

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

ACTUALIDAD CLÍNICA-BIOLÓGICA DE LOS LINFOMAS T CUTÁNEOS

Dra. María E. Faxas García¹

RESUMEN

Los linfomas cutáneos resultan modelos útiles para el estudio de los mecanismos patogénicos de las enfermedades linfoproliferativas dado que para el diagnóstico y el seguimiento, las muestras de tejido se obtienen a través de métodos no invasivos. Aunque los linfomas T cutáneos se desarrollan a partir de los linfocitos T residentes en la piel, otras células y diversos factores asociados al tejido linfoide participan en la linfomagénesis. La aparición de estos linfomas en la piel no excluye la presencia de células malignas en la circulación y su desarrollo en otros órganos. Actualmente la posibilidad de detectar las lesiones en estadios tempranos y la precisión de alteraciones en el receptor de células T permite ampliar el estudio de esta enfermedad.

DeCS: LINFOMA DE CELULA T CUTANEO/etiología; LINFOMA DE CELULA T CUTANEO/diagnóstico; TECNICA DEL ANTICUERPO FLUORESCENTE DIRECTA/utilización.

Los linfomas no hodgkinianos (LNH) comprenden un grupo de neoplasias malignas que se originan del tejido linfoide presente en los ganglios linfáticos o fuera de ellos.¹ Dentro de los LNH que no se originan en los ganglios linfáticos, los linfomas cutáneos (LC) ocupan el segundo lugar en frecuencia, su incidencia anual universal es de 0,5 a 1 × 100 000 habitantes y sólo son precedidos en este grupo por los linfomas gastrointestinales.²

LINFOMA T CUTÁNEO: GENERALIDADES

En particular, el linfoma T cutáneo (LTC) es un desorden epidermotrófico linfoproliferativo cuyas presentaciones clínicas más comunes son la micosis fungoide (MF) y el síndrome de Sézary (SS). Esta neoplasia aparece fundamentalmente entre los 40 y

60 años y es 2,2 veces más frecuente en el sexo masculino que en el femenino. Si bien es cierto que esta patología es infrecuente; el Programa de Atención Epidemiológica y de resultados finales (SEER) de Estados Unidos de América reportó que la incidencia aumentó 3,2 veces en el período entre 1973 y 1984 y aunque los datos generales conservan la cifra de 4 × 1 000 000 de habitantes, el número de casos tiende a incrementarse.²

Esta neoplasia se definió por primera vez en 1806 por *Alibert* como “enfermedad de la piel que no tiene un curso clínico típico, con lesiones dolorosas y pruriginosas y donde la aparición de una lesión tumoral es signo de mal pronóstico”. En 1870, *Bazin* definió 3 estadios clínicos clásicos en relación con la epidermis en premicótico o eczematoide, placa infiltrada y tumor cutáneo. Posteriormente, *Vidal y Brocq* describieron una manifestación particular, en el ori-

¹ Especialista de II Grado en Inmunología. M.Sc en Inmunología. Investigadora Titular. Profesora Titular.

ginal expresado como *tumor d'émblée*, para hacer referencia a la patología que cursaba con lesiones cutáneas extensas sin evidencias de otros signos. Es en 1892 que *Hallopeau y Besnier* definen la variante de micosis fungoide con eritrodermia generalizada hasta que en 1938 *Sézary* describe el SS en un grupo de pacientes que además de presentar eritrodermia generalizada, portaban en sangre periférica células mononucleares anormales.³

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

En la actualidad, las formas clásicas de presentación del LTC definen los estadios clínicos de premicótico o de mácula, de placa y tumoral.⁴ El estadio premicótico se caracteriza por una o varias lesiones maculares, rosadas o rojas, de tamaño variado y raramente bien definidas que se localizan preferencialmente en el tronco, glúteos, abdomen y extremidades, tomando áreas de la piel que usualmente no están expuestas a la luz solar. Desde el punto de vista clínico-histopatológico, en este estadio es difícil establecer el diagnóstico porque las lesiones son similares a otras presentes en patologías benignas. El estadio de placa puede originarse en lesiones eritematosas previas, o surgir una placa como inicio de la enfermedad. Estas lesiones se presentan de color rojo hasta púrpura, con tendencia a agruparse y a ser simétricas, pero pueden regresar espontánea y completamente. Otra forma en que se revela este estadio es por la presencia de lesiones eritematosas de centro claro o anulares de bordes sinuosos. Cuando las placas infiltran el rostro se aprecia la *fascie leonina*, similar a la que suele presentarse en la lepra lepromatosa y la leishmaniasis. Si las lesiones infiltran áreas de la piel de escaso soporte como las regiones abdominal y mamaria puede observarse la “piel de naranja”, donde la piel adquiere mayor dureza y se acompaña por estrías. Es este en estadio donde el prurito es más pronunciado.³

La etapa de formación de tumor o nódulo se caracteriza por la aparición de nódulos o tumores en lesiones propias de las etapas precedentes o por la presentación de una lesión tumoral inicial. Estas lesiones se detectan con preferencia en el rostro, la

espalda y donde existen pliegues cutáneos. Una vez que aparecen los tumores, éstos tienden a diseminarse y a ulcerarse, y es frecuente observar infecciones locales secundarias. No es usual que en este estadio ocurran remisiones espontáneas o remisiones completas inducidas y se relaciona con mal pronóstico. Si se compara esta etapa con los dos estadios precedentes el prurito es, generalmente, menos intenso. Biológicamente esta es la etapa en que las células neoplásicas son altamente malignas y pierden el epidermotropismo.⁵

La variante MF eritrodérmica comprende la enfermedad denominada eritrodermia generalizada, con descamación ligera y eritrodermia exfoliativa intensa de la piel y puede ser resultado del desarrollo de la enfermedad o una forma de presentación inicial. Los pacientes pueden presentar lesiones dispersas y simétricas; es frecuente observar fisuras en manos y pies con signos de distrofia, ectropión, pérdida del control fisiológico de la temperatura corporal, fiebre, escalofríos, pérdida de peso así como alopecia, adenopatías y hepatoesplenomegalia.⁵

MANIFESTACIONES EXTRACUTÁNEAS

La evolución de la forma epidermotrófica al estado no epidermotrófico aparece correlacionada con la diseminación de la enfermedad en otros órganos y es en general un signo de mal pronóstico y de escasa respuesta terapéutica. Desde el punto de vista clínico e histopatológico, los resultados muestran que la aparición de ganglios metastásicos traduce afectación de otros órganos. Aunque cualquier sitio del organismo puede albergar metástasis, es el hígado la localización extracutánea más comúnmente afectada, seguida por la infiltración pulmonar que se detecta en el 50 % de los casos. La aparición de lesiones metastásicas también ocurre en el aparato respiratorio superior y en la cavidad oral. El 22 % de los pacientes tiene como sitio inicial de la diseminación a la orofaringe y otras áreas contiguas.⁶ La propagación de la enfermedad incluye metástasis en los órganos de los aparatos gastrointestinal, genitourinario y en el corazón. La enfermedad extracutánea puede manifestarse en los huesos y en las articulaciones,

en los ojos y en el sistema nervioso, tanto central como periférico.⁷

A partir de 1978, el estadiamiento clínico de los pacientes con LTC se realiza considerando las recomendaciones del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de Estados Unidos de América utilizando el sistema TNM (tumor, nódulo, metástasis) modificado.⁸

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

1. Estudio de las lesiones cutáneas

En el LTC, el método diagnóstico más común utilizado es el histopatológico, que evalúa las lesiones cutáneas al microscopio óptico mediante la tinción con hematoxilina/eosina. En la MF es posible observar células mononucleares atípicas en la epidermis y los linfocitos pueden aparecer en conglomerados que forman los microabscesos de *Pautrier*, y se aprecian en la minoría de los pacientes cuando se trata de lesiones en placas. Raramente los microabscesos de *Pautrier* se observan en los pacientes con SS. En las lesiones de esta última entidad se identifica fundamentalmente la presencia de acantosis y con frecuencia las células presentan hiperchromatismo, núcleo irregular y espongirosis.⁹

El estudio fenotípico de las células cuando se emplea la técnica de inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales permite identificar a los antígenos de diferenciación leucocitarios (ADL) o *clusters* de diferenciación (CD) sobre la membrana de los leucocitos humanos. En la mayoría de los pacientes con LTC predomina el patrón general de los linfocitos *T* con función auxiliadora CD3+ CD4+¹⁰ y sólo en la minoría se expresan los marcadores que identifican la función citotóxica reconocida como CD3+ CD8+.¹¹ Se utilizan otros marcadores con fines diagnósticos que identifican poblaciones de células *T* como el CD5, CD7 y CD28; otros dirigidos contra las células *B* (CD19, CD20) y varios que identifican estructuras relacionadas con la progresión de la patología como la molécula 4 asociada al linfocito *T* citotóxico (CTLA4), las moléculas de adhesión intracelular 1 (ICAM1), el antígeno cutáneo linfoide (ACL), el antígeno asociado a la función leucocitaria 1 (LFA1), el antígeno Fas (CD95) y su ligando (FasL).

El estudio de la lesión puede extenderse a la identificación de los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) tipo II que generalmente están pobremente expresados.¹²

Otra de las técnicas empleadas en el diagnóstico es la de transferencia tipo *Southern*, que permite identificar clones celulares malignos en la epidermis.¹³ El método de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para detectar reordenamiento monoclonal del receptor de células *T* (RCT)¹⁴ se emplea fundamentalmente para evaluar el reordenamiento de la cadena *gamma*, que ocurre antes que en los *loci alfa* y *beta*. Entre estos pacientes es posible detectar clonalidad en el 71 % de los casos que están comprendidos en la etapa de mácula y en el 100 % de los agrupados dentro del estadio de placa.¹⁵

En la MF y en el SS, el receptor para la interleucina (IL) 7 se expresa en alrededor del 20 % de las células linfoides y su detección está asociada a la identificación del CD25.¹⁶ En el LTC, los queratinocitos expresan la molécula CD103, perteneciente a la familia de las integrinas y su expresión es proporcional al epidermotropismo.¹⁷

El antígeno nuclear de proliferación celular (ANPC) es un marcador de la fase G1 del ciclo celular. En los pacientes con LTC se ha detectado la presencia de ANPC en el 12 % de los casos con lesiones maculares y en el 53 % de aquellos donde predomina la lesión en placa; el ANPC se identifica en el 100 % de los pacientes con lesiones tumorales y en el 90 % de los comprendidos dentro de la variante eritrodérmica.¹⁸ Los pacientes con LTC de comportamiento agresivo presentan una gran proporción de células en la fase G2-S del ciclo celular. Algunos factores reguladores del ciclo celular, como los genes CDKN2A, no se transcriben adecuadamente en la MF³ y otros, como la p53 se encuentran mutados. Ambas alteraciones están asociadas con progresión de la patología.¹⁹

Los genes homeobox (HOX) representan una serie de “maestros del control de genes” cuyas funciones principales se relacionan con la planificación general del desarrollo. Estos genes pueden mutar y causar efectos opuestos tales como inactivar genes o inducir la expresión de otros. La mayoría de los 39 miembros de la familia de los genes homeobox controla el desarrollo de las células sanguíneas, siendo

una excepción que el HOXC5 no se exprese durante la diferenciación linfoide. Los estudios en el LTC muestran la identificación del HOXC5 en las células malignas y se ha sugerido que participan en el proceso de linfomagénesis.²⁰

La evaluación de la inmunidad celular en pacientes con MF y con SS presenta escasa respuesta en el 32 y 67 % de los pacientes, respectivamente. Los enfermos que responden, tienen mejor pronóstico y no experimentan progresión de la patología. En los pacientes donde el curso de la enfermedad tiende hacia la progresión, se detecta el receptor soluble de la IL-2, particularmente en aquellos con la variante eritodérmica, resultado que se correlaciona con el incremento de la deshidrogenasa láctica (LDH). Estos 2 parámetros están asociados con ganglios linfáticos aumentados de tamaño.²⁴

Con respecto a los alelos del HLA asociados con el LTC, se encuentra relación del HLA- A24, Cw4, B35, DR5, DR11 y DQ7, con la MF³ y con el SS los alelos DQB103.²⁵ El análisis del cariotipo y del genoma en pacientes con MF y con SS muestra rupturas cromosómicas y translocaciones. El estudio de los cromosomas identifica aberraciones numéricas en los cromosomas 6, 13, 15 y 17 y estructurales en los 3, 9 y 13.²⁶

En sangre periférica se han detectado anticuerpos contra el virus EBV tanto en pacientes con MF como con SS. La presencia de la secuencia Tax del virus 1 de la leucemia de células T humana (HTLV-1) también se ha identificado en un grupo de pacientes con MF.²⁷

PATOGENIA DEL LINFOMA T

Aunque la etiología de los linfomas T permanece desconocida, como en la mayoría de las neoplasias, varios factores se relacionan con el inicio de la enfermedad. El hábito de fumar, las radiaciones solares y las infecciones por los virus HTLV-1 y EBV están fuertemente asociados al desarrollo del LTC. En los factores etiológicos moleculares se implican reordenamientos o deleciones de los factores de transcripción tal 1 y de los miembros de la familia NF- κ B, como el NF κ B2/1 y t10 en el 15 % de los casos pero no se ha precisado la participación específica de cada uno de ellos, o su conjunto, en la linfomagénesis.²⁸

Otros hallazgos han sido que en más del 30 % de los pacientes con MF y con SS se ha detectado el virus de *Epstein-Barr* (EBV), especialmente en los queratinocitos.²¹

2. Estudio de los ganglios linfáticos

Los pacientes con ganglios positivos tienden a presentar reordenamiento genético de la cadena *beta* del receptor de células (RCTb) y cursan clínicamente de modo desfavorable con menor probabilidad de sobrevida que los que conservan el RCTb de la línea germinal. Aquellos individuos con ganglios linfáticos normales, pero con igual reordenamiento presentan un curso clínico desfavorable y probabilidad de sobrevida similar a la de los que presentan cambios histopatológicos correspondientes a los estadios avanzados donde los ganglios son positivos histológicamente (N2 y N3).²²

3. Estudios en sangre periférica

En general, el leucograma de los pacientes con MF se encuentra dentro de los parámetros normales y excepcionalmente se presenta eosinofilia. El estudio fenotípico en sangre periférica puede mostrar variaciones en el número de las células CD4+ y CD8+. En el caso de que se trate de un SS se aprecian cifras de CD4+ superiores al 90 % y disminución de las células CD3+ y CD7+ (45). En los pacientes con LTC se ha detectado un incremento de las células con marcadores característicos de los linfocitos con actividad asesina natural (NK) (CD16+, CD56+) y un aumento en las células T activadas, indicado por un mayor número de células T con expresión del HLA-DR, de la cadena *alfa* del receptor de IL-2 y del receptor de transferrina. Aunque las células CD8+ generalmente están intensamente activadas, muestran origen policlonal y presentan alta expresión de la molécula de adhesión LFA-1.²³

En los pacientes con MF se han identificado diferentes patrones de citosinas, desde aquellos similares al de los sujetos normales con las características del fenotipo Th1 hasta un déficit en la producción de IL-12 y de IFN γ .

El antígeno cutáneo linfoide se identifica en la superficie de una fracción minoritaria de las células *T* normales de sangre periférica y en el 85 % de las células *T* presentes en el infiltrado inflamatorio cutáneo.¹⁰ Esta glicoproteína es el ligando fisiológico de la célula endotelial *E* selectina, conocida anteriormente como molécula de adhesión de las células endoteliales (ELAM-1). La interacción de estas dos estructuras permite la adhesión de las células a las paredes de las vénulas cutáneas, el abandono de la circulación y la penetración en la piel. Una vez que las células neoplásicas residen en la piel, el evento más significativo es el epidermotropismo, posiblemente como resultado de la producción de interferón *gamma* tanto por las células normales como por las neoplásicas que estimulan a los queratinocitos a expresar la molécula de adhesión intracelular ICAM-1 en su superficie. Como la molécula ICAM-1 es uno de los ligandos fisiológicos del LFA1 expresado en las células *T*, se facilita que las células del LTC se adhieran a los queratinocitos.²⁹ Las células del LTC están expuestas a un medio paracrino integrado por los componentes del sistema inmune de la piel. Este sistema en particular está constituido por elementos celulares y humorales que participan tanto en la inmunidad innata como en la adquirida. De especial interés en el LTC son las células de *Langerhans* reconocidas dentro de las dendríticas. En la epidermis estas células son llamadas “centinelas” e ingieren partículas y procesan el antígeno eficientemente pero no estimulan a las células no sensibilizadas; por el contrario, las células de *Langerhans* “mensajeras” que migran hacia el ganglio linfático después del contacto antigénico no son fagocíticas, su habilidad de procesar al antígeno es limitada pero estimulan intensamente a las células *T* en reposo.

En el contexto de células y elementos solubles donde se desarrolla el LTC están presentes tanto los linfocitos *T* normales como los neoplásicos. En estos tumores, la IL-1 es liberada de los queratinocitos proliferantes y estimula al conjunto de células *T* a liberar factor estimulante de colonia granulocito-macrófago (FEC-GM y FEC-M), las que a su vez

aumentan la capacidad de las células de *Langerhans* para actuar como presentadoras de antígeno y activar a los macrófagos que responden liberando múltiples citosinas.³⁰

La regulación inducida por la unión célula de *Langerhans*/queratinocito representa un punto de control en el tráfico de la célula. Tanto la célula de *Langerhans* como el queratinocito expresan *E* caderina, molécula de adhesión ampliamente representada en el epitelio. Esta molécula, además de mediar la adhesión entre ambas células, participa en las interacciones leucocito/epitelio en el LTC y se relaciona con la diseminación de las células a otros compartimentos. En los estadios avanzados, las células del LTC pierden su dependencia de las moléculas de adhesión y de las citosinas. Es en esa etapa donde el epidermotropismo disminuye o se pierde lo cual propicia el desarrollo de nódulos tumorales, con extensión a la dermis profunda, la diseminación a ganglios linfáticos y vísceras. En el caso particular del SS, las células malignas pueden migrar hacia la sangre periférica. Las células liberadas a la circulación son deficientes en las señales inducidas a través del IFN aunque exhiban una expresión aumentada de sus receptores. En esta etapa, las células *T* proliferan y actúan como células coestimuladoras de los linfocitos CD28.³¹

En el linfoma *T* cutáneo se expresan como antígenos en la superficie celular las moléculas CD45R, CD4, CD8, la cadena p55 del receptor de IL-2 y el RCT. Este RCT de las células malignas representa una fuente potencial de antígeno tumoral, en el LTC los heterodímeros proteicos son expresados clonotípicamente en niveles altos en la superficie de la célula tumoral y están abundantemente representados en el retículo endoplásmico. El estudio de los componentes de estos péptidos revela una región idiotípica de la cadena variable *beta* (Vb) del RCT que es reconocida selectivamente por células CD8 autólogas de un solo clon celular provenientes de pacientes con LTC y no por células relacionadas con otras neoplasias, lo que distingue y hace selectiva a esta entidad como candidata al uso de la bioterapia.

SUMMARY

The cutaneous lymphomas are useful models for studying the etiopathogenic mechanisms of the lymphoproliferative diseases, since the samples of tissue are obtained through non invasive methods for the diagnosis and follow-up. Although the cutaneous T-cell lymphomas are developed from the T lymphocytes existing in the skin, other cells and diverse factors associated with the lymphoid tissues take part in the lymphomagenesis. The appearance of these lymphomas in the skin does not exclude the presence of malignant cells in the circulation and their development in other organs. Nowadays, the possibility of detecting the injuries in early stages and the accuracy of alterations in the T-cell receptor allows to extend the study of this disease.

Subject headings: LYMPHOMA, T-CELL, CUTANEOUS/etiology; LYMPHOMA, T-CELL, CUTANEOUS/diagnosis; FLUORESCENT ANTIBODY TECHNIQUE, DIRECT/utilization.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK. World Organization classification of neoplastic diseases of the hemapoietic and lymphoid tissues. A progress report. Am J Clin Pathol 1999;111(1 Suppl. 1):S8-12.
2. Landis S, Murray T, Bolden S. Cancer statistics 1998. Cancer J Clin 1998;48:6-29.
3. Jahn S, Asadullah K, Walden P, Sterry W. Cutaneous malignant lymphomas. Immunol Today 1998;19(3):70-3.
4. Willemze R, Kerl H, Berti SE, Cerroni L, Chimenti S, Díaz Pérez JL, 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. Blood 1997;90(1):354-71.
5. Lorincz AL. Cutaneous T cell lymphoma (mycosis fungoides). Lancet 1996;347:771-6.
6. Knobler RM, Edelson RL. Cutaneous T cell Lymphoma. Med Clin North Am 1986;70(1):109-37.
7. Peris K, Fargnoli MC, Berardelli A, Crecco M, Tomaselli R, Chimenti S. Peripheral nervous system involvement in a patient with large T cell lymphoma arising from a pre-existing mycosis fungoides. Br J Dermatol 1998;139(2):299-301.
8. Bunn PA Jr, Lamberg SL. Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T cell Lymphomas. Cancer Treat Rep 1979;63:725-8.
9. Bogen SA, Pelley D, Charif M, McCusker M, Koh H, Foss F, et al. Immunophenotypic identification of Sezary cells in peripheral blood. Am J Clin Pathol 1996;106:739-42.
10. Izban KF, Hsi Ed, Alkan S. Immunohistochemical analysis of mycosis fungoides on - embedded paraffin tissue sections. Mol Pathol 1998;11(10):978-82.
11. Van der Putte SCJ, Toonstra J, van Wichen DJ. Aberrant immunophenotypes in mycosis fungoides. Arch Dermatol 1988;124:373-80.
12. Kamarashev J, Burg G, Kempf W, Hess-Schimid M, Dummer R. Comparative analysis of histological and immunological features in mycosis fungoides and Sézary syndrome. J Cutan Pathol 1998;25(8):407-12.
13. Hunt SJ, Charley MR, Jegasothy BV. Cutaneous T cell lymphoma: utility of antibodies to the variable regions of the human T cell antigen receptor. J Am Acad Dermatol 1992;26:552-8.
14. Witzens M, Mohler T, Willhauck M, Scheibenbogen C, Lee KH, Keiholz U. Detection of clonally rearranged T cell receptor gamma chain genes from T cell malignancies and acute inflammatory rheumatic disease using PCR amplification, PAGE, and automated analysis. Ann Hematol 1997;74(3):123-30.
15. Delfau-Larue MH, Dalac S, Lepage E, Petrella T, Wechsler J, Farcet JP. Prognostic significance of a polymerase chain reaction - detectable dominant T lymphocyte clone in cutaneous lesions of patients with mycosis fungoides. Blood 1998;1(92):3376-80.
16. Bagot M, Charue D, Boulland ML, Gaubard P, Revuz J, Schmitt C. Interleukin-7 receptor expression in cutaneous T cell lymphomas. Br J Dermatol 1996;135(4):572-5.
17. Dietz SB, Whitetaker-Menezes D, Lessin SR. The role of alpha E beta 7 integrin (CD103) and E cadherin in epidermotropism in cutaneous T cell lymphoma. J Cut Pathol 1996;23(4):312-8.
18. Neish C, Charly M, Jegasothy B, Tharp M, Deng JS. Proliferation cell nuclear antigen and soluble interleukin 2 receptor levels in cutaneous T cell lymphoma: correlation with advanced clinical diseases. Dermatol Sci 1994;8(1):11-7.
19. Li G, Choobak L, Wolfe JT, Rook AH, Felix CA, Lessin SR, et al. Overexpression of p53 protein in cutaneous T cell lymphoma: relationship to large cell transformations and disease progression. J Invest Dermatol 1998;110(5):767-70.
20. Bjil JJ, van Oostveen JW, Wälboomers JM, Horstman A, van der brule Aj, Willemze R, et al. HOX C4, HOX C5 and HOX C6 expression in non-Hodgkin's lymphoma: preferential expression of the HOX C5 gene in primary cutaneous T cell and oro gastrointestinal tract mucosa -associated B cell lymphomas. Blood 1997;90(10):416-25.
21. Dreno B, Celerier P, Fleischmann M, Bureau B, Litoux P. Presence of Epstein-Barr virus in cutaneous lesions of mycosis fungoides and Sézary syndrome. Acta Derm Venereol 1994;74(5):355-7.

22. Kern DE, Kidd PG, Mor R, Hante D, Olerud JE. Analysis of T cell receptor gene rearrangement in lymph nodes of patients with mycosis fungoides: prognostic implications. *Arch Dermatol* 1998;134(2):158-64.
23. Brugnani D, Airo P, Tosoni C, Taglieti M, Ludi-Rizzini F, Calzavara-Pinton P, et al. CD3-CD4 + cells with a Th2 like pattern of cytokine production in the peripheral blood of a patient with cutaneous T cell lymphoma. *Leukemia* 1997;11(11):1983-5.
24. Vonderheid EC, Zhang Q, Lessin SR, Polansky M, Abrams T, Bigler RD, et al. Use of serum soluble interleukin-2 receptor levels to monitor the progression of cutaneous T cell lymphoma. *J Am Dermatol* 1998;38(2 Pt 1):207-20.
25. Jackow CM, McHam JB, Friss A, Alvear J, Reveille JR, Duvic M. HLA-DR5 and DQB1*03 class II alleles are associated with cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1996;107(3):373-6.
26. Karenko L, Hytinen E, Sarna S, Ranki A. Chromosomal abnormalities in cutaneous T cell lymphoma and in its premalignant condition as detected by G binding and interphase cytogenetic methods. *J Invest Dermatol* 1997;108(1):22-9.
27. Meijer CJ, Jiwa NM, Dukers DF, Oudejans JJ, de Bruins CC, Walboomers JM, et al. Epstein Barr virus and human T-cell lymphomas. *Semin Cancer Biol* 1996;7(4):191-6.
28. Wood GS. Lymphocyte activation in cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1995;105(1sup):105S-09S.
29. Borowitz MJ, Weidner A, Olsen PA, Picker LJ. Abnormalities of circulating T cell subpopulations in patients with cutaneous T cell lymphoma: cutaneous lymphocyte-associated antigen expression on T cells correlates with extent of disease. *Leukemia* 1993;7(6):859-63.
30. Kempf W, Dummer R, Burg G. Approach to lymphoproliferative infiltrates of the skin. The difficult lesions. *Am J Clin Pathol* 1999;1(suppl 1):84S-93S.
31. Mc Cusker M, Garifallou M, Bogen SA. Sezary lineage cells can be induced to proliferative via CD28- mediated costimulation. *J Immunol* 1997;158:4984-91.

Recibido: 28 de enero del 2002. Aprobado: 26 de febrero del 2002.

Dra. *María E. Faxas García*. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Calle 29 esquina a E, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. mefaxas@infomed.sld.cu