

Linfomas cutáneos primarios

Lidia Ester Valle,¹ Jorge Alejandro Laffargue,² Fernando Gustavo Ramón Sarmiento,³ María Eugenia Suárez⁴

¹ Médica Dermatóloga UBA. Profesora Universitaria en Medicina UCS. Jefa de Unidad Dermatología.

² Médico Dermatólogo. Médico de planta.

³ Médico Pediatra UBA. 2º año Curso Superior de Dermatología, Colegio Médico Provincia de Buenos Aires. Distrito III. Morón. Concurrente.

⁴ Médica UNNE. 1º año Curso Superior de Dermatología, Colegio Médico Provincia de Buenos Aires. Distrito III. Morón. Rotante honoraria.

Este trabajo se compone de tres partes:

Parte 1: Introducción, historia y micosis fungoide (MF)

Parte 2: Variantes de MF y resto de linfomas T

Parte 3: Linfomas cutáneos B, conclusiones y referencias

• I Parte

Resumen

Realizamos una revisión de la bibliografía sobre los linfomas cutáneos primarios tomando como base la nueva clasificación donde EORTC y OMS aunaron conceptos y criterios para ella. Destacamos que los linfomas cutáneos de células T tienen una mayor agresividad, tienen tendencia a lesiones más generalizadas y agresivas, y dentro de los más frecuentes del grupo se encuentran la micosis fungoide con todas sus variantes y el síndrome de Sézary. El linfoma T paniculítico con fenotipo α/β debe ser considerado como tal, siendo la forma γ/δ CD4- y CD8- con co-expresión CD56 incluido en la categoría de linfoma T γ/δ . Los linfomas cutáneos de células B son menos agresivos y sus lesiones tienen preferencia por la zona de cabeza y cuello. En ellos se debe investigar por serología, infecciones previas, en especial por *Borrelia burgdorferi*. Las nuevas aclaraciones sobre los diferentes linfomas B, principalmente en los primarios difusos y en los perifoliculares, facilita la elección de una terapéutica más o menos agresiva. Se avanza cada día más en el estudio de estas patologías, debiéndose realizar un estudio exhaustivo clínico y laboratorio donde se incluya el estudio inmunohistoquímico e inmunogenético, sin los cuales no se llega a realizar un acertado diagnóstico. Cada entidad definida como linfoma tiene como característica el hecho de presentar un inmunofenotipo, un

inmunogenotipo y un conjunto de anormalidades moleculares que la hacen diferenciable de otro tipo de linfoma, lo que permite diagnosticarlo, estadificarlo y predecir su comportamiento biológico. Múltiples terapéuticas en uso y/o en fase de investigación cambiarán en un futuro cercano la evolución de los linfomas cutáneos primarios. Podemos mencionar los anticuerpos monoclonales. Los anti CD20 (rituximab) son los más efectivos y los más estudiados. Dentro de otros se encuentran ya en estudios avanzados alemtuzumab (anti CD52), epratuzumab (anti CD22), apolizumab (anti HLA-DR) y galiximab (anti CD80) 114. La radioinmunoterapia (RIT) es una opción reciente a través de la formación de un radioinmunoconjugado (RIC). Se encuentran dos formas disponibles el ibritumomab tiuxetan (Zevalin) y el tositumomab (Bexxar). El RIT y trasplante de médula ósea está en fase de estudios. Los nucleótidos antisentido son moléculas de ADN modificadas. El gen bcl-2 es un importante objetivo para disminuir su nivel. Podemos mencionar: G3, 139, es una molécula antisentido. Se encuentran en fase I de investigación vacunas antiidiotipo dirigidas a la región variable de las cadenas livianas de inmunoglobulinas que podrían generar una respuesta inmune. Últimamente se ha comenzado a jerarquizar el trasplante de médula ósea (TMO) para las formas foliculares en especial y las de mejor pronóstico. Con respecto a la fuente de progenitores del TMO se prefiere el uso de stem cell de sangre periférica.

Institución: Hospital General de Niños Pedro de Elizalde
Av. Montes de Oca 40, (1270). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Lidia Ester Valle
E-mail: lidiavalle@hotmail.com

Summary

We have a bibliographic revision of primary cutaneous lymphomas using the EORTC and WHO new classifi-

cation in order to unify concepts. Cutaneous T cell like lymphomas (C+CL) have a higher aggressiveness with a generalized and aggressive tendency; being the most frequent all varieties of micosis fungoide (MF) and Sézary syndrome. Those lymphomas with α/β phenotype must be strictly considered as a subcutaneous panniculitic-like + cell lymphoma; and those with γ/δ phenotype as $+/NK$ cell lymphoma; which has a very aggressive clinical course. Cutaneous B cell lymphomas are less aggressive and its lesions are preferably situated in head and neck, in this cases previous infections must be investigated, specially *Borrelia burgdorferi* infections. The new classifications of different B lymphomas, principally between primary cutaneous and folliculars, facilitates the selection of a correct therapy. The study of these pathologies advances every day. It is very important to include immunohistochemical, immunogenetic and immunophenotype studies so as to reach the correct diagnosis and classification of the lymphomas. New therapies and new combination of therapies will offer a promising future.

Abreviaturas

bcl 2:	Proteína de expresión
bcl 6:	Proteína de expresión
BCNU:	Carmustina
C1a:	Antígenos linfocitarios
CRS:	Célula Reed-Sternberg
EBV:	Virus del Epstein Barr
EMA:	Antígeno de membrana
EORTC:	Organización europea para el tratamiento del cáncer
FDA:	Administración Nacional de Drogas y Alimentos de EEUU
FNT:	Factor de necrosis tumoral
HOST:	Hipercalcemia, osteólisis, esplenomegalia, linfoma T
HTLV-1:	Virus humano linfotrópico 1
ICAM:	Molécula de adhesión intercelular
IFN:	Interferón
ISCL:	International Society for Cutaneous Lymphomas
LCBC:	Linfoma de células B cutáneas
LCTC:	Linfoma de células T cutáneas
LDH:	Láctico dehidrogenasa
LH:	Linfoma Hodgkin
LMP 1:	Proteína 1, latente de membrana
LNH:	Linfoma no Hodgkin
MALT:	Tejido linfoide asociado a mucosa
MDR:	Resistencia a multidroga
MF:	Micosis fungoide
MFPP:	Micosis fungoide palmar y plantar
NCI:	Instituto Nacional del Cáncer de EEUU
NH2:	Mostaza nitrogenada
NK:	Células blásticas (natural killer)
PAS:	Ácido periódico de Schiff
PCR:	Reacción en cadena de polimerasa
P gp:	Glicoproteína resistente a multidroga
PLEVA:	Pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda
PUVA:	8 metoxipsoraleno con radiación ultravioleta A
REAL:	Revisión de clasificación euro-americana

RCB:	Receptores de antígenos de las células B
RIC:	Radio inmunoconjugado
RIT:	Radio inmunoterapia
RCT:	Receptores de antígenos de las células T
RT:	Radioterapia
RxRs:	Receptor nuclear retinoico X
SALT:	Tejido linfoide asociado a piel
SB:	Southern blot
S Ig S:	Inmunoglobulinas de superficie
SKY:	Cariotipo por espectrometría
SNC:	Sistema nervioso central
TIA - 1:	Marcador citolítico, células T intracelular 1
TNMB:	Tumor-Nódulo-Metástasis-Diseminación en sangre
TMO:	Trasplante de médula ósea
UP 16:	Alcaloides de la Vinca
VHC:	Virus de la hepatitis C
VHH 8:	Herpes virus humano tipo 8
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia humana
WF:	Formulación de trabajo de la OMS
WHO-OMS:	Organización Mundial de la Salud

Definición

Los linfomas cutáneos primarios representan un heterogéneo grupo de linfomas T y B, los cuales tienen una gran variabilidad clínica, histológica e inmunofenotípica. Representan la segunda variedad más frecuente de linfomas no Hodgkin luego de los primarios intestinales.

Se trata de un proceso linfoproliferativo de origen primario en piel, sin compromiso sistémico al momento del diagnóstico. Se caracteriza por lesiones solitarias o agrupadas, en contraste con las lesiones diseminadas que indican compromiso sistémico.

Incidencia anual: 0.5 a 1.5 cada 100.000 habitantes.

Los linfomas de células T cutáneos (LCTC) son los más frecuentes, conformando aproximadamente el 65% de todos los linfomas cutáneos primitivos. Los más clásicos y conocidos son la micosis fungoide (MF) y el síndrome de Sézary (SS). Estas afecciones pertenecen al tipo citomorfológico de células pequeñas con núcleos cerebriformes o pleomórficas.

Otros presentan una evolución más rápida y agresiva con células medianas y grandes (HTLV-1 positivo o negativo) y el linfoma de células T inmunoblásticas grandes.¹⁻⁶

El fenotipo expresado en estos linfomas suele ser el de células T de memoria inductoras cooperadoras (CDw29), puede haber también células inductoras-supresoras CD4+, CD45RA+, lo que da lugar a una inhibición de la respuesta inmunitaria.

Los linfomas de células B cutáneos (LCBC) representan alrededor del 25% de los linfomas cutáneos. Asimismo, el componente ganglionar es más frecuente que los linfomas de células T.

Las lesiones de estas afecciones por motivos desconocidos tienen un predominio de ubicación en cabeza y cuello. Dentro de los subtipos derivados de estos linfomas los de las células centrofoliculares son los más frecuentes y representan alrededor del 45%

de los LCBC. La mayoría de estos linfomas tienen buen pronóstico.¹⁻⁸

En oportunidades los pacientes pueden presentar una previa infección con *Borrelia burgdorferi*, *Helicobacter pylori* y virus de Epstein Barr con evidencia serológica en especial, la cual debe ser tratada oportunamente antes de iniciar la terapéutica del linfoma.

Base Inmunodermatológica

El sistema inmune está constituido por células especializadas, mediadores y moléculas que permiten una comunicación celular. Su característica principal es reconocer lo propio de lo extraño.

Las moléculas de histocompatibilidad clase I se expresan en todas las células con núcleo del organismo y son co-ligandos de la molécula CD8 de las células T, lo que les permite alertar a los linfocitos T citotóxicos / supresores. Las moléculas clase II determinan la restricción de la respuesta inmune y sólo algunas células la expresan. Su co-receptor es la molécula de superficie CD4.

La respuesta inmune es el resultado de la interacción entre sustancias que son reconocidas como extrañas y las células del organismo, como las células presentadoras de antígenos y los linfocitos T y B con sus respectivos receptores.

La respuesta inmune innata está presente antes del contacto con el antígeno, no aumenta por exposiciones previas y tiene escasa capacidad discriminatoria. En la respuesta inmune adquirida los receptores de antígenos de las células T (RCT) y B (RCB) se generan durante el desarrollo de las células T y B respectivamente, dando a cada clon un receptor específico para cada epítipo. Estos receptores no se hallan en las células germinales, puesto que no son adquiridos en forma automática.⁹⁻¹¹

Los linfocitos T se originan en una célula precursora CD34+ de la médula ósea, para luego migrar al timo donde maduran y se diferencian, de allí salen a la sangre periférica para poblar los órganos linfoides secundarios. Se caracterizan por poseer en la membrana citoplasmática las moléculas CD2, CD3 y el RCT, que puede tener cadenas alfa/beta o gamma/delta. Los linfocitos T efectores son de dos tipos: colaboradores o *helper* con fenotipo CD4+ y citotóxicos / supresores CD8+.

Los linfocitos B tienen la capacidad única entre las células eucariotas de sintetizar inmunoglobulinas. La diferenciación linfoidea B se lleva a cabo en dos fases. La primera corresponde a la diferenciación de célula pluripotente hasta linfocito B maduro, transcurre en la médula ósea y es independiente del contacto con el antígeno. La segunda fase ocurre en los órganos linfoides secundarios y depende del contacto con el antígeno.

Las moléculas CD4 y CD8 corresponden a co-receptores. Cuando el RCT se une al antígeno presentado por las moléculas de histocompatibilidad clase I, necesita del co-receptor CD8, y cuando el antígeno está asociado a moléculas de histocompa-

tibilidad clase II, necesita de la molécula CD4. Existe un cierto grado de asociación entre la función cooperadora y la expresión CD4 y la función citotóxica /supresora con el CD8, pero no es absoluta.

Las células NK o *natural killer* se encuentran en una proporción del 10% con respecto a todos los mononucleares de la sangre y morfológicamente corresponden a linfocitos grandes con gránulos citoplasmáticos azurófilos. Estos linfocitos pueden destruir un antígeno sin exposición previa al mismo. Puede decirse que controlan los tejidos para determinar la ausencia de lo propio.^{12,13}

Base Biología Molecular

Bases Inmunofenotípicas y Moleculares de los linfomas

Cada entidad definida como linfoma tiene como característica el hecho de presentar un inmunofenotipo, un inmunogenotipo y un conjunto de anormalidades moleculares que la hacen diferenciable de otro tipo de linfoma, lo que permite diagnosticarlo, estadiarlo y predecir su comportamiento biológico.¹⁴⁻¹⁷

La inmunofenotipificación comprende la caracterización de los antígenos linfoides, mediante el uso de anticuerpos monoclonales en tejidos o suspensiones celulares.

La inmunogenotipificación, en cambio, comprende el análisis biomolecular de los reordenamientos del gen que codifica para el receptor de las células T (RCT) e inmunoglobulinas y algunas translocaciones cromosómicas, como un medio de documentar la clonalidad dominante.⁹

Inmunofenotipo

Ciertos tipos de linfomas cutáneos tienen perfiles inmunofenotípicos distinguibles. Así, por ejemplo, la micosis fungoide y el síndrome de Sézary presentan CD3 y carecen de CD7, CD 26, CD49 y CD60; el linfoma de células grandes anaplásicas es por definición CD30+ y expresa además, marcadores citolíticos como el TIA-1 y la granzima B; y el linfoma B de las piernas es característicamente bcl-2+.

Inmunogenotipo

La clonalidad de los reordenamientos del gen que codifica para RCT es variable. Se informa como porcentaje entre un resultado positivo (monoclonal) y negativo (policlonal).

Otros perfiles inmunogenotípicos son las traslocaciones y las integraciones al genoma del linfocito de un genoma retroviral; como por ejemplo en el caso del linfoma/leucemia de células T del adulto, donde está descrita la asociación con el HTLV-1 (human T-limphotropic virus-1).

Asimismo, en los linfocitos B existen reordenamientos para los genes que codifican inmunoglobulinas. Se reordena primero el gen que codifica para la cadena kappa y luego lambda si el reordenamiento kappa no se produjera. Luego ocurren mutaciones puntuales que ofrecen un refinamiento adicional en la especificidad.⁹

Respecto a las traslocaciones, como ejemplo podemos citar la ausencia de t (14; 18) en casi todos los casos estudiados de linfoma B centrofolicular cutáneo primario.

Anormalidades moleculares

Consiste en mutaciones, deleciones, metilaciones, amplificaciones o cualquier otro mecanismo que resulte en la activación o desactivación de un gen de importancia patogenética.

La patogénesis molecular en la linfomagénesis no está claramente definida. Se supone que está relacionada con la inestabilidad cromosómica de los linfomas.

Historia de las clasificaciones de los linfomas

No son nuevas las controversias generadas en cuanto a las clasificaciones de los linfomas, y en especial de los no hodgkinianos. Los linfomas se conocen desde hace más de cien años. Según fueron descritos por quienes los observaron inicialmente, tomaron un nombre que se basaba, generalmente, en el aspecto de las células observadas con los primeros microscopios del mundo y con las técnicas de tinción de la época.

Los primeros términos empleados se utilizaron para distinguir entre la enfermedad de Hodgkin (quien había descrito la entidad desde un punto de vista macroscópico) y el linfosarcoma, que después se dividió en linfocítico y linfoblástico.^{18,19}

Más tarde apareció el término reticulosarcoma y luego el de linfoma folicular gigante o enfermedad de Brill Simmer. Hasta 1966 los linfomas se incluían en alguno de estos 4 tipos.

La clasificación de Rappaport fue la primera en aparecer (1966), que se basó en el aspecto morfológico e incluyó el patrón de crecimiento (nodular o difuso) y el aspecto de la célula con relación a su contrapartida celular normal de los órganos linfoides. Esta clasificación fue adoptada universalmente por su simplicidad y probó su utilidad clínica, aunque algunos términos no eran científicamente precisos. A partir de entonces los linfomas se clasificaron en dos grandes grupos: los linfomas Hodgkin (LH) y los linfomas no hodgkinianos (LNH).⁵

Aunque la clasificación de los LH también ha sufrido modificaciones, desde hace años está vigente la actual de Rye, que es una simplificación de la de Lukes y Butler de 1966. Estos linfomas están caracterizados histológicamente por las células de Reed-Stenberg (CRS) y sus variantes, con linfocitos pequeños reactivos y otras células inflamatorias.

En cambio, los LNH se consideran como un grupo heterogéneo de enfermedades del sistema linfoproliferativo, con un comportamiento biológico diferente para cada uno de ellos.

La intención de identificar la contraparte de las células normales de las entidades malignas se ve en la clasificación de Lennert de la Universidad de Kiel de 1978, que fue la más empleada en Europa. Se basaba en la composición celular más que en el

patrón de crecimiento del linfoma, y empleaba métodos citológicos e inmunológicos para la clasificación de las entidades. Tiene implicancias pronósticas y distingue linfomas de bajo y alto grado, según el aspecto histológico del tumor. Las lesiones de bajo grado se designan como "cíticas" o "citoides" mientras que las de alto grado son "blásticas".

La clasificación de la formulación de trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS), conocida como *working formulation* (WF) de 1982, resultó de un estudio internacional auspiciado por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos de América e intentó evaluar la relativa utilidad de varios esquemas de clasificaciones que estaban en uso.

Su objetivo fue reunir los varios sistemas existentes, pero se convirtió en una clasificación nueva en sí misma, ampliamente aceptada, tanto por los clínicos como por los patólogos. Se basa en aspectos morfológicos y no toma en cuenta los aspectos inmunofenotípicos. Agrupa los linfomas en bajo, intermedio y alto grado de malignidad, basados en la correlación clínica. Las principales críticas de esta clasificación apuntaron al hecho de que no se habían incorporado los datos moleculares y de inmunofenotipo, y que esto podía considerarse un paso atrás en la comprensión de la linfomagénesis, sacrificada en aras de una clasificación simplificada.²⁰

En 1994 el grupo de estudio de los linfomas abordó aspectos relacionados con nuevas entidades reconocidas como linfomas y publicaron un consenso sobre éstas que se llamó *Revised Euro-American Classification* (REAL), y fue introducido en la comunidad médica en varias publicaciones. Se distingue de otras en que no clasifica; las neoplasias no están agrupadas en categorías de comportamiento clínico similar, sino que son enumeradas de acuerdo con datos morfológicos, inmunofenotípicos y moleculares; e identifica la contraparte celular normal.

En 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS) presentó una nueva clasificación que tomaba en cuenta aspectos tanto clínicos como inmunofenotípicos y genético-moleculares, pero, en el año 2005 esta entidad junto a la Organización Europea para el Tratamiento del Cáncer (EORTC) desarrollan una clasificación que reúne con claridad y correlación aspectos clínicos, inmunofenotípicos, citogenéticos y genético-moleculares, permitiendo una comprensión más acabada de la patología.^{3,9}

Clasificación actual: (OMS – EORTC)

• Linfomas cutáneos primarios

1. Linfoma cutáneos de células T y células NK
 - 1.1 Micosis fungoide: variantes y subtipos
 - 1.2 Síndrome de Sézary
 - 1.3 Leucemia linfoma con células T del adulto
 - 1.4 Enfermedades linfoproliferativas cutáneas primarias CD30+
 - 1.4.1 Linfoma cutáneo primario de células anaplásicas grandes CD30+
 - 1.4.2 Papulosis linfomatoidea
 - 1.5 Linfoma T paniculítico – Linfoma T símil paniculitis

- 1.6 Linfoma de células T extranodal NK, tipo nasal
- 1.7 Periféricos inespecíficos
 - 1.7.1 Linfoma T cutáneo primario epidermotrópico CD8+ citotóxico agresivo
 - 1.7.2 Linfoma cutáneo de células T gamma/delta
 - 1.7.3 Linfoma de células T cutáneo primario CD4+ de células pequeñas y medianas
- 2. Linfomas cutáneos de células B
 - 2.1 Linfoma B de la zona marginal
 - 2.2 Linfoma B centrofolicular
 - 2.3 Linfoma B difuso de las piernas
 - 2.4 Otros difusos
 - 2.4.1 Plasmocitoma cutáneo
 - 2.4.2 Linfoma cutáneo primario de células B grandes, rico en histiocitos y células T
 - 2.4.3 Intravascular de células grandes
- 3 Precursor hematológico
 - 3.1 Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (linfoma de células NK blásticas)

1.1 Micosis fungoide (MF) y sus variantes

Definición

La micosis fungoide es la variedad de LCCT más frecuente de etiología desconocida. Se caracteriza por un curso clínico indolente generalmente de meses, años o aún décadas; y por el gran epidermotropismo de comienzo, con proliferación de linfocitos T helper CD4+, CD8-, en epidermis y dermis papilar.²¹

El término MF debería ser usado sólo para designar a la forma clásica tipo "Alibert-Bazin", cuya evolución se caracteriza por los estadios de parche, placa y tumor; o para otras variedades de MF que tengan similar curso clínico.²²

La MF clásica fue descripta por Alibert en 1806 y la denominó de esa manera porque clínicamente las lesiones cutáneas crecían con aspecto semejante a micosis ("tomates podridos").²¹ En esa época describió lesiones en pacientes con placas y tumores ulcerados o no, pero no con parches eccematosos.²²

Los datos epidemiológicos surgen de escasas publicaciones, son muy heterogéneos, acordes al origen geográfico de los mismos. A partir de los 30 años la incidencia de MF aumenta. Según algunos autores, hay cierto predominio en los hombres. La MF afecta típicamente a los adultos mayores, la edad media de diagnóstico es de 55 a 60 años. La relación hombre-mujer es de 1,6/2,0: 1.^{1,3,23}

La tasa de mortalidad es del orden del 0,065 por 100.000 habitantes por año y tiende a disminuir en edades de 79 a 91 años. La mejoría del pronóstico puede estar ligada al diagnóstico precoz.

Su riesgo de aparecer aumenta con el consumo de alcohol o tabaco, sin embargo, no hay asociación con factores ambientales o químicos evidenciados, aunque se la ha relacionado con la industria del papel (pasta de papel) y trabajo en cerámica, pero sin pauta real que lo explique.

Algunos virus parecen jugar un rol importante,

como en el caso de los pacientes con virus Epstein Barr positivo en los cuales se observa una evolución más agresiva.

También se ha demostrado una fuerte asociación del citomegalovirus con la MF y el síndrome de Sézary.

Además, se han publicado casos de MF en la infancia, con una incidencia del 0,5% al 2-5%. La edad media de diagnóstico es de 14 años. El porcentaje real de la MF en la infancia podría ser más elevado de lo que se ha reconocido hasta ahora, ya que esta entidad se parece en sus comienzos a muchas otras dermatosis crónicas frecuentes en esta etapa de la vida, que no son diagnosticadas. Por lo tanto, la MF debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de procesos crónicos en niños y adolescentes.^{24,25}

Clínica

La MF se caracteriza por presentar un curso clínico de años e incluso décadas, evoluciona presentando desde lesiones maculosas o parches pasando por pápulo-placas a veces infiltradas hasta llegar en ocasiones a lesiones tumorales y eritrodermia.³

Las lesiones cutáneas tienen predilección por los glúteos, tronco (dorso en especial), áreas proximales de las extremidades, la cara y otras zonas no fotoexpuestas. En los periodos avanzados compromete los ganglios linfáticos, órganos viscerales y otros sistemas, además de la diseminación a sangre periférica, con la consecuente predisposición a la sepsis, que es la principal causa de muerte en estos pacientes.^{21,26}

El prurito es un síntoma constante que a veces puede preceder en años a la linfopatía, suele ser generalizado y persistente, insoportable y no responde efectivamente a la medicación habitual.^{21, 27} En algunos casos el prurito se presenta como la única manifestación, son los casos de MF invisible.²⁸

En la infancia se suele presentar como erupciones descamativas crónicas que evolucionan sin prurito y sin responder a los corticoides tópicos.²⁴

Aunque, desafortunadamente, usando técnicas citogenéticas modernas, los estudios no han logrado identificar las alteraciones genéticas de las lesiones cutáneas en los estados premicóticos, es necesario conocerlos e identificarlos por su gran asociación con la afección.²² En los adultos podemos enumerar lesiones generalmente eccematosas crónicas, dermatitis de contacto o atópicas de larga evolución y sin respuesta a los tratamientos; parapsoriasis a grandes placas, lesiones psoriasiformes, brotes urticarianos y eritemas reincidentes; lesiones que imitan tricoficias; ampollas y otras lesiones hipopigmentadas; queratosis seborreica en edad avanzada.²⁷ También puede imitar a la acantosis nigra, a erupciones purpúricas pigmentadas, eritema anular, pitiriasis rosada o eritrodermia.²⁸

Estudios más recientes han informado que puede ocurrir progresión de parches eccematosos como los observados en la parapsoriasis a grandes placas, hacia MF, como resultado de una inflamación crónica o en respuesta a una estimulación crónica endógena o exógena.²²

En la infancia también hay que tener en cuenta lesiones hipopigmentadas debido a su elevada incidencia (aproximadamente el 20% de los casos), siendo más evidente en niños de piel oscura. Asimismo, en los niños debemos considerar lesiones como poiquilodermia atrófica vascular, histiocitosis, alopecia mucinosa, hiperplasia linfoide reactiva. Otra entidad a tener en cuenta es la pitiriasis liquenoide varioliforme aguda (PLEVA), y aquí se plantea de nuevo la problemática sobre la situación nosológica de la PLEVA y su relación con la MF.²⁵ Estas entidades junto a la reticulosis pagetoide tienen mayor prevalencia en pacientes jóvenes.²⁸

Etapas clínicas

En la MF se distinguen tres etapas evolutivas:

1)- Primera etapa de máculas o parches: es una etapa con gran polimorfismo. Las lesiones suelen afectar al tronco, glúteos y parte proximal de las extremidades, y en las mujeres, las mamas.^{3,21}

Semiológicamente suelen presentarse como lesiones eritematoescamosas, de tinte rosado o pardo-rosado, redondeadas u ovales, de tamaño mediano a grandes y de límites poco claros. Entre las lesiones hay áreas de piel aparentemente sana de gran significado diagnóstico. La distribución de las lesiones se caracteriza por su epidermotropismo.

Las lesiones en este periodo están levemente infiltradas al tacto, habitualmente son pruriginosas. A pesar de que suele haber zonas de epidermis atrófica o poiquilodérmica, el diagnóstico en esta etapa es difícil por su semejanza a las dermatosis comunes y sin histología concluyente.^{27,29} Esta etapa puede durar desde meses hasta 20 años.

2)- Segunda etapa de pápulo-placas: aparecen sobre piel sana o previamente comprometida, las lesiones van infiltrándose lentamente con gran epidermotropismo, mayor que en el estadio anterior.^{3,21}

La infiltración comienza por uno de los bordes de la placa, aparecen formaciones anulares, arciformes o políciclicas de superficie brillante, granulosa o verrugosa, de tonalidades más oscuras, eritemato-violáceas o eritematoparduzcas, muchas veces con centro claro y límites definidos. La aparición de un halo eritematoso rodeando la placa expresa la propagación del proceso. Se siguen evidenciando áreas de piel sana entre las lesiones. Además, pueden ulcerarse o desaparecer dejando hiperpigmentación o atrofia residual, o incluso configurar una verdadera eritrodermia.

Cuando compromete el rostro se acompaña de alopecia de pestañas y cejas, hay acentuación de pliegues y da lugar a la característica *facies leonina*. En cuero cabelludo hay grosera descamación, el cabello se torna quebradizo, las uñas se engrosan y caen. En esta etapa la histopatología ya presenta características claras de LCCT.^{21,27}

El prurito y la descamación están presentes.

3)- Tercera etapa tumoral: luego de un periodo aparecen sobre piel sana o previamente afectada, lesiones nodulares o tumorales que en un principio son discretas en tamaño y número, pero luego se

van multiplicando y llegan a tener incluso el tamaño de un pomelo. Su color varía de rojo a negro, de superficie lobulada con profundas depresiones semejantes a un tomate. En esta etapa ya no están cubiertos por descamación pulverulenta, sino que la piel que los cubre está brillante y puede erosionarse o ulcerarse formando cavidades crateriformes de bordes despegados y fondo sañoso. Estas lesiones son clínicamente muy sensibles y suelen asentar en dorso, parte proximal de los miembros y rostro donde la característica *facies leonina* en esta etapa se hace más evidente.

Suele acompañarse de mal estado general, diarrea, fiebre, toxemia, caquexia, marcando su proximidad al óbito.²⁶

Es poco común pero el tumor puede desaparecer en cualquier momento. En un mismo paciente se pueden observar distintos estados evolutivos. Si se presenta la forma de tumor desde el principio (MFd' amblée), se puede confundir con sarcoma y el diagnóstico debe hacerse con la histopatología.^{21,27}

Puede transformarse en un linfoma difuso de células grandes CD30- que se asocia a un peor pronóstico.³

El compromiso mucoso es raro (menos del 1% de los casos), aunque se ha descrito recientemente un caso de afectación periorificial y mucosa con lesiones infiltrativas eritematosas y nodulares ulceradas en labios, paladar, lengua, orofaringe y esófago. Asimismo, se observaron lesiones necróticas y tumorales en pliegues, región perianal y vulvar muy dolorosas. El infiltrado se mantuvo característicamente epidermotropo en su invasión mucosa. Este compromiso marca un peor pronóstico a pesar de los tratamientos instituidos. El mecanismo por el cual afecta estas áreas todavía se discute. Así, se concluye que a pesar de su escaso compromiso mucoso, debe incorporarse el examen de mucosas en pacientes con MF.^{28,30}

Puede comprometer el aparato respiratorio, digestivo, sistema reticuloendotelial, sistema nervioso y aparato urinario.²⁷

Laboratorio

Histología

En estadios tempranos las lesiones muestran infiltrados liquenoides subepidérmicos de linfocitos e histocitos de pequeño y mediano tamaño con grandes núcleos hipercromáticos, de aspecto cerebri-formes debido a sus grandes lobulaciones; tienen gran tendencia a invadir la epidermis: "epidermotropismo", también pueden presentarse en forma solitaria o en grupos formando los llamados "microabscesos de Darier-Pautrier", los cuales representan un rasgo altamente característico, aunque sólo son observados en una minoría de los casos.

Además, existe una cantidad variable de población celular no neoplásica formada por eosinófilos, macrófagos, células plasmáticas, células de Langerhans que se cree son atraídas por las linfocinas liberadas por los linfocitos helper de los LCCT.

Cuando la enfermedad evoluciona el infiltrado se hace más denso, aparecen células de mayor tamaño que van perdiendo sus características de células cerebriiformes y comienzan a parecerse a inmunoblastos o a células de Reed-Stenberg; además se reduce el epidermotropismo y aparecen subclones de linfocitos T *helper* de mayor agresividad, con patrón de crecimiento vertical y con mayor tendencia a la diseminación a piel no contigua, a ganglios linfáticos, sangre periférica y vísceras.^{3,21}

Inmunofenotipo

Las células neoplásicas de la MF presentan fenotipo de linfocitos Th de memoria CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8-. En una minoría de los casos tienen fenotipo CD4- y CD8+, éstos representan un subgrupo agresivo de la enfermedad. Además, la pérdida de CD7 en su expresión está considerada una característica distintiva de MF.^{1,10}

La demostración de un fenotipo aberrante (pérdida de antígenos de células T, tales como CD2, CD3 y CD5) es frecuentemente observado y es un dato importante para el diagnóstico de MF.

La expresión de proteínas citotóxicas [antígenos intracelulares de células T-1 (TIA-I) granzima B] por células T neoplásicas CD4+ ha sido detectado en el 10% de las MF en estadio de placas; pero es más común en los tumores que muestran transformación blástica.³

Fenotípicamente y genotípicamente el infiltrado de parapsoriasis en placas usualmente nos muestra un perfil antigénico anormal o pérdida de antígeno como CD7, tampoco se observa reordenamiento del gen del receptor de la célula T en lesiones pequeñas de parapsoriasis en placas. Estos cambios sí se pueden observar en sangre periférica. De aquí surge la hipótesis de que hay un origen extracutáneo de clones de células T que pueden infiltrar la piel.²²

Recientemente se ha observado en un estudio que 4 de 10 pacientes con parapsoriasis, luego de 14 a 36 meses, tuvieron reordenamiento del gen del receptor gamma de células T en los sitios infiltrados de piel. Luego de 10 a 30 años sólo 1 desarrolló el cuadro de MF, por lo tanto, esta evolución es poco clara. En conclusión, la evidencia para el diagnóstico de MF en parapsoriasis en placas y estados premicóticos es insuficiente, ambos procesos exhiben características morfológicas, fenotípicas y genotípicas de proceso inflamatorio reactivo.

Una citoquina importante en el desarrollo de LCCT es la IL-15 expresada en la membrana basal y en las células dendríticas cutáneas. Esta IL-15 interactúa con el receptor beta de la IL-2; actúa como un importante factor de crecimiento para la línea Se Ax de células de LCCT dependientes de IL-2.²²

En la evolución hacia la neoplasia se ha visto que los linfocitos sufren estímulo de ciertos antígenos virales o no virales, propios o ajenos, o una reacción cruzada con otro antígeno. Esto lleva a desarrollar una inestabilidad en el genoma creando un linfocito genotraumático, el cual incrementa el riesgo de mutación con cada nueva división celular;

proceso usualmente controlado por un mecanismo que programa la muerte celular adecuada llamado apoptosis. Este mecanismo se halla bloqueado por el aumento de la proteína de expresión bcl-2.²²

Se ha llegado a la conclusión de que la MF surge en último término de un proceso inflamatorio crónico o de una estimulación antigénica crónica que llevan a una serie de mutaciones que se traducen en la progresión de parches eccematosos como los de parapsoriasis, a tumores y eventualmente a una diseminación hematológica. Los factores estimulantes exógenos serían antígenos ambientales o superantígenos bacterianos; y los endógenos, citoquinas autocrinas o la interacción B7/CD28.²²

Cambios genéticos

Las anomalías cromosómicas frecuentes en LCCT se asocian a antígenos de histocompatibilidad³ familiares, es decir, que se habla de cierta susceptibilidad en algunos casos a procesos malignos. El alelo que se asocia a este tipo de MF familiar es el DQB1-03; HLA clase II, sugiere que hay un factor genético que juega un papel importante en el desarrollo de esta MF esporádica y familiar. Característicamente se observó este detalle en familias judías, las cuales clínicamente presentaron lesiones como parapsoriasis en placas, variantes hipopigmentadas, variantes psoriasiformes, eritrodermia y aun leucemia.^{22,31}

Pronóstico

Depende del estadio, tipo y extensión de las lesiones cutáneas, y de la presencia de enfermedades extracutáneas.

Los pacientes con estadio de placas o parches tienen una expectativa de vida similar a la población general para edad y sexo. En los casos limitados a parches o placa que cubren menos del 10% de la superficie cutánea, la sobrevida, según estudios recientes a 10 años de enfermedad, fue de 97-98%. Cuando dichas lesiones se generalizan, es decir, cubren más del 10% de la piel, la sobrevida es del 83%; para los casos de lesiones tumorales es del 42 % y cuando el proceso se hace extracutáneo, la sobrevida disminuye a un 20% debido al compromiso de órganos y sistemas.³

Las infecciones comprometen en forma negativa la evolución de la afección, en especial aquellas causadas en primera medida por el *Stafilococo aureus* (meticilino-resistente) y *Pseudomona aeruginosa* principales causantes de mortalidad en estos pacientes. Los pacientes con MF son especialmente susceptibles a la infección por *Stafilococo aureus*, un superantígeno de esta bacteria fue hallado en el 76% de los pacientes en la fase eritrodérmica. Se produciría una estimulación crónica de las células T y exacerbaría crónicamente la inflamación cutánea.²⁶

Otros gérmenes menos frecuentes son el *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter sp* y *Escherichia coli*.

La predisposición aumenta en presencia de eritrodermia, adenopatías infiltradas, metástasis visce-

rales, células atípicas en sangre periférica mayor al 5% y estadio 4.

Debemos recordar la inmunosupresión causada por el tratamiento.

Entre los factores histopatológicos que influyen en el pronóstico se menciona la pérdida o ausencia de epidermotropismo, el alto porcentaje de células blásticas y el grosor del infiltrado cutáneo.

Debido a la inmunosupresión natural y/o iatrogénica de los LCCT es posible su asociación a otros cánceres.

Se cree que el desarrollo de linfoma productor de inmunoglobulina ocurre por la estimulación que ejercen las células T *helper* neoplásicas sobre los linfocitos B normales, causando hipergamaglobulinemia policlonal y ocasionalmente gammapatía monoclonal. La semejanza entre la MF tumoral y la enfermedad de Hodgkin sugiere que los dos procesos pueden coexistir en un mismo paciente, y en algunos casos publicados podrían ser dos aspectos, cutáneo y ganglionar, de una sola enfermedad.

Terapéutica

Mientras la enfermedad esté confinada a la piel, los tratamientos que se prefieren son la quimioterapia tópica, fotoquimioterapia (PUVA), radioterapia, imiquimod, bexarotene tópico.^{3,32-37}

1)- En fases iniciales, cuando todavía no hay diagnóstico de la dermatosis, se usan corticoides tópicos.³⁷

En los estadios iniciales sin compromiso extracutáneo se utiliza mostaza nitrogenada (NH₂) tópica, que logra hasta un 80% de remisión completa. Excelentes resultados se han visto con la combinación de este tratamiento con PUVA. Puede producir irritación local y aumento de neoplasia cutánea (epitelioma espinocelular, queratoacantoma), xerosis o hiperpigmentación.³⁷

La carmustina (BCNU) tiene la misma indicación que la mostaza nitrogenada, es más irritante y es menos efectiva.³⁷ Puede producir dermatitis irritativa y es depresora de la médula ósea, por lo cual hay que aplicarla de manera intermitente. En casos de MF asociada a queratosis seborreica, se vio que esta última estaba infiltrada por linfocitos T atípicos. Al ser tratada con carmustina tópica, dichas lesiones de queratosis seborreica desaparecieron, pero las placas de MF no se modificaron.³³

La fotoquimioterapia tiene diferentes modalidades; una resulta de la combinación de 8- metoxipsoraleno con radiación ultravioleta A (PUVA), sus efectos pueden deberse a un efecto linfotóxico directo; actúa directamente a nivel de epidermis y dermis superficial y es útil para las fases pretumorales y placas; con escasos beneficios en la fase eritrodermica. Se consigue una remisión de hasta un 80-85%, entre sus efectos adversos se citan la aceleración del envejecimiento cutáneo y carcinogénesis, fototoxicidad aguda, hiperpigmentación, xerosis y cataratas.

La fototerapia convencional con radiación ultravioleta B (UVB) se ha usado en los estadios tempranos, con remisiones del 60%; sus efectos indeseables

son lesión actínica y carcinogénesis.

La terapéutica con láser *excimer* 308 nm se menciona para la MF con lesiones localizadas y con escasa respuesta a otras terapéuticas locales.

Por último, la fotoquimioterapia extracorpórea utiliza el 8 metoxipsoraleno como fotosensibilizante y la fotoactivación extracorpórea.³⁷

Estudios recientes realizaron una comparación en cuanto a la efectividad para los estadios tempranos de MF, de PUVA vs. UVB de banda estrecha, y llegaron a la conclusión de que la terapia con UVB banda estrecha es más efectiva en lesiones en estadio de parches y máculas hiper o hipopigmentadas poco o nada infiltradas, en las cuales se necesitan menos sesiones y además, carece de los efectos colaterales indeseables que causan los psoralenos (náuseas, espigastralgias, posibilidad de cataratas y riesgo de cáncer). El potencial supresor de esta terapia radica en su mayor capacidad para inhibir respuestas linfoproliferativas y de las células asesinas naturales.

La terapia con PUVA se prefiere para las lesiones de pequeñas o grandes placas infiltradas, por lo cual necesitan más sesiones, pero otorgan periodos de remisión más prolongados.³²

Últimamente se ha reportado el uso de radiación UVA 1 como terapia efectiva para la MF en estadio de parches y placas, algunos autores mencionan que es más efectiva y mejor tolerada que la PUVA terapia convencional.

La radioterapia (RT) local se utiliza para lesiones en áreas de difícil acceso para otros tratamientos como cuero cabelludo, párpados, mucosa, palmas, plantas. Sus resultados son óptimos en lesiones localizadas.

La otra forma de radioterapia es la RT total con haz de electrones, cuya irradiación respeta médula ósea, mucosa, tracto gastrointestinal, etc. Buen resultado en estadio de placa, con remisiones de un 90%, y para formas ulceradas y tumorales con remisión del 70%. La combinación de electrón - *beam* con quimioterapia sistémica se considera muy efectiva. Entre los efectos colaterales que son dependientes se pueden citar, eritema, edema, ampollas, alopecia temporal, onicolisis, artralgias, ginecomastia, atrofia cutánea, telangiectasias, xerosis, alteraciones pigmentarias y trastornos en la función de las glándulas sudoríparas ecrinas. El riesgo de carcinogénesis es menor que con la mostaza tópica o el PUVA.³⁷

El imiquimod es un inmunomodulador que induce la producción local de interferón. Se lo utiliza al 5% en lesiones precoces de MF como placas y parches, sobre todo en casos de pacientes con intolerancia o hipersensibilidad a otros tratamientos como la mostaza o PUVA. Sin embargo, la demostración de su eficacia requiere extensos estudios controlados.³⁴

El bexarotene en gel, agente retinoide sintético de última generación "rexinoides", se lo utiliza para los casos tempranos de LCCT.^{3,35,36}

2)- En las formas extracutáneas se realiza qui-

miotterapia sistémica, ya sea como mono o poliquimioterapia.

Los agentes citostáticos más eficaces son: A) agentes alquilantes (mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucil); B) antimetabolitos (metotrexato, azarabina); C) antibióticos antitumorales (doxorubicina, bleomicina); D) inhibidores de la mitosis (alcaloides de la vinca VP16). Estas drogas actúan solamente como paliativos con remisiones parciales y con todos los efectos colaterales de los citotásticos como esterilidad y mielodepresión.

Como monoquimioterapia se ha usado la mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucil, BCNU y metotrexato, con respuesta en el 60% de los casos. Con la combinación de varios citostáticos, poliquimioterapia, se obtienen mejores resultados, con respuestas parciales de un 80%, remisiones completas de un 25%; pero con recidivas tempranas.

Se emplean esquemas como COP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona) y CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) más bleomicina como tratamiento de primera línea. En caso de fracaso, se puede usar el esquema MOPP (mecloretamina, vincristina, prednisona y procarbina); BACOPP (bleomicina, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y procarbina); BAMM-M (bleomicina, adriamicina, metotrexato, más mostaza nitrogenada tópica). Éstas con mayor eficacia, deben reservarse para las fases finales tumorales.

3)- Tratamientos combinados: más de un tratamiento tópico; mostaza nitrogenada con electrón – *beam*, o bien PUVA con mostaza nitrogenada. Todos con la finalidad de mejorar la respuesta en esos LCCT que si bien están en piel, ofrecen resistencia a un único tratamiento.³⁷

4)- Entre los modificadores de la respuesta biológica podemos nombrar al interferón alfa 2 a y alfa 2 b (IFN); a dosis 3 a 9 x 10⁶ UI/día por vía subcutánea, intramuscular y en oportunidades, intralesional. Eficaz en los LCCT por sus propiedades antiproliferativas e inmunorreguladoras, inhibe las células T cooperadoras y aumenta la actividad de las células *natural killer*, con respuesta del 45% incluso en fases avanzadas. Entre los efectos adversos se citan, síndrome gripal, fiebre, mialgias, anorexia, pérdida de peso, náuseas, leucopenia, plaquetopenia, alteración hepática; todos son dosis dependientes y generalmente reversibles. Asimismo, se considera que su uso puede ser útil en ciertas formas refractarias.³⁷

Los retinoides se utilizan por su efecto antitumoral e inmunomodulador. Mencionamos a los de primera generación como la isotretinoína que se utiliza a dosis de 1 mg/kg/día; los de segunda generación, la acitretina, a dosis de 25-50 mg/día y dentro de los retinoides de tercera generación, el bexarotene oral, a dosis de 300 mg/m² /día.

La terapia oral con bexarotene se indica para los casos refractarios a otras terapias previas.^{3,35,36}

El bexarotene induce la apoptosis de las líneas celulares neoplásicas (*in vitro*). Su combinación con PUVA plus es una opción terapéutica en lesiones

tumorales, placas eritematosas infiltradas y tumores ulcerados. Dichos pacientes necesitan una menor dosis de PUVA que aquellos pacientes con tratamiento único de PUVA. Como el PUVA y el interferón gamma tienen una respuesta general del 70-90% para los LCCT, algunos autores no recomiendan el bexarotene como tratamiento de primera línea por su baja proporción de respuesta y limitación. En cuanto a efectos colaterales, como hiperlipidemia, hipotiroidismo, se resuelven con la cesación del tratamiento del bexarotene. Entre estos efectos importantes se ha publicado un estudio en el cual se ha visto que es posible el desarrollo de linfoma extracutáneo durante la terapia con bexarotene, se debería a la migración y redistribución de células T desde la piel hacia diferentes órganos; esto se evidencia clínicamente por la mejoría de los signos cutáneos de la enfermedad.^{35,36}

Otros biológicos son las citoquinas, como la interleuquina 12.³

También se están usando drogas como deneleuquina –difitox, que es una fusión de proteínas recombinantes, la toxina de la difteria y la interleuquina 2 (IL-2). Establece unión con células que expresan el receptor de IL-2; luego del ingreso por endocitosis, induce la apoptosis de la célula diana por medio de la inhibición de la síntesis proteica. El receptor de IL-2 se expresa con mucha afinidad en los linfocitos T o B y en los macrófagos activados. Las células malignas que expresan el receptor de IL-2 están presentes en las leucemias y en los LCCT.

La deneleuquina-difitox fue aprobado por la FDA (Administración Nacional de Drogas y Alimentos EEUU) para el tratamiento de los pacientes con LCCT recurrentes o persistentes y en los estadios avanzados de MF y SS, donde se observan respuestas favorables del 30%.³

Dentro de los anticuerpos monoclonales, el alemtuzumab, anti CD52, se utiliza a dosis de 30 mg/m² / 3 veces por semana, durante 12 semanas; produce lisis por citotoxicidad y apoptosis.

El trasplante de médula ósea se menciona en escasos reportes y en general como última alternativa en pacientes con pronóstico reservado.

En conclusión, la elección del tipo de tratamiento dependerá del estadio clínico e histopatológico (TNM), edad del paciente, tratamientos previos, enfermedades intercurrentes, disponibilidad de un determinado tratamiento. También hay que tener en cuenta que en fases iniciales e incluso con estudios negativos de su extensión, la enfermedad es diferentemente controlada a largo plazo con los tratamientos tópicos únicamente. Por eso la importancia de combinar tratamientos locales con sistémicos.³⁷

Aparte de todos los tratamientos citados y dado que ninguno se considera "curativo", son frecuentes las drogas nuevas o nuevos usos de las antiguas, aunque la mayoría está en fases iniciales de estudio.³⁷

Continúa en el próximo número.

Agradecimientos

Al Profesor Doctor Fernando Cueva, Jefe del Servicio de Anatomía Patológica – Policlínico Bancario de Buenos Aires "9 de julio", por su colaboración en la lectura crítica del presente trabajo.

A las Dras Noemí Vaquero y Elena Garrido por su colaboración en la corrección de estilo.

Bibliografía

1. Colombo S, Wehbe A y Hassan ML. Síndrome de Sézary. Criterios diagnósticos y conceptos actuales. *Arch Argent Dermatol* 2004;54:147-152.
2. Viglioglia PA. Linfomas Cutáneos Primitivos. *Act Terap Dermatol* 2002;25:156-167.
3. Willemze R, Jaffe ES, Buró G, Cerroni L y col. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-3785.
4. Willemze R, Beljaards RC y Rijlaarsdam U. Clasificación de los linfomas de células grandes primitivos de la piel. En: Burg G, Kerl H y Thiers BH. *Clínicas Dermatológicas. Linfomas cutáneos*. Editorial Interamericana McGraw-Hill. México 1994;231-238; 389-401.
5. Barroso Álvarez M del C. Clasificaciones histopatológicas de los linfomas. *Rev Cubana Oncol* 1999;15(1):67-69.
6. Helad Pw y Edelson RL. Linfomas cutáneos de células T. Sterry W y Jahn S. Otros linfomas sistémicos con infiltrados cutáneos. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI y Fitzpatrick TB. *Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General*. 5ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. Argentina 2001; 1289-1322.
7. Smoller B, Santucci M, Word G y Whittaker S. Histopathology and genetics of cutaneous T-Cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003;17: 1227.
8. Weinstock MA y Morn JN. Mycosis fungoide in the United States: Increasing incidence and descriptive epidemiology. *JAMA* 1988 42;260.
9. Morgan SM, Hodges E, Mitchell TJ, Harris S, Whittaker SJ y Smith JL. Molecular analysis of T-Cell receptor beta genes in cutaneous T-cell lymphoma reveals Jbeta1 bias. *J Invest Dermatol* 2006;126 (8):1893-1899.
10. Talpur R, Jones DM, Alencar AJ, Apisarnthanarax N, Herne KL, Yang Y y Duvic M. CD 25 expression is correlated with histological grade and response to denileukin diftitox in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2006;126(3): 575-583.
11. Pigozzi B, Bordignon M, Belloni Fortina A, Michelotto G y Alaibac M. Expression of the CD 1a molecule in B- and T-lymphoproliferative skin conditions. *Oncol Rep* 2006;15 (2):347-351.
12. Ponti R, Quaglino P, Novelli M, Fierro MT, Comessatti A, Peroni A, Bonello L y Bernengo MG. T-Cell receptor gamma gene rearrangement by multiplex polymerase chain reaction/heteroduplex analysis in patients with cutaneous T-Cell lymphoma (mycosis fungoides/Sézary syndrome) and benign inflammatory disease: correlation with clinical, histological and immunophenotypical findings. *Br J Dermatol* 2005;153 (3): 565-573.
13. Wain EM, Orchard GE, Mayou S, Atherton DJ, Misch KJ y Russell-Jones R. Mycosis fungoides with a CD 56+ immunophenotype. *J Am Acad Dermatol* 2005;53 (1):158-163.
14. Jelic TM, Berry PK, Jubelirer SJ, Plumley L, Hartel PH, Estalilla OC y Chang HH. Primary cutaneous follicle center lymphoma of the arm with a novel chromosomal translocation t (12;21), (q13;q22): a case report. *Am J Hematol* 2006;81 (6):448-453.
15. Nebozhyn M, Loboda A, Kari L, Rook AH, Vonderheid EC, Lessin S, Berger C, Edelson R, Nichols C, Yousef M, Gudipati L, Shang M, Showe K y Showe LC. Quantitative PCR on 5 genes reliably identifies CTCL patients with 5% to 99% circulating tumor cells with 90% accuracy. *Blood* 2006;107 (8):3189-3196.
16. Juarez T, Isenhath SN, Polissar NL, Sabath DE, Wood B, Hanke D, Haycox CL, Wood GS y Olerud JE. Analysis of T-Cell receptor gene rearrangement for predicting clinical outcome in patients with cutaneous T-Cell lymphoma: a comparison of Southern blot and polymerase chain reaction methods. *Arch Dermatol* 2005;141 (9):1107-1113.
17. Poenitz N, Simon-Ackermann J, Gratchev A, Qadoumi M, Klemke CD, Stadler R, Kremer A, Radenhausen M, Henke U, Assaf C, Utikal J, Goerdts S y Dippel E. Over expression of c-myc in leukemic and non-leukemic variants of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatology* 2005;211 (2):84-92.
18. Cribier B. History: Frederic Wöringer (1903-1964) and Wöringer-Kolopp disease. *Am J Dermatopathol* 2005;27 (6):534-545.
19. Boer A, Guo Y y Ackerman AB. Alopecia mucinosa is mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 2004;26 (1):33-52.
20. Steffen C. The man behind the eponym: Lucien Marie Pautrier--Pautrier's microabscess. *Am J Dermatopathol* 2003;25 (2):155-158.
21. Martí RM, Estrach T. Linfomas Cutáneos (I): linfomas T. Formación continuada en dermatología. Schering Argentina, SAIC. Buenos Aires. Argentina. 1990;2 (6):1-10.
22. Buró G, Dummer R y col. From inflammation to Neoplasia: Mycosis Fungoides Evolves From Reactive Inflammatory Conditions (Lymphoid Infiltrates). Transforming Into Neoplastic Plaques and Tumors. *Arch Dermatol* 2001;137 (7):949-952.
23. Grobb JJ. Epidemiologie du mycosis fungoide. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132(5):S11-S12.
24. Obón ML, Febrer MI. Micosis fungoide en la infancia. *Piel* 2001;16 (1):9-14.
25. Pujol RM. Procesos linfoproliferativos cutáneos en la infancia. Monografía. *Dermatol* 2001;14 (3):183-191.
26. Cambia S, Dei Cas I y col. Factores predisponen-

- tes de sepsis en micosis fungoide. *Actas Dermosifiliogr* 2001; 92 (11):491-497.
27. Moschella SL, Pillsbury DM y Hurley HJ. *Dermatology. Lymphoma cutis, multiple myeloma, leukemia cutis and mycosis fungoides*. WB Saunders Company. Philadelphia. United States of America. 1975;29:1407-1440.
 28. Pujol RM. Peculiar and less-common clinical and histopathological variants of mycosis fungoides. *Med Cut ILA* 2003;31 (Supl.1):48-50.
 29. Tracey L, Villuendas R, Dotor AM, Spiteri I y col. Posible implicación de las alteraciones moleculares de la vía TNF en la tumorigénesis de la micosis fungoide. Descripción de un posible chip de diagnóstico molecular en micosis fungoide. *Actas Dermosifiliogr* 2004;95 (2):86-96.
 30. Dereure O y Guilhou JJ. Mycosis fungoide avec atteintes périfolliculaire et muqueuses dominantes. *Am Dermatol Venereol* 2005;132:877-880.
 31. Hodak E, Klein T, Gabary B y col. Familiar mycosis fungoides: Report of 6 Kindreds and a Study of the HLA system. *J Am Acad Dermatol* 2005;52 (3):393-402.
 32. Zurita G, Garcés JC, Flores ML y Uruga E. Terapia ultravioleta en estadios tempranos de micosis fungoide. ¿UVB banda angosta o PUVA? *Act Terap Dermatol* 2006;29 (1):16-21.
 33. Hernández Núñez A, Bartolomé B, Fernández Herrera J y García Díez A. Queratosis seborreica en un paciente con micosis fungoide: respuesta a carmustina tópica. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94 (1):48-50.
 34. Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP y col. Treatment of patch and plaque stage Mycosis fungoides With imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2005;52 (2):275-280.
 35. Coors EA y Von den Driesch P. Treatment of mycosis fungoides with bexarotene and psorelen plus ultraviolet A. *Br J Dermatol* 2005;152 (6):1379-1381.
 36. Bouwhuis SA, Davis MD, el Azhary RA y col. Bexarotene treatment of late-stage mycosis fungoides and Sezary Syndrome: Development of extracutaneous lymphoma in 6 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005;52 (6):991-996.
 37. Estrach T y Martí RM. Linfoma cutáneo (III), tratamiento. Formación continuada en dermatología. Schering Argentina, SAIC. Buenos Aires. Argentina. 1990;2 (7):5-10.
 38. Ruíz Genao D, Ballester M, Fraga J y col. Micosis fungoide folicular, comedoniana y quística. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96 (2):102-105.
 39. Palencia Pérez SI, Segurado Rodríguez A y col. Micosis fungoide folicular cutánea y ganglionar. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94 (1):24-27.
 40. Abeldaño A y Prodan C. Micosis fungoide folicular. *Dermatología Argentina* 2000;6 (4):307-309.
 41. Pujol RM, Gallardo F y col. Invisible mycosis fungoide: A diagnostic challenge. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:5168-5171.
 42. Cabrera HN. Micosis Fungoide Hipopigmentada. Ateneo anual de la Cátedra de Dermatología Hospital Nacional Alejandro Posadas. *Arch Arg Dermatol* 2001;51:38.
 43. Hassan M y Schorh RG. Micosis Fungoides con lesiones hipocrómicas. *Arch Arg Dermatol* 2001; 51:171-175.
 44. Sáenz de Santa María C, Zubiri L y Yus C. Micosis fungoide de granulomatosa unilesional. *Actas Dermosifiliogr* 2002;93 (3):178-180.
 45. Jouary T, Beylot-Barry M y col. Micosis fungoide mimicking granuloma annulare. *Br J Dermatol* 2002;146 (6):1102-1104.
 46. Centeno A, Ruíz Lascano A y Kurpis M. Presentación de una micosis fungoide como eritema anular centrífugo. *Arch Arg Dermatol* 2004;54 (3):109-111.
 47. Mallo S, de Unamuno P, Ingelmo JM, Morán M y col. Micosis fungoide acróica. *Actas Dermosifiliogr* 2004;95 (8):511-514.
 48. Kim ST, Jeon YS, Sim HJ, Kim SH y col. Clinicopathologic features and T-Cell receptor gene rearrangement findings of mycosis fungoides palmaris et plantaris. *J Am Acad Dermatol* 2006;54 (3):466-471.
 49. Wain EM, Arcmard Guy, Mayous L, Atherton D, Misch K y Russell-Jones R. Mycosis fungoide with a CD56+ immunophenotype. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 158-163.
 50. Odom RB, James WD y Berger. *Andrews. Dermatología Clínica*. Novena Edición. Marbán Libros SL. Madrid. España. 2004;32:919-942.
 51. Rook A, Wilkinson DS y Ebling FJG. *Textbook of Dermatology*. Blackwell Scientific Publications. Great Britain. 1968;58:1749-1777.
 52. Introcaso C, Hess SD, Kamoun M, Ubriani R, Gelfand M y Rook AH. Association of change in clinical status and change in the percentage of the CD4+ CD26- lymphocyte population in patients with Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:428-434.
 53. Vonderheid EC, Pena J y Novell P. Sezary cell counts in erythrodermic cutaneous T-Cell lymphoma: implications for prognosis and staging. *Leuk Lymphoma* 2006;47 (9):1841-1856.
 54. Michael E, Shaffer J, Collins H y Grossman M. Bullous adult T-Cell lymphoma/leukemia and human T-Cell lymphotropic virus. Associated myelopathy in a 60 year old man. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:5137- 5141.
 55. Aocki M, Niimi Y, Takezaki S, Azuma A, Seike M, y Kawana S. CD30+ lymphoproliferative disorder: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma followed by lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol* 2001;145(1):123-126.
 56. Panzeri de Rosel R, Blotta N y Bloch G. Linfoma de grandes células anaplásico cutáneo primario CD30+: Un tipo peculiar de linfoma cutáneo primario con un pronóstico favorable. Segunda parte. *Rev Argent Dermatol* 2002;83 (4):178-185.
 57. Azcune R, Barbarulo A, Gavazza S y Arra A. Linfomas cutáneos de células T CD 30+. *Dermatología Argentina* 2001;VII, 1:36-44.
 58. Kato N, Yasukawa K, Kimura K y Yoshida K. Ana-

- plastic large-cell lymphoma associated with acquired ichthyosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;42: 914-920.
59. Quinn R, Zic J y Boy D. Mycosis Fungoides d'mbleé: CD 30 negative cutaneous large T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:861-863.
 60. Paulli M, Berti E, Rosso R y col. CD30/Ki-1 positive lymphoproliferative disorders of the skin: clinicopathologic correlation and statistical analysis of 86 cases. *J Clin Oncol* 1995;13:1343-1354.
 61. Willemze R y Beljaards R. The spectrum of primary cutaneous CD 30 (ki-1) positive lymphoproliferative disorders. A proposal for classification and guidelines for management and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:973.
 62. Magro CM, Crowson AN, Morrison C, Merati K, Porcu P y Wright E. CD 8+ Lymphomatoid Papulosis and its differential diagnosis. *Am J Clin Pathol* 2006;125 (4):490-501.
 63. Davis R, Morton C, Miller-Cassman R, Balsk P y Kadin M. Hodgkin's disease, lymphomatoid papulosis and cutaneous T-Cell lymphoma derived from a common T-Cell clone. *N Engl J Med* 1992; 326:1115.
 64. Chimenti S, Fargnoli M, Pacífico A y Peris K. Mucosal involvement in a patient with lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44: 339-341.
 65. Palencia Pérez S, Barriento Pérez N, López Gómez S, Rodríguez Peralta y col. Papulosis linfomatoida de una niña de 23 meses. *Actas Dermatológicas* 2001;92:349-358.
 66. Maculay W. Lymphomatoid papulosis. A continuing self-healing eruption, clinically benign-histopathologically malignant. *Arch Dermatol* 1968;97:123.
 67. Schultz J, Granados S, Voucherheid EH y Wang S. T-Cell clonality of peripheral blood lymphocytes in patients with lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:152-155.
 68. Lozzi G, Massone C, Citarella L, Kerl M y Cesson L. Rimming of adipocytes by neoplastic lymphocytes: a histopathologic feature not restricted to subcutaneous T-Cell lymphoma. *Am J Dermatopathol* 2006;28 (1):9-12.
 69. Kumav S, Krenacs L, Medeiros J, Kojo S y col. Subcutaneous panniculitic T-Cell lymphoma is a tumor of Cytotoxic T Lymphocytes. *Hum Pathology* 1998;29 (4):397-403.
 70. Weenig R y Perniciaro C. Subcutaneous panniculitis-like T-Cell Lymphoma. *Am J Dermatopathol* 2001;23:206-215.
 71. Hogue S, Child F, Whittaker S y col. Subcutaneous panniculitis like T-Cell lymphoma: a Clinicopathological immunophenotypic and molecular analysis of six patients. *Br J Dermatol* 2003;148:516-525.
 72. Massone C, Chott A, Metze D y col. Subcutaneous blastic natural killer (NK), NK/T-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.
 73. Perniciaro C, Zalla M, White J y col. Subcutaneous T-Cell lymphoma. Report of two additional cases and further observations. *Arch Dermatol* 1993;129:1171-1176.
 74. Burg G, Dummer R, Nilheim M y col. A subcutaneous delta positive T-Cell lymphoma that produces interferon gamma. *N Engl J Med* 1991; 325:178-181.
 75. Wang C, Su D y Kurtin P. Subcutaneous panniculitic T-Cell lymphoma. *Int J Dermatol* 1996;35 (1) :1-8.
 76. Salhany K, Macon N, Choi J y col. Subcutaneous panniculitis-like T-Cell lymphoma: clinicopathologic, immunophenotypic and genotypic analysis of alfa/beta and gamma/ delta subtypes. *Am J Surg Pathol* 1998;22:881-893.
 77. Lee SH y Cho KH. A Case of natal-type natural Killer / T-Cell lymphoma shownig folliculotropism. *J Dermatol* 2005;32 (8):682-685.
 78. Pol- Rodríguez MM, Fox LP, Sullis ML y col. Extranodal nasal- type natural killer T-Cell lymphoma in an adolescent from Bangladesh. *J Am Acad Dermatol* 2006;54 (5 Suppl):S192-S197.
 79. Kerl K, Prins C, Cerroni L y French E. Regression of extranodal natural Killer / T-Cell lymphoma, nasal type with denileukin diftitox (ontak) and be-xarotene (Targretin): report of a case. *Br J Dermatol* 2006;154 (5):988-991.
 80. Nomura E, Isoda K, Yamanaka K y col. Extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type that responded to De VIC combination chemotherapy. *J Dermatol* 2005;32 (3):204-209.
 81. Gallenaro VB, Danielo C, Consigli JE y col. Linfoma angiocéntrico T/NK nasal. *Dermatología Argentina* 2003; 9 (5):290-293.
 82. Nalkuman Y, Smoller BR, Zehnder JL, Dorfman RF y Wamke RA. Aggressive cutaneous NK and NK-like T-cell lymphomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:571-581.
 83. Beljaards RC, Meijer CJLM, Van der Putte SCJ y col. Primary cutaneous T-Cell lymphomas: clinicopathologic features and prognostic parameters of 35 cases other than mycosis fungoides and CD 30-positive large cell lymphoma. *J Pathol* 1994; 172:53-60.
 84. Bekkenk MW, Vermeer MH, Jansen PM y col. Peripheral T-Cell lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood* 2003;102:2213-2219.
 85. Bonzheim I, Geissinger E, Roth S, Zettl A, Marx A, Rosenwald A y col. Anaplastic large lymphomas lack the expression of T-cell receptor molecules of proximal T-Cell receptor signaling. *Blood* 2004;104 (10):3358-3360.
 86. Von den Driesch P y Coors EA. Localized cutaneous small to medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a report of 3 cases stable for years. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:531-535.
 87. Rijlaarsdam J, Van der Putte S, Berti E, Karl H, Rieger E, Toonstra J y col. Cutaneous immunocytomas: A Clinicopathologic study of 26 cases. *Histopathology* 1993;23:117.

88. Kasakov D, Kempf W, Michaelis S, Schmidt U, Cogliatti S y col. T Zone lymphoma with cutaneous involvement: a case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2002;146 (6):1096-1100.
89. May SA, Netto G, Domiati-Saad R y Kasper C. Cutaneous lymphoid hyperplasia and marginal zone B-cell lymphoma following vaccination. *J Am Dermatol* 2005;53:512-516.
90. De Leval L, Harris N Longtime J, Ferry J y col. Cutaneous B cell lymphomas of follicular and marginal zone types: use of BCL 6, BCL 10, BCL 2 and CD21 in differential diagnosis and classification. *Am J Surg Pathol* 2001;25:732-741.
91. Estrach T y Martí RM. Linfomas Cutáneos (II): linfomas T. Formación continuada en dermatología. Schering Argentina, SAIC. Buenos Aires. Argentina. 1990;2 (6):11-16.
92. Bogle MA, Riddle C, Triana EM, Jones D y Duvic M. Primary cutaneous B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:479-484.
93. Willemze R, Meijer CJ, Sentis HJ y col. Primary cutaneous large cell lymphomas of follicular center cell origin. *J Am Acad Dermatol* 1987;16: 518-526.
94. Kerl K, Prins C, Saurat JH y French LE. Intralesional and intravenous treatment of cutaneous B-cell lymphomas with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab: report and follow-up of eight cases. *Br J Dermatol* 2006;155 (6):1197-1200.
95. Vermeer MH, Geelen FAMJ, Van Haselen CW, y col. Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs: a distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. *Arch Dermatol* 1996;132:1304-1308.
96. Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J y col. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a european multicenter study. *J Clin Oncol* 2001;19:3602-3610.
97. Goodlad JR, Krajewski AS, Batstone PJ y col. Primary cutaneous large B-cell lymphoma: prognostic significance and clinicopathologic subtypes. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1538-1545.
98. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Janssen PM, Fleuren GJ, Meijer CJLM, Willemze R. Bcl-2, Bcl-6 and CD 10 expression in cutaneous B-cell lymphoma: further support for a follicle centre cell origin and differential diagnostic significance. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1183-1191.
99. Gallardo F y Pujol RM. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células B. *Actas Dermosifiliogr* 2004;95 (9):537-547.
100. Yanagihori H, Oyama N, Kawakami Y y col. A case of intravascular large B-cell lymphoma with multiple organ involvement. *J Dermatol* 2003;30 (12):910-914.
101. Fink-Puches R, Wolf IH, Zalaudek I y col. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphoma with rituximab. *J Am Acad Dermatol* 2005;52 (5):847-853.
102. Jaffe ES, Harris NL, Stein H y Vardiman JW (Eds). World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001.
103. Jacob MC, Chaperot C, Mossuz P y col. CD4+ CD56+ lineage negative malignancies: a new entity developed from malignant early plasmacytoid dendritic cells. *Haematologica*. 2003;88: 941-955. [Medline] [Order article via Infotrieve].
104. Petrella T, Comeau MR, Maynadié M y col. Agranular CD4+ CD56+ hematodermic neoplasm (blastic NK-cell lymphoma) originates from a population of CD 56+ precursor cells related to plasmacytoid monocytes. *Am J Surg Pathol* 2002;26:852-862. [CrossRef], [Medline], [Order article via Infotrieve].
105. Petrella T, Dalac S, Maynadié M y col. CD4+ CD56+ cutaneous neoplasms: a distinct hematological entity? *Am J Surg Pathol* 1999;23:137-146. [CrossRef], [Medline], [Order article via Infotrieve].
106. Di Giuseppe JA, Louie DC, Williams JE y col. Blastic natural killer cell leukemia/lymphoma: a clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1223-1230. [CrossRef], [Medline], [Order article via Infotrieve].
107. Massone C, Chott A, Metze D y col. Subcutaneous, blastic natural killer (NK), NK/T-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. [Medline], [Order article via Infotrieve].
108. Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJLM y Willemze R. 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. [Abstract/Free Full Text].
109. Herling M, Teittel MA, Shen RR, Medeiros LJ, Jones D. TCL1 expression in plasmacytoid dendritic cells (DC2s) and the related CD4+ CD56+ blastic tumors of skin. *Blood* 2003;101:5007-5009. [Abstract/Free Full Text].
110. Adams A, Zwicker J, Curiel C, Kadin M, Falchuk K, Drens R y Kupper T. Aggressive cutaneous T-cell lymphomas after INF γ Blockade. *Am J Acad Dermatol* 2004;51:660-662.
111. Ravat FE, Spittle MF y Russell-Jones R. Primary cutaneous T cell lymphoma occurring after organ transplantation. *Am J Acad Dermatol* 2006; 54 (4):669-675.
112. Chavez de Paz P, Kumakawa Z, Galarza C y col. Linfoma cutáneo primario de células B. *Dermatol Perú* [on line] ene./abr.2004;vol.14,nº 1. [citado 31 Enero 2007, p.53-55. Disponible en la World Wide Web: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sciarttext&pid=S1028717552004000100008&Ing=es&nrm=iso>. ISSN1028-7175
113. Sabroe RA, Child FJ, Woolford AJ, Spittle MF y Russell-Jones R. Rituximab in cutaneous B-cell lymphoma: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2000;143:157-161.
114. Nese M. Lymphoma. <http://www.dcmecina.edu.uy/informacion/index.php?Id=40&PrintPage=1-31/01/07>