

FORMACIÓN MÉDICA CONTINUADA

Etiopatogenia de los linfomas cutáneos de células T (micosis fungoide/síndrome de Sézary)*

Resumen.—La micosis fungoide y el síndrome de Sézary son los linfomas cutáneos de células T más frecuentes. Su etiopatogenia es poco conocida, como tampoco se conocen los mecanismos por los que las fases indolentes se hacen más agresivas desarrollan tumores y se afectan ganglios y órganos internos.

Se revisan los factores implicados en su desarrollo y evolución: herencia, contaminantes ambientales, agentes infecciosos, antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad, inestabilidad genética, citocinas y oncogenes.

Aunque el desarrollo de avanzadas técnicas de laboratorio ha aumentado el conocimiento de su etiopatogénesis, el significado de muchos de los factores implicados es controvertido y objeto de debate.

Serán necesarios nuevos estudios basados en la epidemiología y en la biología molecular para profundizar en estas cuestiones y en un mayor conocimiento de esta enfermedad.

Palabras clave: Linfoma cutáneos de células T. Etiopatogenia. Oncogenes. Citocinas. Antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad.

ENRIQUE GÓMEZ DE LA FUENTE
NURIA BARRIENTOS PÉREZ
PABLO L. ORTIZ ROMERO
JOSÉ G. ÁLVAREZ FERNÁNDEZ
FRANCISCO VANACLOCHA SEBASTIÁN
LUIS IGLESIAS DÍEZ
*Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Madrid.*

Correspondencia:

ENRIQUE GÓMEZ DE LA FUENTE. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Ctra. Andalucía, km. 5,4. 28041 Madrid.

Aceptado el 17 de julio de 2000.

* Financiado en parte por beca FIS n.º 98/0005/01.

INTRODUCCIÓN

La micosis fungoide (MF), junto con su variante leucémica y eritrodérmica, el síndrome de Sézary (SS), es el más común de los linfomas cutáneos de células T (LCCT). Tiende a permanecer clínicamente en piel durante muchos años y sigue una evolución en estadios (mancha, placa y tumor) hasta que tardíamente deja la piel, se disemina a ganglios y vísceras y puede acabar con la vida del paciente (1-4).

Su incidencia parece estar aumentando. En EE. UU. en el período de 1973 a 1984 ha pasado de 0,19 a 0,42 casos/100.000 habitantes al año, mientras que en ese período el total de los linfomas aumentó sólo un 26% (5, 6). No se ha podido demostrar de modo fehaciente si esta tendencia es debida a un aumento en la exposición a causas ambientales, profesionales, familiares o infecciosas o si es debido a un mayor conocimiento de esta entidad y a un diagnóstico más temprano. No obstante en dos recientes artículos no se ha demostrado un

aumento en la incidencia entre 1983 y 1992, y su mortalidad parece haber disminuido en ese período (7, 8).

A pesar de considerarse un linfoma cutáneo primario, los linfocitos T de los LCCT son fisiológicamente dinámicos al igual que los linfocitos no neoplásicos. Estas células viajan a través de la circulación linfática desde las lesiones cutáneas hasta la circulación sanguínea para volver posteriormente a la piel o a otros órganos (9). De hecho, mediante PCR puede detectarse monoclonalidad en sangre periférica en estadios iniciales de MF (10, 11). Esta recirculación podría explicar la aparición de lesiones genotípicamente similares en varias localizaciones.

Aunque han pasado casi 200 años desde su descripción, la causa de la MF no se conoce. Tampoco es bien conocido el mecanismo por el que las formas indolentes en mancha y placa se hacen más agresivas, pierden el epidermotropismo, se hacen tumorales y se diseminan fuera de la piel. En este trabajo tratamos

de exponer los diversos factores que se han implicado en su etiopatogenia.

Herencia

Aunque se ha publicado algún caso en familias, se considera que la MF es una enfermedad esporádica y no un problema hereditario/ familiar (12).

Contaminantes industriales

Diversos estudios aportan evidencias a favor y en contra de la implicación de hidrocarburos, metales pesados, plásticos o alérgenos (6). No obstante, las grandes series no han podido demostrar esta implicación (13, 14).

Superantígenos

Se ha propuesto que algunos casos de MF/ SS podrían originarse como respuesta a un antígeno o superantígeno, lo cual, dado que los superantígenos estimulan directamente sólo ciertas fracciones variables beta del receptor del linfocito T, seleccionarían esa determinada V-beta.

Diversos autores no han sido capaces de encontrar un claro predominio de ningún V-beta en casos de MF (15-17).

Por el contrario, McHenry y cols. encontraron una expresión preferencial de V-beta 8 y V-beta 12 en 11 casos de MF (18). Resulta llamativo el que algunos superantígenos presentes en estafilococos estimulen selectivamente el V-beta 2 y V-beta 12, y otros que aparecen en *Candida albicans* estimulen V-beta 5.1 y V-beta 8.1. No obstante, no está claro el significado de estos hallazgos.

Virus

Varios virus han sido implicados en la patogenia de la MF/ SS. Los datos más controvertidos están en relación con el HTLV-I/ II. La MF/ SS tienen características clinicopatológicas parecidas a la leucemia de células T del adulto asociada a HTLV-I, lo que ha llevado a una búsqueda de la asociación de LCCT con estos virus, especialmente en áreas no endémicas. Son varias las comunicaciones en las que se aboga a favor de un papel patogénico de dicho virus. Se han observado partículas virales indistinguibles del HTLV por microscopía electrónica en células cultivadas de MF/ SS; mediante PCR se ha demostrado la presencia de DNA viral (genes tax y/ o pol) en células mononucleares de sangre periférica en algunas series de MF; además se ha visto con PCR *in situ* para HTLV I marcaje de linfocitos intraepidérmicos (19-21).

Sin embargo, hay un número igual o mayor de trabajos, muchos de ellos muy recientes, que abogan con-

tra la participación del HTLV-I/ II (incluido alguno realizado en nuestro medio) (22-25). Destaca un estudio multicéntrico realizado con 127 pacientes (215 muestras) de cinco países (España, Portugal, Francia, Reino Unido y Estados Unidos). En dicho estudio se determinaron serologías, PCR para transcriptasa inversa y PCR para DNA viral (genes en v, px, gag y pol), siendo todas las determinaciones negativas, tanto en sangre periférica como en lesiones cutáneas (23).

Además hay que tomar con cautela los estudios en los que se demuestra infección por HTLV-I/II, pues no está muy clara su prevalencia en la población general. Hay estudios que muestran una prevalencia de hasta el 9% (26), mientras que en otros es prácticamente despreciable (27). Esto último es lo que sucede con las series europeas en donde, además, los casos positivos están asociados a algún factor de riesgo (procedencia de zona endémica, relaciones sexuales con parejas de dichas zonas, adictos a drogas por vía parenteral, familiares de portadores de estos virus, etc.) (28, 29).

No se ha podido implicar de un modo consistente otros virus como *Herpes simplex* (30), HHV6 (31), vEB (32) o VIH (33).

Tampoco se ha demostrado implicación de diversos virus en la evolución de la MF hacia formas más agresivas.

Antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)

Algunos autores han publicado relación con ciertos HLA (Aw19, B8, Bw38) de un modo inconsistente (34, 35) y que posteriormente no ha podido ser comprobado en otros estudios (36, 37). Parece haber más datos a favor de la implicación de HLA-DR, en concreto DR5. Safai y cols. (37) demostraron incrementos de HLA-DR5 en 74 pacientes con MF y recientemente Jackow y cols. han demostrado ese incremento en los 70 pacientes con MF que estudiaron (38). Se ha comprobado que los queratinocitos y células de Langerhans de los pacientes con MF presentan mayor cantidad de HLA-DR+ que en los individuos con otras dermatosis inflamatorias o que individuos sanos (39). Se ha visto además que los CMH-II (HLA-DR, DQ, DP) están más expresados en las células presentadoras de antígenos de las placas de MF en comparación con la piel no afectada de estos individuos con MF (40). Los antígenos CMH-II están implicados en la activación de linfocitos T, de modo que las células presentadoras de antígenos en las lesiones de MF tienen mayor capacidad de activar los linfocitos no neoplásicos, mientras que no pueden activar los linfocitos «malignos», ya que éstos sólo pueden activarse a través de mecanismos «independientes de antígeno» y, por tanto, inespecíficos (40).

Es muy importante la interacción entre estos linfocitos neoplásicos y reactivos en el control y progresión de

la enfermedad. Sólo unas pocas células del infiltrado cutáneo pertenecen al clon maligno, y de ellas un número desproporcionado están en la epidermis más que en la dermis (41, 42). El resto de dichas células son reactivas y son fundamentales en la respuesta del huésped, pues son reactivas contra el clon maligno. Estos linfocitos con actividad antineoplásica son sobre todo CD8+, aunque recientemente se ha demostrado también dicha actividad en linfocitos CD4+, e incluso en linfocitos con doble fenotipo CD4+CD8+ (43). Según progresa la enfermedad disminuye el número de estos linfocitos reactivos y con ellos el control negativo que ejercen sobre los neoplásicos. Con ello se llega a un estado de inmunosupresión que es el responsable de la muerte de muchos pacientes por infecciones y neoplasias (9).

Moléculas de adhesión celular y receptores de captación (*homing receptors*)

La comprensión de las interacciones existentes entre la piel y el sistema inmunológico (especialmente los linfocitos T) es una de las bases sobre la que puede plantearse el comportamiento biológico de los LCCT. La gran afinidad epidérmica que presentan los linfocitos T CD4+ en la MF sugiere la existencia de algún factor de maduración en la piel necesario para la proliferación del clon neoplásico. En las fases avanzadas parece que hay alguna transformación que permite al clon prescindir de esa interacción epidérmica, formar tumores e invadir otros órganos.

El primer paso para la migración de los linfocitos a la piel es la adhesión a las células del endotelio vascular; esta adhesión se realiza a través de receptores linfocitarios denominados receptores de captación (*homing receptors*). Los linfocitos T expresan entre otros el Leu-8, VLA-4 (*very late antigen type 4*), CD44 y LFA-1 (CD11a). Los clones epidermotropos de linfocitos T expresan preferentemente este último antígeno en contraste con los no epidermotropos, por lo que se ha postulado que serían necesarios niveles elevados de LFA-1 para la migración epidérmica (44, 45).

Existen una serie de moléculas de adhesión que facilitan la adhesión linfocitaria. Las más conocidas son ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule type 1*), ICAM-2, ELAM-1 (*endothelial leucocyte adhesion molecule type 2*) y el VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule type 1*). Dichas moléculas se unen a los receptores de captación linfocitarios (46). El ICAM-1 e ICAM-2 se unen al LFA-1.

Las moléculas de adhesión celular, igual que las proteínas CMH-II, atraen los linfocitos, y como ellas se pueden observar en los queratinocitos de la piel lesional más intensamente que en la sana de pacientes con LCCT (47). Además hay una mayor expresión de ICAM-1 en los estadios en placa que en la fase leucémica, por lo que la pérdida del epidermotropismo se debería a una menor atracción de los linfocitos malignos y los queratinocitos (48).

Citocinas

Se ha postulado la posible participación de una serie de citocinas en los LCCT.

- *Interleucina 1 (IL-1)*. Está producida entre otras células por los queratinocitos. En estudios con anticuerpos monoclonales anti-IL-1 se observa un patrón intercelular (similar al pénfigo) en los queratinocitos, lo que parece apoyar la hipótesis de que juega un papel en el epidermotropismo y compartimentalización de los linfocitos en la piel. Esto puede ser a través de otras citocinas como la IL-8 o induciendo moléculas de adhesión celular (49, 50).
- *Receptor soluble de interleucina 2 (RSI-2)*. Sintetizada y secretada por los linfocitos T activados. Varias comunicaciones han mostrado un aumento de RSI-2 en LCCT, los cuales en ocasiones se han correlacionado con el curso clínico y el pronóstico (51, 52).
- *IL-4*. Se ha demostrado tanto aumento de sus receptores en monocitos de sangre periférica, como aumento sérico en pacientes con SS (53).
- *IL-6*. Aumenta la producción de reactantes de fase aguda y es necesaria para la proliferación linfocitaria. Se ha demostrado aumento de IL-6 en piel lesional de pacientes con LCCT (54).
- *IL-8*. Existen estudios que muestran aumento de la inmunoreactividad en lesiones de LCCT (55), mientras que en otros esa reactividad es normal (52).
- *IL-10*. Se ha implicado un aumento de su expresión en la progresión de la MF (56).
- *IL-12*. Se ha encontrado disminución de esta citocina que activa linfocitos T citotóxicos (57).

El FNT alfa y el γ -IFN actúan de forma sinérgica estimulando la producción de ICAM-1 por las células endoteliales. En artículos recientes se demuestra que el γ -IFN y la proteína inducida por él, IP-10 están implicadas en el epidermotropismo (58).

Basado en el patrón de interleucinas liberadas el SS exhibe un perfil Th2 (59), mientras que en la MF hay más controversia, unos autores lo consideran Th1 (53) y otros Th2 (60). No obstante, en las formas iniciales de LCCT no se demuestra un patrón polarizado (Th1 o Th2) (61).

Anomalías cromosómicas/ inestabilidad genética

En los casos estudiados la mayoría de las alteraciones cromosómicas parecen caer en los cromosomas 1, 6 y 10. El cambio numérico más frecuente consiste en deleciones del cromosoma 10, aunque también se han descrito traslocaciones. No obstante, no se han encontrado alteraciones características de la MF/ SS y el significado de estas alteraciones inmunogenéticas es desconocido (62, 63).

Kalfobt y cols., en base a diversos trabajos, han propuesto que en las MF/ SS existiría una familia de «células T genotraumáticas», entendiendo como tales células con una importante inestabilidad genética que les permitiría desarrollar aberraciones cromosómicas/genéticas sin que ello suponga la muerte celular. El desarrollo de estas aberraciones origina la aparición de subclones, algunos de los cuales pueden ser cada vez más agresivos, lo que explicaría el comportamiento de la enfermedad (64, 65).

Las células genotraumáticas no son inicialmente malignas, pero sí predisuestas a ello. Cuanto más tiempo de evolución lleve el proceso, mayor sería la cantidad de alteraciones acumuladas y mayor la posibilidad de aparición de subclones progresivamente más agresivos, menos epidermotropos y con posibilidad de implantarse a distancia.

En el momento actual sólo hay una publicación que haya determinado inestabilidad genética de la MF a través del estudio de microsatélites (66). El marco general de la inestabilidad de microsatélites es la alteración en los genes que reparan los errores de emparejamiento de una cadena de DNA con respecto a la otra durante la replicación del DNA. Scarisbrick y cols. encuentran inestabilidad de microsatélites en 13/ 54 (24%) pacientes con MF, de los que el 40% pertenecen a fases avanzadas y un 21% a estadios tempranos, con lo que podría estar asociado a progresión de la enfermedad.

Oncógenes

Los datos referentes a este punto, que entronca directamente con el anterior, son escasos y poco conocidos. No obstante, debido a los recientes avances en oncología y biología molecular es un campo de investigación interesante y prometedor.

Se ha visto por inmunohistoquímica expresión aumentada de p53 en algunos pacientes en fase tumoral con práctica ausencia de expresión en fases indolentes de la enfermedad, lo que sugería en aquellos casos la presencia de una p53 mutada, que es más estable que la forma natural. Sin embargo, no siempre que se encuentra un aumento de expresión de la proteína p53 se trata de una forma mutada, y ésta puede encontrarse incluso en células normales (32, 67, 68). La forma más fiable de demostrarlo es por estudios genéticos. Garatti y cols. (69) han publicado uno de los pocos trabajos que aparecen en la literatura sobre estudios genéticos de distintos oncógenes en la MF. Encontraron 2/ 29 (las 2 MF tumorales) con mutación de *lyt-10* (un oncogén putativo que pertenece a la familia de los activadores transcripcionales NF-KB) y 1/ 29 casos con mutación de p53 (también MF tumoral). Ninguna de las formas indolentes de MF presentó mutaciones, lo que sugería que el p53 y el *lyt10* podrían estar implicados en la progresión a tumores de la MF, pero no en el inicio de la enfermedad. Otros autores han

encontrado mayor expresión de p62-c-myc y bcl-2 en fases avanzadas de MF que en fases iniciales (32).

Tomados en conjunto, los anteriores datos son escasos y muestran una baja frecuencia de alteraciones genéticas en la MF.

En un reciente trabajo se encuentra inactivación del oncogén supresor PTEN situado en el cromosoma 10 (66). Se han detectado alteraciones en este gen en varias neoplasias esporádicas y en la enfermedad de Cowden. En el citado trabajo se encuentra inactivación de PTEN en el 10% de pacientes con MF iniciales y en el 47% de los estados avanzados (T3 o T4).

Un campo nuevo de investigación es el de los mecanismos implicados en la regulación del ciclo celular. La progresión del ciclo celular está regulada por complejos formados entre ciclinas y kinasas dependientes de ciclinas (CDKs). En concreto, las CDK4 y CDK6 regulan la transición de la fase G1 a S del ciclo (70). El gen p16^{INK4a}, localizado en el cromosoma 9, codifica un inhibidor de CDK4/ 6 (CDKI), es decir, una proteína que bloquea la progresión del ciclo celular y que ejerce un control negativo en la proliferación celular (71). Se ha encontrado inactivación del oncogén supresor p16^{INK4a} (por delección, mutación o hipermetilación) en un alto porcentaje de líneas celulares y tumores (72, 73). También se ha demostrado en el desarrollo y progresión de neoplasias hematológicas (74, 75).

En un reciente estudio realizado en nuestro país se ha demostrado un 80% de inactivación (sobre todo por hipermetilación y en menor medida por delección) en fases avanzadas de MF (tumoral) en comparación con un 40% en estadios mancha-placa sugiriendo que podría ser un marcador de progresión tumoral y quizá estar implicado en el desarrollo de la neoplasia (76). Además ninguno de los pacientes con una larga remisión completa mostró alteraciones en p16 (INK4a), con lo que este hallazgo podría indicar MF con peor pronóstico y tal vez subsidiarias de un tratamiento más agresivo. En cualquier caso son necesarios más estudios para entender completamente el significado de estas alteraciones.

En resumen, son múltiples los factores implicados en el desarrollo y progresión de los LCCT, agentes infecciosos, ambientales, genéticos, citocinas, oncógenes, etc. No obstante, dado el heterogéneo comportamiento clínico y evolutivo de estos procesos probablemente estén implicados varios factores y se trate de una enfermedad multifactorial. El significado de muchos de estos factores sigue siendo desconocido y es todavía motivo de debate. Serán necesarios nuevos estudios junto con nuevas técnicas de biología y oncología molecular para ahondar en este tema.

Abstract.—Mycosis fungoides and Sézary syndrome are the most frequent cutaneous T-cell lymphomas. Their aetiology and pathogenesis are

almost unknown as well as the mechanisms by which early indolent stages progress into a more aggressive behaviour developing tumours and spreading to lymph nodes and internal organs.

We review the factors implicated in its development and evolution: inheritance, environmental exposures, infectious agents, major histocompatibility antigens, genetic instability, cytokines and oncogenes.

Although the development of advanced laboratory techniques has greatly enhanced our understanding of their etiopathogenesis, the significance of many implicated mechanisms is controversial and a matter of debate.

New researches, based in the epidemiology and molecular biology will be necessary in order to resolve these questions and enhance the understanding of the disease.

Gómez de la Fuente E, Barrientos Pérez N, Ortiz Romero PL, Álvarez Fernández JG, Vanaclocha Sebastián F, Iglesias Díez L. Etiopathogenesis of cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides/Sézary syndrome). Actas Dermosifiliogr 2000;91:477-483.

Key words: Cutaneous T-cell lymphomas. Etiopathogenesis. Oncogenes. Cytokines. Major histocompatibility antigens.

BIBLIOGRAFÍA

- Alibert JLM. Tableau de Pian Fongoide: description des maladies de la peau observée a l'hôpital St. Louis et exposition des meilleures méthodes suivies pour leur traitement. Paris (France): Barrior L'Aine et Fils; 1806. p. 157.
- Bazin PAE, ed. Leçons sur le traitement des maladies chroniques. Paris: Adrian dela Haye; 1870. p. 425.
- Edelson RL. Cutaneous T-cell lymphoma: mycosis fungoides, Sézary syndrome and other variants. *J Am Acad Dermatol* 1980;2:89-106.
- Diamandidou E, Cohen PR, Kuzrock R. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 1996;88:2385-409.
- Weinstock MA, Horn JW. Mycosis fungoides in the United States: increasing incidence and descriptive epidemiology. *JAMA* 1988;260:42-6.
- Weinstock MA. Epidemiology of mycosis fungoides. *Semin Dermatol* 1994;13:154-9.
- Weinstock MA, Gardstein BA. Twenty year trends in the reported incidence of mycosis fungoides and associated mortality. *Am J Public Health* 1999;89:1240-44.
- Jones GW, Wilson LD. The changing survival of patients with mycosis fungoides. A population-based assesment of trends in the United States. *Cancer* 1999;86:191-3.
- Duncan K, Heald P. Cutaneous T-cell lymphoma: centuries of controversy. *Semin Cut Med Surg* 1998;17:133-40.
- Veelken H, Wood GS, Sklar J. Molecular staging of cutaneous T-cell lymphoma. Evidences for systemic involvement in early disease. *J Invest Dermatol* 1995;104:889-4.
- Much JM, Lukowsky A, Asadullah K, Gellrich S, Sterry W. Demonstration of frequent occurrence of clonal T cells in peripheral blood of patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1997;90:1636-42.
- Sandbank M, Ketzenellenbeger I. Mycosis fungoides of prolonged duration in sibilings. *Arch Dermatol* 1968;98:620-7.
- Whittemore A, Holly E, Lee I, y cols. Mycosis fungoides in relation to environmental exposure and immune response: a case control study. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1560-7.
- Tuyp E, Burgoyne A, Aitchinson T, MacKie R. A case-control study of possible causative factors in mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1987;123:196-200.
- Bachelez H, Gorochov G. More about T-cell receptor V-beta repertoire usable in mycosis fungoides/ Sézary syndrome. *Br J Dermatol* 1995;132:1017-8.
- Bahler DW, Berry G, Oksenberg J, Warnke RA, Levy R. Diversity of T-cell antigen receptor variable genes used by mycosis fungoides cells. *Am J Pathol* 1992;140:1-8.
- Kono DH, Baccala R, Balderas RS, y cols. Application of a multiprobe RNAsa protector assay on junctional sequences to define V-beta gene diversity in Sézary syndrome. *Am J Pathol* 1992;140:823-30.
- McHenry PM, Campbell I, Mackie RM. Assessment of an anti T-cell receptor variable region antibody panel cutaneous T cell lymphomas. *Br J Dermatol* 1994;130:595-8.
- Pancake BA, Zucker-Franklin D, Coutara EE. The cutaneous T-cell lymphoma, Mycosis fungoides is a human T-cell lymphotropic virus associated disease. A study of 50 patients. *J Clin Invest* 1995;95:547-54.
- Zucker-Franklin D, Hooper Wc, Evatt BL. Human lymphotropic retroviruses associated with mycosis fungoides: evidence that HTLV type II as well as HTLV-I may play a role in the disease. *Blood* 1992;80:1537-45.
- Khan ZM, Seiboni KM, Zucker-Franklin D. Localization of human T-cell lymphotropic virus-I tax proviral sequences in skin biopsies of patients with mycosis fungoides by in situ polymerase chain reaction. *J Invest Dermatol* 1996;106:667-72.
- Wood G, Salvekar A, Schaffer J, y cols. Evidence against role for HTLV-I in the pathogenesis of American cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1996;107:301-7.
- Bazarbachi A, Soriano V, Pawson R, y cols. Mycosis fungoides and Sézary syndrome are not associated with HTLV-I infection: an international study. *Br J Haematol* 1997;98:927-33.
- Fujihara K, Goldman B, Oseroff AR, y cols. HTLV-associated diseases: human retroviral infection and cutaneous T-cell lymphomas. *Immunol Invest* 1997;26:231-42.
- Allejo A, López JL, Ortiz PL, y cols. Is mycosis fungoides related to HTLV-I? *Vox Sanguinis* 1995;69:84.
- Zucker FK, Pancake BA. Human T-cell lymphotropic virus type I tax among American blood donors. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998;5:831-5.
- Cowan EP, Nemo GJ, Williams AE, y cols. Absence of human T-lymphotropic virus type I tax sequences in a population of normal blood donors in the Baltimore, MD/ Washington, DC, area: results from a multicenter study. *Transfusion* 1999;39:904-9.

28. Dalekos GN, Zervou E, Karabini F, Elisaf M, Bourantas K, Siamopoulos KC. Prevalence of antibodies to human T-lymphotropic virus types I and II in volunteer blood donors and high-risk groups in Northwestern Greece. *Transfusion* 1995;35:503-6.
29. Zaaijer HL, Lelie PN, Van der Poel CL. Infection with T-lymphotropic virus in Dutch blood donors 1993-1996. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:1571-2.
30. Duvic M, Magie K, Storthz KA. *In situ* hybridization for herpes simplex virus in mycosis fungoides and alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1989;92:423.
31. Brice SL, Jesler JD, Friednash M, y cols. Examination of cutaneous T-cell lymphoma for human herpes virus by using the polymerase chain reaction. *J Cutan Pathol* 1993;20:304.
32. Kanavaros P, Ioamidou D, Tzardi M, y cols. Mycosis fungoides expression of c-myc, p62, p53, bcl2 and PCNA proteins and absence of association with EB-v. *Pathol Res Pract* 1994;190:767-74.
33. Nahass GT, Kraffert CA, Penneys NS. Cutaneous T-cell lymphoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1991;127:1020.
34. Mackie R, Dick, HM, De Sousa MB. HLA and mycosis fungoides. *Lancet* 1976;1:1179.
35. Rosen S, Radvany R, Roenigk HJ, y cols. Human leukocyte antigens in cutaneous T-cell lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:531-4.
36. Ryder LP, Anderson L, Svejgaard A, eds. HLA and disease registry-Third report. *Tissue antigens* 1979;15(Supl. 1).
37. Safai B, Myskowski PL, Dupont B, y cols. Association of HLA DR5 with mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 1983;80:395.
38. Jackow CM, McHam JB, Friss A, Alvear J, Reveille JR, Duvic M. HLA-DR5 and DQB1*03 alleles are associated with cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1996; 107:373-6.
39. Verga M, Braverman M. The use of immunohistologic analysis in differentiating cutaneous T-cell lymphoma from psoriasis and dermatitis. *Arch Dermatol* 1991;127:1503-10.
40. Hansen ER. Immunoregulatory events in the skin of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1996;132:554-61.
41. Bagot M, Wechsler J, Lescs MC. Intraepidermal localization of the clone in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:589-95.
42. Fivens DP, Hanson CA, Nickoloff BJ. Localization of clonal T cells in the epidermis in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:717-24.
43. Bagot M, Echchakir H, Mami-Chouaib F, y cols. Isolation of tumor-specific cytotoxic CD4+ and CD4+CD8dim+ T-cell clones infiltrating a cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1998;91:4331-41.
44. Shiohara T, Moriya N, Gotoh C, y cols. Differential expression of lymphocyte function associated antigen (LFA-1) on epidermotropic and non-epidermotropic T-cells clones. *J Invest Dermatol* 1989;93:804-8.
45. Pujol RM. Estudio inmunofenotípico y análisis genotípico en los linfomas cutáneos de células T (micosis fungoide/ síndrome de Sezary), pseudolinfomas cutáneos T y erupciones cutáneas potencialmente prelinfomatosas. Tesis doctoral 1992.
46. Walsch LJ, Murphy GF. Role of adhesion molecules in cutaneous inflammation and neoplasia. *J Cutan Pathol* 1992; 19:161-71.
47. Griffiths CE, Voorhees JJ, Nickoloff BJ. Characterization of intercellular adhesion molecule-1 and HLA-DR expression in normal and inflamed skin: modulation by recombinant gamma interferon and tumor necrosis factor. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:617-9.
48. Nickoloff BJ, Griffiths CE, Baadsgaard O, Voorhees JJ, Hanson CA, Cooper KD. Markedly diminished epidermal keratinocyte expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in Sézary syndrome. *JAMA* 1989;261: 2217-21.
49. Sica A, Matsushima K, Van Damme J, y cols. IL-1 transcriptionally activates the neutrophil chemotactic factor/ IL-8 gene in endothelial cells. *Immunology* 1990;69:548-53.
50. Osborn L, Hession C, Tizard R, y cols. Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule-1, a cytokine-induced endothelial protein that binds to lymphocytes. *Cell* 1989;59:1203-11.
51. Wasik MA, Vonderheid EC, Bigler RD, y cols. Increased serum concentration of the soluble interleukin-2 receptor in cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1996; 132: 42-7.
52. Zachariae C, Larse CS, Kaltoft K, y cols. Soluble IL2 receptor serum levels and epidermal cytokines in mycosis fungoides and related disorders. *Acta Derm Venereol (Stockch)* 1991;71:465-70.
53. Saed G, Fivens DP, Naidu Y, Nickoloff BJ. Mycosis fungoides exhibits a Th-1 type cell-mediated cytokine profile whereas Sézary syndrome expresses a Th2 type profile. *J Invest Dermatol* 1994;103:29-33.
54. Camp R, Bacon K, Finchan N, y cols. Chemotactic cytokines in inflammatory skin disease. *Adv Exp Med Biol* 1991;305:109-18.
55. Wismer ML, Mackenzie RC, Sauder D. Interleukin-8 immunoreactivity in epidermis of cutaneous T-cell lymphoma patients. *Lymphokine Cytokine Res* 1994;13:21-7.
56. Asadullah K, Docke WD, Haessler A, Sterry W, Volk HD. Progression of mycosis fungoides is associated with increasing cutaneous expression of interleukin-10 mRNA. *J Invest Dermatol* 1996;107:833-7.
57. Rook AH, Kubin M, Cassin M, y cols. IL-12 reserves cytokine and immune abnormalities in Sézary syndrome. *J Immunol* 1995;154:1491-8.
58. Tensen CP, Vermeer MH, Van der Stoop PM, y cols. Epidermal interferon-gamma inducible protein-10 (IP-10) and monokine induced by gamma-interferon (Mig) but not IL-8 mRNA expression is associated with epidermotropism in cutaneous T-cell lymphomas. *J Invest Dermatol* 1998;11:222-6.
59. Dummer R, Heald PW, Nestle FO, y cols. Sézary syndrome T-cells clones display T-helper 2 cytokines and express the accessory factor-1 (interferon- γ receptor β -chain). *Blood* 1996; 88:1383-9.
60. Vowels BR, Lessin SR, Cassin M, y cols. Th2 cytokine mRNA expression in skin in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1994;103:669-73.
61. Harwix S, Zachmann K, Neumann C. T-cells clones from early-stage cutaneous T-cell lymphoma show no polarized Th-1 or Th-2 cytokine profile. *Arch Dermatol Res* 2000; 292:1-8.

62. Limon J, Nedoszytko B, Brozek I, y cols. Chromosome aberrations of five cases with Sézary syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 1995;83:75-81.
63. Shapiro PE, Warburton D, Berger CL, y cols. Clonal chromosomal abnormalities in cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1987;28:267-76.
64. Kaltoft K, Holm-Hansen B, Therstrup-Pedersen K. Cytogenetic findings in cell lines from cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clin* 1994;12:295-304.
65. Kaltoft K, Bisballe S, Dyrberg T, y cols. Establishment of two continuous cell strains from a single plaque of a patient with mycosis fungoides. *In vitro Cell Dev* 1992;28A:161.
66. McGrefor JM, Dublin EA, Levison DA, y cols. p53 immunoreactivity is uncommon in primary cutaneous lymphoma. *Br J Dermatol* 1995;132:353-8.
67. Scarisbrick JJ, Alison J, Woolford J, Russell-Jones R, Whitaker SJ. Loss of heterozygosity on 10q and microsatellite instability in advanced stages of primary cutaneous T-cell lymphoma and possible association with homozygous deletion of PTEN. *Blood* 2000;95:2935-42.
68. Lauritzen AF, Vejlsgaard GJ, Hou-Jensen K, y cols. p53 protein expression in cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 1995;133:32-6.
69. Garatti SA, Roscetti E, Treca D, Fracchiolla NS, Neri A, Berti E. bcl1, bcl2, p53, c-myc and lyl10 analysis in cutaneous lymphomas. *Rec Res Cancer* 1991;139:249-61.
70. Peter M, Herskowitz I. Joining the complex: cyclin-dependent kinase inhibitory proteins and the cell cycle. *Cell* 1994;79:181-4.
71. Serrano M. The tumor suppressor protein p16^{INK4a}. *Exp Cell Res* 1997;237:7-13.
72. Nobori T, Miura K, Wu DJ, Lois A, Takabayashi K. Deletions of the cyclin-dependent kinase 4 inhibitor gene in multiple human cancers. *Nature* 1994;368:753-6.
73. Cairns P, Mao L, Merlo A, y cols. Rates of p16 (MTS1) mutations in primary tumors with 9p loss. *Science* 1994;265:415-7.
74. Villuendas R, Sánchez-Beato M, Martínez JC, y cols. Loss of p16/INK4A protein expression in Non-Hodgkin's lymphomas is a frequent finding associated with tumor progression. *Am J Pathol* 1998;153:887-97.
75. Elenitoba-Johnson KS, Gascoyne RD, Lim MS, Chanabai M, Jaffe ES, Raffeld M. Homozygous deletions at chromosome 9p21 involving p16 and p15 are associated with histologic progression in follicle center lymphoma. *Blood* 1998;46:77-85.
76. Navas C, Ortiz PL, Villuendas R, y cols. Genetic alterations in the p16/INK4A gene are frequent in lesions of mycosis fungoides. *Am J Pathol* 2000;156:1565-72.

Respuestas correctas a las preguntas correspondientes a la Revisión de Formación Médica Continuada del número 10, octubre, 2000

Silvia Marinero Escobedo, Olga Poza Magdalena, M.^a Mar Martín Dorado y Evaristo Sánchez Yús. Reticuloi-de actínico. *Actas Dermosifiliogr* 2000;91:425-431.

1b	8e	15e
2d	9b	16c
3c	10a	17a
4a	11e	18d
5e	12d	19a
6e	13e	20e
7a	14b	