgano linfoide, ya que contiene más de la mitad de células T que la sangre periférica, se estima que la piel normal contiene aproximadamente un millón de células T por centímetro cúbico. La gran mayoría de células T de la piel son células T de memoria CD45RO+ que expresan la adhesina de llegada a la piel CLA, que une E-selectina en las vénulas postcapilares de la piel y es necesaria para el rodamiento de linfocitos. Las células T residentes de la piel expresan los receptores de quimocinas CCR4, CCR6 y CCR10, entre otros, requeridos para su migración en la piel. En contraste con las células T de memoria centrales (TMC), que expresan CCR7 y L-selectina, requeridas para la llegada a ganglios linfáticos y circulación en sangre periférica, las células T de memoria efectoras (TEM) forman una población persistente de células residentes de tejido capaces de responder rápidamente a un re-exposición antigénica y representan el 80% de las células T que residen en la piel normal. Estudios de inmunofenotipo demuestran que las células T malignas en pacientes con SS expresan CCR7 y L-selectina, semejando células T de memoria centrales, mientras que los clones malignos en lesiones de MF semejan a células T de memoria efectoras. Esta diferencia en la célula de origen entre SS (derivada de TCM) y MF (derivada de TEM) explica su diferente comportamiento clínico, ya que las células TCM se pueden encontrar tanto en sangre periférica, ganglios linfáticos y piel y son de mayor vida media y resistentes a la apoptosis, mientras que las células residentes de la piel TEM no circulan en sangre periférica y se mantienen fijadas en la piel.¹²

Se ha demostrado que las células clonales en muestras de biopsias de piel y sangre periférica de pacientes con afección leucémica comúnmente expresan varios marcadores de activación, incluyendo CD45RO, antígeno nuclear de proliferación celular y el receptor 2 de la IL-2 α (CD25). Después de la estimulación del receptor de IL-2, las células T activadas se encargan de la fosforilación de diferentes proteínas de señalización intracelular en la familia de moléculas JAK-STAT. Existe evidencia que en la micosis fungoide la activación de dichas moléculas contribuye al aparente estado de activación persistente de las células T malignas.¹¹

Existe la hipótesis de que existe un defecto en los mecanismos de apoptosis, y que esto es responsable del acúmulo de linfocitos T en la piel. Histológicamente, la micosis fungoide se caracteriza por proliferación monoclonal predominante de células T efectoras de memoria CD4/CD45RO+. La presencia de un bajo rango de proliferación en lesiones tempranas de MF, células apoptóticas dispersas y la resistencia a agentes quimioterapéuticos ha llevado a la hipótesis de que algunos defectos en los mecanismos de apoptosis pueden causar acúmulo de linfocitos atípicos en la piel y por lo tanto estar implicados en la patogenia de la MF. En comparación, la papulosis linfomatoidea se caracteriza por regresión espontánea de lesiones pápulo-necróticas, lo que sugiere un buen funcionamiento de los mecanismos de apoptosis, mientras que las lesiones del linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes son

generalmente persistentes pero pueden mostrar regresión parcial espontánea o regresión total, generalmente en el curso temprano de la enfermedad.^{12,13}

Es muy importante la interacción entre los linfocitos neoplásicos y los reactivos en el control y progresión de la enfermedad, ya que solo unas pocas células del infiltrado cutáneo pertenecen al clon maligno, el resto son reactivas. Estos linfocitos con actividad antineoplásica son sobre todo CD8+. Según progresa la enfermedad disminuye el número de estos linfocitos reactivos y con ellos el control negativo que ejercen sobre los neoplásicos, llegando a un estado de inmunosupresión, que es el responsable de la muerte de muchos pacientes por infecciones y neoplasias.¹⁴

Se ha postulado la asociación de varias citocinas en la evolución de LCCT, como IL-1, receptor soluble de IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12. Basado en el patrón de interleucinas liberadas, el SS exhibe un perfil Th2, con incremento en la producción de IL-4 y 5, lo que se ha implicado en la presencia de eosinofilia y síntomas similares a la atopía que frecuentemente presentan estos pacientes. En la MF inicial no se demuestra un patrón polarizado (Th1 o Th2).^{15,16} También se ha demostrado que las células activadas en la MF tienen la habilidad de producir IL-10 y factor de crecimiento transformante β , ambos con la capacidad de inhibir de forma importante la inmunidad mediada por células.¹⁶ Además las células pueden producir una cantidad extraordinaria de receptor de IL-2 soluble, el cual puede unirse competitivamente a la IL-2, necesaria para la activación normal de las células T.¹⁷

En cuanto al papel de los oncogenes, se ha visto por inmunohistoquímica aumento en la expresión de p53 en algunos pacientes en fase tumoral, con práctica ausencia de expresión en fases indolentes de la enfermedad, lo cual sugiere en aquellos casos la presencia de una p53 mutada, que es más estable que la forma natural. Sin embargo, no siempre que se encuentra aumento en la expresión de la proteína p53 se trata de una forma mutada, y ésta puede encontrarse incluso en células normales.¹⁸ Se han detectado también alteraciones en el gen PTEN, situado en el cromosoma 10, en varias neoplasias esporádicas y en la enfermedad de Cowden. En un trabajo se encontró inactivación de PTEN en el 10% de pacientes con MF iniciales y en 47% de los estados avanzados (T3 o T4).¹⁹

Tipos clínicos.

Los subtipos más comunes son micosis fungoide (MF), Síndrome de Sézary (SS), linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes y la papulos linfomatoidea, que corresponden a aproximadamente el 95% de todos los linfomas cutáneos de células T. La micosis fungoide es el tipo más común de LCCT, representando cerca del 50% de todos los casos, con un predominio de presentación en el género masculino con relación 2:1. Es una enfermedad crónica, de lenta progresión, con evolución indolente.²⁰

Micosis fungoide: evolución de máculas, placas y tumores, descrita por Bazin. Aunque la enfermedad puede progresar a través de estas fases, las lesiones pueden superponerse o presentarse de manera simultánea. En una minoría de casos (5-10%), la fase tumoral puede ser la

presentación inicial de la enfermedad. A esta variedad se le llamó *tumeur d'emblee* por Vidal y Brocq en 1885.²¹

Las lesiones cutáneas tempranas pueden simular un proceso ecematoso, como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, neurodermatitis y eccema numular, o erupciones pápuloescamosas, como tiña corporal, secundarismo sifilítico y psoriasis, que no responden a tratamientos usuales.

Las lesiones iniciales son máculas eritematosas, o lesiones ligeramente sobreelevadas con fina escama. Las máculas pueden ser únicas o múltiples, generalmente localizadas en el “área de traje de baño”, incluyendo nalgas, muslos y abdomen. Puede también presentarse como máculas hipocrómicas (fig 1). Puede haber prurito intenso asociado o ser asintomático. Existe una variante poiquilodermatosa, con parches en forma de “papel de cigarro”, atrofia, telangiectasias e hiperpigmentación moteada, a la que se le denomina bajo el término de poiquilodermia vascular atrófica.

Las placas de la micosis fungoide pueden desarrollarse de máculas preexistentes o *de novo*. Las lesiones son usualmente color rojo a café, bien delimitadas y sobreelevadas debido a la acantosis o al infiltrado neoplásico (fig 2). Pueden coalescer para formar patrones anulares, arciformes, o serpiginosos, a veces con aclaramiento central. Las placas infiltradas que afectan la cara pueden causar fascies leonina y aquellas localizadas a áreas pilosas pueden producir alopecia. El prurito es una característica prominente en esta fase de la enfermedad. El infiltrado inflamatorio de la piel produce áreas de piel engrosada y eritematosa con escama (dermatitis exfoliativa) o sin escama (eritrodermia).

Los tumores se pueden desarrollar de máculas o placas preexistentes o de piel previamente sana. Las lesiones son masas exofíticas violáceas, característicamente descritas como en forma de hongo. Afectan con más frecuencia la cara y pliegues cutáneos. El prurito puede disminuir de intensidad durante este estadio. Es común que sufran necrosis y ulceración, con desfiguramiento cosmético (fig 3). La infección secundaria y sepsis son complicaciones frecuentes. Cerca del 50% de muertes por LCCT se atribuyen a sepsis por *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*. Los tumores también pueden sufrir transformación a la variante anaplásica de células grandes CD30 (Ki-I+), con un comportamiento biológico agresivo. La frecuencia de transformación se reporta en el rango de 8% a 55.6%. En contraste con los linfomas de células grandes Ki-I+, que generalmente tienen buen pronóstico, el pronóstico de los linfomas secundarios Ki-I+ que se desarrollan en pacientes con LCCT es extremadamente pobre.

El síndrome de Sézary es la variante leucémica del LCCT, el cual presenta la triada clásica de eritrodermia, leucemia y linfadenopatía. Cerca del 5% de los casos nuevos de LCCT se presentan como síndrome de Sézary. Existe la presencia de células T malignas con núcleos cerebriformes que circulan en la sangre por pérdida de las propiedades epidermotrópicas. Las células de Sézary pueden detectarse en sangre periférica en 90% de los pacientes eritrodérmicos con LCCT.

A pesar de la extensión de la afección de sangre periférica, la eritrodermia pruriginosa es la manifestación clínica principal del síndrome de Sézary. Los pacientes pueden tener fiebre, escalofríos, pérdida de peso o malestar general. Otras manifestaciones clínicas incluyen hepatomegalia, onicodistrofia, fascies leonina, ectropión, alopecia, queratodermia palmo-plantar.²¹

Se han propuesto varios subtipos clínicos de LCCT por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer y la Sociedad Internacional del Linfoma (*EORTC*). Estas distinciones son importantes para determinar el estadio y para seleccionar las opciones de tratamiento. Sin embargo, ya que todas las formas de LCCT son reportadas en los registros de cáncer de manera uniforme bajo un mismo encabezado, la incidencia acumulada de este tipo de malignidad seguirá siendo subestimada.⁶



Fig 1. Miosis fungoide var hipocromiante en un paciente masculino de 16 años de edad.



Fig 2. Miosis fungoide en placa.



Fig 3. Micosis fungoide fase tumoral.



Fig 4. Micosis fungoide fase tumoral.

Histopatología.

Los principales hallazgos histológicos en la micosis fungoide en mácula o placa representan características importantes de la enfermedad.²² Un infiltrado linfocítico en la dermis superficial, con linfocitos individuales migrando entre los queratinocitos define el epidermotropismo que caracteriza a este linfoma. El acúmulo de células T clonales alrededor de células de Langerhans (formando los llamados *microabscesos de Pautrier*) es ilustrativo de la aparente dependencia de las células T en las interacciones con estas células dendríticas, particularmente en fases tempranas de la enfermedad. Los linfocitos pueden mostrar varios grados de atipia (pleomorfismo, núcleos hiper cromáticos y cerebriformes).

Inmunohistoquímica.

Además del examen histológico de rutina, se tiñen las muestras con un panel de marcadores para linfocitos para ayudar a definir los clones malignos para subclasificación.^{22,23} En la práctica de rutina la expresión de CD2, CD3, CD5 y CD7 son factores clave para determinar el inmunofenotipo, que representan marcadores de células T maduras. La pérdida de uno o más de estos marcadores indica una célula más inmadura y es altamente sugestivo de linfoma. La expresión de CD30 está presente en 40 a 50% de las micosis fungoide histológicamente transformadas.²⁴

Abordaje diagnóstico.

El diagnóstico de LCCT se hace por el reconocimiento de las manifestaciones clínicas características de la enfermedad, y se apoya por pruebas de laboratorio, incluyendo histología de rutina, inmunofenotipo y análisis de re-arreglo del gen del receptor de células T. La microscopia de luz con tinciones con hematoxilina y eosina de la piel afectada es el estándar de oro para el diagnóstico. La histología es a menudo inespecífica en estadios tempranos de la enfermedad,

haciendo difícil la distinción de LCCT de otras dermatosis inflamatorias crónicas, y es común que se requieran de biopsias de repetición.²¹

Tratamiento.

Existen varias opciones terapéuticas en el manejo de los LC primarios. La elección del tratamiento debe basarse principalmente en el estadio clínico del paciente, pero tomando en cuenta otros factores, como la accesibilidad a los tratamientos, la edad y el estado general del paciente, así como el costo-beneficio. No existen datos que demuestren una eficacia superior del tratamiento sistémico frente al tratamiento local dirigido a las lesiones cutáneas en los estadios iniciales de la enfermedad, por lo que se recomienda una actitud conservadora. Podemos clasificar la terapia en 2 grandes grupos:

1. Tratamientos locales. Los efectos adversos observados suelen ser de menor intensidad que aquellos de los tratamientos sistémicos. Es recomendada como primera línea en las fases precoces de la MF. En estadios avanzados sigue constituyendo una alternativa importante, formando parte de las terapias de combinación.

En este apartado se incluyen:

- Corticoides tópicos.
- Agentes alquilantes: mostaza nitrogenada (mecloreta-mina) y carmustina tópicas.
- Fototerapia - ultravioleta-B (UVB) de banda estrecha, psoralenos + ultravioleta-A (PUVA) y otros.
- Radioterapia (convencional y baño de electrones).

2. Tratamientos sistémicos.

- Modificadores de la respuesta biológica:

* Bexaroteno. Activa selectivamente los receptores RXR (un tipo de receptor nuclear activado por el ácido retinoico), actuando como regulador de los procesos de diferenciación y proliferación celular. *In vitro* inhibe el crecimiento de los linfocitos tumorales y estimula el fenómeno de apoptosis.

* Interferón alfa. Es de los tratamientos de primera línea más utilizados y probablemente el más efectivo como monoterapia en el tratamiento de los LCCT. Poseen actividad antiviral, inmunomoduladora, al estimular la activación de linfocitos T citotóxicos y antiproliferativa por detención del ciclo celular, estimulación de linfocitos NK e inducción de apoptosis por vía de las caspasas. Puede administrarse solo o en combinación con otros tratamientos tópicos o sistémicos. Se inicia a dosis de 3 a 5 millones U subcutánea tres veces por semana. La dosis se incrementa dependiendo de la respuesta clínica y severidad de efectos adversos. Sus efectos secundarios incluyen síndrome seudogripal, alteraciones gastrointestinales, depresión de la médula ósea y elevación de transaminasas.^{20,25}

* Inmunotoxinas. El denileukindiftitox (DAB389-interleucina 2 [IL-2]), actúa como una citotoxina específica para células que presentan el receptor de la IL-2. Se une al receptor de la IL-2 (CD25) de los linfocitos T, inhibiendo la síntesis de proteínas. Se utiliza por vía intravenosa a dosis de 9 o 18 mg/kg/día en ciclos de 5 días cada 3 semanas. Se ha observado presencia de síndrome pseudogripal transitorio tras su aplicación.

* Anticuerpos monoclonales:

- Alemtuzumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la glucoproteína CD52 expresada en la superficie de linfocitos T y B, células NK y, en menor grado, en monocitos y macrófagos.

- Zanolimumab. Anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor CD4 expresado en linfocitos T y macrófagos. Interfiere en la activación de células T al impedir la interacción de CD4 con moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad y además, produce lisis celular por citotoxicidad mediada por anticuerpos y no por complemento como alemtuzumab.

* Inhibidores de histonas desacetilasas. Vorinostat, romidepsin, panobinostat, belinostat, lenalidomida. Solo el vorinostat está aprobado por la FDA como tratamiento para síntomas cutáneos persistentes después de al menos 2 tratamientos sistémicos, el resto se encuentran en estudios fase II.²⁵

* Quimioterapia. La quimioterapia en el tratamiento de los LCCT debe reservarse para los estadios avanzados de la enfermedad, ya que en los estadios iniciales no presenta mayor eficacia que los tratamientos conservadores. Prácticamente todos los agentes quimioterápicos utilizados para linfomas sistémicos se han aplicado en los LCCT avanzados: agentes alquilantes, metotrexato, cisplatino, etopóxido, bleomicina, vinblastina, ciclofosfamida. La combinación más efectiva, y por tanto la más utilizada, es ciclofosfamida, vincristina y prednisona con (CHOP) o sin doxorubicina (CVP).

El curso del LCCT a menudo es impredecible, variando desde algunos meses a varias décadas. La micosis fungoide inicialmente afecta la piel, pero con el tiempo, puede perder sus características epidermotrópicas y diseminarse a ganglios linfáticos, sangre y vísceras. La mayoría de los pacientes tiene sobrevida prolongada con poca morbilidad, sin embargo otros tienen un curso fulminante con diseminación rápida y muerte. Aunque la mayoría de los casos se diagnostican entre la quinta y sexta décadas de la vida (50-55 años), el diagnóstico final y tratamiento puede retrasarse por muchos años, por lo que representa una enfermedad importante en la población geriátrica.²¹

Materiales y métodos.

Se incluyeron en el estudio todos los casos con diagnóstico de linfoma cutáneo primario de células T de pacientes atendidos en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", captados en el expediente electrónico de la Institución, en el periodo comprendido de enero de 1999 hasta agosto del 2013. Los pacientes fueron atendidos en los servicios de Dermatología, Oncología Médica y Oncología Quirúrgica.

El diagnóstico de linfoma cutáneo se estableció en base a historia clínica, examen médico e histopatología. Se incluyeron en el estudio solo los casos que contaban con estudio histopatológico, el cual fue realizado por patólogos del Hospital, utilizando los criterios convencionales para su diagnóstico. En la mayoría de los casos se realizó inmunohistoquímica utilizando panel de anticuerpos monoclonales dirigidos contra linaje de células T y B. Una vez confirmado el diagnóstico por correlación clínico-patológica, se realizaron estudios de laboratorio y de imagen para estadificación, como biometría hemática completa, pruebas de función hepática, deshidrogenasa láctica, química sanguínea, pruebas de función renal, tele de tórax. En casos extensos se realizó tomografía tóraco-abdominal y aspirado de médula ósea. Posteriormente se realizó la clasificación de casos de acuerdo a los criterios de la OMS/EORTC y TNMB.

Se recabó información clínica y epidemiológica de los expedientes electrónicos, obteniendo datos como género, edad, tiempo de evolución al diagnóstico, forma clínica, comorbilidades, tratamientos recibidos, muerte y causa de la misma.

Para calcular el tamaño de la muestra se usó una fórmula de estimación de proporciones (prevalencia) tomando en cuenta el porcentaje de referencia de 11.6%³¹ con un nivel de significancia de 5% con un valor de $z_{\alpha}=1.64$, conociendo el tamaño de la población de interés, que es de 10,774,862, (población adulta, INEGI 2010) para el ajuste de población finita, resultando con estos datos en un tamaño estimado de muestra de 108 pacientes.

La incidencia se obtuvo al dividir el número de casos nuevos de linfomas cutáneos de células T en los últimos 2 años entre la población en riesgo.

La prevalencia se obtuvo al dividir el número total de casos con linfoma cutáneo de células T entre la población en riesgo.

Resultados.

Se realizó análisis de variables utilizando el software SPSS versión 20. Se incluyeron en el estudio 106 pacientes con diagnóstico de linfoma primario cutáneo de células T, con una relación entre géneros de 1:1. La descripción de las variables clínico-demográficas se muestran en la tabla 2.

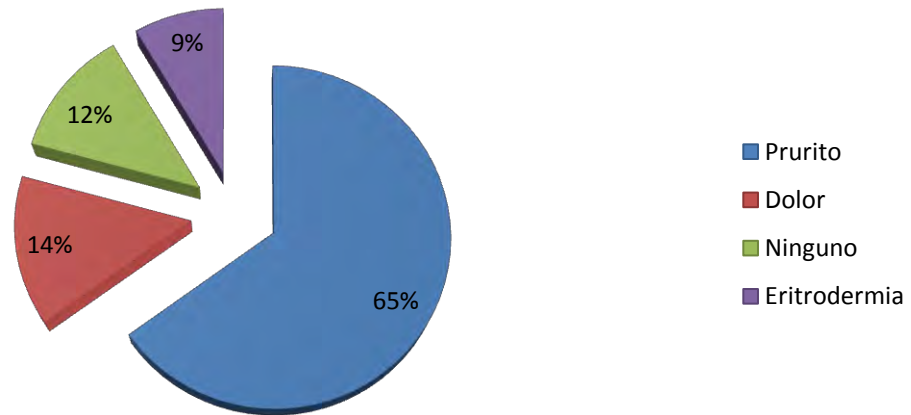
EDAD (AÑOS)	62.34 (\pm 15)
GÉNERO	
Masculino	54 (50.9%)
Femenino	52 (49.1%)
COMÓRBIDOS	
Diabetes Mellitus	9 (8.5%)
Hipertensión arterial	14 (13.2%)
Diabetes mellitus + Hipertensión arterial	8 (7.5%)
Cardiopatía isquémica	4 (3.7%)
Enfermedades de la Colágena	8 (7.5%)
Psoriasis	4 (3.7%)
Parapsoriasis	1 (0.9%)
VIH	2 (1.8%)
Neoplasias Malignas	19 (7.9%)
Cáncer de tiroides	4 (21%)
Adenocarcinoma de ovario	1 (5.2%)
Carcinoma epidermoide nasal	1 (5.2%)
Sarcoma de Ewing	1 (5.2%)
Enfermedad de Paget de la mama	1 (5.2%)
Fibrohistiocitoma maligno	1 (5.2%)
Metastasis óseo de primario desconocido	1 (5.2%)
Mieloma Múltiple	2 (10.5%)
Cáncer Cervico-uterino	1 (5.2%)
Cáncer de Mama	3 (15.7%)
Adenocarcinoma de próstata	1 (5.2%)
Linfoma no Hodking	2 (10.5%)
Ninguno	56 (52.8%)

En la tabla 3 se muestran las formas clínicas más comunes de linfoma cutáneo de células T primario en la población analizada y la sintomatología más frecuente se muestra en la figura 5.

TABLA 3. MORFOLOGÍA DE LAS LESIONES DE LOS PACIENTES CON LINFOMA CUTÁNEO

Placa	71 (67%)
Tumoral	12 (11.3%)
Linfoma T/NK centrofacial	9 (8.5%)
Papulosis Linfomatoidea	6 (5.7%)
Macular hipocromiante	4 (3.8%)
Poiquilodérmica	4 (3.8%)

Figura 5. Sintomatología mas frecuente en los pacientes con Linfoma Cutáneo de Células T.



La edad promedio al diagnóstico fue de 62.34 años (+-15) con un rango de 11 a 86 años. Encontramos que el 26.4% de los pacientes fallecieron (n=28); de estos el 64.3% (n=18) como consecuencia directa del linfoma, y el 37.5% (n=10) debido a otras comorbilidades. El detalle de las muertes y sobrevivida según el diagnóstico se muestran en las tablas 4 y 5, respectivamente.

Tabla 4. Porcentaje de defunciones de acuerdo al Diagnóstico.

	Defunción		
	Si	No	Se desconoce
MF en Placa	10 (9.4%)	56 (52.8%)	5 (4.7%)
MF Tumoral	11 (10.4%)	1 (0.9%)	-
MF Macular hipocromiante	-	4 (3.8%)	-
MF Poiquilodérmica	-	4 (3.8%)	-
Papulosis Linfomatoidea	-	6 (5.7%)	-
Linfoma T/NK Centrofacial	7 (6.6%)	2 (1.9%)	-

MF; Mucosis Fungoide.

Tabla 5. Duración de la enfermedad en años desde el diagnóstico.

Micosis fungoide y variantes	
Media	5.97 ± 6.26
Mediana	4
Rango	0 - 40
Linfomas cutáneos T/NK	
Media	2.89 ± 2.89
Mediana	2
Rango	1 - 10

A la histopatología el 80.2% fueron compatibles con micosis fungoide (n=85); 8.4% con linfomas cutáneos de células T/NK (n=9); 3.8% con linfoma cutáneo de células grandes (n=4); 5.7% con papulosis linfomatoidea (n=6), 1 caso variedad paniculítico infiltrativo y 1 caso gamma-delta. La distribución porcentual del inmunofenotipo según el diagnóstico se detalla en la tabla 6.

Tabla 6. Detalle de la Inmunohistoquímica según el diagnóstico.

		Placa	Tumoral	Mácula	Papulosis Linfomatoidea	Poiquilodérmica	Centrofacial T/NK
CD3	Positivo	54 (69.2%)	8 (10.3%)	4 (5.1%)	2 (2.6%)	3 (3.8%)	7 (9%)
	Negativo	0%	0 (0%)	0 (0%)	2 (6.7%)	0 (0%)	1 (33.3%)
	No realizado	17 (68%)	4 (16%)	0 (0%)	2 (8.0%)	1 (4%)	1 (4%)
CD4	Positivo	11 (68.8%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0 (0%)	3 (18.8%)	0 (0%)
	Negativo	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	No realizado	59 (67%)	10 (11.4%)	3 (3.4%)	6 (6.8%)	1 (1.1%)	9 (10.2%)
CD5	Positivo	36 (75%)	6 (12.5%)	3 (6.3%)	1 (2.1%)	2 (4.2%)	0 (0%)
	Negativo	2 (33.3%)	2 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33.3%)
	No realizado	33 (63.5%)	4 (7.7%)	1 (1.9%)	5 (9.6%)	2 (3.8%)	7 (13.5%)
CD8	Positivo	8 (72.7%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0 (0%)	1 (9.1%)	0 (0%)
	Negativo	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	No realizado	62 (66%)	11 (11.7%)	3 (3.2%)	6 (6.4%)	3 (3.2%)	9 (9.6%)
CD45	Positivo	22 (73.3%)	4 (13.3%)	0 (0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	3 (10%)
	Negativo	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0 (0%)	1 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)
	No realizado	48 (65.8%)	7 (9.6%)	4 (5.5%)	4 (5.5%)	4 (5.5%)	6 (8.2%)
CD45RO	Positivo	17 (60.7%)	2 (7.1%)	0 (0%)	3 (10.7%)	1 (3.6%)	5 (17.9%)
	Negativo	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	No realizado	52 (68.4%)	10 (13.2%)	4 (5.3%)	3 (3.9%)	3 (3.9%)	4 (5.3%)
CD20	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Negativo	58 (68.2%)	8 (9.4%)	3 (3.5%)	4 (4.7%)	4 (4.7%)	8 (9.4%)
	No realizado	13 (61.9%)	4 (19%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	0 (0%)	1 (4.8%)
CD30	Positivo	1 (25.0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)	1 (25%)
	Negativo	4 (57.1%)	1 (14.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)
	No realizado	66 (69.5%)	11 (11.6%)	4 (4.2%)	4 (4.2%)	3 (3.2%)	7 (7.4%)
CD56	Positivo	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (12.5%)	0 (0%)	6 (75%)
	Negativo	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)
	No realizado	70 (72.9%)	11 (11.5%)	4 (4.2%)	5 (5.2%)	3 (3.1%)	3 (3.1%)

En el 30.1% de pacientes (n=32) se realizó beta-2 microglobulina, encontrándose elevada en el 93.7% de los casos (n=30).

La prevalencia de linfoma cutáneo de células T en la población estudiada fue de 0.9 casos x 100,000 personas y la incidencia fue de 0.2 casos x 100,000 personas en los últimos 2 años.

Como dato adicional se observó que dentro de las neoplasias malignas de piel diagnosticadas en la consulta externa de dermatología en los últimos 3 años, la micosis fungoide ocupó el 2do lugar, n=46 (16%), seguido del carcinoma epidermoide: n=25 (9%), queratosis actínicas: n=18 (6%), infiltración a piel de otras neoplasias: n=14 (5%), melanoma maligno: n=7 (2.5%), nevo displásico: n=6 (2.1%), queratoacantoma: n=2 (0.7%) e histiocitosis de células de Langerhans: n=1 (0.3%), el primer lugar lo ocupó el carcinoma basocelular: n=158 (57%) .

Discusión.

La tabla 2 muestra las características clínico-demográficas de linfomas cutáneos primarios de células T atendidos en el ISSSTE C.M.N "20 de Noviembre". La relación hombre:mujer fue de 1:1, contrario a los datos publicados en otros reportes, en donde se observa que es más frecuente en el género masculino con una relación 2:1.²⁶ Con respecto a las defunciones, la mayoría estuvieron en relación directa con el linfoma cutáneo, los cuales eran de fase avanzada y comportamiento agresivo, como en el caso de la variedad T/NK y fase tumoral de micosis fungoide.

Se ha documentado un incremento en la incidencia de micosis fungoide en la población mundial, relacionado con una mayor conciencia de la enfermedad, así como a mayores facilidades de diagnóstico. Se ha reportado que la enfermedad se presenta más frecuentemente en personas mayores de 50 años, y en el presente estudio se observó una edad promedio al diagnóstico de 62 años y la incidencia aumenta en relación a la edad. 4 pacientes se diagnosticaron antes de los 20 años de edad, uno de ellos del género femenino con curso agresivo evolucionando a forma tumoral y viraje a células grandes, lo cual se ha relacionado a mal pronóstico²⁷; otro variante macular hipocromiante con buena respuesta al interferón alfa2b; una paciente en fase de placa con buena respuesta a tratamiento con interferón alfa2b; y otra más con diagnóstico de papulosis linfomatoidea con respuesta parcial al interferón.

En cuanto a las formas clínicas, la micosis fungoide en placa fue la más común, seguida del linfoma de células T/NK centrofacial, la forma tumoral y papulosis linfomatoidea. La forma hipopigmentada se observó en una minoría de pacientes (4%), y en un reporte se propone la posibilidad de que dicha variedad pueda tener relación étnica y/o regional, ya que en dicho estudio, realizado en Kuwait, fue la forma más común de presentación.²⁸

En cuanto a la inmunohistoquímica, no hay una uniformidad en los marcadores utilizados, debido a que se realiza a criterio del patólogo y no siempre se cuenta con todos los marcadores disponibles, por lo cual no es posible hacer una comparación entre variedad clínica e inmunofenotipo.

El prurito puede estar asociado o incluso ser el síntoma de presentación de los linfomas cutáneos de células T y generalmente empeora en etapas avanzadas de la enfermedad. Aunque se ha demostrado que es un marcador de mal pronóstico, por su mayor asociación en etapas avanzadas, se ha observado que su presencia o ausencia no cambia el pronóstico obtenido por la clasificación TNMB. El mecanismo del prurito en el contexto de esta enfermedad aún se desconoce.²⁹ En el presente trabajo se observó que el prurito era el síntoma principal en la mayoría de los pacientes, seguida de dolor, solo una minoría eran asintomáticos.

Las muertes en el estudio estuvieron relacionadas a estadios avanzados y variantes agresivas de linfoma, además de la presencia de comorbilidades y sus complicaciones, principalmente enfermedades crónico-degenerativas y otras malignidades.

La etiopatogenia de la enfermedad se desconoce, sin embargo se ha relacionado a factores ambientales, genéticos, raciales, virales, ocupacionales.³⁰ En el este estudio no se encontraron factores etiológicos relevantes.

En el presente estudio se observó una incidencia menor a la reportada en la literatura.

Aunque se considera una neoplasia de baja incidencia, en el servicio de Dermatología de este Hospital, los linfomas cutáneos de células T ocupan el segundo lugar entre las neoplasias malignas de piel, siendo precedida por el carcinoma basocelular. Lo anterior puede explicarse debido a que la institución es un centro de referencia nacional.

Conclusión.

En el presente trabajo se observó que la incidencia de casos de linfomas cutáneos primarios de células T en la población estudiada es menor a la reportada en Estados Unidos y Europa. La edad al diagnóstico fue similar al resto de los reportes, sin un predominio por género.

Aunque se considera una enfermedad de baja incidencia, ocupa el segundo lugar entre las neoplasias malignas cutáneas en el servicio de Dermatología del C.M.N "20 de Noviembre". Se debe complementar esta información con otros Centros hospitalarios que atienden esta entidad para tener un panorama más amplio y fidedigno sobre la epidemiología de esta enfermedad en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Kempf W and Sander C A. Classification of cutaneous lymphomas – an update. *Histopathology* 2010; 56: 57-70
- ² Assaf Ch, Sterry W. 2008. Cutaneous Lymphoma. Wolff K, Goldsmith L A, Katz S I. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. (1386-1402). United States of America. The McGrawHill Companies, Inc.
- ³ Wilcox R. Cutaneous T-cell lymphoma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2011; 89: 929-948.
- ⁴ S.L. Morris. Skin Lymphoma. *Clinical Oncology*. 2012;24: 371-385.
- ⁵ Juárez, Rincón. Linfomas cutáneos: fisiopatología y clasificación (primera parte). *Dermatología Rev Mex*. 2005; 49:109-22.
- ⁶ Duvic M, Edelson R. Cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(1):43-45.
- ⁷ Juárez Navarrete L y Rincón Pérez C. Linfomas cutáneos: fisiopatología y clasificación (primera parte). *Dermatología Rev Mex*. 2005; 49: 109-22.
- ⁸ Greene MH, Dalager NA, Lamberg SI, et al. Mycosis fungoides: epidemiologic observations. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 597-606.
- ⁹ Morales-Suárez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, et al. Occupational exposure and mycosis fungoides: a European multicenter case control study (Europe). *Cancer Causes Control* 2005; 16: 1253-1259.
- ¹⁰ Iansigan F et al. Cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2008; 22: 979–996.
- ¹¹ Girardi M et al. The Pathogenesis of Mycosis Fungoides. *N Engl J Med* 2004;350:1978-88.
- ¹² Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol*. 2011; 86:929–948.
- ¹³ Stutz, Johnson, and Wood. The Fas apoptotic pathway in cutaneous T-cell lymphomas: Frequent expression of phenotypes associated with resistance to apoptosis. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1327.
- ¹⁴ Gómez de la Fuente E, Barrientos Pérez N, Ortiz Romero P.L, et al. Etiopatogenia de los linfomas cutáneos de células T (micosis fungoide/síndrome de Sézary). *Actas Dermosifiliogr*. 2000; 91: 477-483.
- ¹⁵ Dummer R, Heald PW, Nestle FO, y cols. Sézary syndrome T-cells clones display T-helper 2 cytokines and express the accessory factor-1 (interferon- γ receptor γ -chain). *Blood*. 1996; 88:1383-9.
- ¹⁶ Saed G, Fivenson DP, Naidu Y, Nickoloff BJ. Mycosis fungoides exhibits a Th-1 type cell-mediated cytokine profile whereas Sézary syndrome expresses a Th2 type profile. *J Invest Dermatol*. 1994;103:29-33.
- ¹⁷ Vonderheid EC, Zhang Q, Lessin SR, et al. Use of serum soluble interleukin-2 receptor levels to monitor the progression of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:207-20.
- ¹⁸ Lauritzen AF, Vejlsgaard GJ, Hou-Jensen K, y cols. p53 protein expression in cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 1995;133:32-6.
- ¹⁹ McGrefor JM, Dublin EA, Levison DA, y cols. p53 immunoreactivity is uncommon in primary cutaneous lymphoma. *Br J Dermatol* 1995;132:353-8.
- ²⁰ Wollina U. Cutaneous T cell lymphoma: update on treatment. *Int Journal of Dermatology*. 2012; 51: 1019-1036.
- ²¹ Dalton J.A, Yag-Howard C, Messina J.L et al. **Cutaneous T-cell lymphoma**. *Int J of Dermatology*. 1997; 36: 801-809.
- ²² Glusac EJ, Shapiro PE, McNiff JM. Cutaneous T-cell lymphoma: refinement in the application of controversial histologic criteria. *Dermatol Clin* 1999;17:601-14.

-
- ²³ Liu V, McKee PH. Cutaneous T-cell lymphoproliferative disorders: approach for the surgical pathologist: recent advances and clarification of confused issues. *Adv Anat Pathol* 2002;9:79-100.
- ²⁴ Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood*. 2012; 119(7):1643.
- ²⁵ Izu-Belloso RM, García-Ruiz JC. Actualización terapéutica en linfomas cutáneos. *Actas Dermosifiliogr*. 2012. 10.1016/j.ad.2012.01.011
- ²⁶ Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768–85.
- ²⁷ Herrman J L, Hughey L C. Recognizing large-cell transformation of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:665-72
- ²⁸ Alsaleh QA, Nanda A, Al-Ajmi H, et al. Clinicoepidemiological features of mycosis fungoides in Kuwait, 1991-2006. *Int J Dermatol*. 2010 Dec;49(12):1393-8)
- ²⁹ Ahern K, Gilmore E.S and Poligone B. Pruritus in cutaneous T-cell lymphoma: A review. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:760-8.
- ³⁰ Whittemore AS, Holly EA, Lee IM, et al. Mycosis fungoides in relation to environmental exposures and immune response: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1560–7.
- ³¹ Linfomas primarios cutáneos: incidencia y supervivencia poblacional, 1994-2004. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(10):396-7.

Hoja de recolección de datos.

Nombre:		
Edad.		
Género.		
Diagnóstico / variedad:		
HP		
IHQ		
Año de diagnóstico. Edad al diagnóstico:		
Muerte.		
Comorbilidades.		
Anti-TNF.		

Síntomas:

Comorbilidades: _____

Tratamiento: _____

Labs:

Eosinofilia:

B-2 microglobulina:

DHL: