

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



**CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE
LOS PACIENTES CON LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS
T**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Deisy Elizabeth Cieza Díaz

Bajo la dirección de los doctores

**María Isabel Longo Imedio
Jesús Millán Núñez-Cortés**

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE LOS
PACIENTES CON LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T**

MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR POR

Deysy Elizabeth Cieza Díaz

Bajo la dirección de los Doctores:

María Isabel Longo Imedio

Jesús Millán Núñez-Cortés

MADRID 2013

5.4. Diagnóstico

El diagnóstico de LCCT requirió una media de 1,8 biopsias para todos los LCCT y una media de 2 biopsias para la micosis fungoide y sus variantes (tabla 12). Es significativo que para llegar al diagnóstico de los 2 tipos de linfomas más agresivos de nuestra serie (linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+ y linfoma cutáneo de células T γ/δ) se necesitaran 3 y 4 biopsias, respectivamente.

El 71,7%% de los pacientes (38/53) tenían otro diagnóstico clínico previo, siendo los más frecuentes la dermatitis y la parapsoriasis en los casos de micosis fungoide (tabla 13). En la tabla 14 se describen los diagnósticos clínicos previos más frecuentes de los trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30 positivos. En el caso del linfoma subcutáneo de células T, tipo paniculítico, el diagnóstico clínico previo fue de quiste o absceso. En el linfoma cutáneo de células T γ/δ la sospecha clínica fue de lupus cutáneo. En dos de los casos de linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 + el diagnóstico clínico previo fue de granuloma facial y quiste o absceso.

También el 35,8% (19/53) de los pacientes tenía otro diagnóstico histológico, siendo los más frecuentes el eccema, la dermatitis crónica inespecífica y la parapsoriasis en los pacientes con micosis fungoide (tabla 15). Uno de los pacientes con micosis fungoide foliculotropa fue inicialmente evaluado por especialistas de Oncología Médica y se diagnosticó de linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 +, que posteriormente, tras reevaluación del caso y revisión de las preparaciones histológicas se llegó al diagnóstico correcto.

Dos de los casos de papulosis linfomatoide tuvieron una biopsia previa de dermatitis crónica inespecífica.

Las entidades provisionales, según la clasificación conjunta de la OMS-EORTC, fueron diagnosticadas inicialmente de linfoma cutáneo primario de células T periférico, no especificado.

Tabla 12. Número de biopsias requeridas para llegar al diagnóstico de los distintos tipos de linfomas cutáneos primarios de células T.

Clasificación OMS-EORTC 2005	Media del número de biopsias (rango)
Micosis fungoide clásica y variantes	2 (1-5)
Síndrome de Sézary	1
Trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30 positivos	
Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes	1
Papulosis linfomatoide	1,3 (1-2)
Linfoma de células T paniculítico	1
<i>Linfoma cutáneo primario de células T agresivo epidermotropo CD8+ (provisional)</i>	3
<i>Linfoma cutáneo de células T γ/δ (provisional)</i>	4
<i>Linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 + (provisional)</i>	1,3 (1-2)
Total	1,8 (1-5)

Tabla 13. Diagnósticos clínicos previos al diagnóstico de micosis fungoide.

Diagnóstico clínico previo	Frecuencia	Porcentaje
Eccema o dermatitis atópica	20	66,7
Parapsoriasis	2	6,7
Psoriasis	1	3,3
Dermatofitosis	2	6,7
Dermatosis purpúrica pigmentaria	1	3,3
Exantema fijo medicamentoso	1	3,3
Lupus	1	3,3
Pitiriasis liquenoide	1	3,3
Urticaria	1	3,3
Total	30	100

Tabla 14. Diagnósticos clínicos previos al diagnóstico de trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30 positivos

Diagnóstico clínico previo	Frecuencia	Porcentaje
Eccema o dermatitis atópica	1	25
Pitiriasis liquenoide	1	25
Prurigo	1	25
Quiste o absceso	1	25
Total	4	100

Tabla 15. Diagnósticos histológicos previos al diagnóstico de micosis fungoide

Diagnóstico histológico previo	Frecuencia	Porcentaje
Eccema	4	23,5
Proceso inflamatorio crónico inespecífico	4	23,5
Linfoma cutáneo de células T a filiar	3	17,6
Parapsoriasis	3	17,6
Pitiriasis liquenoide	1	5,9
Púrpura pigmentaria crónica	1	5,9
Urticaria	1	5,9
Total	17	100

5.5. Estadificación

La gran mayoría de los pacientes con MF (94,5%) tenían enfermedad inicial al diagnóstico (estadios IA-IIA) (tabla 10). El paciente con síndrome de Sézary se diagnosticó en un estadio IIIA.

Los pacientes con trastornos linfoproliferativos CD30+ presentaban lesiones únicas o regionales en la mayoría de los casos (30% T1 y 50% T2) (tabla 11). La paciente con linfoma subcutáneo de células T, tipo paniculítico, presentó un nódulo único en abdomen (T1). Los pacientes con linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 + presentaban lesiones únicas al diagnóstico en el 66% (T1) y generalizadas en el 33% (T3). Los pacientes con linfomas agresivos (linfoma cutáneo primario de células T γ/δ y linfoma cutáneo primario de células T agresivo epidermotropo CD8+) presentaban lesiones localizadas al diagnóstico (T1).

5.6. Evolución

La evolución de los pacientes con linfoma cutáneo de células T se resume en las tablas 16 y 17.

Tabla 16. Evolución de los pacientes con micosis fungoide.

Evolución	Casos (n)	Porcentaje
Vive sin enfermedad	9	25
Vive con enfermedad estable o no evolucionada	18	50
Vive con enfermedad evolucionada o transformada	3	8,3
Fallece por la enfermedad	1	2,8
Fallece por otras causas	1	2,8
Se desconoce	4	11,1
Total	36	100

De los 9 pacientes con micosis fungoide que viven sin enfermedad, 3 de ellos presentaron lesión única al diagnóstico.

El único paciente con micosis fungoide que fallece era un paciente de 52 años, que llevaba dos años de evolución con placas y posterior aparición de nódulo perianal (IIB), y tras 7,3 años de seguimiento, se transforma a un linfoma de células grandes tipo T y fallece en un estadio IVB con afectación cutánea generalizada, afectación extracutánea ganglionar y extraganglionar (mastoides y región supraciliar).

El único paciente con síndrome de Sézary registrado durante este periodo era un varón de 72 años que debutó con un cuadro de eritrodermia (estadio IIIA), llevaba 6 meses de evolución antes de realizarse el diagnóstico y finalmente falleció por la enfermedad tras 3 años y medio de seguimiento.

Tabla 17. Evolución de los pacientes con linfoma cutáneo de células T no micosis fungoide/síndrome de Sézary.

Evolución	Trastornos linfoproliferativos CD30+ (n)	Linfoma de células T paniculítico (n)	Linfoma cutáneo primario de células T agresivo epidermotropo CD8+ (n)	Linfoma cutáneo de células T γ/δ (n)	Linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 + (n)
Vive sin enfermedad	+ (6)	+ (1)			+ (2)
Vive con enfermedad estable o no evolucionada					+ (1)
Vive con enfermedad evolucionada o transformada	+ (3)				
Fallece por la enfermedad	+ (1)		+ (1)	+ (1)	

El paciente con trastorno linfoproliferativo cutáneo primario CD30 positivo que fallece fue un paciente diagnosticado de papulosis linfomatoide a los 35 años de edad, que tras 12 años de seguimiento desarrolló un linfoma anaplásico de célula grande ALK1 negativo.

La paciente con linfoma cutáneo primario de células T γ/δ evolucionó hacia lesiones generalizadas, estadio T3, sin afectación extracutánea cuando fallece.

El paciente con linfoma cutáneo primario de células T agresivo epidermotropo CD8+, también evolucionó hacia lesiones generalizadas (T3), pero presentó además afectación extracutánea no ganlionar (intraorbitaria, meníngea y testicular).

5.7. Supervivencia

Debido al tamaño de la muestra, sólo se pudo realizar el análisis de supervivencia en el grupo de micosis fungoide.

Para la micosis fungoide y sus variantes la supervivencia fue del 100% a los 5 años y del 93% a los 10 años (figura 7).

Incluyendo al único paciente con síndrome de Sézary que falleció, obtuvimos una supervivencia del 95% a los 5 años y del 88% a los 10 años (figura 8).

5.8. Pronóstico

En cuanto al pronóstico desfavorable de la micosis fungoide (enfermedad avanzada), las variables que se asociaron estadísticamente con el pronóstico fueron el estadio y el grado de afectación cutánea al diagnóstico ($p=0,01$ para ambas) y el número de tratamientos realizados ($p=0,02$). Observamos una tendencia hacia la significación estadística para la edad superior a 60 años ($p=0,06$).

Sin embargo, no observamos asociación estadísticamente significativa con el tiempo de evolución de la enfermedad hasta el diagnóstico ($p=0,55$), respuesta completa al primer tratamiento ($p=0,6$), monoclonalidad del receptor de células T en piel y sangre periférica al diagnóstico ($p=1$ y $p=0,53$ respectivamente). Tampoco encontramos significación estadística con los niveles sanguíneos de $\beta 2$ -microglobulina, LDH, VSG, eosinofilia y ni con la presencia de células CD30+ en piel.

5.9. Tratamiento

En la tabla 18 se resumen los tratamientos realizados de forma global (a lo largo de la enfermedad) por los pacientes con micosis fungoide. La mayor parte recibió tratamiento con fototerapia (más del 75%) y corticoides tópicos (cerca del 70%) en algún momento de la evolución de su enfermedad. El tratamiento con bexaroteno oral se realizó en la mayoría de los casos (3/4) en combinación con la fototerapia. El caso donde se administró poliquimioterapia se trataba de un paciente que debutó con una micosis fungoide en fase tumoral y posteriormente presentó una transformación a un linfoma de células grandes tipo T. Cabe destacar que hasta en el 30% de los casos (11 pacientes), en algún momento, no se realizó ningún tipo de terapia, únicamente observación.

Cuando se valoró la respuesta al primer tratamiento realizado, excluyendo a los pacientes que optaron por observación, se encontró una respuesta completa en el 65,5% de los casos (19/29).

El único paciente con síndrome de Sézary recibió de tratamiento con PUVA, bexaroteno oral, interferón alfa, fotoféresis extracorpórea, poliquimioterapia y vorinostat.

Tabla 18. Tratamientos realizados en pacientes con micosis fungoide y sus variantes.

Tratamiento	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
Acitretino	1	2,8
Bexaroteno <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oral ▪ Tópico 	1 8	2,8 22,2
Corticoides tópicos	25	69,4
Escisión	1	2,8
Fototerapia <ul style="list-style-type: none"> ▪ PUVA ▪ UVA ▪ UVB banda ancha ▪ UVB banda estrecha 	13 1 2 12	36,1 2,8 5,6 33,3
Interferón alfa <ul style="list-style-type: none"> ▪ Intralesional ▪ Subcutáneo 	1 4	2,8 11,1
Quimioterapia <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mostaza nitrogenada tópica ▪ Metotrexato ▪ Poli quimioterapia 	2 3 1	5,6 8,3 5,6
Radioterapia <ul style="list-style-type: none"> ▪ Irradiación corporal total ▪ Radioterapia localizada 	2 5	5,6 13,9
Terapia fotodinámica	1	2,8
Otros <ul style="list-style-type: none"> ▪ PUVA/UVB + bexaroteno oral 	3	8,3

Cuando se evaluaron diferentes variables que pudieran condicionar la respuesta completa al primer tratamiento, no se observó asociación estadísticamente significativa con una edad menor de 40 años, el estadio al diagnóstico, la presencia de lesión única ni el tipo de lesión (mancha versus placa).

En la tabla 19 se resumen los tratamientos realizados por los pacientes con trastornos linfoproliferativos CD30 positivos.

Tabla 19. Tratamientos realizados en pacientes con trastornos linfoproliferativos CD30+.

Tratamiento	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
Bexaroteno oral	2	20
Denileukin diftitox	1	10
Escisión	2	20
Fototerapia <ul style="list-style-type: none"> ▪ PUVA ▪ UVB banda estrecha 	1 2	10 20
Quimioterapia <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metotrexato ▪ Poliquimioterapia 	2 2	20 20
Radioterapia localizada	4	40

Los pacientes con papulosis linfomatoide se trataron fundamentalmente con fototerapia o metotrexato mientras que en el caso del linfoma anaplásico de células grandes, sobre todo con lesiones únicas, el tratamiento de elección fue la cirugía o la radioterapia.

La paciente con linfoma subcutáneo de células T, tipo paniculítico, recibió tratamiento con poliquimioterapia y posterior trasplante de médula ósea.

Dos de nuestros pacientes con linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 positivo que presentaban lesión única fueron tratados mediante escisión quirúrgica y el que presentaba lesiones múltiples mediante fototerapia con PUVA.

El paciente con linfoma cutáneo primario de células T agresivo epidermotropo CD8+ fue tratado con PUVA, bexaroteno oral y poliquimioterapia.

La paciente con linfoma cutáneo primario de células T γ/δ fue tratada con poliquimioterapia y posterior trasplante de médula ósea.

6. DISCUSIÓN

6.1. Clasificación

La clasificación conjunta de la OMS/EORTC ha mostrado ser una herramienta útil para el diagnóstico de los LCCT. En diferentes series norteamericanas y europeas se ha comprobado su aplicación en la práctica clínica para subclasificar el grupo heterogéneo de LCCT no MF/SS (tabla 20) (1, 71-76). En nuestra serie, todos los pacientes pudieron ser adecuadamente diagnosticados siguiendo dicha clasificación y un 9,4% de los mismos pertenecían a algunas entidades catalogadas como provisionales en la clasificación de la OMS/EORTC (linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+, linfoma cutáneo de células T γ/δ , linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 +). Sin embargo, estos linfomas presentan unas características clínico-histológicas bien definidas, motivo por el que el linfoma cutáneo primario de células T γ/δ ha sido recientemente incorporado en la clasificación de la OMS de 2008 (2). Además, Nofal y colaboradores han propuesto recientemente criterios diagnósticos para el linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+ (49). Por tanto, es previsible que en futuras clasificaciones se acaben incluyendo las restantes entidades provisionales.

Al comparar las diferentes series publicadas (tabla 20) (1, 71-76), se observa que la micosis fungoide es la forma más frecuente de linfoma cutáneo de células T en todas las series aunque su frecuencia varía dependiendo de la zona geográfica entre un 51,2% en Alemania hasta un 64% en nuestra serie.

En las series donde se especifican los subtipos de micosis fungoide se constata que la micosis fungoide foliculotropa es el subtipo más común con una frecuencia del 3-9%. Esta variabilidad se debe probablemente a los criterios de clasificación ya que se puede

considerar la infiltración folicular como manifestación única, predominante o acompañante de otras lesiones de micosis fungoide.

El síndrome de Sézary es una entidad rara y supone menos del 4% de los casos en la mayoría de las series pero en esta revisión se constata que en países como Suiza y Francia supone más del 10% de los casos. Los criterios diagnósticos del síndrome de Sézary se han revisado últimamente para diferenciarlo del linfoma cutáneo de células T eritrodérmico (1,14) así que, según los criterios que se hayan utilizado así como la población de referencia incluida podría existir un sesgo de selección que condicione una sobrerrepresentación de estos casos.

El segundo grupo más numeroso son los trastornos linfoproliferativos CD30 positivos excepto en las series de EEUU y Perú. Llama la atención el elevado número de casos de linfoma periférico T no especificado en la serie norteamericana con cerca del 30% de los casos y, sin embargo, no describen ningún caso de las series catalogadas como provisionales (linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+, linfoma cutáneo de células T γ/δ , linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 +). Este hallazgo contrasta con el resto de las series en las que el linfoma periférico T no especificado no supera el 5% de los casos en los estudios con más de 90 pacientes. Es posible que un número notable de estos casos se pudiera reclasificar tras una revisión, teniendo en cuenta dichas entidades provisionales. En la serie de Perú, tras la micosis fungoide, el segundo grupo más representativo es el de linfoma/leucemia de células T del adulto y tiene una explicación clara por la elevada prevalencia de la infección por el virus linfotrópico humano de células T (HTLV-1) en esa zona, como también ocurre, aunque en menor medida, en Japón, donde la leucemia/linfoma de células T del adulto constituye el tercer grupo en frecuencia.

Los trastornos linfoproliferativos CD30 positivos representan entre el 15-20% de todos los linfomas cutáneos de células T. De las series europeas publicadas, los casos conjuntos de Holanda y Austria suponen un 26% y en Alemania, un 40%, lo cual contrasta con el resto de la series. Por otro lado, los casos descritos en Perú no superan el 10% (7,2%). En la mayoría de las series la papulosis linfomatoide es más frecuente que el linfoma anaplásico de células grandes (1,5 veces aproximadamente), excepto en Perú y Japón donde la incidencia es muy similar y en Suiza donde los casos de linfoma anaplásico de célula grande prácticamente duplican los de papulosis linfomatoide. Hay que tener en cuenta que la diferenciación entre un tipo u otro de trastorno es clínico lo cual puede generar un sesgo de clasificación de estos pacientes.

El tercer grupo en frecuencia, con el 2,5-5,5% de los casos lo constituye, curiosamente, una entidad considerada como provisional, tanto en la clasificación conjunta de la OMS/EORTC de 2005 y la clasificación de la OMS de 2008, el linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 +.

El resto de los subtipos suponen menos del 2% cada uno excepto el linfoma de células T subcutáneo, tipo paniculítico, que supone más del 3% de los casos en las series de Japón (3,3%) y Perú (3,6%).

Estas variaciones geográficas en la frecuencia de cada tipo de LCCT podrían explicarse por los diferentes tamaños muestrales y las diferentes clasificaciones utilizadas en los distintos estudios, pero también podrían ser el reflejo de un mecanismo etiopatogénico como ocurre en Japón y Latinoamérica donde existe una alta prevalencia de linfomas asociados a infección por el HTLV-1.

La patogenia de los LCCT se desconoce, pero se han formulado varias hipótesis, desde un inmunogenotipo predispuesto basado en ciertos antígenos HLA de clase II hasta la

hipótesis más aceptada acerca de una estimulación antigénica crónica (exposición ambiental, infecciones) (77). Actualmente se habla de la alteración en la regulación de ARNs no codificantes largos (lnc RNAs) en el síndrome de Sézary, micosis fungoide, así como en otras neoplasias humanas (78). Los estudios epidemiológicos permiten identificar determinados patrones que pueden contribuir al esclarecimiento de posibles mecanismos etiopatogénicos.

Tabla 20. Frecuencias relativas de los subtipos de linfomas cutáneos de células T. Revisión de la literatura.

Clasificación OMS/EORTC	Serie actual 2000-2010	EEUU 2001-2005* (71)	Holanda-Austria 1986-2002 (1)	Suiza 1990-2009 (72)	Alemania 1980-2005 (73)	Francia 1997-2003 (74)	Japón 1995-2008* (75)	Perú 1997-2004 (76)
Número total de casos	53	2769	1476	190	189	154	92	55
Micosis fungoide	34 (64,2%)	1487 (53,7%)	800 (54,2%)	114 (60%)	97 (51,2%)	88 (57,1%)	55 (59,8%)	30 (54,6%)
Variantes de micosis fungoide y subtipos								
Micosis fungoide foliculotropa	2 (3,8%)		86 (5,9%)		3 (1,6)	14 (9,1%)		
Reticulosis pagetoide			14 (0,9%)		2 (1,1%)	1 (0,6%)		
Piel laxa granulomatosa			4 (0,3%)		1 (0,5%)	1 (0,6%)		
Síndrome de Sézary	1 (1,9%)	33 (1,2%)	52 (3,5%)	29 (15,3%)	3 (1,6%)	16 (10,4%)	1 (1,1%)	1 (1,8%)
Linfoma/leucemia de células T del adulto		2 (0,1%)					6 (6,5%)	13 (23,7%)
Trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30 positivos		396 (14,3%)						
Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes	4 (7,5%)		146 (9,9%)	22 (11,6%)	26 (13,7%)	7 (4,5%)	9 (9,8%)	2 (3,6%)
Papulosis linfomatoide	6 (11,3%)		236 (16%)	12 (6,3%)	50 (26,4%)	15 (9,7%)	8 (8,7%)	2 (3,6%)
Linfoma de células T paniculítico	1 (1,9%)	23 (0,8%)	18 (1,2%)		1 (0,5%)	2 (1,3%)	3 (3,3%)	2 (3,6%)
Linfoma de células T/NK extraganglionar, tipo nasal		12 (0,4%)	7 (0,5%)		1 (0,5%)		5 (5,4%)	1 (1,8%)
Linfoma cutáneo primario de células T periférico (no especificado)		816 (29,5%)	47 (3,2%)	5 (2,6%)		2 (1,3%)	4 (4,3%)	4 (7,3%)
<i>Linfoma cutáneo primario de células T agresivo epidermotropo CD8+</i> (provisional)	1 (1,9%)		14 (0,9%)			1 (0,6%)		
<i>Linfoma cutáneo de células T γ/δ</i> (provisional)	1 (1,9%)		13 (0,9%)		1 (0,5%)	1 (0,6%)		
<i>Linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4+</i> (provisional)	3 (5,6%)		39 (2,6%)	7 (3,7%)	5 (2,5%)	6 (3,9%)		

En todos los estudios se empleó la clasificación conjunta de la OMS/EORTC de 2005, excepto en el de EEUU* que empleó la clasificación OMS-ICD-O-3 y

*Japón que utilizó la clasificación de la OMS de 2008.

6.2. Epidemiología

La incidencia de los LCCT ha aumentado significativamente en las últimas décadas. En Estados Unidos, el análisis de la base de datos SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) ha demostrado que la tasa de incidencia de todos los linfomas cutáneos primarios aumentó de 5 casos por millón de personas y año durante 1980-1982 a 14,3 casos por millón de personas y año durante 2001-2003 (71). Otro estudio epidemiológico en Estados Unidos durante el periodo de 1973-2002 mostró una incidencia anual de los LCCT de 6,4 casos por millón de personas (7). Esta incidencia aumentó en 2,9 casos por millón de personas por década durante el periodo de estudio. También en Europa se ha observado este incremento. Por ejemplo, en Francia, la tasa de incidencia era de 0,2 casos/100,000 habitantes y año en el periodo de 1980-1984 y durante el periodo de 2000-2003 casi se multiplicó la incidencia por 3 (0,57 casos/100,000 habitantes) para todo el grupo de linfomas cutáneos de células T. Para la micosis fungoide también se observó el mismo incremento, con una tasa de incidencia de 0,13 casos/100,000 habitantes y año en el periodo de 1980-1984 a 0,25 casos/100,000 habitantes y año en el periodo de 2000-2003 (79).

En nuestra serie la tasa de incidencia es bastante mayor, con 0,82 casos/100,000 habitantes y año para todo el grupo de linfomas cutáneos de células T y de 0,57 casos/100,000 habitantes y año para la micosis fungoide. No hemos encontrado publicaciones sobre la tasa de incidencia de los linfomas cutáneos de células T en la población española. Una tasa de incidencia tan elevada sólo se ha descrito en población árabe. En un estudio clínico-epidemiológico sobre micosis fungoide realizado en Kuwait, entre 1991 y 2006, se observó una tasa de incidencia global de 0,43 casos por 100,000 personas y año. En este mismo estudio, se objetivó una tasa de incidencia

significativamente mayor (RR = 4,4; 95% IC = 2,9-6,6) cuando se compararon las tasas de incidencia entre asiáticos de raza árabe (0,66 casos/100,000 habitantes y año) y asiáticos de raza no árabe (0,15 casos/100,000 habitantes y año) (80). Esto supone que el 86% de los casos de micosis fungoide se desarrollan en sujetos de raza árabe. No hemos encontrado más datos sobre incidencia en otras poblaciones árabes.

La causa de este incremento en la incidencia es desconocida. Sin duda, los avances y refinamientos en las técnicas diagnósticas de inmunohistoquímica y biología molecular han facilitado el diagnóstico de estos linfomas. Aparte, existe un mayor conocimiento de la enfermedad, sobre todo de las formas iniciales, cuya inclusión conlleva un mayor impacto en la incidencia. Además, hay un mayor acceso a los recursos sanitarios y mayor conciencia de salud por parte de la población. La combinación de todos estos factores podría haber contribuido a un incremento relativo del diagnóstico de la enfermedad como se ha registrado en la mayor parte de las series.

Por otro lado, también es posible que este incremento de la incidencia de los LCCT se deba a cambios en los factores ambientales (exposición ambiental, profesional, infecciones), cambios epigenéticos en la población o interacción de ambos.

El pico de incidencia registrado en nuestra población también coincide con el publicado en otras series y la incidencia global está aumentando ya que, a partir de 2008, parte de la población de referencia de nuestro hospital pasó a otro centro lo que explicaría el descenso relativo a partir de dicha fecha.

Resulta llamativa la menor edad al diagnóstico de micosis fungoide en nuestra serie (mediana de 49,2 años) comparada con la de otros países occidentales, a pesar de que en la mayoría de las series se incluyen casos en menores de 16 años (tabla 21) (8, 10, 72,

73, 75, 79, 81) y nuestra serie incluye mayores de 16 años. Esta tendencia en España ya se objetivó en una tesis doctoral del Hospital Doce de Octubre de Madrid del año 2002 en el que la media de edad al diagnóstico fue de 54,4 años (82). Es por ello que, aparte de un mayor diagnóstico precoz gracias a la mejor formación de los especialistas, a un mayor conocimiento de la enfermedad, a un mayor acceso a los recursos sanitarios y a la optimización de técnicas diagnósticas, deben existir otros factores que expliquen este hallazgo ya que en las recientes series europeas la edad al diagnóstico está próxima o es superior a los 60 años (tabla 21) (8, 10, 72, 73, 75, 79, 81).

Tabla 21. Comparación de series de pacientes diagnosticados de micosis fungoide.

	Nuestra serie	Alemania (73)	Austria (81)	EEUU (10)	Francia (79)	Holanda (8)	Japón (75)	Suiza (72)	
Centro	Distrito administrativo	Centro de referencia	Centro de referencia	Centro de referencia	Distrito administrativo	Multicéntrico	Centro de referencia	Centro de referencia	
Periodo	2000-2010	1980-2005	1960-1999	1958-1999	1980-2003	1985-1997	1995-2008	1990-2009	
Número de pacientes	36	97	281	525	34	309	55	114	
Edad en años mediana (rango)	49 (22-83)	63,1	61 (9-88)	57 (12-88)	62 (20-101)	61 (14-92)	59,5 (16-87)	58 (12-93)	
Proporción H:M	5:4	64:33	2,02:1	63:37	21:13	196:113	33:22	68:46	
Enfermedad inicial (IA-IIA)	94,5%	NE	NE	66%	85%	78,3%	75%	1990-1999 62%	2000-2009 88%
Periodo de seguimiento (mediana en meses)	56,3	28	38	66	76,8	62	22	NE	
Supervivencia a los 5 años	100% 95%*	80,5%	89%	71,6%*	66,4%	89%	90,7%	84%	

NE: Dato no especificado. *Incluye a pacientes con síndrome de Sézary.

Sólo en 4 estudios provenientes de Kuwait, Singapur, Turquía y Arabia Saudita se observa también una edad muy joven al diagnóstico (igual o inferior a 45 años), tabla 22 (80, 83-85). La variante de micosis fungoide hipopigmentada, que es más frecuente en niños y adolescentes, está sobrerrepresentada en las series de Kuwait, Singapur y Arabia Saudita (22%, 35,9% y 41,9% de los pacientes, respectivamente); con una edad media al diagnóstico de 27,6 años en Kuwait, y una mediana de 17 y 22 años en Singapur y Arabia Saudita, respectivamente. Sin embargo, aun sin tener en cuenta la variante hipopigmentada en el análisis, la edad al diagnóstico de micosis fungoide está por debajo de los 50 años (media de 38,1 años en Kuwait y medianas de 47 y 36,5 años en Singapur y Arabia Saudita, respectivamente).

Es difícil explicar estos hallazgos aunque podemos especular que, al igual que en los sujetos de raza árabe existe una mayor incidencia de la enfermedad, también la etnia podría contribuir a un desarrollo más precoz de la enfermedad. En el estudio de Kuwait, más del 85% de los casos era de etnia árabe, en el estudio de Turquía no se especifica la etnia pero se asume que la mayoría es árabe, y en el caso de Arabia Saudita describen que es el primer estudio en pacientes de raza árabe. En el estudio de Singapur, la mayoría de los diagnósticos se realizaron en pacientes de raza china (77%) y un menor porcentaje en malayos (10%), indios (8%) y otros (5%). Singapur tuvo una notable influencia árabe ya que estuvo gobernada por el sultanato de Johor durante 4 siglos (s. XVI-XIX). Nuestro país también tiene una gran influencia árabe debido a la ocupación musulmana durante 8 siglos (s.VII-XIV). En otros países se está demostrando también una tendencia hacia un diagnóstico en edades más tempranas pero nuestros hallazgos, en conjunción con lo publicado en la literatura (mayor incidencia y edad más precoz en países con población mayoritariamente árabe o con importante influencia ancestral) orientan, al menos, a algún tipo de susceptibilidad genética determinada por esta raza.

Tabla 22. Comparación de series de pacientes diagnosticados de micosis fungoide.

	Nuestra serie	Kuwait (80)	Singapur (83)	Turquía (84)	Arabia Saudita (85)
Centro	Distrito administrativo	Multicéntrico	Centro de referencia	Centro de referencia	Centro de referencia
Periodo	2000-2010	1991-2006	2000-2004	1984-2001	2000-2006
Número de pacientes	36	193	131	113	43
Edad en años: mediana (rango).	49 (22-83)	35 (7,5-75)	33 (3-87)	45,6* (12-81)	30,5 (5-74)
Proporción H:M	5:4	128:65	87:44	55:58	29:14
Enfermedad inicial (IA-IIA)	94,5%	92%	93%	89,4%	83.3%
Periodo de seguimiento (mediana en meses)	56,3	NE	19,7*	35,64*	24
Supervivencia a los 5 años	100% 95%**	NE	NA (Fallecen 3 pacientes)**	93%**	NA (Fallecen 2 pacientes)

NA: Valor no se alcanza. NE: Dato no especificado. *Valor expresado en media. ** Incluye a pacientes con síndrome de Sézary.

La proporción hombre:mujer para la micosis fungoide en la mayoría de las series está en torno a 1,6-2:1 (tabla 21), mientras que en nuestra serie dicha proporción está más igualada (5:4), y en la serie procedente de Turquía se invierte (55/58) (84).

Resulta aun más llamativa la mayor proporción de hombres con papulosis linfomatoide (5:1) ya que en la mayoría de las series dicha proporción está entre 0,6-1,4:1 (71, 75, 73), si bien nuestra serie no llega a los seis pacientes.

6.3. Características clínicas

Respecto a los casos de micosis fungoide, la mayoría de los pacientes (94%) se diagnosticaron en estadios precoces lo que contrasta con otras series más amplias donde el diagnóstico en estas fases no suele superar el 80% (tabla 21) (8, 10, 72, 73, 75, 79, 81). Esto puede deberse a un sesgo de selección por tratarse de centros de referencia (Universidad de Stanford, de Okayama) (10, 75) aunque también puede contribuir la inclusión de pacientes diagnosticados hace muchos años (década de los 50) cuando las técnicas no facilitaban un diagnóstico precoz y este se realizaba en fases más evolucionadas de la enfermedad. En los estudios que incluyen distritos administrativos y no centros de referencia, siendo mayor el impacto del sesgo de selección en estos últimos, se observa una mayor proporción de pacientes con enfermedad inicial (85% en Francia) (79). En una serie de Suiza en la que analizaron las tendencias demográficas entre dos periodos (1990-1999 y 2000-2009) se objetivó una proporción de diagnóstico de micosis fungoide en fases iniciales significativamente mayor en el segundo periodo (62% versus 88%) (72). Este hallazgo se podría explicar por el mayor conocimiento de la enfermedad y la mayor disponibilidad de recursos diagnósticos que se han adquirido con el paso del tiempo. No obstante, nuestra cifra de pacientes con micosis fungoide en

estadios iniciales solo es comparable con la publicada en países con elevada población de raza árabe (tabla 22) (80, 83-85). En general, la mayor parte de los pacientes con enfermedad inicial son jóvenes y esto explicaría parcialmente la mayor proporción de diagnósticos en fases precoces en nuestra serie y la de poblaciones árabes donde más del 15% se diagnostica en menores de 20 años (80).

En la tabla 10 observamos que el 69% de nuestros pacientes con micosis fungoide presentaron al diagnóstico lesiones tipo placa, seguido de manchas en el 17%, combinación de manchas y placas en el 5,6%, combinación de placas y tumores en el 5,6% y pápulas en el 3% (1 paciente). Estos datos concuerdan con lo descrito en la literatura, sobre todo que las lesiones tumorales deben ir precedidas o acompañadas de placas (1). Además, la única paciente que presentó pápulas en abdomen, muslos y miembros superiores, que a diferencia de las pápulas de la papulosis linfomatoide, no se resolvieron espontáneamente y en la histología el marcador CD30 era negativo, puede ser catalogada como una variante de micosis fungoide precoz, caracterizada por un buen pronóstico, llamada micosis fungoide papulosa (86, 87).

Siete de nuestros pacientes con micosis fungoide presentaron al diagnóstico una única lesión (mancha o placa); y después de una media de seguimiento de 23 meses, sólo tres pacientes permanecieron con una sola lesión; con lo cual, a pesar del corto tiempo de seguimiento, también podemos caracterizarlas como una micosis fungoide solitaria, otra entidad clínico-patológica de micosis fungoide de buen pronóstico (88, 89).

Los demás pacientes presentaron una clínica al diagnóstico según lo descrito en la literatura.

Los pacientes con linfomas agresivos (linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+, linfoma cutáneo de células T γ/δ) presentaron lesiones cutáneas

únicas de gran tamaño (placa-nódulo de más de 2 cm) pero sin sintomatología sistémica acompañante, ni afectación extracutánea, en estadio T1, aunque posteriormente las lesiones se generalizaron (T3). El paciente con linfoma cutáneo primario de células T agresivo epidermotropo CD8+ presentó además afectación extracutánea no ganglionar (intraorbitaria, meníngea y testicular), lo cual concuerda con lo descrito en la literatura (20,22,42,43); sin embargo, la paciente con linfoma cutáneo de células T γ/δ no presentó afectación extracutánea, lo cual resulta llamativo teniendo en cuenta el desenlace fatal que podría haberse debido a un síndrome hemofagocítico, presente hasta en el 50% de estos pacientes (20).

6.4. Diagnóstico

El diagnóstico de los LCCT continúa siendo difícil. En una tesis doctoral del Hospital Doce de Octubre del año 1992 sobre una población en Madrid, se encontró que se necesitaba una media de 6 biopsias para llegar al diagnóstico de micosis fungoide (90), y es un hallazgo clásico en múltiples estudios la necesidad de biopsias repetidas para llegar al diagnóstico en cerca del 30% de los casos, según las series. Ante casos de sospecha clínica en los que no se ha obtenido un resultado histológico concluyente, se recomienda repetir la biopsia cada 6-12 meses. Para el diagnóstico de micosis fungoide, en un estudio realizado en Singapur durante el periodo de 2000 y 2004, se necesitaron una media de 1,3 biopsias (83), y en Arabia Saudita, entre 2000 y 2006, la media fue de 1,76 (85). En nuestra serie, se necesitó una media de 1,8 biopsias para llegar al diagnóstico de LCCT y una media de 2 para el diagnóstico de micosis fungoide y sus variantes. Todos estos datos reflejan el gran avance que ha supuesto la optimización de técnicas histológicas y de biología molecular; de hecho, en uno de los 2 casos en los que

se requirió mayor número de biopsias, el diagnóstico inicial estuvo dificultado por la falta de disponibilidad del marcador del receptor de células T gamma/delta en parafina. En el futuro, con el desarrollo del patrón de expresión de los microRNA en los LCCT, el número de biopsias para llegar al diagnóstico será aún más limitado (91).

El diagnóstico de micosis fungoide en las fases iniciales es más difícil porque los hallazgos histológicos pueden ser sutiles pero el diagnóstico de linfomas agresivos puede requerir también biopsias repetidas aunque sean lesiones clínicamente muy sugestivas como los dos casos de nuestra serie (linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+ y linfoma cutáneo de células T γ/δ).

El 71,1% de nuestros pacientes con LCCT tuvieron otro diagnóstico clínico y el 35,8% otro diagnóstico histológico. En el caso de la micosis fungoide, los diagnósticos clínicos más frecuentes fueron dermatitis y parapsoriasis, y los diagnósticos histológicos más frecuentes fueron eccema, dermatitis crónica inespecífica y parapsoriasis. En el estudio realizado en Arabia Saudita, hasta el 28% de los pacientes con micosis fungoide eran inicialmente diagnosticados de eccema, y hasta el 39% de las micosis fungoides hipopigmentadas eran diagnosticadas de pitiriasis alba o vitíligo (85).

Por lo tanto, a pesar del avance en las técnicas inmunohistoquímicas y genotípicas, el diagnóstico de los LCCT es complejo.

6.5. Estadificación

En nuestra serie de pacientes con micosis fungoide, el estadio clínico al diagnóstico se correlacionó claramente con el pronóstico de la enfermedad. La progresión de la enfermedad hacia fases avanzadas (micosis fungoide tumoral y síndrome de Sézary) con el consiguiente cambio en la estadificación inicial, se correlacionó con un peor

pronóstico en los cinco casos para los que tenemos datos sobre el seguimiento. Existe alguna controversia en cuanto a las curvas de supervivencia de los estadios T3 y T4 ya que en algunas series se objetiva un peor pronóstico en los pacientes con micosis fungoide tumoral (IIB) comparado con micosis fungoide eritrodérmica (III) (10). En nuestra serie, solo tenemos 5 casos que ejemplifican y validan el actual sistema de estadificación. El paciente con micosis fungoide eritrodérmica que evolucionó a un síndrome de Sézary tuvo una supervivencia más baja (3,6 años) que el paciente con micosis fungoide tumoral que finalmente falleció por transformación hacia linfoma de alto grado (supervivencia de 7,6 años desde el diagnóstico de micosis fungoide tumoral). Los otros tres pacientes con estadio tumoral (IIB) permanecían vivos al seguimiento (1,4 años, 2 años y 7 años), aunque los del seguimiento más corto, habían presentado también una transformación hacia linfoma de alto grado. Es posible que existan factores pronósticos (afectación ganglionar o de sangre periférica y transformación hacia linfoma de células grandes) que no estén adecuadamente documentados y que explicarían los datos observados. Es por ello que, ante las revisiones de la estadificación actual con los parámetros de carga tumoral en sangre periférica y la mejor caracterización clínica e histológica de la transformación de micosis fungoide hacia linfoma de células grandes, la ISCL/EORTC ha decidido mantener los parámetros actuales hasta que exista mayor información disponible.

Desde el punto de vista de la práctica clínica es importante realizar los estudios de citometría de flujo para objetivar carga tumoral y clonalidad en sangre periférica, así como, ante todo paciente con micosis fungoide, sobre todo en fases avanzadas, realizar biopsia de cualquier lesión nueva (pápula o nódulo) ya que las manifestaciones clínicas de la micosis fungoide transformada pueden ser muy sutiles.

En cuanto a los linfomas no micosis fungoide/síndrome de Sézary, la clasificación TNM propuesta no tuvo valor pronóstico significativo para los trastornos CD30+ debido al excelente pronóstico de la enfermedad y a la afectación multifocal de las lesiones (sobre todo en el caso de la papulosis linfomatoide).

Tampoco tuvo valor pronóstico en los linfomas agresivos (linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+, linfoma cutáneo de células T γ/δ) que se estadificaron inicialmente como T1 pero en pocos meses pasaron a un estadio T3. El fallecimiento de ambos pacientes se produjo sin afectación ganglionar; en el caso del linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+ se produjo afectación del sistema nervioso central y genital, y en el caso del linfoma cutáneo de células T γ/δ se produjo un cuadro tipo sepsis no filiado que podría corresponder a un síndrome hemofagocítico.

6.6. Evolución y supervivencia

La supervivencia de nuestros pacientes con micosis fungoide es más favorable que lo descrito en la literatura (100% a los 5 años y de 93% a los 10 años). Incluyendo en el análisis al único paciente con síndrome de Sézary que falleció, también tenemos una supervivencia más alta (95% a los 5 años y 88% a los 10 años) (tabla 21) (8, 10, 72, 73, 75, 79, 81). Posiblemente estos hallazgos se deban a la menor edad al diagnóstico (mediana de 49 años) y la mayor proporción de diagnósticos en fases iniciales (prácticamente el 95%) que tiene nuestra serie, lo cual se refleja también en las series con población o influencia de raza árabe (tabla 22) (80, 83, 84). De los países europeos de nuestro entorno solo se ha publicado una serie en Francia con una supervivencia a los 5 años del 97,5% pero el periodo de seguimiento fue bastante inferior al de nuestra serie

(mediana de 32,4 meses) (74). En las series con un periodo seguimiento largo (mediana por encima de 65 meses), las cifras de supervivencia a los 5 años suelen estar por debajo del 75% y en otras series con menor tiempo de seguimiento, la supervivencia a 5 años oscila entre el 80 y 90% (tabla 21) (8, 10, 72, 73, 75, 79, 81).

En cuanto a los trastornos linfoproliferativos CD30 positivos, la evolución es similar a la descrita en la literatura. Solo 1 de nuestros casos con papulosis linfomatoide evolucionó hacia un linfoma anaplásico de célula grande ALK1 negativo que resultó fatal.

En el resto de los casos, la evolución fue acorde a lo descrito previamente, incluso las entidades catalogadas como provisionales.

Los dos casos de linfomas de alto grado (linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+ y linfoma cutáneo de células T γ/δ) tuvieron una supervivencia baja, de 3 y 1 año, respectivamente, coincidiendo con el comportamiento agresivo descrito (1, 42, 62, 92-95). Los otros subtipos catalogados de bajo grado (linfoma subcutáneo de células T, tipo paniculítico, y linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4+) han presentado una evolución favorable, coincidiendo con el curso indolente descrito previamente (1, 23, 63) aunque el periodo de seguimiento global es inferior a 5 años.

6.7. Pronóstico

En el caso de la micosis fungoide y sus variantes, el pronóstico desfavorable se asoció con las variables descritas en la literatura (8,10, 82): estadio al diagnóstico (p=0,013), grado de afectación cutánea al diagnóstico (p=0,013) y edad al diagnóstico (p=0,06), aunque para esta última no observamos significación estadística pero sí una tendencia,

posiblemente por el menor tamaño de la serie. Los dos casos de micosis fungoide foliculotropa, clásicamente descrita como un subtipo de peor pronóstico, han tenido una evolución favorable tras más de 10 años de seguimiento, con persistencia de la enfermedad pero con adecuado control. Estos hallazgos están más en concordancia con una serie publicada por un grupo español en la que tampoco objetivan un peor pronóstico (5) y con otras series en las que no observan diferencias en la supervivencia entre los pacientes con micosis fungoide clásica y micosis fungoide foliculotropa (81, 74).

Además, encontramos asociación entre el número de distintas líneas de tratamiento utilizadas con un peor pronóstico ($p=0,016$), lo cual es lógico y esperable puesto que conforme progresa la enfermedad, más líneas de tratamiento se necesitan.

Sin embargo, no encontramos asociación con un peor pronóstico con la eosinofilia y el reordenamiento monoclonal para el receptor de células T en sangre periférica, como ha sido descrito alguna vez en la literatura (54, 82, 96), aunque hay que tener en cuenta que el número de pacientes con estos últimos datos en nuestra serie era de once.

Tampoco encontramos asociación entre la respuesta a la primera línea de tratamiento con el pronóstico, como fue descrito por van Doorn y colaboradores en el año 2000 (8) y por Gómez de la Fuente en su tesis doctoral de 2002 (82). Esto podría explicarse por el notable porcentaje de pacientes con lesión única al diagnóstico (casi el 20%), que a pesar del buen pronóstico; más del 50% de estos casos terminaron desarrollando más placas o necesitaron más de dos líneas de tratamiento.

Además, no hubo asociación entre un tiempo más prolongado de evolución hasta el diagnóstico con un peor pronóstico, lo que justifica un tratamiento conservador para la

MF en fases iniciales, incluso una actitud expectante, ya que no se ha demostrado que el tratamiento agresivo tenga un impacto en la evolución de la enfermedad.

6.8. Tratamiento

Cerca del 30% de nuestros pacientes con micosis fungoide y sus variantes no realizó ningún tipo de tratamiento en algún momento, únicamente observación, una opción perfectamente válida para estadios iniciales, según las recomendaciones de la EORTC publicadas en 2006 (65).

Como se puede ver en la tabla 18, el listado de opciones terapéuticas que utilizaron nuestros pacientes con micosis fungoide es amplio y esto es el reflejo de la falta de consenso, incluso como primera línea de tratamiento la EORTC describe varios fármacos solos o en combinación según el estadio de la enfermedad (65). Lo mismo ocurre para los trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30+.

Para la micosis fungoide y sus variantes evaluamos algunas variables que pudieran condicionar la respuesta completa al primer tratamiento y no encontramos asociación estadísticamente significativa con la edad inferior a los 40 años, el estadio al diagnóstico, la presencia de lesión única ni con el tipo de lesión (mancha versus placa). Tampoco encontramos en la literatura factores predictores de buena respuesta a una primera línea de tratamiento en la micosis fungoide aunque está descrito que la micosis fungoide solitaria tiene buen pronóstico y buena respuesta a la primera línea de tratamiento que suele tener intención curativa con radioterapia o cirugía (88).

7. CONCLUSIONES

1. La incidencia de linfomas cutáneos de células T en general y de micosis fungoide en particular en nuestra área sanitaria, en mayores de 16 años, durante el periodo de 2000 a 2007, fue de 0,82 por 100,000 habitantes y año, y de 0,57 por 100,000 habitantes y año, respectivamente. Además, se ha observado un incremento significativo entre los años 2002 a 2005.
2. Todos nuestros casos pudieron ser adecuadamente catalogados siguiendo la clasificación conjunta de la OMS/EORTC de 2005. Aproximadamente el 10 % de nuestros casos se engloban en las entidades provisionales de dicha clasificación (linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+, linfoma cutáneo de células T γ/δ , linfoma cutáneo primario de células T pleomorfo de célula pequeña/mediana CD4 +) ya que presentan unas características clínico-histológicas bien definidas.
3. Características clínico-epidemiológicas
 - a) La tasa de incidencia, la edad, la distribución por sexos, el estadio clínico al diagnóstico y la tasa de supervivencia de la micosis fungoide en nuestra serie es similar a la descrita en poblaciones de raza mayoritariamente árabe o con importante influencia ancestral comparada con países occidentales de nuestro entorno.
 - i) La incidencia de 0,57 casos por 100,000 habitantes y año es elevada en comparación con lo descrito en Europa y Estados Unidos, y es similar a la descrita en pacientes de raza árabe.
 - ii) La edad al diagnóstico es significativamente menor en nuestra serie (mediana de 49 años) que lo descrito en países de Europa y en Estados Unidos, incluso sin excluir los casos pediátricos (no recogidos en nuestra

serie). Sin embargo, es comparable con edad al diagnóstico descrito en poblaciones árabes.

- iii) Existe mayor proporción de mujeres con micosis fungoide que lo descrito en la mayoría de las series de Europa y Estados Unidos.
 - iv) La micosis fungoide en fase inicial (estadios IA-IIA) es significativamente más frecuente en nuestra serie (94,5%) que lo descrito en países de Europa y en Estados Unidos y comparable con las cifras de población árabe.
 - v) La tasa de supervivencia de los pacientes con micosis fungoide es significativamente mayor (100% a los 5 años y 93% a los 10 años) que la descrita en países de Europa y Estados Unidos y comparable con las cifras de población árabe. Incluso incluyendo al paciente con síndrome de Sézary obtuvimos una supervivencia alta (95% a los 5 años y 88% a los 10 años).
- b) El diagnóstico de los linfomas cutáneos de células T continúa siendo difícil
- i) Se necesitaron una media de 2 biopsias para el diagnóstico definitivo de micosis fungoide y una media de 1,8 biopsias para el diagnóstico de un linfoma cutáneo de células T.
 - ii) El 71,7% de los pacientes tenían otro diagnóstico clínico previo.
 - iii) El 35,8% de los pacientes tenían otro diagnóstico histológico previo.
- c) La estadificación actual predijo adecuadamente el pronóstico de los pacientes con micosis fungoide/síndrome de Sézary pero no el de los pacientes con linfomas no micosis fungoide/síndrome de Sézary.

d) Tratamiento de la micosis fungoide

- i) En los pacientes donde se indicó tratamiento, la mayoría recibió fototerapia (más del 75%) y corticoides tópicos (70%) en algún momento de la evolución de la enfermedad.
- ii) En un 30% de los casos se decidió únicamente observación en algún momento de la evolución de la enfermedad.

4. Pronóstico de la micosis fungoide

- a) Las variables que se asociaron con el pronóstico fueron el estadio y el grado de afectación cutánea al diagnóstico así como el número de tratamientos realizados.
- b) No se encontró asociación estadísticamente significativa con el tiempo de evolución de la enfermedad hasta el diagnóstico, la respuesta completa al primer tratamiento, la eosinofilia, ni con la presencia de monoclonalidad del receptor de células T en sangre periférica.
- c) La asociación con un peor pronóstico en relación a la edad superior a 60 años mostró una tendencia hacia la significación estadística.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105(10):3768-85.
2. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:523-31
3. Lehman JS, Cook-Norris RH, Weed BR, Weenig RH, Gibson LE, Weaver AL, et al. Folliculotropic mycosis fungoides: single-center study and systematic review. *Arch Dermatol* 2010;146(6):607-13.
4. van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol* 2002;138(2):191-8.
5. Muniesa C, Estrach T, Pujol RM, Gallardo F, Garcia-Muret P, Climent J, et al. Folliculotropic mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome in a series of 20 cases. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(3):418-26.
6. Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(15):1240-51.
7. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol* 2007;143(7):854-9.
8. Van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, Geerts ML, Heule F, de Rie M, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000;136(4):504-10.

9. Zackheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(3):418-25.
10. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003;139(7):857-66.
11. Wain EM, Orchard GE, Whittaker SJ, Spittle MSMF, Russell-Jones R. Outcome in 34 patients with juvenile-onset mycosis fungoides: a clinical, immunophenotypic, and molecular study. *Cancer* 2003;98(10):2282-90.
12. Wilson LD, Hinds GA, Yu JB. Age, race, stage, and incidence of cutaneous lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2012; 12(5): 291-6.
13. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, 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.
14. Nagler AR, Samimi S, Schaffer A, Vittorio CC, Kim EJ, Rook AH. Peripheral blood findings in erythrodermic patients: importance for the differential diagnosis of Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(3):503-8.
15. Wieselthier JS, Koh HK. Sezary syndrome: diagnosis, prognosis, and critical review of treatment options. *J Am Acad Dermatol* 1990;22(3):381-401.
16. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* 1991;79(3):428-37.

17. Amano M, Setoyama M, Grant A, Kerdel FA. Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1) infection--dermatological implications. *Int J Dermatol* 2011;50(8):915-20.
18. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten WA, et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 2000;95(12):3653-61.
19. Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, Harvell JD, Reddy S, Kim YH. CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(6):1049-58.
20. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, Berti E, Santucci M, Assaf C, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood* 2008;111(2):838-45.
21. Kohrt H, Advani R. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma: current concepts in biology and treatment. *Leukemia & Lymphoma* 2009;50(11):1773-84.
22. Santucci M, Pimpinelli N, Massi D, Kadin ME, Meijer CJ, Muller-Hermelink HK, et al. Cytotoxic/natural killer cell cutaneous lymphomas. Report of EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Cancer* 2003;97(3):610-27.
23. Baum CL, Link BK, Neppalli VT, Swick BL, Liu V. Reappraisal of the provisional entity primary cutaneous CD4+ small/medium pleomorphic T-cell lymphoma: a

- series of 10 adult and pediatric patients and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(4):739-48.
24. Grange F, Hedelin G, Joly P, Beylot-Barry M, D'Incan M, Delaunay M, et al. Prognostic factors in primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and the Sezary syndrome. The French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Blood* 1999;93(11):3637-42.
25. Beljaards RC, Meijer CJ, Van der Putte SC, Hollema H, Geerts ML, Bezemer PD, et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma: clinicopathological features and prognostic parameters of 35 cases other than mycosis fungoides and CD30-positive large cell lymphoma. *J Pathol* 1994;172(1):53-60.
26. Bekkenk MW, Vermeer MH, Jansen PM, van Marion AM, Canninga-van Dijk MR, Kluin PM, et al. Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood* 2003;102(6):2213-9.
27. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2011;86(11):928-48.
28. Arulogun SO, Prince HM, Ng J, Lade S, Ryan GF, Blewitt O, et al. Long-term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma and large cell transformation. *Blood* 2008;112(8):3082-7.
29. Herrmann JL, Hughey LC. Recognizing large-cell transformation of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(4):665-72.
30. Barberio E, Thomas L, Skowron F, Balme B, Dalle S. Transformed mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome. *Br J Dermatol* 2007;157(2):284-9.

31. Steffen C. Ketrin-Goodman disease, Woringer-Kolopp disease, and pagetoid reticulosis. *Am J Dermatopathol* 2005;27(1):68-85.
32. LeBoit PE. Granulomatous slack skin. *Dermatol Clinics* 1994;12(2):375-89.
33. Van Haselen CW, Toonstra J, van der Putte SJ, van Dongen JJ, van Hees CL, van Vloten WA. Granulomatous slack skin. Report of three patients with an updated review of the literature. *Dermatology* 1998;196(4):382-91.
34. Matutes E. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. *J Clin Pathol* 2007;60(12):1373-7.
35. Willemze R, Meijer CJ. Primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *Hematology/Oncology Clin North America* 2003;17(6):1319-32, vii-viii.
36. El Shabrawi-Caelen L, Kerl H, Cerroni L. Lymphomatoid papulosis: reappraisal of clinicopathologic presentation and classification into subtypes A, B, and C. *Arch Dermatol* 2004;140(4):441-7.
37. Weenig RH, Ng CS, Perniciaro C. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: an elusive case presenting as lipomembranous panniculitis and a review of 72 cases in the literature. *Am J Dermatopathol* 2001;23(3):206-15.
38. Hoque SR, Child FJ, Whittaker SJ, Ferreira S, Orchard G, Jenner K, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a clinicopathological, immunophenotypic and molecular analysis of six patients. *Br J Dermatol* 2003;148(3):516-25.
39. Marzano AV, Berti E, Paulli M, Caputo R. Cytophagic histiocytic panniculitis and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: report of 7 cases. *Arch Dermatol* 2000;136(7):889-96.

40. Stokkermans-Dubois J, Jouary T, Vergier B, Delaunay MM, Taieb A. A case of primary cutaneous nasal type NK/T-cell lymphoma and review of the literature. *Dermatology* 2006;213(4):345-9.
41. Natkunam Y, Smoller BR, Zehnder JL, Dorfman RF, Warnke RA. Aggressive cutaneous NK and NK-like T-cell lymphomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23(5):571-81.
42. Gormley RH, Hess SD, Anand D, Junkins-Hopkins J, Rook AH, Kim EJ. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(2):300-7.
43. Agnarsson BA, Vonderheid EC, Kadin ME. Cutaneous T cell lymphoma with suppressor/cytotoxic (CD8) phenotype: identification of rapidly progressive and chronic subtypes. *J Am Acad Dermatol* 1990;22(4):569-77.
44. Saggini A, Gulia A, Argenyi Z, Fink-Puches R, Lissia A, Magaña M, et al. A variant of lymphomatoid papulosis simulating primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma. Description of 9 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(8):1168-75.
45. Cardoso J, Duhra P, Thway Y, Calonje E. Lymphomatoid papulosis type D: a newly described variant easily confused with cutaneous aggressive CD8-positive cytotoxic T-cell lymphoma. *Am J Dermatopathol* 2012; 34(7):762-5.
46. Kempf W, Kazakov DV, Schärer L, Rütten A, Mentzel T, Paredes BE, et al. Angioinvasive lymphomatoid papulosis: a new variant simulating aggressive lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2013; 37(1): 1-13.

47. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, Stevens S, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(6):1053-63.
48. Jokinen CH, Fromm JR, Argenyi ZB, Olerud J, Wood BL, Greisman HA. Flow cytometric evaluation of skin biopsies for mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 2011;33(5):483-91.
49. Nofal A, Abdel-Mawla MY, Assaf M, Salah E. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8 (+) T -cell lymphoma: Proposed diagnostic criteria and therapeutic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67(4): 748-59.
50. Bunn PA, Jr., Lamberg SI. Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancer Treatment Reports* 1979;63(4):725-8.
51. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110(6):1713-22.
52. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110(2):479-84.
53. Benner MF, Willemze R. Applicability and prognostic value of the new TNM classification system in 135 patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2009;145(12):1399-404.

54. Tancrede-Bohin E, Ionescu MA, de La Salmoniere P, Dupuy A, Rivet J, Rybojad M, et al. Prognostic value of blood eosinophilia in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Arch Dermatol* 2004;140(9):1057-61.
55. Gerami P, Rosen S, Kuzel T, Boone SL, Guitart J. Folliculotropic mycosis fungoides: an aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2008;144(6):738-46.
56. Russell-Jones R, Whittaker S. Sezary syndrome: diagnostic criteria and therapeutic options. *Semin Cut Med Surg* 2000;19(2):100-8.
57. Setoyama M, Katahira Y, Kanzaki T. Clinicopathologic analysis of 124 cases of adult T-cell leukemia/lymphoma with cutaneous manifestations: the smouldering type with skin manifestations has a poorer prognosis than previously thought. *J Dermatol* 1999;26(12):785-90.
58. Kunishige JH, McDonald H, Alvarez G, Johnson M, Prieto V, Duvic M. Lymphomatoid papulosis and associated lymphomas: a retrospective case series of 84 patients. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(5):576-81.
59. Chan JK, Sin VC, Wong KF, Ng CS, Tsang WY, Chan CH, et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood* 1997;89(12):4501-13.
60. Cheung MM, Chan JK, Lau WH, Foo W, Chan PT, Ng CS, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16(1):70-7.

61. Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJ, Willemze R. CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol* 2004;15(7):1097-108.
62. Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJ, Alessi E, Willemze R. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol* 1999;155(2):483-92.
63. Beltraminelli H, Leinweber B, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous CD4+ small-/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a cutaneous nodular proliferation of pleomorphic T lymphocytes of undetermined significance? A study of 136 cases. *Am J Dermatopathol* 2009;31(4):317-22.
64. Friedmann D, Wechsler J, Delfau MH, Esteve E, Farcet JP, de Muret A, et al. Primary cutaneous pleomorphic small T-cell lymphoma. A review of 11 cases. The French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Arch Dermatol* 1995;131(9):1009-15.
65. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides / Sézary syndrome. *Eur J Cancer* 2006; 42(8):1014-30.
66. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2009; 114(20):4337-53.
67. Willemze R, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group: Primary cutaneous lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2009; 20 (S4): iv115-iv118.

68. Izu-Belloso RM, García-Ruiz JC. Actualización terapéutica en linfomas cutáneos. *Actas Dermo-Sifiliogr* 2012; 103(8): 694-707.
69. Duarte RF, Canals C, Onida F, Gabriel IH, Arranz R, Arcese W, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2010; 28(29):4492-9.
70. Mestel DS, Beyer M, Möbs M, Steinhoff M, Sterry W, Assaf C. Zanolimumab, a human monoclonal antibody targeting CD4 in the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8(12): 1929-39.
71. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009;113(21):5064-73.
72. Jenni D, Karpova MB, Seifert B, Golling P, Cozzio A, Kempf W, et al. Primary cutaneous lymphoma: two-decade comparison in a population of 263 cases from a Swiss tertiary referral centre. *Br J Dermatol* 2011;164(5):1071-7.
73. Hallermann C, Niermann C, Fischer RJ, Schulze HJ. Survival data for 299 patients with primary cutaneous lymphomas: a monocentre study. *Acta Derm Venereol* 2011;91(5):521-5.
74. Bouaziz JD, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Wechsler J, Bagot M. Relative frequency and survival of patients with primary cutaneous lymphomas: data from a single-centre study of 203 patients. *Br J Dermatol* 2006;154(6):1206-7.

75. Fujita A, Hamada T, Iwatsuki K. Retrospective analysis of 133 patients with cutaneous lymphomas from a single Japanese medical center between 1995 and 2008. *J Dermatol* 2011;38(6):524-30.
76. Beltrán Gárate B, Morales Luna D, Quiñones Ávila P et al. Linfomas cutáneos primarios: estudio retrospectivo clínico-patológico durante el periodo 1997-2004 en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú. *Acta Médica Peruana* 2008; 25(2):81-4.
77. Lessin SR. Cutaneous T-Cell Lymphoma Epidemiology. Patients providing the power. *Arch Dermatol* 2007; 143(7): 916-8.
78. Lee CS, Ungewickell A, Bhaduri A, Qu K, Webster DE, Amstrong R, et al. Transcriptome sequencing in Sezary syndrome identifies Sezary cell and mycosis fungoides-associated lncRNAs and novel transcripts. *Blood* 2012;120(16):3288-97.
79. Riou-Gotta MO, Fournier E, Mermet I, Pelletier F, Humbert P, Danzon A, et al. Primary cutaneous lymphomas: a population-based descriptive study of 71 consecutive cases diagnosed between 1980 and 2003. *Leukemia & Lymphoma* 2008;49(8):1537-44.
80. Alsaleh QA, Nanda A, Al-Ajmi H, Al-Sabah H, Elkashlan M, Al-Shemmari S, et al. Clinicoepidemiological features of mycosis fungoides in Kuwait, 1991-2006. *Int J Dermatol* 2010;49(12):1393-8.
81. Fink-Puches R, Zenahlik P, Back B, Smolle J, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood* 2002;99(3):800-5.

82. Gómez de la Fuente E. Factores clínicos de progresión tumoral y supervivencia en linfomas cutáneos de células T (MF-SS) [Tesis doctoral]. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid; 2002.
83. Tan ES, Tang MB, Tan SH. Retrospective 5-year review of 131 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome seen at the National Skin Centre, Singapore. *Australas J Dermatol* 2006;47(4):248-52.
84. Anadolu RY, Birol A, Sanli H, Erdem C, Tursen U. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: therapeutic approach and outcome in 113 patients. *Int J Dermatol* 2005;44(7):559-65.
85. AlGhamdi KM, Arafah MM, Al-Mubarak LA, Khachemoune A, Al-Saif FM. Profile of mycosis fungoides in 43 Saudi patients. *Ann Saudi Med* 2012; 32(3): 283-7.
86. Martorell-Calatayud A, Botella-Estrada R, Sanmartín-Jimenez O, Requena C, Guillén-Barona C, Sangüeza OP. Papular mycosis fungoides: two new cases of a recently described clinicopathological variant of early mycosis fungoides. *J Cut Pathol* 2010; 37(3): 330-5.
87. Kodama K, Fink-Puches R, Massone C, Kerl H, Cerroni L. Papular mycosis fungoides: a new clinical variant of early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(4): 694-8.
88. Ally MS, Pawade J, Tanaka M, Morris S, Mitchell T, Child F, et al. Solitary mycosis fungoides: a distinct clinicopathologic entity with a good prognosis: a series of 15 cases and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67 (4): 736-44.

89. Oliver GF, Winkelmann RK, Banks PM. Unilesional mycosis fungoides: clinical, microscopic and immunophenotypic features. *Australas J Dermatol* 1989; 30(2): 65-71.
90. de Pablo Martín MP. Linfomas cutáneos de células T periféricos: Estudio clínico, histológico, inmunofenotípico e inmunogenotípico. [Tesis doctoral]. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid; 1992.
91. Ralfkiaer U, Hagedorn PH, Bangsgaard N, Lovendorf MB et al. Diagnostic microRNA profiling in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood* 2011; 1128(22): 5891-900.
92. Diwan H, Evan D. CD8-positive mycosis fungoides and primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8-positive cytotoxic T-cell lymphoma. *J Cut Pathol* 2009; 36:390-2.
93. Koch R, Jaffe ES, Mensing C, Zeis M, Schmitz N, Sander CA. Cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma. *J German Soc Dermatol* 2009; 7(12): 1065-7.
94. Kao GF, Resh B, McMahon C, Gojo I, Sun CC, Phillips D, Zhao XF. Fatal subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma gamma/delta subtype (cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma): report of a case and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2008; 30(6): 593-9.
95. Youn SH, Lee YW, Min SK, Park HR, Kim KH, Kim KJ. Fatal cutaneous γ/δ T-cell lymphoma with central nerve system metastasis. *Ann Dermatol* 2011; 23: S100-4.
96. Fraser-Andrews EA, Woolford AJ, Russell-Jones R, Seed PT, Whittaker SJ. Detection of a peripheral blood T-cell clone is an independent prognostic marker in mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2000; 114:117-21.

9. ANEXOS

9.1. Figuras

Figura 1. Evolución de la incidencia de los linfomas cutáneos de células T y de la micosis fungoide.

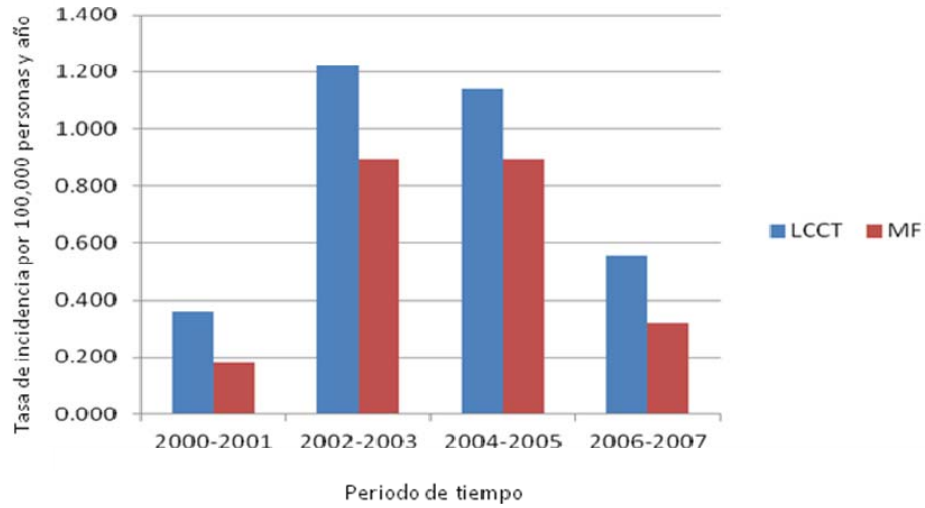


Figura 2. Típicas lesiones en placas de micosis fungoide en espalda y glúteos.



Figura 3. Paciente con lesiones de micosis fungoide en placas que terminó desarrollando una lesiones tumorales en axila



Figura 4. Típicas lesiones acneiformes en una paciente con micosis fungoide foliculotrópica.



Figura 5: Placa única inicial, con 3 nódulos en periferia, en el brazo, de paciente con diagnóstico de linfoma cutáneo primario agresivo de células T epidermotropo CD8+.



Figura 6. Placa-nódulo único inicial en brazo, en paciente con diagnóstico de linfoma cutáneo de células T δ/γ .



Figura 7. Curva de supervivencia de los pacientes con micosis fungoide y sus variantes

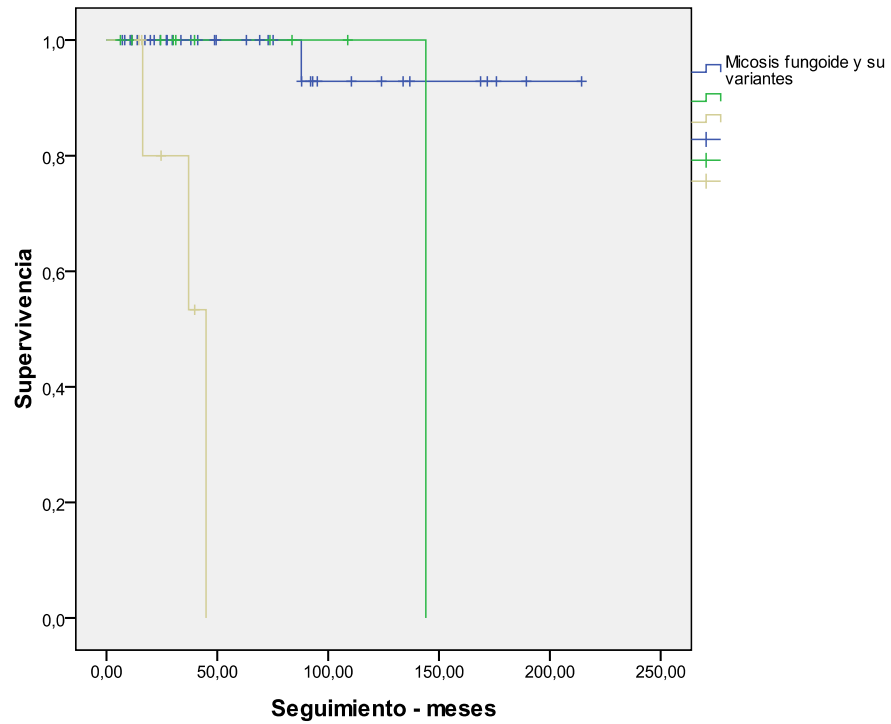


Figura 8. Curva de supervivencia de los pacientes con micosis fungoide, sus variantes y síndrome de Sézary.

