

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. Publicado en el Vol. 121 - Nº 2 del 2008

Parte III: Linfomas cutáneos B, conclusiones y referencias

• III 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

2. Linfomas A células B

2.1 Linfoma B de la zona marginal (LCBZM)

Definición

Es un linfoma de comportamiento indolente, compuesto por células B y células de la zona marginal. Son linfocitos de pequeño a mediano tamaño con morfología diversa, algunas células son pequeñas con el núcleo hendido y otras son plasmocitos. Probablemente represente la forma más frecuente de linfoma B cutáneo primario.⁸⁷⁻⁹⁰

Dentro de este grupo se incluyen a los inmunocitomas, la hiperplasia linfoide folicular y los raros casos de plasmocitoma sin mieloma.

Es un linfoma extranodal que comúnmente compromete sitios mucosos (estómago, glándulas salivales, tiroides, etc), por lo que se lo denomina con el acrónimo MALT o MALToma (mucoso) o en otros sitios extraganglionares cutáneos SALT o Saltoma (piel).⁸⁹

Clínica

Afecta a pacientes de edad media, sin predisposición por sexo. Pueden verse pápulas o placas rojas, amarronadas o violáceas, o bien nódulos. Por lo general no desarrollan diseminación extracutánea. Localizan con preferencia en tronco y en extremidades superiores. Pueden verse también en cara. En ocasiones son lesiones tumorales múltiples.

Se han reportado casos asociados a la infección por *Borrelia burgdorferi*.

Laboratorio

Histología

Se observa un infiltrado neoplásico, linfoide, compuesto por linfocitos pequeños, plasmocitos, siguiendo un patrón de infiltración nodular o difuso. Largos cordones de células atípicas corren hasta el tejido celular. La proliferación de las células malignas se ve preferentemente en la zona marginal. Por lo general la epidermis se encuentra respetada, así como también el epitelio glandular o linfoepitelial. Este hallazgo se observa sólo en los casos de (LCBZM) extraganglionar. Los plasmocitos presentan inclusiones intracitoplasmáticas, características de estirpe B, visibles con PAS que se denominan cuerpos de Dutcher.

Inmunofenotipo

Si bien no hay marcadores característicos, expresan CD20+, CD22+, CD43+/-, CD70a+ y bcl 2+. Asimismo, podemos mencionar CD5-, CD10- y bcl 6 -.

Cambios genéticos

Genes de cadenas de inmunoglobulinas pesadas (IgH) tienen reordenamiento clonal. Se sugiere que la presencia de t (14;18)(q32;q21) compromete la IgH sobre el Cr 14 y 18. Se han visto otras traslocaciones en MALT de estómago.

Pronóstico

Evoluciona favorablemente, en el 95%-100% de los casos, se observa sobrevida a los 5 años, aunque

pueden verse recurrencias frecuentes.

Tratamiento

Las lesiones solitarias pueden resolverse con exéresis o radioterapia tangencial. Cuando se asocian a la *Borrelia burgdorferi* se deben tratar con antibióticos sistémicos, en especial con penicilina.

Cuando existen lesiones multifocales se menciona el uso de clorambucil o alfa interferón intralesional o en forma subcutánea.

Se han observado buenos resultados con el rituximab intralesional (anti CD20).

2.2 Linfoma primario cutáneo de células B centro foliculares (PCFCL)

Definición

El linfoma cutáneo primario de células centro foliculares se define como una patología neoplásica maligna con células foliculares centrales combinadas con centrocitos (células pequeñas y grandes foliculares centrales) y centroblastos (grandes células centrales con nucleolos prominentes), con un patrón folicular, o folicular y difuso o difuso profundo. Es importante en el estudio de los pacientes descartar la infección por *Borrelia burgdorferi*.⁹¹⁻⁹⁴

Clínica

Las lesiones pueden presentarse en forma única o múltiple, como placas induradas y pápulas eritemato-edematosas, que preceden por meses e inclusive años a la aparición de las lesiones nodulares y/o tumorales rojo violáceas. La afección permanece en la piel: si bien las lesiones aumentan gradualmente de tamaño y de profundidad, raramente se observa diseminación a otros órganos. Se ubica preferentemente en cabeza, en especial cuero cabelludo y tronco, en muy esporádicos casos puede afectar las piernas.⁹²⁻⁹⁴

Este linfoma es más frecuente en hombres.

Laboratorio

Histopatología

El patrón histológico es distinto en las lesiones tempranas que en las de larga data. En las lesiones pequeñas y de poca evolución se encuentran centrocitos, escasos centroblastos y algunas células reactivas B. En las lesiones más grandes y de mayor evolución se encuentran grandes células neoplásicas B, un infiltrado dérmico difuso; puede haber numerosos macrófagos y también estar presentes eosinófilos, neutrófilos y células plasmáticas. Los patrones anormales están compuestos por células centro foliculares malignas bcl 6+ y células dendríticas CD21+ o CD35+.

Inmunofenotipo

En el inmunofenotipo se encuentra en las células neoplásicas B expresión CD19, CD20, CD22 y CD79a.⁶ Pueden mostrar monotipo de inmunoglobulinas de superficie (sIgs), (PCFCLs) pero este tipo

expresa siempre bcl-6. Debemos destacar que CD10 es una expresión observada particularmente en las lesiones profundas, asimismo CD5 y CD43 son negativos. Con respecto a las lesiones secundarias y nodales, así como PCFCLs, no expresan la proteína bcl 2, y si se expresa, ésta es baja.

Cambios genéticos

Puede ser demostrado un reordenamiento clonal del gen de la inmunoglobulina. Se ha revelado una alta cantidad de mutaciones en curso, puede ser relevante un proceso de conducción antigénico.

Pronóstico

El PCFCLs tiene un excelente pronóstico con una supervivencia a cinco años o más, del 95%. Recientes estudios manifiestan que aquellos con una positividad importante bcl-2 en PCFCLs con células grandes de patrón difuso se asocian a un pronóstico menos favorable.

Terapéutica

La radioterapia es utilizada en las lesiones únicas o en aquellos pacientes que presentan múltiples lesiones no muy extendidas y en las cuales es el tratamiento de elección. La quimioterapia está indicada en los casos con múltiples lesiones o en aquellos que presentan lesiones extracutáneas.

En recientes estudios se menciona la administración sistémica por vía intravenosa o local en forma intralesional de anticuerpo anti-CD20 (rituximab). Se ha observado que con la terapéutica intralesional se necesita una menor dosis que para la vía intravenosa, con buenos resultados y menores efectos adversos.⁹⁴

Las recidivas son frecuentes en las zonas de piel primitivamente afectada.

2.3 Linfoma primario cutáneo de células B grandes de las piernas

Definición

Es un linfoma primario cutáneo de células B, que característicamente presenta lesiones de piel en las piernas. Infrecuentemente puede dar lesiones en sitios diferentes.

Clínica

En general afecta a pacientes de 70-80 años, de sexo femenino.⁹⁵⁻⁹⁸ Comienza con lesiones tumorales de crecimiento rápido en una o ambas piernas. A menudo presenta diseminación hacia localizaciones extracutáneas. Las lesiones pueden ser solitarias o múltiples.

Laboratorio

Histología

Se caracteriza por infiltrados difusos que a menudo se extienden al tejido subcutáneo, observándose una población monomorfa en sábana de centro-

blastos e inmunoblastos.^{95,96} Frecuentemente se encuentran figuras mitóticas. En cambio, es poco habitual observar células B pequeñas T reactivas, que de encontrarse, se observan restringidas a las áreas perivasculares.

Inmunofenotipo

Las células B expresan inmunoglobulinas y antígenos CD20 y CD79a. Además, hay una marcada expresión de bcl-2, aun cuando las lesiones no estén en las piernas.⁹⁷ Otros antígenos encontrados son el bcl-6 y la proteína MUM-1/IRF4. En cambio el CD10 está generalmente ausente.⁹⁸

Cambios genéticos

Los hallazgos genéticos son la expresión del gen bcl-2 que resulta en la producción de dicho antígeno.³ Se observan inactivaciones de los genes supresores tumorales p15 y p16 por hipermetilación del promotor en el 11% y el 44% respectivamente de los linfomas. Los desbalances cromosómicos más comunes (85%) son la ganancia de los 18q y 7p en detrimento de los 6q.

Pronóstico

La supervivencia a los 5 años es de 55%. La presencia de lesiones múltiples es un factor de mal pronóstico. Algunos autores señalan en contraposición que la presencia de una única lesión da una supervivencia a los 5 años del 100%.² Si las lesiones múltiples se dan en una sola pierna, la supervivencia a los 5 años es de 45%, y si hay lesiones en ambos miembros inferiores, disminuye a un 36%.

Terapéutica

Quimioterapia basada en la antraciclina. En lesiones únicas y pequeñas puede intentarse la radioterapia. Se encuentra en evaluación a largo plazo el beneficio del uso del rituximab (anticuerpo anti-CD20).

2.4 Otros linfomas difusos de células B (PCLBCL)

Definición

Son linfomas poco frecuentes que comprometen la piel.

Incluyen variantes de linfomas difusos de células grandes como los subtipos anaplásico y el linfoma cutáneo primario de células B grandes rico en histiocitos / células T.

Dos entidades nuevas (plasmocitoma cutáneo y el linfoma intravascular de células B grandes) están incluidas en la categoría provisional.^{99,100} Suelen ser la manifestación cutánea de un linfoma sistémico.

En algunos casos se han relacionado con cierta estimulación antigénica persistente por ciertos virus como el *Herpes virus Humano tipo 8* (VHH-8); virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); virus de la hepatitis C (VHC) o ciertas bacterias como *Borrelia burgdorferi* o incluso, en el marco de enfermedades autoinmunes.⁹⁹

2.4.1 Plasmocitoma cutáneo

Definición

El plasmocitoma cutáneo extramedular se caracteriza por una proliferación neoplásica de células plasmáticas que no se correlaciona en el momento de su detección con un mieloma subyacente.⁹⁹

Son vistos casi exclusivamente en el curso de infecciones de VIH o inmunodeficiencias.

Clínica

Se manifiestan en algunos de los casos sólo en piel. Las lesiones consisten en pápulas, nódulos o placas de color violáceo que pueden ser solitarias o múltiples, de localización variable. La diseminación extracutánea es excepcional.⁹⁹

El diagnóstico diferencial se realiza con los LCBZM con diferenciación plasmática y con otros procesos linfoides reactivos (pseudolinfomas).

Laboratorio

Histopatología

Se observa infiltración de la dermis de tipo difuso compuesta por células plasmáticas maduras y ocasionalmente, multinucleadas o con macronucleos eosinofílicos prominentes.⁹⁹

Inmunofenotipo

Expresa CD79a+, CD38+, CD138+, CD43+, CD19-, CD20-, CD22-, LCA. Además, presenta expresión monotípica de las cadenas ligeras de la inmunoglobulina.

Pronóstico

Sigue una evolución indolente, y es excepcional la diseminación extracutánea. La sobrevida a los 5 años suele ser del 90%, aunque se han reportado casos de evolución hacia un mieloma

2.4.2 Linfoma cutáneo primario de células B grandes, rico en histiocitos y células T

Definición

Se ha observado en raros casos la presencia de células B grandes esparcidas, rodeando numerosos linfocitos T reactivos.

Estas dos entidades descriptas muestran una clínica similar al grupo PCFCL y LCBZM, con lesiones en cabeza, tronco o extremidades.

Con respecto al pronóstico, es excelente.³

2.4.3 Intravascular de células grandes

Definición

Son linfomas extraganglionares que tienen un comportamiento agresivo, gran organotropismo, y en el momento del diagnóstico suelen presentar compromiso extracutáneo.^{99,100}

Se caracterizan por la acumulación de células B grandes en el interior de vasos sanguíneos (vénulas, arteriolas y capilares) de la piel (dermis y tejido ce-

lular subcutáneo), sistema nervioso central, pulmones, médula ósea, riñones y glándulas suprarrenales. Provocan oclusión y dilatación vascular, alterando así el flujo sanguíneo, lo cual origina trombo- sis e infartos isquémicos del órgano afectado.

Se ha observado la migración de células neoplásicas al sitio extravascular, con la aparición de escasos tumores, alrededor de los vasos sanguíneos.

La afectación extracutánea agrava el pronóstico.^{99,100}

Clínica

Se presentan como parches, nódulos o placas violáceas o incluso, como lesiones telangiectásicas en parte inferior de piernas y en el tronco. En ocasiones pueden simular una paniculitis, con hemorragia, ulceración, necrosis, edema progresivo y dolor de la zona comprometida. No se observan adenopatías, ni visceromegalias.⁹⁹

El compromiso cutáneo se presenta con una incidencia del 30%.⁹⁹ Ha sido reportada la colonización de hemangiomas pequeños rojo (*cherry*) cutáneos por células B neoplásicas.

Las anomalías neurológicas asociadas al compromiso del sistema nervioso central (SNC) son las manifestaciones clínicas más comunes (más del 60%). Se destacan de manera inespecífica la demencia, alteraciones visuales y/o del habla acompañadas por síntomas sistémicos B y otra signo-sintomatología multiorgánica.^{99,100} El compromiso del SNC ocurre generalmente en estadios clínicos avanzados y evidencia una mala evolución.

La fiebre de origen desconocido también es otra forma común de presentación.

Su etiología se desconoce, se han descrito dos entidades de la enfermedad. Una de ellas es la variedad asiática que compromete médula ósea, riñones y en ocasiones presenta un síndrome hemofagocítico. Existe una distribución intravascular y sinusoidal de células B positivas para CD5.

La otra variedad es la de Europa del Este, muestra un compromiso ectodérmico que incluye daño neuronal y lesiones cutáneas.¹⁰⁰

Laboratorio

Es posible que los niveles serológicos de LDH (láctico deshidrogenasa) sean un marcador sensible para la progresión del tumor, sobre todo cuando hay compromiso pulmonar.

Histología

Inmunofenotipo

Inmunofenotipo B, con expresión de inmunoglobulina de superficie. Excepcionalmente se han descrito casos con fenotipo de células T.⁹⁹

Algunas investigaciones han demostrado que la unión de las células linfoides al endotelio local es mediada por receptores de superficie y otros ligandos como (LFA-1, L-selectin, o CD 44).¹⁰⁰

Pronóstico

Supervivencia inferior al 50% a los 5 años. Los

pacientes que presentan sólo compromiso cutáneo tienen mejor pronóstico de sobrevida.

El compromiso pulmonar se correlaciona con mayor mortalidad. Es una afección fatal con recaídas frecuentes que necesita tratamiento precoz agresivo.¹⁰⁰

Tratamiento

Mientras la enfermedad esté confinada a la piel, las terapéuticas conservadoras locales son las elegidas; como la radioterapia,^{37,99}; tratamiento habitual para la mayoría de los LCCB de bajo grado.^{37, 99,100}

Otras modalidades de tratamiento incluyen escisión quirúrgica, corticoides sistémicos, IFN alfa 2a y antibióticos sistémicos como los llamados *Watchful Waiting* propuestos para casos de comportamiento indolente.¹⁰¹

Recientemente se ha empleado de forma local o sistémica el rituximab.

En los casos de enfermedad cutánea extensa o afectación extracutánea se utiliza tratamiento agresivo como poliquimioterapia. También se menciona como tratamiento temprano agresivo el trasplante autólogo de *stem cell* de sangre periférica, el cual puede incrementar la sobrevida.¹⁰⁰

La decisión de cuál tratamiento debe utilizarse depende de muchos factores, como ser: la clasificación histológica, extensión y localización de la infiltración, estado del paciente, su edad alcance de un determinado tratamiento u otro.¹⁰¹

3. Precursor hematológico

3.1 Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (Linfoma de células NK Blásticas)

Definición

En la clasificación WHO el linfoma de células blásticas NK era incluido como una neoplasia clínicamente agresiva con una gran incidencia de compromiso cutáneo y riesgo de diseminación leucemioide. Inicialmente, por su apariencia celular y su expresión CD56 se pensó en que provenía de un precursor NK.¹⁰² Estudios más recientes sugieren en cambio que provendría de un precursor de células dendríticas plasmocitoides.^{103,104} Por ello se han sugerido los términos "CD4+/CD56+ neoplasia hematodérmica"⁹⁷ y "leucemia/linfoma temprana de células dendríticas plasmocitoides".¹⁰³

Clínica

Generalmente se presenta en la piel con nódulos múltiples o solitarios o tumores con o sin compromiso extracutáneo.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ Alrededor de la mitad de los pacientes tiene compromiso ganglionar o de la médula ósea al momento de la presentación de la entidad.^{95,103} La mayoría de los pacientes que presentan solamente lesiones a nivel de piel, rápidamente desarrollan compromiso de médula ósea, sangre periférica, ganglios linfáticos y sitios extraganglionares.^{103,108} Esta entidad debe ser diferenciada de la leucemia mielomonocítica cutis.

Laboratorio

Histopatología

Se observan infiltrados no epidermotrópicos de células de mediano tamaño con fina dispersión de la cromatina y nucleolo ausente que semejan linfoblastos o mieloblastos.^{102,104,106} Se observan figuras mitóticas. No se observan células inflamatorias ni necrosis o angioinvasión.

Inmunofenotipo

Las células tumorales usualmente expresan fenotipo CD4+; CD56+; CD8-; CD7+/-; CD2-/+; CD45RA+; pero no expresan CD3 superficial o citoplasmático.^{102,103} Dado que las neoplasias linfoblásticas y mieloblásticas pueden ser también positivas para CD56, la búsqueda de CD3 y mieloperoxidasa debe realizarse siempre para excluir estas entidades.¹⁰² El hecho de que las células expresen CD123 y TCL1 apoyan la relación de esta entidad con las células dendríticas plasmocitoides.^{103,104,108,109}

Cambios genéticos

Los genes que codifican el receptor de células T se encuentran configurados como línea germinal. Las células tumorales son negativas para EBV.

Pronóstico

Se trata de una enfermedad agresiva con pronóstico pobre (supervivencia promedio de 14 meses).^{104,106,108} No se observa diferencia significativa entre aquellos pacientes que presentan la enfermedad circunscrita a piel o con afectación extracutánea.¹⁰⁸

Terapéutica

La quimioterapia sistémica lleva a la remisión completa, pero rápidamente deja de responder a la misma.

Conclusiones

Los linfomas cutáneos primarios son neoplasias que tienen como principal característica que en el momento del diagnóstico sólo la piel está afectada y no demuestran manifestación extracutánea en un lapso de seis meses posteriores. Si bien tienen una histología similar a los linfomas sistémicos, la clínica y el pronóstico presentan disimilitudes importantes.

Desde su inicio múltiples clasificaciones se han ensayado para llevar a una comprensión y a un manejo adecuado de esta patología. Todas ellas fueron válidas y cambiaron en el tiempo. Durante el Consenso de expertos realizado en Francia en septiembre 2003 y en enero de 2004 en Suiza, representantes de la EORTC (clasificaba los linfomas en base al valor pronóstico indolentes y agresivos) y de la WHO (se basaba en aspectos morfológicos) debatieron intensamente con respecto a la clasificación de los linfomas. Del amplio intercambio de ideas surgió la clasificación actual que reúne con claridad y correlación aspectos clínicos, inmunofenotípicos, citogenéticos y genético-moleculares que colaboran con el

buen estudio y diagnóstico de la afección.^{3,7,27,50,51,110-112}

Se acepta como grupos a los linfomas cutáneos de células T y a los linfomas cutáneos de células B.

Los linfomas de células T cutáneos (LCTC) son los más frecuentes; en este grupo se ubican la micosis fungoide y el síndrome de Sézary, que representan un alto porcentaje de los pacientes con linfomas de células T.

La MF comienza cuando se cumplen los criterios usados para su diagnóstico, los cuales son: clínicamente, la progresión de placas a tumores; histológica y citomorfológicamente, atipia celular en el contexto de diferentes patrones histológicos; fenotípicamente, pérdida de la diferenciación de marcadores o aumento de marcadores tumorales y genotípicamente, proliferación clonal.

El SS es una afección que se presenta en todo el tegumento con un color rojo púrpura característico y edema que en oportunidades se presenta generalizado, con una facies típica edematosa y con ectropion, importante prurito y afectación del estado general.

Otros linfomas dentro de este grupo son leucemia-linfoma a células T del adulto; desórdenes linfoproliferativos CD30+ (linfoma anaplásico primario a grandes células, papulosis linfomatoide); linfoma subcutáneo *paniculitis like*; linfoma extranodal NK/T tipo nasal y linfomas periféricos específicos (provisional CD8+, provisional gamma-delta, provisional CD4+).

El pronóstico en estos linfomas de células T es más severo y de difícil manejo terapéutico.

Los linfomas de células B cutáneos (LCBC) representan alrededor del 25% de los linfomas cutáneos. Las lesiones se presentan con mayor frecuencia en cabeza y cuello, no tienden a generalizarse y el componente ganglionar es más frecuente que en los linfomas de células T.

Existen estudios que demuestran que la *Borrelia burgdorferi* estaría implicada en la patogénesis de los LCBC como un agente que conduciría a hiperplasia linfoide reactiva en piel, por lo cual en lugares endémicos se aconseja el tratamiento antibiótico.

Dentro de los subtipos derivados de estos linfomas, los de las células centrofoliculares representan alrededor del 45% de los LCBC; el resto del porcentaje se reparte entre: el linfoma cutáneo primario de la zona marginal; el linfoma difuso de las piernas; otros de células B grandes (intravascular) y el linfoma precursor hematológico.

La mayoría de estos linfomas de células B tienen buen pronóstico y el manejo terapéutico es mejor.

El primer paso para el diagnóstico de un linfoma es el estudio clínico: piel y adenopatías, (T tumor, N nódulo, M metástasis, B diseminación en sangre).

Los estudios de laboratorio contribuyen a la realización del diagnóstico, pronóstico y decisión terapéutica: realizar un frotis de sangre periférica, determinar la clonalidad y el rearreglo genético; indicar radiografía de tórax, tomografía axial computada abdomino-pelviánica; realizar punción biopsia de médula ósea e inmunomarcación.

El diagnóstico de linfomas cutáneos es según los

expertos, una de las áreas más difíciles de la dermatopatología.¹¹²

La biopsia con hematoxilina eosina, tinciones especiales, inmunomarcación, estudios citogenéticos y rearreglo receptor T, da el diagnóstico definitivo.

Con respecto a la terapéutica consignamos que durante años se recomendó una política expectante, iniciándose el tratamiento cuando aparecían elementos de progresión o sugerían compromiso medular como anemia, leucopenia, trombocitopenia, hepatomegalia, esplenomegalia o aumentaban significativamente las adenopatías. Esta conducta en la actualidad no parece adecuada para todos los linfomas cutáneos primarios; la decisión terapéutica tiene que ser ajustada a cada paciente teniendo en cuenta sus características particulares y la de su afección.

Si bien no hay un consenso estricto con respecto a la terapéutica para los linfomas cutáneos primarios, se utilizan terapéuticas locales y sistémicas.

Dentro de la terapéutica exclusiva para piel podemos citar: bexarotene tópico; carmustina; corticoides de mediana y alta potencia; fototerapia convencional (UVB); fototerapia con radiación UVA1; fotoquimioterapia extracorpórea; fotoquimioterapia (PUVA); imiquimod; interferón alfa 2; láser de dióxido de carbono; mostaza nitrogenada; radioterapia local; radioterapia total con haz de electrones (electrón *beam*); remoción quirúrgica; re PUVA y quimioterapia tópica.

Recientemente se ha empleado de forma local o sistémica el rituximab;¹¹³ este agente es un anticuerpo monoclonal que se une al antígeno CD20 expresado por las células B benignas y malignas; e induce por una serie de mecanismos la detención o apoptosis del ciclo celular. Además, provoca la eliminación de las células tumorales por medio de tres vías: lisis celular dependiente del complemento, fagocitosis y muerte de células marcadas con anticuerpo.

Se lo utiliza para los pacientes con LCCB como monoterapia o asociado a otras drogas.

Por vía general, durante años, el clorambucil y la ciclofosfamida fueron los agentes de elección. Numerosos estudios muestran alguna ventaja en las terapéuticas asociadas con vincristina, prednisona, doxorubicina, pero no demuestran una ventaja en la sobrevida. Los análogos de las purinas son otra alternativa: la fludarabina es utilizada como droga inicial o en las recaídas.¹¹⁴ Actualmente las terapéuticas son múltiples y en continuo avance y movimiento; podemos mencionar dentro de los agentes alquilantes: la mecloretamina, junto con la ciclofosfamida y clorambucil ya mencionados. Asimismo, son de utilidad los agentes antimetabolitos (metotrexato; azarabina); los antibióticos antitumorales doxorubicina, bleomicina; los inhibidores de la mitosis alcaloides de la vinca VP16. En ocasiones tienen su indicación los retinoides y la antracilina.

Los esquemas terapéuticos se utilizan con una precisa evaluación, dentro de ellos: COP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona); CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona) más bleo-

micina; MOPP (mecloretamina, vincristina, prednisona, procarbina); BACOPP (bleomicina, adriamicina, metotrexato, mostaza nitrogenada tópica); VIC (carboplatino, etopósido, fosfamida, dexametasona). Los modificadores de las respuestas biológicas se usan con distintos resultados, entre ellos interferón alfa 2, citoquinas, en especial la interleuquina 12, y deneleuquina-diftitox en fusión.

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 cuales utilizados aislados o en forma de radioconjugados han significado un importante avance. Hasta la actualidad 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, en la cual el anticuerpo monoclonal es conjugado con un radioisótopo, formando un radioinmunoconjugado (RIC). Se encuentran dos formas disponibles el ibritumomab tiuxetan, en el cual el rituximab se asocia al Y-90 (Zevalin) y el tositumomab (Bexxar) en el cual un anti-CD20 se asocia al I-131. Los estudios mencionan que la RIT presenta buena indicación en pacientes refractarios a otras terapéuticas o en aquellos con recaída luego de la administración de rituximab. El riesgo de la terapéutica con RIC es la mielosupresión, mielodisplasias y el desarrollo de leucemia. El RIT y trasplante de médula ósea está en fase de estudios.

Los nucleótidos antisentido son moléculas de ADN modificadas con una secuencia complementaria a la del ARN problema, al cual son capaces de inhibir. El gen bcl-2 es un importante objetivo, siendo que su nivel alto significa pobre respuesta al tratamiento, y es al cual va dirigida la terapéutica para disminuir sus niveles. Podemos mencionar: G3, 139, es una molécula antisentido cuyo objetivo es el ARNm del bcl-2. Se encuentra en fase I de investigación, son 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. El trasplante autólogo es de elección y se realiza hasta los 65 años de edad; el trasplante alogénico mieloablatoivo es de aplicación excepcional en pacientes jóvenes y con buen estado general; y el trasplante semiablatoivo se utiliza en pacientes mayores de 50 años. Con respecto a la fuente de progenitores del TMO se prefiere el uso de *stem cell* de sangre periférica. Con los anticuerpos monoclonales se permite realizar en los autotrasplantes una purga *in vivo* que es efectiva; con respecto a la purga *in vitro* no está comprobada su efectividad.

Se presenta en la actualidad un período de revisión, cambios y renovación en las terapéuticas de esta patología. Los tratamientos deben ser cada vez más personalizados, adaptados a cada paciente,

con mayor especificidad y menor toxicidad.

Se debe considerar: la edad del paciente, la expectativa de vida con los tratamientos habituales, la expectativa de vida con las nuevas terapéuticas, la información clara y precisa a brindar al paciente y en especial, la libertad de decisión del paciente de la conducta a seguir.

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.

La bibliografía correspondiente a este trabajo se encuentra publicada únicamente en la versión electrónica en Internet: www.ama-med.org.ar Revista AMA vol. 121 - Nº 3 - 2008

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, 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/Sezary 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-leukaemic 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 fongoide. *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 Guilhou JJ. Mycosis fongoide avec atteintes péri-orificielle 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 de 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? *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 parch and plague 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 extra-

- cutaneous 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 Dematol* 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 clonaty 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, Metzger 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. Regression of extranodal natural Killer / T-Cell lymphoma, nasal type with denileukin diftitox (ontak) and bezarotene (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, Daniello 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 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, 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, Sentes 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.] *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 utaneous 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/scielonline?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.dccmedicina.edu.uy/informacion/index.php?Id=40&PrintPage=1-31/01/07>