

ACTUALIZACIÓN

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 I: Introducción, historia y micosis fungoide (MF). Publicado en el vol. 121 - Nº 1 del 2008

Parte II: Variantes de MF y resto de linfomas T

Parte III: Linfomas cutáneos B, conclusiones y referencias

• II Parte

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: Internacional Society for Cutaneous Lymphomas
LCBC: Linfoma de células B cutáneos
LCTC: Linfoma de células T cutáneos
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 multidrogas
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

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

Variantes y subtipos de MF

Han sido reportadas muchas variantes clínicas e histológicas.³ Según datos recientes existen más de 20 subtipos³⁸ clínicos e histológicos de MF, incluyendo las formas hiper e hipopigmentadas, pustulosas o granulomatosas. Éstas no se consideran entidades separadas de la MF, ya que por lo general su curso clínico, comportamiento y abordaje terapéutico son similares a la MF.¹ Sólo la reticulosis pagetoide, la MF folicular y la piel laxa y granulomatosa se consideran como entidades separadas.^{3,38-43}

MF folicular

Esta rara variante fue descripta en 1985 por Kim. Aunque su patogenia es desconocida, algunos autores la relacionan con la expresión de moléculas de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1)³⁹ o por factores quimiotácticos como la proteína -10 inducible por interferón. La sobre expresión de ICAM-1 podría estar mediada por citoquinas como el IFN alfa o el FNT alfa.⁴⁰

Se caracteriza por la presencia de un infiltrado "folículo-trópico" formado por linfocitos atípicos CD4+ que invaden la pared de los folículos pilosos produciendo en éstos cambios como dilatación, formación de quistes, pápulas foliculares (queratosis folicular-like)³⁸ comedones y tapones foliculares; además de hiperqueratosis palmoplantar, o placas eritematodescarnativas o de MF clásica.^{3,39} Estos infiltrados generalmente respetan la epidermis.³⁹

En algunos casos descriptos se demuestra la presencia de depósitos de grado variable de mucina, la cual causa degeneración mucinosa (mucinosis folicular).^{3,38} La alopecia mucinosa se asocia a la MF en el 10-60% de los casos.⁴⁰ Hay autores que hacen la diferencia, con respecto a este último, de dos cuadros diferentes, primero la MFF y segundo la mucinosis folicular asociada a MF en la cual se observa depósito de mucina en el folículo piloso, pero el infiltrado de linfocitos atípicos se halla en epidermis; y entre estos dos extremos existe un espectro de pacientes que presentan grado variable de depósito de mucina y de afectación epidérmica.^{3,38,39} Debido a la localización perifolicular del infiltrado hay autores que la consideran como un estadio tumoral de la MF clásica.^{38,39} La profundidad de la afección plantea un interrogante en cuanto a la evolución de la misma.³⁹

Ocurre preferentemente en adultos, siendo los hombres son más afectados que las mujeres, pero puede aparecer en niños y adolescentes, sobre todo la MF asociada a mucinosis folicular.^{3,25}

Clínica

Las lesiones se presentan como comedones, quistes, hiperqueratosis folicular, con o sin alopecia, placas con aspecto de "piel de naranja", grupo de lesiones papulosas, lesiones acneiformes, o comedoninas extensas o placas induradas, entre otras.³⁸

La localización más frecuente es cabeza y cuello.^{39,40} El compromiso de cuero cabelludo ocasiona alopecia no cicatrizal, generalmente occipital,⁴⁰ muslos u otras áreas ricas en folículos pilosos.

La afectación ganglionar es sumamente infre-

cuenta, pero cuando aparece suele coexistir con una afectación cutánea extensa.³⁹

Un síntoma importante es el prurito que se presenta de manera intensa³⁸ y puede representar un indicador de la progresión de la enfermedad.^{3,39} La infección bacteriana secundaria es frecuente.³

El diagnóstico diferencial se debe realizar con cloracné, foliculitis, pero principalmente con la papulosis linfomatoidea folicular en la cual las lesiones tienden a resolverse espontáneamente, y con la mucinosis folicular asociada a MF, que presenta depósito de mucina en el folículo piloso, pero con infiltrado localizado en dermis.^{39,40}

Laboratorio

Histopatología

Infiltrado dérmico, perivascular y perianexial primariamente. Luego infiltración del epitelio folicular por linfocitos cerebriformes que exhiben gran folículo tropismo,^{3,38,39} que respetan la epidermis. Estos linfocitos están dispuestos de manera aislada o en "nidos de Pautrier".⁴⁰ Los casos con infiltración de glándulas ecrinas asociados a alopecia fueron designados como MF siringotrópica.³

La presencia de mucina no es un hecho constante.³⁸

Inmunofenotipo

Los linfocitos presentan fenotipo CD3+, CD4+, CD8-, también es frecuente observar células blásticas CD30+.³

Pronóstico

Estudios recientes exhiben una sobrevida a los 5 años del 70-80%.^{3,39}

Terapéutica

El grupo de estadio de linfomas de la EORTC propone la radioterapia con baño de electrones acelerados linealmente^{3,38} para los casos de MFF con o sin mucina. Son raras las remisiones completas. Alternativamente puede combinarse PUVA con retinoides (bexarotene) esta combinación permite usar menos dosis de radiación UVA.^{3,34} También se puede combinar PUVA con interferón alfa, la cual tiene una efectividad del 70-90%.

Se han usado múltiples opciones como radioterapia local, corticoides tópicos, mostaza nitrogenada, etc. La poliquimioterapia se reserva para los pacientes con enfermedad extracutánea.³⁹

Reticulosis pagetoide (RP o enfermedad de Woringer-Kolopp)

Es una variante de la MF caracterizada por la presencia de parches o placas localizadas con infiltrado de linfocitos altamente epidermotropos neoplásicos en epidermis.

El término RP sólo debería ser utilizado para las formas localizadas tipo Woringer-Kolopp que se localiza en las extremidades, más frecuentemente en las piernas y tiene mejor pronóstico.^{3,41}

La forma diseminada es la denominada Ketron-

Goodman, la cual muestra lesiones diseminadas y peor pronóstico. Es menos común que la RP, y suele tomar cuello, tronco y extremidades.⁴¹

Clínica

Los pacientes presentan una lesión solitaria en estadio de placa o parche psoriasiforme o hiperqueratósica, rojiza o pardusca, que usualmente se localiza en extremidades, de progresión lenta.^{3,28}

Esta variante ha sido descrita también en niños y adolescentes;²⁴ particularmente en un promedio del 20% corresponde a niños menores de 15 años.²⁵ Las características clínicas, histopatológicas e inmunofenotípicas no difieren de las de los adultos.

Laboratorio

Histopatología

Hiperplasia epidérmica con infiltración de células pagetoides atípicas, las cuales se presentan con mediano o gran tamaño con núcleos cerebriformes y abundante citoplasma vacuolado. La dermis papilar muestra infiltrado mixto de linfocitos e histiocitos, pero no contiene células T neoplásicas.³

Se observa paraqueratosis, hiperplasia psoriasiforme, microabscesos locales y linfocitos atípicos altamente epidermotropos.²⁸

Inmunofenotipo

Pueden expresar fenotipos CD3+, CD4+, CD8- ó CD3+, CD4-, CD8+. Se expresa habitualmente con CD30+.³

Tratamiento

Se prefiere la radioterapia o excisión quirúrgica. En ciertos casos se puede realizar tratamiento tópico con mostaza nitrogenada o esteroides.

Piel laxa y granulomatosa

Es una rara variedad de LCCT en el cual se observa un infiltrado granulomatoso con clones de células T atípicas gigantes; con elastólisis en dermis y tejido celular subcutáneo que llevan al desarrollo de piel laxa.³

Se relaciona con la MF y en un tercio de los casos con linfoma de Hodgkin.

Se observa frecuentemente en adultos varones, pero también se ha reportado en niños.^{24,25} Camacho y col presentaron un paciente varón de 11 años de edad en 1997.

Clínica

Se presenta como pápulas o placas de color violáceo, las cuales van evolucionando a voluminosas masas de piel péndula, con superficie eritematosa y arrugada que se localiza con preferencia en las zonas de flexuras como axilas e ingles.^{24,28,44}

Generalmente asintomática.⁴²

Laboratorio

Histopatología

Se observan características granulomatosas no

específicas en un principio con un infiltrado linfohistiocitario; a medida que evoluciona el cuadro aparecen linfocitos T infiltrando dermis e hipodermis. Se observa atrofia y destrucción masiva de las fibras elásticas "fagoelastólisis".^{24,25,28,44} Puede acompañarse de compromiso de ganglios linfáticos y del bazo, los cuales se presentan infiltrados por los granulomas.⁴²

Inmunofenotipo

Expresan CD3+, CD4+, CD8-.³

Cambios genéticos

Existe reordenamiento genético de la célula T y proliferación clonal.²⁴

Terapéutica

La radioterapia puede ser efectiva, pero la experiencia es limitada.

La rápida recurrencia de la enfermedad sugiere que se realice la escisión quirúrgica.

MF con lesiones hipopigmentadas

Esta variedad de MF fue descrita por Ryan en 1973.

De curso indolente, suele comenzar en la infancia o adolescencia, como máculas, parches o placas²⁸ hipocrómicas de límites difusos, sin hiperpigmentación periférica⁴² como única manifestación; simulando en ocasiones un cuadro de vitiligo o pitiriasis alba. A la luz de Wood se observa que las lesiones no son acrómicas.⁴³ La afección se observa más manifiesta en individuos de piel oscura, aunque también ocurre en personas de piel clara, donde es menos evidente.

No existe etapa previa eritematosa ni inflamatoria de la lesión.

Afecta a ambos sexos por igual en etapas tempranas de la vida.

Clínica

Por su aspecto inespecífico se la confunde fácilmente con otras dermatosis frecuentes de la niñez y adolescencia, lo cual demora el diagnóstico, incluso hasta 20 años.^{42,43}

Suele haber prurito.

Puede presentarse asimismo con lesiones lenticulares milimétricas en tronco y/o miembros que pueden simular una pitiriasis versicolor, leucopatía punteada o un liquen escleroso y atrófico.

Laboratorio

Histopatología

Gran epidermotropismo. Características de la MF clásica.

Pronóstico

Bueno, pero las recaídas ocurren en un lapso de tres años aproximadamente.⁴³

Terapéutica

Excelente respuesta al PUVA y mecloretamina.

No responde correctamente a los corticoides tópicos ni a los retinoides orales.⁴³

Puede usarse carmustina tópica.⁴²

MF hiperpigmentada

Estos casos son raros y suelen desarrollar una hiperpigmentación central o progresivamente generalizada. Se pudo detectar gránulos de melanina en la dermis y ocasionalmente en las células de la MF.²⁸

MF unilesional

Es una rara variedad que se presenta con una lesión solitaria, clínica e histológicamente indistinguible de la MF clásica.

Tiene un curso benigno.

MF granulomatosa y unilesional

Es una rara variedad que se presenta con lesiones granulomatosas. Hay pocos casos publicados desde su descripción por Ackerman en 1970.⁴⁴

La mayoría de las MFG se han manifestado como pápulo-placas eritematosas. Se ha publicado sólo un caso con lesión única en mucosa oral.

Si bien tiene rápida afectación cutánea, la presencia de granulomas se considera reflejo de una buena respuesta inmunológica frente a los antígenos tumorales, lleva su evolución a la cronicidad exclusivamente cutánea e incluso con resolución espontánea.⁴⁴ Las lesiones pueden presentarse como poiquilodermia o zonas eritematovioláceas que imitan una sarcoidosis.⁴⁵

Se ha descrito una variedad de "MFG juvenil" que aparecería a edades tempranas, con clínica diversa, histología tipo sarcoidosis y evolución indolente por muchos años.⁴⁴

Un 4% de las MF pueden presentar granulomas en la histopatología. En los casos en que no hay datos claros de MF, la presencia de granulomas complica o retrasa el diagnóstico de MFG o incluso en un principio pueden ser diagnosticados como sarcoidosis.⁴⁴

La presencia de granulomas es infrecuente en los procesos linfoproliferativos, salvo en la enfermedad de Hodgkin, pero se han comunicado linfomas diversos, incluso linfoma B con epidermotropismo.

La mayoría de los granulomas de la MFG son linfocitocitarios con células gigantes multinucleadas (granuloma anular-like).^{28,44} Se ha descrito un caso de granuloma anular asociado a MFG agresiva.⁴⁵

Por esta característica de granulomas se ha relacionado a la MFG con el síndrome de piel laxa y granulomatosa. Son entidades que pueden superponerse.^{44,45}

En conclusión, hay que sospechar este cuadro ante la presencia de infiltrados granulomatosos que no reúnan criterios diagnósticos de otras dermatosis granulomatosas.

MF siringotrópica

Es una rara variante caracterizada por la prominente infiltración de las glándulas ecrinas y los conductos.

Clínicamente se manifiesta por localizaciones en áreas sin pelo hiperpigmentadas, o parches y placas rojizas que contienen pápulas rojizo-amarronadas.

Histológicamente se observa infiltrado linfocítico denso, rodeando a las glándulas y conductos ecrinos hipertróficos e hiperplásicos.²⁸

MF como eritema anular centrífugo

Se ha descrito un caso de MF simulando un eritema anular centrífugo variedad superficial, de bordes descamativos, en tronco, abdomen y piernas con remisión espontánea. Evoluciona generalmente con la aparición de máculas similares junto con placas eritemato-costrosas circinadas y múltiples en miembros inferiores. En oportunidades presenta lesiones tumorales necrosadas.⁴⁶

Histológicamente se observa población de linfocitos macrocarióticos cerebriformes con epidermotropismo y formaciones de microabscesos de Pautrier.

Inmunohistoquímica con CD3+, CD4+, CD30- y KI67+ en un 20%. Las lesiones pueden comprometer con el tiempo otras regiones del cuerpo, con aumento de proliferación KI67 y positividad del CD30.

A pesar de los tratamientos, no suelen haber respuesta clínica ni histopatológica y generalmente sobreviene el deceso del paciente.⁴⁶

MF acrómica

Variante poco frecuente. Se observa con mayor frecuencia en pacientes de piel oscura y niños.

La frecuencia real no puede constatar, pues está subdiagnosticada. La mayoría de los pacientes son diagnosticados por años como vitiligo, dermatitis atópica, pitiriasis liquenoide crónica, hipopigmentación posinflamatoria, lepra, tiña versicolor, pitiriasis alba y sarcoidosis, entre otros. El diagnóstico de MF acrómica se retrasa entre 2 y 12 años por su curso lento, progresivo e indolente.⁴⁷

Se presenta con grandes máculas hipopigmentadas en tronco y extremidades, asintomáticas o con moderado prurito. Pueden asociarse placas o tumores. Se observa sobre las placas un componente eritematoso más notorio en la piel blanca que en la oscura.

En cuanto a la **histopatología** es muy inespecífica en su comienzo. Más adelante se observa epidermotropismo, el cual es muy importante.

El **fenotipo** corresponde a CD8+ linfocitos supresores; contrariamente a la MF clásica; ésta podría ser una característica de MF hipopigmentada en niños y pacientes de piel oscura. Se cree que estos linfocitos causarían degeneración de los melanocitos alterarían la melanogénesis originando placas acrómicas en casos con inmunofenotipo CD8+. También pueden observarse subpoblaciones CD4+.

El estudio del reordenamiento genético no suele demostrar monoclonalidad.

El **tratamiento** prácticamente no difiere del de la MF clásica. La terapia con PUVA induce remisiones completas y rápidas. Se puede considerar de primera línea. Incluso sin tratamiento tienen un curso be-

nigno, similar al de la MF clásica en estadio Ia. Es decir, sin afectación sistémica, aunque se han descrito casos agresivos.

El vitiligo puede simular una MF; sobre todo cuando hay predominio de CD8+ epidermotropos y ausencia de melanocitos.⁴⁷ Es importante, ante lesiones hipopigmentadas en jóvenes refractarios al tratamiento, realizar el estudio histopatológico para el diagnóstico definitivo.

MF palmar y plantar (MFPP)

Es una rara enfermedad, descrita por Resnik en 1995.

Ocurre principalmente en personas de 16 a 68 años de edad aproximadamente, con una edad media de 55 años.

Se caracteriza por presentar hiperqueratosis en parches o placas en zonas palmar y plantar.

Clínicamente puede imitar otras dermatosis como psoriasis palmoplantar, dermatofitosis, sífilis secundaria, eccema crónico, liquen plano hiperqueratósico, dermatitis de contacto y verrugas.

Por estas similitudes puede ser difícil su diagnóstico clínicamente. Éste se confirma con el estudio histopatológico, el estudio de reordenamiento del gen clonal gamma (TCR) y la reacción de cadenas de polimerasa (PCR). Este último método tiene falsos positivos por su alta sensibilidad con dermatosis inflamatorias como pitiriasis rosada, dermatitis atópica y liquen plano.

El TCR gamma es altamente sensitivo y específico para el diagnóstico de MFPP. La detección de clonalidad en TCR se relaciona con un peor pronóstico y con recurrencias.

Las lesiones cutáneas se pueden extender al tronco y rostro, sin compromiso extracutáneo.

Con respecto al tratamiento, se nombra como posible al metotrexato sistémico, UVB, PUVA, mostaza nitrogenada tópica, bexarotene, terapia electrón beam, radioterapia, remoción quirúrgica y láser de dióxido de carbono.

El uso de radiación UVA 1 como terapia en esta forma clínica tiene su indicación.⁴⁸

MF con inmunofenotipo CD56 + (citotóxico)

Contrariamente a la inmunomarcación clásica de la MF para linfocitos T *helper*, este linfoma que representa un 5% de las MF marca fenotipo citotóxico T CD3+, CD4-, CD8+, CD56- con expresión asociada de gránulos de citoqueratina (antígeno TIA 1 y granzima B), lo cual se puede observar en las MF de inicio temprano en la niñez.⁴⁹

El CD56 tiene una isoforma de molécula de adhesión neural; pudiendo ser expresada por las células NK, las células citotóxicas T y leucemia mielo-monocítica.

El CD56 fue asociado a: 1) Linfoma extranodal NK de células T tipo nasal;³¹ 2) Linfoma T paniculitis; y 3) Linfoma de células NK.

No fue registrado en MF.

Clínicamente puede expresarse como placas poiquilodérmicas, lesiones hipopigmentadas, tumorales; o incluso en el caso del linfoma de células T NK tipo nasal, puede presentarse como pápulas o nódulos eritematosos con ulceración progresiva.

Generalmente no suele asociarse a compromiso sistémico. El estudio de TCR es policlonal generalmente en todos los casos; aun así el pronóstico es reservado.⁴⁹

Micosis fungoide. Variantes inusuales

1) Variantes clínicas

A) Distribución (sitio, extensión)

MF en mucosa oral
MF palmo-plantar
MF a lesión única
Reticulosis pagetoide (Woringer Kolopp)

B) Lesiones elementales predominantes

MF ampollar
MF pustulosa
MF verrugosa o hiperqueratósica
MF dishidrosiforme

2) Patrones clínicos

MF hipo y/o hiperpigmentada
MF ictiosiforme
MF invisible
MF purpúrica y pigmentada
MF pitiriasis liquenoide *like*
MF acantosis nigricans *like*
MF otras: Ofuji's, pápulo-eritrodérmica, psoriasiforme, pitiriasis rosada *like*, eritema anular *like*, etc.

3) Edad

MF en niños

4) Afección asociada

MF asociada a linfoma cutáneo CD30 +
MF asociada a papulosis linfomatoide
MF asociada a proliferaciones linfoides de células B

1.2 Síndrome de Sézary

Definición

El síndrome de Sézary (SS) es un linfoma cutáneo T agresivo. El diagnóstico se realiza por la tríada mencionada por la mayoría de los autores que consiste en eritrodermia, linfadenopatías y células de Sézary que si bien no son patognomónicas, colaboran con el diagnóstico.

La descripción del síndrome comienza con Hallopeau en 1892, Lededde 1894 y von Zumbusch en 1919. Fue en 1938 que Sézary y Bouvraïn identifican las características células atípicas encontradas en sangre y piel, de donde adquiere el nombre la afección. En 1959 Bureau, Barriere y Guénel manifiestan la participación de la médula ósea.

En nuestro país las primeras publicaciones fueron en 1958, de Pierini, Abulafia y Carvalho, en 1959 Mosto y en 1961 Mazzini y col.¹

Clínica

La afección, que prácticamente es exclusiva de la edad adulta, comienza con eritrodermia color rojo intenso (hombre rojo de Hallopeau) y edema generalizado con poliadenopatías. La eritrodermia crónica paulatinamente va adquiriendo escamas y un color acerado característico que puede ser localizado y/o generalizado. El prurito que presentan los pacientes llega a ser muy intenso que y no cede con las terapéuticas, por lo cual también se observan lesiones liquenificadas.^{50,51}

En el examen clínico se puede observar hepatomegalia en el 57% de los casos, alopecia en el 32%, onicodistrofia en el 32%, queratodermia palmo-plantar en el 29%. La facies, edematosa, llega a observarse con una característica leonina, con ectropión e inflamación ocular. Asimismo, la distrofia ungueal puede estar presente.

Dentro de la nueva clasificación (WHO) se lo considera como un cuadro totalmente separado de la micosis fungoide (MF), considerado una expresión leucémica de un linfoma cutáneo de células T eritrodémico (LCCT-E).

Debemos considerar dentro de los diagnósticos diferenciales la leucemia linfática crónica, la psoriasis eritrodérmica, la eritrodermia atópica, la fotodermatitis, reacciones adversas a fármacos y la pitiriasis rubra pilaris.

Laboratorio

Histología

Si bien es semejante al de la MF, el infiltrado dérmico en banda subepidérmica con epidermotropismo, en oportunidades poco manifiesto y con linfocitos atípicos, muestra menos eosinófilos o plasmocitos. Los microabscesos de Darier-Pautrier son más numerosos.

Se encuentran células anormales en sangre, piel y médula ósea que presentan un núcleo cerebriforme con marcadas indentaciones. Se identifica como un linfocito T y puede hallarse en otros procesos linfoproliferativos o no. Se identifican con la coloración de Wright-Giemsa y la citometría de flujo

muestra una relación CD4/CD8 mayor de 10/1, lo cual se observa en el 80% de los casos y se tiene en cuenta como criterio diagnóstico.

Inmunofenotipo

El patrón inmunofenotípico: CD4+, CD8-. En la mayoría de los casos están presentes reordenamientos del gen clonal receptor de célula T (RCT), tal como se observa en micosis fungoide (MF).

Los criterios hematológicos deben ser rigurosos. Dentro de los criterios de la ISCL, se mencionan más de 1000 células Sézary por mm³; relación CD4/CD8 >10 y expresión aberrante de marcadores pan T (CD2, CD3, CD4, CD5) por citometría de flujo; deficiente expresión de CD7 en células T o expansión de la subpoblación CD4+ CD7- >40%; linfocitosis con evidencias de células T clonales por el método de reacción en cadena de polimerasa (PCR) o *Southern blot* (SB).^{1,52,53}

Cuando las células de Sézary son grandes no hay dificultad en realizar el diagnóstico. Ésta se observa cuando son medianas o pequeñas, pues tienen morfología similar a linfocitos T activados de otros procesos reactivos benignos con condiciones que simulan un SS.

Pronóstico

Realmente es pobre. La supervivencia se encuentra entre los 2-4 años posteriores al diagnóstico.

Terapéutica

Los pacientes con estadios clínicos avanzados son más resistentes a la terapéutica que aquellos que presentan un estadio reciente. Introcaso y col. mencionan que en un reducido número de pacientes encontraron determinaciones de células CD4+ CD26-, lo cual les resultó de utilidad para monitorizar la progresión de la enfermedad y decidir la terapéutica adecuada, y sugieren realizar estudios prospectivos en mayor número de pacientes, con seguimientos prolongados para observar la validez a futuro de esta investigación.⁵³

El manejo terapéutico es difícil. El metotrexato a bajas dosis se utiliza con una respuesta del 50%.

La fotoforesis extracorpórea sola o en combinación con otras terapéuticas por ejemplo el IFN alfa, se menciona como efectivo.

Algunos autores mencionan la quimioterapia, pero no existen estudios randomizados. La PUVA terapia también se utiliza combinada con bajas dosis de clorambucil 2-4 mg/día y prednisona 10-20 mg/día o con metotrexato 5-25 mg/sem. En últimos estudios se mencionan efectos positivos con bexarotene y alemtuzumab (anti CD52).

1.3 Leucemia linfoma células T del adulto

Definición

Es una neoplasia de las células T asociada al virus HTLV1 (virus humano linfotrópico).

El HTLV1 es un retrovirus cuya seroprevalencia es de 0.025%. En el 2 al 4 % para algunos autores y

para otros en el 1 al 5% de los infectados pueden progresar a una leucemia/linfoma T del adulto posterior a una evolución aproximada de 20 años.⁵⁴

Por lo general las lesiones suelen ser múltiples, como manifestación de enfermedad sistémica. Puede observarse una forma indolente, de lenta progresión, con sólo lesiones cutáneas.

Se observa con mayor frecuencia en zonas donde es endémico el virus HTLV1, como Centro América, Sudamérica, África Central y Japón.

Clínica

Puede presentar dos formas clínicas:

1.- Aguda: con compromiso del estado general, linfadenopatía generalizada, afectación sistémica comprobada, visceromegalias. Pueden observarse lesiones papulosas con tendencia a la generalización, a veces agrupadas en placas y lesiones nodulares o tumorales similares a la MF.

Puede asociarse con hipercalcemia, el cual es un dato que determina un pronóstico ominoso. Algunos autores lo incluyen en el síndrome HOST para representar un cuadro que se caracteriza por presentar hipercalcemia, lesiones osteolíticas, esplenomegalia y linfoma T.

2.- Crónica: indolente, solamente lesiones cutáneas que semejan la micosis fungoide. No se observan células T circulantes.

Laboratorio

Histología

Se observa un infiltrado difuso de células T con núcleos polilobulados de mediano tamaño, marcado epidermotropismo, semejante a micosis fungoide.

En la forma crónica las lesiones muestran infiltrado en dermis con escasas células atípicas.

Inmunofenotipo

Inmunofenotipo: CD3+, CD4+, CD8-; con alta expresión CD25.

Cambios genéticos

Se manifiesta un reordenamiento de receptores T +.

Pronóstico

Con respecto al pronóstico hay una diferencia. Es así que la forma aguda no suele superar el año de supervivencia. En cambio la forma crónica presenta alta tasa de sobrevida a los 10 años.

Terapéutica

Quimioterapia en la forma aguda.

1.4 Enfermedades linfoproliferativas cutáneas primarias CD 30+

Definición

Es un grupo heterogéneo de enfermedades linfoproliferativas. Cerca del 30% de todos los linfomas T pertenecen a este grupo. Se considera la segunda afección más frecuente de los linfomas cutáneos T^{55,56,57,58}

Incluye 2 entidades:

1.4.1 Linfoma cutáneo primario de células anaplásicas grandes CD30+ (LCPCA)

1.4.2 Papulosis linfomatoidea (PL)

Ambas enfermedades presentan signos clínicos, histopatológicos e inmunofenotípicos distintivos. Asimismo, pueden observarse cuadros intermedios en los que resulte dificultosa su diferenciación. En dichas circunstancias se requiere un seguimiento cuidadoso.

Se observan casos *borderline* que no reúnen criterios diagnósticos de las afecciones mencionadas en los cuales la evaluación clínica dermatológica y laboratorial en su seguimiento continuo permitirá definir el diagnóstico final.

1.4.1 Linfoma cutáneo primario de células anaplásicas grandes CD30+ (LCPCA)

Definición

Es un bien reconocido linfoma no Hodgkin, T primario y representa entre el 2 al 8% de todos los linfomas. Se trata de un linfoma compuesto por células grandes, pleomórficas y anaplásicas con un fenotipo CD30+ en la mayoría de las células tumorales.

Se han descrito casos luego del uso de drogas bloqueadoras del interferón alfa (etarnecept) y asociados a tumores sólidos (cáncer de ovario y/o gástrico).^{58,59,60}

Se deben cumplir ciertos requisitos para el diagnóstico:

- No evidencia de localización extracutánea.
- No evidencia previa de pitiriasis liquenoide crónica, papulosis linfomatoidea y/o micosis fungoide.
- Predominio de más del 75% de células grandes CD30+.

Clínica

El linfoma T CD30+ de células anaplásicas se observa más frecuentemente en adultos hombres. En su mayoría las lesiones tienden a localizarse, ya sean nódulos, tumores o placas. En un 20% las lesiones pueden ser multifocales correspondiendo a la forma sistémica con compromiso nodal y extranodal. Acorde con el grado de compromiso pueden presentarse:⁶¹

A) Forma cutánea primaria: de mayor interés para el dermatólogo. Se observan nódulos solitarios, a veces pápulas que con frecuencia se ulceran. En ocasiones debuta con erupción ictiosiforme.

B) Forma extracutánea: se puede observar en el 10% de los casos y puede verse como:

- * Forma extracutánea clásica sistémica con compromiso nodal.
- * Forma extracutánea clásica sistémica con compromiso nodal y extranodal.

Las dos primeras formas presentan una relativa buena evolución y la última un pronóstico más severo y debe ser diferenciado del linfoma Hodgkin.

Laboratorio

Histología

Infiltrado de células anaplásicas, redondas u ovales, núcleo de forma irregular y nucleolo promi-

nente y abundante citoplasma, CD30+. El infiltrado no presenta el epidermotropismo característico de la MF. En ocasiones el infiltrado es pleomórfico no anaplásico. En la periferia de las lesiones pueden observarse linfocitos reactivos. En un 20% las células pueden ser pleomórficas o inmunoblásticas.

Cuando las lesiones tumorales presentan ulceración pueden presentar importante número de células inflamatorias y escasas células CD30+, si bien han sido reportado casos CD30-.^{57,59,60}

Inmunofenotipo

Las células T son principalmente CD30+, CD4+ y en ocasiones CD2+, CD5+ y CD3+; menos del 5% de las células marcan CD8+.

Es frecuente que expresen proteínas citotóxicas (granzima B, TIA1 y perforina).

Algunos expresan antígenos linfocitarios (C1a). No expresan antígenos de membrana (EMA).

Se han observado casos CD56+, lo cual no pareciera agravar el pronóstico.^{57,60}

Cambios genéticos

Existe una traslocación cromosómica del cromosoma 2;5 (extranodal) en las que se afecta la piel en un 70% (ALK o Alkoma o linfoma anaplásico kinas).

Se han observado casos que presentan rearrreglos de receptores T.^{57,58,59,60}

Pronóstico

La forma cutánea primaria y la forma extracutánea clásica sistémica con compromiso nodal presentan una relativa buena evolución. La forma extracutánea clásica sistémica con compromiso nodal y extranodal demuestra un pronóstico más severo y debe ser diferenciada del linfoma Hodgkin.

En general el pronóstico es favorable con un 90% de sobrevida a los 10 años.⁵⁷

Terapéutica

En los casos focales se utiliza radioterapia y/o exéresis de las lesiones sólidas.

En los multifocales, metotrexato a bajas dosis. En enfermedad rápidamente evolutiva, doxorubicina.⁵⁶⁻⁶¹

1.4.2 Papulosis linfomatoidea (PL)

Definición

Se caracteriza por la presencia de lesiones papulosas y nodulares, eruptivas, con tendencia a la autoinvolución y que histológicamente sugieren un linfoma T.⁶¹⁻⁶⁴

Clínica

Desde la descripción de Maculay, la PL es una enfermedad de curso benigno, recurrente caracterizada por la presencia de lesiones papulosas y/o nodulares, polimorfas en diferentes estadios de desarrollo, curso indolente, crónico de hasta 40 años de evolución que se ubica preferentemente en miembros inferiores. Rara vez afecta cara y cuero cabelludo. Puede presentar compromiso de mucosa yugal y

labial con lesiones nodulares y necróticas.

Presenta un fenómeno de autoinvolución que puede verse entre las 3 a 6 semanas de haber aparecido. Asimismo, puede asociarse, ser precedida o seguida por otra forma de linfoma T 61, 62, 63, 64.

Laboratorio

Histología

Presenta tres variantes histológicas, a saber:

A: Denso infiltrado inflamatorio con neutrófilos, eosinófilos, histiocitos, pequeños linfocitos, con células T semejantes a las células de Reed Stenberg.

B: Infiltrado en banda, perivascular, epidermotropo con predominio de células pequeñas y medianas, con núcleo cerebriforme que semejan a la micosis fungoide.

C: Similar al linfoma T CD30+ a células anaplásicas, con un infiltrado homogéneo linfocitario CD30+ y algunas células inflamatorias.⁶¹⁻⁶⁷

Inmunofenotipo

Su patrón inmunológico es el siguiente: CD2+, CD3+, CD4+/-, CD5o-, CD8+ y CD30+.

Las células con núcleo cerebriforme pueden no expresar el Ag CD30.

Se informaron casos en los que la población clonal observada en piel se reiteró en sangre periférica.

Cambios genéticos

Hay un reordenamiento clonal de receptores de células T en un 60% de las PL.

Pronóstico

Muy bueno con 100% de sobrevida a los 5 años. Algunos trabajos mencionan que en un 4% de los casos puede observarse una evolución a linfoma sistémico.

Terapéutica

Para eliminar las lesiones cutáneas suelen ser suficientes bajas dosis de metotrexato (5 a 20 mg/semana). También se han observado beneficios con PUVA asociado a diferentes quimioterapias tópicas.

Puede recaer una vez suspendido el tratamiento.

1.5 Linfoma T paniculítico – linfoma T símil paniculitis

Definición

Es un linfoma T citotóxico que se caracteriza por la presencia de células T de variado tamaño, pleomórficas, con algunos neutrófilos. Las lesiones predominan en piernas y pueden complicarse con síndrome hemofagocítico. No se asocia a virus de Epstein Barr.^{68,69}

Se la consideraba dentro de las paniculitis histiocíticas citofágicas.

Acorde con su expresión genética se los puede dividir en:

1. Fenotipo alfa/beta +: son restringidos a hipodermis, sin compromiso epidérmico ni dérmico. Su evolución presenta un curso indolente.

2. Fenotipo gamma/delta: los infiltrados van más allá de la hipodermis. El curso de la afección es muy agresivo y letal.

El Grupo EORTC-WHO en el consenso de 2005 considera la forma alfa/beta+ como la forma exclusivamente paniculítica y a la gamma/delta la incorpora en la forma gamma/delta NK.⁶⁸⁻⁷⁰

Clínica

Esta afección se observa en niños y adultos. Se presenta con nódulos únicos de 0,5 a 13 cm de diámetro, en ocasiones semejantes al eritema nudoso con múltiples lesiones, las cuales en general no se ulceran. La ubicación más frecuente es en miembros inferiores. No se acompaña de síntomas sistémicos.⁶⁸⁻⁷¹

Cuando se complica con síndrome hemofagocítico (40% de los casos) se asocia a un curso más agresivo. Este síndrome es más común en la forma gamma/delta. El síndrome hemofagocítico se caracteriza por la presencia de anemia, granulocitopenia, trombocitopenia y/o citopenia que pueden presentarse combinadas. Este síndrome es el resultante de la activación macrófaga por linfoquinas producidas por las células malignas y es debida a la fagocitosis de las células sanguíneas por macrófagos no neoplásicos en médula ósea, bazo, hígado y ganglios linfáticos.⁷⁰⁻⁷³

Por lo general no se disemina. La diseminación se presenta en la evolución crónica.

Para el diagnóstico diferencial debemos considerar: eritema nudoso, eritema indurado de Bazin, paniculitis enzimática, linfoma B con paniculitis citofágica y micosis fungoide en estadio tumoral dérmico.^{59,70-72}

Laboratorio

Histología

Se observa un infiltrado profundo de células T alrededor del lóbulo adiposo, pleomórficas, núcleo hiperromático y algunos macrófagos. Compromete septo y lóbulo, y en dermis profunda puede haber amplias zonas de necrosis. Un hallazgo característico es la cariorrexis, necrosis grasa y citofagocitosis. No es usualmente angioinvasivo ni angiodestructivo. A las células T malignas siempre le acompañan una población de células benignas.

Inmunofenotipo

Las células neoplásicas expresan CD45+, CD3+, CD4-, CD8+ con expresión de proteínas citotóxicas (perforinas, granzima, TIA1). Son constantemente CD3+. No expresan CD30 ni linaje B.

Los linfocitos citotóxicos tienen proteínas únicas dentro de sus gránulos azurófilos. Éstos incluyen:

- a.- Perforina: citolisina.
- b.- Granzimas A y B.
- c.- TIA - 1: marcador de linfocito T citotóxico, Antígeno 1 intracelular de linfocito T.

Cuando se demuestra TIA 1+ y perforina + indica que estos tumores derivan de linfocitos citotóxicos.⁷³⁻⁷⁶

Cambios genéticos

En el linfoma T paniculítico Alfa/Beta+; CD56- vemos expresión CD8+.

En aquellos con fenotipo gamma/delta+; CD56+ se observa en un 25% CD4+; CD8-. La coexpresión CD56 indica actividad de las NK.

Han sido detectados reordenamientos de receptores de células T en un 56% de lesiones cutáneas.

Pronóstico

Actualmente se considera que ante el diagnóstico de un linfoma paniculítico CD8+, alfa/beta+ CD56- un pronóstico de menor gravedad y sin tendencia a la diseminación fuera del tejido celular subcutáneo con una supervivencia a 5 años del 80%.

Los casos graves publicados con anterioridad se ha consensuado en llamar linfoma T gamma/ delta CD56+.⁷³⁻⁷⁶

Terapéutica

Se utiliza la doxorubicina y radioterapia. Algunos pacientes han sido controlados a largo plazo con ciclos de corticosteroides.

1.6 Linfoma de células T extranodal NK, tipo nasal

Definición

La neoplasia con células natural killer es poco frecuente, menos del 12% de los linfomas no-Hodgkin.

Los linfomas extranodal NK de células T, tipo nasal y el linfoma nasal NK de células T son neoplasias linfoproliferativas malignas poco comunes que expresan fenotipo de células T citotóxica o de células NK pequeñas, medianas o grandes.

Se asocian frecuentemente al virus de Epstein Barr (EBV), en un 80% para el linfoma nasal NK de células T, y en el 15 al 40% para los linfomas tipo nasal.^{3,77,78}

La piel es el segundo lugar más frecuente de compromiso, luego de afectar la cavidad nasal y nasofaringe. Asimismo, el compromiso cutáneo puede ser la primera o la segunda manifestación de la enfermedad.^{3,79}

Se presenta con mayor frecuencia en Asia, América Central y América del Sur; donde se lo denominó en el pasado como "granuloma letal de la línea media" o "granuloma gangrenoso".^{3,78,79}

Se ha postulado su predisposición a factores raciales o ambientales; y se lo relaciona con estados de inmunosupresión o post-transplantes. Tiene mayor incidencia en adultos, varones.⁷⁸

Clínica

Se presenta usualmente con lesiones de placas o tumores múltiples en tronco y extremidades que pueden estar cubiertas de pústulas en algunos casos o ulceradas en otros.^{3,77,79,80}

El linfoma nasal NK de células T compromete la cavidad nasal y los senos paranasales con la aparición de tumores destructivos que provocan síntomas

como obstrucción nasal, epistaxis o destrucción granulomatosa de la línea medifacial. Rápidamente se extiende a la piel, testículos, tracto gastrointestinal o nódulos linfáticos. La médula ósea puede estar afectada, aunque no es lo habitual.⁷⁸

El linfoma NK de células T, extranodal tipo nasal, aparece en piel, tejidos blandos, tracto gastrointestinal, testículos, vías respiratorias altas, riñón, bazo y más raramente en órbitas y resto del ojo.^{77,78} Puede manifestarse como nódulos cutáneos ulcerados o incluso en algunos casos con perforación intestinal.^{78,81,82}

El folículotropismo puede observarse en este tipo de linfoma.⁷⁷

Se acompaña de síntomas generales como fiebre, malestar general y pérdida de peso. En oportunidades se ve agravado por la presencia del síndrome hemofagocítico (fiebre, pancitopenia, hepatoesplenomegalia) que agrava el pronóstico.^{3,78} Se ha descrito recientemente una presentación con compromiso primario de nódulo linfático.

Su expresión en sangre periférica y la afectación de médula ósea se asocia a casos con gran agresividad.³²

Se lo ha relacionado además con la leucemia-linfoma de células NK agresivo, que también puede tener manifestaciones cutáneas, pero no se asocia al EBV.⁷⁷

En conclusión, el linfoma NK de células T extranodal tipo nasal y el linfoma nasal NK de células T son morfológica e inmunohistoquímicamente idénticos.⁷⁷

La frecuencia de asociación al EBV sugiere un probable rol patogénico. Este virus pertenece a la familia Herpes viridae y se relaciona con procesos linfoproliferativos benignos y malignos.^{3,77-81} El EBV ha sido detectado en las células tumorales por "hibridación *in situ*". Puede ser demostrado en las células neoplásicas en prácticamente todos los casos.⁷⁹

Se ha postulado que la célula de origen es probablemente una célula NK activada o más raramente un linfocito T citotóxico, aunque el linaje celular comprometido todavía no está aclarado.⁷⁸

Se detectan altos títulos de Ig G anti EBV 80.

Laboratorio

Histopatología

Las características histopatológicas suelen ser similares, independientemente del lugar afectado.

Se observa un infiltrado denso pleomórfico que puede estar asociado a necrosis y apoptosis celular, constituido por linfocitos que invaden la dermis y tejido celular subcutáneo. El epidermotropismo es poco frecuente.

Los vasos sanguíneos son afectados, hay destrucción de la pared venosa (crecimiento angiodestructivo/angiocéntrico) y cambios fibrinoides. También se puede observar necrosis colicuvativa en ausencia de invasión vascular.^{3,77-80}

Su espectro citológico es amplio; las células atípicas pueden ser pequeñas, medianas o grandes, anaplásicas, hipercromáticas, con un sólo tipo celular o varios.

Las células pueden tener núcleos irregulares, plegados con cromatina granular y gránulos electrodensos azurófilos. Además, se han descrito cariorrexis y mitosis. El citoplasma está en moderada cantidad y suele ser pálido.^{3,77,78}

En ciertos casos se han visto varios tipos de histiocitos, linfocitos pequeños, células plasmáticas y eosinófilos; imitando un proceso inflamatorio.

Ocasionalmente se ha observado infiltración de células tumorales en el tejido celular subcutáneo, simulando un cuadro de "paniculitis-like".³¹

Inmunofenotipo

Las células neoplásicas expresan positivamente, CD32, CD56, CD3 citoplasmático y negativo para el CD3 de superficie. También expresan CD43, CD45RO, HLA-DR, receptor de interleuquinas 2, Fas, ligando Fas, gránulos y proteínas citotóxicas asociadas como granzima B, TIA -1 y perforina; y ocasionalmente CD7 y CD30.

Los antígenos usualmente negativos son CD4, CD5, CD8, TCR beta, TCR delta, CD16, CD19 y CD57.⁷⁷⁻⁸⁰

En los raros casos de CD56-, la detección del EBV por "hibridación *in situ*" y la expresión de proteínas citotóxicas son útiles para hacer el diagnóstico.

La médula ósea revela expresión de CD16 y CD56 en sus células blastoides detectados por citometría de flujo.⁸⁰

La proteína -1 latente de membrana (LMP-1) es expresada inconstantemente.

Cambios genéticos

Las células NK tienen marcadores de superficie CD56 que son producidos por una glicoproteína P (P-gp) relacionada con el gen MDR-1. La expresión de esta glicoproteína representa resistencia a multidrogas (MDR).⁸⁰

Los estudios moleculares demuestran que no suele haber reordenamiento genético del receptor clonal de la célula T (beta, gamma o delta).^{77,78,80}

Se han reportado anomalías citogenéticas. La técnica de SKY (*spectral karyotype*) ayuda a detectar estas aberraciones cromosómicas asociadas a este linfoma, mejorando su clasificación y diagnóstico.⁷⁸

Pronóstico

El linfoma NK de células T tipo nasal es particularmente agresivo y maligno. Con una supervivencia media menor a 12 meses. El factor predictivo más importante que agrava el pronóstico es un compromiso extracutáneo en su presentación. Se ha descrito un caso de metástasis cerebral.⁷⁸⁻⁸⁰

La presencia de síndrome hemofagocítico se asocia a peor pronóstico.^{3,78}

En pacientes que presentaron solamente lesiones cutáneas, la supervivencia media fue de 27 meses, comparada con los 5 meses para los pacientes con compromiso extracutáneo.

Los casos reportados de CD30+ y CD56+ tienen mejor pronóstico.^{3,79}

Este linfoma es rápidamente progresivo, con frecuente diseminación a otros tejidos, hecho que agrava severamente el pronóstico. Debe ser considerado como diagnóstico diferencial de los linfomas cutáneos en pacientes pediátricos, sobre todo cuando la piel está afectada por la enfermedad.⁷⁸

Tratamiento

Los pacientes pueden ser tratados con irradiación o una combinación de quimioterapia: CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Se han reportado largas remisiones luego de un trasplante de *stem cells* de sangre periférica.

Los casos avanzados se han tratado con radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas. La radioterapia tiene una eficacia a los 5 años del 40%. Sin embargo, la recaída es frecuentemente observada en las regiones extra-irradiadas.

La sobrevida a los 5 años, luego de varias sesiones de quimioterapia, varía del 14 al 100%.

A los 5 años los casos tratados con quimioterapia seguida de radioterapia tuvieron una sobrevida del 4 al 58%. Contrariamente, en los casos tratados con radioterapia seguida por quimioterapia se ha observado una supervivencia a los 8 años del 80 al 87%.

Los pobres resultados en casos avanzados se deben aparentemente a la producción de P-gp (proteína resistente a multidrogas) por el linfoma.

La combinación de VIC (carboplatino, etopósido, ifosfamida, dexametasona) ha sido introducida para los casos de recaída por linfomas agresivos y quizás para los casos de metástasis cerebrales.

La vincristina y la doxorubicina son sensibles a MDR (resistencia a multidrogas). En cambio la ifosfamida y carboplatino son independientes a MDR.

Así, la radiación combinada con terapia de VIC es un efectivo tratamiento para este linfoma.

Reportes recientes mencionan la combinación de deneleuquina-diftitox con bexarotene oral. Este último aumenta la susceptibilidad de las células tumorales a la deneleuquina-diftitox por medio de *up-regulation* en la expresión del receptor de IL-2 en las células neoplásicas. Así, la combinación de ambas drogas puede aumentar la respuesta terapéutica.⁷⁹

Variante

Existe un raro tipo de LCCT asociado al EBV, CD8+ con células T citotóxicas. Es el llamado *hydroa vacciniforme like/hidroa varioliforme like*.

Afecta a niños y adultos jóvenes, sobre todo en Latinoamérica y Asia. Los pacientes presentan una erupción pápulo-vesicular con edema y áreas necróticas similar clínicamente al *hydroa vacciniforme*; sobre todo en rostro y extremidades superiores y otras áreas. Deja cicatrices en el dorso de manos, antebrazos y piernas. No se constata fotosensibilidad franca ya que hay lesiones en áreas fotoexpuestas y también en áreas no fotoexpuestas. Clínicamente presenta fiebre y alteraciones hepáticas.

En un 50% se ha constatado progresión a linfo-

ma T subcutáneo (NK o T) con síndrome hemofagocítico; a un linfoma cutáneo citotóxico CD8+ o a formas de linfomas no B no T blastoide. El pronóstico es pobre.³

1.7 Linfomas T cutáneos primarios periféricos inespecíficos

1.7.1 Linfoma T cutáneo primario epidermotrópico CD8+ citotóxico agresivo

Definición

Se define por tener proliferación epidermotrópica T CD8+ citotóxica y un comportamiento clínico agresivo.

Clínica

Presenta erupción papular diseminada o localizada, nódulos y tumores con ulceración central. Puede presentar "parches" o placas hiperqueratósicas. Puede diseminarse a pulmón, testículos, sistema nervioso central y mucosas.³

Laboratorio

Histopatología

Se observa epidermis atrófica, necrosis de los queratinocitos (ulceración) y espongirosis variable. El epidermotropismo se evidencia ya sea como una distribución de linfocitos lineal o como un patrón pagetoide a través de la epidermis. Frecuentemente hay invasión y destrucción de los anexos.

Inmunofenotipo

Presenta: beta F1+, CD3+, CD8+, granzima B+, perforina +, TIA1+, CD45RA+, CD45RO-, CD2-, CD4-, CD5- y CD7-/+.^{3,82-84}

Cambios genéticos

Reordenamiento clonal del gen que codifica para el receptor de células T. No hay anomalías genéticas específicas.

Pronóstico

Curso clínico agresivo con una sobrevida media de 32 meses.

Tratamiento

Quimioterapia con doxorubicina.

1.7.2 Linfoma cutáneo de células T gamma/delta

Definición

Linfoma conformado por una proliferación clonal de células T gamma/delta activadas, maduras, citotóxicas. Aún no está claro si los linfomas cutáneos y mucosos de células T gamma/delta son variantes de la misma enfermedad.

Clínica

Presenta placas úlcero-necróticas, nódulos o tumores diseminados principalmente en las extremidades. Compromiso frecuente de la mucosa e infrecuente de los ganglios linfáticos, bazo y médula ósea.^{85,86}

Laboratorio

Histopatología

Puede presentar patrón epidermotrópico, dérmico o subcutáneo. Puede darse la situación de encontrar distintos patrones en diferentes biopsias del mismo paciente.

Inmunofenotipo

Se comprueba beta F1-, CD3+, CD2+, CD5-, CD7-/+, CD56+.^{83,86}

Cambios genéticos

Reordenamiento clonal del gen que codifica para receptor de células T.

Pronóstico

Curso clínico agresivo resistente a quimioterapia y radioterapia. La sobrevida se estima en un promedio de 15 meses, posterior al diagnóstico.

Tratamiento

Quimioterapia con escasos resultados.

1.7.3 Linfoma de células T cutáneo primario CD4+ de células pequeñas y medianas

Definición

Linfoma cutáneo de células T con predominancia de células pequeñas y medianas CD4+.

Clínica

Se presenta en forma de placa o tumor solitario en cara, cuello o tronco superior.

Laboratorio

Histología

Infiltrados difusos, densos o nodulares en la dermis con tendencia a infiltrar la región subcutánea. Epidermotropismo focal. Además de células pequeñas y medianas puede haber células grandes.

Inmunofenotipo

Expresa: CD3+, CD4+, CD8- y CD30- 86.

Cambios genéticos

Reordenamiento clonal del gen que codifica para receptor de células T.

Pronóstico

Se observa una sobrevida a los 5 años del 60 al 80% de los pacientes diagnosticados.

Tratamiento

Dentro de las terapéuticas podemos mencionar cirugía, radioterapia o monoterapia con ciclofosfámid.

Continúa en el próximo número.

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. Weinstok 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, Apisarnthanasax 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, Bordinon 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, Isenhardt 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 Woringer (1903-1964) and Woringer-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 predisponentes 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 Guilhaud 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 Uraga E. Terapia ultravioleta en estadios tempranos de micosis fungoide. ¿UVB banda angosta o PUVA? *Acta 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 psoralen 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 crónica. *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. Anaplastic 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, Fagnoli 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. Luzzi 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: clinico-pathologic, 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):5192-5197.
79. Kerl K, Prins C, Cerroni L y French E. Regresion 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. Belijaards RC, Meijer CJLM, Van der Putte SCJ y col. Primary cutaneous T-Cell limphomas: clinicopathologic features and prognostic parameters of 35 cases other than mycosis fungoides and CD 30-positive large cell limphoma. *J Pathol* 1994; 172:53-60.
84. Bekkenk MW, Vermeer MH, Jansen PM y col. Periphera T-Cell lymphomas unspeciefed 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, Zettle 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 cutaneus large B-cell lymphomas of the legs: a distinct type of cutaneus 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 INFX Blockate. *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/scielophp?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.dcmedicina.edu.uy/informacion/index.php?Id=40&PrintPage=1-31/01/07>