

Estudio retrospectivo de Micosis Fungoide en un periodo de cinco años en el Hospital Hermanos Ameijeiras

Retrospective study of Mycosis fungoides during a five year period in "Hermanos Ameijeiras" Hospital

Alvarado Segura Cristhian A, Collazo Caballero Sonia E, Hidalgo González Diana

Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La Micosis Fungoide (MF) representa el 50% de todos los linfomas cutáneos de células T, la incidencia de esta enfermedad ha ido en aumento durante la última década en nuestro centro. Nuestro objetivo fue caracterizar el comportamiento de la MF, en pacientes atendidos en el Hospital Hermanos Ameijeiras de La Habana, del 2006 al 2010. Se realizó un estudio retrospectivo, investigándose variables demográficas y clínicas que caracterizaron la enfermedad en este grupo de estudio. Para el análisis se empleó el método estadístico de los porcentajes. **Resultados:** La muestra fue de 101 pacientes, la edad media 51.3 años, sin diferencias en sexo y el color de la piel más frecuente fue blanco. Se detectaron 50 casos (49.5%) con la forma clínica en placas. Según la clasificación TNBM, el 88.1% de los pacientes se encontraban en los estadios tempranos. En cuanto a respuesta al tratamiento 61.4% mostró una respuesta objetiva, 26.7% se mantuvo estable, 5.9% presentó progresión de la enfermedad y 5.9% falleció, de estos, el 83.3% a causa de la enfermedad. La sobrevida general fue de 87% a los cinco años. **Conclusiones:** Las variables demográficas se comportaron como se describe en la literatura. Hubo predominio de la variante clásica y de los estadios tempranos. No se identificaron factores que influyeran en el debut y evolución de la enfermedad. Los fallecidos se relacionan con los estadios tardíos de la enfermedad. La sobrevida a los tres años fue elevada.

Palabras clave: Micosis fungoide; linfoma cutáneo de células T, estudio retrospectivo.

ABSTRACT

Mycosis Fungoide (MF) accounts for 50 % of all cutaneous T-cell lymphomas, the incidence of the disease has increased over the last decade in our centre. Our goal was to characterize the behavior of MF for the patients treated from 2006 to 2010 at Hermanos Ameijeiras Hospital from Havana, Cuba. A retrospective study was conducted considering demographic and clinical variables. The Statistical method used was the Percentage Method. **Results:** The size of the sample was 101 patients, the average age was 53.1 years old, the difference between the number of female and male patients was not significant, most patients were classified as Hispanic or Caucasian. According to the TNBM classification, we found 88.1% of patients with early stage MF. The objective response to treatment was 61.4 %, 26.7 % of patients remained stable, 5.9 % showed progression of the disease and 5.9 % died, from which 83.3 % died of the disease. The five year survival rate was 87 %. **Conclusions:** Results for demographic variables were similar to those found in literature. The classic type and the early stages of the disease were predominant. No factors affecting the debut and progression of the disease were identified. The deaths were related to the later stages of the disease. The three year survival rate was high.

Keywords: Mycosis fungoides, cutaneous T-cell lymphoma, retrospective study.

INTRODUCCIÓN

Los Linfomas cutáneos de células T (LCCT) son grupos heterogéneos de trastornos linfoproliferativos caracterizados por la localización de linfocitos T malignos en la piel, cuyo fenotipo es auxiliador (CD4+).¹

El término linfoma cutáneo de células T fue acuñado por Lutzner y col. en 1975, para describir un grupo de linfomas malignos cuya primera manifestación era cutánea. Los LCCT se caracterizan por su epidermotropismo y por la proliferación de células de tamaño pequeño o mediano con núcleo de aspecto cerebriforme. Constituyen la forma más frecuente de linfoma cutáneo y pertenecen al grupo de los llamados linfomas no Hodgkin. Estos procesos incluyen, como principales representantes, dos linfomas no Hodgkin de baja malignidad, la Micosis fungoide (MF) y el Síndrome de Sézary (SS).²

La Micosis Fungoide (MF) y el Síndrome de Sézary (SS) conforman el 50% de estos linfomas y son las variantes más representativas. El síndrome de Sézary ha sido considerado hoy día como la variante leucémica de la MF, con expresión extracutánea frecuente y pronóstico sombrío .¹

La Micosis Fungoide (MF) fue descrita en 1806 por el dermatólogo francés Jean-Louis-Marc Alibert. MF es un linfoma maligno raro de células T cuya presentación cutánea primaria es usualmente una expresión anormal de linfocitos CD4.³

Según los dos esquemas de clasificación empleados, uno por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴ y el otro de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)⁴⁻⁷, ambos coinciden en que la MF y sus variantes se encuentran en el grupo de afecciones de comportamiento indolente de bajo grado de malignidad y sin embargo relacionan el síndrome Sézary como una forma más agresiva de estos linfomas.

La incidencia anual en diferentes países es variable: $0,62 \times 100.000$ habitantes en Singapore, $0,5 \times 100.000$ en Holanda y $0,36 \times 100.000$ habitantes en Estados Unidos.⁸ Estas cifras indican que es una enfermedad poco frecuente tanto en caucásicos como en asiáticos.

La etiología de la MF permanece aun desconocida, aunque se invocan múltiples factores, donde la hipótesis de una oncogénesis inmunológica, frente a un antígeno desconocido ésta presente. Se ha sugerido un factor genético predisponente a este tipo de trastorno, planteándose anomalías cromosómicas e inestabilidad genética observándose en varios miembros de una misma familia.^{9,10} La exposición ambiental, las ocupaciones asociadas con productos tóxicos, de posible origen industrial,⁽⁷⁾ Hábitos tóxicos como el consumo de alcohol y el hábito de fumar, también han sido considerados como factores de riesgo incrementado, significativamente en MF.¹¹

El aislamiento de un retrovirus, referido como el virus linfotrópico humano de células T tipo I (HTLV-1), perteneciente a la familia de los oncovirus, es el hallazgo más importante relacionado con la etiología infecciosa de los linfomas cutáneos, el cual ha sido bien identificado en la leucemia linfoide de células T del adulto (LLTA) donde la presencia de los anticuerpos contra este virus ha sido detectada, lo que establece la relación del mismo con esta entidad.^{12,13}

Evaluar el comportamiento de la Micosis fungoide en los pacientes con este diagnóstico en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras en un periodo de cinco años fue el objetivo principal de este trabajo, mientras que los objetivos específicos consistían en Identificar factores de riesgo que puedan influir en el debut y evolución de la enfermedad, describir las variantes clínicas, estadios predominantes y principales síntomas en los pacientes estudiados, describir los tratamientos ofrecidos a los pacientes y su respuesta, identificar causas de muerte más frecuentes y si están asociadas o no a la MF y determinar la sobrevida de los pacientes según estadio clínico de la enfermedad.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, con los pacientes con diagnóstico clínico e histológico de Micosis fungoide atendidos en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, en el periodo comprendido desde el 1 enero del 2006 al 31 de diciembre del 2010.

El universo estuvo constituido por todos los pacientes con diagnóstico de MF (101 pacientes) que fueron hospitalizados en el servicio de Dermatología del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras durante dicho periodo

Se investigaron las siguientes variables demográficas: edad, sexo, color de la piel y variables clínicas como: tiempo de evolución de la enfermedad, factores predisponentes, estadio clínico, variante clínica, tratamiento inicial realizado y evolución, así como la sobrevida en un periodo de cinco años.

Se confeccionó una planilla para los datos, los cuales se obtuvieron de las historias clínicas.

Una base de datos computarizada sirvió para almacenar y procesar la información. Se utilizó el método estadístico de los porcientos para el procesamiento de los datos. Para el análisis de curvas de sobrevida se empleó el método de Kaplan Meyer. El análisis estuvo basado en los cálculos de frecuencias simples para cada una de las variables, que fueron plasmadas en tablas de doble entrada, gráficos y texto.

RESULTADOS

En la [tabla 1](#) se puede observar que de los 101 pacientes analizados, con respecto al sexo, se observó un discreto predominio del sexo masculino con 58 pacientes (57.4%) sobre el femenino que presentó una frecuencia de 43 pacientes (42.6%) ([tabla 1](#)). En lo que respecta al color de la piel se observó una superioridad numérica en los pacientes con color de piel blanco con un total de 59 pacientes para un 58.4% del total de los casos, seguido de los colores de piel mestizo y negro con 27 y 15 casos, para un 26.7% y 14.9% respectivamente. Con respecto a los grupos de edades se encontró un predominio en el grupo de 40 a 49 años con un 21.8% seguido de los grupos de 50 a 59 y de 60 a 69 años con un 20.8% en ambos casos ([tabla 2](#)). La menor incidencia se percibió en el grupo menor de 20 años con cinco casos solamente.

Tabla 1. Características socio-demográficas de los pacientes con diagnóstico de
Micosis Fungoide. Hospital "Hermanos Ameijeiras". 2006-2010

Variable	Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Femenino	58	57,4
	Masculino	43	42,6
Color de la piel	Blanco	1	1,0
	Mestizo	58	57,4
	Negro	27	26,7
Grupos etarios	Menos de 20	5	5,0
	20-29	7	6,9
	30-39	15	14,9
	40-49	22	21,8
	50-59	21	20,8
	60-69	21	20,8
	70 y más	10	9,9

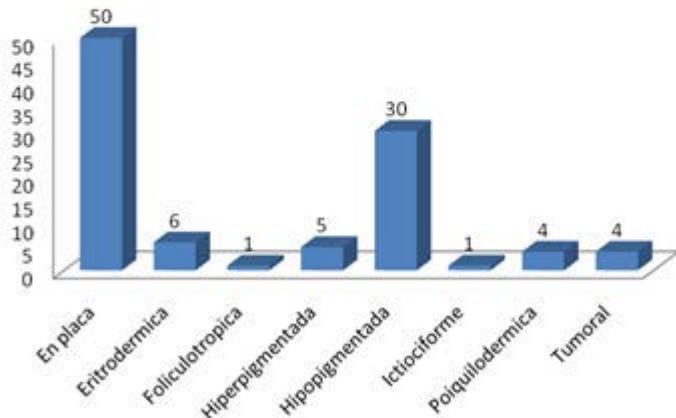
Tabla 2. Factores predisponentes para la aparición de Micosis Fungoide

Variable	Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Hábito de fumar	No	56	55,4
	Si	45	44,6
Alcohol	No	68	67,3
	Si	33	32,7
Café	No	32	31,7
	Si	69	68,3
HTLV1	No	100	99,01
	Si	1	0,99
Contacto frecuente con productos tóxicos	No	72	71,3
	Si	29	28,7

En cuanto a los factores predisponentes ([tabla 2](#)) un 44,6% de los pacientes era fumador, un 32.7% de los pacientes refirió ingerir bebidas alcohólicas ya sea de forma habitual u ocasional, y el 68.3% señala que ingiere café regularmente. De los 101 pacientes, 26 de ellos (25.7%) refieren haber viajado al extranjero. De igual forma se logró aislar la presencia del retrovirus HTLV1 en solamente un paciente (0.99%), lo que nos causó asombro al señalarse a este virus como un factor predisponente importante para sufrir la enfermedad, lo que nos crea la duda sobre si este acierto se debe a un hallazgo causal o casual. Por último, en cuanto al contacto con productos tóxicos, 29 pacientes (28.7%) refirieron haber tenido algún grado de exposición a estos.

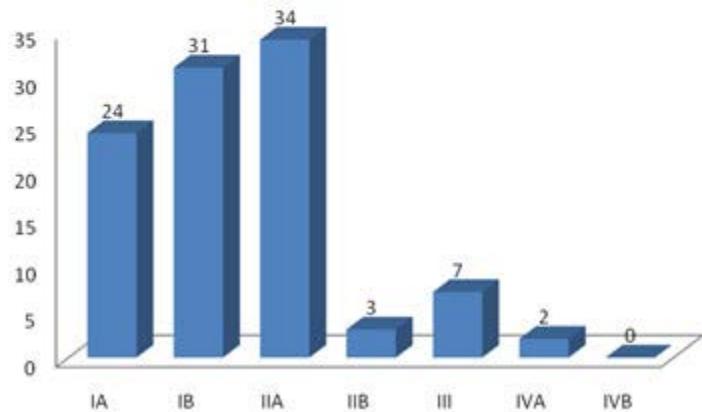
En el [gráfico 1](#) se aprecia que la variante clínica en placas fue la más frecuentemente diagnosticada con un total de 50 casos (49.5%), seguida de la variante hipopigmentada con 30 casos (29.7%). La forma eritrodermica de la enfermedad se vio en seis pacientes, cinco presentaron la variante hiperpigmentada, la poiquilodermica y la tumoral se observaron en cuatro pacientes y la presentación ictiociforme y foliculotropica fueron vistas en un solo paciente. Es importante recalcar que la suma de las variantes en placa, eritrodermica y tumoral nos da el total de pacientes en los que se manifestó la variante clásica, lo que en nuestro estudio corresponde a un total de 60 (59.4%) pacientes.

Gráfico 1. Distribución de pacientes según variantes clínicas de la Enfermedad. Hospital “Hermanos Ameijeiras”. 2006-2010



La mayor cantidad de los pacientes se encontraban en un estadio temprano de la enfermedad a la hora de realizarse el diagnóstico siendo los estadios IIA, IB y IA los más representativos con 34, 31 y 24 casos respectivamente ([gráfico 2](#)). Esto demuestra que el 88.1% de los pacientes pertenece a estadios iniciales de la enfermedad (IA, IB, IIA), lo cual podría deberse a que esta es una afección preferentemente cutánea con una afectación ganglionar y visceral tardía, lo cual explicaría este resultado, teniendo en cuenta además la fuerte tendencia en nuestro medio hacia el diagnóstico precoz, por lo explicado con anterioridad.

Gráfico 2. Distribución de pacientes según estadio clínico de la enfermedad



El intervalo pre-diagnóstico (desde el inicio de las manifestaciones clínicas hasta que se realizó el diagnóstico) osciló entre un mes y 360 meses con un promedio de 51.0 meses (4.25 años) ([Tabla 3](#)).

Tabla 3. Intervalo pre- diagnóstico de pacientes con micosis Fungoide (meses).

Intervalo pre-diagnóstico	Número de casos	Mínimo	Máximo	Media
	101	1.00	360.00	51.0099

En la [tabla 4](#) se expone el principal síntoma que aquejó a los pacientes, se observa que el prurito ocupó el primer lugar con un 75.3%, seguido por el dolor con una frecuencia de 10.9%. Es de señalar que 12 pacientes refirieron no presentar ningún síntoma a la hora del diagnóstico.

Tabla 4. Distribución de pacientes según síntomas acompañantes

Síntoma	Frecuencia	Porcentaje
Prurito	76	75.3
Dolor o ardor	11	10.9
Hormigueo	2	1.9
No refiere	12	11.9
Total	101	100

En la [tabla 5](#) se observa de forma detallada la respuesta que presentaron los pacientes con los diferentes esquemas de tratamiento, así puede verse que de los 42 pacientes que utilizaron crema esteroidea, 32 notaron una mejoría y 10 se mantuvieron estables. La combinación crema esteroidea más PUVA fue efectiva en un paciente con MF hipopigmentada y el Interferón Alfa presentó notables variaciones, al encontrarse que

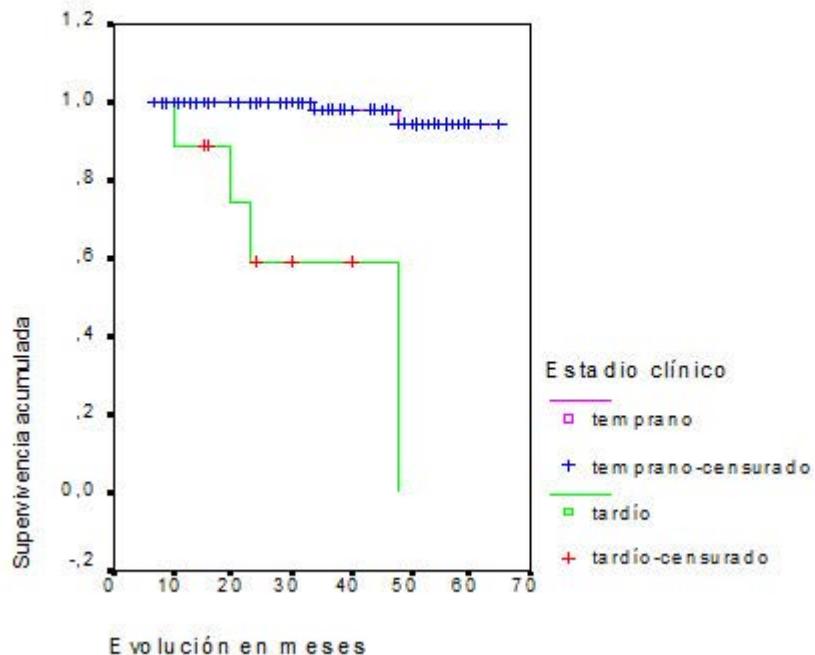
de los 45 casos en los que se optó por este esquema, 22 mejoraron (48.8%), 15 se mantuvieron estables (33.3%), cinco progresaron (11.1%) y tres fallecieron (6.6%). En cuanto a la poliquimioterapia (PQT) fue utilizada por un total de cinco pacientes, de los cuales dos mejoraron uno progresó y dos fallecieron. Es importante señalar que cada esquema se utilizó en dependencia del estadio clínico que presentaba cada paciente, por lo que es difícil determinar su eficacia cuando el paciente se presenta con una evolución prolongada de su enfermedad.

Tabla 5. Respuesta al tratamiento según esquema de tratamiento empleado.

Tratamiento	Respuesta objetiva	Respuesta al Tratamiento				Total
		Estable	Progresión	Fallecidos		
crema esteroidea	32	10	0	0	42	
crema esteroidea + PUVA	1	0	0	0	1	
INF alfa + crema esteroidea	22	15	5	3	45	
INF Alfa + INF gamma + crema esteroidea	5	2	0	1	8	
PQT	2	0	1	2	5	
Total	62	27	6	6	101	

En el [gráfico 3](#) pueden observarse las curvas de sobrevida realizadas con ayuda del estimador de Kaplan Meier donde se muestra que el grupo de los estadios tempranos (I y II) experimentó una mayor sobrevida con un tiempo promedio de 64 meses y una sobrevida de 97.87% a los 3 años y de 94,5% a los cinco años. No siendo así para los pacientes que se encontraban en un estadio tardío (III y IV) en donde se pudo observar que ya a los 48 meses el 50% de ellos había fallecido estimándose una sobrevida de 59.3% a los tres años.

Gráfico 3. Curva de supervivencia estratificada según estadios clínicos de la enfermedad. N=101



DISCUSIÓN

Según con los datos recogidos en la literatura este es el estudio de paciente latinoamericanos con mayor casuística.

Si bien en nuestro trabajo se encontró un discreto predominio del sexo masculino, Ball E y col.⁸ expusieron en un estudio clínico prospectivo en una cohorte de pacientes venezolanos un predominio del sexo femenino (61.11%) sobre el masculino (38.88%) lo que difiere de nuestros resultados. Beltran B, también halló resultados disímiles a los nuestros al encontrar que un 57% eran mujeres y un 43% eran hombres.¹⁴ Sin embargo otros autores sostienen que la MF se presenta en una proporción hombre mujer 2:1.¹⁵

En cuanto al color de la piel, Beirana et al.¹⁶ al igual que Abudinen¹⁷ refieren que existe una mayor incidencia de esta enfermedad en la raza negra, mientras que Abeldaño et al.¹⁰ afirman que esta proporción entre pacientes de piel negra y piel blanca puede llegar a ser de 2:1, siendo estos resultados disímiles a los nuestros.

Con respecto a la edad, la mayoría de los autores plantean una mayor incidencia de la enfermedad a partir de los 50 años.¹⁸ Sin embargo esta enfermedad se ha diagnosticado en individuos jóvenes y adolescentes.^{1, 17}

En relación a los factores predisponentes para sufrir la enfermedad, Fischmann y colaboradores describieron una asociación con fumar tabaco, pero sin referencia a ningún grupo de comparación; el 86% de sus pacientes con MF eran fumadores.¹⁹ Sin embargo Morales Varela y cols reportan en un estudio caso-control multicéntrico europeo, con 76 casos de MF y 2899 controles, donde concluyen que el hábito de fumar no incrementa el riesgo de MF y que sí existe una asociación positiva entre MF y el consumo de alcohol.²⁰

Aunque sin confirmación, a la MF se le ha atribuido la asociación con el retrovirus C, HTLV1. La relación de este virus solo ha sido confirmada con la leucemia de células T del adulto.²¹ Otros estudios realizados en poblaciones americanas y europeas no encuentran una asociación de MF con la infección por el virus linfotrópico humano de linfocitos T de tipo I (HTLV-1),¹⁶ lo que concuerda con los resultados encontrados en nuestro estudio. En cuanto al contacto con productos tóxicos, 29 pacientes (28.7%) refirieron haber tenido algún grado de exposición a estos. En el *Mycosis Fungoides Study Group* (Grupo de Estudio de Micosis Fungoide) se informó que el 30% de los pacientes presentó una exposición ocupacional a agentes químicos considerados de riesgo,²² lo que se corresponde con los resultados obtenidos en nuestro trabajo. Sin embargo, un estudio de casos y controles en los estados de California y Washington, demostró la falta de correlación entre la MF y la exposición ocupacional a sustancias químicas.¹⁶

En relación a la variante clínica de la enfermedad Ball y Martin en un estudio concluyen que el 53.7% de los pacientes presentó la forma clásica y el 46.7% presentó variantes atípicas de la enfermedad, además refieren que la variante hipopigmentada es la más frecuente dentro de las formas atípicas.⁸ De igual forma en un estudio previo realizado en La Habana se expuso una alta incidencia de la variante hipopigmentada al demostrarse que esta ocupaba un 14.6% del total de los casos.²³

En cuanto al estadio clínico en una investigación clínica previa de pacientes con micosis fungoide realizada en Venezuela se señala una superioridad de Ipa pacientes en estadio IB con 53.7% seguido por los estadios IA y IIB con 18.5% y 14.81% respectivamente.⁸ Sin embargo una serie reporta que el 67% de los pacientes tenía únicamente afectación cutánea en el momento del diagnóstico (estadio I) y a este porcentaje se le añadió un 20% con ganglios solo palpables (estadio IIA), por lo que quedaría solo un 13% con infiltración ganglionar y visceral en ese momento.²⁴ Otro trabajo señala que el 60% de los casos pertenecía a los en estadios IA ó IB, siendo estos dos últimos estudios similares a los nuestros.²⁵

En cuanto al intervalo pre-diagnóstico se obtuvo una media de 51 meses, por lo que se concluye que el diagnóstico de la enfermedad es tardío, otros autores obtuvieron resultados muy similares a los nuestros con una media de evolución antes del diagnóstico de 56.5 meses.⁸ Otros estudios también señalan una duración de los síntomas a la hora del diagnóstico de unos 50 meses.²⁶

Se determinó que el prurito es el síntoma más aquejado por los pacientes de nuestro estudio. Meyer, asegura que el prurito en los LCCT suele ser frecuente, severo y difícil de tratar. Afirma además que este prurito suele ser difuso, pero que también puede ser localizado a una lesión específica.²⁷

En un estudio realizado en los Estados Unidos de Norte América donde se evaluaron 309 pacientes con LCCT, Demierre et al. reportaron que la gran mayoría de sus pacientes (88%) presentaron prurito, y que hasta un 41% refirieron algún tipo de dolor.²⁸

Con respecto al tratamiento, Duvic refiere en su publicación acerca del tratamiento de la MF, que los esteroides tópicos pueden tener una efectividad hasta del 80%, cuando se utiliza en estadios iniciales de la enfermedad.²⁹ Este dato fue confirmado en nuestro estudio al demostrarse que 32 de los 42 pacientes (76.3%) que utilizaron esta modalidad, experimentaron una respuesta objetiva al tratamiento. También se observó en una investigación previa realizada en La Habana en la que se utilizó el interferón alfa en MF, que el 42,8 % de los pacientes tuvo respuesta parcial, mientras el 28,6 % presentó una respuesta completa, lo que representa que el 71,4 % de los pacientes respondieron al tratamiento; se detectó un caso que no respondió a la terapéutica y otro en el que la enfermedad evolucionó de forma progresiva para el 14,3%.³⁰ Estos resultados difieren significativamente de los alcanzados por nosotros, ya que como se expuso anteriormente, nuestros pacientes experimentaron respuesta al tratamiento en un 48.8%.

En cuanto a la supervivencia, Ball E. señala en su estudio una sobrevida a los tres años para los estadios tempranos del 90% y para los estadios tardíos de 38%.⁸ Por otra parte Gomez E,²⁵ halló una sobrevida en los estadios tempranos de 96% y de 61% para los que se encontraban en un estadio avanzado siendo estos resultados afines a los por nosotros expuestos.

En conclusión, factores como hábito de fumar, consumo de alcohol, consumo de café, seropositividad al virus HTLV1 y el contacto con productos tóxicos no tuvieron relación con el debut y evolución de la enfermedad. Hubo predominio de la variante clínica en placa, en aproximadamente la mitad de la muestra, seguida de la variante hipopigmentada. Los estadios más representativos fueron el IIA y IB. El prurito fue el síntoma más frecuente. El tratamiento más utilizado fue el interferón alfa, seguido de la crema esteroidea como monoterapia. La mayoría de los casos tuvieron respuesta objetiva y estabilización de la enfermedad. Los fallecidos representaron una minoría del grupo de estudio y las causas de muerte estuvieron relacionadas con estadios tardíos de la enfermedad. La sobrevida a los tres años fue elevada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duvic M; Sherman ML, Wood GS, Kuzel TM, Olsen E, Foss F, et al. A phase II open-label study of recombinant human interleukin-12 in patients with stage IA, IB, or IIA mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*, 2006;55(5):807-13
2. Fernandez JM, Armario JC, Conde T, Pujol R, Rodriguez J. Linfomas Cutáneos. 1ra Ed. Servicio de Publicaciones de La Universidad de Cádiz; 2007. p.67-87.
3. Maleki Z, Azmi F. Mycosis Fungoides of the True Vocal Cord: A Case Report and Review of the Literature. *Arch of Iran Med Int* 2010; 15(5):429-421

4. CampoE, SwerdlowSH, HarrisN L, PileriS, SteinH, Jaffe E S. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011; 117(19): 50195032.
5. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revision to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organisation of Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110(6): 1713-1724
6. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105(6): 3768-3786.
7. Duvic M, Olsen E: International Society of Cutaneous Lymphoma (ISCL) and the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *The Internet J Dermatol*. 2009 CME-Certified Activity
8. Ball E, Martin R. Micosis fungoides. Estudio clínico prospectivo en una cohorte de pacientes venezolanos. *Dermatol Venezolana* 2007; 45: (3): 4-14
9. Weder P, Anliker M, Itin P, Bargetzi M. Familial Cutaneous Mycosis Fungoides: Successful Treatment with a combination of Gemcitabine and Alemtuzumab *Dermatology* 2004; 208: 281-283.
10. Abeldaño A, Azcune R, Consenso Linfomas Cutáneos Primarios SAD [en línea] [www.sad.org.ar/revista.1/05/2007]. ISSN 1669-1636.
11. Morales-Suárez MM, Olsen J, Johancen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, et al. Occupational Sun Exposure and Mycosis Fungoidea: A European Multicenter CaseControl Study. *J Occup Environ Med*. 2006;48:390393.
12. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009;113(21):50645073.
13. Díaz T , Céspedes A, Laguna L, Céspedes Y. Micosis Fungoide. *Folia Dermatol Cuba* 2010; 4(3): [en línea] http://bvs.sld.cu/revistas/fdc/vol4_3_10/fdcu310.htm
14. Beltrán B, Paredes A, Moisés C, Sanchez G, Riva L, Hurtado F, Cotrina E, Salas R. Tratamiento del linfoma cutáneo de células T con bexaroteno a dosis bajas en combinación con fototerapia o interferon alfa: comunicación de ocho casos tratados en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, 2003-2007, Lima, Perú. *Acta Med Per* 2008; 25(4):232-235
15. Vidarte G, Alvarez G, Micosis fungoide en estadio en placa. *Dermatol Peru* 2008;18(2): 118-121
16. Beirana PA, Gutiérrez OT, Domínguez GA, Navarrete FG, Ramos GJA. Micosis fungoide en edad pediátrica. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2006;15(3):149-143

17. Abudinén G, Castet A, Chassin-Trubert AM. Mycosis fungoides: a case report. CIMEL 2010; 15(1): 34-37
18. Sander CA, Flaig MJ, Jaffe ES. Cutaneous manifestations of Lymphoma: clinical guide based on the WHO classification. Clin Lymphoma 2001;2:86-100.
19. Fischmann AB, Bunn Jr PA, Gruccion JG, Mathews MJ, Minna JD. Exposure to chemical, physical agents, and biologic agents in mycosis fungoides and Sezary syndrome. Cancer Treat Rep 1979, 63, 591-596.
20. Morales-Suarez MM, Olsen J, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, Wingren G. Are alcohol intake and smoking associated with mycosis fungoides? A European multicentre case-control study. Eur J Cancer 2001; 37:392-397
21. Trujillo IA, Collazo S, Rodriguez MA, Arteaga E, Blanco O, Arguello J. Liquen Plano lineal secundario a interferón alfa recombinante. Dermatol Peru 2008; 18 (4):350-354
22. Latkowski Jo, Helad P. Linfomas cutáneos de linfocitos T. 6^a edición, Editorial Panamericana, Tomo II, EUA, 2005: 1736-1759.
23. Collazo SE, Pesant O, Rodríguez MA, García R. Comportamiento de la micosis fungoide hipopigmentada en pacientes del Hospital Hermanos Ameijeiras, 1996-2006. Folia Dermatol Cuba 2007;1(1): [en línea]http://bvs.sld.cu/revistas/fdc/vol1_01_07/fdc07107.htm
24. Van Doorn R, Van Hesele CW, Van Voorst PC. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. Arch Dermatol 2000;136:504-10.
25. Gómez E. Factores clínicos de progresión tumoral y supervivencia en linfomas cutáneos de células T (Micosis fungoide-Síndrome de Sézary) [tesis]. Madrid (Es). Universidad Complutense de Madrid; 2002
26. Ku, L Lo, K. Mycosis Fungoides a retrospective study of 40 cases in Hong Kong. Int J Dermatol 2005; 44(2): 15-20
27. Metyer N, Paul C, Misery L. Pruritus in cutaneous T- cell Lymphomas: Frequent, often severe and difficult to treat. Acta Derm Venereol 2010;90: 12-17
28. Demierre MF, Gans S, Jones J, Miller DR. Significant impact of cutaneos T-cell lymphoma on patient's quality of life. Cancer 2006;107: 2504-2511
29. Duvic M. Tratamiento actual del Linfoma cutáneo de células T. Dermatol Online J 2001;7(1):3.
30. Moredo E, Moreira M, Pérez A. Uso de los interferones en Dermatología: experiencia con el alfa-interferón en la micosis fungoide. Rev Cubana Farm 2004;38(2) [En línea]. http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol38_2_04/far07204.htm

Dirección de Contacto

Dr. Cristhian Alvarado Segura

Calle 13 N 108 entre L Y M Apto 32, Vedado, La Habana, Cuba. Tel: 8320011

alvarado80@gmail.com