



Dra. Laura Garzona Navas¹ Dr. Federico Moreira Hidalgo²

Dr. Benjamín Hidalgo Matlock³ Dr. Randall Siles Briceño⁴

MICOSIS FUNGOIDE: REVISIÓN DE TEMA Y PRESENTACIÓN DE UN CASO

Resumen

Se presenta el caso de un paciente masculino de 67 años, agricultor, vecino de La Uruca, San José, quien consultó por un cuadro de 8 meses de evolución, caracterizado por tumoraciones localizadas en extremidades superiores e inferiores, cuero cabelludo y tronco; mismas que fueron aumentando de tamaño paulatinamente asociando además prurito.

Mediante la correlación clínico-patológica se llegó al diagnóstico de Micosis Fungoide; cuya presentación es la variante más frecuente de linfoma cutáneo de células T. El paciente fue tratado mediante la combinación PUVA más quimioterapia sistémica. Además, se le realizaron exámenes para descartar etiologías infecciosas.

A continuación se presenta el caso, junto con una revisión sobre el tema de Micosis Fungoide; abarcando aspectos relevantes sobre su incidencia, cuadro clínico y tratamiento.

Palabras clave: Linfoma, micosis fungoide (MF); linfoma cutáneo de células T (LCCT); Psoralenos orales y exposición a rayos Ultravioleta A. (PUVA); quimioterapia, Costa Rica.

Abstract

A 67-year-old man, farmer, resident of La Uruca, San José, presented to the dermatology department because of the presence of tumoral lesions on his extremities, scalp and trunk for 8 months. The lesions had grown and were associated to pruritus.

Thanks to clinical-pathological correlation, the final diagnosis of Mycosis Fungoides was established. This variant is the most frequent presentation of cutaneous T cell lymphoma. Several studies were done to rule out

an infectious etiology. The treatment was chemotherapy plus PUVA, with satisfactory remission of the disease.

The current article will present a case with a review of Mycosis Fungoides, its international incidence, clinical presentation and treatment.

Key words: Lymphoma, mycosis fungoides, T-cell skin lymphoma, oral psoralens and UVA exposure, chemotherapy, Costa Rica.

Caso Clínico

Paciente masculino de 67 años, agricultor, vecino de La Uruca, San José, sin antecedentes personales patológicos, heredo familiares o quirúrgicos relevantes. Refirió historia de 8 meses de evolución de un cuadro caracterizado por lesiones tumorales, localizadas principalmente en extremidades superiores e inferiores, cuero cabelludo y tronco; mismas que a lo largo de la evolución fueron aumentando de tamaño paulatinamente asociando además prurito. El paciente había sido tratado previamente con antihistamínicos y esteroides tópicos. Al examen físico se observaron a nivel de extremidades superiores, extremidades inferiores y tronco, lesiones maculares junto a placas eritemato-violáceas y tumoraciones bien delimitadas de diámetros entre 2 y 6 cm. (*Figuras 1, 2 y 3*).

¹ Médico General. Clínica La Inmaculada. Apartado Postal: 702-1007. E-mail: lauragarzona@gmail.com Fax: 255 - 4591.

² Director del Área Rectora de Salud de Grecia, del Ministerio de Salud.

³ Asistente Servicio Dermatología. Hospital México.

⁴ Residente de Dermatología. Hospital México.

Los exámenes de laboratorio revelaron un hemograma con trombocitosis, leucocitosis y eosinofilia. El frotis de heces Idoameba butsicili, la serología por virus de inmunosupresión humana (HIV) resultó negativa. Por su parte, las pruebas de función hepática, renal, coagulación, glicemia, velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva no presentaban alteraciones. En cuanto a los exámenes de gabinete, se realizó tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal; donde se evidenció la presencia de ganglios axilares bilaterales (los cuales fueron biopsiados). No se encontraron masas mediastínicas ni lesiones en otros órganos. Se le realizó aspirado de médula ósea, reportándose hiperplasia trilineal (glóbulos blancos, rojos y plaquetas), sin infiltración neoplásica.

Se tomaron biopsias de distintas lesiones (mapeo), de tal forma que el examen histológico de la piel de la espalda reveló un proceso inflamatorio con predominio de linfocitos y eosinófilos; mientras que la muestra tomada de la región lumbar evidenció una tumoración que infiltra colágena con participación de anexos, nidos de células

inflamatorias con inmunología de células T CD4 (+). El diagnóstico final fue Linfoma de células T periférico.

El paciente fue tratado mediante la combinación de PUVA, más quimioterapia sistémica.

Introducción

El linfoma cutáneo tipo micosis fungoide es el linfoma T cutáneo más común, representa aproximadamente el 50% de todos los linfomas cutáneos primarios¹. Actualmente existe una clasificación para los linfomas cutáneos primarios que fusiona las clasificaciones de la Organización Europea para la Investigación Tratamiento de cáncer (EORTC, por sus siglas en inglés) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS). A esta nueva clasificación se le denomina "Clasificación WHO – EORTC".¹ (Ver *Tabla 1*). Fue creada con el fin de eliminar la controversia que existía entre las dos clasificaciones anteriores, sobre todo en lo concerniente a la clasificación y terminología de los linfomas cutáneos de células B.

Tabla 1

Clasificación de la OMS-EORTC de los linfomas cutáneos primarios
Linfoma cutáneo de células T y células NK
<ol style="list-style-type: none"> 1. Micosis fungoides (MF) 2. Micosis fungoides, variantes y subtipos <ol style="list-style-type: none"> 1. MF foliculotropa (afinidad folicular) 2. Reticulosis pagetoide 3. Piel laxa granulomatosa 3. Síndrome de Sézary 4. Linfoma/leucemia de células T del adulto 5. Enfermedades linfoproliferativas cutáneas primarias CD30+ <ol style="list-style-type: none"> 1. Linfoma anaplásico de células grandes, primario cutáneo 2. Papulosis linfomatoide 6. Linfoma T subcutáneo tipo paniculitis 7. Linfoma extranodal células T/NK, tipo nasal 8. Linfoma cutáneo primario de células T, sin otra especificación <ol style="list-style-type: none"> 1. Linfoma de células T CD8+, epidermotropo agresivo, primario cutáneo 2. Linfoma de células T γ/o cutáneo 3. Linfoma de células T de pequeño/mediano tamaño CD4+ primario cutáneo

Linfoma cutáneo de células B
<ol style="list-style-type: none"> 1. Linfoma de células B de la zona marginal primario cutáneo 2. Linfoma del centro folicular primario cutáneo 3. Linfoma B de células grandes, difuso primario cutáneo de las piernas 4. otros tipos de linfoma B de células grandes difuso <ol style="list-style-type: none"> 1. Linfoma B de células grandes intravascular
Neoplasias de precursores hematológicos
<ol style="list-style-type: none"> 1. Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (linfoma blástico células NK)
<i>Willemze R y col. Blood, 2005, 105:3768</i>

Tabla 1: Clasificación de los linfomas cutáneos de células t y NK según la OMS-EORTC: Willemze R y col. Blood, 2005, 105:3768

Existe una amplia variedad de linfomas cutáneos con diferencias muy marcadas en su forma de presentación, curso clínico, reporte histológico, respuesta al tratamiento y pronóstico.

Los linfomas cutáneos de células T pertenecen a un grupo de linfomas cutáneos No Hodgkin¹. La piel es el segundo sitio más común -después del tracto gastrointestinal- de presentación de linfomas no-Hodgkin extranodales¹.

Los linfomas cutáneos primarios, son aquellos encontrados a nivel de la piel, originados por células T (LCCT), por células B (LCCB) o ambas; sin que exista evidencia de enfermedad extracutánea en el momento de realizarse el diagnóstico.

La MF se define como una proliferación de linfocitos T con la presencia de un núcleo hiper cromático, de forma irregular llamadas "células cerebriformes". Su tamaño puede ser pequeño o mediano; y clínicamente se presenta como parches, placas o tumores¹. Como se mencionó anteriormente, la micosis fungoide es la entidad más común de los linfomas cutáneos de células T¹, términos que en definitiva no son sinónimos, como se consigna algunas veces por error².

Materiales y métodos

Para la confección de este artículo se procedió en primer lugar a buscar información actualizada acerca de micosis fungoide, publicada en el lapso comprendido entre los años 2000-2006, tanto en revistas nacionales como internacionales; incluyéndose un artículo reciente con la actual clasificación internacional WHO-EORTC. Además, se aúnan a las fuentes de esta revisión los

principales libros de texto de dermatología, como lo es la última edición de Dermatología en Medicina General, Fitzpatrick. Posteriormente se clasificaron los artículos en orden de relevancia y respaldo internacional, seleccionándose los más actualizados y claros. Se prepararon las secciones del artículo con un fin didáctico y de mayor comprensión de los lectores.

Etiología

La micosis fungoide es la presentación más frecuente de linfomas cutáneos de células T, sin embargo su causa específica es desconocida. Existe nueva evidencia de que tanto la inestabilidad genómica y cromosómica están involucradas en la aparición de este tipo de linfomas, incluyendo MF y Síndrome de Sézary.^{3, 1, 12}

Prevención

En la actualidad no se han establecido factores de riesgo específicos de la micosis fungoide, lo que dificulta su prevención. Como cualquier otro tipo de linfoma se recomienda de mantener un estilo de vida saludable, evitar el fumado y la exposición a radiaciones (laboralmente, utilizar equipo adecuado). Se ha establecido una relación en pacientes con inmunosupresión y a la aparición de linfoma en general. Es importante que el clínico considere esta patología entre el diagnóstico diferencial de dermatosis. Se recomienda así, valoración médica de la superficie cutánea, hemograma completo con frotis de sangre periférica y revisión de adenopatías anualmente^{9, 13, 14, 15}. Con el fin de detectar de manera temprana la aparición de esta enfermedad.

Genética

Se han descrito varias anomalías tanto en número como en estructuras de cromosomas en pacientes con Micosis Fungoide, principalmente en estadios avanzados. Sin embargo no se ha demostrado algún tipo de translocación específica de esta patología. Los hallazgos encontrados más frecuentemente son la pérdida del cromosoma en 10q y anomalías en los genes de supresión tumoral p15, p16 y p53^{1,9}.

Historia

Las primeras descripciones de la Micosis Fungoide se encuentran documentadas en el Atlas de Alibert (1768-1837)^{2,3} dermatólogo francés que describió el caso de un hombre llamado Lucas de 56 años quien presentó un cuadro descrito de la siguiente manera “un proceso descamativo en la piel y poco después le aparecen tumores por distintas zonas del cuerpo (...) se parecen a hongos, de consistencia como setas”. De ahí el origen de su nombre, por el aspecto parecido al de las setas de los hongos en el estadio tumoral de la enfermedad⁴.

En 1862, Bazin describe la MF y divide el curso de la enfermedad en tres etapas: eritematoso, liquenoide y fungoideo. Posteriormente, a finales del Siglo XIX se descubre que pueden aparecer tumores sin que éstos sean precedidos por las etapas anteriormente descritas, condición que se denominó con el término “micosis fungoidee demblée”, describiéndose también una tercera variante que se caracteriza por eritrodermia asociada a prurito y adenopatías.

En 1938, Sézary y Bourain describen una enfermedad caracterizada por: eritrodermia, adenopatías y células atípicas circulantes, que se denominó “Síndrome de Sézary”⁵.

Actualmente se han realizado varias actualizaciones a estas clasificaciones y descubrimientos, que a continuación se mencionan.

Incidencia

La Micosis Fungoide presenta un predominio en el sexo masculino (1.6-2: 1)¹ y afecta con mayor frecuencia a adultos de edad media (50 años según algunos autores), sin embargo se han reportado casos en adolescentes. Se menciona asimismo que hay mayor cantidad de casos en personas de raza negra².

Diagnóstico

En general el diagnóstico del linfoma cutáneo de

células T se hace por medio de una adecuada correlación clínico-histológica; utilizándose además otros métodos de laboratorio como la inmunohistoquímica; que permite establecer el inmunofenotipo, estudiando así los marcadores de superficie de los infiltrados linfocíticos. Para esta técnica se utiliza un marcador de superficie AntiCD20 para establecer predominio celular de linfocitos B; si se utiliza un AntiCD3 se marcarán los linfocitos T, y el AntiCD56 se utiliza para identificar las células Natural Killer (NK).

De igual manera, con la ayuda de otros marcadores de superficie, se logra establecer el linaje celular predominante en la muestra histológica y así determinar otras características del infiltrado. Otra herramienta es la determinación por hibridización in situ de rearrreglos clonales en los receptores T de superficie de los linfocitos involucrados. Esta técnica, ayuda a determinar cambios y el tipo en la clonalidad de los linfocitos, lo cual permite consolidar el diagnóstico de las patologías caracterizadas por infiltrados linfocíticos.

Inmunofenotipo de la micosis fungoide.

Las células neoplásicas en la micosis fungoide son CD4⁺ monoclonales activadas, además CD3⁺, CD45RO⁺, CD8⁻. En algunos casos poco comunes también es posible identificar CD4⁻ y CD8⁺. Según la literatura, estos casos presentan el mismo comportamiento clínico y el mismo pronóstico que los anteriores.

Cuadro Clínico

La micosis fungoide es un linfoma maligno de células T originado en la piel, dividido en tres estadios: Macular o eritematoso, placa y tumoral; los cuales se revisan a continuación.

1. Estadio macular

En esta etapa es difícil poder establecer un diagnóstico certero, ya que existen otros trastornos benignos que podrían ser confundidos eventualmente con la MF; de ese modo pueden pasar años luego de la aparición de estas lesiones para poder confirmar el diagnóstico.^{3,12}

Clínicamente, el paciente en esta primera etapa suele presentar a nivel cutáneo placas o máculas descamativas bien o mal delimitadas. Estas máculas pueden asociarse o no a prurito, su color puede variar entre distintos tonos de rojo.

Estas lesiones pueden encontrarse distribuidas al azar en el cuerpo, usualmente en sitios no expuestos. La evolución es de meses hasta años y las lesiones incluso

pueden desaparecer espontáneamente sin dejar cicatriz.

Histología:

En general los infiltrados en esta patología se confrontan con una serie de criterios; que en caso de cumplirse, establecen una fuerte sospecha de linfoma cutáneo de células T, pero -tal y como se mencionó anteriormente- no es sino a través de la correlación clínico-histológica que podemos llegar a un diagnóstico definitivo. Estos criterios se aplican a las diferentes fases de la enfermedad.³ Histológicamente el estadio macular presenta cambios sutiles donde se solapan condiciones inflamatorias que imitan los cambios que se observan en MF. El hallazgo clásico es el epidermotropismo de este infiltrado de células T, que forman micro abscesos de la epidermis llamados "micro abscesos de Pautrier"³. La presencia de estos abscesos es altamente específica de MF.^{3,9} Además la biopsia suele mostrar infiltrados liquenoides constituidos por linfocitos e histocitos³.

2. Estadio en placas

Este segundo estadio puede ser la continuación del estadio macular o bien aparecer de novo. Las lesiones preexistentes pueden aumentar su espesor, además en la mayoría de los casos se logra evidenciar una confluencia de las placas de diversas configuraciones mal definidas, así como áreas de poiquilodermia. Es probable encontrar un centro inactivo, sin lesiones y actividad en los bordes⁸. Las lesiones pueden estar presentes en cualquier parte de la piel de manera asimétrica.

Histología:

En este estadio se pueden presentar los cambios histológicos clásicos de la micosis fungoide; observándose las ya descritas células cerebriformes.

En la epidermis se puede encontrar hiperplasia epidérmica psoriasiforme, atrofia o bien ninguna alteración. Es común que exista epidermotropismo de linfocitos atípicos. En la minoría de los casos puede encontrarse micro abscesos de Pautrier. El infiltrado se extiende profundamente por la dermis y planos más profundos¹. Pueden hallarse eosinófilos y células plasmáticas. Las papilas dérmicas presentan abundante fibrosis debido a la cronicidad de las lesiones. En esta etapa la biopsia es más concluyente para brindar el diagnóstico de micosis fungoide³.

3. Estadio tumoral

La progresión de los estadios anteriores conlleva

a las lesiones tardías de la micosis fungoide. Puede aparecer en las placas preexistentes, lo que orienta a fase de crecimiento vertical. Cuando se presenta de novo, sugiere invasión metastásica de células T malignas. En esta etapa hay predilección por la cara y pliegues. Generalmente se evidencia la presencia de nódulos y tumores que pueden ulcerarse e infectarse secundariamente (*Ver figura #2*). La infiltración intensa suele dar lugar a fascies leoninas y la confluencia de las lesiones puede causar eritrodermia⁴.

En estas etapas avanzadas de la enfermedad, es frecuente la existencia de queratodermia palmo-plantar y pérdida de pelo. Además de la poiquilodermia, que suele aparecer en cualquiera de las etapas descritas, es posible observar resolución espontánea de las lesiones en algunos pocos casos. La mayoría de estos pacientes tienen un pronóstico pobre.⁸

Histología:

Es posible que exista dificultad para clasificar histológicamente este tipo de linfoma como micosis fungoide sin contar con una adecuada historia clínica; ya que los cambios característicos pueden estar ausentes. Pueden existir hallazgos como mitosis atípicas, células apoptóticas individuales y pérdida del epidermotropismo, además las células tumorales aumentan en número y tamaño; mostrando al microscopio células cerebriformes de proporciones variables. Es importante siempre realizar diagnóstico diferencial con otros tipos de linfomas.

4. Síndrome de Sézary (SS)

Es una variable de la micosis fungoide, donde los linfocitos neoplásicos no se encuentran únicamente en la piel, sino que además se observan en sangre y otros sitios¹. La triada clásica se caracteriza por la presencia de eritrodermia, adenopatías y células Sézary circulantes mayor a un quince por ciento. Las células de Sézary se definen como linfocitos atípicos con núcleo irregular de aspecto cerebriforme. Desde el punto de vista histológico, no hay epidermotropismo. En la mayoría de los casos existe un ligero a moderado infiltrado de linfocitos en la dermis papilar, mezclada con bandas de fibras colágenas.

Diagnóstico Diferencial

Es importante conocer esta enfermedad y sus distintos estadios para diferenciarla de otras patologías, y de esta manera no retrasar un manejo y tratamiento adecuado al paciente portador de una micosis fungoide.

En las fases incipientes, las placas descamativas se deben diferenciar de cuadros atípicos o refractarios de psoriasis, eccema y dermatofitosis. Para esto es necesario realizar pruebas de laboratorio que orienten al diagnóstico.

En algunas ocasiones, en el inicio de la enfermedad se necesita realizar un mapeo de biopsias de las lesiones. Se recomienda que al paciente que presente una dermatosis refractaria al tratamiento convencional, se le realicen biopsias a intervalos de tres meses aproximadamente, hasta obtener un diagnóstico definitivo.

En estudios hematológicos, puede presentarse

aproximadamente una eosinofilia del 50% en el 6-12% de los pacientes ¹. La toma de médula ósea no es útil en etapas iniciales. En el caso que se asocien linfadenopatías es de utilidad la toma de biopsia, además de realizar exámenes de gabinete, como la tomografía axial para buscar adenopatías retroperitoneales.

Estadaje y pronóstico

El estadaje para Linfomas cutáneos de células T es aplicable principalmente para Micosis Fungoide y Síndrome de Sézary. Se utiliza también la clasificación internacional TNM, para establecer un estadaje y pronósticos más completos. *Ver tabla #2*

Tabla 2

<p>Tumor:</p> <p>T1= placas delimitadas a menos de un 10% Superficie Corporal Total.</p> <p>T2= placas generalizadas a más de un 10% Superficie Corporal Total.</p> <p>T3= tumores cutáneos.</p> <p>T4= eritrodermia generalizada.</p> <p>Gánglios:</p> <p>N0= Sin adenopatías, histología negativa.</p> <p>N1= Adenopatías, histología negativa.</p> <p>N2= Sin adenopatías, histología positiva.</p> <p>N3= Adenopatía, histología positiva.</p> <p>Órganos:</p> <p>M0= <u>No</u> involucrados.</p> <p>M1= <u>Si</u> involucrados.</p>

Tabla #2 Estadaje de la micosis fungoide. Fuente: Fitzpatrick, T. Dermatology in General Medicine. McGraw-Hill Volumen I . Edición 6. 2005. 1286-1289.

El pronóstico de la micosis fungoide es variable. Está relacionado al estadio de la enfermedad una vez que haya sido confirmado el diagnóstico, así como el tipo y extensión de la enfermedad; además de la presencia o no de enfermedad extracutánea. Se estima que la sobrevida a 10 años es del 100% en estadios T1, del

67% en T2, 39% en T3 y 41% en T4^{1, 2}. Una causa común de defunción de personas en la fase tumoral es la sepsis por pseudomonas y estafilococos, debido a infecciones crónicas de la piel por su estado de inmunosupresión. ³

Tratamiento

Todos los pacientes con diagnóstico o sospecha de ser portadores de micosis fungoide deben ser referidos a un especialista en dermatología, para confirmar el diagnóstico y brindar el tratamiento adecuado, según el estadio de la enfermedad, en el menor plazo posible.

En las etapas iniciales, donde las biopsias no llegan a ser concluyentes de que se trata de un LCCT, es necesario explicarle al paciente la importancia de continuar en control constante, para poder diagnosticar la enfermedad lo antes posible.

En el tercer nivel de atención hospitalario se le puede brindar al paciente en fase pre- LCCT (fase en la que el diagnóstico histológico es solo de compatibilidad, no definitivo) fotoquimioterapia con PUVA o UVB de banda estrecha.

En el caso de diagnósticos confirmados en estadio de placa, sin linfadenopatías ni células T circulantes anormales, el tratamiento de elección es igualmente fotoquimioterapia con PUVA, con o sin isotretinoína o interferón alfa subcutáneo. Puede emplearse además, quimioterapia tópica y terapia corporal total con haz de electrones, aislados o combinados.⁹

En el caso de la presentación sea de placas extensas con múltiples tumores o linfadenopatías o células T circulantes, se describe que la “mejor combinación actual” es la terapia con haz de electrones asociada con quimioterapia.

Conclusión

La micosis fungoide es el tipo de linfoma cutáneo de células T más frecuente. Por su característica indolente y en ocasiones poco pruriginosa, el paciente no consulta sino hasta etapas avanzadas de la enfermedad. Así mismo su similitud con otras patologías como la psoriasis atípica, confunde al clínico y retrasa aún más el diagnóstico y por ende, el tratamiento adecuado.

Las patologías dermatológicas conforman un porcentaje no despreciable de las consultas de medicina general. Por lo anterior es necesario que enfermedades como los linfomas cutáneos de células T, especialmente la micosis fungoide, se encuentre en la lista de diagnósticos diferenciales a tomar en cuenta en el momento que se presenten las manifestaciones anteriormente descritas. De esta manera, el pronóstico será más favorable para aquellos pacientes portadores de la enfermedad.

Figura 1
Paciente portador de Micosis Fungoide.
Región Dorsal.



Figura 2
Paciente portador de Micosis Fungoide.
Cuero cabelludo



Figura 3
Paciente portador de Micosis Fungoide Fase
placas y Tumoral. Torso anterior.



Figura 4
Paciente portador de Micosis Fungoide.
Muslo anterior derecho



Bibliografía

1. Willemze et al. (2005) "Who-Eortc Classification For Cutaneous Lymphomas" *Blood* 105:10.
2. Duvic M. (2001). "Tratamiento actual del linfoma cutáneo de células T". *Dermatology Online Journal*, 7 (1): 3
3. Smoller, B. (2003). "Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma". *Hematology / Oncology Clinics of North America*. 17:1277-1311
4. Girardi et al. (2004) "The Pathogenesis of Mycosis Fungoides". *New England Journal of Medicine* 350:1978-1988.
5. VICUNA, C et al (2005). "Variantes atípicas de micosis fungoide: foliculotrópica e hiperpigmentada". *Dermatol. Perú*. 15 (3): 245-248.
6. Gómez, E. Factores Clínicos de Progresión Tumoral y supervivencia en Linfomas Cutáneos de células T (Micosis Fungoide – Síndrome de Sézary). Ortiz, P (coordinador.). Madrid, 2002. Universidad Complutense de Madrid. 8-12.
7. Wallach, D. (2000) "Choosing a dermatological hero for the millennium. Jean-Louis Alibert (1768-1837)". *Clin Exp Dermatology*. 25(1):90-3.
8. Rodríguez, M. (2004). "Micosis Fungoide: comunicación de un caso". *Revista del Centro Dermatológico Pascua*. 13 (2) 95-98.
9. Fitzpatrick, T. *Dermatology in General Medicine*. McGraw-Hill Volumen II . Edición 6. 2005.
10. Junqueira, L. *Histología básica*. Masson. Quinta Edición. 2000. Barcelona, España. 349-362pp
11. Saúl, A. *Lecciones de Dermatología*. México, DF. 14º Edición. 2004. 168-196pp
12. Wolff, K. Fitzpatrick *Atlas en Color y sinopsis de Dermatología Clínica*. McGraw-Hill. 5ta Edición. 2005. 528-534pp
13. Zackheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M, et al. "Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients". *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:418-425.
14. Kim et al (2003). " Long-term Outcome of 525 Patients With Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome". *Archives of Dermatology* 139:857-866.
15. National Cancer Institute. "Micosis Fungoide y el Síndrome de Sézary (PDQ®) Tratamiento", Versión Profesional de Salud. 2005. www.cancer.gov