

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDIDAS

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a man in a crown and robes, holding a staff. Above him is a crown with a cross. To the left is a castle, and to the right is a lion. Below the central figure is a banner with the word 'PLURIMA' and another banner with 'ULTRA'. The outer ring of the seal contains the Latin text 'LETTERAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA GOACTEMALENSIS INTER'.

MICOSIS FUNGOIDE
Revisión de Casos
1970 – 1980

PLAN DE TESIS

1. INTRODUCCION
2. OBJETIVOS
3. HIPOTESIS
4. MATERIAL Y METODOS
5. CONSIDERACIONES GENERALES
6. RESULTADOS Y ANALISIS
7. COMPROBACION DE HIPOTESIS
8. CONCLUSIONES
9. RECOMENDACIONES
10. BIBLIOGRAFIA

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDIDAS

MICOSIS FUNGOIDE

Revisión de Casos

1970 - 1980

TESIS

Presentada a la Junta Directiva

de la

Facultad de Ciencias Medicas

de la

Universidad de San Carlos de Guatemala

Por

ROBERT PATRICK DORION FERBER

En el acto de su investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Abril de 1981

INTRODUCCION

En Guatemala la Micosis Fungoide (M.F.) es una enfermedad poco común, pero en los centros y servicios especializados se ve con más frecuencia. No existe estudio previo acerca de la M.F. en Guatemala. Esta revisión comprende los casos de M.F. encontrados en el Hospital General San Juan de Dios y en el INCAN (Instituto de Cancerología) en el período comprendido entre 1970 y 1980, y pretende dar al médico guatemalteco el conocimiento para diagnosticar M.F.

La M.F. es una entidad mal diagnosticada y manejada en nuestro medio por varias razones. La primera es porque se desconoce la enfermedad. El médico promedio de Guatemala por lo regular no está al tanto de muchas de las enfermedades dermatológicas, entre ellas la M.F. En segundo lugar, debido a la relativa cronicidad y falta de sintomatología grave de la enfermedad, tanto los pacientes como el médico no le dan importancia hasta que ya es muy tarde. En tercer lugar, los centros especializados de diagnóstico y tratamiento sólo existen en la capital. A pesar de que no se necesita un centro especializado para hacer el diagnóstico de M.F., todo médico puede hacer el diagnóstico conociendo la historia natural de la enfermedad y ayudándose de laboratorios simples como hematología, frote periférico y la biópsia de piel. Pero hay que admitir que en los hospitales departamentales y en el area rural hay falta de patólogos experimentados.

OBJETIVOS

1. Demostrar que la M.F. es una enfermedad que ocurre en Guatemala y que todo médico guatemalteco debe conocerla para su diagnóstico precoz y tratamiento.
2. Demostrar que debido al estado socio-cultural del país, los pacientes con M.F. no consultan a tiempo y no son tratados adecuadamente.
3. Hacer conciencia en el médico guatemalteco sobre la importancia de diagnosticar la M.F. precozmente.

HIPOTESIS

1. En el Hospital General San Juan de Dios y en el INCAN el diagnóstico de la M.F. se hace en el período terminal de la enfermedad.
2. El tratamiento de la M.F. en el Hospital General San Juan de Dios y en el INCAN es satisfactorio.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL:

Los casos de M.F. presentados en el Hospital General San Juan de Dios y en el INCAN entre 1970 y 1980.

METODO:

De la revisión de los casos presentados se analizaron retrospectivamente los siguientes parámetros: Edad, sexo, grupo étnico, ocupación, lugar de origen, inicio de la sintomatología, signos y síntomas, métodos diagnósticos, consulta con médicos antes del diagnóstico, diagnóstico de ingreso, ingreso a centros no especializados, cuadros asociados, períodos de la enfermedad en que se hizo el diagnóstico, hallazgos de laboratorio, tratamiento, evolución y seguimiento.

CONSIDERACIONES GENERALES

DEFINICION DE LA ENFERMEDAD

La Micosis Fungoide (M.F.) es una enfermedad poco común del sistema retículo endotelial que tiene su primera manifestación clínica en la piel. Aparentemente es una enfermedad causada por una displasia o neoplasia de los linfocitos timo dependientes. Las lesiones pueden permanecer circunscritas a la piel por años. Sin embargo, en los estados avanzados, hay compromiso de linfáticos y órganos internos. Característicamente, la enfermedad es de curso clínico crónico y avanza insidiosamente aunque su curso puede ser variable.

Se ha descrito la M.F. como un linfoma maligno, pero al inicio de la enfermedad no se sabe si es una hiperplasia, displasia o una neoplasia. Linfoma es el nombre genérico que se da a las malignidades del sistema linfo-reticular. Los linfomas se diagnostican y clasifican según criterios morfológicos y se da la etapa a que corresponde según el grado de extensión.

HISTORIA

Se han descrito varias formas clínicas de M.F. hasta la fecha aún existe cierta confusión acerca de que si estas entidades son cuadros separados o son parte del espectro clínico de un mismo padecimiento. No fue sino hasta la década de los años 70 que se planteó la hipótesis que las diferentes formas clínicas descritas son manifestaciones de una enfermedad linfoproliferativa de los linfocitos T.

En 1835, Alibert por primera vez describió la enfermedad. El le dio el nombre de Micosis Fungoide por la apariencia de hongos en la etapa tumoral y no por una etiología micótica. Bazin en 1876 describió dicha enfermedad clásicamente en su forma morfológica y secuencial: primero, placas escamosas (pre-micóticas) durante meses o años, luego placas infiltradas y por último los tumores. Se dice que en la M.F. clásica es desusual encontrar compromiso de órganos internos, pero últimamente se ha

demostrado lo contrario en estudios de autopsias. Actualmente se tiene la creencia que un compromiso extracutáneo se puede diagnosticar como M.F. histopatológicamente y no ser clasificado como un linfoma de otro tipo. (6)

En 1885 Vidal y Brocq describieron la forma más controversial de la enfermedad, la forma d'emblée. En esta forma aparece la etapa tumoral sin antes haber pasado por manchas o placas. Fueron Hallopeau y Besnier, en el año de 1892 quienes describieron la forma eritrodérmica de la M.F., apartándose de las placas discretas. (6)

Albert Sézary en 1949 (6) describió un síndrome caracterizado por eritrodermia, linfadenopatía, esplenomegalia y células monocíticas anormales en la sangre periférica. Estas células anormales también fueron observadas en los ganglios linfáticos y en la piel. (6) Sézary las describió como células monstruosas. (22) Histopatológicamente se parecen a las células de la M.F. clásica. (6) Sézary le dio el nombre de "Paramycosis Hemotrope", pero posteriormente tomó el nombre de Síndrome de Sézary. (3) Este síndrome puede desarrollarse en pacientes que previamente habían manifestado M.F. clásica. Se han encontrado células idénticas a las de Sézary en un gran porcentaje de enfermos con M.F. clásica. Ambas entidades clínicas aparentemente son consecuencia de la misma anomalía del linfocito T. Algunos autores opinan que el Síndrome de Sézary es diferente que la M.F., pero es difícil efectuar esta separación. (6) Conforme los años el Síndrome de Sézary ha tomado diferente nomenclatura, la cual se resume así:

- 1937: Eritrodermia con leucemia monocítica.
- 1938: Eritrodermia con presencia de células monstruosas en la piel y circulando en la sangre.
- 1939: Reticulosis cutánea hiperplástica benigna.
- 1942: Reticulosis eritrodérmica con reticulemia.
- 1949: Reticulosis leucémica maligna de histiomonocitos monstruosos.

1973: Eritrodermia con linfocitos atípicos. (22)

EPIDEMIOLOGIA

La M. F. es una enfermedad poco común, pero de ninguna manera rara. Ataca a negros y caucásicos por igual. (6) Cordero indica una predominancia por los caucásicos, pero en estudios más extensos se ha demostrado que no es éste el caso. (4)

La M. F. se diagnostica más frecuentemente en la 5a. década de la vida aunque la edad promedio de inicio de la sintomatología es en la 4a. década. Sin embargo, se han reportado casos en los que el inicio es en la 2a. década. La M. F. es más frecuente en hombres que en mujeres en razón de 2 a 1. Se desconoce porqué. No se ha comprobado relación entre M. F. y herencia u ocupación.

ETIOPATOGENIA

Está establecido que la M. F. es un desorden de los linfocitos timo dependientes, pero se desconoce qué factores son responsables de hacerlos cambiar. No se ha aislado agente infeccioso.

No es raro encontrar pacientes que asocian el inicio de la sintomatología con una erupción medicamentosa, dermatitis alérgica de contacto crónica u otras erupciones eccematosas. Pero también se ha encontrado que la superposición de dermatitis alérgica de contacto en las placas infiltradas frecuentemente ocasiona regresión de las mismas. La resistencia del huésped parece ser de bastante importancia. Existen ocasiones en que hay involución espontánea total de las placas ya establecidas. En la etapa de placas es corriente ver aclaramiento central. La progresión clínica de la enfermedad de la etapa de placas a la tumoral se acompaña de un alza en el número de células atípicas vistas histopatológicamente. De este dato surge la duda de que si las manifestaciones iniciales de la M. F. son una reacción del huésped a un agente desconocido o a un número pequeño de células

anormales. Entonces el crecimiento de los tumores, que están constituídos básicamente de células anormales, pudiera deberse a disminución de la resistencia del huésped, o a un aumento del potencial neoplásico de las células. Las placas y la eritrodermia frecuentemente se acompañan de prurito, cosa que no sucede con los tumores. Esto pudiera indicar el grado de reacción inmunológica del paciente. (6) Winkelmann et al. reportan que pacientes con Síndrome de Sézary tienen su sistema inmunológico intacto. (33)

Con el uso del microscopio electrónico, las características superficiales de la célula y el comportamiento de la misma, se confirma que el linfocito T es la célula neoplásica de la M. F. en la forma clásica y en la forma leucémica-eritrodérmica (Síndrome de Sézary). En algunos pacientes con Síndrome de Sézary se ha encontrado que estas células neoplásicas tienen una función de "ayudante", (T-cell helper). Las células "helper" facilitan la diferenciación de las células B a células plasmáticas. (6) El significado funcional de esto es que las células T "helper" cooperan con las células B en la producción de anticuerpos frente a antígenos complejos. Existe la posibilidad de que los linfomas cutáneos de células T sean derivados de las células "helper" y que estas proliferaciones linfoides anormales retengan sus propiedades inmunológicas incluso en estado maligno. De esta manera se puede explicar el nivel normal o elevado de inmunoglobulinas en el suero, incluso en ausencia de células B normales, substituídas por linfocitos T patológicos, en contraste con los niveles marcadamente disminuidos en pacientes con linfoma o leucemia de células B avanzada. De esto se deduce que las células T "helper" inducen a las pocas células B existentes a sobreproducir inmunoglobulinas. (15) La actividad "helper" se ha encontrado en las células neoplásicas T del Síndrome de Sézary al co-cultivarlas con linfocitos de un paciente con disfunción tímica severa y con deficiencia de anticuerpos tumorales.

El cuadro histopatológico cambia en el mismo paciente conforme evoluciona la enfermedad y puede ser difícil de diferenciar, pero el tipo de célula es siempre T. Algunas lesiones cutáneas benignas muestran infiltrados de células T, pero su número es mucho menor. Esto se explica al observar que células morfológicamente similares pueden producirse de linfocitos

normales tras exposición a mitógenos celulares potentes. (6) Los agentes mitógenos son sustancias como la fitohemaglutinina (extracto de *Phaseolus vulgaris*), el pockweed y la concanavalina, que son capaces de inducir la transformación del linfocito en células blásticas. (5)

Hay evidencia substancial que indica que la M. F. y el Síndrome de Sézary son malignidades íntimamente relacionadas y forman parte del espectro de linfomas cutáneos. Las células de estas entidades tienen: aspectos en la membrana de los linfocitos T, una distribución clásica en los tejidos (infiltrados cutáneos, localización en regiones de células T del tejido linfoideo, y no afección de médula ósea) y una morfología particular. Por eso Lutzner y Edelson sugieren que estas enfermedades sean agrupadas bajo linfomas cutáneos de células T. (11) Se han utilizado técnicas de marcadores inmunológicos para identificar los diferentes tipos de linfocitos e histiocitos y así clasificar los linfomas según la célula de origen, ya sean éstos derivados de la médula ósea (células B), timo dependientes (células T), o células histiocíticas-monocíticas. Se sabe que estas células y sus análogos neoplásicos están anatómicamente distribuidos dentro del ganglio linfático y otros órganos linfoides. En el ganglio, las células B están localizadas en la corteza (folículo germinal) y en las cuerdas medulares, donde pueden sufrir diferenciación plasmacitoidea; las células T se localizan en la paracorteza y los histiocitos en los sinusoides.

El análisis cariotípico de las células del Síndrome de Sézary ha mostrado heteroploidía, (6) (poseer un número de cromosomas que no sea el número diploide normal) (20) y cromosomas marcadores múltiples. Fue común encontrar en los cromosomas la falta de formación de modalidad y clonos. Parecen ser signos de un proceso fulminante y llevar a una fase terminal el encontrar abundantes divisiones espontáneas de células heteroploideas en cultivos de sangre periférica no estimulados, un alto porcentaje de células heteroploideas en cultivos estimulados y finalmente la formación de clonos.

Se ha encontrado que algunos pacientes con Síndrome de Sézary tienen una respuesta linfocitaria disminuída a mitógenos

celulares de células T, agentes microbianos, y a células alogénicas, (6) (células transplantadas entre individuos de una misma especie) (20) a factores blastogénicos y a la actividad mitogénica de sueros anti-células T, en ausencia del complemento. Las células de estos pacientes también carecen de la habilidad de destruir células blanco (target cells) cubiertas de anticuerpos y no producen factor inhibidor de migración de macrófagos en respuesta a estímulos variados, pero el plasma de estos pacientes sí tiene actividad inhibitoria migratoria que se le ha atribuido a las células anormales. Por lo tanto, las células de Sézary parecen ser células T cuyas anomalías son debidas a factores de su naturaleza neoplásica. La anergia que presentan los pacientes con Síndrome de Sézary puede estar relacionada con el número reducido de células T normales o con la presencia de un factor inhibidor de la migración de macrófagos, o ambos. (6)

A veces algunos pacientes son referidos con un diagnóstico de leucemia linfocítica crónica con eritrodermia y no tener el Síndrome de Sézary clásico. Estos pacientes probablemente representan el 20/o de pacientes reportados en la literatura con leucemia linfocítica con eritrodermia. En estos pacientes las células son predominantemente células T, en contraste con los pacientes con leucemia linfocítica crónica que en su mayor parte son de tipo B. (11)

La leucoferesis ha sido efectiva en algunos pacientes con Síndrome de Sézary con recuentos muy elevados de leucocitos en sangre, probablemente porque las células T anormales recirculan rápidamente entre los tejidos y compartimientos sanguíneos. Además, estas células se dividen lentamente. (6)

El origen de la célula de Sézary o de la M. F. se desconoce. Inicialmente se pensaba que era en la piel. Mas recientemente Miller y sus colaboradores han efectuado estudios para averiguar el sitio de origen de este célula. Ellos tomaron a un paciente con Síndrome de Sézary y por medio de leucoferesis, (12) (proceso análogo a la plasmaferesis, en el cual se remueven los leucocitos de un paciente y el resto de elementos sanguíneos se re-transfunden al paciente) (20) tomaron las células de Sézary y las marcaron Indio 111. Luego transfundieron al paciente con sus propios leucocitos

marcados con Indio 111 y le efectuaron centellogramas buscando área de reactividad. Miller et al. encontraron que en 28 a 48 horas, los leucocitos se habían localizado en la piel, y al cabo de 120 horas los leucocitos radioactivos desaparecían. Por medio de este experimento se dieron cuenta que las células de Sézary marcadas aparentemente se acumulaban en forma gradual en la piel. Además, encontraron que cada episodio de eritrodermia era precedido por una elevación de las células de Sézary y acompañado por una disminución de las mismas en la sangre periférica. El centellograma mostró que las células marcadas se depositaban en la piel durante los períodos intensos de eritrodermia. Ellos observaron que la eritrodermia terminaba con una fase exfoliativa, lo que les sugirió que las células T eran descamadas después de migrar a la piel. De esta manera Miller et al. proponen que el origen de la célula de Sézary no es la piel, ya que observaron que estas células migraban de la sangre a la piel. También postulan que el origen extracutáneo más probable de la célula de Sézary sean los ganglios linfáticos. No se cree que sean el bazo o la médula ósea porque en aspirados o biopsias, las células de Sézary aparecen solo ocasionalmente. (12) Los cambios cíclicos espontáneos son un fenómeno conocido del Síndrome de Sézary en el cual el infiltrado cutáneo y el conteo de linfocitos T en la sangre periférica varían inversamente. Este ciclo dura aproximadamente 30 días. (9) Miller et al. también observaron que el conteo de células de Sézary aumentó cuando las lesiones dérmicas mejoraban clínicamente después de tratamiento con "electron beam", por lo que deducen que el origen de la célula de Sézary es extracutáneo. (13)

Safai y colaboradores han demostrado altos niveles de Facteur Thymique Serique (FTS) (Factor tímico sérico) y una actividad parecida a la timopoyetina en el suero de pacientes con M. F. aún en pacientes ancianos. El FTS es el péptido más pequeño, biológicamente activo, derivado del timo. Este se ha aislado, caracterizado y se ha demostrado que refleja la función del timo. El FTS desaparece del suero al efectuar timectomía y reaparece al efectuar injertos de timo. El FTS induce la diferenciación de los precursores de las células T. Safai et al. encontraron que en cultivos que contuvieron únicamente células epidérmicas incluyendo queratinocitos y células de Langerhans de pacientes con M. F. existe una actividad parecida al FTS. (18)

Las células de Langerhans son células que normalmente solo se encuentran en la epidermis y tienen muchas propiedades en común con los macrófagos, como es su origen en la médula ósea, poseer receptores para la fracción C3 del complemento y la fracción Fc de la IgG y expresa antígeno Ia en la membrana plasmática. (2)

Safai también reporta que no se encontró actividad FTS en cultivos de tejidos que contenían células malignas, pero sin células epidérmicas extraídas de tumores de M. F. Ahora bien, células epidérmicas obtenidas de piel normal no produjeron FTS. Esto indica que las células epidérmicas de pacientes con M. F. pueden producir una actividad diferenciadora de células T en cultivos. Esta observación muestra la posibilidad de secreción de un péptido similar a la hormona tímica, que puede ser la base de la interacción entre las células tumorales de origen mesenquimatoso y las células epidérmicas de la M. F. Se ha descubierto que el timo contiene epitelio escamoso queratinizado muy similar al que se encuentra en el epitelio cutáneo. (18) Hsu argumenta que el origen de la célula de Sézary es la piel por los hallazgos de Safai et al. (FTS, etc.) y porque el infiltrado cutáneo disminuye con la leucoferesis. (9)

MANIFESTACIONES CLINICAS

La M. F. frecuentemente se diagnostica en pacientes que han tenido lesiones cutáneas crónicas que semejan eccema, psoriasis, neurodermatitis, parapsoriasis en placas o poiquiloderma. (Esta no es una enfermedad sino un síndrome observado en muchas dermatosis. El síndrome consiste en hiper e hipopigmentación moteada, telangectasia y atrofia progresiva de la piel). Las lesiones pueden curar espontáneamente mientras tanto aparecen otras nuevas simultáneamente en otra parte del cuerpo. Algunas lesiones pueden desaparecer después de exposición a pequeñas dosis de Rayos X, luz ultravioleta o luz solar. Al inicio de la enfermedad las lesiones aparecen y desaparecen por períodos de varios meses o años, pero invariablemente todos los casos progresan. Las lesiones iniciales se infiltran más, apareciendo las placas elevadas e induradas seguidas de nódulos o tumores. No necesariamente se sigue este orden. Todas estas lesiones, en un

dado caso, pueden aparecer simultáneamente. En la mayoría de los casos hay prurito generalizado intenso. (6) Este prurito no tiene relación con las lesiones cutáneas. (4) Por otro lado, el paciente se siente bien hasta que la M. F. ha progresado a su estado terminal. En las etapas tempranas de la enfermedad, las lesiones cutáneas guardan cierta semejanza con cuadros como psoriasis, eccema, neurodermatitis, parapsoriasis en placas o poiquilodermia. Si se observa que hay una respuesta no favorable a tratamientos convencionales, o histológicamente un infiltrado dérmico atípico, hay que sospechar la M. F. La lesión más importante que precede a la M. F. diagnosticable es una placa grande, parecida a la parapsoriasis. Aparentemente hay más riesgo de que se conviertan en M. F. aquellas placas grandes de parapsoriasis que además muestran áreas de poiquiloderma. (6)

El cuadro clásico se divide en 3 períodos: el período eritematoso o pre-micótico, el período de placas infiltradas y finalmente el período tumoral. Estos 3 períodos mencionados pueden estar presentes al mismo tiempo, o puede no existir la etapa eritematosa o de placas y sólo el período tumoral (forma d'emblée).

1. Período eritematoso

En el período eritematoso existen placas o máculas escamosas y eritematosas con bordes bien definidos, que se pueden confundir con eccema atópico, parapsoriasis o psoriasis. (19) Estas placas o máculas tienen predilección por el tronco y los miembros superiores. (4) En algunos casos, la erupción se torna difusa como una dermatitis exfoliativa. El prurito en esta etapa suele ser intenso. (19) La alopecia mucinosa en adultos es un cuadro que frecuentemente se asocia o precede a la M. F. Este no es el caso en niños, donde no guarda relación con linfoma.

2. Período de placas

Con el tiempo las placas eritematosas se tornan más prominentes, se van indurando y elevando. No es raro observar aclaramiento central en algunas lesiones, ocasionando patrones

anulares o arcuatos. Pueden haber lesiones individuales que desaparecen, dejando áreas hipo o hiperpigmentadas sin cicatrización. Al aumentar el infiltrado celular las placas se toman más elevadas y firmes. La epidermis en este estado puede quedarse escamosa, eccematosa, o tornarse tensa, lisa, y romperse con facilidad. En ocasiones puede haber alopecia circunscrita, pero si la placa recede, el pelo vuelve a salir. (6) El diagnóstico diferencial se debe hacer con la sífilis terciaria, eritema multiforme perstans, micosis, psoriasis, y otros linfomas. (19)

3. Período tumoral

Las placas al infiltrarse aún más se convierten en tumores. Usualmente los tumores aparecen en placas ya establecidas pero pueden nacer de piel aparentemente sana. Pueden haber pocos o cientos de tumores, algunos de ellos llegando hasta 8-10 cm. de tamaño. Por lo general, son indoloros, pero sí son sensibles a la menor presión. Es más frecuente observar cicatrización en los tumores que en las placas, aunque hay tumores que desaparecen dejando poca o ninguna cicatriz. (6) La localización más frecuente de los tumores es en las caras laterales del torax, en miembros superiores e inferiores y menos frecuentemente la cara, cuero cabelludo y mucosas. Se ha visto que hay más placas infiltradas en los miembros inferiores. Los tumores cuando se ven en este área tienden a ser aislados y escasos. (4) No es raro encontrar úlceras e infección bacteriana secundaria, particularmente en pacientes inmunosuprimidos por el tratamiento, sobre los tumores. El diagnóstico diferencial se debe hacer con cualquiera de los granulomas. (9)

El Síndrome de Sézary frecuentemente presenta las siguientes manifestaciones clínicas en orden de frecuencia: eritrodermia, edema, prurito, adenopatía, hepatomegalia, alopecia, onicodistrofia, queratodermia, hiperpigmentación y excoriación. (21)

Como única manifestación cutánea puede existir eritrodermia generalizada con piel engrosada y firme, o bien este cuadro puede estar superpuesto a placas y tumores. La exfoliación

varía de paciente en paciente, en algunos casos es escaso y en otros severa. En ocasiones la eritrodermia es la manifestación inicial, luego vienen las placas y tumores. (6) En caso de presentarse una placa en la cara, el infiltrado deforma el rostro, dando como resultado una facies leonina muy similar a la de la lepra. (4)

Fuera de la piel, en las etapas tempranas de la enfermedad, por lo regular no hay otros hallazgos clínicos. Al avanzar la enfermedad aparece linfadenopatía generalizada y simétrica. Los ganglios son firmes y no dolorosos. (6) Un compromiso ganglionar predispone a una diseminación hematogena. (9) En muchos casos, los ganglios histopatológicamente son reportados como linfadenopatía dermatopática. (6)

La linfadenopatía dermatopática es una linfadenitis crónica inespecífica en los ganglios que drenan áreas donde existe enfermedad dermatológica crónica como eccema, dermatitis seborrética, neurodermatitis, psoriasis y dermatitis exfoliativa. Generalmente los ganglios están aumentados de tamaño.

Histopatológicamente presentan: "1. hiperplasia del histiocito o célula del retículo en los nodos germinativos. 2. hiperplasia de las células reticuloendoteliales sinusoidales. 3. acumulación de melanina y menos notablemente de hemosiderina dentro de los fagocitos del ganglio. 4. aparición de gránulos lípidos finos en los fagocitos".

Frecuentemente al proliferar el retículo-endotelio, se producen capas grandes de células. De aquí que este hallazgo también se le ha llamado reticuloendoteliosis lipomelanótica. Parece ser que esta lesión se origina del drenaje de lesiones cutáneas inflamatorias, crónicas y superficiales. Al desintegrarse las células epiteliales, éstas liberan la melanina y los restos grasos, que posteriormente son captados por el ganglio. Este cuadro carece de mucha importancia excepto de que no debe confundirse con procesos linfomatosos. (14)

La esplenomegalia es rara, pero más rara aún es la hepatomegalia, excepto cuando se trata del Síndrome de Sézary. El ataque a la mucosa oral y genital no es común. Pueden existir lesiones en la laringe o en el tracto G. I. manifestadas básicamente

por úlceras. Incluso en algunos casos puede haber hemorragia. La fiebre es un hallazgo frecuente en el período tumoral. El paciente con M. F. avanzada tiene predisposición a infecciones por bacterias, virus, hongos y levaduras. (6) La causa de muerte más común es la sepsis por gram negativos como la *P. aeruginosa*, incluso sin tener leucopenia, o compromiso interno; también son bastante frecuentes las neumonías por *Staph. aureus*. (10)

LABORATORIOS

Entre los hallazgos de laboratorios encontramos en una hematología simple que los leucocitos y los eritrocitos son normales. Un buen número de pacientes presenta eosinofilia moderada de 6-12o/o hasta 50o/o. Otro buen número de pacientes tiene circulando linfocitos T anormales indiferenciables de la célula de Sézary. Pacientes con Síndrome de Sézary frecuentemente tienen recuentos leucocitarios hasta de $20,000 \times \text{mm}^3$, siendo éstos en su mayoría células T atípicas. Este puede ser el único hallazgo hematológico de M. F. Por lo regular, la médula ósea y el hígado no se encuentran invadidos, hasta en etapas avanzadas. Entre los hallazgos de química sanguínea, los electrolitos, nitrógeno de urea y las pruebas hepáticas son normales. Únicamente el ácido úrico puede encontrarse elevado, lo cual responde bien a un tratamiento del linfoma o con alopurinol. (6) Puede existir confusión en el diagnóstico hematológico porque semeja a la leucemia linfocítica crónica. (8) Una radiografía de torax tomada en un estado avanzado puede mostrar un infiltrado pulmonar tipo nodular o intersticial difuso. El electrocardiograma es normal.

DIAGNOSTICO

Al efectuar el diagnóstico de M. F. hay que tomar en cuenta dos consideraciones importantes: su diferenciación de dermatosis benignas y su diferenciación de otros linfomas. Se deben efectuar biopsias seriadas y de múltiples sitios en aquellos pacientes que se cree que tienen eccema, neurodermatitis, psoriasis y parapsoriasis en placas que no responden de una manera esperada al tratamiento o existen lesiones más induradas de lo usual. Al

haber linfadenopatía se debe efectuar biopsia de los ganglios. Si hay placas infiltradas típicas y el diagnóstico fuertemente sugiere M. F., hay que confirmarlo mediante biopsia. El diagnóstico histopatológico puede ser difícil si hay poco compromiso cutáneo y el infiltrado es monomórfico. Este problema se ve más con los tumores que con las placas. En este caso, la diferenciación con los linfomas no es posible, a no ser que se utilice el microscopio electrónico para identificar los linfocitos T anormales típicos de la M. F. Es conveniente efectuar varias biopsias durante el curso de la enfermedad.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Ocasionalmente los linfomas histiocíticos, linfoblásticos, linfocíticos y raramente el Hodgkin se presentan únicamente con lesiones cutáneas. La histiocitosis maligna puede presentarse inicialmente con lesiones en la piel únicamente. La leucemia cutis ocurre especialmente en pacientes con leucemia linfocítica del tipo de célula T o en pacientes con leucemia mielógena mielomonocítica. El diagnóstico se efectúa por el cuadro histopatológico. Usualmente el infiltrado de estos cuadros es monomórfico, que deja indemne la dermis superior y es concomitante con un infiltrado leucémico en la médula ósea y sangre periférica.

La papulosis linfomatoide es la mayoría de las veces benigna clínicamente, pero se comporta como malignidad linfoproliferativa de células T, histopatológicamente. No se confunde con la M. F. por el cuadro clínico.

La mayor dificultad diagnóstica se presenta en los pacientes que tienen eritrodermia generalizada. Entidades como la dermatitis atópica, erupciones medicamentosas, psoriasis y las presuntivas reacciones alérgicas asociadas a linfomas como Hodgkin, producen un cuadro similar a la M.F. en la piel. En estos casos la biopsia no muestra la existencia de un número elevado de células T atípicas. No es raro tener que efectuar varias biopsias cutáneas y de ganglios para llegar al diagnóstico. Si se sospecha Síndrome de Sézary es necesario efectuar múltiples frotis periféricos.

En algunos pacientes parece haber un período de eritrodermia benigna o reversible previo al apareamiento de Síndrome de Sézary. Esto es un problema similar al encontrado en las placas prediagnósticas que preceden la M. F. clásica.

La leucemia linfocítica con eritrodermia aparenta ser una leucemia de células T pero se diferencia del Síndrome de Sézary por su morfología celular. (6)

La M. F. entra en el diagnóstico diferencial de las úlceras de los miembros inferiores junto con el de Ca baso-celular, Ca. escamoso, sarcoma hemorrágico de Kaposi y linfosarcomas. (17)

PATOLOGIA

En el diagnóstico inicial de M. F. pueden ser necesarias varias biopsias de uno o varios sitios previo a encontrar las lesiones características. El hallazgo de microabscesos de Pautrier (focos de colección intraepidérmica de células T anormales, pueden existir acúmulos de linfocitos simulando los microabscesos en la enfermedad eczematososa benigna), en la epidermis sumado a un infiltrado dérmico de células de múltiples tipos y células T atípicas son diagnósticos. No se puede excluir el diagnóstico de M. F. en ausencia de los microabscesos, ya que hay lesiones de M. F. clásicas que no muestran microabscesos. Al principio los microabscesos son escasos y característicamente se localizan en las partes basales de la epidermis. Posteriormente su número aumenta y se extiende hasta niveles superiores de la epidermis, pero hay casos en que la epidermis está indemne.

Al inicio de la enfermedad, cuando las lesiones son clínicamente visibles, pero no palpables, el cuadro histológico es uno de dermatitis no específica, que consiste en acúmulos perivasculares de linfocitos o alopecia mucinosa. (6) (Condición relativamente desusual, de origen desconocido que se desarrolla en áreas como eritema, edema, alopecia de la barba o cuero cabelludo. El cuadro histológico es característico). (20)

Se debe sospechar que está ocurriendo un linfoma al

encontrar algunas células anormales con núcleos agrandados o con una apariencia cerebriforme. Estas células se hacen más aparentes si al progresar la enfermedad, el infiltrado se hace más denso. Al inicio ocupa la parte superior de la dermis y posteriormente todo el espesor de la misma.

Al encontrar un número creciente de células anormales en las placas cutáneas, el componente celular de los tumores puede ser bastante variado. Los cambios y diferencias en las lesiones se pueden detectar por medio de biopsias seriadas o simultáneas en diferentes lesiones. Esta morfología celular diferente también se observa en los ganglios linfáticos y lesiones viscerales.

Al microscopio de luz, las células T anormales tienen apariencia intermedia entre linfoide e histiocítica, con núcleos marcadamente involucionados. (6) Las células de la M. F. tienen su cromatina distribuida irregularmente, donde se observan zonas más claras y otras de mayor concentración. Es bastante evidente una anisocitosis. Las células más grandes tienen una cromatina de granulación fina y toman un aspecto histiocitoide, pero se diferencian de los histiocitos por la forma de su núcleo: indentado y convolucionado y por la prominencia o multiplicidad de los núcleos. Otras células tienen un núcleo hiper cromático, plegado, con muescas y nucleolos múltiples y prominentes y un citoplasma claro, adoptando la imagen de la célula clásica de la M. F. Las irregularidades de los contornos del núcleo, la distribución irregular de la cromatina, la anisocitosis y la anisocromasia se hacen más prominentes. En ocasiones son más abundantes las células de cromatina clara. (15)

Con el microscopio electrónico, el núcleo de estas células se ve marcadamente convolucionado, con apariencia cerebriforme. (6) Este tipo de célula atípica de la piel es el mismo tipo de célula encontrado en los nódulos linfáticos, infiltrados viscerales y circulando en la sangre. (8) Estas células T tienen dos variedades: la variedad típica de célula grande que mide de 15-20 μ m. y la variedad de célula pequeña que mide 8 μ m. de diámetro. (6) La proporción entre las células de ambos tamaños es variable, pero hay un predominio de células de mayor tamaño cuando la infiltración cutánea se hace mayor y en los tumores. (15) La célula

de Sézary se observa como una célula mononuclear con núcleos indentados de forma irregular, igual que la descrita previamente. (12) No necesariamente se encuentran números elevados de células T ni números bajos de células B en todos los casos de M. F. o Síndrome de Sézary. Hay casos en que los "null cells" (linfocito inmunológicamente inactivo) están elevados, parecido a lo que ocurre en la etapa inicial del Hodgkin. (15)

Se ha encontrado en los linfocitos T malignos de la M. F., Síndrome de Sézary y la leucemia linfocítica aguda, que comúnmente tienen glucógeno y microtúbulos en su citoplasma. Esto no se ve en los linfocitos B o en los linfomas derivados de ellos. La célula característica de la M. F. o Síndrome de Sézary mide de 20-70 μ m. de diámetro y un núcleo convolucionado que al cortarlo aparece en una forma serpinginosa. A pesar de que el infiltrado de la M. F. es pleomórfico y de que la célula típica de aspecto convolucionado no se restringe a la M. F. o Síndrome de Sézary, identificar esta célula es muy útil en el diagnóstico de M. F., o Síndrome de Sézary, especialmente en órganos que no sean la piel. Se encuentran en capas o aglomeraciones. Este dato es muy útil para diferenciar la linfadenopatía dermatopática benigna de una invasión de M. F. a ganglios linfáticos. (6)

Thomas y Rappaport proponen que para diagnosticar M. F. histopatológicamente deben existir las siguientes características:

1. Encontrar microabscesos de Pautrier en la epidermis que contengan células iguales a las del infiltrado dérmico.
2. Un infiltrado de células mononucleares atípicas dispuestas en banda y más raramente en placas que demuestran una epidermotropía marcada que afecta el cuerpo papilar y penetra en la capa de la epidermis (exocitosis).
3. Presencia de las células de la M. F. las cuales son más voluminosas que el resto del infiltrado y tienen un núcleo hipercromático.

Al encontrar en un infiltrado linfomatoso dos de estos aspectos se da el diagnóstico de M. F. (16)

Robbins da una diferente manera de diagnosticar la M. F. histopatológicamente. El refiere que la preparación es patognomónica cuando hay:

1. Hiperqueratosis o paraqueratosis más o menos intensa.
2. Acantosis moderada con papilomatosis.
3. Focos de edema o microabscesos en la epidermis que incluye células mononucleares.
4. Edema moderado de la porción superior de la dermis.
5. Infiltrado inflamatorio compacto en la porción superior de la dermis y también en la porción media, que se extiende aunque con menor intensidad a la epidermis.
6. Infiltrado polimorfo que incluye células gigantes, imágenes mitóticas del retículo, picnosis "(condensación y reducción del tamaño del núcleo)" y "cariorexix" (14) (fragmentación del núcleo). (20)

Gall y Mallory en 1942 dieron una clasificación de los linfomas que aún se utiliza:

Grupo monomorfo:

1. Linfomas de células troncales (stem cells)
2. Linfomas de células reticulares
3. Linfomas linfoblásticos
4. Linfomas linfocíticos
5. Linfoma folicular

Grupo pleomórfico:

1. Enfermedad de Hodgkin

2. Micosis fungoide (7)

En algunas ocasiones el cuadro histopatológico se convierte paulatinamente en otra forma de linfoma. (19)

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser seleccionado de acuerdo a cada paciente según la etapa de la enfermedad que esté presente. Es imperativo tener conocimiento del tipo y extensión del compromiso cutáneo, de la presencia o ausencia de compromiso linfático, visceral o componente leucémico. (6)

La M. F. se puede clasificar clínicamente para escoger el tratamiento más adecuado de la siguiente manera:

- Estadio 0: Lesiones premalignas o ausencia de lesiones discernibles.
- Estadio 1: Placa eritematosa o eritema generalizado
- Estadio 2: Placa indurada o eritrodermia exfoliativa.
- Estadio 3: Tumor o formación de nódulos.
- Estadio 4: Cualquier cuadro previo con compromiso linfático comprobado histológicamente.
- Estadio 5: Cualquier lesión cutánea con compromiso visceral.

Estas 5 etapas se pueden subdividir en dos: con fase leucémica o sin fase leucémica. (11)

Todavía no se ha establecido si se debería efectuar una laparatomía para clasificar el estadio de la enfermedad así como se efectúa para la enfermedad de Hodgkin, (6) aunque Winkelmann y Perry reportan laparatomías normales en el Síndrome de Sézary. (23) Para determinar la etapa de la enfermedad se puede recurrir a

técnicas un tanto menos invasivas como es la biopsia de ganglios palpables y centellograma de hígado y bazo sin mayor riesgo. Para detectar la presencia de ganglios retroperitoneales invadidos se pueden hacer estudios como pielograma I.V., linfangiografía o venocavografía inferior.

En caso de no haber compromiso interno, la terapia puede ser dirigida exclusivamente a la enfermedad cutánea. Si hay sospecha de compromiso interno, o éste es aparente, el tratamiento local se debe suplementar con una terapia que esté dirigida hacia la enfermedad interna. No se ha establecido si un tratamiento local o sistémico agresivo, cuando la enfermedad está circunscrita a la piel, resulte en curas o disminuya la probabilidad de compromiso interno. Por otro lado, sí está comprobado de que se pueden lograr remisiones completas hasta por diez años, utilizando mostaza nitrogenada, electron beam (rayos de electrones) y metotrexate a bajas dosis.

Se han utilizado varios tratamientos para la M. F. Algunos de los efectivos tópicamente son: Pintar toda la superficie cutánea con una solución de mostaza nitrogenada (mechlorethamine), esteroides, radiación con luz ultravioleta, (6) fotoquimioterapia con psoralenos y luz U.V. de onda larga, (1) rayos grenz, electron beam o rayos X, dinitroclorobenceno y aminoetilisotiuonio. (10)

Las placas frecuentemente desaparecen por completo al aplicar mostaza nitrogenada tópica. Una solución fresca de mostaza nitrogenada se prepara con 10 mg. de mechlorethamine en polvo disueltos en 40-60 cc. de agua. Dicha solución se pincela en toda la superficie cutánea, pero en menor cantidad en las áreas intertriginosas. La aplicación de esta solución es diaria, pudiéndose reducir con una respuesta excelente o aumentar a BID o TID si es necesario y no existe irritación. La respuesta al uso de mostaza nitrogenada varía inversamente con la magnitud de la enfermedad al momento de iniciar el tratamiento. Generalmente los tumores y el compromiso interno no responden con este tratamiento. En 50o/o de los pacientes en que se usa el mechlorethamine, presentan una dermatitis alérgica de contacto. Ocasionalmente puede haber reacciones anafilactoides o urticaria. En varias oportunidades se ha intentado inducir una tolerancia a la mechlorethamine, con

resultados parcialmente satisfactorios. Por lo general se puede continuar usando a concentraciones muy diluidas y gradualmente se aumenta la concentración al haber tolerancia. La dermatitis alérgica de contacto puede aumentar los resultados terapéuticos. Algunos autores recomiendan utilizar mostaza nitrogenada después de la radiación con electron beam. La mechlorethamine no parece provocar cambios crónicos significativos en la piel, pero se han reportado casos que presentaron carcinoma de la piel durante o después del tratamiento. Con el uso de mostaza nitrogenada tópica, no se han observado efectos quimioterapéuticos sistémicos, con lo que la médula ósea queda indemne. Se han utilizado compuestos de nitrosurea tópicamente con buenos resultados pero éstos sí deprimen la médula ósea. (6) También se ha usado la tricloraetamina y el antimonio con efectos paliativos. (19) Los esteroides tópicos ocasionan regresión de las placas. El aclaramiento de éstas está relacionado con la dosis administrada. Los esteroides aparentemente no causan remisiones prolongadas.

En pacientes que responden efectivamente a la terapia tópica es preferible no utilizar radiación excepto luz U.V. o rayos grenz. (6) Los rayos grenz son una forma de energía radiante mucho más superficial, pero también tienen sus riesgos. (19)

Para los pacientes con M. F. en etapa inicial e infiltración mínima, la luz solar puede provocar regresión clínica completa temporalmente. En este tipo de paciente la luz U. V. — B también es efectiva. Hay reportes de remisiones utilizando fotoquimioterapia (luz U.V. —B más psoralenos) La luz U.V. —B no es efectiva en las lesiones demasiado engrosadas. Estas lesiones responden mejor con fotoquimioterapia, pero las placas muy gruesas, tumores o enfermedad sistémica no responden.

La radiación con electron beam tiene la ventaja que solo irradia la piel, sin comprometer órganos internos. Electrones de 2.5 MeV penetran a un máximo de 1.2 cm. de la superficie irradiada, con una absorción máxima a los 7mm. de tejido. Los pacientes se irradian diaria o semanalmente con dosis que van de 800 rads durante 10-15 días a 3,000 rads en 40 días. El electron beam puede dar dermatitis crónica por radiación. Es mucho más efectivo si se usa concomitantemente con mostaza nitrogenada. Spot

therapy (terapia localizada) con rayos grenz se justifica si las lesiones son pequeñas y poco infiltradas. (6)

Los rayos X hacen remitir las lesiones incipientes, pero este tratamiento no es muy conveniente porque en poco tiempo se excede la tolerancia cutánea a la radiación. (19) El uso de spot therapy con rayos X como tratamiento primario tampoco es deseable, pero cuando hay un número de lesiones demasiado engrosadas para responder solo con electron beam, pueden usarse los dos conjuntamente.

El tratamiento sistémico se recomienda cuando hay compromiso interno con linfoma o se sospecha del mismo; cuando la tolerancia de la piel impide el uso de más radiación; o cuando otros métodos terapéuticos no han sido efectivos. Frecuentemente los mejores resultados terapéuticos se obtienen al combinar un tratamiento tópico, sistémico con quimioterapia y radioterapia. La quimioterapia ocasiona remisiones temporales, pero no es tan efectiva como en el Hodgkin. Los agentes que más se han utilizado son el metotrexate en bajas y en altas dosis con "citrovorum rescue" (ácido folínico), procarbazona y la combinación de ciclofosfamida, vincristina, y prednisona con o sin procarbazona y dosis bajas de mostaza nitrogenada. (6) Entre la quimioterapia sistémica se han usado: a) agentes alquilantes como mostaza-uracilo, Thiotepa, Azatepa, Myleran, Melphalan, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, clorambucil, y BCNU (1, 3, Bis (2-chloroethyl)-1- nitrosurea) obteniendo los mejores resultados con ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, clorambucil y BCNU. b) antimetabolitos: metotrexate, azarabina, 5-fluorodesoxiuridina, 6-mercaptopurina, arabinócido de citosina, 6-tioguanina. c) Citotóxicos: actinomicina D, estreptonegrina, bleomicina y adriamicina. d) miscelaneos: vinblastina, vincristina, prednisona, procarbazona, methyl-GaG (methylglyoxal-bis-guanil) e hidrasona. De todos estos medicamentos los que mejor resultados han dado son la mostaza nitrogenada, la ciclofosfamida, la bleomicina, azarabina, metotrexate y la vinblastina. (10)

El uso sistémico de metotrexate, ciclofosfamida, alcaloides de vinca (vincristina, vinblastina, vinleurosina y vinrosidina), procarbazona, clorambucil y esteroides frecuentemente causan una

regresión dramática de las lesiones, pero no se ha comprobado que mejore la sobrevida, quizás por el efecto adverso de la quimioterapia sobre la resistencia del paciente con el linfoma. La M. F. fue la primera malignidad humana que mostró regresión de las lesiones regularmente, cuando éstas eran tratadas localmente con reacciones de hipersensibilidad. (8)

En los pacientes con Síndrome de Sézary la terapéutica tópica o sistémica es menos satisfactoria. (6) En estos pacientes se ha utilizado prednisona y dosis pequeñas de clorambucil en el orden de 2-6 mg. (23) La leucoferesis disminuye la cantidad de linfocitos atípicos circulantes. Aparentemente esto resulta en un cambio de las células de los tejidos blandos al torrente sanguíneo, resultando en una mejoría de las lesiones cutáneas, (6) pero según Miller et al. no se ha comprobado la migración de células T de la piel al torrente sanguíneo, aunque sí se comprobó la migración de células T del torrente sanguíneo a la piel. No se ha podido demostrar qué pasa con los linfocitos T anormales al llegar a la piel. (13) En el Síndrome de Sézary, si ya está invadida la médula ósea o el sistema reticuloendotelial en varios sitios, la quimioterapia únicamente se puede llevar a cabo en forma paliativa. (23)

En cualquier período de la enfermedad, es aconsejable tratar las lesiones sobreinfectadas con antibióticoterapia sistémica; la xerosis, con emolientes; y las lesiones ulceradas o eccematosas, con curaciones húmedas. (6)

Miller et al. postulan que ya que el Síndrome de Sézary es una enfermedad sistémica, la terapia tópica o la radiación con electron beam serían incapaces de erradicar toda la neoplasia. Además postulan que si el origen de la célula de Sézary se localiza en los ganglios linfáticos, entonces la terapia con irradiación linfática regional o total sería beneficiosa. (12)

EVOLUCION Y PRONOSTICO

Si sólo hay un pequeño infiltrado en las lesiones, el curso de la enfermedad no se puede predecir y puede tomarse muy crónico. Pueden haber remisiones espontáneas y recaídas con poco

cambio durante los años, o bien, la enfermedad puede avanzar directamente a la etapa de placas infiltradas o tumores. A pesar de que hay un período prolongado en el cual predominan las lesiones ~~prediagnósticas~~ al confirmar la M. F. ~~histopatológicamente~~, el promedio de sobrevida del paciente es de cinco años. Los pacientes menores de 50 años tienen mejor pronóstico que aquellos pacientes que tengan arriba de 60 años. Si se encuentran tumores de la piel, linfadenopatía y ulceración, el promedio de sobrevida es de 30 meses. (6) Al llegar la enfermedad a la etapa tumoral, es inminente un desenlace mortal. (19)

RESULTADOS Y ANALISIS

En el período entre 1970-1980, se presentaron 9 casos de M. F., dos en el INCAN (IN) y 7 en el Hospital General San Juan de Dios (HG).

DISTRIBUCION ETARIA DE LOS CASOS DE M.F. PRESENTADOS EN EL HG E IN

Edad	No. de pacientes	Porcentaje
0 - 30 años	0	0
20 - 30 años	1	11.1
30 - 40 años	2	22.2
40 - 50 años	2	22.2
50 - 60 años	2	22.2
70 - 80 años	2	22.2
TOTAL:	9	100

La edad promedio de los pacientes fue de 53 años, siendo el paciente más joven de 22 años y el más anciano de 79 años. Hubo 2 casos comprendidos en la 3a. década, lo que nos da un 33.30/o de pacientes abajo de los 40 años. Hubo 2 casos en la 5a. década, 2 en la 6a. y 2 en la séptima. En contraste con lo reportado en la literatura, no se observa mayor incidencia a cierta edad, pero sí definitivamente en la edad adulta.

GRUPO ETNICO DE LOS CASOS DE M. F. PRESENTADOS EN EL HG E IN

Grupo étnico	No. de pacientes	Porcentaje
Ladino	8	88.8
Indígena	1	11.1
	9	100

88.80/o de los pacientes son ladinos y el 11.10/o indígena. Esto no necesariamente es significativo ya que una gran parte de la población indígena no tiene acceso a servicios de salud y si lo tiene, la calidad de éste no permite que se efectúe el diagnóstico de M. F.

SEXO DE LOS CASOS DE M. F. PRESENTADOS EN EL HG E IN

Sexo	No. de pacientes	Porcentaje
Masculino	7	77.7
Femenino	2	22.2
	9	100

77.70/o de los pacientes son de sexo masculino y solo el 22.20/o de los casos son de sexo femenino. Esto nos muestra claramente que el sexo masculino está mas afectado. En este estudio la relación es de 3.5:1 hombres a mujeres, cifra más alta de lo que reporta la literatura.

OCUPACION DE LOS PACIENTES CON M. F. PRESENTADOS EN EL HG E IN

Ocupación	No. de pacientes	Porcentaje
Agricultor	4	44.4
Jornalero	2	22.2
Albañil	1	11.1
Comadrona	1	11.1
Oficios Domésticos	1	11.1
	9	100

Entre los casos presentados, 4 eran agricultores, 2 jornaleros, 1 albañil, 1 comadrona y 1 oficios domésticos. Esto nos muestra que la M. F. afecta en este caso a un sector económicamente activo en la sociedad.

LUGAR DE ORIGEN DE LOS PACIENTES CON M.F. EN EL HG E IN

Lugar de Origen	No. de pacientes	Porcentaje
Baja Verapaz	2	22.2
San Marcos	1	11.1
Guatemala	1	11.1
Santa Rosa	1	11.1
Suchitepéquez	1	11.1
Retalhuleu	1	11.1
Chiquimula	1	11.1
	0	100

El único departamento que presentó 2 casos fue Baja Verapaz, los demás casos fueron en otros departamentos.

SIGNOS Y SINTOMAS MAS FRECUENTES O IMPORTANTES PRESENTADOS EN LOS CASOS DE M. F. EN EL HG E IN

Signos y Síntomas	No. de pacientes	Porcentaje
Eritema	8	88.8
Máculas	8	88.8
Engrosamiento de la piel	7	77.7
Nódulos o masas	6	66.6
Exfoliación o descamación	6	66.6
Prurito intenso	6	66.6
Edema	5	55.5
Placas	4	44.4
Ulceración	2	22.2
Alopecia	2	22.2
Adenopatía	2	22.2
Visceromegalia	1	11.1
Otro cuadro dermatológico asociado	1	11.1

El cuadro anterior nos muestra los signos y síntomas más frecuentes o importantes encontrados. Podemos observar que el 88.8o/o de los pacientes presentó eritema y máculas. Estos fueron 8 de los 9 pacientes, lo que lo hace un hallazgo bastante significativo. El engrosamiento de la piel también fue importante, viéndose en un 77.7o/o de los casos.

El encontrar un 66.6o/o de pacientes con nódulos o masas nos indica que la mayoría de los casos fue diagnosticada en la etapa tumoral o tardía de la enfermedad. Entonces, según la literatura, estos 6 pacientes tienen un promedio de supervivencia de 30 meses. Esto es un dato que va a favor de la hipótesis que dice que el diagnóstico de la M. F. se hace en la etapa terminal de la enfermedad, si tomamos como la etapa terminal de la enfermedad el período tumoral.

La descamación y el prurito también se presentan en un número elevado de pacientes. No se incluyó en la tabla las excoriaciones, pensando que éstas se deben al daño ocasionado por el mismo paciente al rascarse.

La mitad de los pacientes presentaron edema. Este fue más marcado en miembros inferiores. Es de notar que los pacientes no presentaron problema renal, hepático o cardíaco significativo.

44o/o de los casos presentaron placas y ulceración. La ulceración en su mayor parte acompañó a tumores subyacentes, signo de ominoso pronóstico. Esto también nos demuestra que hubo pacientes que presentaron eritema, máculas, placas y tumores al mismo tiempo.

El resto de signos y síntomas como alopecia, adenopatía, visceromegalia y otros cuadros dermatológico asociado (dermatitis crónica de contacto al cemento, ácidos e insecticidas), no son estadísticamente importantes, pero es muy conveniente tenerlos en mente para efectuar el diagnóstico de M. F.

TIEMPO DE INICIO DE LA SINTOMATOLOGIA DE LOS PACIENTES CON M. F. EN EL HG E IN

Inicio de Sintomatología	No. de pacientes	Porcentaje
Menos de un año	3	33.3
1 - 2 años	0	0
2 - 3 años	2	22.2
3 años o más	3	33.3
Ignorado	1	11.1
	9	100

Para el cuadro anterior se toma como sintomatología prurito, eritema y apareamiento de máculas o placas. El inicio de la sintomatología es un dato bastante variable. La tercera parte de

los pacientes inició síntomas antes de pasar un año previo a su ingreso. Por otro lado, el 55o/o de pacientes inició su sintomatología 2 años o más previo a su ingreso. Hubo un caso en el cual no se pudo delimitar con exactitud el tiempo de evolución de la sintomatología, el único dato encontrado es de "años". El menor período de sintomatología fue de 3 meses y el mayor de 10 meses. Sin tomar en cuenta el caso en que no se supo, el promedio de meses entre el inicio de los síntomas y el ingreso a un centro especializado fue de 32.5 meses. Dato que concuerda con la cronicidad de la M. F.

MANERA COMO SE EFECTUO EL DIAGNOSTICO DE M. F. EN EL HG E IN

Diagnóstico	No. de pacientes	Porcentaje
Diagnóstico definido por biopsia	8	88.8
Diagnóstico clínico	1	11.1
	9	100

El 88.8o/o de los casos fue confirmado por biopsia de la piel, como se debe hacer. Solo a un paciente se le diagnosticó clínicamente debido a que el paciente solicitó egreso antes de poder efectuarle la biopsia.

NUMERO DE BIOPSIAS EFECTUADAS A PACIENTES CON M. F. EN EL HG E IN ANTES DEL DIAGNOSTICO ESPECIFICO O CON DIAGNOSTICO

No. de biopsias efectuado antes del diagnóstico o con el diagnóstico otro que M. F.

No. de biopsias efectuado antes del diagnóstico o con el diagnóstico otro que M. F.	No. de pacientes	Porcentaje
0	1	11.1
1	1	11.1
2	3	33.3
3	1	11.1
4	0	0
5	2	22.2
6	1	11.1
	9	100

El propósito del cuadro anterior es el de recalcar que la M. F. es una entidad difícil de diagnosticar histopatológicamente, incluso para patólogos experimentados y que las biopsias deben ser de varios sitios para el diagnóstico y seguimiento de cada paciente, ya que sabemos que de lesión a lesión el cuadro histológico puede variar. Hubo pacientes a quienes se les efectuaron hasta 5 y 6 biopsias, muchas con diagnóstico anatomopatológico diferente. El promedio de biopsias por paciente, excluyendo el caso diagnosticado clínicamente fue de 3.2.

NUMERO DE PACIENTES CON M. F. QUE CONSULTARON CON FACULTATIVO PREVIO INGRESO A CENTRO ESPECIALIZADO CON DIAGNOSTICO OTRO QUE M. F., TRATAMIENTO NO ESPECIFICO

Consulta con médico antes de ingreso a centro especializado con diagnóstico otro que M. F. y tratamiento no específico

No. de pacientes	o/o
9	100

Este es un cuadro simple, que no deja de ser uno de los más importantes del presente trabajo. Nos indica que el 100o/o de los pacientes consultaron con facultativos antes de ingresar a centros especializados, donde no se les hizo diagnóstico de M. F. y se les dio tratamientos en su mayoría inservibles como fue administrar vitaminas parenteralmente. En algunos casos los enfermos recibieron esteroides sistémicos o tópicos. Únicamente en 1 caso se practicó biopsia que es lo correcto.

PACIENTES CON M. F. QUE ESTUVIERON INGRESADOS EN CENTRO NO ESPECIALIZADO CON DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO NO DE M. F.

Ingreso a centro no especializado con diagnóstico y tratamiento no de M. F.

No. de pacientes	Porcentaje
4	44,4

4 pacientes estuvieron ingresados en múltiples ocasiones en hospitales departamentales por períodos variables. Según los expedientes, a ninguno se le efectuó biopsia de piel, ninguno tuvo diagnóstico de M. F. y los tratamientos fueron no específicos,

como vitaminas, penicilina y esteroides tópicos o sistémicos.

DIAGNOSTICOS Y DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES DERMATOLOGICOS DE INGRESO DE LOS PACIENTES CON M.F. EN EL HG E IN

Diagnósticos y diagnósticos diferenciales dermatológicos de ingreso

	No. de pacientes	Porcentaje
Dermatitis exfoliativa	2	22.2
Neurodermatitis	2	22.2
Linfosarcoma	2	22.2
Eritema multiforme fase descamativa	1	11.1
Micosis fungoide	1	11.1
Síndrome paraneoplásico	1	11.1
Dermatitis actínica	1	11.1
Leucemia cutis	1	11.1
Ca escamoso + infección	1	11.1
Sin diagnóstico de ingreso	1	11.1

Aquí podemos ver la multiplicidad de diagnósticos con que fueron ingresados los pacientes. Únicamente en una ocasión de los 10 diagnósticos diferenciales dados, fue mencionada la M. F. lo que indica la poca importancia que se le da a la enfermedad.

CUADROS ASOCIADOS DE LOS PACIENTES CON M. F. EN EL HG E IN

Cuadros asociados	No. de pacientes	Porcentaje
TB	2	22.2
TB no comprobada por baciloscopia	1	11.1
Neumonía	2	11.1
Otitis	1	11.1
BNM	1	11.1
Shock séptico	1	11.1
EPOC	1	11.1
DCA	1	11.1
Diabetes	1	11.1
Sobreinfección en úlcera	1	11.1
Cushing	1	11.1
Acné por esteroides	1	11.1
Glaucoma crónico	1	11.1
Cataratas	1	11.1
Parasitosis intestinal	3	33.3

Al igual que el cuadro previo, la variedad es grande. Podemos ver que la TB fue el cuadro asociado a la M. F. más frecuentemente. Esto puede reflejar la aumentada susceptibilidad e infección o las condiciones del medio ambiente. 8 de los cuadros asociados fueron relacionados con agentes infecciosos, lo que va de acuerdo con la literatura, que dice que los pacientes con M.F. tienen mayor predisposición a infecciones, incluso mortales. 2 pacientes presentaron complicaciones secundarias al tratamiento, como lo fueron el Síndrome de Cushing y acné por esteroides. La importancia de la parasitosis intestinal la veremos más adelante.

LABORATORIOS IMPORTANTES DE LOS PACIENTES CON M. F. EN EL HG E IN

Laboratorios	No. de pacientes	Porcentaje
Hematología:		
Leucocitosis	2	22.2
Eosinofilia	4	44.4
Anemia	2	22.2
Acido úrico elevado	3	33.3
Linfadenopatía Dermatopática	2	22.2
Sin laboratorios	1	11.1

Aquí tomaremos en cuenta varias consideraciones. La mayoría de los laboratorios significativos en la M.F. son hematológicos. Los hallazgos anormales en las hematologías simples fueron en orden de frecuencia: eosinofilia, anemia y leucocitosis. Solo hubo necesidad de transfundir a un paciente. El único hallazgo significativo en la química sanguínea es la elevación del ácido úrico, que ocurrió en la tercera parte de los pacientes.

Fitzpatrick menciona que en muchas de las biopsias de ganglios se reporta linfadenopatía dermatopática, (6) cosa que sucedió en 2 pacientes. Robbins dice que no se debe confundir este cuadro con el compromiso linfático de la M. F. (14)

HALLAZGOS DE FROTE PERIFERICO Y MEDULA OSEA DE LOS PACIENTES CON M. F. EN EL HG E IN

Frote periférico	No. de pacientes	Porcentaje
Frote periférico	5	55.5
Eosinofilia	4	44.4
Linfocitos atípicos	2	22.2
Eritrocitos Nls.	5	55.5
Plaquetas Nls.	5	55.5
Leucocitos Nls.	5	55.5
Reacción leucemoide	1	11.1
Médula ósea normal	1	11.1
Médula ósea infiltrada	1	11.1

A todo paciente con M. F. se le deberían efectuar frotos periféricos seriados para ver si hay linfocitos atípicos circulantes u otros hallazgos como la eosinofilia. Se les efectuó frote periférico a 5 pacientes encontrándose que los leucocitos (polimorfonucleares), las plaquetas y los eritrocitos eran normales. Un dato muy importante es que 4 de los 5 pacientes presentaron marcada eosinofilia. 3 de estos pacientes además presentaron *Ascaris*, *Uncinarias* y *Trichuris* en las heces, cosa que podría causar eosinofilia, pero los pacientes fueron tratados contra estos parásitos efectivamente y cuando éstos ya no se encontraban en las heces, se repitieron los exámenes y la eosinofilia permaneció. Además, estos parásitos por lo general no causan una eosinofilia tan marcada como en la M. F. o Síndrome de Sézary.

En 2 casos se encontraron células atípicas circulantes y hubo un caso, lamentablemente fatal, que tuvo una reacción leucemoide, con recuentos leucocitarios hasta de 40,000 por mm.³ e invasión de la médula ósea y órganos internos. Este caso a mi criterio era un Síndrome de Sézary.

ETAPA EN QUE SE DIAGNOSTICARON LOS CASOS DE M. F. EN EL HG E IN

Etapa de diagnóstico	No. de pacientes	Porcentajes
Estadio: 0	0	0
Estadio: 1	0	0
Estadio: 2	2	22.2
Estadio: 3a	5	55.5
Estadio: 3b	1	11.1
Estadio: 4	0	0
Estadio: 5b	1	11.1
	9	100

Para analizar este cuadro nos basamos en el esquema de clasificación de Lutzner. (11) Este cuadro es clave para comprobar la hipótesis que indica que en el Hospital General e INCAN el diagnóstico de M. F. se efectúa en la etapa terminal de la enfermedad. Tomaremos como período terminal el estadio 3 o tumoral.

Podemos observar que en la etapa de placas se diagnosticaron 2 pacientes o sea el 22.2o/o. La mayoría de pacientes fue diagnosticada en la etapa tumoral. Estos fueron 6, siendo el 66.6o/o. Uno de ellos tuvo linfocitos atípicos circulantes. Se vio un caso en el estadio 5 con fase leucémica y compromiso de órganos internos comprobado por autopsia. En total, 7 de los 9 casos, o sea el 77.7o/o se diagnosticaron en un período avanzado de la enfermedad, lo que comprueba la primera hipótesis.

TRATAMIENTO ADMINISTRADO A LOS PACIENTES CON M. F. EN EL HG E IN

Tratamiento hospitalario	Nº. de pacientes	Porcentaje
Vitaminas	7	77.7
Prednisona	7	77.7
Ciclofosfamida	5	55.5
Clemizol	5	55.5
Alopurinol	3	33.3
Radioterapia	3	33.3
Vincristina	2	22.2
Adriamicina	1	11.1
ACTH	1	11.1

El tratamiento que recibieron los pacientes con M. F. fue bastante variado y sin seguir un verdadero patrón. Como tratamiento específico de la neoplasia se usaron 6 diferentes agentes terapéuticos. Ellos fueron en orden de frecuencia: prednisona, ciclofosfamida, radioterapia, vincristina, adriamicina, y ACTH. Según la literatura todos estos agentes han sido reportados como efectivos. Únicamente la adriamicina y la ACTH han tenido menor eficacia. En ninguno de todos los casos se tuvo un seguimiento del caso, así que no se sabe si el tratamiento ocasionó remisiones prolongadas. Es de notar que 7 de los pacientes recibieron vitaminas parenteralmente, las cuales no tenían indicación con la excepción de talvez un paciente con DCA asociado.

El clemizol se utilizó como antipruriginoso, con resultados variados. Algunos pacientes se aliviaron del prurito, otros no. El alopurinol se utilizó en aquellos pacientes que presentaron elevación del ácido úrico sérico, el cual disminuyó después de su administración.

EVOLUCION DE LOS CASOS DE M. F. EN EL HG E IN

Evolución	Nº. de pacientes	Porcentajes
Egreso con mejoría clínica	4	44.4
Egreso sin mejoría	4	44.4
Fallecido	1	11.1
Seguimiento de casos	0	0
	9	100

En este cuadro observamos que 4 pacientes, o sea el 44.0% egresaron del hospital con mejoría clínica, 4 pacientes pidieron su egreso, por lo que su condición de egreso fue de "no mejorado" y un paciente falleció. Como ya se mencionó anteriormente, en ninguno de los pacientes egresados se tiene un seguimiento de caso, por lo que nos es imposible establecer la eficiencia del tratamiento administrado a los pacientes con M.F. en el Hospital General e INCAN, a pesar de que 4 casos egresaron con algún grado de mejoría.

La literatura reporta que los agentes más efectivos son la mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, radioterapia, (específicamente electron beam), bleomicina, azarabina, metotrexate, vinblastina y prednisona. De estos agentes nuestros pacientes recibieron ciclofosfamida, prednisona, y radioterapia. La radioterapia fue con Cobalto 66 y no con electron beam. Por lo tanto no podemos decir que se utilizaron los agentes más efectivos contra la M.F.

COMPROBACION DE HIPOTESIS

1. La primera Hipótesis:

En el Hospital General San Juan de Dios y en el INCAN, el diagnóstico de M. F. se hace en el período terminal de la enfermedad, sí se puede comprobar ya que al 77.7o/o de los pacientes se les diagnosticó la M. F. en el período tumoral o con compromiso interno.

2. La segunda Hipótesis:

El tratamiento de la M. F. en el Hospital General San Juan de Dios y en el INCAN es satisfactorio, no se puede comprobar, ya que no existe seguimiento de ningún caso para evaluar la respuesta al tratamiento a largo plazo. Si bien es cierto, la mitad de los pacientes mejoró clínicamente, la otra mitad no. No se puede juzgar al tratamiento en los pacientes que no mejoraron, porque éstos solicitaron su egreso. El paciente que falleció, tampoco se le puede evaluar si el tratamiento fue efectivo, porque su enfermedad se encontraba en un período demasiado avanzado para responder adecuadamente.

CONCLUSIONES

1. La M. F. es una enfermedad que ocurre en Guatemala.
2. La M. F. afecta más a hombres que mujeres.
3. La edad promedio al diagnosticarse M. F. en el Hospital General e INCAN fue de 53 años.
4. El grupo étnico más afectado fue el ladino.
5. La ocupación y el lugar de origen no influyen en la M. F.
6. De los casos presentados, las máculas, el eritema, los nódulos o masas, el engrosamiento de la piel y el prurito fueron los signos y síntomas más frecuentes.
7. El diagnóstico de M. F. se hizo un promedio de 32.5 meses después de iniciada la sintomatología.
8. Fue necesario un promedio de 3.2 biopsias para llegar al diagnóstico de M. F.
9. El médico promedio guatemalteco desconoce qué es la M. F. y como tratarla.
10. En los hospitales departamentales no se efectúa el diagnóstico de M. F. y no se trata efectivamente.
11. Las enfermedades infecciosas y las complicaciones del tratamiento fueron los cuadros asociados más frecuentes a la M. F.
12. Los laboratorios más importantes en un paciente con M. F. son: Hematología completa, frote periférico, médula ósea y ácido úrico sérico.

13. Es imperativo efectuar varias biopsias simultáneas o seriadas de múltiples sitios para diagnosticar la M. F. en una forma más acertada.
14. En el Hospital General San Juan de Dios e INCAN la M. F. es diagnosticada en el período terminal de la enfermedad.
15. No se puede establecer si el tratamiento de la M. F. en el Hospital General e INCAN es efectivo, si no existe seguimiento de casos o si los pacientes no cooperan.

RECOMENDACIONES

1. Tener en mente el diagnóstico de M. F. o Síndrome de Sézary siempre que se encuentran máculas, eritema, nódulos o masas, engrosamiento de la piel, descamación, prurito intenso generalizado, edema, placas, adenopatía, ulceración y alopecia.
2. Tratar de efectuar el diagnóstico de M. F. más tempranamente de la siguiente manera:
 - A. Efectuar biopsias seriadas y de múltiples sitios a pacientes quienes presentan eritema, máculas, placas, descamación, engrosamiento de la piel, alopecia y prurito generalizado que no respondan de manera esperada a un tratamiento convencional.
 - B. Efectuar biopsia de ganglios linfáticos palpables.
 - C. Efectuar los siguientes exámenes de laboratorio: hematología completa, frote periférico, médula ósea, recuento de eosinófilos y ácido úrico sérico además de los exámenes de rutina.
 - D. Si se encuentra eosinofilia y parasitosis intestinal, hay que tratar los mismos y cuando éstos ya hayan desaparecido, efectuar un nuevo frote periférico o recuento de eosinófilos.
3. Si se confirma el diagnóstico de M. F., referir al paciente a un centro especializado.
4. Si se confirma el diagnóstico de M. F. y no se refiere al paciente, tratar al paciente intrahospitalariamente con los siguientes agentes: Radiación electron beam, mechlorethamine tópica, ciclofosfamida, bleomicina,

azarabina, metotrexate, vinblastina y prednisona. De la misma manera utilizar clorambucil y prednisona para el Síndrome de Sézary.

5. Tratar hasta donde sea posible de tener un seguimiento de caso y seguir la evolución de todos los pacientes con M. F. o Síndrome de Sézary.
6. Efectuar nuevos estudios sobre la M. F. y Síndrome de Sézary con seguimiento de casos.

BIBLIOGRAFIA

1. Arndt, Keneth A., M.D. **Manual of Dermatologic Therapeutics With Essentials of Diagnosis**; Little, Brown & Co., Boston, Mass. 2nd. Edition, 1978.
2. Basset, F., "The Langerhans Cell"; **New England Journal of Medicine**, 1980; 303:113.
3. Clendenning, W. E., Brecher, A., and Van Scott, E. J., "Mycosis Fungoides Relationship to Malignant Cutaneous Reticulosis and the Sézary Syndrome"; **Archives of Dermatology**, 89:785-792, 1964.
4. Cordero, Dr. Fernando A. **Dermatología Médico-Quirúrgica**, 4a. Edición, Impresión Litográfica Impcolor, Guatemala, 1976.
5. Edelson, "Morphologic and Functional Properties of the Atypical Lymphocytes of the Sézary Syndrome"; **Mayo Clinic Proc.**, 1974; 49:558-66.
6. **Dermatology in General Medicine**, Fitzpatrick, Thomas; Eisen, Arthur; Wolff, Klaus; Freedberg, Irwin; Aulsebrook, K Frank; McGraw Hill, 2nd. Ed. New York, 1979.
7. Gall, E. A., Mallory, T. B., "Malignant Lymphoma: A Clinico-Pathologic Survey of 618 cases (Classification)" **American Journal of Pathology**, 18:381, 1942.
8. **Harrison's Principles of Internal Medicine**, Thorn, George W., Adams, Raymond D., Braunwald, Eugene; Isselbacher, Kurt J; Petersdorf, Robert G; 8th. International Student Edition. McGraw Hill, Kogakusha, 2ta. Tokyo, Japan, 1977.
9. Hsu, S. O. "Whence the Sézary Cell?"; **New England Journal of Medicine**, 1980, 303:1180.

10. Levi, J., Wiernik P; "Management of Mycosis Fungoides's Current Status and Future Prospects". **Medicine**, Vol. 54, No. 1, 73-78, 1975.
11. Lutzner, M; Edelson, R. Schein, P., Green, I., Kirkpatrick, C; Ahmed, A; "Cutaneous T-Cell Lymphomas: The Sézary Syndrome, Mycosis Fungoides and Related Disorders"; **Ann. Internal Medicine**, 1975; 83:539-52.
12. Miller, R; Cleman, N; Fawcett, D; Hopper, R; McDougall, R; "Sézary Syndrome: A Model for Migration of T Lymphocytes to Skin," **New England Journal of Medicine**, 1980 303:89-92.
13. Miller, R., Coleman, N., Fawcett, Hoppe & McDougall R., Respuesta a la Carta de Hsu, S. H., **New England Journal of Medicine**, 1980; 303:1181.
14. **Patología Estructural y Funcional**, Robbins, Stanley, L., Interamericana, México, 1975.
15. Piñol, O., Ferrándiz, C., Estrach. T., Bombi, J. A., **Linfomas y Pseudolinfomas Cutáneos**. Editorial Científico-Médico, Barcelona, 1977.
16. Rappaport, M., Thomas L., "Mycosis Fungoides: The Pathology of Involvement"; **Cancer** 34: 1198-1229, 1974.
17. Roenigk, Henry Jr., M. D., and Young, Jess., M. D. **Leg Ulcers, Medical and Surgical Management**, Harper & Row, Publishers, New York, 1975.
18. Safai, B., Incefy, G.S., Good, R.A., Dordenne, M., "T Cell Differentiating Activity in Tissue Culture Containing Mycosis Fungoides Epidermal Cells". **New England Journal of Medicine**, 1980, 303:113.

19. Sauer, Gordon C., **Enfermedades de la Piel**, Interamericana, 3a. Edición, México, 1976.
20. **Stedman's Medical Dictionary**, 22nd. Ed. The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1975.
21. Winkelmann, R., "Clinical Studies of T-Cell Erythroderma in the Sézary Syndrome", **Mayo Clinic Proceedings**, 1974. 49:514-525.
22. Winkelmann, R., "History of the Sézary Syndrome"; **Mayo Clinic Proc.**, 1975. 49:515-518.
23. Winkelmann, R., Perry, H., Muller, S., Schroeder, A., Jordan, R., Rogers, R., "Treatment of Sézary Syndrome", **Mayo Clinic Proc.** 1974. 49:526-532.

Br. *Robert Patrick Dorion Ferber*
ROBERT PATRICK DORION FERBER

Dr. *Romulo Lopez*
Dr. ROMULO LOPEZ

Dr. *Roberto Maselli*
Dr. ROBERTO MASELLI

Dr. *Carlos Waldheim*
Director de Fase III
Dr. CARLOS WALDHEIM

Dr. *Raul Castillo Hodas*
Secretario
Dr. RAUL CASTILLO HODAS

Vo. Bo.
Dr. *Rolando Castillo Montalvo*
Dr. ROLANDO CASTILLO MONTALVO