

Mucinosi folicular: nuevas entidades clínico-patológicas. Estudio clínico, histológico, inmunohistoquímico e inmunogenotípico de 23 pacientes*

Onofre Sanmartín Jiménez, Mercedes Rodríguez Serna*, Rafael Botella Estrada, Carlos Guillén Barona y Adolfo Aliaga Boniche*

Servicio de Dermatología. Instituto Valenciano de Oncología. *Hospital General Universitario de Valencia.

Resumen.—En el presente trabajo se realiza una revisión clínica, histológica, inmunohistoquímica e inmunogenotípica de 23 pacientes con mucinosi folicular. Se incluyeron en el trabajo pacientes con mucinosi folicular primaria (MFP) y pacientes con mucinosi folicular secundaria (MFS) a linfoma sistémico o linfoma cutáneo de células T. Se seleccionaron del archivo de histopatología las biopsias con diagnóstico de mucinosi folicular desde 1975 al año 2000 con el único criterio de mostrar degeneración mucinosa en el epitelio folicular con un infiltrado inflamatorio acompañante. En todas las biopsias se efectuaron tinciones inmunohistoquímicas con marcadores pan B, pan T, T4 y T8. En casos seleccionados se realizó detección de reordenamiento clonal del receptor T mediante PCR de cortes en parafina de las biopsias. Se encontraron seis casos de MFS (30,4% del total), todos ellos varones de una edad media de 50,4 años. El linfoma más frecuentemente asociado fue la micosis fungoide. Dieciséis casos correspondían a MFP (ocho varones y ocho mujeres; edades entre 8 y 72 años). En este grupo de pacientes se identificaron cuatro formas clínicas de presentación: MFP localizada, MFP difusa, MFP acneiforme y MFP urticarial. No existieron diferencias histológicas sustanciales entre la MFS y la MFP. Tan sólo la forma urticarial de la mucinosi folicular presentaba características histológicas diferenciales, como fueron un abundante infiltrado inflamatorio y abundantes eosinófilos. Los hallazgos inmunohistoquímicos confirman que el infiltrado inflamatorio está formado preferentemente por linfocitos T *helper*. Los estudios de reordenamiento demostraron tres casos de MFP con clonalidad, sin que se pudieran encontrar características diferenciales entre éstos y las formas no clonales. Pese a la clonalidad ninguno de estos tres casos evolucionó posteriormente a linfoma, lo que sostiene la teoría de las dermatosis benignas clonales, recientemente propuesta. No obstante, parece aconsejable un seguimiento prolongado de los casos de mucinosi folicular primaria con clonalidad en el estudio genético.

Palabras clave: mucinosi folicular, linfoma cutáneo T, reordenamiento clonal receptor T.

Sanmartín Jiménez O, Rodríguez Serna M, Botella Estrada R, Guillén Barona C, Aliaga Boniche A. Mucinosi folicular: nuevas entidades clínico-patológicas. Estudio clínico, histológico, inmunohistoquímico e inmunogenotípico de 23 pacientes. *Actas Dermosifiliogr* 2002;93(2): 102-13.

Correspondencia:

Onofre Sanmartín. Servicio de Dermatología. Instituto Valenciano de Dermatología. C./ Beltrán Báuena, 8. 46009 Valencia. Correo electrónico: osanmartin@meditex.es

* Trabajo galardonado con el Premio August C. Stiefel 2001, de laboratorios Stiefel.

FOLLICULAR MUCINOSIS: NEW CLINICO-PATHOLOGIC ENTITIES. CLINICAL, HISTOLOGICAL, IMMUNOHISTOCHEMICAL AND IMMUNOGENOTYPIC STUDY OF 23 PATIENTS

Abstract.—A clinical, histopathologic, immunohistochemical and genotypic analysis review of twenty-three patients with follicular mucinosis (FM) is reported.

Patients with primary follicular mucinosis (PFM) and secondary follicular mucinosis (SFM) associated with a systemic or cutaneous T-cell lymphoma were included in the study. Biopsy specimens of FM between the period 1975-2000 were selected based solely on the histopathologic finding of follicular mucin deposition from the dermatopathology files. Immunostaining with monoclonal antibodies against pan T, pan B, T helper and T8 cells as performed in all biopsies. Detection of clonal T-cell receptor gene rearrangements was performed using a polymerase chain reaction (PCR) amplification of the T-cell γ gene from paraffin-embedded tissue in selected cases.

Six cases with SFM (30,4%) were evaluated (all men; mean age: 54,1 y). The most frequent associated lymphoma was mycosis fungoides. Sixteen patients with PFM were evaluated (8 men and 8 women: 8 to 72 years). Four different clinical presentations of PFM could be identified after clinical review: localized PFM, diffuse PFM, acneiforme PFM and urticaria-like PFM.

No histopathologic features separated clearly PFM from SFM. Only urticaria-like follicular mucinosis showed specific findings, consisting in intense inflammatory infiltrate with abundant eosinophils. Immunohistochemical findings showed predominance of T helper cells in all cases. Three cases of clonal PFM were observed. No differences could be detected between clonal cases and non-clonal cases of PFM. With long follow-up no evolution to cutaneous lymphoma was observed in clonal cases of PFM.

Detection of PFM with clonal T-cell populations reinforces and expands the recently proposed concept of clonal benign dermatosis. Continued, long-term surveillance of patients with clonal PFM seems advisable.

Key words: Follicular mucinosis, T-cell monoclonal, cutaneous lymphoma.

INTRODUCCIÓN

Definición

La mucinosi folicular consiste en la degeneración mucinosa de la vaina externa del folículo piloso y de la glándula sebácea, que se presenta histológicamente

como depósitos de mucina en el epitelio folicular, acompañados de un infiltrado inflamatorio linfocitario¹. Actualmente se considera a la mucinososis folicular como un patrón de reacción del epitelio folicular en respuesta a estímulos de diferente naturaleza, bien de tipo inflamatorio o incluso a procesos neoplásicos. En la literatura se emplean dos términos distintos para referirse a esta entidad: mucinososis folicular y alopecia mucinosa.

Antecedentes históricos

La alopecia mucinosa se reconoció como entidad clínico-patológica en 1957 en un trabajo clásico de Pinus sobre seis pacientes², aunque pueden encontrarse descripciones de casos similares aislados publicados con anterioridad en la literatura³. Después de esta descripción inicial, Braun-Falco publicó dos casos en los que la alopecia mucinosa estaba relacionada con una reticulosis cutánea, y señala que esta entidad puede aparecer de forma primaria o bien ser secundaria a procesos malignos⁴. En 1959, Jablonska y Chorzelski propusieron el término de mucinososis folicular para sustituir al de alopecia mucinosa, ya que el diagnóstico se basaba en criterios histológicos, y la alopecia clínica no siempre estaba presente⁵. En este sentido se puede considerar que el término mucinososis folicular es más adecuado y engloba al de alopecia mucinosa. En 1985, Hempstead y Ackerman señalan que la mucinososis folicular no es más que un patrón de reacción del epitelio folicular que aparece en respuesta a procesos dermatológicos de diferente naturaleza, benignos o malignos⁶.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones clínicas de mucinososis folicular consisten en pequeñas pápulas inflamatorias, de aspecto folicular, que confluyen formando placas y nódulos. La superficie de las lesiones es edematosa y exudativa y muestra alopecia secundaria. En ocasiones la presión sobre las placas induce la eliminación de material mucoide a través de los folículos⁷.

Histología

Histológicamente la mucinososis folicular se caracteriza por una degeneración mucinosa del epitelio folicular en la vaina externa y en glándulas sebáceas. Las células epiteliales del folículo aparecen sueltas, con aspecto de degeneración reticular, embebidas entre depósitos de mucopolisacáridos ácidos. En los casos más avanzados se destruye por completo el epitelio folicular, quedando el folículo convertido en una especie de saco de mucina. Acompañando a estos depósitos de mucina aparece un infiltrado inflamatorio perifolicular constituido por linfocitos, histiocitos y eosinófilos en cantidad variable¹. Inmunohistoquímicamente el fenotipo del infiltrado está constituido básicamente por linfocitos T⁸.

Formas clínicas

Se han postulado diferentes clasificaciones de la mucinososis folicular. La más aceptada es aquella que diferencia entre formas primarias (aquellas en las que no se identifica ninguna enfermedad asociada) y formas secundarias (aquellas en las que la mucinososis folicular aparece acompañando o precediendo a un grupo de procesos linfoproliferativos, generalmente micosis fungoide)⁹⁻¹³.

A su vez, la mucinososis folicular primaria o idiopática se ha dividido en dos formas:

- 1) *La forma aguda, localizada*, que clínicamente se presenta con una o dos lesiones, en forma de placa inflamatoria localizada en la extremidad cefálica. La edad media de los pacientes se sitúa en 21 años y las lesiones tienden a la resolución espontánea¹³.
- 2) *La forma crónica, diseminada*, que clínicamente cursa con varias lesiones diseminadas, en forma de pápulas, placas o nódulos eritematosos, localizadas en tronco, extremidades y cara. La edad media de los pacientes se sitúa en 31 años y las lesiones tienen tendencia a persistir o a recurrir tras la remisión espontánea¹³.

Sin embargo, existen numerosas excepciones a esta clasificación clásica de la mucinososis. Se han publicado formas localizadas de mucinososis folicular sin tendencia a la resolución espontánea^{14, 15}, así como lesiones diseminadas que se resuelven espontáneamente¹⁶. Asimismo se han descrito otras formas raras de presentación de la mucinososis folicular primaria, tales como formas fotoinducidas¹⁷, con lesiones quísticas en la cara¹⁸ y formas eritrodérmicas¹⁹.

Un elevado número de casos de mucinososis folicular se asocia o acaba desarrollando un linfoma, generalmente cutáneo. En estos casos se emplea el término de mucinososis folicular secundaria o maligna. Dependiendo de series, el porcentaje de casos asociados a linfoma se cifra entre un 14% en EE.UU. y un 66% en Japón^{9-13, 20, 21}. La mucinososis folicular puede preceder varios años al desarrollo del linfoma, aunque la mayor parte de las ocasiones aparece concomitantemente o con posterioridad al diagnóstico del linfoma. Con diferencia el linfoma más frecuentemente asociado a mucinososis folicular es la micosis fungoide, de hecho hasta un 11% de todas las micosis fungoides muestran hallazgos de mucinososis folicular²², y se ha demostrado que la presencia de mucinososis folicular en una micosis fungoide es un signo de mal pronóstico^{23, 24}.

Nuevas entidades descritas

Además de estas formas clínicas clásicas se han descrito nuevas formas de presentación de la mucinososis folicular. En 1980, Enjolras describe un grupo de 10 pacientes con mucinososis folicular no asociada a linfoma en los que las lesiones aparecen en forma de brotes recurrentes de lesiones eritemato-edematosas, muy pruriginosas, con un

aspecto urticarial²⁵. Esta variedad de lesiones de mucinosiis folicular, denominada mucinosiis folicular urticarial, es posteriormente observada por otros autores, otorgándole entidad clínicopatológica propia entre las formas de mucinosiis folicular primaria^{26,27}.

En 1998, Wittenberg publica cuatro casos de mucinosiis folicular primaria con lesiones faciales similares a un acné excoriata, a la que denomina mucinosiis folicular acneiforme. Esta forma de mucinosiis folicular se caracteriza por su curso crónico persistente y su benignidad²⁸.

OBJETIVOS

Justificación del estudio

En la práctica clínic diaria las variedades clásicamente descritas de mucinosiis folicular no son siempre reconocibles. De hecho, en muchas ocasiones los datos clínicos de edad, distribución de las lesiones y curso evolutivo difieren de los de las formas clínicopatológicas. En los últimos años se han descrito nuevas formas clínicas de mucinosiis folicular primaria cuyas características evolutivas y sus manifestaciones clínicas son muy distintas a las de las formas clásicas. Asimismo, al tratarse descripciones aisladas en la literatura, no se conoce la frecuencia real de estas nuevas formas. Aunque en nuestro medio se han efectuado revisiones de pacientes con mucinosiis folicular, no disponemos de estudios que informen de la frecuencia de asociación a linfoma cutáneo, ni de la frecuencia relativa de cada una de las formas primarias de mucinosiis folicular descritas en la literatura.

Los estudios de revisión sobre mucinosiis folicular que incluyan además de la revisión clínicopatológica, análisis inmunohistoquímicos e inmunogenotípicos son muy escasos, por lo que no se conoce el valor de estas técnicas en el diagnóstico y valoración pronóstica de los casos de mucinosiis folicular.

Objetivos

- 1) Realizar una revisión clínic de todos los casos de mucinosiis folicular diagnosticados en nuestro medio para determinar las formas clínicas y el curso evolutivo de nuestros pacientes.
- 2) Realizar una revisión histológica de todas las biopsias de mucinosiis folicular para determinar si existen datos histológicos diferenciales entre las distintas variedades clínicas de mucinosiis folicular.
- 3) Efectuar estudios inmunohistoquímicos en las biopsias para determinar el fenotipo del infiltrado inflamatorio que acompaña a las lesiones.
- 4) Efectuar estudios inmunogenotípicos para determinar la existencia o no de clonalidad en las diferentes formas clínicas de mucinosiis folicular y el valor de esta técnica en el diagnóstico y valoración pronóstica de esta entidad.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva de todos los casos con diagnóstico histológico de mucinosiis folicular del archivo histopatológico de dos hospitales del área del estudio. Se consiguieron 28 biopsias en parafina correspondientes a 23 pacientes. El criterio para seleccionar las biopsias fue la presencia de depósitos de mucina en el epitelio folicular, acompañado de un infiltrado inflamatorio linfocitario. Con este criterio se seleccionaron casos de las formas primarias de mucinosiis folicular y de aquellos casos asociados a linfoma.

Hallazgos clínicos

En todos los casos se efectuó una revisión retrospectiva de la historia clínic, recogiendo los datos de edad, sexo, tiempo de evolución y las características clínicas de las lesiones cutáneas. Asimismo se estudiaron las posibles enfermedades asociadas y su relación temporal, especialmente si asociaban procesos linfoproliferativos. Estos datos permitieron clasificar a los pacientes en dos grupos: a) pacientes con mucinosiis folicular primaria: aquella no asociada a proceso linfoproliferativo, y b) pacientes con mucinosiis folicular maligna: pacientes con mucinosiis folicular asociada a linfoma.

Se contactó con todos los pacientes incluidos en la revisión para comprobar su estado clínic en el momento de realizar el estudio para descartar una evolución final a linfoma. Con ello, el período de seguimiento en las mucinosiis foliculares primarias estuvo entre 2 y 25 años.

Hallazgos histopatológicos

Las biopsias seleccionadas fueron revisadas por dos observadores de forma independiente. Las piezas se tiñeron con hematoxilina-eosina y tinciones para mucina tales como hierro coloidal y azul alcian. En cada caso se valoraron los siguientes parámetros: intensidad del infiltrado inflamatorio, distribución del infiltrado inflamatorio (perifolicular, perivascular, epidermotropo), profundidad del infiltrado inflamatorio (dermis papilar, reticular o tejido celular subcutáneo), presencia de atipias en el infiltrado linfocitario, presencia de eosinófilos, abundancia de los depósitos de mucina y grado de destrucción folicular. Estos parámetros se graduaron en tres niveles: leve (+), moderado (++) e intenso (+++).

Hallazgos inmunohistoquímicos

Con el objeto de determinar la naturaleza del infiltrado inflamatorio efectuamos tinciones inmunohistoquímicas de biopsias seleccionadas. Se realizaron técnicas de inmunohistoquímica en secciones de tejido incluido en parafina, utilizando técnicas de fosfatasa alcalina y estreptoavidina marcada con peroxidasa. El panel de anticuerpos monoclonales incluyó antígenos

asociados a linfocitos B (L26-CD20), linfocitos T (Leu 4-CD3), célula de Langerhans (s-100), linfocitos T colaboradores (CD4), linfocitos T supresores (CD8).

Hallazgos inmunogenotípicos

Se estudió mediante PCR la existencia de reordenamiento clonal del gen del receptor de células T en casos seleccionados de los diferentes grupos definidos tras la revisión clínica. Para ello se obtuvieron cortes de 10 micras de las biopsias seleccionadas para el análisis molecular, eliminando la parafina mediante pases por xileno y etanol de acuerdo con los protocolos estandarizados. Posteriormente se dirigieron las muestras mediante incubación con proteinasa K. El ADN genómico se extrajo mediante un *kit* de extracción (Tissueamp) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se empleó la técnica de reacción en cadena

de polimerasa con *primers* adecuados para amplificar la región V/J de la cadena γ del receptor de células T.

RESULTADOS

Hallazgos clínicos

Se reunieron un total de 28 biopsias con diagnóstico de mucinosi folicular correspondientes a 23 pacientes (7 mujeres y 16 varones).

El período de seguimiento estuvo entre 2 y 25 años, con una media de 6,4 años. En 7 casos (30,4%) la mucinosi folicular se asoció a linfoma (mucinosi folicular secundaria), mientras que los 16 casos correspondieron a mucinosi folicular primaria. En la tabla 1 se recogen las características clínicas de los pacientes.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

Paciente	Edad/ sexo	Asociación	Patrón clínico	Tipo de lesiones	Curso clínico	Seg	Resolución
1	8/M	Ø	MF localizada	Placa labio	Agudo	5	Espontánea (2 meses)
2	11/M	Ø	MF localizada	Placa ceja	Subagudo	6	Espontánea (4 meses)
3	19/M	Ø	MF localizada	Placa cuero cabelludo	Subagudo	7	Espontánea (2 meses)
4	27/V	Ø	MF localizada	Placa barbilla	Agudo	5	Corticoides (6 meses)
5	72/V	Ø	MF localizada	Placa mejilla	Agudo	5	Corticoides (3 meses)
6	50/V	Enf. suero	MF difusa	Aspecto eczematoso tronco y piernas	Crónico	5	PUVA (18 meses)
7	18/V	Ø	MF difusa	Pápulas foliculares piernas, abdomen	Crónico recurrente	8	PUVA (recurrente)
8	35/V	Psoriasis	MF difusa	Placas extremidades	Crónico	5	No
9	18/M	Ø	MF acneiforme	Pápulas cara	Crónico	3	No
10	42/M	Ø	MF acneiforme	Pápulas cara	Crónico	3	No
11	43/M	Ø	MF acneiforme	Pápulas cara	Crónico	5	No
12	34/M	Ø	MF acneiforme	Pápulas cara	Crónico	4	No
13	49/M	Ø	MF acneiforme	Pápulas cara	Crónico	7	Hidroxiclоро
14	30/V	Ø	MF urticarial	Placas cara y cuello	Agudo recurrente	15	Corticoides (recurrente)
15	38/V	Artritis reumatoide	MF urticarial	Placas cara y cuello	Agudo recurrente	8	Corticoides (recurrente)
16	29/V	Ø	MF urticarial	Placas cara y tórax	Agudo recurrente	5	Sulfonas
17	48/V	Linfoma Hodgkin	MF maligna	Pápulas difusas	Crónico	15	Tras QT linfoma
18	39/V	Linfoma Hodgkin	MF maligna	Pápulas difusas	Crónico	15	Corticoides (recurrente)
19	71/V	Linfoma T anaplásico	MF maligna	Placa cefálica	Crónico	5	Radioterapia
20	47/V	Micosis fungoide	MF maligna	Placas diseminadas	Crónico	7	PUVA (recurrente)
21	69/V	Micosis fungoide	MF maligna	Placa cefálica	Crónico	4	No
22	52/V	Micosis fungoide	MF maligna	Placas tronco	Crónico	5	No
23	53/V	Micosis fungoide	MF maligna	Nódulos difusos	Crónico recurrente	8	Corticoides (recurrente)

V: varón; M: mujer; Ø: ausente; MF: mucinosi folicular; Seg: seguimiento en años; PUVA: psoraleno y luz ultravioleta.

El grupo de pacientes con mucinosiis folicular primaria incluyó 16 pacientes (7 mujeres y 9 varones), con un seguimiento entre 2 y 15 años (media de 6,3 años), tras el cual no se detectó asociación a linfoma en ningún caso. Analizando las características clínicas de los pacientes, pudimos distinguir entre los pacientes con mucinosiis folicular primaria cuatro formas clínicas de presentación fácilmente reconocibles:

- 1) Mucinosiis folicular localizada: 5/ 16 pacientes (31%).
- 2) Mucinosiis folicular difusa: 3/ 16 pacientes (18%).
- 3) Mucinosiis folicular acneiforme: 5/ 16 pacientes (31%).
- 4) Mucinosiis folicular urticarial: 3/ 16 pacientes (18%).

Mucinosiis folicular primaria localizada

Estos pacientes mostraban la clínica típica de la forma localizada juvenil de la mucinosiis folicular primaria. Se trata de pacientes con lesiones solitarias aisladas localizadas en la extremidad cefálica. Los pacientes presentaban una o, a lo sumo, dos placas de aspecto inflamatorio en la cabeza, de superficie edematosa, eritematosa y descamativa (fig. 1). Encontramos cinco pacientes en este grupo (31% de los casos con mucinosiis folicular primaria), con una edad media de 27,4 años (8-72 años). El curso clínico fue agudo-subagudo, con el desarrollo en pocas semanas de una placa de aspecto inflamatorio, que persistía a lo largo de pocos meses (1-6 meses). Todas las lesiones se resolvieron espontáneamente o con corticoides tópicos, dejando en algunos casos alopecia residual.

Mucinosiis folicular primaria difusa

En nuestra serie encontramos tres pacientes (16% del total de formas primarias) con la clínica típica de la forma clásica difusa. Todos ellos varones, con edades entre 18 y 50 años (media: 34,3 años), un caso asociaba enfermedad del suero, una asociación no descrita anteriormente en la literatura. Los pacientes presentaban lesiones múltiples, diseminadas en tronco y



Fig. 2.—Mucinosiis folicular primaria difusa.

extremidades, ocasionalmente con afectación cefálica. Las lesiones consistían en pequeñas pápulas y placas, edematosas, descamativas, con alopecia asociada (fig. 2); en uno de los pacientes las lesiones se encontraban eczemizadas. El curso clínico fue crónico en todos los casos, pese a que dos pacientes respondieron temporalmente al tratamiento con PUVA (psoraleno y luz ultravioleta). Ningún caso evolucionó a linfoma tras un período de seguimiento medio de 6 años.

Mucinosiis folicular primaria acneiforme

Encontramos cinco casos (cuatro mujeres y un varón) con edades comprendidas entre 18 y 49 años (media: 37,2 años). Las pacientes presentaban pequeñas pápulas foliculares localizadas exclusivamente en cara (preferentemente en mejillas y frente). El número de lesiones oscilaba entre 5 y 15, sin tendencia a confluir, confiriendo al cuadro un aspecto similar al de un acné excoriata o un *lupus miliaris disseminatus faciei* (fig. 3). El diagnóstico diferencial con un acné era muy difícil de realizar, de no ser porque las lesiones eran siempre las mismas, lo que motivó la biopsia. El curso fue crónico en todos los casos, sin tendencia a la remisión espontánea ni respuesta al tratamiento. Sólo un caso se resolvió tras tratamiento con antipalúdicos.



Fig. 1.—Mucinosiis folicular primaria localizada.



Fig. 3.—Mucinosiis folicular acneiforme.



Fig. 4.—Mucinosiis folicular urticarial.

Mucinosiis folicular primaria urticarial

Encontramos tres casos, todos ellos varones, con una edad media de 36,2 años. La clínica se caracterizó por brotes agudos y recurrentes de placas edematosas, eritematosas, exudativas, e intensamente pruriginosas. El cuadro cursaba con brotes de 10-12 lesiones en cara, cuello y tórax (fig. 4) que se resolvían en pocas semanas o tras tratamiento con corticoides y reaparecían con idéntica virulencia a los pocos meses de remitir.

Mucinosiis folicular secundaria

Todos los casos de mucinosiis folicular secundaria aparecieron en varones, con una edad media de 54,1 años (39-71). La presentación clínica más frecuente fue la de pápulas foliculares y placas difusas, de curso crónico y persistente, aunque algunos casos cursaban con una sola placa localizada en la extremidad cefálica (fig. 5).

El linfoma más frecuentemente asociado fue la micosis fungoide (56% de todos los casos de mucinosiis



Fig. 5.—Mucinosiis folicular secundaria.

folicular secundaria). El segundo lugar en frecuencia lo ocupó el linfoma de Hodgkin (25% de los casos). En todos los casos se diagnosticó el linfoma antes de la aparición de las lesiones de mucinosiis folicular, por lo que no existieron dudas acerca de la naturaleza maligna de las lesiones.

Hallazgos histopatológicos

El aspecto histológico fue superponible en todas las biopsias estudiadas, con un infiltrado inflamatorio que acompañaba a la degeneración mucinosa del epitelio folicular. No obstante, tras un análisis de las características del infiltrado y la abundancia de mucina, pudimos encontrar diferencias, algunas de ellas significativas, entre las diferentes variedades clínicas. En la tabla 2 se encuentran resumidas las características histológicas analizadas en cada caso.

Las formas de mucinosiis folicular primaria localizada y de mucinosiis folicular primaria difusa fueron similares histológicamente. Se caracterizaron por abundantes depósitos de mucina en el folículo y una intensa destrucción folicular (figs. 6 y 7), que en ocasiones se acompañaba de granulomas foliculares secundarios. El infiltrado inflamatorio era escaso, de distribución superficial y perifolicular, sin atipias ni epidermotropismo. Los eosinófilos fueron escasos o ausentes en el infiltrado.

Los casos de mucinosiis folicular acneiforme se caracterizaron por depósitos escasos de mucina y un infiltrado más abundante que las dos formas anteriores. La distribución del infiltrado fue superficial, perifolicular y perivascular. Las atipias y el epidermotropismo estuvieron ausentes, así como los eosinófilos.

Los casos de mucinosiis folicular urticarial fueron los más fácilmente identificables histológicamente. Los depósitos de mucina eran escasos; sin embargo, el infiltrado inflamatorio era muy abundante, siendo su localización superficial y profunda (incluso hasta tejido celular subcutáneo). El dato más característico era la gran abundancia de eosinófilos, significativamente superior a la de todas las otras formas clínicas definidas de mucinosiis folicular (fig. 8). Los depósitos de mucina eran escasos.

Los casos de mucinosiis folicular secundaria no mostraban características histológicas diferenciales, a no ser que se encontraran en la misma biopsia hallazgos propios del linfoma acompañante, tales como epidermotropismo y atipias en el infiltrado linfocitario (fig. 9). En cuatro casos (55% de todas las mucinosiis foliculares secundarias) pudo encontrarse en la misma biopsia hallazgos propios de la mucinosiis folicular junto a la celularidad propia del linfoma acompañante. Cuando este último extremo no ocurría, la distinción con las formas benignas de mucinosiis folicular no se pudo realizar.

TABLA 2. TABLA DE HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS, INMUNOHISTOQUÍMICOS Y CLÍNICOS

Mucinosi folicular localizada										
Pt	Localización	N.º lesiones	Tamaño	Mucina	Infiltrado inflamatorio	Distribución infiltrado	Atipia	Eosinófilos	Inmuno-fenotipo	Reordenamiento TCR
1	Labio superior	1	2,5	+++	±	Superficial PF	∅	∅	T4	NR
2	Ceja	1	2	++	+	Superficial PF	∅	∅	T4	-
3	Cuero cabelludo	1	4	+++	+	Superficial PF, PV	∅	±	T4	+
4	Barbilla	2	2/1	++	+	Superficial PF, PV	∅	∅	T4	NR
5	Mejilla	1	3	++	++	Superficial PF	∅	±	NR	NR
Mucinosi folicular difusa										
6	Tronco cabeza	10-20	1-3 cm	++	±	Superficial/ profundo PF	∅	∅	T4	NR
7	Extremidades	>20	0,5-1	++	+	Superficial PF	∅	±	T4	+
8	Tronco brazos	10-20	1-2	+++	+	Superficial/ profundo PF/PV	∅	∅	T4	-
Mucinosi folicular acneiforme										
9	Mejillas frente	5-10	0,3-0,5	+	++	Superficial PV/PF	∅	±	T4	NR
10	Mejillas	5-10	0,5-1	±	+	Superficial PV/PF	∅	±	T4	-
11	Mandíbula	10-15	0,5-1	+	++	Superficial PV/PF	∅	∅	T4	-
12	Mandíbula	10-15	0,3-0,5	±	+	Superficial PF	∅	∅	T4	-
13	Frente malar	10-15	0,5-1	++	++	Superficial PF	∅	±	T4	NR
Mucinosi folicular urticarial										
14	Cara, cuello tronco	10-12	3-6	±	+++	Profundo PV/PF/TCS	∅	++	T4	-
15	Cara, cuello tronco	10-12	2-7	+	+++	Profundo PV/PF/TCS	∅	+++	T4	+
16	Cara, cuello tronco, hombros	10-12	3-5	±	+++	Profundo PV/PF/TCS	∅	++	T	-
Mucinosi folicular maligna										
17	Tronco extremidades	> 20	0,5-1 cm	++	++	Superficial PV/PF	+	∅	T4	+
18	Tronco	10-15	1-2 cm	++	++	Superficial PV/PF	+	∅	T4	NR
19	Frente	1	8 cm	+++	+++	Superficial/ profundo PV/PF/ET	+++	∅	T4	+
20	Cabeza, cuello	4	2-4 cm	++	++	Superficial PV/PF/ET	++	∅	T4	+
21	Extremidades	5-10	1-2 cm	+	++	Superficial/ profundo PV/PF	+	±	T4	NR
22	Tronco	5-10	0,5-1 cm	++	+	Superficial PV/PF/ET	+	±	T4	+
23	Cabeza	2	5/4 cm	++	+++	Superficial/ profundo PV/PF/ET	++	∅	T4	NR

∅: ausente; +: escaso; ++: moderado; +++: abundante; PV: perivascular; PF: perifolicular; ET: epidermotropismo; NR: no realizado; Pt: paciente; TCS: tejido celular subcutáneo; TCR: receptor células T.

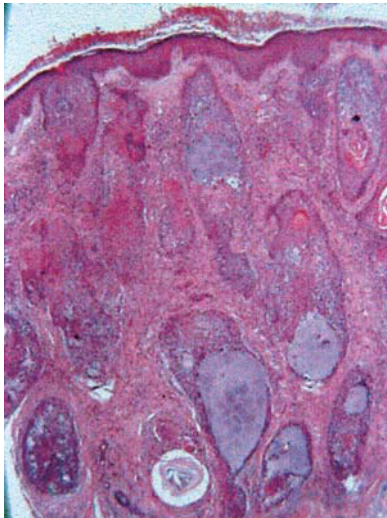


Fig. 6.—Mucinosi folicular localizada a pequeño aumento.

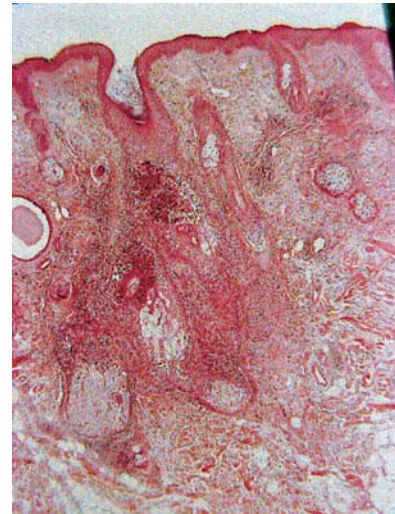


Fig. 8.—Mucinosi folicular urticarial. Abundantes eosinófilos.

Hallazgos inmunohistoquímicos

No encontramos diferencias significativas en el fenotipo del infiltrado inflamatorio. En todas las formas de mucinosi folicular la mayor parte de los linfocitos expresaba marcadores T4 (fig. 10), siendo muy escasa la celularidad B y T8. La expresi3n de S-100 en el epitelio y dermis papilar no se encontraba incrementada.

DISCUSI3N

Formas clínicas

Los datos de nuestra serie permiten concluir que existen varias formas de presentaci3n clínicade la mucinosi folicular primaria, f3cilmente reconocibles por sus características clínicas y curso evolutivo. Estas

formas clínicas de mucinosi folicular primaria son la mucinosi folicular localizada, la mucinosi folicular difusa, la mucinosi folicular acneiforme y la mucinosi folicular urticarial. De éstas, las dos primeras se corresponden con la clasificaci3n clásica de la mucinosi folicular primaria, mientras que las dos últimas muestran características perfectamente superponibles a descripciones previas realizadas en la literatura de estas variedades.

La mucinosi folicular localizada se presenta típicamente en pacientes jóvenes (menores de 30 años)^{16,28}, aunque en ocasiones, puede aparecer en edades avanzadas como ocurri3 en uno de nuestros casos¹⁴. Es de curso clínicoadgudo-subagudo y cursa con una o dos lesiones localizadas en la extremidad cef3lica. Las lesiones muestran histológicamente abundantes dep3sitos de mucina e intensa destrucci3n folicular, lo que



Fig. 7.—Dep3sitos de mucina marcados con hierro coloidal.

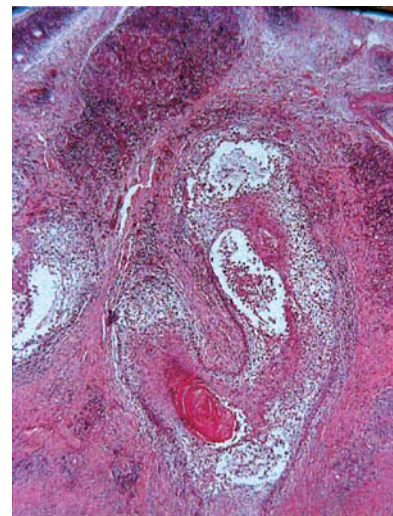


Fig. 9.—Mucinosi folicular secundaria. Agregados linfoides atípicos.

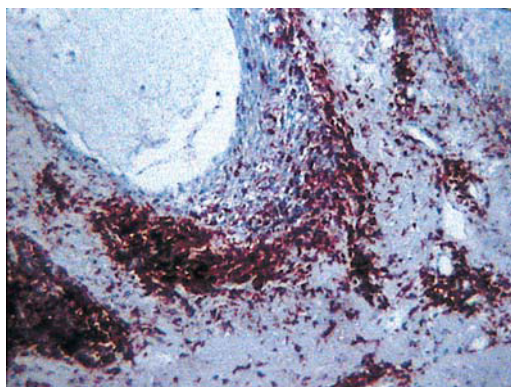


Fig. 10.—Mucinosiis folicular acneiforme. Infiltrado linfoide CD4+.

clínicamente se traduce en alopecia. Las lesiones tienden a la desaparición espontánea o tras tratamiento con corticoides tópicos en pocas semanas.

La mucinosiis folicular difusa aparece generalmente en adultos mayores de 30 años, aunque puede verse en edades más precoces⁹⁻¹¹. Las lesiones consisten en numerosas pápulas foliculares distribuidas en extremidades, tronco y cara, son de pequeño tamaño y confluyen en placas de aspecto inflamatorio. En ocasiones cobran un aspecto eccematoso, como ocurrió en uno de nuestros pacientes y en otros de la literatura²⁹.

En nuestra serie sólo el 50% de las mucinosiis foliculares primarias correspondían a estas dos variedades clínicas clásicas. Las otras dos formas de presentación fueron la mucinosiis folicular acneiforme y la mucinosiis folicular urticarial.

La mucinosiis folicular acneiforme se da en mujeres de edad media (40 años), cursa con lesiones papulares de pequeño tamaño localizadas en la cara, similares a las de un acné excoriata o un *lupus miliaris disseminatum faciei*. Las lesiones permanecen inmodificadas a lo largo de muchos meses, lo que motiva la biopsia. Histológicamente muestran depósitos escasos de mucina en el folículo y un infiltrado inflamatorio abundante. El curso clínico es crónico y persistente, sin modificarse por el tratamiento. En 1998, Wittenberg et al publican una serie de cuatro pacientes con esta variedad de mucinosiis folicular. Sin embargo, con anterioridad ya se había recogido en la literatura española esta forma acneiforme de la mucinosiis folicular³⁰. Asimismo, en series largas de pacientes se han encontrado casos con manifestaciones clínicas similares^{11, 14}. Pese al curso crónico y a que alguno de los casos publicados en la literatura mostraba clonalidad en el infiltrado inflamatorio²⁸, no se ha descrito en ningún caso evolución a malignidad.

La mucinosiis folicular urticarial fue descrita en 1980 por Enjolras et al en 10 pacientes con placas inflamatorias en cara, cuello y tórax, de aparición brusca, que histológicamente se caracterizaban por mucinosiis folicular²⁵. Otras publicaciones posteriores pare-

cen confirmar la existencia de esta entidad^{26, 27}. El cuadro se caracteriza por brotes recurrentes, intensamente pruriginosos de placas eritemato-edematosas, que se resuelven a las pocas semanas, recayendo posteriormente. Las recaídas continúan a lo largo de años, sin evolucionar a linfoma cutáneo. En nuestra serie hemos encontrado tres pacientes con esta clínica y todos mostraban características histológicas particulares, destacando la intensidad del infiltrado y la gran abundancia de eosinófilos. Estas particularidades clínicas y patológicas permiten reconocer con facilidad a esta variedad de mucinosiis folicular que se da típicamente en varones de edad media (30 años). Pese a que uno de nuestros pacientes mostraba clonalidad en el estudio genético de reordenamiento, ningún caso evolucionó a linfoma.

Patogénesis

Los depósitos de mucina están formados por ácido hialurónico (mucopolisacáridos ácidos) que se tiñen con azul alcian y hierro coloidal y muestran metacromasia con el azul de toluidina. Estudios clásicos con microscopía electrónica demostraron que la mucina procedía del epitelio folicular, siendo secretada por los queratinocitos³¹. Otros autores han señalado que el infiltrado inflamatorio de células T que acompaña a las lesiones^{6, 8} tiene un papel relevante en la producción de mucina, estimulando la secreción de ácido hialurónico por parte de los queratinocitos foliculares. Hay muy pocos trabajos que estudien el fenotipo del infiltrado inflamatorio, y en todos se demuestra un predominio de linfocitos T^{6, 8, 20}. Los hallazgos de inmunohistoquímica de nuestra serie parecen confirmar esta teoría, ya que en todas las biopsias el infiltrado inflamatorio es predominantemente T4, que se ha demostrado capaz de inducir la secreción de mucina en procesos inflamatorios³².

Asociaciones

Las lesiones cutáneas de la mucinosiis folicular varían según sea la forma clínica. Ya hemos comentado las lesiones típicas que acompañan a la mucinosiis folicular localizada, diseminada, acneiforme y urticarial. Sin embargo, en numerosas publicaciones aisladas se han descrito formas clínicas atípicas de presentación tales como alopecia areata^{33, 34}, quistes³⁵ y eccema crónico³⁶. En nuestra opinión los cambios de mucinosiis folicular descritos en estos casos comprenden tan sólo alteraciones focales en la biopsia, y no pueden considerarse formas atípicas de mucinosiis folicular.

Clásicamente se ha señalado que la mucinosiis folicular puede ser secundaria a linfoma o a otros procesos de naturaleza benigna. De este modo se han publicado casos de mucinosiis folicular secundaria acompañando a diferentes procesos inflamatorios

tales como picaduras de insecto³⁷, lupus eritematoso³⁸, nevus melanocíticos³⁹, síndrome de Goodpasture⁴⁰, hiperplasia angiolinfoide⁴¹, leishmaniasis⁴², etc. En nuestra serie encontramos un caso asociado a enfermedad del suero y otro a psoriasis. Estas publicaciones y asociaciones descritas, más que clarificar la mucinosiis folicular como entidad, han provocado confusión acerca de la naturaleza del proceso. En nuestra opinión no muestran más que cambios focales de mucinosiis folicular en biopsias de otros procesos dermatológicos, confirmando que la mucinosiis folicular no es más que un patrón de reacción del epitelio folicular⁶. Debe, por tanto, reservarse el término de mucinosiis folicular secundaria para los casos en los que ésta se acompañe de linfoma, que es la única asociación consistente en los estudios estadísticos.

Mucinosiis folicular secundaria

La mucinosiis folicular secundaria o maligna aparece en el contexto de neoplasias hematológicas, tales como linfoma T cutáneo¹¹, leucemia linfática crónica²⁰, leucemia cutis⁶, linfoma B cutáneo⁴³, leucemia mieloide aguda⁴⁴, macroglobulinemia⁴⁵ y enfermedad de Hodgkin^{7, 46}. Se ha señalado incluso que la mucinosiis folicular en el curso de la enfermedad de Hodgkin es un factor de mal pronóstico⁴⁷. Con diferencia, el linfoma más frecuentemente asociado es la micosis fungoide.

Hemos encontrado en la bibliografía ocho artículos de revisión con series largas de pacientes con mucinosiis folicular^{6, 9-13, 16, 21}. En total, el número de pacientes incluidos en estos artículos es de 372 y la frecuencia media de asociación a linfoma es de un 28%. En nuestra serie el porcentaje de casos asociados a linfoma fue del 30,4%.

En la mayor parte de las formas secundarias la mucinosiis folicular aparece al mismo tiempo o con posterioridad al diagnóstico de la micosis fungoide^{10, 11}, siendo excepcionales los casos en los que la mucinosiis folicular precede al linfoma^{47, 48}. En nuestra serie todos los casos de mucinosiis folicular secundaria se dieron después del diagnóstico de linfoma. Por esta razón no suele ser necesario diferenciar entre formas secundarias y primarias de mucinosiis folicular. Por lo general los pacientes con mucinosiis folicular secundaria son mayores de 40 años y clínicamente presentan lesiones diseminadas, con extensión extracefálica, y curso crónico sin tendencia a la remisión⁴⁷. No obstante, existen numerosas excepciones a estos criterios clínicos. Se han descrito casos en los que pacientes con lesiones aisladas en la cara de mucinosiis folicular han desarrollado micosis fungoide^{35, 49}. Asimismo, clásicamente se ha considerado que la mucinosiis folicular en la infancia iba invariablemente unida a un curso clínico benigno¹⁶; sin embargo, se han descrito casos de mucinosiis folicular con evolución a linfoma en la infancia^{7, 50}.

La distinción histopatológica entre formas malignas y benignas es muy difícil. El único criterio histológico definitivo es la coexistencia en la misma biopsia de la mucinosiis folicular con hallazgos típicos del linfoma asociado, tales como epidermotropismo, atipias nucleares en los linfocitos, etc.³. Este último extremo ocurrió sólo en la mitad de nuestros casos de mucinosiis folicular secundaria, estando ausente en el resto de las biopsias. Se ha sugerido que la escasez de eosinófilos en el infiltrado, la abundancia de plasmocitos, la escasez de depósitos de mucina y la distribución en banda del infiltrado inflamatorio son hallazgos relacionados con malignidad en la mucinosiis folicular⁵¹. Sin embargo, Mehregan et al concluyeron que no existían datos clinicopatológicos definitivos para la diferenciación entre mucinosiis folicular primaria y secundaria²⁰. Los hallazgos de nuestra serie parecen confirmar esta visión, ya que en los casos en los que no existía linfoma en la misma biopsia, no encontramos ningún dato diferencial significativo.

Por último, es importante reconocer la variedad foliulotrópica de micosis fungoide, ya que ésta suele comportarse de forma más agresiva que la micosis fungoide clásica, y la clínica puede confundirse con una mucinosiis folicular diseminada⁵². Se ha calculado que un 7% de las micosis fungoides foliulotrópicas evolucionan rápidamente a la afectación ganglionar²⁷, mientras que sólo un 3% de las formas clásicas de micosis fungoide lo hacen⁵³.

Reordenamiento clonal

La introducción de los análisis inmunogenotípicos en el diagnóstico de los linfomas cutáneos puede arrojar luz en la distinción entre formas benignas y malignas de mucinosiis folicular. Sin embargo, aún no se ha evaluado en profundidad cuál es la utilidad del análisis genotípico en el diagnóstico de mucinosiis folicular. Las primeras publicaciones con esta técnica en la mucinosiis folicular se debe a Zelickson et al⁵⁴, que detectó reordenamiento monoclonal en tres casos de mucinosiis folicular primaria, y a Le Boit et al⁵⁵, que encontró clonalidad en los linfocitos T de sangre periférica en un caso de mucinosiis folicular eritrodérmica. Las publicaciones posteriores incluyen casos aislados, con un valor más bien anecdótico; sin embargo, parecen confirmar la posibilidad de que casos de mucinosiis folicular primaria muestren reordenamiento clonal sin que ello condicione evolución a linfoma. Se ha encontrado reordenamiento clonal del receptor T en formas clínicas de mucinosiis folicular no asociadas a linfoma^{28, 56}. Prácticamente todas estas publicaciones corresponden a estudios sobre casos aislados o series cortas, por lo que no pueden extraerse conclusiones acerca de la significación de la clonalidad en los casos de mucinosiis folicular primaria.

Pujol et al¹³ realizan una revisión exhaustiva en 17 casos de mucinosiis folicular primaria, en los que

encuentran 9 casos (55%) con reordenamiento clonal del receptor T. Estos autores encuentran diferencias clínicas entre los casos de mucinosis folicular primaria con clonalidad y los casos policlonales. Los casos con mucinosis folicular primaria clonal suelen aparecer en mujeres con una edad media de 32 años, con pocas lesiones, localizadas generalmente en la cara. El curso de las lesiones en estas pacientes suele ser crónico, sin tendencia a la remisión espontánea. Sin embargo, los pacientes con mucinosis folicular primaria no clonal suelen ser hombres, con una edad media de 48 años, con tendencia a desarrollar lesiones papulares diseminadas que sí muestran tendencia a la remisión.

En nuestra serie encontramos tres casos de mucinosis folicular primaria con clonalidad (30% de los casos en los que se realizó PCR). No pudimos encontrar características clínicas comunes en los pacientes, de hecho cada uno de ellos correspondía a una presentación clínica diferente; sin embargo, al igual que en los casos estudiados por Pujol et al, todos los pacientes con mucinosis folicular primaria clonal de nuestra serie eran casos crónicos recurrentes, sin tendencia a la remisión completa.

Pese a este trabajo, y otros anteriores, y al igual que en otros procesos dermatológicos de posible evolución maligna como la pitiriasis liquenoide, no conocemos con exactitud la significación clínica de la clonalidad de células T en la mucinosis folicular. En principio podemos concluir que ésta no es equivalente de malignidad biológica, reforzando aún más la teoría recientemente propuesta de las «dermatosis benignas clonales»⁵⁷. Sin embargo, parece lógico pensar que aquellos casos de mucinosis folicular con clonalidad requieren un seguimiento más estrecho, siendo la evolución biológica la que orientará acerca de la naturaleza benigna o maligna del proceso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lever W, Schaumburg-Lever G. Histopathology of the skin. 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1990. p. 225-6.
2. Pinkus H. Alopecia mucinosa. Inflammatory plaques with alopecia characterized by root-sheath mucinosis. Arch Dermatol 1957;76:419-26.
3. Kreibirch C. Mucin bei hauterkrankung. Arch Dermatol Syphilol 1926;150:243-58.
4. Brau-Falco O. Mucophanarosis intrafollicularis et seboglandularis. Dermatol Wochenschr 1957;136:1289.
5. Jablonska S, Chorzelski T, Lancucki J. Mucinosis follicularis. Hautarzt 1959;10:27.
6. Hempstead RW, Ackerman AB. Follicular mucinosis: a reaction pattern in follicular epithelium. Am J Dermatopathol 1985;7:245.
7. Kim R, Winkelmann RK. Follicular mucinosis (alopecia mucinosa). Arch Dermatol 1962;85:490-8.
8. Lancer HA, Bronstein BR, Nakagawa H, Bhan AK, Mihm MC Jr. Follicular mucinosis: a detailed morphologic and immunopathologic study. J Am Acad Dermatol 1984; 10:760.
9. Emmerson RW. Follicular mucinosis. A study of 47 patients. Br J Dermatol 1969;81:395-413.
10. Coskey RJ, Mehregan AH. Alopecia mucinosa. A follow-up study. Arch Dermatol 1970;102:193-4.
11. Gibson LE, Muller SA, Leiferman KM, Peters MS. Follicular mucinosis: clinical and histopathologic study. J Am Acad Dermatol 1989;20:441-7.
12. Logan RA, Headington JT. Follicular mucinosis. Histologic review of 80 cases. J Cut Pathol 1988;15:324.
13. Pujol RM, Alonso J, Gibson LE, Pittelkow J, Thibodeau SN, Scoeter AL. J Cut Pathol 1996;23:58.
14. Guerra A, Gallego MA, Manrique P, García C, Gil R, Iglesias L. Mucinosis folicular: correlación clinicopatológica. Actas Dermosifiliogr 1988;79:587-93.
15. Soto J, Vázquez J, Yú A, Leache A, Valerdez S, Quintanilla E. Mucinosis folicular. Siete casos y dos nuevas asociaciones. Actas Dermosifiliogr 1988;79:595-601.
16. Gibson LE, Muller SA, Peters MS. Follicular mucinosis of childhood and adolescence. Pediatric Dermatol 1988;5:231-5.
17. Langherholm B, Wennersten G. Mucinosis follicularis provoked by light exposure. Acta Dermato-Venereologica (Stockh) 1979;59:153-6.
18. Wilkinson JD, Black MM, Chu A. Mucinosis follicularis associated with mycosis fungoides presenting with gross cystic changes on the face. Clin Exp Dermatol 1982;7:333-40.
19. Fairris GM, Kirkham N, Goodwin PG, Leppard BJ, White JE. Erythrodermic follicular mucinosis. Clin Exp Dermatol 1987;12:50-2.
20. Mehregan DA, Gibson LE, Muller SA. Follicular mucinosis: histopathologic review of 33 cases. Mayo Clin Proc 1991; 66:387-90.
21. Kano S, Niizuma K, Machida S, Takahashi M, Ohkido M, Nagura H, Murakosi M, Mori T. Follicular mucinosis developing into cutaneous lymphoma. Acta Dermatovenereol (Stockh) 1984;64:86-8.
22. Marti RM, Estrach T, Reverter JC, Mascaró JM. Prognostic clinicopathologic factors in cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol 1991;127:1511-6.
23. Van Doorn R, Van Haselen CW, Van Voorst Vader PC, Geerts MI, Heule F, de Rie M, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. Arch Dermatol 2000;136:504-10.
24. Bonta MD, Tannous ZS, Demierre MF, González E, Harris NL. Rapidly progressing mycosis fungoides presenting as follicular mucinosis. J Am Acad Dermatol 2000;43:635-40.
25. Enjolras O, Guillemette J, Hewitt J. Dermatoses ortié avec mucinose folliculaire. Ann Dermatol Venereol 1980; 107:491-5.
26. Crovatto F, Nazzari G, Nunzi E, Rebora A. Urticaria-like follicular mucinosis. Dermatologica 1985;170:133-5.
27. Tupker RA, van der Meer JB, Groote AD, Hartman A, Elema JD, de Jong MC, Starink T. Urticaria-like follicular mucinosis in a young female patient (letter). Acta Derm Venereol 1997;77:323-4.
28. Moreno MD, Mazuecas J, Sotillo I, Camacho F. Mucinosis folicular primaria infantil. Actas Dermosifiliogr 1999;90: 250-2.
29. Rustin MH, Bunker CB, Levene GM. Follicular mucinosis presenting as acute dermatitis and response to dapsone. Clin Exp Dermatol 1989;14:382-4.

30. Sanmartín O, Botella R, Alegre V, Martínez A, Aliaga A. Mucinosis folicular acneiforme. *Actas Dermosifiliogr* 1998;89:184-5.
31. Ishibashi A, Chuco T. Ultraestructure of follicular mucinosis. *J Cut Pathol* 1974;1:126-31.
32. Braddock SW, Kay HD, Maennle D, McDonald TL, Pirruccello SJ, Masih A, Klassen LW, Sawka AR. Clinical and immunologic studies in reticular erythematous mucinosis and Jessner's lymphocytic infiltrate of skin. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:691-5.
33. Snyder R, Crain W, McNutt S. Alopecia mucinosa: report of a case with diffuse alopecia and normal-appearing scalp skin. *Arch Dermatol* 1984;120:496.
34. Fanti PA, Tosti A, Morelli R, Cameli N, Sabattini E, Pileri S. Follicular mucinosis in alopecia areata. *Am J Dermatopathol* 1992;14(6):542-5.
35. Wilkinson JD, Black MM, Chu A. Follicular mucinosis associated with mycosis fungoides presenting with gross cystic changes on the face. *Clin Exp Dermatol* 1982;7:333.
36. Buchner SA, Meier M, Ruffli T. Follicular mucinosis associated with mycosis fungoides. *Dermatologica* 1991;183:66.
37. Rongioletti F, Rebora A. Follicular mucinosis in exaggerated arthropod-bite reactions of patients with chronic lymphocytic leukaemia. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(3 Pt 1):500.
38. Dawn G, Handa S, Kumar B. Follicular mucinosis and systemic lupus erythematosus. *Dermatology* 1997;195(2):183-4.
39. Jordaan HF. Follicular mucinosis in association with a melanocytic nevus: a report of two cases. *J Cutan Pathol* 1987; 14:122.
40. Jonelis FJ. Simultaneous occurrence of Goodpasture's syndrome and follicular mucinosis (letter). *Arch Dermatol* 1977;113:1129.
41. Wolff HH, Kinney J, Ackerman AB. Angiolymphoid hyperplasia with follicular mucinosis. *Arch Dermatol* 1978;114:229.
42. Abajo P, Martín R, Dauden E. Follicular mucinosis associated with cutaneous leishmaniasis. *Acta Derm Venereol* 1998;78(4):315.
43. Benchikhi H, Wechsler J, Rethers L, Aubry F, Bouzouita A, Farcet JP, et al. Cutaneous B-cell lymphoma associated with follicular mucinosis. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:673.
44. Sumner WT, Grichnik JM, Shea CR, Moore JO, Miller WS, Burton CS. Follicular mucinosis as a presenting sign of acute myeloblastic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:803.
45. Soto J, Vázquez J, Yú A, Leache A, Valerdiz S, Quintanilla E. Mucinosis folicular. Siete casos y dos nuevas asociaciones.
46. Ramon D, Jorda E, Molina I, Galán A, Torres V, Alcacer J, Monzo E. Follicular mucinosis and Hodgkin's disease. *Int J Dermatol* 1992;31:791-2.
47. Dauden E, Valks R, Vargas F, Porras J, Fernández-Peñas P, Aragües M. Mucinosis folicular y micosis fungoide. Estudio de cinco casos y revisión de la literatura.
48. Sentis HJ, Willemze R, Scheffer E. Alopecia mucinosa progressing into mycosis fungoides. A long term study of two patients. *Am J Dermatopathol* 1988;10:478-86.
49. Binnick AN, Wax FD, Clendenning WE. Alopecia mucinosa of the face associated with mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1978;114:791.
50. Schmid M, Dummer R, Kempf W, Hilty N, Burg G. Mycosis fungoides with mucinosis follicularis in childhood. *Dermatology* 1999;198:284.
51. Nickoloff BJ, Wood C. Benign idiopathic versus mycosis fungoides-associated follicular mucinosis. *Pediatr Dermatol* 1985;2:201-6.
52. Klemke CD, Dippel E, Assaf C, Hummel M, Stein H, Goerdts S, Orfanos CE. Follicular mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 1999;141:137-40.
53. Kim YH, Chow S, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999;135:26.
54. Zelickson BD, Peters MS, Muller SA, Thibodeau SN, Lust JA, Quam LM, et al. T-cell receptor gene rearrangement analysis: cutaneous T cell lymphoma, peripheral T cell lymphoma, and premalignant and benign cutaneous lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:787.
55. LeBoit PE, Abel EA, Cleary ML, Hoppe RT, Williams ML, Wood GS, et al. Clonal rearrangement of the T cell receptor beta gene in the circulating lymphocytes of erythromdermic follicular mucinosis. *Blood* 1988;71:1329.
56. Jackow CM, Papadopoulos E, Nelson B, Tschen JA, Heatherington G, Duvic M. Follicular mucinosis associated with scarring alopecia, oligoclonal T-cell receptor V beta expansion, and *Staphylococcus aureus*: when does follicular mucinosis become mycosis fungoides? *J Am Acad Dermatol* 1997;37:828.
57. Weinberg JM, Rook AH, Lessin SR. Molecular diagnosis of lymphocytic infiltrates of the skin. *Arch Dermatol* 1993; 129:1491-500.

Miguélez Hernández A, Pascual Aranda A, Vanaclocha Sebastián F, Rubio Valladolid G, y Iglesias Díez L. Dermatitis artefacta de localización periorbitaria y perioral