CONSENSO LINFOMAS CUTANEOS PRIMARIOS

INTRODUCCIÓN

Esta guía fue comisionada por la SAD para consensuar las formas clínicas de presentación, los procedimientos de diagnóstico, y las modalidades terapéuticas en los Linfomas Cutáneos Primarios (LCP). A tal efecto hemos acordado seguir la clasificación propuesta por la WHO/EORTC 2005.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de los LCP en nuestro país es desconocida. La incidencia en Europa es de 0-4/100.000/año. La mayoría son linfomas de bajo grado con buen pronóstico. La piel es asiento del 30% de todos los linfomas primarios extraganglionares.

Su incidencia anual estimada es de 1 por 100.000 habitantes. Dos tercios de los LCP son Linfomas Cutáneos a Células T (CTCL) y la mayoría de estos son Micosis Fungoide (MF).

Cuando después de una estadificación adecuada no hallamos manifestaciones en otro órgano, podemos decir que estamos frente a un linfoma primario cutáneo.

A diferencia de los linfomas ganglionares:
1) En la piel el 65% de los linfomas son T y sólo el 25% son B.
2) Los linfomas cutáneos T se desarrollan en un proceso de múltiples pasos.
3) El linfoma cutáneo más frecuente, la MF, es exclusivo de la piel.
4) A pesar de su similitud morfológica, algunos linfomas cutáneos de células grandes tienen un pronóstico muy distinto al de sus equivalentes ganglionares.

El manejo de los LCP, con excepción de la MF en estadios tempranos y la Papulosis linfomatoide (LyP), requiere un equipo multidisciplinario que debe incluir dermatólogo, anatomopatólogo y hematooncólogo con considerable experiencia en el diagnóstico y manejo de los mismos. En algunas situaciones hay que considerar la revisión de los casos por centros especializados.

CLASIFICACIÓN

LINFOMAS CUTÁNEOS A CÉLULAS T (CTCL)

- Micosis Fungoide (MF)
- Variantes o subtipos de Micosis Fungoide
- MF foliculotrópica
- Reticulosis pagetoide
- Cutis laxa granulomatosa
- Síndrome de Sèzary (SS)
- Desórdenes linfoproliferativos CD30+ cutáneos primarios
- Linfoma Anaplásico a células grandes primariamente cutáneo (PCALCL)
- Papulosis linfomatoide (LyP)
- Linfoma a células T subcutáneo símil paniculitis
- Linfoma a células T extranodal NK/T, tipo nasal

- Linfomas T periféricos cutáneos primarios no especificados (PTL-NOS)
- Linfoma T epidermotropo agresivo CD8+ (provisional)
- Linfoma T gamma/delta (provisional)
- Linfoma T pleomórfico de células pequeñas/medianas (provisional)
- Linfoma/leucemia a células T del adulto (ATLL)

LINFOMAS CUTÁNEOS A CÉLULAS B (CBCL)

- PCBCL de la zona marginal
- PCBCL centrofolicular
- PCBCL difuso a células grandes, de la pierna
- PCBCL difuso a células grandes, otro
- PCBCL a células grandes intravascular

NEOPLASIA PRECURSOR HEMATOLÓGICO

- Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (Linfoma NK blástico)

LINFOMAS CUTÁNEOS A CÉLULAS T

GENERALIDADES

Los linfomas cutáneos de células T (CTCL) suelen presentar lesiones polimorfas: máculas y placas eritematoescamosas, áreas eczematosas o tumores con tendencia a ulcerarse. La historia de la dermatosis es larga (5 a 20 años).

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza en función de la clínica, la histopatología, la inmunohistoquímica y el examen inmunogenotípico. Mediante la clínica se diagnostica el 50% de los linfomas; si agregamos la histología llegamos al 75%; sumando la inmunohistoquímica se arriba al 80% y mediante el estudio inmunogenotipico el 85-90%.

La anatomía patológica se vale de la inmunohistoquímica (también llamada inmunofenotipo). Es el análisis inmunológico de la expresión antigénica celular. Se estudia con anticuerpos y se refiere a células (en este caso linfocitos).

El genotipo es el análisis de biología molecular de los receptores antigénicos de los genes. Se refiere a genes y se realiza mediante PCR.

Otra forma de determinar el inmunofenotipo es el análisis por citometría de flujo que es más eficaz en muestras de sangre periférica y médula ósea que en biopsias de piel las cuales frecuentemente son pequeñas y no puramente linfoides.

Técnicas auxiliares de diagnóstico

Todos los pacientes deberían tener un adecuado diagnóstico histopatológico e inmunofenotípico y en los casos necesarios estudios de biología molecular. Ocasionalmente se requieren biopsias múltiples y a menudo es oportuna la revisión por anatomopatólogos especializados con experiencia en LCP.

El paciente requiere un examen físico completo y el estudio de toda adenopatía palpable preferentemente por escisión.

Los estudios de imágenes comprenden: TAC de tórax, abdomen y pelvis en todos los tipos no MF o MF estadios IIA a IV

La punción aspiración y la biopsia de médula ósea están indicadas en todos los pacientes con variantes de CTCL, excepto LyP y deberían considerarse en estadios IIB,

III y IV de MF y también en pacientes con compromiso de sangre periférica (>5% de células de Sèzary del total de linfocitos)
Las muestras de sangre periférica deben procesarse para hematología, bioquímica, LDH, beta 2 microglobulina, células de Sèzary, subtipos de linfocitos por citometría de flujo, HTLV-1, análisis genéticos del TCR.
En el estudio histopatológico es importante reconocer la presencia o ausencia de epidermotropismo, el patrón del infiltrado, la morfología y citología de las células atípicas y presencia de células grandes, foliculotropismo, siringotropismo, formación de granulomas, angiocentricidad e infiltración del celular subcutáneo.
El inmunofenotipo en muestras en parafina debe incluir los marcadores T: CD2, CD3, CD4, CD8, marcadores B: CD20, y el marcador de activación CD30. Marcadores citotóxicos (TIA-1), de proliferación monocito/macrófago (CD68) y el de células NK (CD56) pueden ser útiles en ciertas variantes.
La histopatología, después de una correlación con la clínica debe clasificarse acorde a la clasificación de la WHO/EORTC

Condiciones de recepción de la biopsia cutánea para el estudio de un linfoma

· Pactar previamente con el especialista las condiciones de recepción del material.
· Acompañar la biopsia con una detallada historia clínica que incluya aspecto, tamaño, ubicación de las lesiones y el tiempo de evolución.

HISTOLOGIA
· La muestra del punch debe ser preferentemente de 6 mm. de diámetro, o biopsia insicional.
· La fijación ideal para una buena inmunomarcación debe ser con formol Buffer al 10%.

MATERIAL EN FRESCO
1- Limpieza de la zona con alcohol 70º.
2- Estudio genotípico: colocar la muestra en frasco estéril sin nada y llevar inmediatamente al laboratorio.
3- Citometría de Flujo: colocar en solución fisiológica y llevar inmediatamente al laboratorio (máximo 6 horas) para el procesamiento. No colocar en hielo seco.

FENOTIPO POR CITOMETRIA DE FLUJO:
· Ventajas: el mayor número de los anticuerpos para la determinación de fenotipo en fresco.
· Desventajas: la muestra debe ser de gran tamaño, preferentemente de una lesión tumoral. La alta concentración de fibras de colágeno dérmico no permite el mismo rendimiento que en un ganglio linfático.

CITOGENETICA Y BIOLOGIA MOLECULAR
· El estudio citogenético debe realizarse con material en fresco.
· Los estudios moleculares si bien pueden ser realizados desde material incluido en parafina, tienen mejor rédito con material en fresco.

MICOSIS FUNGOIDE

Definición

Es el CTCL más frecuente. Se inicia en la piel y se caracteriza por el epidermotropismo y la proliferación de linfocitos T neoplásicos de pequeño o mediano tamaño con núcleo cerebriforme.

Se manifiesta confinado a la piel durante años ó décadas, pudiendo, en fases avanzadas afectar ganglios linfáticos, órganos internos y llevar al óbito.

La incidencia media es de 0,3 casos por 100.000 habitantes, representando el 2,2% de todos los linfomas. Aumenta con la edad, siendo la quinta década de la vida la franja habitualmente afectada; no obstante se la puede observar en la infancia y la adolescencia. La relación hombre-mujer es de 2,2:1. La raza negra está más frecuentemente afectada que la blanca, en una proporción 2 a 1.

La etiología es desconocida. Se han implicado factores genéticos, virales (virus del herpes simple, virus de Epstein Barr), estimulación antigénica crónica y persistente, posible relación con exposición ambiental u ocupacional a productos químicos, metales, herbicidas, pesticidas, entre otros.

Clínica

Existe una forma de presentación clásica y múltiples variantes inusuales que pueden observarse con o sin lesiones típicas. Suele iniciarse con lesiones poco características que se confunden con otras dermatosis e incluso transcurrir muchos años hasta que evolucionan a un cuadro clásico. Por lo tanto, no es infrecuente que se retrase el diagnóstico preciso.

MF clásica (tipo Alibert-Bazin): presenta tres fases evolutivas que pueden superponerse entre sí.

a. Estadio maculoso: máculas circulares u ovales, eritematosas o eritematoescamosas, no infiltradas y de contornos bien definidos. Raras veces sus límites son difusos. Se ubican en tronco y raíz de miembros y el prurito es variable. Menos frecuentemente son máculas roseoliformes, psoriasiformes, erupciones papulosas o vesiculosas. Esta fase tiene una duración de años o aún décadas. La parapsoriasis en grandes placas, ocasionalmente con áreas de atrofia y pigmentación (poiquilodermia atrófica vascular) es considerada como micosis fungoide fase inicial.

b. Estadio en placas: la infiltración paulatina de la piel sana o de lesiones previas, se presenta dibujando figuras anulares de centro deprimido rosado y escamoso, con un borde rojo intenso y elevado dejando recortes de piel sana. Raramente se erosionan en el centro. El prurito es más constante.

c. Estadio tumoral: se instala gradualmente sobre piel sana o sobre piel previamente afectada. Se expresan como tumores hemisféricos o bien en forma de hongo por constricción de su base, color rojo intenso y generalmente se ulceran. Su consistencia es duroelástica y la superficie lisa.

La manifestación tumoral desde su inicio (MF tumoral d'amblee de Vidal-Broqc) es actualmente interpretada como un linfoma T periférico no MF.

Histopatología

Lesiones tempranas: infiltrados liquenoides superficiales en banda, de linfocitos e histiocitos. Pocas células atípicas pequeñas a medianas, con núcleo cerebriforme y a veces hipercromático y confinadas en la epidermis a nivel basal, como células aisladas, a menudo con halo, o con configuración lineal.

Lesiones en placas: epidermotropismo pronunciado. Presencia de microabscesos de Pautrier, son muy característicos pero se observan en una minoría de los casos.

Lesiones tumorales: infiltrados dérmicos más difusos y pérdida del epidermotropismo. Células aumentadas en número y de tamaño variable: pequeñas, medianas o grandes con núcleo cerebriforme, hasta blastos con núcleo prominente y formas intermedias. La transformación a un linfoma difuso a células grandes es de mal pronóstico, más aún si expresa el antígeno CD30.

Inmunofenotipo

El fenotipo más frecuente de las células neoplásicas es CD2+, CD3+,CD5+, CD4+, CD45RO+, CD8-, TCRb +, CD30-. Con la evolución de la enfermedad se puede presentar la pérdida de algunos de estos antígenos de célula T. CD7 se expresa en un tercio de los casos. Es más rara la presencia de CD8 y TCRd. A diferencia de los desórdenes linfoproliferativos primarios CD30+, la presencia evolutiva de este marcador no tiene valor pronóstico.

En la infancia y adolescencia es más frecuente la expresión CD8+, TIA1+, CD2+, CD7-. La inmunohistoquímica no siempre ayuda al diagnóstico en estadios tempranos. El patrón funcional de las células neoplásicas es Th2.

Genética

El rearreglo molecular que expresa la clonalidad tiene un valor relativo en el diagnóstico, ya que al menos en un 20% de los casos se observan dos o más clones celulares en piel y es menos frecuente en estadios iniciales. También puede expresarse clonalidad en afecciones no malignas (dermatosis clonales)

Estadificación: según clasificación TNMB:

Piel

T1. Máculas o placas que comprometen menos del 10% de la superficie corporal
T2. Máculas o placas que comprometen más del 10% de la superficie corporal
T3. Tumores
T4. Eritrodermia
(cuando existe más de un tipo de lesión se utiliza la más avanzada)

Ganglios linfáticos

N0. Ni clínica ni histología de ganglios comprometidos
N1. Ganglios palpables sin histopatología específica
N2. Sin clínica pero con histopatología que demuestra compromiso específico.
N3. Clínica positiva. Histopatología específica.

Compromiso de órganos internos

M0. Sin compromiso
M1. Compromiso visceral

Sangre periférica

B0. < 5% células atípicas circulantes

B1. = 20% de la población linfocitaria o = 5% + PCR
B2. Ver SS

Estadios

Estadio	T	N	M
IA	**1**	**0**	**0**
IB	**2**	**0**	**0**
IIA	**1-2**	**1**	**0**
IIB	**3**	**0-1**	**0**
III	**4**	**0-1**	**0**
IVA	**1-4**	**2-3**	**0**
IVB	**1-4**	**0-3**	**1**

Pronóstico

En la mayoría de los casos tiene una evolución benigna durante décadas. El pronóstico dependerá del estadio en el momento del diagnóstico y de la respuesta terapéutica. Sobrevida estimada a 5 años: 87%

Micosis Fungoide temprana

El diagnóstico de la MF en estadios tempranos puede ser difícil ya sea por la superposición de las manifestaciones clínicas con otros cuadros benignos, como por la falta de correlación entre los hallazgos clínicos e histológicos. Se caracteriza por:
Máculas pequeñas, medianas o grandes, eritematosas, con fina descamación y contornos poco definidos

- Pueden presentar poiquilodermia, sobre todo en zonas no expuesta al sol.
- El prurito es un síntoma frecuente.
- Si bien puede responder total o parcialmente a terapias tópicas habituales (como corticoides), recurren rápidamente.
- Los hallazgos histopatológicos suelen ser incaracterísticos, requerirá biopsias reiteradas
- Se considera a la parapsoriasis en placas grandes, como una MF estadio maculoso.

Tratamiento

El manejo inicial de los CTCL depende de la extensión de las manifestaciones clínicas y del impacto de los síntomas en la calidad de vida de los pacientes.
Es preciso tener en cuenta las siguientes premisas ante la elección del tratamiento para cada enfermo

- La modalidad terapéutica varía según el estadio clínico. Los pacientes en estadios iniciales sólo requieren tratamientos locales. Las terapias sistémicas Se utilizan en los pacientes refractarios a terapéuticas locales o cuando demuestran signos de enfermedad avanzada.
- El objetivo es alcanzar y mantener la remisión, reducir la morbilidad, prevenir la progresión de la enfermedad.
- Ausencia de estudios que demuestren mayor sobrevida asociado a una terapéutica en particular.
- Naturaleza recurrente de la enfermedad: las respuestas son de corta duración y las recaídas son frecuentes.
- Pacientes en remisión completa (RC): seguimiento por tiempo indefinido.

TRATAMIENTOS LOCALES

Corticoides tópicos

Alta potencia (tener en cuenta las consideraciones generales para el manejo de corticoides tópicos): estadios IA-IB-IIB,:respuesta global (RG) > 80%. Remisión completa (RC) 63% para las formas T1 y 25% para los T2. Períodos cortos de remisión, se sugieren tratamientos prolongados.

Mostaza nitrogenada tópica

Es un agente alquilante útil como tratamiento de primera línea. Alta efectividad en estadios I (RC del 63 a 75%) a III. Se aplica una vez al día hasta 2-3 meses luego de lograr la RC. El mantenimiento a largo plazo no ha demostrado disminuir la recaída. Puede aplicarse corporal total excepto genitales. Períodos cortos de remisión. Tolerancia regular (sensibilidad): el principal efecto adverso es la dermatitis por contacto, que es menos frecuente con la formulación en base oleosa (<10%). Podría tener un incremento en el riesgo de cáncer de piel no melanoma. No tiene absorción sistémica. En los últimos años se está discontinuando su uso.

BCNU tópica (Carmustina)

La RG es del 98% con RC del 86%. Se utiliza diariamente o en días alternos, en dosis de 10 mg en 60 ml de alcohol al 95%, o en cremas al 20-40%. Puede aplicarse corporal total excepto pliegues y genitales. Mejor tolerancia que la mostaza nitrogenada pero puede producir supresión de médula ósea y telangiectasias en sitios tratados con el tratamiento prolongado (3-5%)
Requiere de hemogramas frecuentes y sólo puede utilizarse por períodos cortos.

Bexarotene tópico

Es un componente sintético de tipo retinoide capaz de unirse al receptor RXR, influenciando vías relacionadas con la proliferación, diferenciación celular y apoptosis. Se utiliza en gel al 1% sobre piel afectada con un margen de 1-2 cm. Comenzar la primera semana día por medio, segunda semana una vez diaria pudiendo luego incrementarse la frecuencia de aplicación hasta 4 veces por día según tolerancia. Puede producir dermatitis hasta en un 70 % de los casos, debiendo reducirse la dosis o complementar con corticoides tópicos.

Fototerapia y Fotoquimioterapia Ultravioleta

Se basa en el uso de radiación electromagnética no ionizante para generar efectos fototóxicos y/o fotoquímicos en la piel con objetivos terapéuticos.

PUVA: utiliza la longitud de onda comprendida entre 320 y 400 nm. Se emplea asociado a fotosensibilizantes (Psoraleno + UVA). Alta efectividad como monoterapia en estadios IA, IB y IIA. En todos los estadios en esquemas asociados con retinoides (acitretin, bexaroteno), interferón o interferón y retinoides. Los efectos adversos se asocian tanto con el psoraleno como con el UVA: intolerancia gastrointestinal, cefaleas, mareos, prurito, fotofobia, eritema o quemadura. En forma mediata la dosis de UVA acumulada se asocia a fotodaño crónico, alteraciones oftalmológicas y carcinogénesis (cáncer de piel no melanoma)

UVB: banda ancha o UVB total. Radiación ultravioleta comprendida entre 290 y 320 nm. de longitud de onda. **UVB de banda angosta (UVB ba):** banda de 311 a 313 nm. Tiene un menor efecto eritematogénico que UVB total (banda ancha) y tendría un menor efecto carcinogénico que PUVA. Es de preferencia en jóvenes, cuadros recientes, estadios IA-IB, embarazadas y período de lactancia, antecedentes oftalmológicos, insuficiencia hepática o renal severas e intolerancia a psoralenos.
Los efectos adversos consisten en prurito, eritema, quemadura, y a largo plazo fotodaño crónico y carcinogénesis.

Fotoquimioterapia extracorpórea: expone un leucoconcentrado del paciente a una fuente UVA extracorpórea. Se indica en MF refractarias a otros esquemas, formas eritrodermicas y estadios avanzados con compromiso extracutáneo.

Láser Excimer 308 nm: en MF temprana, estadio IA, para placas localizadas y resistentes a terapias tópicas habituales (no grandes superficies)

Terapia Fotodinámica: consiste en la destrucción de tejido por la interacción de una fuente de luz con un fotosensibilizante en presencia de oxígeno. Se ha utilizado el ácido 5-aminolevulínico así como el metilaminolevulínico tópicos. Estos inducen altas concentraciones de protoporfirina IX (PpIX) generando fluorescencia selectiva de las células tumorales (cinco veces más intensa que en la piel normal). Su posterior irradiación produce la destrucción selectiva del tumor a través de la producción de radicales libres y especies reactivas del oxígeno. Dado que el espectro de absorción máxima de la PpIX se encuentra en los 405 nm, se pueden utilizar diversas fuentes lumínicas que emiten luz roja o azul y laseres. Se han comunicado buenos resultados en MF (mácula, placa o tumoral), PCALCL CD30+, PCBCL centrofolicular y de la zona marginal y RP.

Radioterapia

Irradiación cutánea total con electrones
Consiste en administrar una radiación ionizante en toda la superficie de la piel.
Alta efectividad: RC en estadio: IA-IB: 98%; IIA-IIB: 71%; III 26-50% y IV: 36%. La dosis total es de 30-36 Gy fraccionada a lo largo de 9-10 semanas. En eritrodermia la tolerancia es mala. Efectos indeseables: eritema, edema, empeoramiento de las lesiones, alopecia, pérdida de las uñas, hiperpigmentación residual persistente. Para evitar recaídas rápidas pueden implementarse terapias tópicas o fototerapia como mantenimiento.

Radioterapia con electrones focalizada
Asociada a otras modalidades, para lesiones persistentes. Se utiliza como tratamiento de los tumores. La dosis total es de 20-30 Gy.

TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

Modificadores de la respuesta biológica
La desregulación inmunológica que caracteriza a los linfomas cutáneos, con disminución de la IL-2 e IFN alfa es la base racional para la utilización de estos agentes en el tratamiento de estas entidades.

1. **Interferón (IFN alfa 2a- IFN alfa 2b)**

Dosis 3 a 9 x 106 UI/día por vía SC o IM e inclusive intralesional. La RG: 50 al 75%. RC: 25%. Eficacia en todos los estadios y poca toxicidad a largo plazo. Moderada efectividad como monoterapia. La duración óptima del tratamiento no ha sido establecida. Tratamiento de mantenimiento: probable disminución de la recaída y prolongación de la remisión. Efectos adversos: síndrome seudo-gripal, hipotiroidismo (20%) depresión, alteraciones neurológicas, leucopenia, moderado aumento de transaminasas, inducción de anticuerpos neutralizantes. Se utilizan esquemas combinados con fototerapia y/o retinoides.

2. **Retinoides**

Se unen a determinados receptores celulares (RAR- RXR) y son capaces de actuar como factores de transcripción que regulan la expresión génetica. Tienen 2 efectos principales: a) efecto antitumoral: modulación del crecimiento y la diferenciación celular: inducción de apoptosis y b) efecto inmunomodulador: presentación antigénica por las células presentadoras de antígenos, producción de IL-2 e IFN y actividad citotóxica de las células NK.

- **Isotretinoina**: pertenece a los de primera generación. Produce RG entre el 43-100%. La dosis es 1mg/kg/día. Tiene moderada efectividad como monoterapia. La asociación con PUVA (Re-PUVA) prolonga la duración de la remisión, aunque no se demostró aumento en las tasas de respuesta.
- **Acitretina:** segunda generación. La dosis es de 25-50 mg/día estadios I y III . Se aconseja en esquemas combinados. Los principales efectos adversos son sequedad de la piel, caída del cabello, artralgias, mialgias y elevación de enzimas hepáticas.
- **Bexarotene Oral:** corresponde a los retinoides de tercera generación. Se caracteriza por ser selectivo para el receptor RXR. Ha sido aprobado por la FDA en 1999 para el tratamiento de de linfomas cutáneos refractarios. La dosis óptima es 300mg/m2/d. El estudio más importante incluyó 94 pacientes con enfermedad refractaria. La RG fue del 45%. En un sub-análisis se demostró que los pacientes en estadio inicial (I-IIA) tenían respuestas del 54%, comparado con 45% en los pacientes con enfermedad avanzada (>IIB). La RC es poco frecuente (4%).

  Efecto adverso principal: hiperlipidemia (> 80%), usualmente requiere tratamiento farmacológico y dieta. Otros efectos adversos son: leucopenia (11%), hipotiroidismo central (30% a > 70%), puede requerir suplemento de hormona tiroidea. Está contraindicado el Gemfibrozil

Toxina de fusión

Denileukin diftitox es una proteína quimérica recombinante capaz de unirse al R de IL 2 e introducir toxina diftérica citotóxica. RG en pacientes refractarios o recaídos es del 30%. Dosis: 9 ó 18 mcg/kg/día por vía intravenosa por 5 días consecutivos (un ciclo) y se repite cada 21 días hasta completar 8 ciclos como mínimo (o 6 meses). Mediana de duración de la respuesta: 6 a 9 meses. Efectiva en estadios tempranos y tardíos. La asociación con bexarotene aumenta la RG al 70%. Efectos Adversos: hipotensión, síndrome seudo-gripal, reacciones de hipersensibilidad (69%), dolor torácico. hipertransaminasemia leves (61%), hipoalbuminemia (79%), mielosupresión, síndrome de fuga capilar (27%). Aprobada para CTCL refractarios o recaídos que expresan IL-2R (CD25).

Quimioterapia

Se reserva para enfermedad avanzada, refractaria o recaída. La mayoría de los esquemas resultan en un control temporario de los síntomas, ya que estas neoplasias suelen ser resistentes. Se puede utilizar como monoterapia o en tratamientos combinados con terapias locales. La tasa de respuesta suele ser moderada (20-60%) y la mediana de duración es menor a 6 meses.

Poliquimioterapia

CHOP: Ciclofosfamida, vincristina,prednisona y adriamicina.
CAVE: Ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y etopósido
COMP: Ciclofosfamida, vincristina, metotrexato y prednisona.
Ninguno de estos esquemas ha demostrado una ventaja en sobrevida.

Monoterapia

Metotrexato: Se utiliza a dosis de 25-50 mg/semanales por 2 a 4 meses. Útil en MF avanzada.

Análogos de purinas: Fludarabina- 2-clorodesoxiadenosina- Deoxycoformycina. Las tasas de respuesta demostraron ser mayores con deoxycoformycina. Con fludarabina a 25 mg/m2 diarios por 5 dosis mensuales se obtuvo una RG 29% en pacientes con MF/SS recaídos.

Los principales efectos adversos son la toxicidad neurológica y la inmunosupresión prolongada.

Gemcitabina : Un estudio fase II que incluyó 32 pacientes no tratados demostró una RG de 75%, con RC 22%. Es una droga bien tolerada, con poca toxicidad. Es de elección como tratamiento de segunda línea o en esquemas combinados.

Doxorrubicina pegilada liposomal: Es una formulación que permite una liberación de la droga en la piel, en sitios de enfermedad (tumores), con poca toxicidad sistémica. Un análisis retrospectivo demostró RC en el 50% de los pacientes.

Anticuerpos monoclonales

Alemtuzumab, anti CD52: El mecanismo de acción es la lisis mediada por complemento, citotoxicidad, apoptosis, al unirse al CD52, expresado en la mayoría de los pacientes con CTCL. Dosis: 30 mg/m2 trisemanal por 12 sem. RG: 38%. Duración media de la respuesta: 4 meses. Toxicidad: citopenias grado III-IV (12-25%), cardiotoxicidad, reactivación de infecciones virales (20%) (CMV, herpes).

Trasplante de médula ósea

Pocos casos reportados. Alternativa en pacientes con mal pronóstico y buen estado general. Las recaídas postrasplante suelen responder a quimioterapia convencional.

MICOSIS FUNGOIDE FOLICULOTRÓPICA

Definición

Variante de MF caracterizada por la presencia de infiltrado linfoide foliculotrópico, frecuentemente sin componente epidérmico, con compromiso preferencial de cabeza y cuello, asociado o no a la presencia de mucinas.

Clínica

La MF foliculotrópica se presenta más frecuentemente en adultos pero ocasionalmente puede afectar niños y adolescentes, con una mayor incidencia en el sexo masculino (relación 4:1).

Clínicamente esta variante puede presentarse con pápulas foliculares agrupadas, placas induradas, lesiones acneiformes, símil comedones o quistes epidérmicos, queratosis folicular, máculas y placas eritematosas y alopecia. Un hallazgo usual y característico suelen ser las placas infiltradas con alopecia asociada en párpados. Pueden coexistir con lesiones de MF clásica. Algunos pacientes desarrollan mucinorrea (descarga de mucina a través de los orificios foliculares). Los sitios comprometidos con mayor frecuencia son cabeza, cuello y región superior del tórax. El prurito es severo y representa un parámetro de la progresión de la enfermedad. Suele observarse infección bacteriana secundaria.

Histopatología

Los hallazgos característicos incluyen infiltrados dérmicos de localización perianexial y perivascular con infiltración variable del epitelio folicular por células pequeñas, medianas y en ocasiones grandes e hipercromáticas con núcleo cerebriforme y respeto de la epidermis (folículotropismo en vez de epidermotropismo). Con tinción de azul Alcian se pueden demostrar mucina en el epitelio folicular. A menudo hay eosinófilos y plasmocitos en el infiltrado.

Inmunofenotipo

CD3+, CD4+, CD8-. es común la expresión de CD30 en células blásticas.

Pronóstico

Estudios recientes demuestran que la MF folicular con o sin presencia de mucina presenta un curso más agresivo y un pronóstico más sombrío comparado con el de la MF clásica, con progresión asociada al desarrollo de tumores y eritrodermia. La sobrevida a los 5 años es del 70 a 80%, similar al estadio de tumor de la forma clásica. Por lo tanto, debido a la localización dérmica del infiltrado los pacientes con micosis fungoide foliculotrópica deben considerarse en estadio de tumor (T3).

Tratamiento

Los hallazgos histológicos con infiltración folicular parecerían explicar la menor eficacia de los agentes tópicos y la necesidad de recurrir a terapias más agresivas. Se describen: electrón beam, INF alfa, retinoides, PUVA asociado a INF o a retinoides clásicos, bexarotene.

RETICULOSIS PAGETOIDE

Definición
Variante de MF caracterizada por la presencia de máculas o placas con una proliferación intraepidérmica de células T neoplásicas. Se refiere a la forma localizada o Enfermedad de Woeringer-Kolopp.

Clínica
Se presenta con una placa psoriasiforme, solitaria, generalmente localizada en las extremidades y es lentamente progresiva. En contraste con la MF clásica, la diseminación extracutánea o muerte relacionada con la enfermedad no ha sido informada nunca.

Histopatología
Epidermis hiperplásica con infiltración marcada de células pagetoides atípicas, aisladas o formando nidos. El tamaño de las células es mediano o grande, muchas veces con núcleo cerebriforme hipercromático y citoplasma abundante vacuolado. En dermis superficial se puede ver un infiltrado mixto de linfocitos e histiocitos pero no contiene células neoplásicas.

Inmunofenotipo
Pueden presentarse dos patrones: CD3+, CD4+, CD8- o CD3+, CD4-, CD8+. Frecuente expresión de CD30.

Tratamiento
Se recomienda la radioterapia o la exéresis quirúrgica

CUTIS LAXA GRANULOMATOSA

Definición
Es un subtipo raro de CTCL. Se caracteriza por el desarrollo de piel laxa y péndula localizada en pliegues, histológicamente definido por la formación de granulomas con células gigantes.

Clínica
Son habitualmente pacientes varones adultos que comienzan con pequeñas máculas, placas y pápulas eritematovioláceas con superficie levemente atrófica con arrugas y descamación fina, asintomáticos, que aumentan gradualmente de tamaño llevando a la formación de pliegues de piel péndula y laxa. Las lesiones asientan en los grandes pliegues, axila, ingles y abdomen. El compromiso extracutáneo es raro.

Histopatología
Se presenta como un infiltrado denso dérmico granulomatoso con linfocitos pequeños atípicos, macrófagos, abundantes células gigantes multinucleadas asociadas a destrucción de fibras elásticas y elastofagocitosis. Puede existir epidermotropismo focal.

Inmunofenotipo
CD3+, CD4+, CD8-, CD45-RO+. Las células gigantes son CD68+ ó Mac387+.

Inmunogenética
Reordenamiento clonal de la cadena beta del TCR

Tratamiento
La radioterapia, la cirugía, pueden ser de utilidad aunque la experiencia es limitada y la recurrencia es lo habitual.

Pronóstico
La enfermedad puede seguir un curso no agresivo por años con leve progresión desde las áreas flexurales a otros sitios de la piel. El pronóstico está esencialmente determinado por la aparición de una enfermedad linfoproliferativa de localización cutánea o extracutánea.

VARIANTES INFRECUENTES DE MF

1) **MF Siringotrópica:** tropismo a las glándulas écrinas. Clínica similar a la MF clásica o pequeñas pápulas rojas o color piel, alopecia de áreas afectadas con anhidrosis en 1/3 de los casos. Rearreglo del gen del receptor del linfocito T.

2) **MF vésico-ampollar:** se ve en gerontes sin predominancia de sexo. Se presenta con ampollas fláccidas o tensas generalmente múltiples o hasta generalizadas, sobre piel sana o sobre lesiones de MF clásica. La Inmunofluorescencia directa e indirecta tiene que ser negativas. Parecerían indicar un mal pronóstico.

3) **MF granulomatosa:** la reacción granulomatosa puede tener diferentes patrones histopatológicos, (1) sarcoidal, (2) tipo granuloma anular, (3) tipo granulomatoso con células gigantes multinucleadas y puede ser encontrada en los estudios histopatológicos de los pacientes con varias formas de MF La significancia clínica y el pronóstico permanecen inciertos.

4) **MF hipopigmentada:** afecta a jóvenes y de piel oscura, de origen Indio o Afro-americano. Máculas irregulares asintomáticas o levemente pruriginosas, a veces placas o tumores pueden acompañar a las lesiones hipopigmentadas. Histopatología, clínica y pronóstico similares a la MF clásica maculosa. Ocasional expresión de CD8.

5) **MF poiquilodérmica:** (poiquilodermia vascular atrófica) hipo e hiperpigmentación, xerosis, atrofia y telangiectasias. Generalmente se presenta en sitios de lesiones maculares preexistentes, en áreas de roce crónico, acompañada de lesiones clásicas.
El estudio histopatológico es similar a la MF clásica, e incluyen atrofia epidérmica con aplanamiento de la red de crestas, degeneración vacuolar leve a moderada de la basal con pérdida de pigmento, melanófagos en la dermis y vasodilatación superficial con eritrocitos en los vasos.

6) **MF hiperpigmentada**: hiperpigmentación difusa tipo dermatosis cenicienta como única característica, sin asociación a poiquilodermia vascular atrófica o regresión de lesiones pre-existentes. Histológicamente presenta abundante melanina en capa basal y focalmente en la espinosa.

7) **MF palmo-plantar:** lesiones limitadas, predominante o inicialmente ubicadas en palmas y/o plantas con presentación clínica variada. Las lesiones pueden extenderse a dorso de pies, manos, dedos, antebrazos o piernas.

8) **MF hiperqueratósica-verrugosa**: placas hiperqueratósicas y verrugosas en cara, tronco y pueden o no ir acompañadas de lesiones de MF clásica.

9) **MF vegetante-papilomatosa:** "tipo acantosis nigricans", afecta zonas de flexión (axilas, ingles), cuello, mamas. Histológicamente se observa papilomatosis, acantosis e infiltrados difusos en banda con linfocitos atípicos.

10) **MF pigmento-purpúrica**: lesiones pigmento-purpúricas persistentes. Histopatológicamente tienen infiltrado liquenoide en banda con linfocitos cerebriformes pequeños con siderófagos, eritrocitos extravasados e histiocitos.

11) **MF pustulosa**: erupciones pustulosas generalizadas o palmo-plantares.
Histológicamente presenta acúmulos epidérmicos de linfocitos atípicos, neutrófilos y eosinófilos.

12) **MF ictiosiforme**: lesiones ictiosiformes diseminadas generalmente acompañadas con lesiones comedónicas y/o pápulas foliculares queratósicas, generalmente localizadas en extremidades. Prurito. Histológicamente tiene ortoqueratosis con hipogranulosis e infiltrados epidermotrópicos clásicos.

13) **MF tumoral d'amblèe:** Se la considera una forma de linfoma cutáneo T pleomorfo o de células grandes CD30+ o CD30 -.

SÍNDROME DE SÉZARY

Definición

Se define por la triada eritrodermia, linfadenopatías generalizadas y células T neoplásicas (células de Sèzary) en piel, ganglios linfáticos y sangre periférica. El SS corresponde a la expresión leucémica de los CTCL eritrodérmicos caracterizada por numerosas células de Sézary en piel, sangre y otros tejidos, con evidencia de clonalidad T, asociada a mal pronóstico. Otros signos clínicos, que no son esenciales para el diagnóstico incluyen: linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, queratodermia, prurito, ectropion y alopecia. Las manifestaciones se desarrollan de novo (SS clásico) a veces precedidas por dermatitis inespecíficas pruriginosas. Raramente los signos clínicos y patológicos del SS pueden ser precedidos por MF (SS precedido por MF).
Para ser diagnosticado como SS deben llenar alguno de los siguientes criterios de compromiso "leucémico" (B2):

- 1-Recuento absoluto de células de Sézary de 1000/mm3 o más.

Célula de Sézary: linfocito atípico con núcleo convoluto (muescas y pliegues, cerebriforme), que pueden ser pequeñas (<12 micras, es decir el tamaño de un linfocito normal), grandes (>12 micras) o muy grandes (>14 micras, claramente neoplásicas). No es patognomónica de CTCL.

- 2-Índice de CD4/CD8 de 10 o más debido a un incremento de células CD3+ o CD4+ por citometría de flujo.

· 3-Expresión aberrante de marcadores pan-T (CD2, CD3, CD4, CD5) por citometría de flujo. Deficiente expresión de CD7 en células T (o población CD4+ CD7- en =40%)
· 4-Linfocitosis con evidencia de clonalidad T en sangre por PCR o Southern blot.
· 5-Clon de células T con anormalidad cromosómica.

Con propósito de estadificación estos criterios definen el compromiso B2 (leucémico), considerado equivalente al compromiso nodal, siendo el estadio por lo tanto el IVA.

Clínica

Eritrodermia exfoliativa generalizada, eritema difuso rojo brillante, con manifiesta y fácil descamación, pero en forma característica, pueden presentarse islotes simétricos de piel indemne. Se desarrolla de novo o como progresión de lesiones de CTCL preexistente. Linfadenopatías generalizadas con estudio histológico positivo y específico.Otros signos y síntomas incluyen: fiebre, escalofríos, pérdida de peso, malestar general, insomnio secundario a un prurito intolerable, una pobre homeostasis de la temperatura corporal, fascies leonina, hiperqueratosis, descamación y fisuras en las palmas y plantas, alopecia, ectropion, distrofia ungueal y edema duro y brillante de los tobillos (resultando en dolor al caminar y extrema dificultad con la actividad manual). Estos pacientes se convierten en inválidos cutáneos y quedan debilitados en forma severa por las manifestaciones cutáneas de esta enfermedad fatal.

Histopatología

Gran variabilidad en los hallazgos histológicos. El patrón más frecuentemente observado es un infiltrado en banda que compromete la dermis papilar y, en ocasiones, también la dermis reticular superior. Existe epidermotropismo en algunos de estos casos y se pueden encontrar nidos de Pautrier. El infiltrado es de densidad variable; se compone de linfocitos pequeños mezclados con células grandes con núcleo indentado o muy convoluto.

Generalmente hay acantosis irregular de la epidermis, con paraqueratosis focal. A veces se puede observar una ligera espongiosis. La dermis papilar contiene melanófagos dispersos y algunas bandas de colágeno engrosadas. Se han descrito ocasionales células gigantes.

En aproximadamente un tercio de los pacientes la biopsia es inespecífica.

Microscopía electrónica: Las células de Sézary tienen un núcleo convoluto con indentaciones estrechas y profundas. El citoplasma presenta una cierta cantidad de fibrillas.

Inmunofenotipo

La mayoría de los casos de SS son expansiones clonales de células T TCR ab+, CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD8- circulantes, fenotipicamente maduras . Sin embargo se han encontrado casos de SS con expresión de CD8 en vez de CD4, co-expresión de CD4 y CD8, pérdida de CD2, CD3, CD4 o CD5. Además, la expresión de CD7, que generalmente se observa en un 90% de células CD4+, es deficiente en células T malignas circulantes en aproximadamente un 60%-70% de casos de SS. Las células T circulantes a veces muestran pérdida de CD26. Se han utilizado también para definir a las células T malignas, anticuerpos que reaccionan contra la región variable de las cadenas a o b del TCR (anticuerpos anti-V a o anti-Vb).

Genética
Se evidencia rearreglo clonal del TCR. Un criterio diagnóstico importante es la demostración de clonalidad de la célula T en sangre periférica, permite la diferenciación entre SS y formas benignas reactivas de eritrodermia.

Pronóstico
Suele asociarse con una evolución más rápidamente agresiva que la de la MF. La enfermedad es resistente a la mayor parte de los tratamientos y el pronóstico es generalmente malo con una mediana de supervivencia de entre 2 y 4 años.

Tratamiento
Fotoféresis: se cree que este tratamiento induce la apoptosis de las células tumorales circulantes (células de Sézary), y que el antígeno tumoral es luego procesado por las células dendríticas periféricas, favoreciendo así la respuesta antitumoral sistémica. Una de las ventajas de la fotoféresis es que sus efectos adversos son mínimos (náuseas, febrícula, malestar luego del tratamiento).
Fotoféresis, IFN y retinoides: modalidad de régimen combinado, con IFN alfa 3 a 5 millones de unidades SC tres veces a la semana, en dosis gradualmente mayores si la tolerancia del paciente lo permite, pero nunca excediendo los 10 millones de unidades por dosis. Con bexaroteno oral 150 a 300 mg/m2/d.

Quimioterapia sistémica

a) **Quimioterapia combinada**: la quimioterapia puede utilizarse sola o en combinación con otras terapias dirigidas a la piel (radiación) o modificadores de la respuesta biológica (IFN alfa). En la mayoría de los casos la respuesta de duración media es menor a un año y en muchos pacientes sólo de meses.
Las combinaciones más frecuentemente utilizadas son:

- CHOP: Ciclofosfamida-vincristina-prednisona-adriamicina
- CVP: ciclofosfamida-vincristina-prednisona
- CAVE: ciclofosfamida-adriamicina-vincristina-etopósido
- COMP: CVP con metotrexato

Interferón-alfa, retinoides sistémicos, o fotoferesis puede utilizarse como agentes adyuvantes, una vez completado el régimen de quimioterapia.

b) **Monoquimioterapia**: metotrexato 5-50mg semanales. Otros agentes incluyen; doxorrubicina, gemcitabina, etopósido, ciclofosfamida y fludarabina.

Otros tratamientos
Transplante de células hematopoyéticas. Alemtuzumab. Proteínas recombinantes de fusión. Doxepina: es el único antipruriginoso que ha sido beneficioso de forma consistente y que además también ayuda con la depresión.

Otras formas de CTCL-E
Dependiendo de la historia clínica y los hallazgos hematológicos pueden ser:
MF-E: CTCL-E que se desarrolla en el curso de una MF y carece de los hallazgos hematológicos descriptos en el SS.
CTCL-E no específico: casos que no cumplen los criterios diagnósticos de MF-E o SS. Podrían corresponder a los previamente designados “pre-SS”.
Leucemia Linfoma de células T del Adulto con signos de SS:

Estos casos pueden mimetizar los hallazgos hematológicos del SS. El diagnóstico requiere la presencia del DNA del HTLV-1 en el genoma de la célula tumoral.

LEUCEMIA / LINFOMA DE CELULAS T DEL ADULTO

Definición

Está causada por el virus de células T humano tipo I (HTLV I) endémico en Japón, EE.UU., América Central y América del Sur. En Argentina afecta el norte del país. Las vías de transmisión son la sexual, sanguínea y vertical.
Si bien la infección por este virus es prerrequisito para el desarrollo de la enfermedad, no siempre sucede esto. Más del 99 % de los infectados permanecen asintomáticos. La incidencia es igual en hombres y mujeres. Actualmente se calculan unos 11 a 20 millones de personas infectadas a nivel mundial.

Clínica

Se presenta en la edad media de la vida, con menor frecuencia en la infancia; en ambos sexos por igual. El período de latencia puede ser de 20 años o más.
Se manifiesta con linfadenopatías múltiples, hepato-esplenomegalia, alteraciones hemáticas y compromiso cutáneo en grado variable. Las lesiones de piel son inespecíficas: máculas y pápulas eritematosas (lo más frecuente), nódulos y tumores, púrpura, úlceras, vesículas y eritrodermia. Pueden anteceder el diagnóstico de la enfermedad hasta por dos décadas. Su incidencia oscila entre el 43 al 72%.

Histopatología

En la piel se puede observar un infiltrado superficial o difuso de células T medianas a grandes con núcleo pleomórfico o polilobulado que muestran marcado epidermotropismo.

Inmunofenotipo

CD3+, CD4+, CD8-, CD25+, ocasional CD30+.

Genética

Se ha detectado rearreglo clonal del TCR. HTLV-1 +.

Pronóstico

La forma aguda es de mal pronóstico con una sobrevida de 3 a 6 meses. La forma linfomatosa tiene poca respuesta al tratamiento y una sobrevida de 10 meses. El pronóstico de la forma crónica se relaciona con la respuesta al tratamiento, con una sobrevida de 24 meses.

Tratamiento

Zidovudina; interferón alfa 2b, combinación de AZT e IFN alfa mostraron regresiones más prolongadas, bexarotene a bajas dosis combinado con IFN alfa 2b, acitretin, denileukin diftitox.

DESÓRDENES LINFOPROLIFERATIVOS CD30+ CUTÁNEOS PRIMARIOS

El espectro de enfermedades linfoproliferativas CD30+ cutáneas incluyen la papulosis linfomatoide (LyP), el linfoma de células grandes anaplásico CD30+ primario cutáneo (PCALCL) y el espectro de los casos Borderline.
Estos desórdenes constituyen aproximadamente el 30% de los CTCL, 12% PCALCL y 18% LyP.
Actualmente se acepta LYP y el PCALCL son los extremos de un espectro de enfermedades que no pueden diferenciarse sólo por la histología, siendo la clínica y la evolución, factores decisivos para definir el diagnóstico y decidir el tratamiento.
El término Borderline se refiere a casos que a pesar de una cuidadosa correlación clínico patológica, no puede realizarse una definitiva diferenciación entre la LyP y el PCALCL

LINFOMA CUTÁNEO ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES CD30+

Definición

Este linfoma se compone de células grandes con citomorfología anaplásica, pleomórfica o inmunoblástica y expresión del antígeno CD30 en más del 75% de las células tumorales. No hay evidencia clínica o historia de LyP, MF u otro tipo de CTCL.
El mecanismo de desarrollo de los PCALCL 30+ es desconocido.
No se ha podido encontrar un agente causal.
Los fenómenos de regresión de los casos de LyP y de PCALCL se deberían a la interacción del CD30 y su ligando (CD30L), con la consecuente apoptosis tumoral y regresión del tumor.

Clínica

Afecta principalmente a adultos de 35 a 45 años con una relación de hombre-mujer de 2-3:1, La mayor parte de los pacientes presenta un nódulo o tumor, a veces pápulas, que frecuentemente se ulceran. Pueden localizarse en miembros o en tronco. En el 20% de los casos la presentación puede ser multifocal. Las lesiones cutáneas pueden evolucionar con resolución parcial o total como en la LyP hasta en un 25% de los pacientes. Estos linfomas recaen en la piel. La diseminación extracutánea se ve en el 10% de los pacientes y generalmente afecta los ganglios linfáticos regionales.
El diagnóstico diferencial debe hacerse con el pioderma gangrenoso, histológicamente con los linfomas de células grandes difusos CD30 negativos T o B.
Otros tipo de linfomas cutáneos que pueden expresar CD30 son: (1) casos de micosis fungoide que se transforman en linfomas de células grandes CD30+ , que tienen peor pronóstico que los de PCALCL de inicio;(2) otros tipo de CTCL bien definidos que a veces expresan CD30 como los CTCL epidermotropos CD8+ con fenotipo citotóxico, el linfoma T tipo paniculitis subcutánea , la reticulosis pagetoide, y raros casos de micosis fungoide; (3) compromiso cutáneo secundario de linfomas CD30+ sistémicos o de enfermedad de Hodgkin clásica; (4) linfomas B CD30+ (generalmente con EBV+ en inmunocomprometidos).

Inmunofenotipo

CD30+ en por lo menos el 75% de las células grandes. CD2+, CD4+, CD45-RO+, CD25+, CD71+. CD3 se expresa en niveles más bajas que en otros LCCT. Menos del 5% son CD8+. Hay pérdida variable de CD2, CD5 o CD3. En la mitad de los casos se

expresa al menos una proteína citotóxica como TIA-1, granzima B y perforina. La mayoría de los LCGA CD30+ son de células T o nulas pero las variantes raras de células B se identifican en pacientes HIV+.
A diferencia del Linfoma anaplásico sistémico, el LCGA CD30+ cutáneo primario es EMA-, ALK- (indicativa de traslocación cromosómica específica t(2;5)), CD15-.

Genética
Rearreglo del gen del TCR en muchos casos. La translocación (2;5) (p22;q35) la cual es característica de los ALCL sistémicos es rara o está ausente en las formas cutáneas.

Pronóstico
Generalmente favorable, con un 80-90% de sobrevida a los 10 años.
Los pacientes con compromiso de ganglios regionales sin compromiso sistémico tienen similar pronóstico que aquellos con lesiones cutáneas puras.
No hay diferencia en la presentación clínica, el comportamiento o el pronóstico entre los pacientes con morfología anaplásica o no anaplásica (pleomórfica o inmunoblástica), o con diferentes edades, sexo, origen étnico, tipo de lesión primaria ni respuesta inicial al tratamiento.

Tratamiento
Como el 25% aproximadamente remite en forma espontánea se puede tener una conducta expectante de 4 a 6 semanas.
Radioterapia o escisión quirúrgica: de primera elección en pacientes con uno o pocos nódulos, o tumores localizados pequeños.
Radioterapia o bajas dosis de metotrexate (5 a 20 mg. por semana), o etopósido: pacientes con pocas lesiones cutáneas multifocales. De segunda elección se puede utilizar interferón o bexaroteno.
Retinoides, interferón gamma o pentostatina: pacientes con lesiones refractarias al metotrexate o múltiples lesiones multifocales.
Quimioterapia sistémica a base de doxorrubicina como por ejemplo el CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina y deltisona): cuando hay compromiso ganglionar, si se presenta con enfermedad extracutánea de inicio o desarrolla una enfermedad progresiva que no responde al metotrexate
Anticuerpos anti CD30
A causa del riesgo potencial de que estos pacientes desarrollen un linfoma sistémico, se requiere un seguimiento a largo plazo en los pacientes con desórdenes linfoproliferativos cutáneos CD30+.

PAPULOSIS LINFOMATOIDE

Definición
Es una enfermedad cutánea pápulo-nodular o pápulo-necrótica crónica, recurrente y auto-resolutiva, con características histológicas sugestivas de linfoma cutáneo CD30+. Está posicionado en el extremo benigno del espectro de los procesos linfoproliferativos cutáneo CD30+ de células grandes.

Clínica
Los pacientes se presentan con pápulas diseminadas predominantemente en tronco y miembros inferiores, menos frecuentemente en cara, palmas, plantas, cuero cabelludo y genitales, que pueden ser pápulo necróticas, pápulo nodulares o nodulares, en diferentes

estadios de evolución, ocasionalmente pruriginosas, que regresan espontáneamente en uno o dos meses, dejando cicatrices e hipo o hiperpigmentación. Las lesiones pueden ser escasas hasta más de 100.
La duración de la enfermedad puede ser desde unos meses hasta 40 años.
Hasta en el 20-25 % de los pacientes puede estar precedida, asociada o seguida por otro linfoma cutáneo, generalmente MF/SS, linfoma cutáneo anaplásico de células grandes o linfoma de Hodgkin. En la mayoría de estos casos la MF precede el diagnóstico de LyP.
Puede aparecer a cualquier edad pero generalmente lo hace entre la cuarta y quinta décadas de la vida.

Histopatología
Se describen tres patrones histopatológicos que representan un espectro de rasgos de superposición:
LyP tipo A: células multinucleadas o símil Reed-Sternberg aisladas o agrupadas CD30+, mezcladas con numerosas células inflamatorias como histiocitos, linfocitos pequeños, neutrófilos y/o eosinófilos.
LyP tipo C: población monótona de grupos de células grandes CD30+ con infiltrado inflamatorio mixto escaso. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con el linfoma a células grandes anaplásico.
LyP tipo B: es poco frecuente (<10%) infiltrado epidermotropo de células atípicas pequeñas con núcleo cerebriforme similar a lo observado en MF.

Inmunofenotipo
CD3+, CD4+, CD8-, CD30+ (en células grandes atípicas de la PL tipo A y C), CD25+, HLA-DR+, CD7-. Algunos casos expresan moléculas citotóxicas: TIA-1+ y granzima B+ y se han descrito pocos casos CD56+.

Genética
Clonalidad del TCR en 60-70%. La traslocación (2;5) (p23;q35) no se ha detectado en LyP

Pronóstico
En un estudio reciente de 118 pacientes con LYP solo 5% desarrollaron un linfoma sistémico y solo 2 (2%), murieron de enfermedad sistémica durante un periodo de seguimiento de 77 meses. Los factores de riesgo para el desarrollo de un linfoma sistémico son desconocidos.

Tratamiento
Se pueden utilizar bajas dosis de metotrexato, 5 a 20 mg por semana, PUVA, mecloretamina o carmustina tópicas. Al discontinuar la terapéutica generalmente las lesiones reaparecen en semanas o meses.

LINFOMA CUTÁNEO A CÉLULAS T SUBCUTÁNEO SIMIL PANICULITIS

Definición
Enfermedad linfoproliferativa que se origina y se presenta primariamente en el tejido adiposo subcutáneo, con diferentes variantes fenotípicas.

Clínica
La forma habitual de presentación es en forma de placas induradas o infiltradas, o tumores, de localización habitual en piernas y menos frecuentemente en el tronco, que pueden ulcerarse. El infiltrado neoplásico simula una paniculitis. Son comunes las manifestaciones sistémicas como fiebre, decaimiento, fatiga, escalofríos y pérdida de peso. Afecta por igual a ambos sexos en la quinta década de la vida.

Histopatología
La característica histológica de este tipo de linfoma es su localización subcutánea y su patrón de crecimiento usualmente no epidermotropo. Los infiltrados neoplásicos simulan una paniculitis lobular con cariorrexis y necrosis grasa como características prominentes. Las células son de tamaño variado con núcleos con cromatina densa. Suele ser común hallar adipositos rodeados por células neoplásicas. Pueden hallarse histiocitos y eritrofagocitosis. Con la evolución puede afectarse la dermis. En etapas tempranas puede faltar la atipía significativa y predomina un infiltrado inflamatorio denso dificultando el diagnóstico, por lo cual ante la sospecha de LCCT símil paniculitis se debe efectuar seguimiento con biopsias repetidas.

Inmunofenotipo
Las células tumorales expresan antígenos asociados a linfocitos T: CD2+, CD3+,CD5+, CD4-, CD8+, CD43+, y expresión de proteínas citotóxicas como TIA-1, granzima B y perforina. Raramente se puede encontrar CD56+, CD4+/-, CD30+.

Genética
Hay rearreglo clonal para TCR en la mayoría de los casos. El fenotipo TCR a/b se halla más frecuentemente que el TCR g/d. Algunos casos pueden estar asociados a virus Epstein Barr, especialmente en casos asiáticos.

Pronóstico
La enfermedad puede evolucionar de dos formas diferentes. Una es más habitual, indolente, crónica, lentamente progresiva o en algunos casos con remisiones espontáneas. Estos casos se asocian a expresión de TCR a/b+. En cambio cuando la evolución es rápida y agresiva con invasión a médula ósea, pulmón, hígado; sepsis y síndrome hemofagocítico. Se halla expresión de TCR g/d+

Tratamiento
En casos con un curso agresivo (especialmente con expresión TCR g/d+ ó CD56+) la quimioterapia sistémica con transplante alogénico de médula ósea pueden ser útiles.
En los casos indolentes se recomiendan terapias más conservadoras como la radioterapia localizada o el metotrexate a bajas dosis.

LINFOMA NK/T EXTRANODAL TIPO NASAL

Definición
Es un linfoma compuesto principalmente por células NK que expresan el antígeno CD 56, células de diferentes tamaños y más raramente por células T citotóxicas, asociado con frecuencia al EBV. Después de la cavidad nasal y la nasofaringe, la piel es el segundo sitio de compromiso, que puede ser primario o secundario.

Clínica
Se presenta como placas o tumores múltiples, preferentemente en el tronco y extremidades, o como un tumor destructivo de la zona centrofacial (antiguamente llamado granuloma letal de la línea media) con tendencia a ulcerarse. Pueden coexistir síntomas sistémicos como fiebre, malestar general, pérdida de peso, y algunos casos se acompañan de síndrome hemofagocítico.
Es más frecuente en Asia, América Central y Sudamérica y afecta principalmente a adultos del sexo masculino.

Histopatología
Se caracteriza por un infiltrado denso localizado en dermis y a veces en hipodermis, con patrón angiocéntrico y angiodestructivo prominente. Está formado por células pequeñas a grandes con núcleos irregulares y citoplasma pálido. Puede observarse epidermotropismo, así como un infiltrado acompañante de histiocitos, plasmocitos y eosinófilos.

Inmunohistoquímica
CD2+, CD56+, CD3 citoplasmático pero falta CD3 de superficie, TIA-1+, granzima B+ o perforina+ y proteína latente de membrana-1 (LMP-1) +. Virus de Epstein Barr (VEB) generalmente +

Genética
Puede encontrarse rearreglo del TCR en tumores raros con fenotipo T citotóxico. Se halla asociación con EBV en la mayoría de los casos secundarios, especialmente en la población asiática; pero es raro en las formas cutáneas primarias.

Pronóstico
El comportamiento es altamente agresivo con una sobrevida media de 27 meses para aquellos casos que sólo presentan lesiones cutáneas al momento del diagnóstico. La diseminación a órganos internos como hígado, bazo, pulmones y tracto gastrointestinal es común e implica peor pronóstico.

Tratamiento
La poliquimioterapia es el tratamiento de primera línea con resultados no muy alentadores, seguido por el transplante autólogo o heterólogo de médula ósea.

Linfoma cutáneo a células T símil hidroa vacciniforme

Es un tipo raro de linfoma asociado al virus de Epstein Barr. Afecta de preferencia a niños casi exclusivamente en América latina y Asia. Los pacientes presentan una erupción papulovesiculosa con edema, ampollas, úlceras costras y cicatrices que remeda la hidroa vacciniforme, particularmente en la cara y los miembros superiores (áreas fotoexpuestas). Las lesiones consisten en un infiltrado de células T afectando la piel y el celular subcutáneo con exocitosis y angiocentricidad variable. El pronóstico es sombrío.

LINFOMAS CUTÁNEOS PERIFÉRICO A CELULAS T NO ESPECIFICADOS

Los PTL-NOS en la clasificación de la WHO, representan un grupo heterogéneo de linfomas que incluyen todas las neoplasias de células T que no encuadran en ninguno de los bien definidos subtipos de linfomas/leucemias de células T.

Recientes estudios sugieren que algunos casos podrían representar entidades específicas y de acuerdo con ello se le ha dado el status de entidades provisionales en la clasificación de WHO-EORTC que incluye:

- Linfoma primario cutáneo a células T CD8 + epidermotropo agresivo
- Linfoma cutáneo a células T Gamma/Delta +
- Linfoma cutáneo primario a células T CD4+ pleomórfico de células pequeñas/ medianas

Linfoma primario cutáneo a células T CD 8+ epidermotropo agresivo (CD8 + CTCL)

Definición

Son linfomas que se definen inmunológicamente como linfomas de linfocitos T maduros postímicos con expresión PAN-T aberrante. Al contrario de lo que ocurre en la mayoría de los linfomas de células T, en esta variedad los linfocitos son citotóxicos y expresan el marcador CD8. Son raros, agresivos y de mala evolución.

Clínica

Lesiones papuloides, o tumores nodulares localizados o diseminados, que muestran ulceración o necrosis central, o parches y placas hiperqueratósicos superficiales que en ocasiones simulan una RP diseminada (Ketron Goodman), linfomas gamma / delta + o MF estadio tumoral.

Al ser un proceso de gran agresividad pronto muestran diseminación metastásica a sitios no usuales tales como: pulmón, testículos, sistema nervioso central y cavidad oral, pero no a los ganglios linfáticos.

Histopatología

Este linfoma presenta acantosis o atrofia epidérmica, necrosis de queratinocitos, ulceración, espongiosis y a veces ampollas. El epidermotropismo es marcado con distribución linear o pagetoide. Puede tener patrón angiocéntrico y angioinvasivo. Las células linfoides son pequeñas a medianas o grandes con núcleos pleomórficos.

Inmunofenotipo

CD3+, CD8+, TIA-1+, granzima B+, perforina+, CD45-RA+, CD45-RO-, betaF1+, CD2-, CD4-, CD5-, CD7+/-. VEB generalmente negativo.

Genética

No se describieron anormalidades genéticas específicas. Las células neoplásicas muestran reordenamiento clonal del TCR.

Pronóstico

A pesar de poliquimioterapia con múltiples agentes la enfermedad muestra una evolución agresiva con una media de supervivencia de 32 meses.

No hay diferencia de sobrevida con células de morfología pequeña o grande

Tratamiento

Poliquimioterapia con doxorrubicina base.

Linfoma cutáneo a células T gamma-delta (CGD-TCL)

Definición
Es una neoplasia de células linfoides T que expresan un gen de la región variable del receptor de células T delta (TCRd), con un fenotipo citotóxico. Este grupo incluiría casos previamente conocidos como linfoma cutáneo a células T subcutáneo símil paniculitis (SPTL) con TCR fenotipo gd. Condiciones similares estarían presentes en linfomas primarios de mucosas gd +.
La categoría SPTL en la nueva clasificación WHO-EORTC son restringidos a los casos con TCR fenotipo ab y los casos gd son ubicados en la nueva categoría CGD-TCL, pero no está claro si los linfomas de mucosas gd formarían una misma entidad con los CGD-TCL.

Clínica
Se presentan bajo el aspecto de placas, nódulos o tumores ulceronecróticos diseminados particularmente en las extremidades, se observa en forma frecuente el compromiso de mucosas u otros sitios extraganglionares pero es infrecuente la aparición en ganglios linfáticos bazo o médula ósea.
El síndrome hemofagocítico ocurriría en pacientes con linfoma símil paniculitis.

Histopatología
Tiene tres patrones histológicos: epidérmico, dérmico y subcutáneo. Citológicamente son células medianas a grandes con cromatina densa y ocasionalmente presenta células blásticas con núcleos vesiculares y nucleolos prominentes. Es frecuente la necrosis, apoptosis y angioinvasión.

Inmunofenotipo
CD3+, CD2+, CD5-, CD7+/-, CD56+ con fuerte expresión de proteínas citotóxicas, betaF1-, CD4-, CD8+/-.

Genética
Las células muestran reordenamiento clonal del TCR g.
TCR b no se expresa. EBV es generalmente negativo

Pronóstico
Actualmente no está claro si la presentación en mucosa y la presentación primaria cutánea son parte de la misma enfermedad, pero en cuanto al pronóstico es malo en los dos tipos. Hay una tendencia a la disminución de la sobrevida en pacientes que tienen mayor compromiso del tejido graso subcutáneo. La mayoría de los pacientes tienen una enfermedad agresiva resistente a poliquimioterapia o radiación. La sobrevida media es de 15 meses.

Tratamiento
Poliquimioterapia sistémica (altamente insatisfactoria)

Linfoma cutáneo de linfocitos T pleomorfos pequeños o medianos CD4+

Definición
Son linfomas que se caracterizan por una forma clínica de comienzo diferente a la MF clásica, ya que no manifiestan parches o placas con un predominio de células pequeñas o medianas CD4+ y en la mayoría de los casos con un curso favorable.

Clínica
Característicamente se presentan con tumores o placas solitarias, con menor frecuencia múltiples, de color rojo violáceo, localizados en la cara cuello o la mitad superior del cuerpo.

Histopatología
El infiltrado denso nodular o difuso infiltra dermis con tendencia a la progresión en hipodermis y está formado por células pequeñas y medianas con algunas células grandes pleomórficas e infiltrado linfo-histiocítico reactivo . Puede presentar epidermotropismo focal

Inmunofenotipo
CD3+, CD4+, CD8- y CD30- con pérdida de marcadores pan-T.

Genética
Hay reordenamiento genético clonal, no se identificaron anormalidades genéticas.

Pronóstico
Favorable con tasas de supervivencia a los 5 años de 60 a 90%, especialmente en los casos con lesiones solitarias o localizadas.

Tratamiento
Lesiones solitarias o localizadas: radioterapia o cirugía. Lesiones diseminadas: PUVA + Interferón Alfa, Ciclofosfamida.

Linfomas cutáneos primarios periféricos no especificados (PTL-NOS)

Definición
Se aplica a todo linfoma a células grandes neoplásicas, quienes representan más del 30% del infiltrado, siendo CD30 usualmente negativo o restringido a pocas células diseminadas; cuando se excluyen las tres categorías provisionales de la nueva clasificación WHO EORTC, y la MF.

Clínica
Los pacientes son comúnmente adultos, con presencia de nódulos o tumores solitarios localizados o más frecuentemente generalizados. No hay sitios de predilección.

Histopatología
Las lesiones cutáneas muestran infiltrados nodulares o difusos, con número variable de células de mediano o gran tamaño pleomórficas o símil inmunoblastos, en raros casos epidermotropismo. Las células grandes neoplásicas representan más del 30% del total de la población celular.

Inmunofenotipo
CD4+ aberrante con pérdida variable de marcadores PAN-T. CD30- o restringido a pocas células diseminadas. Ocasionalmente CD56+. No es común la expresión de proteínas citotóxicas.

Pronóstico
Es generalmente pobre con sobrevida a los 5 años de menos del 20%

Tratamiento
Poliquimioterapia

LINFOMAS B PRIMITIVOS CUTANEOS

Introducción
Se trata de proliferaciones clonales de linfocitos B perfectamente diferenciados de un compromiso cutáneo secundario o de los linfomas nodales, tanto en la clínica como en el pronóstico. Tienen diferente tratamiento y además diferencias en las traslocaciones cromosómicas específicas y en la expresión de oncogenes y secuencias virales, consecuentemente son un tipo distintivo de linfomas clínica y biológicamente.

Clínica
Presentan características particulares para cada tipo de linfomas pero en general se observan tumores nodulares, de superficie lisa, sin tendencia a la ulceración, únicos o escasos en número, restringidos a un área anatómica. Debe tenerse en cuenta el volumen y la masa tumoral, la velocidad de progresión, la edad y la localización. En ocasiones el cuadro se inicia con lesiones algo infiltradas que no ceden a los esteroides tópicos o tumores pequeños difíciles de diferenciar de un seudolinfoma.

Histopatología
Existen parámetros histológicos que son comunes a todas las variantes de linfomas B, como ser la presencia de núcleos atípicos y mitosis atípicas, respeto por la dermis papilar y epidermis, extensión hasta el celular subcutáneo, coalescencia de núcleos, limitación en bordes e imágenes en fila india entre el colágeno indemne.

Inmunohistoquímica
El panel de marcadores necesarios incluye: los marcadores B como CD19, CD20, CD22, CD79a, los marcadores T como CD3, CD4 y CD5, además Bcl-2, Bcl-6, CD10, y en algunos casos se requerirá efectuar CD138 para células plasmáticas, o MUM-1/IRF4.
Para confirmar monoclonalidad es de utilidad el estudio de cadenas livianas de superficie o citoplasmáticas; todos los linfomas B son monoclonales, consecuentemente la mayoría de sus células deben poseer un mismo tipo de cadena liviana Kappa o Lambda, deben efectuarse en fresco ya que el formol hace que pierda los determinantes génicos de superficie. Si el predominio de una cadena liviana es mayor de 10:1 se supone que es monoclonal consecuentemente maligno; las infiltraciones inflamatorias y los seudolinfomas son policlonales y la relación de cadenas nunca es mayor de 5:1.

Genética
Los estudios genéticos pueden demostrar monoclonalidad a través de estudios de cadenas livianas y pesadas de inmunoglobulinas. Pero nunca deben demostrar translocación cromosómica t(14;18) que es propia de los linfomas B nodales, este rasgo diferencia los primitivos y les confiere mejor pronóstico.

Estudios complementarios
Para descartar compromiso sistémico se puede solicitar rutina, dosaje de inmunoglobulinas (disminuyen en estadios avanzados ya que la célula B pierde la capacidad de formarlas), PAMO, TAC y centellograma óseo.

LINFOMA B PRIMITIVO CUTÁNEO DE LA ZONA MARGINAL
(MALT-SALT, incluye linfoplasmocitoide, plasmocítico, hiperplasia folicular linfoide, inmunocitoma y plasmocitoma)

Definición
La denominación inicial de inmunocitoma, tomada por la EORTC de la clasificación de KIEL por la presunta diferenciación plasmocitoide, corresponde a estos linfomas derivados de la zona marginal del centro germinativo. Presentan una heterogeneidad histológica de células B pequeñas: símil centrocitos, linfoplasmocitoides o plasmáticas, pero siempre caracterizados por un buen pronóstico, por tal motivo y asimilándolos a los tejidos linfoides asociados a mucosas (MALT), se propuso llamarlos SALT (tejidos linfoides asociados a la piel).
Se lo haya frecuentemente relacionado con Borrelia Burgdorferi como factor etiológico de allí su habitual localización en zonas expuestas.

Clínica
Tumores rojos o violáceos indurados de superficie lisa, solitarios o múltiples, la ulceración es infrecuente, están localizados en el sector proximal de las extremidades, glúteos y tronco. Son de crecimiento lento, pueden extenderse en piel pero la sistematización es muy rara y el pronóstico excelente. En algunos casos se vio resolución espontánea, con formación ocasional de anetodermia secundaria. La asociación con enfermedad autoinmune es infrecuente pero su aparición sugiere sistematización del linfoma.

Histopatología
Tienen un patrón nodular o difuso, con respeto de la epidermis, existe variabilidad celular, representada por células linfoplasmocitoides en la periferia con plasmocitos aislados y en el centro células reactivas pequeñas o estructuras foliculares reactivas, algunos casos centrocitos, centroblastos e inmunoblastos. Pueden verse células con inclusiones intranucleares (cuerpos de Dutcher) propios de la estirpe B, sólo a veces hay infiltración del epitelio glandular piloso o sudoríparo, más habitual en los linfomas nodales.
Raramente se ve transformación a linfoma B difuso de células grandes.

Inmunofenotipo
CD19+, CD20+, CD79a+, CD5 -, CD10 -, Bcl-2+, Bcl-6-
Células plasmáticas: CD20 -, CD138 +
Centros germinales reactivos: Bcl-6 +, CD10+, Bcl-2-
Monoclonalidad para Ig. citoplasmática

Genética
Se halla rearreglo clonal del gen de las imunoglobulinas.
Un tercio de los casos presentan t (14;18) comprometiendo IgH y MALT-1.No hallándose la clásica t (11;18) asociada a los linfomas gástricos.

Pronóstico
Sobrevida a 5 años 100%.

Tratamiento
Lesiones solitarias: radioterapia o exéresis quirúrgica.
Si se detecta Borrelia Burgdorferi antibióticos.
Lesiones múltiples: clorambucilo, IFN alfa.
Buenos resultados con rituximab (anticuerpo anti CD20), intralesional o sistémico.

LINFOMA B PRIMITIVO CUTÁNEO CENTROFOLICULAR

Definición
Neoplasia de células centrofoliculares con número variable de centrocitos (células centrofoliculares pequeñas y grandes clivadas) y centroblastos (células centrofoliculares grandes no clivadas con núcleo prominente), crecimiento folicular, folicular y difuso, o difuso.
Los linfomas con patrón difuso e infiltrado monótono de centroblastos e inmunoblastos independientemente de la localización son clasificados como linfoma B primitivo cutáneo difuso de células grandes.

Clínica
Lesiones papuloides, placas o tumores nodulares rojos, solitarios o agrupados, que predominan en cabeza, cuello y tronco, raro en pierna, tienen crecimiento lento y diseminación extracutánea infrecuente. En dorso (Retículo-histiocitoma del dorso de Crosti), las lesiones papuloides y placas distribuidas sobre una base eritematosa pueden preceder en meses o años al tumor.

Histopatología
La infiltración presenta patrón predominante nodular, con o sin áreas de transición a difuso. Los nódulos se hallan constituidos por centrocitos (células linfoides pequeñas de núcleo hendido) que alternan con células grandes con más de un nucleolo lateralizado contra la membrana nuclear, en menor número son grandes lobulados, en ocasiones pueden ser fusiformes. El número de centroblastos es variable y el incremento de los mismos se relaciona a la transformación a alto grado de agresividad histológica. Frecuentemente este tipo de linfoma se asocia a esclerosis.
Debe tenerse en cuenta entre los diagnósticos diferenciales la hiperplasia folicular o pseudolinfoma.

Inmunofenotipo
CD19+,CD20+, CD22+, CD79a+. CD5 - y CD10 -/+, Bcl-6 +, Bcl-2-/+
Monoclonalidad para Ig. de superficie en etapa avanzada.
MUM .1/IRF4 -

Genética
En la mayoría de los casos se encuentra reordenamiento clonal de Ig. Ausencia de translocación t(14;18) y de proteína Bcl-2.
Hipermutación somática del gen variable de cadenas pesadas y livianas (origen centrofolicular).

Pronóstico
Sobrevida a 5 años 95%, independientemente del patrón de crecimiento nodular o difuso, o de la presentación solitaria o múltiple . Aquellos que presentan una fuerte expresión de Bcl-2 con infiltrado de células grandes difuso, tendrían peor pronóstico.

Tratamiento
Con lesiones localizadas o escasas: Radioterapia en dosis antiinflamatorias .
Las recidivas no indican progresión de enfermedad y son también pasibles de Radioterapia.
La antraciclina se usa en lesiones muy extendidas o progresión extracutánea.
El rituximab fue empleado en forma sistémica o intralesional en series pequeñas de pacientes con buen resultado, falta evaluar su efecto a largo plazo.

LINFOMA B PRIMITIVO CUTÁNEO DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES, DE LA PIERNA

Definición
Es un cuadro que se caracteriza por localizarse en la parte inferior de las piernas, siendo más infrecuente las lesiones cutáneas con similar morfología y fenotipo en otras localizaciones.

Clínica
Predomina en mayores de 70 años, mujeres 3 o 4: 1, se presenta con tumores nodulares rojos, de rápido crecimiento, en una o ambas piernas (tercio inferior). En contraste con los centrofoliculares tienen más tendencia a la diseminación extracutánea y pronóstico desfavorable

Histopatología
Infiltrado difuso, monomorfo, confluente, de centroblastos e inmunoblastos, respeta la epidermis y se extiende en toda la dermis hasta el celular subcutáneo. Mitosis frecuentes y escasa reacción estromal.

Inmunofenotipo
CD19+,CD20+,CD22+, CD79a+; Bcl-2 +, CD10-, CD5-, CD138-
Monoclonalidad de Ig superficial y/o citoplasmática .
Proteína MUM 1/IRF4 +

Genética
Rearreglo clonal del gen de las Ig. Una fuerte expresión de Bcl-2 + es común en este grupo, esta sobrexpresión resulta en algunos casos de la amplificación cromosomal del gen de la proteína Bcl-2.

Pronóstico
Sobrevida a 5 años 55 %. La presencia de lesiones múltiples es factor de riesgo.

Tratamiento
Solitario o localizado: radioterapia. Lesiones múltiples: poliquimioterapia, antraciclina o rituximab sistémico.

LINFOMA B PRIMITIVO CUTÁNEO DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES, OTROS

Definición

Comprende raros casos de linfomas B de células grandes que no pueden ser incluidos en el tipo de la pierna o en el centrofolicular.
Incluyen variantes morfológicas como: anaplásica, plasmoblástico, o el linfoma B de células grandes rico en células T.
Algunos casos son una manifestación cutánea de un linfoma sistémico.
El linfoma plasmoblástico se observa en pacientes HIV o en otras inmunodeficiencias.
Algunos tienen localización cutánea exclusiva en la presentación.
Clínicamente muestran similitudes con el centrofolicular o el de la zona marginal, localizados en cabeza, tronco o extremidades.
El linfoma B de células grandes rico en células T es un linfoma de baja frecuencia, caracterizado por su riqueza en células fenotipo T. El fondo de células T pequeñas predomina (75-80%) sobre las células neoplásicas, que son escasas, con morfología de un inmunoblasto pero núcleo lobulado y muchas veces con aspecto sternbergoide. Se asocia a proliferación vascular. Los que presenta una exagerada población T reactiva tienen mejor pronóstico.
Este grupo incluye también el linfoma B de células grandes intravascular: se trata de una acumulación de células B grandes neoplásicas dentro de los vasos sanguíneos. Puede afectar también sistema nervioso central y pulmón, están generalmente asociados a un pobre pronóstico. Se presenta con máculas o placas violáceas induradas a veces con aspecto de paniculitis o telangiectásicas. Se localizan en el tercio inferior de las piernas o el tronco.
Se ha descrito la colonización de hemangiomas cutáneos por células neoplásicas como único síntoma de presentación. En la histopatología se aprecian vasos dilatados en dermis e hipodermis, con proliferación de células linfoides grandes neoplásicas, pueden llevar a la oclusión vascular de vénulas, capilares y arteriolas; en el 20 % de los casos se ven acúmulos extravasculares de células atípicas. El inmunofenotipo es CD19, CD20, CD22, CD79a (+). Coexpresión de CD10, CD5 y Bcl-2 sin t (14:18). Monoclonalidad de Ig de superficie. Raros casos con fenotipo T. El pronóstico es pobre si afecta SNC o pulmón (22 % sobrevida a 5 años vs. 56% si existe sólo compromiso de piel). El tratamiento se basa en poliquimioterapia aún con compromiso cutáneo exclusivo.

NEOPLASIA PRECURSORA HEMATODÉRMICA (LINFOMA NK BLASTICO)

Definición

Se trata de una neoplasia clínicamente agresiva con una alta incidencia de compromiso cutáneo, pudiendo ser ésta la primera manifestación de la enfermedad, e impacto multiorgánico y diseminación leucémica. Derivaría de una célula precursora dendrítica plasmocitoide tipo 2

Clínica

Nódulos o tumores solitarios o múltiples con o sin localizaciones extracutáneas concurrentes. Cerca de la mitad de los pacientes tienen compromiso de ganglios linfáticos o médula ósea en el momento de la presentación. Muchos de los pacientes que se presentan sólo con lesiones cutáneas desarrollan rápidamente compromiso de médula ósea, sangre periférica, ganglios linfáticos y sitios extranodales. Debe diferenciarse

sobre todo de la leucemia mielomonocítica cutis y es conceptualmente similar a la llamada leucemia cutis aleucémica

Histopatología
Infiltrados no epidermotropos de células de tamaño mediano con cromatina fina dispersa, con nucleolos ausentes o indistinguibles que recuerdan linfoblastos o mieloblastos. Mitosis frecuentes. Ausencia de células inflamatorias. Habitualmente sin necrosis ni angiocentricidad.

Inmunofenotipo
CD4+, CD56+, CD8-, CD7 +/-, CD2 -/+, CD45RA +. Sin expresión de CD3 de superficie, ni citoplasmático, ni proteínas citotóxicas. Puede haber positividad de CD68 y de TdT. Debido a que las neoplasias linfoblásticas y mieloblásticas también pueden expresar CD56, se debe realizar siempre CD3 y mieloperoxidasa para excluir estas entidades. El CD123 y TCL1 también están expresados por estas células sugiriendo su origen en células dendríticas plasmocitoides.

Genética
TCR en configuración germinal. EBV -

Pronóstico
Es una enfermedad agresiva con pronóstico pobre, la sobrevida media es de 14 meses. No hay diferencias significativas en la sobrevida en pacientes que se presentaron con lesiones cutáneas con o sin enfermedad extracutánea concurrente.

Tratamiento
La quimioterapia sistémica resulta en remisión completa pero de corta duración siendo las recaídas rápidas y refractarias a más quimioterapia con progresión de la enfermedad casi inevitable. Estudios recientes sugieren que los pacientes deben ser tratados con los esquemas usados en leucemias agudas. En enfermedad cutánea limitada, la radioterapia podría ser una opción aunque paliativa.

LINFOMAS CUTANEOS PRIMARIOS EN LA INFANCIA

Los linfomas cutáneos primarios en pacientes jóvenes están representados mayoritariamente por la MF y los desórdenes linfoproliferativos CD30 +.
Hasta el presente, hay pocos datos de linfomas cutáneos primarios de células B en la infancia.
Aunque en general se la considera una enfermedad rara en pediatría (<2%), la incidencia verdadera puede ser más alta que lo generalmente considerado, por la frecuente renuencia a hacer biopsias en los niños, lo cual puede demorar el diagnóstico por varios años.
En una serie de 69 casos de linfomas cutáneos en menores de 20 años, el 89,95% fueron linfomas cutáneos primarios, el 34,8% tenían micosis fungoide, confirmando que ésta es la forma más común de linfoma cutáneo en la infancia y adolescencia.
La variedad hipopigmentada de MF ha sido descripta en niños en especial en los que tienen piel oscura y, por razones desconocidas, tiene una frecuencia inusualmente alta en este grupo etario. Por esa razón, debe incluírsela en el diagnóstico diferencial de dermatosis hipopigmentadas crónicas como vitiligo, liquen escleroso y atrófico y eccemátide acromiante.

La mucinosis folicular asociada con MF ha sido comunicada en niños.

CONCLUSIONES:

Este consenso pretende ser un parámetro de referencia en el tema, al que el dermatólogo pueda recurrir como guía en el manejo del diagnóstico, la terapéutica, el seguimiento y pronóstico de los linfomas cutáneos primarios.

Rescatamos el gran esfuerzo realizado para clarificar estos conceptos, y reconociendo nuestras propias limitaciones, nos comprometemos en la continua actualización de un capítulo de la Dermatología que todos sabemos obliga al estudio dedicado y permanente, para poder brindar a nuestros pacientes la idoneidad necesaria para interpretar sus dolencias.

Hemos insistido sobre la importancia de la tarea multidisciplinaria, sin embargo, el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los Linfomas Cutáneos Primarios es y debe continuar siendo tarea del Dermatólogo. En la medida en que aunemos esfuerzos para compartir experiencias, en la medida en que generemos espacios de discusión y actualización de los temas aquí desarrollados, estaremos comprometidos genuinamente con nuestra profesión.

BIBLIOGRAFIA

CTCL MF SS

1. Abeldaño A; Blaustein A; Azcune R; Ruiz Lascano A; Ríos A. Frecuencia relativa de varias formas de linfomas cutáneos primarios de células T. Una serie retrospectiva de 91 pacientes. Dermatol Argent; 2004; 215-227.
2. Abeldaño A; Prodan C; Brea P; Kien M,C; Chouela E.N. Micosis fungoide folicular. Dermatol Argent. 2000; 307-309.
3. Akaraphanth R, Douglass MC, Lim HW. Hypopigmented mycosis fungoides, treatment and a 6(1/2)-year follow-up of 9 patients. J Am Acad Dermatol 2000; 42:33-39.
4. Aloi F; Tomasini C; Pippione M. Mycosis fungoides and epidermoid cysts a unique response of follicular and eccrine structures. Dermatology 1993; 187:273-277.
5. Alsaleh Q.; Nanda A; Baker H; Al-Sabah H; Calonje E. Unilesional (segmental) mycosis fungoides presenting in childhood. Pediatric Dermatol 2004; 558-560.
6. Anna Campanati, Mirella Giangiacomi, Gaia Goteri, et. al. A case of follicular mycosis fungoides with follicular mucinosis: a rare association. Am J Dermatopathol. 2002; 24:423-6
7. Aodak E; Amitay I; Feinmesser M; Aviran A; David M. Icthiosiforme mycosis fungoides an atypical variant of cutaneous T Cell lymphoma. J. Am Acad Dermatol 2004; 50: 368-374.
8. Apisarnthanarax N et al. Mycosis fungoides with mucinosis displaying tumor-stage transformation: successful treatment using radiation therapy plus oral bexarotene combination therapy. Am J Clin Dermatol 2003; 4: 429-433.
9. Aram H, Zeidenbaum M. Palmoplantar hyperkeratosis in mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 1985; 13:897-899.
10. Barnett ML; Cole R. Mycosis fungoides with multiple oral mucosa lesions. A case report. Periodontol 1985, 56: 690-693.
11. Barnhill RL, Braverman IM. Progression of pigmented purpura-like eruptions to mycosis fungoides: report of three cases. J Am Acad Dermatol 1988; 19:858-863.
12. Bonta MD, Tannous ZS, Demierre MF, Gonzales E, Harris NL, Duncan LM. Rapidly progressing mycosis fungoides presenting as follicular mucinosis. J Am Acad Dermatol. 2000; 43: 635-640.
13. Bowman PH, Hogan DJ, Sanusi ID. Mycosis fungoides bullosa: report of a case and review of the literature. J Am Acad Dermatol 2001; 45:934-939.
14. Brahadoran P. Wechster J. Delfani Larue M.H; Gabison G; Reviz J; Bagot M. Mycosis fungoides presenting as keratosis lichenoides cronica. Br. J. Dermatol.1998; 138; 1067-1069.
15. Bressis D; Sotto A; Farcot J; Barneon G; Guihou J. Granulomatous mycosis fungoides presenting as sarcoidosis. Dermatology 1996; 193:330-332.
16. Burg G; Kempf W. Cutaneous Lymphomas. Taylor and Francis Group. 1 Ed. Boca Raton. 2005; 205 - 207.
17. Cabrera HN, Poledore I; Alvarez C; Mion S; García S; Alvarez M. Micosis fungoide. Análisis casuístico. Aspectos particulares. Rev Argent Dermatol 1987; 68:27-35.
18. Centeno A; Ruiz Lascano; Kurpin M. Presentación de micosis fungoide como eritema anular centrífugo. Arch. Argent. Dermatol 2004; 54:109-112

19. Cerroni L; Fink Puckes R; Back B; Kerl H. Follicular mucinosis: a critical reappraisal of clinicopathologic features and association with mycosis fungoides and Sésary Syndrome. Arch. Dermatol 1970;82:397-401
20. Cerroni Lorenzo et al. Follicular Mucinosis: a critical reappraisal of clinicopathological features and association with Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. Arch Dermatol. 2002; 138: 182-189.
21. Cerroni, Lorenzo; Kerl, Helmut; Gatter, Kevin. An illustrated guide to Skin Lymphoma. 1998 Blackwell Science Ltd.
22. Cohen MI; Widerlite LW; Schechter GP; Jaffe E; Fischmann AB; Scheter PS et al. Gastrointestinal involvement in the Sezary Syndrome. Gastroenterology, 1977; 73: 145-149.
23. David M, Shanon A, Hazaz B et al. Diffuse, progressive hyperpigmentation: an unusual skin manifestation of mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 1987; 16:257-260.
24. de la Fuente EG, Rodriguez-Peralto JL, Ortiz PL et al. Oral involvement in mycosis fungoides: report of two cases and a literature review. Acta Derm Venereol 2000; 80:299-301.
25. De Bloom J; Severson J; Gaspari A; Scott G. Follicular mycosis fungoides: a case report and review of the literature. J Cutan Pathol. 2001; 28:318-324.
26. Degos R; Mycosis fungoide. En Degos R. ed Dermatologie. Paris. Flammarion.1981:897-910.
27. Diamondidou E; Cohen PR; Kurzvock R: Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. Blood.1996; 88:2385-2404.
28. Diana Ruiz-Genao, Marta Ballestero, Javier Fraga, et. al. Follicular mycosis fungoides, comedo-like and cystic. Actas Dermosifiliogr. 2005; 96:102-105.
29. Dreno B; Celerier P; Fleishman M; Bureau B; Litoux P. Presence of Epstein Barr virus in cutaneous lesions of mycosis fungoides and Sésary Syndrome. Acta Derm Venereol (stock) 1994,74: 355-352.
30.

38. Gómez Díaz S;Pérez Oliva N:Micosis Fungoide y Síndrome de Sézary. Actas Dermatosifilogr. 2001; 92:193-206.
39. Gómez Orbaneja J: Micosis fungoide. Síndrome o eritrodermia de Sézary. Enfermedad de Hodgkin. Aspectos clínicos e histológicos, diagnóstico y diagnósticos diferenciales, tratamiento. En Gómez Orbaneja J.Ed. Dermatología 2ª ed. Madrid. Aguilar S.A. 1976; 527-535.
40. Gomez-De La Fuente E, Ortiz PL, Vanaclocha F et al. Aggressive granulomatous mycosis fungoides with clinical pulmonary and thyroid involvement. Br J Dermatol 2000; 142:1026-1029.
41. Grob,J; Collet Villette A.M; Horchowski N; Dufaud M; Prin L; Bonerandi J,J. Ofuji papulo erythroderma: report of a case with T-cell skin lymphoma and discussion of the nature of the disease. J Am Acad Dermatol 1992; 17:1321-1324.
42. Haller A, Elzubi E, Petzelbauer P. Localized syringolymphoid hyperplasia with alopecia and anhidrosis. J Am Acad Dermatol 2001; 45:127-130.
43. Hitchcock MG, Burchette JL Jr, Olsen EA et al. Eccrine gland infiltration by mycosis fungoides. Am J Dermatopathol 1996; 18:447-453.
44. Ho K,K; Browne A; Fitzgibbom,J; Carney D; Powoll F,C. Mycosis fungoides bullosa simulating pyoderma gangrenosum. Br. J. Dermatol. 2000; 142: 124-127.
45. Hodak E; Phenig E; Amichi B et al. Unilesional mycosis fungoides a study of seven cases. Dermatology 2000; 201:300-306.
46. Hodak E; David M. Follicular mycosis fungoides. J Cutan Pathol. 2002; 29:625.
47. Hoppe R; Word G; Abel E: Mycosis fungoide and the Sézary Syndrome: pathology, staging and treatment. Curr Probl. Cancer. 1990; 14:295- 361.
48. Hsu W.T; Toporcer M,B; Kantor G; Vanderheid E; Kadin M. Cutaneous T Cell lymphoma with porokeratosis like lesions. J. Am Acad. Dermol. 1992; 27: 327-330.
49. Jacob T; Tiemann M; Kuwert C; Abeck D; Mensing H; Ring J. Dishidrotic cutaneous T cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 1996; 34: 295-297.
50. Kazakov DV, Burg G, Kempf W: Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18:397-415.
51. Ke MS, Kamath NV, Nihal M, et al. Folliculotropic mycosis fungoides with central nervous system involvement: demonstration of tumor clonality in intrafollicular T cells using laser capture microdissection. J Am Acad Dermatol. 2003; 48:238-243.
52. Klemke CD, Dippel E, Assaf C, et al. Follicular mycosis fungoides. Br J Dermatol. 1999; 141:137140.
53. Kock S ;Zackhein H ; Williams M L ; Fletcher V ; Le Boiv P E :Mycosis fungoides beginning in the childhood and adolescence. J. Am Acad Dermatol 1987; 17:563-570.
54. Koj W; Seong Y.I; Suh K.S; Kim S.T. Pityriais lichenoides like. Mycosis fungoides in children. Br.J. Dermatol 2000; 142: 347-352.
55. Kossard S; White A; Killingworth M. Basaloid folliculo lymphoid hyperplasia with alopecia as an expression of mycosis fungoides. J.Cutan.Pathol. 1995; 22:466-471.
56. Krebs A; Zala A; Graber W; Meyer A; Jennic C. Mycosis fungoides. Dermatológica 1978; 157: 312-315.
57. Kutting B, Metze D, Luger TA et al. Mycosis fungoides presenting as and acquired ichthyosis. J Am Acad Dermatol 1996; 34:887-889.
58. Lambroza E; Cohen SR; Phelps R; Lewwohl M; Broverman M; Di Constanzo D. Hipopigmented variant of mycosis fungoides. Demography histopathology and treatment of seven cases. J. Am Acad Dermatol 1995; 32:987-993.

59. Latkowski J, Heald P. Linfomas Cutáneos de Linfocitos T. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General, 6ta edición tomo II Ed. Med. Panamericana; 1736-1761
60. Leitch R; Rennie IG; Parsons MA. Ocular involvement in Mycosis fungoides. Br J. Ophthalmol 1993; 77:126-127.
61. Lorincz A L: Cutaneous T-Cell lymphoma (mycosis fungoides). Lancet, 1996; 347:871-876.
62. Lund K; Parken C; Norins A; Tejado E. Vesicular cutaneous T Cell lymphoma presenting with gangrene. J. Am. Acad. Dermatol 1990; 23:1169-1171.
63. Mac Kie RM. Lymphomas and leukaemias. En Champion RH; Burton J; Ebling V eds. Rook/Wilkinson/Ebling. Texbook of Dermatology, 5 ed. Oxford. Blackwell. Scientific Publ. 1992; 2107-2134.
64. Maillard H, Croue A, Francois S et al. Granulomatous mycosis fungoides histologically simulating cutaneous sarcoidosis. Ann Dermatol Venereol 1998; 125:912-915.
65. Merlet S; Dandurand M; Elmajaoui S et al. Tumoral and pilotropic mycosis fongoides without mucin: evolution towards a pustulous erythroderma. Ann Dermatol Venereol. 2006; 133:149-152.
66. Monopoli A; Annessi G; Lombardo GA; Baliva G; Girolomoni G. Purely follicular mycosis fungoides without mucinosis: report of two cases with review of the literature. J Am Acad Dermatol. 2003; 48:448-452.
67. Moreno JC; Ortega M, Conejo Mir JS; Sánchez Pedreno P. Palmoplantar pustulosis as a manifestation of cutaneous T cell lymphoma (mycosis fungoides) J Am Acad Dermatol 1990; 23:758-759.
68. Moulonguet I, Robert C, Boudot N et al. Hypopigmented mycosis fungoides in a light-skinned woman. Br J Dermatol 1998; 139:341-343.
69. Oliver GT; Winkelmann RK; Banks PM. Unilesional mycosis fungoides, clinical, microscopic and inmunophenotypic features. Austral J Dermatol 1989; 30: 65-71
70. Pimpinelli, N. et al. Defining early mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 2005; 53:1053-1063
71. Price MM; Fuks ZY: Hoffman TE. Hiperkeratotic and verrucous features of mycosis fungoides. Arch Dermatol 1977; 113: 57-60.
72. Resnik KS, Kantor GR, Lessin Sr et al. Mycosis fungoides palmaris et plantaris. Arch Dermatol 1995; 131:1052-1056.
73. Resnik KS, Kantor GR; Lessin SR. Kadin ME Chooback L; Cooper HS ET AL: Mycosis fungoides palmaris et plantaris. Arch Dermatol 1995; 131: 1052-1056.
74. Rusell JR; Chu A. Pagetoid reticulosis and solitary mycosis fungoides, distinct clinic pathological entities J. Cutan. Pathol 1981; 8:40-51.
75. Samman P. The natural history of parapsoriasis in plaques (chronic superficial dermatosis) and prereticulotic poikiloderma. Br. J.Dermatol. 1972; 87:405-411.
76. Sanchez J; Ackerman A. The patch stage of mycosis fungoides. Criteria for histologic diagnosis. Am. J. Dermatopathol. 1979; 1:5-26.
77. Sangüeza O; Requena L. Variantes clinicopatológicas de la micosis fungoide. Actas Dermosifilogr. 1996; 87: 3-18.
78. Sangueza OP. Mycosis Fungoides: new insights into an old problem. Arch Dermatol 2002; 138: 244-246.
79. Schneider BF; Christian M; Hess CE; Williams ME. Familial occurrence of cutaneous T cell lymphoma, a case report monosygot. Twin sisters. Leukaemia. 1995; 9:1978-1981.

80. Sheehan-Dare RA, Goodfield MJ, Williamson DM et al. Ulceration of the palms and soles. An unusual feature of cutaneous T-cell lymphoma. Acta Derm Venereol 1990; 70:523-525.
81. Stasko T, Vander Ploeg DE, De Villez RL. Hyperkeratotic mycosis fungoides restricted to the palms. J Am Acad Dermatol 1982; 7:792-796.
82. Tagami H, Aiba S, Ohkouchi K. Palmoplantar pustular lesions in mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 1991; 25:733-734.
83. Tan R; Butterwoth CM; Mc Logllin H; Malka S; Sammas P. Mycosis fungoides, a disease of antigen persistent. Br J Dermatol 1974; 91: 607-617.
84. Thomas Vogt. Follicular Mycosis Fungoides: Variability of a Rare Entity. SKINmed 2005; 4: 12-17.
85. ToroJ.R; Sander C.A; le Boit P.E. Persistent pigmented purpuric dermatitis and mycosis fungoides: precursor or both? A study by light microscopy and molecular methods. Am.J.Dermatopath 1997; 19: 108-118.
86. Turner CC, Assaad D, Shear NH. Bullae on the legs of an elderly man. Mycosis fungoides bullosa. Arch Dermatol 1994; 130:4-5.
87. Vakeva, L; Sarna, S; vaalasti, A; Pukkala, E. A Retrospective Study of the Probability of Evolution of Parapsoriasis en Plaques into Mycosis Fungoides. Acta Derm Venereol 2005; 85:318-323.
88. Van Doon R; Van Haselen CH; Van Voorst V et al. Mycosis fungoides. Disease evolution and prognosis of 309 dutch patients. Arch Dermatol 2000; 136:504-510.
89. Van Doorm R et al. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis. Arch Dermatol 2002; 138: 191-198.
90. Vergier B, Beylot-Barry M, Beylot C, et al. Pilotropic cutaneous T-cell lymphoma without mucinosis: a variant of mycosis fungoides? Arch Dermatol. 1996; 132: 683-687.
91. Vonderheid E.C; Bermengo M.G; Burg G; Duvic N; Heald P Laroche l et al. Update on erytrodermic cutaneous T-Cell lymphoma: report of the International Society for cutaneous lymphomas. J.Am. Acad. Dermatol. 2002; 46:95-106.
92. Wakelin SH, Stewart EJ, Emmerson RW. Poikilodermatous and verrucous mycosis fungoides. Clin Exp Dermatol 1996; 21:205-208.
93. Weedon D, Strutton G, en Weedon Piel Patología. Ed. Marbán, Madrid, España, 2002; 909.
94. Weimstock M A. Epidemiology of mycosis fungoides. Semin Dermatol 1994; 13:154-159.
95. Weinstock M A. Horm J W: Mycosis Fungoides in the United States. Increasing incidence and descriptive epidemiology. JAMA.1988; 260:42-46.
96. Whitemore SE; Simmons O´Brien; Rotter F. Hipopigmented mycosis fungoides. Arch Dermatol 1994; 130:476-480.
97. Willemze R; Kerl H; Sterry W y cols: EORTC. Classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the cutaneous lymphomas study group of European Organization for Research and Treatment of Cancer. Blood. 1997; 90:354-371.
98. Willemze R; Sceffer E; Van Vlotem W.A. Mycosis fungoides simulating acanthosis nigricans. Am. J.Dermatopathol 1985; 7:365-371
99. Willemze R; Jaffe ES; Burg G; Cerroni L et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood. 2005; 105:3768-3785.
100. Woolons A; Arvay A; Horshid S,M; Whiffaker S; Jons R. Necrobiotic cutaneous T Cell lymphoma. J. Am. Acad. Dermatol. 1999; 41: 815-819.

101. Wright JM; Balciunas BA; Muus JH. Mycosis fungoides with oral manifestations. Report of a case and review of the literature. Oral Surg. Oral Med Oral Pathol 1981; 51: 24-31
102. Yamamoto T; Katayama I; Nishioka K. Increased serum level of stem cell factor in association with disease progression of hiperpigmented mycosis fungoides. Br J Dermatol 1990; 140: 765-766.
103. Zackheim HS; Vonderheid EC; Ramsayd et al. Relative frequency of various forms of primary cutaneous lymphomas. J.Am.Acad. Dermatol 2000; 43:793-796.
104. Zelger B, Sepp N, Weyrer K, Grunewald K, Zelger B. Syringotropic cutaneous T-cell lymphoma: a variant of mycosis fungoides? Br J Dermatol. 1994; 130:765-769.
105. Zucker Franklin D; Pancake B. The role in human T cell lymphotropic viruses (HTLV 1 and 2) in cutaneous T cell lymphomas. Semin Dermatol 1994; 141: 44-49.

ATLL

1. Andrade A., Rueda R. HTLV I y Leucemia Linfoma de células T del adulto. Rev. Asoc. Colomb. Dermatol. 2002; 10:1073-1075.
2. Chan H., Su I., Kuo T., et al. Cutaneous manifestations of adult T cell Leukaemia/Lymphoma. Report of Three Different Forms. J. Am. Acad. Dermatol. 1985; 13:213-219.
3. Cuba J., Céliz E., Martinez B. Primeras observaciones en pacientes con reacción positiva al HTLV I y II en el Perú. Folia Dermatol. Peruana 1998; 9:50-52.
4. Fung M., Morphy M., Hoss D. Practical Evaluation and management of cutaneous lymphoma. J. Am. Acad. Dermatol. 2002; 46:325-360.
5. Germain M., Williams J., Skelton H., Smith K. Smoldering HTLV-I-induced T-cell Lymphoma localized within the skin; a radiation-resistant tumour. Int. J. Dermatol. 2000; 39:815-821.
6. Kaminsky A., Díaz M., Ryb M., Lagioia R., Cáceres M., Charas V., Dancziger E., Astorino W., Zeitlin E.. Virus de la Leucemia T Humana (HTLV - I). Linfoma Leucemia de células T del adulto. Presentación de un caso. Dermatol. Argent. 2003; 9:295-300.
7. Lewis J., Vasef M., Stone M. HTLV - I Associated Granulomatous T-cell lymphoma in a child. J. Am. Acad. Dermatol. 2001; 44:525-529.
8. Shimoyama M., et al. Diagnostic Criteria and classification of clinical subtypes of adult T cell Leukaemia/Lymphoma. Br. J. Hematol. 1991; 79:428-437.
9. Yagi H., Takigawa M., Hashizume H. Cutaneous Type of adult T cell Leukemia/Lymphoma: a new entity among cutaneous lymphomas. J. Dermatol. 2003; 30:641-643.
10. Yamaguchi T., Ohshima K., Karube K., et al. Clinicopathological features of cutaneous lesions of adult T-cell Leukemia/Lymphoma. Br. J. Dermatol. 2005; 152:76-81.

DESÓRDENES LINFOPROLIFERATIVOS CD30+

1. Bekkenk M, Geelen FAMJ, van Voorst Vader PC et al. Primary and secondary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: long term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. Blood 2000; 95:3653-3661.

2. Chang CC, Acker SM. Cutaneous CD30+ (Ki-1) anaplastic large-cell lymphoma. http://www.emedicine.com/DERM/topic534.htm
3. Drews R, Samel a, Kadim ME. Lymphomatoid papulosis and anaplastic large cell lymphomas of the skin. Semin.Cutan.Med.Surg 2000; 19:109-117.
4. Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM et al. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. J Am Acad Dermatol 2002; 46:325-357.
5. Liu HL, Hoppe RT, Kohler S et al. CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: The Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2003; 49:1049-1058.
6. Moreno Ramírez D, Herrera Sava A, Camacho Martínez F.: Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células T. Med. Cutan. Iber. Lat. Am. 2003; 31:75-100.
7. Shehan JM, Kallaji AN, Markovic SN et al. management of multifocal primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2004; 51:103-110.
8. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M et al. Joint British Association of Dermatologists and U.K. cutaneous lymphoma group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. Br J Dermatol 2003; 149:1095-1107.
9. Willemze R, Meijer CJ: Primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. Hematol Oncol Clin N Am 2003; 17:1319-1332.

LINFOMA SUBCUTANEO SIMIL PANICULITIS, LINFOMA NK/T TIPO NASAL

1. Barrionuevo C, Anderson VM, Cevallos GampietriE et al. Hydroa-like cutaneous T-cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular genetic study of 16 pediatric cases from Peru. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2002; 10:7-14.
2. Gallerano V, Danielo C, Consigli J, Papa M y Guidi A. Linfoma angiocéntrico T/NK nasal. Dermatol Argent 2003; 9:290-293.
3. Hirakawa S, Kuyama M, Takahashi S, Yamasaki O, Kansaki H et al. Nasal and nasal-type natural killer T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 1999; 40:268-272.
4. Kempf W, Dummer R, Kazakov D, Burg G. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. In: Burg G, Kempf W. Cutaneous lymphomas. Taylor and Francis Group. 1 Ed. Boca Raton. 2005; 205-207.
5. Kempf W, Kazakov D, Burg G. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. In: Burg G, Kempf W. Cutaneous lymphomas. Taylor and Francis Group. Boca Raton. 2005; 181-185.
6. Magana M, Sangueza P, Gil-Beristain J et al. Angiocentric cutaneous T-cell lymphoma of childhood (hydroa-like lymphoma): a distinctive type of cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 1998; 38:574-579.
7. Martínez Ruiz E, Revert A, Pinazo I, Calduch L y col. Linfoma nasal de células T/NK asociado a virus de Epstein Barr: a propósito de un caso. Med Cutan Iber Lat Am 2002; 30:103-106.
8. Salhani KE, Macon WR, Choi JK, Elenitsas R, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: clinicopathologic, immunophenotypic, and genotypic analysis of alpha/beta and gamma/delta subtypes. Am J Surg Pathol 1998; 22:881-893.

LINFOMA CUTÁNEO A CELULAS T PERIFÉRICO NO ESPECIFICADO

1. Arnulf B, capie Berrgman C, Delfan Laurie Mh , et al. Nonhepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma a subset of cytotoxyc lymphomas with mucosal and skin localization. Blood 1998; 91:1723-1731.
2. Bakelss V,Van oostueen JW, Wnuder Putte CJ, Meijer CJLM, Willemze R. Inmunophenotyping and gene arrangement analysis provide additional criteria to differentiate between cutaneous T- cell lymphomas and pseudo T-cell lymphomas .Am J Pathol 1997; 150:1941-1949 .
3. Bekkenk MW, Vermaer MH, Jansen PM, et al. Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin. Analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. Blood 2003; 102: 2213-2219.
4. Beljaaards RC, Meijer CJLM, Van der Putte SCS, et al Primary cutaneous T-cell lymphomas clinicophatologyc features and prognostic parameters of 35 cases, other than mycosis fungoides and CD30 + Large cell lymphoma. J. Pathol 1994; 172:53-60.
5. Berti E, Cerri A , Cavicchini S, et al. Primary cutaneous gamma /delta lymphoma presenting as disseminated pagetoid reticulosis. J. Invest. Dermatol. 1991; 96:718-723.
6. de Wolf- Peeters C , Ashten R, Gamma delta T-cell lymphomas. A homogeneous entity? Histopathology 2000; 36:294-305.
7. Friedmann D, Wechsler J, Delfan MH, et al. Primary cutaneous pleomorfhic small T-cell lymphomas. Arch Dermatol 1995; 131:1009-1015.
8. González CL, Medeiros LS, Brazniel RM, Jaffe ES. T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue a clinicophathologic entity commonly associated with hemophagocytic Syndrome .Am J Surg Pathol 1991; 15:17-27.
9. Grange F, Hedelin G, Joly P, et al. Prognostic factors in primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and the Sesary Syndrome. The French study group. Blood 1999; 93:3637-3642.
10. Jacob MC, Chaperot C, Mossur P, et al. CD4+ CD56+ Lineage negative malignancies: a new entity developed from malignant early plasmacytoid dendritic cells. Haematologica 2003; 88:941-955.
11. Jaffe ES, Krenacs L, Raffeld M. Classification of cytotoxic T-cell and natural killer cell lymphomas. Semin. Haematol 2003; 40:175-184.
12. Massone C., Chatt A, Metze D, et al .Subcutaneous blastic natural killer (NK). NK /T cell and other cytotoxic lymphomas of the skin. A morphologic inmunophenotypic and molecular study of 50 patients. Am J. surg Pathol. 2004; 28:719-735.
13. Petrella T, Comean MR, Mainadie, et al. Agranular CD4+ CD56+ hematodermic neoplasm (blastic NK- cell lymphoma) originates from a population of CD56+ precursor cells related to plasmacytoid monocyts. Am Journal Surg Pathol 2002; 26:852-862.
14. Toro Jr, Larweihr DJ, Pabby N, et al. Gamma delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. Blood 2003; 101:3407-3412.
15. Von der Driesh P, Carss EA. Localized cutaneous amole to medium sized pleomorphic T-cell lymphoma. A report of 3 cases stable for years. J Am Acad Dermatol 2002; 46:531-535.
16. Willemze R, Kerl H, Sterry W et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. A proposal from the cutaneous lymphoma study Group of the

European Organization for research and treatment of cancer (EORTC) Blood 1997; 90:354-371.

CBCL

1. Aarts WM, Willemze R, Bende RJ, Meijer CJLM, Pals ST, van Noessel CJ. VH gene analysis of primary cutaneous B-cell lymphomas: evidence for ongoing somatic hypermutation and isotype switching. Blood. 1998; 92:3857-3864.
2. Alaibac M, Belloni-Fortina A, Mori M, Pigozzi B, Peserico A, Pimpinelli N. Immunoglobulin heavy chain variable region family expression in primary cutaneous follicle centre cell lymphomas. Br J Dermatol 2001; 144: 862-865.
3. Bailey EM, Ferry JA, Harris NL, Mihm MC, Jacobson JO, Duncan LM. Marginal zone lymphoma (low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type) of skin and subcutaneous tissue: a study of 15 patients. Am J Surg Pathol. 1996; 20: 1011-1023.
4. Bertero M, Novelli M, Fierro M T, Bernengo M G. Mantle zone lymphoma: An immunohistochemical study of skin lesions. J Am Acad Dermatol 1994; 30:23-30.
5. Berti E, Alessi E, Caputo R, Gianotti R, Delia D, Vezzoni P. Reticulohistiocytoma of the dorsum. J Am Acad Dermatol. 1988; 19: 259-272.
6. Brogan BL, Zic JA, Kinney MC, Hu JY, Hamilton KS, Greer JP. Large B-cell lymphoma of the leg: clinical and pathologic characteristics in a North American series. J Am Acad Dermatol. 2003; 49: 223-228.
7. Burg G, Kempf W, Cozzio A, Feit J. et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. J Cutan Pathol. 2005; 32: 647-674.
8. Campo E, Raffeld M, Jaffe E S. Mantle-cell lymphoma. 1999; 36: 115-127.
9. Caro W A, Helwing E B. Cutaneous lymphoid Hyperplasia. Cancer 1969; 24: 4897-502.
10. Cerroni L, Arzberger E, Pütz B, et al. Primary cutaneous follicular center cell lymphoma with follicular growth pattern. Blood. 2000; 95: 3922-3928.
11. Cerroni L, El-Shabrawi-Caelen L, Pink-Fuches R, LeBoit PE, Kerl H. Cutaneous spindle-cell lymphoma: a morphologic variant of cutaneous large B-cell lymphoma. Am J Dermato Pathol. 2000; 22: 299-309.
12. Cerroni L, Volkenandt M, Rieger E, Soyer HP, Kerl H. Bcl-2 protein expression and correlation with the interchromosomal (14;18) translocation in cutaneous lymphomas and pseudolymphomas. J Invest Dermatol. 1994; 102: 231-235.
13. Cerroni L, Zöchling N, Pütz B, Kerl H. Infection by Borrelia burgdorferi and cutaneous B-cell lymphoma. J Cutan Pathol. 1997; 24: 457-461.
14. Chang Y T, Wong C K: Primary cutaneous plasmacytomas. Clin Exp Dermatol 1994; 19: 177-180.
15. Child F J, Woolford A J, Calonje E, Russell-Jones R, Whittaker S J. Molecular analysis of the immunoglobulin heavy chain gene in the diagnosis of primary cutaneous B cell lymphoma. J Invest Dermatol 2001; 117: 984-989.
16. Child FJ, Scarisbrick JJ, Calonje E, Orchard G, Russell-Jones R, Whittaker SJ. Inactivation of tumor suppressor genes p15 (INK4b) and p16 (INK4a) in primary cutaneous B cell lymphoma. J Invest Dermatol. 2002; 118: 941-948.
17. Child FJ, Woollons A, Price ML, Calonje E, Russell-Jones R. Multiple cutaneous immunocytoma with secondary anetoderma: report of two cases. Br J Dermatol. 2000; 143: 165-170.

18. Colomo L, Loong F, Rives S, et al. Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation represents a heterogeneous group of disease entities. Am J Surg Pathol. 2004; 28: 736-747.
19. Crosti A. Micosis fungoide e reticuloistiocitomi cutanei maligni. Minerva Dermat. 1951; 26: 3-11.
20. Dahbar M, Carbia S, Chain M, Hochman A et al. Linfoma cutáneo de células B centrofolicular: reporte de un caso y actualización. Dermatol Argent 2002; 8:18-21.
21. De Leval L, Harris NL, Longtine J, Ferry JA, Duncan LM. Cutaneous B-cell lymphomas of follicular and marginal zone types: use of Bcl-6, CD10, Bcl-2, and CD21 in differential diagnosis and classification. Am J Surg Pathol. 2001; 25: 732-741.
22. Dijkman R, Tensen D P, Jordanova E S, Knijnenburg J, et al. Array-based comparative genomic hybridization analysis reveals recurrent chromosomal alterations and prognostic parameters in primary cutaneous large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2006; 24:296-305.
23. Evans H L, Winkelmann R K, Banks P M. Differential diagnosis of malignant and benign cutaneous lymphoid infiltrates. A study of 57 cases in which malignant lymphoma had been diagnosed or suspected in the skin. Cancer 1979; 44: 699-717.
24. Ferreri AJM, Campo E, Seymour JF, et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases with special emphasis on the "cutaneous variant." Br J Haematol. 2004; 127: 173-183.
25. Fink-Puches R, Zenahlik P, Bäck B, Smolle J, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (EORTC, WHO) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. Blood. 2002; 99: 800-805.
26. Gaidano G, Carbone A, Dalla Favera R. Pathogenesis of AIDS-related lymphomas. Am J Pathol 1998; 152: 623-630.
27. Geelen FAMJ, Vermeer MH, Meijer CJLM, et al. Bcl-2 expression in primary cutaneous large B-cell lymphoma is site-related. J Clin Oncol. 1998; 16: 2080-2085.
28. Geerts M L, Busschots A. Mantle-cell lymphomas of the skin. Dermatol Clin 1994; 12;409-417.
29. Gellrich S, Rutz S, Golembowski S, et al. Primary cutaneous follicle center cell lymphomas and large B-cell lymphomas of the leg descend from germinal center cells: a single cell polymerase chain reaction analysis. J Invest Dermatol. 2001; 117: 1512-1520.
30. Goodlad JR, Krajewski AS, Batstone PJ, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma: prognostic significance and clinicopathologic subtypes. Am J Surg Pathol. 2003; 27: 1538-1545.
31. Goodlad JR, Krajewski AS, Batstone PJ, et al. Primary cutaneous follicular lymphoma: a clinicopathologic and molecular study of 16 cases in support of a distinct entity. Am J Surg Pathol. 2002; 26: 733-741.
32. Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. J Clin Oncol. 2001; 19: 3602-3610.
33. Grange F, Hedelin G, Joly P, et al. Prognostic factors in primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and the Sezary syndrome: the French study group on cutaneous lymphomas. Blood. 1999; 93: 3637-3642.
34. Grange F, Petrella T, Beylot-Barry M, et al. Bcl-2 protein expression is the strongest independent prognostic factor of survival in primary cutaneous large B-cell lymphomas. Blood. 2004; 103: 3662-3668.

35. Gronbaek K, Ralfkiaer E, Kalla J, Skovgaard GL, Guldberg P. Infrequent somatic Fas mutations but no evidence of Bcl-10 mutations or t(11;18) in primary cutaneous MALT-type lymphoma. J Pathol. 2003; 201: 134-140.
36. Hallermann C, Kaune K, Siebert R, et al. Cytogenetic aberration patterns differ in subtypes of primary cutaneous B-cell lymphomas. J Invest Dermatol. 2004; 122: 1495-1502.
37. Hallermann C, Kaune KM, Gesk S, et al. Molecular cytogenetic analysis of chromosomal breakpoints in the IGH, MYC, BCL6 and MALT1 gene loci in primary cutaneous B-cell lymphomas. J Invest Dermatol. 2004; 123:213-219.
38. Harris NL, Jaffe E S, Stein H, Banks P M.et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group 1994; 84:1361-1392.
39. Hoefnagel J J, Vermeer M H, Jansen P M, van Voorst Vader P C, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: clinical and therapeutic features in 50 cases. Arch Dermatol. 2005; 141:1139-45.
40. Hoefnagel JJ, Dijkman R, Basso K, et al. Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Blood. 2005; 105:3671-3678.
41. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Janssen PM, Fleuren GJ, Meijer CJLM, Willemze R. Bcl-2, Bcl-6 and CD10 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.
42. Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J. WHO classification of tumors: pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyons, France: IARC Paris, 2001
43. Kim B K, Surti U, Pandya, A G, Swerdlow S H. Primary and secondary cutaneous diffuse large B-cell lymphomas: a multiparametrer analysis of 25 cases including fluorescence in situ hybridization for t(14;18) translocation. Am J Pathol 2003; 27:356-364.
44. Kobayashi T, Munakata S, Sugiura H, et al. Angiotropic lymphoma: proliferation of B-cells in the capillaries of cutaneous angiomas. Br J Dermatol. 2000; 143:162-164.
45. Li C, Inagaki H, Kuo TT, Huo S, Okabe M, Eimoto T. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a molecular and clinicopathologic study of 24 Asian cases. Am J Surg Pathol. 2003; 27:1061-1069.
46. Li S, Griffin CA, Mann RB, Borowitz MJ. Primary cutaneous T-cell rich B-cell lymphoma: clinically distinct from its nodal counterpart? Mod Pathol. 2001; 14:10-13.
47. Mao X, Lillington D, Child FJ, Russell-Jones R, Young B, Whittaker S. Comparative genomic hybridization analysis of primary cutaneous B-cell lymphomas: identification of common genomic alterations in disease pathogenesis. Genes Chromosomes Cancer. 2002; 35:144-155.
48. Martínez Chabbert P, González Cocorda A, Brusco J E. Linfoma cutáneo de células B centrofolicular (linfoma de Crosti). Dermatol Argent 2005; 11:147-149.
49. Monti J, Bergero A, Lurati C, de la Peña H et al. Linfoma primario cutáneo fenotipo B de evolución lenta. ¿por qué no linfoma de Crosti? Estudio de 4 casos. Rev Argent Dermatol 1991; 72:51-56.
50. Nicol I, Boye T, Carsuzaa F, et al. Post-transplant plasmablastic lymphoma of the skin. Br J Dermatol. 2003; 149:889-891.
51. Norton AJ. Classification of cutaneous lymphoma: a critical appraisal of recent proposals. Am J Dermatopathol. 1999; 21:279-287.

52. Owen R A, Norton A J. Cutaneous pseudolymphoma and primary B-cell lymphoma of skin: two disorders or a pathological continuum? J Pathol. 1991; 163-169.
53. Paulli M, Viglio A, Vivenza D, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphoma of the leg: histogenetic analysis of a controversial clinicopathologic entity. Hum Pathol. 2002; 33:937-943.
54. Perniciaro C, Winkelmann RK, Daoud MS, Su WPD. Malignant angioendotheliomatosis is an angiotropic intravascular lymphoma: immunohistochemical, ultrastructural and molecular genetic studies. Am J Dermato Pathol. 1995; 17:242-248.
55. Rijlaarsdam JU, van der Putte SCJ, Berti E, et al. Cutaneous immunocytomas: a clinicopathologic study of 26 cases. Histopathology. 1993; 23:119-125.
56. Rubin MA, Cossman J, Freter CE, Azumi N. Intravascular large cell lymphoma coexisting within hemangiomas of the skin. Am J Surg Pathol. 1997; 21:860-864.
57. Russell-Jones R. World Health Organization of hematopoietic and lymphoid tissues: implications for dermatology. J Am Acad Dermatol. 2003; 48:93-102.
58. Sander CA, Flaig MJ, Jaffe ES. Cutaneous manifestations of lymphoma: a clinical guide based on the WHO classification. Clin Lymphoma. 2001; 2:86-100.
59. Sander CA, Kaudewitz P, Kutzner H, et al. T-cell rich B-cell lymphoma presenting in the skin. A clinicopathologic analysis of six cases. J Cutan Pathol. 1996; 23:101-108.
60. Santucci M, Pimpinelli N, Arganini L. Primary cutaneous B-cell lymphoma: a unique type of low-grade lymphoma. Cancer. 1991; 67:2311-2326.
61. Schmid U, Eckert F, Griesser H, et al. Cutaneous follicular lymphoid hyperplasia with monotypic plasma cells. A clinicopathologic study of 18 patients. Am J Surg Pathol. 1995; 19:12-20.
62. Servitje Bedate O. Linfomas cutáneos primaros de células B. Concepto, características clínico-patológicas y clasificación. Dermatología 2001; 14:163-168.
63. Servitje O, Gallardo F, Estrach T, Pujol R M et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a clinical, histopathological, inmunophenotypic and molecular genetic study of 22 cases. Br J Dermatol 2002; 147:1147-1158.
64. Slater D N. The new World Health Organization European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas: a practical marriage of two giants. Br J Dermatol 2005; 153:874-880.
65. Stansfeld A G, Diebold J, Kapanci Y, Kelenyi G, Lennert K, Mioduszewska O, Noel H , Rilke F, Sundstrom C, van Unnik J, Whirght D : Updated Kiel classification for lymphomas. Lancet 1988; 1:292-293.
66. Storz M N, van de Rijn M, Kim Y H, Mraz-Gernhard S, Hoppe R t, Kohler S. Gene expression profiles of cutaneous B cell lymphoma. J Invest Dermatol 2003; 120:865-870.
67. Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J, et al. T (14; 18) (q32; q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. Blood. 2003; 101: 2335-2339.
68. The Non-Hodgkin's Lymphomas Pathologic Classification Project. National Cancer Institute sponsored study of classification of a working formulation for clinical usage. Cancer 1982; 49:2112-2135.
69. Torne R, Su WPD, Winkelmann RK, Smolle J, Kerl H. Clinicopathologic study of cutaneous plasmacytoma. Int J Dermatol. 1990; 29:562-566.
70. Tous V, Burgos G, Sevinsky L, Sehtman A, et al. Linfoma cutáneo primario de células B centrofolicular. A propósito de un caso con respuesta favorable a la radioterapia. Act Terap Dermatol 2005; 28:94-101.

71. Verma S, Frambach G E, Seilstad K H, Nuovo G, PorcuP, Magro C M. Epstein-Barr virus associated B-cell lymphoma in the setting of iatrogenic immune dysregulation presenting initially in the skin. J Cutan Pathol 2005; 32:474-483.
72. Vermeer MH, Geelen FAMJ, van Haselen CW, et al. 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.
73. Viglioglia P A. Linfomas cutáneos primitivos (2ª parte) Act Terap Dermatol 2002; 74:224-233.
74. Villoldo V, Forero O, Dionisio M, Anaya J, Magariños G, Pizzariello G. Linfoma B en un paciente HIV positivo. Dermatol Argent 2004; 4:284-290.
75. Willemze R, Beljaards R C, Meijer C J, Rijlaarsdam J R. Classification of primary cutaneous lymphomas. Dermatology 1994; 189:8-15,
76. Willemze R, Meijer C J L M, Sentis H J, Scheffer E, van Vloten W A, Toosntra J, van der Putte S C J: Primary cutaneous large cell lymphomas of follicular centre cell origin. J Am Acad Dermatol 1987; 16:518- 522.
77. Willemze R, Meijer CJLM, Scheffer E, et al. Diffuse large cell lymphomas of follicle center cell origin presenting in the skin: a clinicopathologic and immunologic study of 16 patients. Am J Pathol. 1987; 126:325-333.
78. Willemze R, Meijer CJLM. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: the best guide to good clinical management. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Am J Dermatopathogy 1999; 21:265-273.
79. Wiltshaw E: The natural history of extramedullary plasmacytoma and its relation to solitary myeloma of bone and myelomatosis. Medicine 1976; 553:217-238.
80. Wongchaowart N T, Kim B, Hsi E D, Swerdlow S H, Tubbs R R, Cook J R. t(14;18)(q32;q21) involving IGH and MALT1 is uncommon in cutaneous MALT lymphomas and primary cutaneous diffuse large B-cell lymphomas. J Cutan Pathol 2006; 33:286-292.
81. Wood GS, Kamath NV, Guitart J, et al. Absence of Borrelia burgdorferi DNA in cutaneous B-cell lymphomas from the United States. J Cutan Pathol. 2001; 28:502-507.
82. Zenahlik P, Pink-Fuches R, Kapp KS, Kerl H, Cerroni L. Therapy of primary cutaneous B-cell lymphomas. Hautarzt. 2000; 51:19-24.
83. Zinzani P L, Quaglio P, Pimpinelli N, Berti E, et al. Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. J Clin Oncol 2006; 24:1376-1382.

NEOPLASIA PRECURSOR HEMATODÉRMICO

1. Kato N, Yasukawa K, Kimura K et al. CD2-, CD4+, CD56+ hematodermic/hematolymphoid malignancy. J Am Acad Dermatol 2001; 44:231-238.
2. Kazakov DV, Mentzel T, Burg, R, Kempf W. Blastic natural killer-cell lymphoma of the skin associated with myelodysplastic syndrome or myelogenous leukaemia: a coincidence or more? Br J Dermatol 2003; 149: 869-876.

TERAPÉUTICA

1. Baron ED, Stevens SR. Phototherapy for cutaneous T- cell lymphomas. Dermatol. Ther.2003; 16:303-310.

2. Bekkenk M, Vermeer MH, Geerts ML, et al. Treatment of multifocal primary cutaneous B-cell lymphoma: guidelines of the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. J Clin Oncol. 1999; 17:2471-2478.
3. Berroeta L, Lewis-Jones MS, Evans AT, Ibbotson SH. Woringer-Kolopp (localized pagetoid reticulosis) treated with topical photodynamic therapy (PDT). Clin Exp Dermatol. 2005; 30:446-447.
4. Bonnekoh B, Schulz M, Franke I, Gollnick H. Complete remission of a primary cutaneous B-cell lymphoma of the lower leg by first-line monotherapy with the CD20-antibody rituximab. J Cancer Res Clin Oncol 2002; 128:161-166.
5. Boztepe G; Sahin S; Ayhan M; Erkin G. Narrowband ultraviolet B phototherapy to clear and maintain clearance in patients with mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 2005; 53:242-246.
6. Braverman I, Yager N, Chen M, et al. Combined total body electron beam irradiation and chemotherapy for mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 1987; 16:45.
7. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, et al. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T- cell lymphoma. Arch Dermatol 2002; 138:325-332
8. Bunn PJ, Hoffman S, Norris D, et al. Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and the Sezary syndrome. Ann Intern Med 1994; 121:592.
9. Case DJ. Combination chemotherapy for mycosis fungoides with cyclophosphamide, vincristine, methotrexate, and prednisone. Am J Clin Oncol 1984; 7:453.
10. Coors EA, von den Driesch P. Topical photodynamic therapy for patients with therapy-resistant lesions of cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol. 2004; 50:363-367.
11. Copur MS, Deshpande A, Mleczko K, Norvell M, Hrnicek GJ, Woodward S, Frankforter S, Mandolfo N, Fu K, Chan WC. Full clinical recovery after topical acyclovir treatment of Epstein Barr virus associated cutaneous B-cell lymphoma in patient with mycosis fungoides. Croat Med J 2005; 46:458-462.
12. Di Venuti GFF. Phase I dose escalation study of Targretin and ONTAK in hematologic malignancies: upregulation of IL2R expression by low dose Targretin. Blood 2001; 98:601-612.
13. Dippel et al. Extracorporeal photopheresis and Interferon in advanced cutaneous T-cell lymphoma. Lancet 1997; 350:32-33.
14. Dreno B. Standard and new treatments in cutaneous B-cell lymphomas. J Cutan Pathol 2006; 1:47-51.
15. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for the treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase IIIII trial results. J Clin Oncol. 2001; 19:24562471.
16. Edstrom DW, Porwit A, Ros AM. Photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for mycosis fungoides: clinical and histological response. Acta Derm Venereol. 2001; 81:184-188.
17. Fung MA et al. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. J Am Acad Dermatol. 2002; 46:325-357.
18. Girardi M et al. Selective immunotherapy through extracorporeal photochemotherapy: yesterday, today and tomorrow. Hematol Oncol Clin N Am 2003;17:1391-1403
19. Gottlieb S, Wolfe J, Fox F, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photopheresis monotherapy and in combination with recombinant

interferon alpha: A 10-year experience at a single institution. J Am Acad Dermatol 1996; 35:946-957.
20. Grozea, PN, Jones, SE, McKelvey, EM, et al. Combination chemotherapy for mycosis fungoides: a Southwest Oncology Group study. Cancer Treat Rep 1979; 63:647.
21. Heald P et al. The benefits of topical bexarotene (Targretin) in patients with refractory or persistent early stages CTCL. J Invest Dermatol 2000; 114:840.
22. Heinzerling LM, Urbanek M, Funk JO, et al. Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma. Cancer. 2000; 89:1835-1844.
23. Herrmann JJ et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA); long term follow up. J Am Acad Dermatol 1995; 33:234-242
24. Holloway, K, Flowers, F, Ramos-Caro, F. Therapeutic alternatives in cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 1992; 27:367.
25. Hoppe RT. Mycosis fungoides: ratiotherapy. Dermatol Ther. 2003; 16:347-354.
26. Inozume T., Matsue H., Furuhashi M., et al. Successful use of etretinate for long-term management of a patient with cutaneous-type adult T-cell Leukaemia/Lymphoma. Br. J. Dermatol. 2005; 153:1239-1241.
27. Jones G el al. Total skin electron beam radiotherapy for patients who have mycosis fungoides. Hematol Oncol Clin N Am 2003; 17:1421-1434.
28. Jones G et al. Electron beam treatment for cutaneous T- cell lymphoma. Hematol Oncol Clin N Am 1995; 9:1057-1076.
29. Kaye, F, Bunn, PJ, Steinberg, S, et al. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. N Engl J Med 1989; 321:1784-1790.
30. Kempf W et al. Topical and systemic retinoid therapy for cutaneous T- cell lymphoma. Hematol Oncol Clin N Am. 2003; 17:1405-1419.
31. Kennedy GA et al. Treatment of patients with advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome with alemtuzumab. Eur J Haematol 2003; 71:250-256.
32. Kim YH et al. Topical Nitrogen Mustard in the Management of Mycosis Fungoides. Update of the Standford Experience. Arch Dermatol 2003; 139: 165-173.
33. Kuzel TM. Systemic chemotherapy for the treatment of mycosis fungoides and Sezary syndrome. Dermatol Ther. 2003; 16:355-361.
34. Leman JA, Dick DC, Morton CA. Topical 5-ALA photodynamic therapy for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Clin Exp Dermatol. 2002; 27:516-518.
35. Leverkus M; Rose C; Bröcker EB; Goebeler M. Follicular cutaneous T-cell lymphoma: beneficial effect of isotretinoin for persisting cysts and comedones. Br J Dermatol. 2005; 152:193-194.
36. Lim, H, Edelson, R. Photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 1995; 9:1117-1126.
37. Lundin, J, Hagberg, H, Repp, R, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. Blood 2003; 101:4267-4272.
38. Marchi E et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. Cancer. 2005; 104:2437-2441.
39. Mori M, Campolmi P, Mavilia L, Rossi R, Cappugi P Pimpinelli N. Topical phtodynamic therapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: a pilot study. J Am Acad Dermatol. 2006; 54:524-526.
40. Nijsten T, Curiel-Lewandrowski C, Kadin ME. Lymphomatoid papulosis in children: a retrospective cohort study of 35 cases. Arch Dermatol 2004; 140:306-312.

41. Nistico S; Costanzo, A; Saraceno, R; Chimenti, S. Efficacy of monochromatic excimer laser radiation (308nm) in the treatment of early stage mycosis fungoides. British Journal of Dermatology 2004; 151:877-879
42. Olsen E et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2001;19: 376-388
43. Oyama Y et al. High- dose therapy and bone marrow transplantation in cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol Clin N Am 2003;17:1475-1483
44. Paul T, Radny P, Krober SM, Paul A, Blaheta HJ, Garbe C. Intralesional rituximab for cutaneous B-cell lymphoma. Br J Dermatol. 2001; 144:1239-1243.
45. Pichardo DA et al. Cutaneous T-cell lymphoma: a paradigm for biological therapies.
Leuk Lymphoma. 2004; 45:1755-1765.
46. Pimpinelli N, Vallecchi C. Local orthovolt radiotherapy in primary cutaneous B-cell lymphomas: results in a series of 115 patients. Skin Cancer. 1999; 14:219-224.
47. Querfeld, Ch; Rosen, S; Kuzel, T; Kirby, K. Long- term follow-up of patients with early-stage Cutaneous T-Cell Lymphoma who achieve complete remission with Psoralen plus UVA monotherapy. Arch Dermatol. 2005; 141:305-311.
48. Richardson S., Budgin J., et al. Low-Dose Bexarotene and Low-Dose interferon alpha-2b for adult T-cell Leukemia/Lymphoma Associated with human T-Lymphotropic virus I. Arch. Dermatol. 2005; 141:301-304.
49. Rijlaarsdam JU, Toonstra J, Meijer OW, Noordijk EM, Willemze R. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas of follicular center cell origin: a clinical follow-up study of 55 patients treated with radiotherapy or polychemotherapy. J Clin Oncol. 1996; 14:549-555.
50. Rook AH et al. Cytokine therapy of cutaneous T-cell lymphoma: interferons, interleukin-12 and interleukin-2. Hematol Oncol Clin N Am 2003; 17:1435-1448.
51. Rosen, S, Foss, F. Chemotherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome. Hematol Oncol Clin North Am 1995; 9:1109-1116.
52. Sarris, AH, Phan, A, Duvic, M, et al. Trimetrexate in relapsed T-cell lymphoma with skin involvement. J Clin Oncol 2002; 20:2876.
53. Shistik G et al. Follicular mycosis fungoides: successful treatment with oral bexarotene. J Drugs Dermatol. 2004; 3:301-304.
54. Smith BD, Glusac EJ, McNiff JM, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma treated with radiotherapy: a comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the WHO classification systems. J Clin Oncol. 2004; 22:634-639.
55. Soda R, Constanzo A, Cantonetti M, Orlandi A, Bianchi L, Chimenti S. Systemic therapy of primary cutaneous B-cell lymphoma, marginal zone type, with rituximab, a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody. Acta Derm Venereol. 2001; 81:207-208.
56. Stadler R, Otte HG, Luger T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon -2a plus acitretin versus interferon -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. Blood. 1998; 92:35783581.
57. Suchin, KR, Cucchiara, AJ, Gottleib, SL, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with combined immunomodulatory therapy: a 14-year experience at a single institution. Arch Dermatol 2002; 138:1054-1060.
58. Vakeva, L; Sarna, S; Vaalasti, A; Pukkala, E. A Retrospective Study of the Probability of Evolution of Parapsoriasis en Plaques into Mycosis Fungoides. Acta Derm Venereol 2005; 85:318-323

59. Vonderheid EC, Sajjadian A, KIadin ME. Metotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. J Am Acad Dermatol 1996; 34:470-480.
60. Weber, F, Schmuth, M; Sepp, N. Bath water PUVA therapy with 8-Methoxipsoralen in Mycosis Fungoide. Acta Derm Venereol 2005; 85:329-332
61. Wollina U et al. Metacentre study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. Cancer 2003; 98:993-1001
62. Zane C, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P. Photodynamic therapy with methyaminolevulinate as valuable treatment option for unilesional cutaneous T-cell lymphoma. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2006; 22:254-258.
63. Zhang c, Duvic M. Retinoids: therapeutic applications and mechanisms of action in cutaneous T-cell lymphoma. Dermatol Ther. 2003; 16:322-330.
64. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. Dermatol Ther. 2003; 16:337-346.

LCP en Pediatría

1. Agnarsson BA, Kadin ME. Peripheral T-cell lymphomas in children. Semin Diagn Pathol 1995; 12:314-324.
2. Camacho F,M; Burg G; Moreno J,C; Campora R; Villar L. Granulomatosis slack skin in childhood. Pediatr. Dermatol. 1997; 14:204-208.
3. Fink-Puches R, Chott A, Ardigó M, et al: The spectrum of cutaneous lymphomas in patients less than 20 years of age. Pediatric Dermatology 2004; 21:525-533.
4. Hess Schmid M, Dummer R, Kempf W et al: Mycosis fungoides with mucinosis follicularis in childhood. Dermatology 1999; 198:284-287.
5. Neuhaus IM, Ramos-Caro FA, Hassanein AM: Hypopigmented mycosis fungoides in childhood and adolescence. Pediatr Dermatol 2000; 17:403-406.
6. Quaglino P, Zaccagna A, Verrone A et al. Mycosis fungoides in patients under 20 years of age: report of 7 cases, review of the literature and study of the clinical course. Dermatology 1999; 199:8 -14.
7. Taddesse-Heath L, Pittaluga S, Sorbara L et al: Marginal zone B-cell lymphoma in children and young adults. Am J Surg Pathol 2003; 27:522-531.
8. Wilson A,G; Cotter F,E Lowo D,G; Stansfeld A,G; Kirby J. Mycosis fungoides in childhood an inusual presentation. J. Am. Acad. Dermatol. 1991; 25:370-372.
9. Zackheim HS, McCalmont TH, Deanovic FW, Odom RB: Mycosis fungoides with onset before 20 years of age. J Am Acad Dermatol 1997; 36:557-562.
10. Zucker-Franklin D, Kosann MK, Pancake BA, Ramsay DL, Soter NA: Hypopigmented mycosis fungoides with human T cell lymphotropic virus type I tax in a pediatric patient. Pediatrics 1999; 103:1039-1045.