

Linfomas cutáneos de células T. (LCCT)

Rubén Niesvizky Iszaevich*
Amado Saul C.**
Enrique Peiso**
Gladis León**

I. Definición y perspectiva histórica

Linfoma es una condición neoplásica, que se origina en cualquier órgano linfóide de la economía, y que si cuenta con características como la invasibilidad, y la sustitución de tejido diferenciado, por las células invasoras, impidiendo así su función normal, debe ser llamado maligno. Los linfomas se clasifican como se analizará después, según parámetros morfológicos, histoquímicos, de comportamiento, inmunológicos y de características de la membrana citoplásmica de las células involucradas en el proceso neoplásico.

Los LCCT, son entidades, a la fecha inmunológicamente definidas como neoplasias del sistema inmune, con manifestaciones primarias en piel, y que abarcan dos patologías descritas antiguamente: micosis fungoides y síndrome de Sézary. Actualmente se reconoce que las células del sistema inmune involucradas por esta patología son los linfocitos T, (timo-dependientes), y que éstos a su vez tienen características reguladoras. Las lesiones encontradas van de las epidermotrópicas a las no epidermotrópicas, y la evolución natural es crónica y lentamente progresiva.

Alibert fue el primero en describir a la enfermedad en 1806, un caso único, con lesiones en la piel de calor café, con descamación, y con la presencia de ciertos tumores en forma de hongos, de ahí el nombre de micosis fungoides, evidentemente mal utilizado, por que éste, sugiere la etiología micótica. La evolución secuencial de las lesiones dermatológicas de placas eczematosas, a placas infiltradas y finalmente a tumores, fue reconocida por primera vez por Bazin en 1851, de ahí que la forma clásica de la micosis fungoides fuera llamada Alibert-Bazin, o la forma placa tumor de micosis fungoides. Sin embargo, en 1885, Vidal y Brocq, describieron la variante

d'emblée, en la cual, los tumores aparecían sin un orden de progreso, a través de las fases previas.

En 1892, Besnier y Hallopeau, reconocieron que la micosis fungoides también podía presentarse en una forma de eritrodermia generalizada. Posteriormente, de 1938 a 1949, Sézary observó la presencia de células mononucleares, grandes y anormales, en la piel y en la sangre periférica de varios pacientes, con una eritrodermia crónica generalizada, con adenomegalias múltiples, y hepato-esplenomegalia (síndrome de Sézary). Este fue reconocido formalmente en la literatura americana por Taswell y Winkelmann, 23 años después, y en 1968, Lutzner y Jordan, demostraron, por microscopía electrónica las características, tanto celulares, como subcelulares de la célula descrita anteriormente por Sézary. Actualmente, mientras algunos autores, seportan la idea de que la micosis fungoides y el síndrome de Sézary, son la misma entidad, pero en diferentes estadios de evolución, otros lo niegan, argumentando que son dos patologías distintas, tanto en su evolución como en su pronóstico. Las ideas actuales hacen pensar que, siendo las dos ya clasificadas como linfomas T, y una más grave que la otra, con la misma característica morfológica celular, que solamente se distingue en lo anaplásico de la célula, las dos deben ser englobadas en una entidad mucho más didáctica y significativa: linfomas cutáneos de células T.

Los LCCT, en su variedad clásicamente denominada micosis fungoides (MF), tienen una evolución natural, de lesiones cutáneas localizadas, a un proceso caracterizado fre-

* Ayudante de profesor "A" de histología.

** Profesores revisores.

cuentemente, a una infiltración generalizada de virtualmente todos los tejidos internos, siendo esta causada también por células T. En 1978, la división de tratamiento del cáncer, del Instituto Nacional del Cáncer, empezó a utilizar como oficial el término LCCT, en E.U.A.

II. Clasificación de los linfomas no Hodking*

Clasificación inmunológica de Lukes y Collins. (1975).

Linfomas de tipo celular no definido (tipo null).

Linfomas de células T.

Linfocitos contorneados.

Linfocitos pequeños.

Linfomas cutáneos de células T (micosis fungoides y síndrome de Sezary).

Sarcoma inmunoblástico de células T.

Linfomas de células B.

Linfocitos pequeños (leucemia linfocítica crónica).

Linfocito plasmocitoide (macroglobulinemia de Waldenstrom).

Células centrofoliculares:

- » células pequeñas hendidas,
- » células grandes hendidas,
- » células pequeñas transformadas (linfomas de Burkitt),
- » células grandes transformadas,

Sarcoma inmunoblástico de células B

Histiocíticos (del sistema fagocítico mononuclear).

III. Epidemiología

Los LCCT, aparecen en estos momentos con una incidencia casi igual a la del linfoma de Hodking en Estados Unidos de América.

* Se utiliza esta clasificación en merced a que la clasificación de Rapaport, no incluye a los linfomas cutáneos de células T.

Desgraciadamente, en nuestro medio, no se encuentran estadísticas completas al respecto, sin embargo, esta patología no es frecuente.

En distintas series se encuentra que los linfomas cutáneos de células T aparecen con un predominio en el sexo masculino en una razón de 2:1; otras series indican que el 64 por ciento de los casos de MF son masculinos.

El diagnóstico se hace más comunmente cuando el paciente está en la quinta década de la vida según algunas series; estos datos se corroboran con una serie en la cual se indica que el 81 por ciento de los pacientes presentan esta patología de los 45 años en adelante. Casos aislados se han diagnosticado en la segunda década de la vida, sin embargo éstos son raros.

Aunque esta entidad puede afectar a cualquier raza, se ha visto que existe una ligera predominancia en los caucásicos.

Se han hallado familias con mayor predisposición para los LCCT, que junto con la evidencia que sugiere una mayor frecuencia en individuos con antígenos HLA Aw31 y Aw32, puede indicarnos una predisposición genética posible.

Tres estudios separados indican que existe una relación entre la exposición industrial a toxinas potenciales y el desarrollo de LCCT, así, existe mayor incidencia en individuos que viven en ciertas áreas o que se exponen directamente al agente agresor. En otra serie, se reportó que el 30 por ciento de 211 pacientes con MF tenían por lo menos una exposición a materiales químicos dañinos, incluyendo derivados del petróleo (11%), metales (71%) y solventes (6%). Otros agresores químicos se han postulado: polvos, pesticidas, solventes y vapores, detergentes y desinfectantes.

En Australia se reporta que esta enfermedad es absolutamente rara en su medio.

Tabla 1. Correlaciones clinicoinmunológicas

Características de las células T neoplásicas	Significado clínico
Afinidad a la piel	Infiltración cutánea, y epidermotropismo
Infiltración a las regiones T linfoides	Borramiento de la arquitectura normal linfoides
Involucración escasa de la médula ósea	Preservación de los elementos mieloides normales
Respuesta proliferativa deprimida a mitógenos y a antígenos	Inmunosupresión primaria
Producción espontánea de MIF	Monocitopenia absoluta, movilidad deprimida e inmunosupresión secundaria
Actividad reguladora facilitadora no específica de células T	Niveles plasmáticos de IgA e IgE normales o aumentados
Recirculación rápida entre tejidos blandos y torrente sanguíneo	Efectos paliativos de la leucoforesis
Antígenos de membrana de células T	Terapia eficaz con anticuerpos anticélulas T

IV. Etiología

Hasta la fecha se desconoce la etiología de los LCCT. Sin embargo se ha sugerido que los estadios iniciales representan la respuesta inicial proliferante a un agente carcinogénico para el sistema fagocítico-mononuclear; hipótesis evidentemente poco plausible por el hecho que la célula neoplásica es una célula de tipo timo-dependiente.

En otro trabajo se propone que esta entidad es una respuesta crónica granulomatosa para un antígeno no identificado, que lleva a un desbalance inmune y esto a un fenómeno de autoinmunidad, y en algunos casos a la emergencia de neoplasias linfoides o del sistema fagocítico-mononuclear; esta hipótesis ha sido fuertemente atacada por las evidencias cariotípicas encontradas en células neoplásicas, (ver posteriormente), y la falta de evidencias histopatológicas de este proceso.

Después de los trabajos de Lukes y Collins, donde se demuestra la presencia de marcadores antigénicos en la superficie de las célu-

las del sistema inmune, se demostró la naturaleza linfoides timodependiente de las células Sézary-MF., este conocimiento ha orientado la investigación de la etiología de este tipo de neoplasias y se han postulado teorías virales oncogénicas, todavía sin demostración correcta.

En estudios de citogenética en el síndrome de Sézary⁸⁸, se encontró que las células neoplásicas en médula ósea y en sangre periférica producían, en cultivo, clones celulares. Las células anormales frecuentaban tanto cultivos estimulados, como no estimulados, particularmente en las enfermedades avanzadas, o conforme la enfermedad avanzaba. Un análisis detallado del cariotipo de células sanguíneas estimuladas con fitohemaglutinina, de un paciente con LCCT, mostró varios cromosomas anormales; el patrón de bandedo de estos cromosomas era indistinto al de las células diploides también encontradas en el estudio, dato común en neoplasias. Los casos estudiados en citogenética, inducen a pensar en úni-

cas clonas celulares neoplásicas en el SS, como también, en MF.

V. Patogénesis

Como a los linfocitos normales se les ha dividido en dos grupos tanto ontogenéticamente, como funcionalmente distintos, se han hecho esfuerzos para clasificar a los desórdenes linfoproliferativos tanto en células B, como en T, (ver clasificación de Lukes y Collins. 1975).

Los linfocitos malignos retienen características de sus similares normales: receptores de membrana, determinantes antigénicos, capacidades funcionales, y vías migratorias *in vivo*.

Las células T normales son requeridas en las reacciones de hipersensibilidad retardada, en la enfermedad de injerto contra huésped, y en la reacción inmunológica contra tumores. También siguen una vía migratoria *in vivo*, dejando el espacio vascular fácilmente, pasando a través de los tejidos, antes de entrar al torrente sanguíneo vía linfática. En los ganglios linfáticos se localizan principalmente en las áreas paracorticales, e internodulares corticales; en el bazo en las zonas periarteriolas de la pulpa blanca, en el timo, y en el sistema linfocítico difuso. Existen dos tipos de linfocitos T reactivos conocidos hasta la fecha: los llamados reguladores y los efectores. Los efectores se distinguen por una respuesta en contacto con el antígeno, causando la síntesis y liberación de linfoquinas por un lado, o la muerte celular en contacto con la célula que acarrea al antígeno. Los linfocitos T reguladores actúan ayudando o suprimiendo la respuesta de síntesis de anticuerpos por las células B que a su vez tienen que diferenciarse a células plasmáticas para la síntesis de anticuerpos específicos; los linfocitos T reguladores también ejercen acción ayudadora o supresora a los linfocitos T efectores.

Hasta la fecha, el único grupo fácilmente reconocible como linfoma de células T es el LCCT, sugiriendo que estas células T tienen cierta afinidad por las estructuras halladas en la piel.

Es evidente que la respuesta de los linfocitos T es directa hacia la piel, pero los factores que intervienen en ésta no son totalmente

conocidos.

La resistencia del huésped juega un papel importantísimo en la patogénesis de la enfermedad. Se han descrito casos de completa remisión de las placas, ocurrida espontáneamente. Esto nos lleva a la consideración de que, tomando en cuenta que como avanza la enfermedad de placas a tumores, la proporción de células atípicas también aumenta, la respuesta básica del huésped a la agresión sea la placa-tumor, dependiendo del comportamiento de las células anormales. Así el desarrollo de tumores, consistiendo principalmente de las células atípicas, representa una pobre respuesta del organismo y/o aumento de las potencialidades de las células tumorales. El prurito por el otro lado indica una respuesta inmunológica del organismo, y se observa principalmente en placas y eritema.

El término LCCT subraya las dos características más importantes de este proceso: infiltración de las células T a la piel; tipo epidermotrópico y sin este carácter refiriéndose al grado de extensión de las células tumorales por toda la economía, siendo las formas MF y SS epidermotrópicas, en estadios primarios.

La distribución a través de todos los tejidos extracutáneos, también puede ser explicada en términos de la biología de la célula T. El hecho que la infiltración a médula ósea o a hueso sea muy limitada, aún en presencia de linfocitosis extrema en el estadio leucémico, refleja que la distribución de las células malignas sigue el camino normal de los linfocitos T en estado normal; esto contrasta con los linfomas de células B en que la infiltración a médula ósea es extensa y temprana. La infiltración de los ganglios linfáticos es primordialmente en las zonas T (paracorticales e internodales corticales), mientras que la infiltración en el bazo es principalmente periarteriolar. Las células T normales son removidas por sustitución de su localización normal, obteniéndose de esto una sustitución fisiológica resultante. Finalmente las células T malignas no pierden la característica de fácil recirculación a través de los tejidos blandos, dando como resultado que los ganglios linfáticos no funcionen como barrera antineoplásica.

Las células T malignas generalmente pier-

den la capacidad de responder a antígenos microbianos y las células T normales, disminuidas en cantidad, no son capaces de responder efectivamente al mismo agente agresor; de ahí que el LCCT diseminado, pueda complicarse con infecciones serias, y de gravedad para el paciente afectado. Frecuentemente las células neoplásicas producen una linfoquina llamada MIF (factor inhibidor de la migración de los macrófagos), la cual interviene interfiriendo la movilización del monocito comprometiendo las respuestas inmunes dependientes de esta célula. Por el otro lado, la mitad de los LCCT parecen ser malignidades de los linfocitos T reguladores ayudantes (helper). Este hallazgo, es ratificado por la presencia en suero de niveles altos de IgE y de IgA en varios pacientes, y la poca frecuencia de infecciones inducidas por organismos encapsulados.

Como ya se dijo anteriormente, el LCCT diseminado representa la expansión de una sola clona maligna de células T, mientras que la neoplasia primaria puede tener origen en 2 ó 3 distintas clonas únicas. Los LCCT son clonales en inicio, y las lesiones cutáneas no contiguas, son secundarias a la diseminación hematógena, de ahí la presencia de esas lesiones implican diseminación extradérmica.

La localización de los LCCT inicial en piel se sugiere por múltiples estudios clínicos y patológicos. Posiblemente la evidencia más fuerte de que la enfermedad se inicie en piel es la observación clínica frecuente de la localización inicial de las lesiones, y su diseminación tardía a otras zonas de la economía.

Las células malignas de LCCT, son aparentemente capaces de proliferar en la piel y en sitios extracutáneos. En estudios con autorradiografía, se obtuvieron resultados que indican que la enfermedad avanzada, tiene focos productivos de extensión extracutáneos más que cutáneos propios.

Se han hallado antígenos de histocompatibilidad en la epidermis y probablemente en las células de Langerhans (posiblemente representante del sistema fagocítico mononuclear en piel), y se postula que se llevan a cabo interacciones entre los linfocitos T y estas células, teniendo como resultado las modifi-

caciones patológicas de los LCCT. Sin embargo, estos antígenos también se hallan en otras estructuras, y no se puede, hasta la fecha, hallar la razón del porqué sólo la interacción inicial es en piel.

Los queratinocitos humanos producen, en cultivo de tejidos, un factor que reacciona cruzadamente con la hormona timopoyetina, (proteína de peso molecular de 7000 Daltons), en radioinmunoensayo sensible. Esta timopoyetina, induce la diferenciación de las células T progenitoras en linfocitos T maduros, entre otras funciones. De aquí se extrae la posibilidad de que las células T neoplásicas, posiblemente reaccionan con la epidermis, de una manera análoga a la que reaccionan las células progenitoras T con las células reticuloepiteliales del timo. El hallazgo de altos niveles plasmáticos de factor tímico (péptido de peso molecular de 1000 Daltones), subraya la posibilidad anterior.

La observación clinicopatológica, que mientras más avanzado es el proceso neoplásico, o más agresivo sea el LCCT, el epidermotropismo esta disminuído, sugiere que cualquiera que sea la interacción célula T-epidermis, se requiere un cierto grado de maduración de las células neoplásicas.

Características Generales

1. Actividad de las células T reguladoras, ayudadoras o facilitantes.
2. El grado de epidermotropismo está relacionado con las características dis o anaplásicas de las células T malignas.
3. Existe una evolución natural de lesiones localizadas a enfermedad cutánea diseminada.
4. Existe también una evolución proliferante de las poblaciones celulares de lenta a rápidamente evolutivas.

VI. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de los LCCT, varían según el grado de epidermotropismo que se pueda encontrar durante la evolución de la patología; así, las lesiones pueden ser difusas y poco sugestivas, o por otro lado, pueden sugerir ampliamente el diagnóstico, con lesiones características de piel; sin embar-

go, es necesario hacer notar que cuando el tumor ha infiltrado órganos y zonas extracutáneas, el pronóstico será pobre, de ahí el reto al médico, a tratar de diagnosticar lo más pronto posible la enfermedad para poderle ofrecer al paciente un mejor tratamiento y un pronóstico más adecuado.

La LCCT se diagnostican con más frecuencia, en pacientes que cursan con lesiones dermatológicas crónicas y agudas como eczema, psoriasis, neurodermatitis, parapsoriasis en placas y poiquilodermia. Las lesiones desaparecen espontáneamente mientras otras aparecen. La exposición mínima a los rayos del sol, la dosis pequeña de rayos X, o a luz ultravioleta, pueden hacer que las lesiones cutáneas desaparezcan. Aunque existen remisiones espontáneas, con regresiones exacerbadas por muchos años, el progreso ocurre eventualmente en la mayoría de los pacientes. Las lesiones se tornan más infiltradas, y aparecen placas elevadas de infiltración, a las que siguen nódulos y tumores. Aunque clásicamente se describió una evolución de lesiones inespecíficas a lesiones evidentemente tumorales, pasando por los estadios de placa, eritema, y escama, todo este tipo de lesiones pueden aparecer simultáneamente. En general, el paciente no presenta ningún otro tipo de sintomatología, hasta que el padecimiento está demasiado avanzado.

Para sistematizar los conocimientos podemos establecer dos grandes etapas en lo que se refiere a las lesiones cutáneas: estadio pretumor y estadio tumor. Evidentemente estos están dentro del grupo de los epidermotrópicos antes mencionados.

La fase pretumor tiene dos capítulos a desarrollar: fase premicótica y fase infiltrativa. El término premicótico, tiene que ser modificado en los siguientes años, por las razones expuestas al inicio del trabajo.

La lesión primaria, está caracterizada, además por la simulación de otras patologías, (parapsoriasis, dermatitis atópica, etc.), por un eczema no específico en placas, este se inicia sin síntomas agregados, y puede localizarse en cualquier segmento corporal. En la variedad de *tumeur d'emblée*, se hallan lesiones bizarras, y tumorales. Los pacientes que

presentan las lesiones primarias, que muestran también áreas de poiquilodermia, tienen un alto riesgo de desarrollar LCCT. La alopecia mucinosa es una lesión, que en adultos precede a la lesión en placa ya diagnosticable.

Las lesiones en placas, segundas en el proceso de invasividad celular, son generalmente eritematosas, secas y con una descamación ligera; éstas se extienden conforme avanza la enfermedad, tornándose más eritematosas y descamativas. El rascado puede conducir a liquenificación y a que la descamación aumente; estas lesiones pueden impetiginarse si son muy maltratadas. Después de un tiempo las placas se vuelven progresivamente más induradas, y con un patrón anular o arqueado.

Frecuentemente las lesiones individuales se resuelven por sí solas y completamente, cuando esto ocurre, puede quedar en la piel evidencias de lesiones con hiper e hipopigmentación.

Conforme la infiltración celular aumenta, las placas se vuelven más elevadas y firmes. La epidermis puede quedar eczematososa o liquenificada, y también puede tornarse suave y a veces tensa y tirante. Puede también acompañarse de alopecia localizada, que tiende a durar mientras la placa se desvanece. Si la infiltración se detiene por algún agente externo, las placas se elevan de tal manera que tienden a formar la tercer fase de las manifestaciones cutáneas de LCCT. Mientras que los tumores nacen con más frecuencia en las zonas previamente afectadas por placas infiltrativas, pueden también originarse de piel clínicamente normal, pero esto no es frecuente. Pueden ser tumores aislados o hallarse cientos de ellos. Estos son inicialmente pequeños, pero pueden desarrollar diámetros hasta de 8 a 10 cm. Estos pueden ulcerarse, ya sean pequeños o grandes. Los tumores normalmente no duelen, pero pueden hacerlo a la presión profunda. Estos tienden a cicatrizar, dejando lesiones evidentes como secuela, aunque algunos regresan a su estadio anterior de placa sin dejar lesión secundaria como secuela.

La eritrodermia generalizada, puede ocurrir acompañando a cualquiera de los estadios anteriores, o ser la única manifestación cutánea de esta entidad. Esta puede acompañarse

de descamación extrema. Cuando la patología se limita a afectar de manera especial las regiones faciales y de ellas las zonas periciliares el cuadro puede ir acompañado de la facies leonina. La mucosa oral, puede afectarse por cualquiera de los procesos anteriormente mencionados, también se ha informado afección primaria de otras mucosas de la economía (ver más adelante). Existe una variante histológica de esta enfermedad que lleva de nombre enfermedad de Woringer-Kolopp, con lesiones de evolución mucho más lenta, y de mucho mejor pronóstico que los demás LCCT.

En un estudio realizado en el hospital de St. John, se concluyó que el 80 por ciento de los casos, tienen un comportamiento clásico con respecto a su evolución clínica.

Si la enfermedad avanza, con o sin manifestaciones cutáneas previas clásicas, la infiltración sistémica es de esperarse. De este modo el primer hallazgo de infiltración sistémica es la linfadenopatía simétrica y generalizada. Los ganglios linfáticos involucrados son firmes y no dolorosos, y si los analiza el patólogo, nos reportará linfadenopatía dermatopática. Estos ganglios linfáticos mostrarán linfocitos T anormales. Así estudios seriados de ganglios linfáticos mostrarán primero atipias y luego francos linfomas. La esplenomegalia no es común y menos la hepatomegalia, excepto en la variante eritrodérmica, hepatoesplenomegalia (SS), en donde estos hallazgos son comunes. Como anteriormente se esbozó, las mucosas pueden afectarse principalmente en la boca, genitales, laringe, y otras porciones del tracto gastrointestinal. La manifestación clínica de estas variantes sigue a la ulceración, que sangra, y trae consigo una hemorragia de grado variable.

En pacientes que cursan con tumores, la fiebre es común, y ésta puede deberse a infecciones agregadas, o por la misma respuesta inespecífica al tumor, liberándose pirógenos leucocitarios inespecíficos. Los pacientes con enfermedad avanzada pueden cursar, como ya se dijo, con infecciones bacterianas, virales, micóticas, etc. que podrían llevar al paciente a la muerte si no reciben tratamiento agresivo. La causa más común de muerte en

Tabla II Cuadros sugestivos de LCCT

1. Eccema. Piel llorosa, específicamente en dermatitis aguda.
2. Psoriasis refractaria a tratamiento. Placas eritematoescamosas, bien limitadas, de bordes bien definidos, no activos.
3. Neurodermatitis. Eccema y liquenificación, como datos más sugestivos.
4. Parapsoriasis. Reune un grupo heterogéneo de dermatosis crónicas de aspecto psoriasiforme, liquenoi-de, muy resistente al tratamiento.
5. Poiquilodermia. Dermatitis caracterizada por, tras una fase de accidentes que semejan afección general (mialgias, artralgias, etc.), por eritema teleangiectásico y atrofin.
6. Prúrigo de causa desconocida en adultos. Los LCCT, las leucemias en general y el linfoma de Hodking, producen este síndrome caracterizado por pápulas pruriginosas, costras hemáticas, y liquenificación, cuando el prurito es crónico.

estos pacientes es la sepsis con microorganismos Gramm negativos, con o sin leucopenia presente.

Las formas leucémicas de los LCCT, constituyen principalmente, la mitad de todos los casos, y más frecuentemente asociados a las formas no epidermotrópicas eritrodérmicas.

VII. Patología

El diagnóstico inicial puede requerir múltiples biopsias, para que sean aparentes los cambios histopatológicos más sugerentes. Estos, no son uniformes a lo largo del curso de la enfermedad, y en los estadios tempranos la histología muestra cambios enteramente inespecíficos.

Para hacer un diagnóstico correcto de los LCCT, se tienen que hacer dos consideraciones morfológicas de suma importancia: infiltrado y tipo celular.

En los estadios tempranos, cuando las lesiones clínicas son visibles pero poco palpa-

bles, la imagen histológica muestra una dermatitis no específica, consistente en acumulaciones perivasculares de células mononucleares, tanto en la dermis papilar, como en la dermis reticular (zona de Crenz). La presencia de algunas células atípicas (ver más adelante), puede provocar la sospecha de que está ocurriendo un proceso neoplásico linfomatoso. Conforme la enfermedad progresa, las células atípicas se van volviendo más aparentes, y el infiltrado más denso, ocupando principalmente la dermis papilar. Este infiltrado se ha denominado como tipo banda, que en contacto con la membrana basal epitelial forma una estructura que recuerda una apariencia de cordón de linfocitos. El infiltrado, se extiende después a toda la dermis, ocupando también la zona de Crenz, y así involucra vasos y nervios, y posteriormente anexos de la piel. La mucinosis folicular, se observa entonces como una acumulación de material mucoide en los folículos pilosos, que se ensanchan y tienden a la atrofia; esta condición acarrea a lo que en clínica llamamos alopecia mucinosa, la cual puede complicarse, y a partir de ella aparecer pápulas agrupadas principalmente en cara o cuello. La patogenia de este cambio es incierta, pero se postula que un antígeno, todavía no identificado, puede producir una parálisis de las células de Langerhans en la epidermis, y así provocar una colección del material mucinoso en los folículos pilosos, estos, se ensanchan, y posteriormente, se atrofian. La mucinosis folicular, esta presente en estos procesos linfomatosos, pero se han reportado casos en los que se observa este fenómeno sin que halla una linfomatosis.

El infiltrado se extiende, posteriormente, a la epidermis, formando los microabscesos de Pautrier, que se definen como colecciones intraepidérmicas de células T anormales, que indican que existe un LCCT, pero su ausencia no lo descarta. Es necesario hacer notar, que la presencia de células linfoides en la epidermis, no constituye un microabsceso de Pautrier, y este hecho puede observarse en múltiples condiciones, con las cuales no debe confundirse. En las enfermedades eczematosas benignas, se pueden observar estas coleccio-

nes de linfocitos normales en la epidermis. En estadios tempranos de la enfermedad, los abscesos son escasos, y se encuentran característicamente en las porciones basales de la epidermis. Más tarde el número de microabscesos de Pautrier aumenta considerablemente, y se extiende a las zonas superiores de la epidermis.

Como ya se dijo, cuando las placas infiltradas se levantan, y forman bordes, aparecen los tumores, los cuales tienen constituyentes celulares muy variados. Estos grados de variabilidad se observan también dos en los ganglios linfáticos, cuando estos se infiltran.

Si separamos la morfología gruesa de la citología, podremos entender ciertos conceptos de la enfermedad; para ello, se compararán las células características de los LCCT.

Desde que en 1938 se describió a las células del síndrome de Sézary como monstruosas en sangre periférica, se extendió el estudio citomorfológico de ellas, junto con las descritas en microscopía electrónica por Lutzner en los casos de micosis fungoides. Al principio estas células se consideraron como de origen histiocítico, con un núcleo grande, irregular, y contorneado, rodeado por un borde delgado de citoplasma. En microscopía electrónica se sugiere, que por su irregularidad, el núcleo celular, al tener una estructura tridimensional, contiene una gran cantidad de material nucleico, sugestivo de malignidad, pero de poca anaplasia. Esta forma tan peculiar de núcleo ha recibido distintos nombres, como por ejemplo, serpentinado, cerebriforme, convulado, etc. Personalmente, creo que el nombre más adecuado para esta morfología es el de contorneado, y así se referira a esta clase en este artículo.

Las células de LCCT, tanto la de Sézary como la de Lutzner-MF, son parecidas en su características nucleares, pero difieren en su tamaño. La célula de Sezary tiene un diámetro promedio de 15 a 20 μ ; mientras que la célula Lutzner-MF, tiene un diámetro de 8 μ aproximadamente. Las dos células se comportan como linfocitos T, lo que se observa, al hacerlas reaccionar con fitohemaglutinina, o al ponerlas en contacto con eritrocitos de carnero, o ver como forman las características

rosetas. La otra diferencia básica, era que las células Lutzner-MF se encontraban en sangre periférica, mientras que las células de Sézary si lo eran; es lo que se mantuvo hasta que en 1964 se encontró a la célula Lutzner-MF en sangre periférica. Este descubrimiento, más los datos obtenidos con técnicas inmunológicas, hacen pensar que estas células sean las mismas, pero en diferente grado de diferenciación, y en distinto grado de evolución de la enfermedad. El hecho anterior, corrobora que el síndrome de Sézary y la micosis fungoides sean la misma entidad, pero que el síndrome de Sézary, nos indica, una forma mucho más agresiva de la misma entidad (LCCT).

En sangre periférica las células LCCT, representan un porcentaje pequeño de las células circulantes en pacientes enfermos (1.0-20%). tienen un citoplasma basófilo, que puede o no contener gránulos. El núcleo se tiñe intensamente y está doblado en sí mismo, formando pliegues.

Se ha demostrado que algunas células, particularmente las que tienen un núcleo plegado, tienen un aumento de la cantidad de DNA. Esta, como se refirió anteriormente, es la posible causa del plegamiento extenso del núcleo, y de su intenso matiz al ser coloreado por tinciones de Romanowsky. El citoplasma es PAS positivo, lo que indica que tienen un contenido glucoprotéico en sus glánulos.

Estas células se han encontrado en patologías tales como el liquen plano, la papulosis linfomatoide, y también en el líquido sinovial de enfermos con artritis reumatoide. Así, la presencia de poca cantidad de estas células, no indica LCCT, pero relacionando su presencia y su distribución, con el cuadro clínico, se hará un diagnóstico integral.

La infiltración de estas células puede ser extensa, y puede llegar a cualquier órgano de la economía. En el Reino Unido, se encuentra que la infiltración más común es a ganglios linfáticos, pulmón y bazo.

Otros linfomas no LCCT, pueden infiltrar la piel, presentando nódulos en cuello y nuca, pero en estos casos la infiltración es siempre más dérmica.

Como ya se dijo, al observar una biopsia, hay que tomar en cuenta la infiltración y su

tipo celular, para hacer un diagnóstico histopatológico correcto, éste se hace tomando en cuenta el diagnóstico diferencial histológico siguiente:

1. Lesiones primarias linfoides.
 - a) Linfomas cutáneos no MF.
 - b) Infiltraciones benignas linfocíticas.
2. Presencia de antígenos en epidermis que estimulen respuesta linfocítica.
 - a) Mordidas y piquetes de insectos, constantes, de evolución crónica.
 - b) Escabiasis.
 - c) Infecciones micóticas, y por microbacterium.
 - d) Dermatitis por contacto, linfomatoide.
 - e) Farmacodermias linfomatoides.
 - f) Sífilis secundaria.
3. Enfermedades de origen desconocido y pronóstico incierto.
 - a) Reticuloide actínico.
 - b) Papulosis linfomatoide.
 - c) Pitiriasis linfomatoide liquenoide.
 - d) Hiperplasia angilinfoide con eosinófilos.

Los linfomas cutáneos no MF, no son epidermotrópicos, y por tanto no infiltran más que la zona de Grenz.

Las infiltraciones benignas linfocíticas (Baverstedt, Jessner, Spiegler-Fendt), al igual que los anteriores, no tienen epidermotropismo, y se encuentran centros germinativos en piel, a estos también se les ha llamado infiltrados monomórficos.

Todas las patologías infecciosas, ya sean por parásitos como ácaros, mosquitos, etc, por hongos, y respuestas inespecíficas linfoides pueden ser englobados en el término de pseudolinfomas. Los pacientes que padecen estos estados sindromáticos están en una línea entre respuesta inflamatoria crónica y verdaderos linfomas. Pueden ser de naturaleza autoinmune con transformación linfomatoide subsecuente o de naturaleza reaccional a ciertos elementos tóxicos o sensibilizantes.

Lukes y Tindall acuñaron el término linfadenopatía inmunoblástica con adenomegalias, sudores, febrícula, con un aumento de las inmunoglobulinas policlonales, y con un

cuadro histopatológico característico, que puede en ocasiones afectar hasta la piel. Estas son histológicamente malignas y clínicamente benignas. Estos autores postulan un estado de hipersensibilidad como patogenia de estos complejos sindrómicos. La pitiriasis linfo-matoide liquenoide, el reticuloide actínico y la papulosis linfo-matoide, son ejemplos de estos fenómenos. Se han observado casos, que llegan a malignizarse y deben ser tomados en cuenta. Deberán realizarse estudios mucho más especializados como la búsqueda de células atípicas en cortes delgados ($1/\mu$), embebidos en sustancias plásticas para el corte; otro estudio sugerible en el diagnóstico temprano es la revisión citológica por microscopía electrónica, la cual revelará las características celulares patológicas ya descritas anteriormente, y a través de este estudio llegar más prontamente al diagnóstico y establecer un tratamiento más adecuado, y de esta manera ofrecer un pronóstico mejor. Desgraciadamente, sólo las instituciones de investigación cuentan con un microscopio electrónico, y este no es tan accesible, como otros medios diagnósticos.

D) Químicas sanguíneas, y pruebas generales de laboratorio.

Estas pruebas suelen ser normales en pacientes que cursan en estadios tempranos de los LCCT, pero de esta manera se evalúa la función general del paciente, permitiendo de esta manera un diagnóstico integral más adecuado. En múltiples pacientes se han encontrado niveles altos de ácido úrico que ceden pronto a terapias antilinfoma o, en su defecto, ceden al alopurinol.

E) Pruebas de gabinete.

Los rayos X pueden mostrar infiltrados pulmonares en pacientes con LCCT avanzado, que tienen un patrón muy voluble que va del nodular al difuso. La infiltración cardiaca es demostrable en estudios post-mortem de individuos con LCCT, más que en ningún otro linfoma, según algunas series, pero la demostración por electrocardiografía de afección miocárdica, es extremadamente rara.

2. Extensión del padecimiento.

A) Biopsias de los ganglios linfáticos accesibles, y estudio citogenético.

Por múltiples estudios post-mortem se ha llegado a la conclusión de que una vez invadidos los ganglios linfáticos, se afectan otros órganos de la economía, sin que los ganglios establezcan una barrera efectiva antitumor.

Un método histopatológico importante es el de efectuar hitogramas de ADN. De esta manera se permite el reconocimiento de cantidades anormales de ADN en las células T malignas. En la mayoría de los pacientes con el diagnóstico de parapsoriasis, según Van Vloten y col., se encontró un alto contenido nuclear de ADN; de 12 pacientes con hallazgos positivos 10 evolucionaron a LCCT, lo que indican lo sensible de este método, aunque debe ser evaluado con mayor cantidad de pacientes, para dar resultados concluyentes al respecto.

B) Biopsias de órganos de la economía según positividad del inciso anterior.

Como se dijo anteriormente, una vez afectados los ganglios linfáticos, se afectan los órganos de la economía entre ellos; pulmón, hígado, bazo y médula ósea, es por eso que hay que realizar una búsqueda exhaustiva de infiltración, para proponer un tratamiento adecuado. Cuando existe invasión a estos órganos, la celularidad es muy variada y difícil de caracterizar, salvo por los procedimientos antes mencionados.

C) Evaluación general especializada, según órganos afectados.

No sólo debe aplicarse la evaluación multi-sistémica en el punto de vista histopatológico, tendrá que hacerse una búsqueda extensa de anomalías funcionales al paciente, y así podrá establecerse un mejor tratamiento.

D) Evaluación inmunológica de la función de las células T.

Esta evaluación nos dará una mejor perspectiva, de como el organismo del paciente, responderá a las infecciones, primera causa de muerte en estos casos.

3. Clasificación en estadios e inicio de tratamiento.

Para establecer un mejor tratamiento y un pronóstico favorable se han propuesto distintos cuadros de estadios, durante los últimos años; aunque estos son muy similares, se propone una clasificación tipo TMN, y desde mi

Tabla III

Estadio	Descripción
T: Piel	
T ₀	Lesiones clínicas o histopatológicas sugestivas.
T ₁	Placas limitadas eccematosas, pápulas, y/o placas de eritema y escama, que cubran menos del 10 por ciento de la superficie corporal.
T ₂	Placas eritematosas, escamosas, o con pápulas que ocupen el 10 por ciento de la superficie corporal o más.
T ₃	Tumores.
T ₄	Britrodermia generalizada.
N: Ganglios linfáticos	
N ₀	Ganglios linfáticos clínicamente normales, negativos para LCCT, en patología.
N ₁	Ganglios linfáticos clínicamente anormales, negativos para LCCT, en patología.
N ₂	Ganglios linfáticos clínicamente normales, positivos para LCCT, en patología.
N ₃	Ganglios linfáticos clínicamente anormales, positivos para LCCT, en patología.
B: Sangre periférica	
B ₀	Células atípicas no circulantes, o menos del 5 por ciento.
B ₁	Células atípicas circulantes, en más del 5 por ciento.
M: Afección visceral	
M ₀	No existe afección vis
M ₁	Afección orgánica confirmada por patología, y especificación del o los órganos afectados.

punto de vista abarca en una manera mucho más general, al paciente, tomando en cuenta que la micosis fungoides y el síndrome de Sézary son una misma entidad pero en distinto grado de evolución según Tabla III.

IX. Tratamiento

El tratamiento, a pesar de lo que muchos piensan, es efectivo a corto plazo en este tipo de neoplasia, siempre y cuando ésta sea diagnosticada a tiempo, y puede brindar remisio-

nes a largo plazo, cuando se utiliza el equipo necesario.

La selección del tratamiento depende de la expresión biológica de esta neoplasia en cada paciente, por lo cual es deseable observar el estadio clínico-patológico en que se encuentra el individuo, para ello es necesario volver a la tabla I IMN en donde se clasifican los estadios de la enfermedad.

Para los linfomas cutáneos de células T, que sólo representen lesiones en piel, la qui-

Tabla IV

Tratamiento	Cura Paleación	Acción cutánea Acción extracutánea	Medios terapéuticos limitados	Requerimiento de tratamiento de manutención	Reacciones secundarias
Esteroides tópicos	P	C	no	sí	reacciones secundarias a los esteroides
Mostaza nitrogenada	P	C	no	sí	Sensibilización inducción a malignidad?
Bombardeo de electrones	C	C	sí	no	Pérdida de los anexos temp. radiodermatitis
Quimioterapia combinada	P	E	no	usualmente	Inmunosupresión
Rayos X superficiales	C	C	sí	no	—
Puva	C	C	sí	usualmente	Peligros a largo plazo?
Plasmaferesis	P	E	sí	no	Limitados a fa- ses leucémicas
Suero antitimocito	P	E	sí	no	Limitados a fa- ses leucémicas

mioterapia tópica y el bombardeo de electrones suelen ser útiles. La fotoquimioterapia usando rayos ultravioletas A (UVA), y como psoraleno activado el 8-metoxipsoraleno, puede utilizarse con éxito.

Las células T malignas son extremadamente radio sensibles; el problema con la radiación con rayos X en estos pacientes, es la toxicidad de este procedimiento, para las células normales, particularmente para las de tipo linfocito. La radioterapia de campo pequeño con dosis pequeñas de rayos X (de 60 a 100 kv en estratos de 1 a 1.5 mm.) dados en fracciones que van de 75 a 500 rads a una dosis total de 800 a 1500 rads, puede usualmente eliminar placas o tumores individuales. Terapias como el baño cutáneo total de rayos X utilizando por Sommerville (acumulando de 200 a 900 rads) eran muy efectivas pero se complicaban comunmente con

agranulocitosis, dermatitis aguda por radiación y fatalmente la muerte. Se han propuesto variaciones a esta terapia, con penetración leve a tejidos subcutáneos, y muestran posibilidades terapéuticas, pero es muy temprano para evaluarlos totalmente.

La terapia con bombardeo de electrones tiene una penetración limitada, de ahí que pueda ser utilizada en toda la superficie corporal sin que otros tejidos sean expuestos a la radiación. Dosis totales de 4500 rads en fracciones de 200 rads semanales son bien tolerados por muchos pacientes aunque algunos otros se han complicado con resequead de la piel, descamación importante, y hasta ampollas.

La resequead de la piel ocurre por un defecto en las glándulas sudoríparas que lleva a una anhidrosis momentánea, con recuperación de la función de seis a nueve meses

después de suspendido el tratamiento. El tratamiento puede hacer que exista depilación espontánea, que remita de cuatro a seis meses después de suspender el tratamiento. La radiodermatitis crónica no es común, pero es una complicación que debe de considerarse en pacientes que sean sometidos a este tipo de terapia. Se ha reportado carcinoma espinocelular como complicación en un solo paciente.

Este mismo tratamiento ha dado en otra serie resultados hasta del 94 por ciento en pacientes que recibieron de 3000 a 3600 rads., estos pacientes estaban en todas las fases, y se observó que este tratamiento no era efectivo en los estadios de tumor.

Se usa quimioterapia, específicamente con hidrocloreto de mecloretamina (mostaza nitrogenada), combinada con bombardeo de electrones. En estudios de supervivencia a los cinco años se observó, que la terapia con mecloretamina dió en pacientes con placas limitadas un 85 por ciento de supervivencia. En pacientes con placas diseminadas dió un 75 por ciento de resultados, en estadios de tumor se observó que el 42 por ciento de sobrevivida, y en estado de eritrodermia generalizada el 54 por ciento sobrevivió. Estos estudios combinadamente comparados con los pacientes que fueron tratados con bombardeo de electrones otorgaron las siguientes cifras de supervivencia: placa limitada 88 por ciento, placas diseminadas 60 por ciento, tumores 11 por ciento y eritodermia generalizada 54 por ciento.

Se han utilizado otros tratamientos con agentes quimioterápicos, uno de ellos es a base de la nitrosurea BCNU, el cual ha obtenido buenos resultados a corto plazo, salvo por las complicaciones que son: eritema severo, dermatitis por contacto, telangiectacias post tratamiento y depresión moderada de la médula ósea. El tratamiento con PUVA ha sido efectivo a dos años, pero le falta evaluación a largo plazo.

El tratamiento con quimioterápico único en pacientes que sufren de infiltración sistémica ha sido menos exitoso, pero se han obtenido remisiones completas con terapia combinada con ciclofosfamida, vincristina, prednisona y bleomicina. Sin embargo el tiempo

máximo de supervivencia ha sido de 95 semanas.

Una terapia combinada con bombardeo de electrones y quimioterapia asociada en rotación obtuvo remisiones completas en 8 de 24 pacientes con adenopatía o infiltración visceral.

La leucoforesis es un método utilizado para disminuir el calibre de los tumores en pacientes en fase leucémica (B_1).

La administración de globulina antitumoral heteróloga intravenosa ha dado respuestas efectivas en 3 de 4 pacientes en estadios avanzados de enfermedad.

En resumen (ver tabla de tratamiento) podemos observar que cuando existen lesiones localizadas y sospechosas de LCCT deben ser tratadas con PUVA y/o mostaza nitrogenada, tratamiento por el cual la patología quedaría erradicada en esos estadios. Pacientes con LCCT limitados a piel deben recibir dosis de 3600 a 4500 rads en bombardeo de electrones o mostaza nitrogenada tópica dependiendo de la experiencia de la unidad clínica. Finalmente la enfermedad diseminada debe ser tratada con una terapia combinada de regímenes quimioterapéuticos y bombardeo de electrones. Así se espera una remisión completa y aunque ésta no ocurra se puede observar un efecto paliativo eficaz, ya que la enfermedad puede afectar la apariencia del paciente, en grados verdaderamente impresionantes.

X. Pronóstico

El pronóstico de pacientes con LCCT es variable y depende principalmente de tres factores. La prontitud del diagnóstico, el tratamiento instituido, y la respuesta individual de cada paciente al tratamiento.

Desde el punto de vista patológico se estableció que los pacientes con LCCT histopatológicamente probado tenían un pronóstico pobre. El tiempo medio de supervivencia era menos de 5 años, y el tiempo en que aparecían las primeras lesiones hasta que eran diagnosticadas histológicamente era de 3.8 años. Cuando se encontraban adenomegalias la esperanza de vida disminuían a un tiempo promedio de 2.5 años. Una vez encontrados histológicamente datos de infiltración a los gan-

glios linfáticos la esperanza de vida disminuía a 18 meses, mientras si se encontraba esplenomegalia y/o hepatomegalia el pronóstico disminuía a 3 meses. Estos datos se corroboran al hacer la clasificación de epidermotropismo y no epidermotropismo; así los LCCT epidermotrópicos (placas infiltradas, microabscesos de Pautrier, etc.) tienen mucho mejor pronóstico que aquellos que son no epidermotrópicos (tumores, nódulos ulcerados). De esta manera se observó en casi todos los casos que existía una evolución natural de datos epidermotrópicos a no epidermotrópicos. De las lesiones epidermotrópicas aisladas no existió infiltración ganglionar, mientras ésta si existía en las lesiones no epidermotrópicas.

Como indica la tabla de diagnóstico y la de tratamiento, cuando son instituidos tratamientos pronto la remisión del cuadro es posible, pero se encuentra en fases de no epidermotropismo, el tratamiento sólo será paliativo. Esto es válido para casi todas las neoplasias malignas, y mientras no se encuentra la verdadera etiología, la acción médica hacia las neoplasias sólo podrá ser expectante, sintomática y paliativa.

Por otro lado debe ser tomada en cuenta la respuesta del paciente al tratamiento; mientras existen pacientes que no tienen reacciones secundarias a la radiación ni a la quimioterapia, habrá pacientes que con dosis pequeñas de estos tratamientos responderán negativamente, siendo el tratamiento peor que la enfermedad.

XI. Conclusiones

1. La micosis fungoides y el síndrome de Sézary son entidades inmunológicamente bien reconocidas como linfomas cutáneos de células T. (LCCT).

2. LCCTes una entidad reconocida (aunque con otra nomenclatura) desde los principios del siglo XIX, y ha recibido un auge a últimas fechas por su gran implicación immuno-hemato-dermatológica.

3. Los LCCT están bien caracterizados y clasificados en la clasificación inmunológica de los linfomas no Hodgkin.

4. Según algunos estudios se concluye que los LCCT pueden tener una relación tanto

ocupacional como genética.

5. Se desconoce la verdadera etiología de los LCCT.

6. Se sugiere que los queratinocitos elaboran una substancia que reacciona cruzadamente con la timopoyetina, y ésta produce a la célula T epidermotropismo; esto a su vez es apoyado por la presencia de células reticuloepiteliales en el timo, y éstas producen morfológicamente queratina en los corpúsculos de Hassall; el origen embriológico de éstas no es ectodérmico.

7. El eczema, la psoriasis refractaria a tratamiento, el eritema y la escama, la neurodermatitis, la parapsoriasis, la poiquilodermia, y el prurigo de causa desconocida en adultos son cuadros sugestivos de LCCT.

8. La infiltración en placa, los microabscesos de Pautrier, y la presencia de células atípicas, son los datos histopatológicos de los LCCT.

9. El diagnóstico de LCCT debe hacerse con una historia clínica completa, la revisión dermatológica, la revisión hematológica, y pruebas especializadas.

10. El tratamiento más efectivo es el realizado tempranamente.

11. El pronóstico es variable y depende de la prontitud del diagnóstico, el tratamiento instituido, y la respuesta de cada paciente al tratamiento.

12. Los LCCT son parte de una entidad que debe ser tratada multidisciplinariamente por dermatólogos, hematólogos, oncólogos, biólogos celulares, microscopistas electrónicos y médicos generales; sin olvidar al personal paramédico como trabajadores sociales, enfermeras, técnicos, etc.



Bibliografía

1. Anderson, W.A.D. y Kissane, J.M. Pathology. The C.V. Mosby Co., St. Lois, 7a edición, 1977.
2. Atkin, N.B. Lymphomas and Dysproteinaemias in Clinics in Haematology. W.B. Saunders, London, Febrero de 1980.
3. Bessis, M. Blood Smears Reinterpreted. Springer International, Berlin, la edición, 1977.
4. Fudenberg, H.H., Stites, D.P., Caldwell, J.R. y Wells J.V. Basic & Clinical Immunology. Lange medical Publications, Los Altos California, 3a edición, 1980.
5. Haynes, H.A. y Van Scott, E.J. Lymphomas in Dermatology en Dermatology in General Medicine. Mc Graw-Hill Book Co. Fitzpatrick et al eds. New York, 2a edición, 1979.

6. Pérez Tamayo, R. Patología Molecular, Subcelular, y Celular. La Prensa Medica Mexicana, México, D.F., 1975.
7. Rook, A. y Savin, J. Recent Advances in Dermatology. Churchill Livingstone; Edinburgh London, New York, 1980.
8. Rook, A., Wilkinson, D.S. y Ebling, F.J.G. Textbook of Dermatology. Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh, 1979.
9. Saul, A. Lecciones de Dermatología. Francisco Mendez Cervantez Editor, México, D.F. 9a edición, 1979.
10. Sodeman, W.A. y Sodeman, T.M. Sodeman's Pathologic Physiology. W.B. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 6a edición, 1979.
11. Williams, W.J., Beutler, E., Erslev, A.J., y Rundles, R.W. Hematology. Mc Graw-Hill Book Co., New York, 2a edición, 1977.
12. Wintrobe, M.M. y col. Clinical Hematology. Lea Febinger, Philadelphia, 7a edición, 1974.
13. Edelson, R.L. Cutaneous T cell Lymphoma: Mycosis fungoides, Sézary syndrome, and other variants. J. of the Am. Ac. of Dermatology. 2:89-105, 1980.
14. Rosas-Urbe, A., Variakojis, D., Molnar, Z., y Rappaport, H. Mycosis Fungoides: an ultrastructural study. Cáncer. 34:634-645, 1974.
15. Rappaport, H. y Thomas, L.B. Mycosis fungoides: the pathology of extracutaneous involvement. Cáncer 34:1198-1229, 1974.
16. Block, J.B., Edcomb, J., Eisen, A., y Van Scott, E.J. Mycosis Fungoides: natural history and aspects of its relationship to other malignant lymphomas. Am. J. Med. 34:228-235, 1963.

