
MICOSIS FUNGOIDE

REVISION DE LA LITERATURA Y REPORTE DE TRECE CASOS EN LA REPUBLICA DOMINICANA

Dra. Sarah Gutiérrez Jaime
Dra. Irma Ortiz Bracero

Médicos Internos de la escuela de Medicina de la Universi-
dad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU).

DEFINICION

Desde la descripción de Alibert numerosos autores han tratado de dar una definición precisa de Micosis Fungoide, (M.F.). La mayoría coincide en que es una forma poco usual de linfoma maligno que se origina en la piel, en el sistema linforeticular de la dermis, y en su etapa terminal invade múltiples órganos^{1,2,3}. Aunque la evidencia es inconclusa y a pesar de que algunos consideran esta entidad como un Linfoma Mixto como el Hodgkin, lo más aceptado es estimarla como Linfoma cutáneo a Células T^{4,5}.

Clásicamente evoluciona de una fase Pre-Micótica, a placas y luego a tumores³. En etapa Pre-Micótica es clínica y patológicamente indistinguible de Psoriasis, Dermatitis Seborréica, Eczema, Dermatitis Exfoliativa Inespecífica, Dermatitis por Contacto o Neurodermatitis⁶. Esta fase se caracteriza por eritema y eczemas. En la fase de placas hay una infiltración más extensa. Finalmente una fase tumoral a partir de la cual la enfermedad se disemina rápidamente

y puede evolucionar a una cuarta fase llamada leucémica o Síndrome de Sézary⁷.

Aunque por más de un siglo ha prevalecido la discrepancia en cuanto a la relación de M.F. y Síndrome de Sézary, la posición más aceptada actualmente es que el Síndrome de Sézary es la variante leucémica de M.F. por las siguientes razones:

- 1)— Ambas condiciones son malignidades de linfocitos T con características histológicas y citológicas idénticas.
- 2)— La progresión de ambas va desde afectación cutánea inicial hasta eventual involucramiento de nódulos linfáticos y vísceras.
- 3)— La transición entre una y otra expresión clínica es sólo aparente.⁷

HISTORIA

Alibert fue el primero en describir la enfermedad en 1806. El nombre de Micosis Fungoide era descriptivo, debido al parecido con micosis que mostraban los tumores cu-

táneos en las últimas etapas de la enfermedad.⁸

La secuencia de aparición de las lesiones cutáneas desde la forma pre-micótica (áreas eczematosas) hasta placas infiltradas y finalmente tumores, fue reconocida por Bazin en el 1851 y a esta forma de evolución clínica se le conoce como forma de Alibert-Bazin o Placa-Tumor de la Micosis Fungoide.⁸

En 1885 Vidal y Brocq describen la Forma D'Emblée de la M.F. en la cual la única etapa que se manifiesta clínicamente es la tumoral.⁹

En 1892 Besnier y Hallopeau se dieron cuenta que la M. F. puede manifestarse como una eritrodermia generalizada.⁸

De 1938—1949 Sézary reporta la presencia de células mononucleares anormales y grandes, en la piel y sangre periférica de varios pacientes con eritrodermia generalizada y linfadenopatías (Síndrome de Sézary)¹⁰. Según Sézary estas células eran casi idénticas a las observadas en la piel de pacientes con M. F.

En el 1955, Alderson y colaboradores señalan que el Síndrome de Sézary es una fase de transición entre una reticulosis inflamatoria benigna y una maligna.¹⁰

En 1959 la célula de Sézary es considerada por primera vez un linfocito y se postula que la primera etapa en el desarrollo de la misma es una división nuclear sin división citoplásmica. Pero no es hasta 1971 cuando Crossen y colaboradores¹¹ presentan evidencia de que esta célula pertenece a los linfocitos T lo cual ha sido confirmado en estudios posteriores.

De tiempo en tiempo ha prevalecido la confusión acerca de la entidad nosológica de M.F., hasta el punto de calificarla como no existente clínica ni patológicamente.⁸ En 1974 Long & Mihm señalan hallazgos clínicos y patológicos de la M.F. aceptándola como una entidad con características propias.¹²

La estrecha relación entre el Síndrome de Sézary y la M.F. está sostenida por el hallazgo de células de Sézary en la piel, sangre y otros tejidos en ambas condiciones. En el 1964, Clendenning y colaboradores⁹ encontraron un pequeño número de células de Sézary en la sangre de 20 o/o de pacientes con M.F. sugiriendo que el Síndrome de Sézary es la fase leucémica de la M.F. A partir de entonces otros^{13, 12, 7, 11, 14, 15} han aportado evidencia acumulativa de que el Síndrome de Sézary es la variante leucémica de la M.F. y no dos entidades diferentes.

PATOLOGIA

Considerando que Rappaport¹⁴ es quizás quien ha investigado más exhaustivamente la anatomía patológica de la M.F. siendo reconocido por la mayoría de los autores aquí citados, como una autoridad en esta materia incluimos sus criterios histopatológicos como guía a esta parte:

- 1)— Infiltrado celular en banda en dermis superior.
- 2)— Microabscesos de Pautrier.
- 3)— Células típicas de M. F. (células de Sézary).

El infiltrado dérmico es polimórfico y está constituido por linfocitos atípicos y elementos inflamatorios inespecíficos tales como linfocitos normales, plasmocitos, histiocitos y eosinófilos. Es un infiltrado celular en banda de una

anchura uniforme, envolviendo el dermis superior, usualmente en contacto con la membrana basal epidérmica, donde predominan los linfocitos atípicos. Aunque este infiltrado generalmente se limita al dermis superior puede profundizar hasta vasos sanguíneos, nervios y anexos cutáneos. Este infiltrado inflamatorio se cree que es una reacción del hospedero frente a la proliferación neoplásica y es muy significativo que está ausente o escaso en la etapa tumoral.

La invasión del epidermis por células idénticas a las del infiltrado dérmico a menudo formando agrupaciones en forma de nidos, corresponde a los microabscesos de Pautrier. Rappaport los considera muy característicos si no patognomónicos de M.F. y va más allá diciendo que para él la exocitosis o invasión de células tumorales hacia la epidermis aún en forma difusa (sin formar nidos) es diagnóstico de M.F.¹⁴

Para Lutzner⁷ son característicos de M.F. Por el contrario Holdaway y Winkelman¹⁵ y Saxe¹⁶ no los consideran diagnósticos ya que se han encontrado en pacientes con Hiperqueratosis, Dermofitosis y otros Linfomas.

La presencia de los microabscesos es solamente en aspecto de la afinidad de las células neoplásicas de M.F. por estructuras epiteliales. Esta epiteliotropía puede manifestarse por la presencia en la epidermis de células tumorales ya sea aisladamente o formando nidos o como infiltrados difusos. Estas células tumorales están rodeadas por áreas claras que se atribuyen a la epidermolisis. En algunos casos estas células se extienden hasta la parte más superficial de la epidermis.

Williams⁸ señala que el microabsceso puede contener tanto células normales como tumorales. Esta invasión epitelial se observa también alrededor de los folículos a nivel de los túbulos renales y mucosa oral nasofaríngea y laríngea superior donde hay una cubierta de epitelio escamoso.

La presencia en el infiltrado dérmico de las células típicas de M.F. o células de Sézary, las cuales poseen nucleos hiper cromáticos, a menudo irregular y profundamente indentados, es otro de los criterios. Estas células son más grandes que los linfocitos atípicos que aparecen en el infiltrado. Daremos detalles estructurales y otras características de esta célula en otra parte de este trabajo (citología).

Por mucho tiempo se ha hecho distinción entre las células de Sézary y la de M.F.¹⁷ pero en los últimos años autoridades como Rappaport, Lutzner, Long y otros han afirmado que son una misma célula y que el Síndrome de Sézary y M.F. son una misma entidad⁸. Wintrobe y otros expresan que la similitud al microscopio electrónico entre las células de Sézary en sangre y las células de M.F. de la piel han llevado a la clasificación del Síndrome de Sézary como la fase leucémica de la M.F.^{5, 13, 18, 12, 16, 6, 19, 15}. Como señala Israel¹⁸ el Síndrome de Sézary es parte del espectro de M.F. y ocurre cuando las células de Sézary o de M.F. aparecen en sangre periférica.

Flaxman y colaboradores²⁰ afirman que las células de Sézary no son específicas de M.F. y por lo tanto no deben usarse como evidencia diagnóstica. Hay reportes que parecen indicar que éstas se hallan en la piel en condiciones tales como: Lupus Eritematoso Discoide, Queratosis Solar, Carcinoma Basocelular²⁰; Papulosis Linfomatoidea⁷; y en el líquido sinovial en Artritis Reumatoidea²¹. Saxe¹⁶ las

considera patognomónicas de M.F. Long & Mihm¹² armoniza estos diferentes puntos de vista al señalar que al igual que la célula de Reed-Stemberg a pesar de no ser específica de Hodgkin, ya que aparece en una serie de enfermedades malignas y benignas, se consideran necesarias para el diagnóstico, también la célula de Sézary es necesaria para el diagnóstico de M.F. Se acepta como diagnóstico cuando se acompaña de los otros criterios histopatológicos ya mencionados.

Es conveniente aclarar que aún no se ha podido determinar con certeza que la célula de Sézary sea la misma que la célula observada en dermatosis benignas, ni que estas células, asociadas a Linfomas sean necesariamente malignas. El hallazgo de esta célula en piel, normal va en favor del argumento que no es maligno. En el pasado se ha sugerido la posibilidad de que la célula sea un linfocito normal que ha sufrido alteración de su morfología nuclear en respuesta a un estímulo²². Aunque células parecidas a las de Sézary no se han observado en biopsia de piel de individuos normales, sí se han encontrado en cultivos de tejidos de piel normal.²²

Lutzner⁷ señala que las células de Sézary (sangre) y de M.F. (tejidos) comparten iguales características de los Linfocitos T a nivel de la membrana, y con respecto a su distribución: infiltración de la piel, respetan la médula ósea y se localizan en las regiones de los Linfocitos T en el nódulo linfático. Para este autor la biopsia de piel de los pacientes con Síndrome de Sézary es indistinguible de la de M.F.²³

Otros hallazgos histopatológicos que algunos consideran patognomónicos son los siguientes: hiperqueratosis o paraqueratosis más o menos intensa, acantosis moderada con papilomatosis, edema moderado en la porción superior del dermis; todo esto acompañando a las células tumorales y a los abscesos de Pautrier.²⁴

A pesar de que lo más frecuente que se observa es un infiltrado polimorfo, no se debe excluir el diagnóstico de M.F. en caso de que éste sea monomorfo, siempre y cuando el resto del cuadro histopatológico y la evolución clínica sean compatibles con el mismo.¹⁶ Hoagland²⁵ nos alerta en cuanto a las limitaciones del diagnóstico usando el microscopio de luz, pues en muchas ocasiones no se puede diferenciar entre un linfocito típico y uno atípico, o entre un linfocito benigno y uno maligno.

Frecuentemente la diseminación extracutánea es interpretada como una transformación de M.F. en otro tipo de linfoma maligno. Long & Mihm¹² y Lutzner y colaboradores⁷ aportan evidencia en el sentido de que esta diseminación es un aspecto clínico-patológico distintivo de la M.F. y no señala el desarrollo de otra malignidad. De los pacientes estudiados por Rappaport, 71 o/o mostraron evidencia macro o microscópica de M.F. en otros órganos. Los más frecuentemente afectados fueron, en orden de frecuencia: 1)— Nódulos linfáticos; 2)— Pulmón; 3)— Bazo; 4)— Hígado; 5)— Riñón; 6)— Tiroides; 7)— Páncreas; 8)— Médula ósea; 9)— Corazón; 10)— Timo; 11)— Testículos; 12)— Paratiroides; 13)— Glándula mamaria; 14)— Adrenales; 15)— Ovarios; 16)— Meninges.

Otros menos frecuentemente afectados fueron: 1)— Vejiga; 2)— Grasa mesentérica o retroperitoneal; 3)— Glándu-

las salivares; 4)— Esófago; 5)— Laringe; 6)— Tráquea; 7)— Utero; 8)— Vagina; 9)— Lengua; 10)— Estómago; 11)— Intestino; 12)— Pared torácica; 13)— Nervios periféricos.

Esta infiltración visceral no es destructiva, como es lo usual en los otros linfomas malignos, lo cual quiere decir que aún en presencia de una gran proliferación neoplásica se preserva la estructura normal del parenquima.¹⁴ A veces la infiltración es intersticial y difusa en algunos órganos parenquimatosos, no observándose formación de una masa tumoral. Un buen ejemplo es el pulmón donde el infiltrado neoplásico puede simular un infiltrado neumónico.

Discutiremos brevemente el involucramiento de algunos órganos más significativos ya sea porque son diferentes a los afectados por otros linfomas o porque en ellos se producen cambios diferentes a los observados en otros linfomas.

A nivel de los nódulos linfáticos no hay acuerdo entre los autores en cuanto a la afectación estructural. Rappaport afirma que se mantiene la integridad de los límites internodulares y que aún cuando estén sumamente agrandados es muy raro que se fundan formando masas excepto a nivel retroperitoneal. Long & Mihm, por el contrario, reportan obliteración total de la arquitectura de los nódulos en algunos casos. Ellos reportan un 100 o/o de afectación de nódulos linfáticos; Rappaport un 85 o/o y Lutzner un 91 o/o (este último específicamente usando el microscopio electrónico pues con el microscopio de luz no pudieron hacer el diagnóstico en muchos de estos casos).

Aproximadamente en un 100 o/o de los casos ocurren infiltración capsular con extensión al tejido perinodal.¹⁴ Al igual que en la piel, se observa infiltrado celular polimorfo con cantidades variables de células de Sézary intercaladas entre muchas células inflamatorias.

Las observaciones de Rappaport sugieren, que cuando los pacientes presentan nódulos linfáticos suficientemente grandes como para tomar una biopsia adecuada, éstos mostrarán una mayor incidencia de M.F. visceral independientemente si la M.F. es o no demostrable en la biopsia. El involucramiento de un nódulo linfático es una gran indicación de M.F. extranodal y de que la barrera a la diseminación de la enfermedad está probablemente a nivel de piel y no de nódulos linfáticos.

El hecho de que en algunos casos de M.F. visceral o diseminada, la enfermedad no haya sido demostrada en las biopsias de ganglios linfáticos, sugiere la posibilidad de que la diseminación ha ocurrido directamente de la piel a la vía hematogena. En otros casos la biopsia es negativa al ser vista con el microscopio de luz, o se observa un cuadro de Linfadenopatía Dermatopática; pero al mirar el mismo tejido al microscopio electrónico se observa células típicas de M.F.

Las lesiones extracutáneas y extranodales se caracterizan por su gran variabilidad en cuanto a distribución, arquitectura microscópica y su composición celular. La incidencia de involucramiento pulmonar es mayor que la del bazo, hígado y médula ósea; y no se asocia usualmente con masa mediastínicas prominentes como en Hodgkin.

Lesiones groseras en médula ósea son raras en comparación a la relativa alta frecuencia de involucramiento microscópico, lo cual correlaciona directamente con la casi consis-

tente ausencia de evidencia radiológica de M.F. en hueso. A pesar que de la mayoría de los autores parecen concordar en que la M.F. rara vez afecta médula ósea, Rappaport reporta un 40 o/o de involucramiento de la misma.

Hay dos características que probablemente son únicas de M.F. en relación a su afectación visceral: 1)— la gran variabilidad con la cual varias áreas del mismo órgano pueden estar envueltas; 2)— la preservación del parenquima en presencia de una proliferación neoplásica importante. El hígado es quizás el mejor ejemplo de esta variabilidad de infiltración neoplásica. Tanto se pueden afectar los espacios portales como en el Hodgkin, o el parenquima hepático como en la leucemia mielocítica.

En el bazo las células neoplásicas usualmente envuelven la pulpa roja en forma difusa. En el riñón, la infiltración puede ser principalmente intersticial similar a otros linfomas o puede haber afectación de túbulos y glomérulos; siendo evidentes las células de M.F. en el "penacho" glomerular, en el espacio de Bowman y dentro de la membrana basal tubular. La infiltración del corazón es principalmente intersticial. Hay atrofia importante de las células musculares, infiltración de pericardio, endocardio y venas. Aparecen células gigantes multinucleadas de aspecto benigno. Existe gran contradicción con respecto a la afectación del timo pues Rappaport reporta gran infiltración neoplásica con relativa frecuencia ¹⁴ y Lutzner ⁷ reporta cero incidencia de afectación. Es significativo señalar que a nivel de radiografías no se ha reportado hipertrofia tímica contrario a lo que se espera de un linfoma de células T.

M.F. mantiene sus características distintivas histopatológicas a través de toda la enfermedad observándose una correlación entre las lesiones cutáneas en la etapa infiltrativa y tumoral de la piel y las lesiones viscerales. En la gran mayoría de las lesiones viscerales, parece prevalecer el tipo hiper Cromático de la célula de Sézary. En un pequeño número de los casos se hallan células monstruosas, multinucleadas. En cualquier órgano o tejido, las células de Sézary pueden aparecer individualmente, sobre todo el tipo hiper Cromático, a diferencia de las células de Reed-Stemberg que siempre aparecen formando parte de una masa celular compacta. En la médula ósea son difíciles de diferenciar de los megacariocitos cuando aparecen aisladas. Otros órganos donde aparecen aisladas son: capa basal de la epidermis, hígado y útero.

La presencia de células inflamatorias es variable. En las lesiones tempranas los elementos neoplásicos típicos son raros y el infiltrado inflamatorio domina el cuadro, como si la reacción inflamatoria tratara de contener la proliferación neoplásica. A medida que la enfermedad progresa hacia la etapa tumoral, la células inflamatorias se hacen escasas o ausentes y las tumorales dominan el cuadro. Esta observación ha llevado a Rappaport y Uribe, a postular la existencia a nivel de piel de una barrera inmunológica o resistencia del hospedero a la diseminación de la enfermedad; una vez esta barrera se rompe da paso a la proliferación neoplásica.

La literatura parece concordar en la existencia de una fase Pre-Micótica que se evidencia tanto clínica como histológicamente ^{26,18,14,16,27} pero su definición histológica no se ha estipulado claramente dando lugar al uso de este término inconsistentemente y libre a una amplia

gama de interpretaciones. Por ejemplo, Winkelman y asociados ²⁷ hablan sobre un Síndrome "Pre-Sézary" en el cual los pacientes presentan una eritrodermia resistente a tratamiento; biopsia de piel sugestiva de Dermatitis Crónica Exfoliativa y menos de 10 o/o de linfocitos atípicos en la sangre sin haber linfocitosis. Saxe ¹⁶ los cataloga en esta etapa si el paciente no presenta células de Sézary pero sí tiene un infiltrado linforeticular blando en el dermis superior. Con la información disponible al momento, creemos que este diagnóstico de Pre-Micosis solo puede hacerse en forma retrospectiva.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico dependerá de la biopsia de piel mayormente. No obstante hay ciertos hallazgos de laboratorio que nos pueden orientar hacia el diagnóstico y que además nos ayudan en el seguimiento de esta enfermedad.

Ya que en este paciente puede haber alteraciones del cuadro hemático es importante hacer un hemograma completo y un extendido de sangre periférica. Puede haber anemia ⁶ pero no es la regla. Los leucocitos pueden estar aumentados, normales o disminuídos, pero lo más frecuente es que estén aumentados ²⁸. Puede haber neutrofilia que se correlacionaría con el grado de infección. A veces se observa linfocitosis ^{29, 28, 6}, con o sin leucocitosis. Puede haber linfopenia, considerada por algunos autores como más frecuente que la linfocitosis ²⁹. También se reporta con cierta frecuencia eosinofilia, que para Williams ⁸ es de 5—10 o/o y muy raras veces llega a 60 o/o.

El extendido de sangre periférica es muy importante. Hay que dedicarle atención a la búsqueda de linfocitos atípicos y a las células de Sézary. Estas células se pueden observar en el extendido si se ha hecho la tinción con Wright-Giemsa ²⁹ a nivel de tejidos con hematoxilina y eosina. Otros métodos de tinción con los que se puede reconocer esta célula con secciones semifinas con Azure II y preparaciones en parafina ¹¹. El patrón peculiar del núcleo de las células de Sézary es un poco más evidente con el uso de diferentes hematoxilinas (hematoxilina de Harris). ¹⁷

A pesar de no ser diagnóstico, el examen de las células vivas en un microscopio de contraste-fase, permite ver el patrón cerebriforme del núcleo especialmente en las células grandes.

Si es posible, se debe observar el extendido de sangre periférica al microscopio electrónico, sobre todo cuando se quiere hacer el diagnóstico diferencial con la Leucemia Linfocítica Crónica con involucramiento cutáneo.

Debemos recordar que hay células de Sézary grandes y pequeñas, y estas últimas son más fáciles de pasar desapercibidas especialmente si el conteo de leucocitos está normal. Si hay leucocitosis se podría confundir con LLC. Hay estudios citoquímicos que nos ayudan a identificar las células de Sézary. El ácido Schiff (PAS) las diferencia de los linfocitos normales; y la actividad de B-glucoronidasa la diferencia de las células de LLC.

Es importante hacer una electroforesis de proteínas, pues con relativa frecuencia hay aumento de IgA ^{30,31,7} y/o IgE.

También hay aumento de la deshidrogenasa láctica en

suelo, sobretodo las isoenzimas 1,2,3. Por su falta de especificidad esta prueba no puede considerarse diagnóstica, pero se puede utilizar para el seguimiento de la enfermedad y para evaluar la respuesta al tratamiento.

Es necesario hacer una punción de médula ósea de rutina. Para algunos autores, este órgano es respetado aún en la fase leucémica. Otros, como Edelson, han observado que está levemente infiltrada⁷. Esta infiltración no es frecuente¹⁷. Se ha reportado además, un aumento de células plasmáticas por infección crónica⁶. Hay que recordar, que aunque haya involucramiento de médula ósea; en las radiografías no se observarán signos de lesiones óseas.¹²

Como hay lesiones en piel, y con frecuencia linfadenopatía, es imprescindible para el diagnóstico la biopsia de piel y de ganglio. El promedio de duración, desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico histológico, es de 10 a 11 años. La probabilidad de identificar en lesiones tempranas, cambios histopatológicos, aumenta si se toman biopsias de diferentes lesiones. También es importante puntualizar que los tipos histológicos y citológicos de las células, tanto en la piel como en el nódulo, pueden variar de tiempo en tiempo en el mismo paciente según la enfermedad progresa.

A medida que la enfermedad se desarrolla hay un cambio, constantemente progresivo, en los tipos celulares presentes histológicamente. Hay un aumento continuo en la proporción de células anormales y una disminución, inversamente proporcional, de células normales. Estos cambios histopatológicos coinciden con el empeoramiento de la enfermedad como por ejemplo, cuando las placas se convierten en tumores o cuando ocurre diseminación sistemática.³⁰

La célula de M.F. puede escasear en el infiltrado inflamatorio en las primeras etapas de la enfermedad. En la mayoría de los casos, el diagnóstico inequívoco de M.F. no se puede establecer histológicamente, hasta que la etapa infiltrativa es evidente¹⁴ y se puedan identificar rápidamente en el infiltrado varias células de M.F.

El diagnóstico de la M.F. es más difícil a nivel de vísceras, ya que no se puede usar el criterio de invasión epidérmica de los microabscesos de Pautrier. En este caso, la identificación de las células de Sézary, sumado a un infiltrado pleomórfico, son criterios apropiados.

Hay ciertos análisis de rutina que deben hacerse, además de los ya mencionados, para descartar diseminación visceral y en caso de haberlo, poder clasificar la enfermedad por estadio.

Estos análisis son: glicemia, urea, creatinina, nitrógeno uréico, ácido úrico, transaminasas, fosfatasa alcalina, calcio, excreción de bromosulfa, radiografía de tórax y de todo el sistema esquelético, pruebas intradérmicas como PPD, histoplasmina, paperas y otras que examinen la inmunidad tardía como la prueba de sensibilidad al DNCB; EKG, pielografía endovenosa, linfangiografía, hepatograma, tomografía del cerebro.

En caso necesario, se debe hacer laparotomía exploratoria con esplenectomía y biopsia de nódulos paraaórticos e hígado. Long¹² observó que es frecuente que haya afectación hepática sin que se refleje clínicamente (ictericia), o se alteren las pruebas hepáticas. Sin embargo, Williams⁸ dice, que las alteraciones químicas en la sangre, reflejan hasta qué grado el infiltrado celular está dañando la función de

los órganos; especialmente del hígado y el riñón. En los casos avanzados la hiperuricemia es frecuente.

La M.F. tiende a infiltrar, con cierta frecuencia, el pulmón. La infiltración pulmonar es rápida y se puede parecer clínica y radiográficamente, a una infección oportunista con un infiltrado difuso. También puede observarse una especie de infiltrado nodular^{18,16}. Si hay aumento de los ganglios mediastínicos, éstos pueden observarse en la radiografía. En caso de haber linfadenopatía paraaórtica, puede ser detectada por linfangiografía.

Para el seguimiento del paciente con M.F., es importante puntualizar, que de rutina le debemos examinar la visión y hacerle un fondo de ojo. El ojo no es infiltrado con frecuencia, pero cuando esto ocurre responde muy bien a radioterapia. Si hay involucramiento neurológico, se debe hacer una punción lumbar, ya que posiblemente estén aumentadas las proteínas y se podrían encontrar las células de Sézary en la misma.³⁶

TRATAMIENTO

El tratamiento es paliativo³², aunque algunos¹ alegan, que puede ser curativo en aquellos casos en que la enfermedad esté limitada a piel. En la fase Pre-Micótica, el prurito puede ser controlado con la aplicación tópica de pomadas de esteroides en vendajes oclusivos o sin cubrir; baños coloidales o aceitosos y lociones antipruriginosas.

Fotoquimioterapia con Trisoralen y rayos ultravioleta de onda larga, producen mejoría de las lesiones y del prurito^{32,33}. La terapia tópica con Mostaza Nitrogenada (Mecloretamina), puede producir remisiones completas y sostenidas; el tratamiento puede ser continuado por muchos meses. Aproximadamente, 50 o/o de los enfermos, se hacen sensibles al producto, teniendo que ser suspendido³¹⁻⁶. En este caso se ensayan soluciones más diluídas o se trata de desensibilizar al paciente con inyecciones del mismo medicamento, pero en cantidades mucho más pequeñas. Otra alternativa es usar los compuestos de Nitrosurea, sobretodo el Carmustine. La ventaja, es que éstos no tienen reacción cruzada con Mecloretamina y por lo tanto se pueden usar si el paciente es alérgico a la misma.

La terapia con Rayos-X por dos o tres semanas, modifica rápidamente las lesiones³¹. El tratamiento con rayos de poca penetración (Electron Beam) a menudo es útil, pero no siempre accesible, pues sólo lo proveen aquellos centros especializados. Este puede ser administrado sin temor a supresión hemática ya que el voltaje está regulado para control de profundidad de penetración de los electrones.^{32, 33}

En la etapa de placas, el tratamiento es similar al ya mencionado. También se puede ensayar, la inmunoterapia con DNCB, vacuna BCG y Levamisol³¹. Se han reportado remisiones en esta etapa y en la tumoral y gran mejoría en la eritrodermia, usando Mostaza Nitrogenada vía endovenosa.³⁴

En el período nódulo-ulcerativo o tumoral, los mejores resultados se obtiene, mediante la combinación de radioterapia y quimioterapia sistémica³¹. Los agentes más usados son: Metotrexate, Mostaza Nitrogenada, Procarbazina y el COP (Ciclofosfamida, Oncovin y Prednisona). Otros también recomendados son: Bleomicina, Adriamicina, Azaribina y la combinación de Prednisona más Clorambucil. Estos

agentes a menudo producen una regresión dramática de la enfermedad, pero aún no se ha probado que aumenten la supervivencia. Aunque en la mayoría de las biopsias, se encuentra afectación visceral no se considera ventajoso iniciar este tratamiento tempranamente ³². Si hay metastasis al sistema nervioso central, se recomienda un régimen de radiaciones a todo el cerebro, dexametasona y la administración intratecal de Metotrexate. ⁴²

La combinación de cinco citotóxicos, usados alternadamente dentro del ciclo, a saber: Metotrexate, Leucovorin, Vincristina, Ciclofosfamida y Cytarabine ha probado ser efectivo en casos de lesión pulmonar.

Recientemente, Edelson y otros, han recomendado el uso de leucoforesis, especialmente durante la fase leucémica (Síndrome de Sézary). Este es un procedimiento mediante el cual la sangre es bombeada a una centrífuga que le remueve los leucocitos. El procedimiento se considera relativamente inocuo y se puede repetir frecuentemente. ³⁸

PRONOSTICO

Ninguno de los tratamientos actuales logra prolongar la vida del paciente; no obstante, Nealson ⁴⁰ es de opinión que con el advenimiento de la quimioterapia, la expectativa de vida ha aumentado. Hasta hace poco, el enfoque terapéutico era paliativo, pero la tendencia actual se inclina cada vez más hacia el enfoque curativo. Desde este punto de vista se está tratando la M.F. con algunos resultados alentadores. Fuks ¹, ha observado que de los pacientes tratados con radiaciones de poca penetración (Electron Beam) a toda la piel, aquellos que sobreviven sin recidivar por 3 años o más, no lo hacen jamás y se consideran prácticamente curados.

Lutzner ⁷ afirma que el 50 o/o muere en un período de 3-1/2 años a partir del diagnóstico. Según Wintrobe ⁶ el promedio de supervivencia, a partir del diagnóstico es de 4 años y puede aumentar a cinco si se eliminan otras causas de muerte no relacionados con M.F. El paciente viejo sobrevive menos tiempo que los cercanos a los 50 años.

Para hablar con propiedad del pronóstico se debe clasificar la enfermedad por estadios. No es si no hasta el 1975, que se logra una clasificación unitaria de las características clínicas e histopatológicas de la M.F. Es en este año que entra en función activa el "Mycosis Fungoides Cooperative Study Group" en los Estados Unidos ⁴³; este comité tiene por propósito aunar esfuerzos en el establecimiento de parámetros que sirvan para evaluar uniformemente el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con M.F. Con este objetivo, los pacientes son divididos en subgrupos utilizando una modificación del sistema "Tumor-Nódulo-Metástasis" (TNM), ya usado por algún tiempo en la clasificación de otros linfomas ⁴⁰. A continuación aparece el esquema que ellos están promoviendo e implementando en los centros más importantes de los Estados Unidos; esperan poder establecer parámetros pronósticos basados en este esquema en unos cuantos años. El esquema consta de dos partes, una clínica (A) y otra histopatológica (B).

TNM CLINICO (A)

T₁ Placas, pápulas o manchas eczematosas cubriendo menos del 20 o/o del cuerpo.

T₂ Lo mismo de T₁ pero cubriendo más del 20 o/o.

T₃ Tumores con o sin placas o pápulas.

T₄ Eritema generalizado.

NP₀ No nódulos linfáticos periféricos agrandados.

NP₁(l) Nódulos linfáticos periféricos agrandados.

(l): Por linfangiografía.

NV₀(V,l) No nódulos linfáticos viscerales agrandados.

(V,l): Por venografía o linfangiografía.

NV₁(V,l) Nódulos linfáticos viscerales agrandados.

(V,l): Igual que la anterior.

M₀(s) No involucramiento de órganos viscerales.

(s): Scan

M₁() Organos viscerales agrandados, tumorosos, anormales funcional o radiográficamente.

(sp): Bazo

(h): Hígado

(b): Médula ósea

(p): Pulmón

(z): Otros

TNM (HISTOPATOLOGICO (B))

T₀ Patología — No M. F.

T_{1/2} Patología — Consistente con M. F.

T₁ Patología — M.F. definida

T₂ M. F. definida — subtipos.

NP₀ Patología de nódulos linfáticos periféricos negativa.

NP₁ Nódulos linfáticos periféricos envueltos con Linfadenitis Dermatopática.

(d,l)

NP₁ Nódulos linfáticos periféricos envueltos con M.F.

(mf)

NV₀ Patología de nódulos linfáticos viscerales negativa.

NV₁ Nódulos linfáticos viscerales envueltos con Linfadenitis Dermatopática.

(d,l)

NV₁ Nódulos linfáticos viscerales envueltos con M.F.

(mf)

M₀ Patología de órganos viscerales negativa.

M₁ Organos viscerales envueltos con M.F.

() : igual a M₁ del TNM clínico.

Cooperrider⁵ sugiere, refinar las pruebas de estimulación mitógena con PHA y Con-A para utilizarlas en la clasificación indirecta del estadio. Long¹² usa la laparotomía exploratoria para determinar el estadio. Kuks¹ reporta, que la supervivencia dependerá del tipo de lesión en la piel. Si es un eczema o lesión limitada a piel, será de un 85 o/o la supervivencia de 8 años. Si la lesión es generalizada los porcentajes son menores, a saber: placas generalizadas (51 o/o), variante eritematosa (39 o/o), tumores (5 o/o). La presencia de linfadenopatía, tumores de piel y ulceraciones, tienen valor pronóstico. Cuando ninguna de ellas está presente, la mediana de vida es de 8 años⁶. Si una de ellas se presenta, disminuye a 4 años. Si dos de ellas están presentes disminuye a 2 años.

La diseminación extracutánea se asocia a un mal pronóstico. Stein³⁷ reporta, que las lesiones viscerales, eventualmente ocurren en un 33—50 o/o de los pacientes con M. F., y usualmente el inicio de un curso clínico fulminante. Fuks, a su vez, cree que este involucramiento extracutáneo se asocia exclusivamente con las formas generalizadas de piel, siguiendo esta distribución: forma liquenoidea (15 o/o), placas (20 o/o), grupo eritematoso (35 o/o), tumores (60 o/o). El promedio de duración desde el diagnóstico hasta que la enfermedad se generaliza, es de 22 a 30 meses¹²⁻¹; y desde que se generaliza hasta la muerte, es de 11 hasta 31 meses¹⁸⁻¹². Para algunos, a partir de la aparición de hepatomegalia o esplenomegalia, la supervivencia es aún más corta, hasta de 3 meses³⁶.

Si el paciente presenta linfadenopatía al inicio del tratamiento, las posibilidades de remisión disminuyen. La linfopenia (menos de 1,000/mm³) se asocia a un mal pronóstico^{1, 41}. Esta puede reflejar el estado de anergia inmunológica, en el cual el paciente es más susceptible a infecciones que con frecuencia son la causa de muerte.

Según Rappaport¹⁴ 92 o/o de los pacientes sin involucramiento visceral mueren por Penumonía o Septicemia; estas infecciones fulminantes generalmente se asocian a tumores ulcerados. De ahí la importancia del tratamiento aunque sea paliativo, para prevenir y contrarrestar la formación de estas ulceraciones.

REPORTE DE CASOS

Se revisaron los Libros de Reportes de Biopsias del Departamento de Patología de los siguientes hospitales: 1)— Instituto de Oncología; 2)— Instituto Dermatológico; y 3)— Hospital Salvador B. Gautier (SBG).

En el Instituto de Oncología se obtuvieron reportes de tres casos en una revisión de los años 1950—1979. En el Instituto Dermatológico, 14 casos desde julio 1966 hasta mayo 1979. En el Hospital Salvador B. Gautier, un solo caso durante los años de 1953—1979.

Inicialmente se recopilaban los datos de estos 18 casos, cinco de los cuales fueron descartados ya que no llenaban los requisitos histopatológicos y/o clínicos establecidos en este trabajo; de éstos, cuatro eran del Instituto Dermatológico y el caso que se había reportado en el Hospital S.B.G.

Los criterios histopatológicos fueron los de Rappaport: infiltrado en banda en dermis superior; microabscesos de Pautrier o exocitosis; células de M.F. o de Sézary. Los criterios clínicos ocuparon un segundo lugar al hacer la se-

lección de los casos; el diagnóstico fue hecho, en la mayoría de los casos, básicamente por la biopsia de piel o ganglio. En aquellos casos en los cuales las biopsias aportaron pocos hallazgos como el 9, 10, 11 y 13, se tomaron como criterios clínicos manifestaciones tales como: prurito severo acompañado de pápulas, placas, tumores o eritrodermia. Estos casos fueron considerados como Sugestivos de M.F.

La clasificación histopatológica fue hecha de acuerdo a la descripción del reporte de las biopsias, ya que en la mayoría de los casos éstas no estaban accesibles a personas ajenas a la institución. En tres casos (6, 7, 8) solamente obtuvimos el reporte histopatológico ya que los expedientes clínicos no aparecieron. Por el contrario, en el caso No.11, la sintomatología clínica y su evolución, al igual que la impresión diagnóstica del oncólogo y demás médicos que trataron este paciente, es que se trata de un Síndrome de Sézary. A pesar de que su diagnóstico histopatológico es de Linfoma Maligno y siendo que este reporte carecía de la descripción de los hallazgos histopatológicos que darían sostén a este diagnóstico, decidimos aceptarlo como Sugestivo de M.F. (S.M.F.), ya que esta condición al fin y al cabo es también un Linfoma Maligno. En los demás casos se recopilamos tanto las biopsias como los expedientes.

Los casos provenían de: Santo Domingo (4); San Pedro de Macorís (1); La Romana (1); San José de Ocoa (1); Barahona (1); La Vega (1) e Higüey (1); (se desconoce lugar de procedencia en casos 6, 7 y 8).

Las edades fluctuaron entre 19 y 89 años, observándose una mayor incidencia (38 o/o) entre 19—33 años y en segundo lugar (23 o/o) entre 47—61 años (Tablas I y II).

La edad promedio fue de 46 años, a diferencia de las cifras reportadas en la literatura que refieren una mayor incidencia en la sexta década de la vida. En el hombre el promedio fue de 40 años, mientras que en la mujer fue aproximadamente de 52 años.

En relación a sexo, la frecuencia fue ligeramente mayor en la mujer que en el hombre en una proporción de 7:6, (54 o/o eran mujeres y 46 o/o hombres). Esto contrasta con lo reportado por la mayoría de los autores en el sentido de que es más frecuente en hombres. Creemos que nuestra muestra es muy pequeña y la diferencia reflejada entre ambos sexos tan estrecha, que no nos permite sacar conclusiones estadísticas en el sentido de que exista una inversión de la proporción hombre a mujer en la República Dominicana.

No se observaron diferencias en cuanto a raza, ya que los 8 casos en los cuales se pudo obtener esta data eran mestizos. Aunque esta enfermedad es más frecuente en la raza blanca¹⁶, hay que recordar que la mayoría de la población que acude a estos hospitales es el producto de una mezcla de razas.

La forma de presentación (Tabla 3 y 4) más frecuente fue la eritrodermia (31 o/o) y en segundo lugar placa (23 o/o); la menos frecuente fue la de tumores (7.6 o/o). Lamentablemente estos pacientes en su mayoría no tuvieron un seguimiento adecuado, razón por la cual no podemos aportar datos estadísticos en cuanto a cómo evolucionaron estas manifestaciones cutáneas iniciales. Alrededor de 46 o/o (6 pacientes) presentaban prurito, 2 de ellos desde el

Tabla No.1 — Datos epidemiológicos de los pacientes incluidos en este estudio.

No.	Iniciales	Hospital	No. de Biopsia o Récord	Dx	Sexo	Edad	Raza
1	D. C. M.	I. D. D.	73-8404	M.F.	M	29	M
2	J. C. R.	I. D. D.	74-8846	M.F.	M	32	M
3	D. S.	I. D. O.	78-1201	M. F.	M	46	M
4	F. G. H.	I. D. D.	71-5479	M.F.	M	51	M
5	M. A.	I. D. O.	31-550 (R)	M.F.	F	59	M
6	A. P. E.	I. D. D.	69-2719	M.F.	F	20	?
7	C. F. G.	I. D. D.	76-2399	M.F.	M	19	?
8	M. S. G.	I. D. D.	67-1544	M.F.	F	69	?
9	C. R. G.	I. D. D.	70-4859	S.M.F.	F	26	M
10	M. M. L.	I. D. D.	78-3830	S.M.F.	F	89	M
11	L. C. M.	I. D. O.	32-102 (R)	S. M.F.	F	48	M
12	E. V. O.	I. D. D.	74-8528	M. F.	M	65	?
13	G. B.	I. D. D.	74-8598	S. M. F.	F	47	?

IDO = Instituto de Oncología

IDD = Instituto Dermatológico Dominicano

MF = Micosis Fungoide

SMF = Sugestivo de Micosis Fungoide

M = Mestizo

? = Se desconoce

R = Récord

inicio, lo cual concuerda con lo observado por Kourie y Parra.³⁶

Según se observa en la Tabla 3 en relación a la distribución corporal de las lesiones cutáneas, éstas no presentaron un patrón uniforme o una secuencia característica en cuanto a su aparición en diferentes partes del cuerpo excepto por una mayor tendencia a afectar extremidades.

Los valores hemáticos (Tabla 5) reflejaron una alta incidencia de eosinofilia (54 o/o de los pacientes), cuyo valor máximo fue de 18 o/o. En forma similar a los hallazgos reportados por Williams, la eosinofilia en la mayoría de los pacientes estudiados fluctuaba entre 5-10 o/o.

Es sabido que en la República Dominicana hay una alta

incidencia de parasitosis y alergias pero creemos que esto no le resta valor a nuestros resultados, ya que solamente uno de los pacientes (No.9) tenía un reporte positivo de parásitos en heces fecales y ninguno de ellos tenía historia de alergias. El porcentaje de linfocitos era variable; unos con linfocitos, otros con linfopenia y la gran mayoría con valores normales. Estos hallazgos son similares a los observados por Williams y Wintrobe. La linfopenia se asocia a un mal pronóstico; en el trabajo que nos ocupa, 2 de los 3 pacientes que murieron tenían linfopenia absoluta.

Solamente se le hizo punción de médula ósea a tres pacientes^{3,6 y 11}, no encontrándose afectación de la misma. Esto correlaciona favorablemente con la mayoría de los autores, que señalan esta propiedad de respetar la mé-

Tabla 4: Distribución de las diferentes formas de presentación en la M.F.

Forma de presentación	Frecuencia	o/o
Máculo-pápula hipocrómica	2	15.0 o/o
Mácula + placa	2	15.0 o/o
Placa solamente	3	23.0 o/o
Tumores	1	7.6 o/o
Eritrodermia	4	31.0 o/o
Desconocida	1	7.6 o/o

Tabla 2: Distribución por edades

Edades	Frecuencia	o/o
19-33	5	38.0 o/o
33-47	2	15.0 o/o
47-61	3	23.0 o/o
61-75	2	15.0 o/o
75-89	1	7.6 o/o

dula ósea como muy característica de los linfomas-T de piel; y que además ayuda a diferenciarlos de otras linfomas y leucemias.

El caso No.3 es el único que ha recibido un seguimiento adecuado y consistente; lleva nueve meses en estado de remisión durante los cuales, ha recibido varios ciclos de COPP. Este caso nos ha interesado de manera especial por las siguientes razones: tiene 26 o/o de linfocitos que está dentro de los límites inferiores del valor normal; tenía linfadenopatía inguinal bilateral y un tumor en región pectoral; todo ésto en favor de un mal pronóstico. Además tiene una prueba de reacción a la lepromina positiva, lo cual podría indicar que sus linfocitos T tenían una función adecuada por lo menos al inicio de la enfermedad. Durante tres y medios años de seguimiento se le han practicado cuatro biopsias (Tabla 6). Vemos como en este caso se refleja la importancia de hacer más de una biopsia, pues los hallazgos histopatológicos de una primera biopsia suelen ser malinterpretados o un poco confuso. También de estos datos se infiere que en diferentes áreas de la piel, a un mismo tiempo o en diferentes momentos, los resultados de la biopsia pueden ser compatibles con diferentes estadios de la enfermedad. Para reforzar estas aseveraciones se ilustran los datos de otros pacientes a los cuales se les practicaron varias biopsias (Tabla 6).

Se le hicieron pruebas de eritrosedimentación a 3 pacientes pero solamente en un caso (11) podemos afirmar que estaba aumentada.

Respecto a la evolución de los pacientes (Tabla 7), el caso No.4 fue al que por más tiempo se le dió seguimiento (9 años). Durante ese tiempo tuvo 2 remisiones parciales y 2 exacerbaciones, luego de las cuales el paciente no regresó a consulta y por tal razón se desconoce si hubo una tercera remisión. Ocho pacientes (62 o/o) tienen historia de remisión total o parcial y de ellos la mayoría han tenido períodos de exacerbación. Esta forma de evolución es de esperarse de acuerdo a la mayoría de los autores. Referente al tratamiento se observó que, en general, los pacientes respondían por corto tiempo (meses a años) independientemente del tipo del tratamiento empleado (tópico, quimioterapia o radioterapia).

Sobre los hallazgos histopatológicos (Tabla 8) en un 58 o/o de los casos había microabcesos de Pautrier; en un 23 o/o exocitosis; ambos datos son criterios diagnósticos de M.F. según Rappaport. Un 66 o/o de los pacientes presen-

taban una de estas características o ambas. El infiltrado en dermis se observó en todos los pacientes; un 58 o/o en dermis superior y un 42 o/o en dermis total. Lo característico en M.F. es el infiltrado superior pero puede penetrar hasta dermis profundo, incluyendo la grasa subcutánea en casos avanzados.

En 2 de los 13 pacientes se observó invasión de la grasa subcutánea. En 3 de los pacientes había paraqueratosis focal, lo cual si se acompaña de alguno de los criterios de Rappaport, puede ser considerado como diagnóstico de M.F. de acuerdo a Robbins.²⁴

CONCLUSION

La M. F. es una entidad clínico-patológica que existe en la República Dominicana, que aunque tiene características clínicas que nos permiten sospechar el diagnóstico, éstas podrían ser pasadas por alto si no se tiene en mente esta entidad.

A continuación presentamos un esquema diagnóstico que creemos podría ser de ayuda tanto en el diagnóstico temprano como en el seguimiento de la enfermedad:

1.— Toda lesión cutánea tipo mácula, pápula, placa, tumor o eritrodermia, sobretodo si se acompaña de prurito y es de evolución crónica (más de un mes), debe ser considerada sospechosa.

2.— Antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento se deberá hacer biopsia de piel de estos pacientes.

3.— Si las lesiones son múltiples, se recomienda tomar muestras de diferentes lesiones.

4.— En caso de que la biopsia sea negativa se debe repetir la misma según el médico lo considere prudente pero no en un tiempo mayor de un año.

5.— Si la impresión clínica es marcadamente sugestiva de la enfermedad, se deben usar las diferentes técnicas de tinción ya antes mencionadas en el diagnóstico.

6.— Hacer extendidos de sangre periférica en búsqueda de eosinofilia, linfocitosis o linfopenia, linfocitos atípicos y células de Sézary.

7.— Siempre que sea posible, la biopsia y el extendido de sangre periférica debe ser preparado tanto para el microscopio de luz como el electrónico; especialmente aquellos casos donde las biopsias iniciales fueron negativas o dudosas.

8.— Para propósitos de seguimiento, clasificación por estadios y pronóstico sugerimos:

Médula Osea.

Pruebas de sensibilidad cutánea tardía.

L. D. H. sérica.

Linfangiografía.

Buscar al examen físico visceromegalia o masas tumorales.

Biopsia de ganglios palpables y órganos que sugieran estar afectados.

Fondo de ojo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Fuks, Z. et al; Prognostic Signs and the Management of the Mycosis Fungoides; Cancer 32: (6) 1385—1395; Dec. 1973.

Tabla 6: Número de biopsias versus Diagnóstico en M. F.

No. Paciente	Primera Biopsia	Años entre 1ra. y 2da. Biopsia	Segunda Biopsia	Años luego de Segunda	Otras Biopsias
1	Dermatitis Crónica Inespecífica	1/12	M. F.	—	
2	S. M. F.	4	M. F.		
3	Lepra	2	M. F.	1/12 4/12	M. F. Dx. Inconclusivo
4	M. F.	1 1/2	M. F.	7	Dermatitis Versicolor Intraepidérmica Post-radiación
5	Linfoma maligno indiferenciado	3/12	M. F.		
13	Linfoma; descartar M. F.	Menos de 1/12	S. M. F.		

- 2.— Sandbank & Katzenellenbogen; Mycosis Fungoides of Prolonged Duration in Siblings; *Archive Dermatology* 98:627; December 1978.
- 3.— Spigel & Coltman; Therapy of Mycosis Fungoides With Bleomycin; *Cancer* 32:762-770; October 1973.
- 4.— Capetanakis, J.K. et al; A Study on Leukocytes Phospholipid Composition in Mycosis Fungoides; *Dermatologica* 154: 85-89; 1977.
- 5.— Cooperrider & Roening; Selective Immunological Evaluation of Mycosis Fungoides; *Arch. Dermatol.* 114:207-212; Feb. 1978.
- 6.— Wintrobe, M.; *Clinical Hematology*; P. 1586-1590, 7th Edition; 1974; Lea & Febigen; Philadelphia.
- 7.— Lutzner, M. et al; Cutaneous T—Cells Lymphomas: The Sézary Syndrome, Mycosis Fungoides and Related Disorders; *Annals of Int. Med.* 83:534-552; Oct. 1975.
- 8.— Williams, W.; *Hematology*; P. 1085-1086, 2nd Edition; 1978; McGraw-Hill Book Company, New York.
- 9.— Clendening, W. et al; Mycosis Fungoides Relationship to Malignant Cutaneous Reticulosis and the Sézary Syndrome; *Archives of Dermatology* 89:785-791; June 1964.
- 10.— Winkelman, R.; History of the Sézary Cell Syndrome; *Mayo Clin. Proc.* 49:515-518; Aug. 1974.
- 11.— Lutzner, et al; Ultrastructure of Abnormal Cells-In Sézary Syndrome, Mycosis Fungoides and Parapsoriasis en Plaquem; *Arch. Erm.* 103:375-386; April 1971.
- 12.— Long & Mihn; Mycosis Fungoides With Extracutaneous Dissemination: A Distinct Clinic Pathologic Entity; *Cancer* 34: 1745-1755; Nov. 1974.
- 13.— Edelson, R. et al; Preferential Cutaneous Infiltration by Neoplastic Thymus-Derived Lymphocytes; *Annals of Int. Med.* 80:(6) 685-692; June 1974.
- 14.— Rappaport, Thomas; Mycosis Fungoides: The Pathology of Extracutaneous Involvement; *Cancer* 34:1198-1229; October 1974.
- 15.— Current Concepts in Laboratory & Hematology and Hematology (Abstract); P. 15-17; Continuing Medical Education Medical School; University of Minnesota; May 1976.
- 16.— Saxe, M. et al; Lymphoma of the Skin; *Journal of Cutaneous Pathology*; 111-121; 1977.
- 17.— Flandrin & Brouet; The Sézary Cell: Cytologic, Cytochemical and Immunologic Studies; *Mayo Clin. Proc.* 49: 575-583; Aug. 1974.
- 18.— Israel, R.; Mycosis Fungoides With Rapidly Progressive Pulmonary Infiltration; *Radiology* 125:10; Oct. 1977.
- 19.— Zucker-Franklin; Cellular Structure and Neoplastic in Normal and Function Lymphoid Cells; *Arch. Int. Med.* 135: 55-60; Jan. 1975.
- 20.— Flaxman, A. et al; Nonspecificity of Characteristic Cells in Mycosis Fungoides; *Arch. Dermat.* 104-141-147; Aug. 1971.
- 21.— Taylor, C.; *Annual Research Reviews on Hodgk's Disease and the Lymphomas*; Vol. 2, P. 250-252; 1977; Eden Press; Montreal, Canada.
- 22.— Hazen & Michel; Hodgkin's Disease and Mycosis Fungoides in a Married Couple; *Dermatologica* 154:257-260; 1977.
- 23.— Edelson, R. et al; Morphologic and Functional Properties of the Atypical T—Lymphocytes of the Sézary Syndrome; *Mayo Clin. Proc.* 49:558-566; Aug. 1974.
- 24.— Robbins & Stanley; *Patología Estructural y Funcional*; P. 1363-1364; 1ra. Edición Español; 1978; Sanders Co., Philadelphia.
- 25.— Hoagland, H. C.; Atypical Lymphocytes: Morphologic Features; *Mayo Clin. Proc.* 49: 526-530; Aug. 1974.
- 26.— Bernengo, M. G. et al; Active Rosette Test in Cutaneous Lymphoproliferative Disorders, *Dermatologica* 154: 342-349; 1978.
- 27.— Winkelman, R. et al; The Pre-Sézary Erythroderma Syndrome; *Mayo Clin. Proc.* 49:588-589; Aug. 1974.
- 28.— Winkelman, R. et al; Clinical Studies of the T Cell Erythroderma in the Sézary Syndrome; *Mayo Clinic Prodedures* 49:519-525; August 1974.
- 29.— Cyr, D.; Mycosis Fungoides; Hematologic Findings and Terminal Course; *Arch. Derm.* 94:558-573; Nov. 1966.
- 30.— Blaylock, W. L. et al; Normal Immunologic Reactivity in Patients with the Lymphoma Mycosis Fungoides; *Cancer* 19:(2) 233-236; Feb. 1966.
- 31.— Bogaert, H.; *Manual de Dermatología*; P. 316-318; Instituto Dermatol. Dominicano, Sto. Dom., R. D.; 1978.
- 32.— Edelson R.; Cutaneous T—Cell Lymphomas Clues of a Skin-Thymus Interaction; *The Journal of Investigative Dermatology* 67:(3) 419-424; Sept. 1976.
- 33.— Harrison, T.; *Principles of Internal Medicine*; P. 1796-1797; 8th Edition; 1977; McGraw Hill; New York.
- 34.— Kruppa, C.; *Current Medical Diagnosis and Treatment*; P. 316; Lange; 1978.
- 35.— Van Scott et al; Frequent low Doses of Intravenous Meclorothamine for Late-Stage Mycosis Fungoides Lymphoma; *Cancer* 36: 1613-1618; November 1975.
- 36.— Keltner et al; Mycosis Fungoides-Ocular and Central Nervous System Involvement; *Arch. Ophthalmology* 95: 645-650; April 1977.
- 37.— Stein, R.; Mycosis Fungoides With Pulmonary Involvement; *Archive Dermatology* 114:247-249; February 1978.
- 38.— Edelson, R. et al; Sézary Syndrome: Removal of Extravascular T-Cells by Leukapheresis; *The New England Journal of Med.* 291:(6) 293-294; Aug. 1974.
- 39.— Van Scott & Kalmanson; Complete Remissions of Mycosis Fungoides Lymphoma induced by Topical Nitrogen Mustard; *Cancer* 32:18-30; July 1973.
- 40.— Neelson, T.; *Management of the Patient With Cancer*; P. 35; 2nd Edition; 1976; W. B. Saunders Co.; Philadelphia.
- 41.— Pariser, D.; Mycosis Fungoides Involving the Brain and Optic Nerves; *Arch. Derm.* 114:397-399; March 1978.
- 42.— *Cancer Treatment with Methotrexate*, Lederle P. 129-133; Cyanimid international Divisions, Wayne, New Jersey.
- 43.— Special Editorial; Mycosis Fungoides Cooperative Study; *Arch. Dermatol.* 111:457-459; April 1975.
- 44.— Van Der Harst et al; Delayed-Type Hypersensitivity in Patients with Mycosis; *Dermatologica* 57:129-135; 1978.
- 45.— Proctor, M; Subcutaneous Mycosis Fungoides; *Arch Dermat.* 114:1326-1328; Sept. 1978.
- 46.— Letter to the Editor; Sézary Like Cells in Cultures of Normal Human Skin; *Arch. Dermatol.* 109-577-578; April 1974.