

LA PIEL EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Linfomas cutáneos de células citotóxicas

Antonio Vélez García-Nieto y José Carlos Moreno Giménez

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

En los últimos años se ha descrito un nuevo subgrupo de linfomas que se caracteriza por la expresión del antígeno CD56 en los linfocitos malignos^{1,2}. Estos linfomas son procesos poco frecuentes, pero de gran interés para el dermatólogo ya que la mayoría afectan a piel y tienen un curso clínico agresivo³. El antígeno CD56 es una molécula de adhesión celular de la superfamilia de las inmunoglobulinas que se expresa fundamentalmente en las células *natural killer* (NK) o asesinas naturales⁴, aunque también se puede detectar en el tejido nervioso y muscular estriado⁵. Este hecho, junto a la incapacidad de los linfocitos neoplásicos de reordenar los genes que codifican las regiones variables α/β y γ/δ del receptor de células T (RCT), permite suponer que los linfomas CD56+ representan procesos linfoproliferativos malignos derivados o con fenotipo similar al de las células NK².

Células asesinas naturales (NK) y otras células citotóxicas

En la década de los setenta se comprobó que una subpoblación de linfocitos obtenidos de individuos sanos eran capaces de destruir células neoplásicas sin estar previamente sensibilizados. La citotoxicidad mediada por estas células se denominó «citotoxicidad natural», y a las células responsables de la misma células *natural killer* o «asesinas naturales»⁶. Las células NK representan aproximadamente el 10% de las células mononucleares sanguíneas y morfológicamente se corresponden con un tipo de linfocito que en su momento se denominó “linfocito granular grande”, por su mayor tamaño y la presencia de abundantes gránulos azurófilos en el citoplasma.

El advenimiento de las técnicas de diagnóstico inmunofenotípico e inmunogenético ha facilitado la diferenciación entre las células NK y el resto de los linfocitos, especialmente los linfocitos T (fig. 1). Las células NK se

distinguen básicamente de los linfocitos T por la ausencia de reordenamiento genético del RCT y porque no expresan el antígeno CD3 en la superficie celular^{6,7}. Además, la mayoría de las células NK presentan positividad para “antígenos NK” característicos, como el CD56 y/o algún otro marcador de esta subpoblación (CD11b, CD16, CD57). Por último, tanto las células NK como los linfocitos T son CD2 y CD7 positivos, pero las células NK son CD4 negativas y sólo un pequeño subgrupo expresa el antígeno CD8.

Además de las células NK, hay un grupo de linfocitos T que también son citotóxicos. La mayoría de estos linfocitos T citotóxicos reordenan los genes que codifican las regiones variables α/β del RCT y sólo una pequeña proporción las regiones variables γ/δ . Para llevar a cabo su acción destructora, casi todos los linfocitos T citotóxicos requieren que el antígeno frente al que se dirigen sea presentado en la superficie de las células diana en unión a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). La mayoría de estos linfocitos son CD8+ y reconocen las MHC de clase I (sólo una pequeña parte son CD4+ y reconocen las MHC de clase II). Las células NK, en cambio, no requieren esta previa exposición del antígeno ni que las células diana expresen las MHC, por lo que tienen un espectro de acción mucho más amplio⁸. Existe, no obstante, un subgrupo de linfocitos T citotóxicos que cuando son activados pueden expresar alguno de los antígenos característicos de las células NK y destruir también las células diana sin restricción por MHC. Estas células se han denominado linfocitos T tipo NK o células NK/T⁹. La tabla I resume las principales semejanzas y diferencias entre las distintas células citotóxicas.

Tanto las células NK como los linfocitos T se encuentran habitualmente en la piel y las mucosas –las células NK, por ejemplo, son los linfocitos predominantes en la mucosa nasal–, ya que constituyen una de las primeras líneas de defensa inmunológica, no sólo contra microorganismos sino especialmente frente al crecimiento de células tumorales^{6,8}. Por este motivo, no es de extrañar que la mayoría de los linfomas derivados de estas células sean extraganglionares y afecten predominantemente a la piel y las mucosas.



Figura 1. Diferenciación fisiológica de linfocitos T y NK.

Correspondencia: Dr. A. Vélez García-Nieto.
Parque de las Avenidas, 3, 8.º 3. 14005 Córdoba.

TABLA I. Clasificación de las células citotóxicas

	T	T/NK	NK
Antígenos NK (CD56)	-	+	+
CD3	+	+	-
CD4, CD8	CD8 ⁺ >> CD4 ⁺	CD8 ⁺ >CD4 ⁺ CD8 ⁺ >>CD4 ⁺	CD4 ⁺ CD8 ⁺ /-
RCT $\alpha/\beta, \gamma/\delta$	+	+	-
Destrucción celular	Restringida por MHC	No restringida por MHC	No restringida por MHC

CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS CITOTÓXICAS

La clasificación de los linfomas cutáneos de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), propuesta por Willemze et al¹⁰ en 1997 (tabla II), sólo hace referencia expresa a los linfomas cutáneos primarios de células T o B. Debemos acudir a la clasificación Revised European-American Lymphoma (REAL) de los linfomas en general, que data de 1994¹¹, para encontrar linfomas extraganglionares de células T citotóxicas o células NK (tabla III). En ella solamente hay tres entidades bien definidas con fenotipo citotóxico: el linfoma de células NK/T nasal o tipo nasal, el linfoma de células T intestinal asociado a enteropatía y el linfoma de células T simulando paniculitis. Esta última entidad también se incluye en la clasificación de la EORTC dentro de la categoría provisional de los linfomas cutáneos primarios de células T.

Se puede considerar a este tipo de linfomas como un grupo de procesos relacionados que comparten varias características clínicas, histológicas e inmunofenotípicas³:

1. Los hallazgos morfológicos no son útiles para subclavar los distintos tipos de linfoma, ya que el espectro citológico con el que pueden presentarse es muy amplio. La diferenciación entre cada uno de ellos se basa fundamentalmente en los datos clínicos.

2. Es muy infrecuente la afección de los ganglios linfáticos, incluso en caso de recidiva o diseminación de la enfermedad.

3. Los linfocitos malignos tienen un fenotipo de células NK o linfocitos T citotóxicos, por lo que los tumores contienen habitualmente áreas de necrosis. Es frecuente también la invasión vascular y angiocentricidad de las células tumorales.

4. El síndrome hemofagocítico es una complicación común.

5. Existe una asociación entre el virus de Epstein-Barr (VEB) y el linfoma de células NK/T nasal o tipo nasal, aunque la prevalencia del mismo varía en función de la localización inicial del linfoma (prácticamente constante en el tipo nasal) y la región geográfica de procedencia del paciente.

6. Parece existir una mayor incidencia de este tipo de linfomas en pacientes con inmunosupresión crónica, especialmente en aquellos que han recibido un trasplante de órganos y con independencia de que haya o no infección por VEB asociada.

TABLA II. Clasificación de los linfomas cutáneos de la EORTC

Linfomas cutáneos primarios de células T

Indolente

- Micosis fungoide
- Micosis fungoide + mucinosis folicular
- Reticulosis pagetoide
- Linfoma T de células grandes CD30⁺

- Anaplásico
- Inmunoblastico
- Pleomórfico
- Papulosis linfomatoide

Agresivo

- Síndrome de Sézary
- Linfoma T de células grandes CD30-
- Inmunoblastico
- Pleomórfico

Provisional

- Piel laxa granulomatosa
- Linfoma T pleomórfico de células de tamaño pequeño/mediano
- Linfoma T subcutáneo simulando paniculitis

Linfomas cutáneos primarios de células B

Indolente

- Linfoma de células del centro folicular
- Inmunocitoma (linfoma B de la zona marginal)

Intermedio

- Linfoma B de células grandes de las piernas
- Provisional
- Linfoma B de células grandes intravascular
- Plasmacitoma

TABLA III. Esquema propuesto por la OMS de las neoplasias de células T y células NK adaptado de la clasificación REAL

Neoplasias malignas predominantemente leucémicas

- Leucemia prolinfocítica de células T
- Leucemia de linfocitos grandes granulares de células T
- Leucemia de células NK
- Síndrome de Sézary

Neoplasias malignas predominantemente ganglionares

- Linfoma de células T periférico, inespecífico
- Linfoma de células T angioinmunooblástico
- Linfoma/leucemia de células T del adulto (HTLV-1 positivo)
- Linfoma de células grandes anaplásico (células T y nulas)

Neoplasias malignas predominantemente extraganglionares

- Linfoma de células NK/T nasal
- Linfoma de células T intestinal tipo enteropatía
- Linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea
- Linfoma de células T γ/δ hepatosplénico

Neoplasias malignas predominantemente cutáneas

- Micosis fungoide
- Enfermedad linfoproliferativa CD30⁺

7. El curso clínico es agresivo, con escasa respuesta terapéutica.

Seguidamente se comentan las características más importantes de los dos tipos de linfomas de células citotóxicas que cursan con manifestaciones cutáneas prominentes: el linfoma de células NK/T nasal o tipo nasal y el linfoma de células T simulando paniculitis. El linfoma de células T intestinal asociado a enteropatía no presenta lesiones cutáneas. Tan sólo conviene recordar que es el tipo de linfoma que previamente se había descrito como complicación de la enteropatía por sensibilidad al gluten en la dermatitis herpetiforme^{3,12}.

Linfoma de células NK/T nasal o tipo nasal

La primera manifestación del linfoma de células NK/T nasal suele ser una tumoración que destruye el tabique nasal¹³. Esta imagen clínica es lo que clásicamente se describía como «granuloma letal de la línea media». Éste es un proceso que siempre ha sido algo enigmático pero, en nuestra opinión, no constituye una entidad en sí sino que puede corresponder tanto a la forma de presentación de este tipo de linfoma como al inicio de una granulomatosis de Wegener. También se ha descrito como comunes la ulceración del paladar y el edema orbitario¹⁴. En algunos pacientes el linfoma es de localización exclusivamente extranasal. En este caso se ha sugerido la denominación linfoma de células NK/T tipo nasal¹⁵, habiéndose descrito lesiones en la piel, los tejidos blandos, los testículos, el tracto respiratorio superior y el tubo digestivo^{16,17}. Las lesiones cutáneas son clínicamente inespecíficas, aunque suelen presentar áreas de necrosis y un componente hemorrágico muy llamativo. Tanto el linfoma nasal como el tipo nasal tienen un curso agresivo, con recidivas locales y diseminación sistémica, pero la afección de ganglios linfáticos es muy rara.

Los linfocitos malignos presentan una morfología muy variable, pudiendo predominar tanto células grandes hipercromáticas y atípicas, sugerentes de malignidad, como células pequeñas aparentemente normales que son difíciles de distinguir de las que constituyen los infiltrados inflamatorios benignos³. La mayoría de los casos de linfoma nasal y tipo nasal tienen un fenotipo de células NK y son CD56⁺; en un número más reducido corresponden a linfocitos T tipo NK, también CD56⁺. El término «linfoma angiocéntrico» fue propuesto inicialmente en la clasificación REAL¹¹ por ser la invasión y destrucción de los vasos sanguíneos un hecho llamativo de esta neoplasia. Sin embargo, la angiocentricidad no está presente en todos los casos y, además, no es un hallazgo exclusivo de un tipo de linfoma en particular, pudiendo observarse también, por ejemplo, en el linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea y en la granulomatosis linfomatoide. Por ello, la clasificación REAL más reciente, que ha sido adaptada por la OMS (tabla III), recomienda prescindir en lo sucesivo de dicha denominación. Otro hallazgo histológico frecuente es la presencia de grandes áreas de necrosis. Se explica no sólo por la angiocentricidad del infiltrado neoplásico sino porque, como veremos inme-

diatamente, algunas de las células sintetizan citoquinas capaces de dañar los vasos sanguíneos.

Un dato muy característico aunque no exclusivo de este tipo de linfomas es que prácticamente todos los casos de localización nasal y la mayoría de los extranasales presentan positividad para el VEB^{18,19}, por lo que es lógico pensar que este virus debe ejercer un papel patogénico importante. En este sentido, recientemente se ha demostrado que las células tumorales sintetizan IP-10 y Mig, dos citoquinas probablemente inducidas por el VEB²⁰ y con capacidad demostrada para dañar los vasos sanguíneos *in vivo*²¹. Por otra parte, los linfomas de células NK/T son mucho más frecuentes en asiáticos que en occidentales, lo que puede ser debido a diferencias en el fenotipo HLA que facilitan la infección por el VEB³. Así, en un estudio de nativos de Nueva Guinea se demostró una alta prevalencia de HLA A11, un antígeno relacionado con una mutación del VEB que evita la respuesta inmune frente al virus por parte de los linfocitos T citotóxicos²²; esta molécula, en cambio, es rara en la población de raza blanca.

El tratamiento del linfoma de células NK/T requiere la combinación de radioterapia y quimioterapia, pero el pronóstico es malo, con un alto índice de recurrencias. La escasa respuesta a la quimioterapia puede ser debida a la expresión de genes de resistencia a múltiples fármacos²³. La localización más frecuente de las recurrencias es en la piel y el tejido celular subcutáneo. Una complicación frecuente en estos linfomas, sobre todo en los de localización nasal y signo de mal pronóstico, es la aparición de un síndrome hematofagocítico²⁴. Este síndrome es consecuencia de la proliferación de histiocitos activados y cursa con fiebre, hepatosplenomegalia y pancitopenia. El aspirado de médula ósea es una técnica de diagnóstico rápido que permite la visualización de los macrófagos cargados de eritrocitos fagocitados y otras células sanguíneas. La causa del síndrome hematofagocítico se debe a la producción de citoquinas por parte de las células tumorales, sobre todo interferón-γ²⁴, que actúan a los histiocitos para que fagociten células. Es también probable que el VEB ejerza algún papel patogénico, ya que estimula la secreción de los factores de necrosis tumoral α y β por parte de los linfocitos malignos, dando lugar a necrosis tisular, angiodesctrucción y hematofagocitosis^{25,26}.

La granulomatosis linfomatoide^{27,28} es un proceso multisistémico que afecta a los pulmones, la piel y el sistema nervioso, y que guarda cierta similitud con los linfomas de células NK/T. Histológicamente, el infiltrado es también angiocéntrico y las células malignas son positivas para el VEB. Sin embargo, datos recientes²⁹⁻³¹ parecen indicar que esta entidad es un linfoma de células B y no de células T, como se creía; aunque estos últimos linfocitos pueden ser muy numerosos, corresponden en realidad a un infiltrado reactivo. Por otra parte, y a diferencia de los linfomas de células NK/T, en la granulomatosis linfomatoide la afección de los pulmones es prácticamente constante y algunos autores la exigen como criterio diagnóstico³².

TABLA IV. Principales características de los linfomas cutáneos de células citotóxicas

	LINFOMA NK NASAL	LINFOMA NK TIPO NASAL	LINFOMA T TIPO PANICULITIS
Clínica	Destrucción nasal	Lesiones extranasales	Nódulos en piernas
Célula predominante	Célula NK	Célula NK	Linfocito T citotóxico
Antígeno CD56	+	+	+/-
Virus Epstein-Barr	+ (100%)	+ (50-60%)	-
Síndrome hemofagocítico	Frecuente	Raro	Frecuente
Pronóstico	Muy malo	Muy malo	Muy malo

Linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea

Se trata de un proceso que simula una paniculitis, ya que la forma de presentación suele ser la aparición de uno o varios nódulos dolorosos en las piernas³. El primer caso fue descrito por González et al en 1991³³. Los nódulos varían en tamaño entre medio y varios centímetros de diámetro, siendo habitual que las lesiones más grandes se necrosen. En otras ocasiones, la forma de presentación puede ser un síndrome hemofagocítico con múltiples nódulos diseminados, localizados no sólo en las piernas sino también en las extremidades superiores e incluso en la cara³⁴.

En los estadios iniciales el proceso suele ser diagnosticado de paniculitis lobulillar, ya que el infiltrado es aparentemente benigno³³. Sin embargo, en fases más avanzadas los linfocitos presentan atipias citológicas más pronunciadas, facilitando el diagnóstico de linfoma³. Es frecuente que junto al infiltrado maligno haya también macrófagos activados con grasa y células sanguíneas fagocitadas en su interior. Otros hallazgos histológicos comunes son la invasión vascular y la necrosis³. La mayoría de las células malignas presentan un fenotipo de linfocitos T citotóxicos CD8+, con reordenamiento genético del RCT α/β en el 75% de los casos y γ/δ en el 25%^{35,36}. En este último caso, las células T suelen ser CD4 y CD8 negativas. Además, en algunos pacientes las células son tipo NK con positividad para el antígeno CD56^{34,37}. Sin embargo, no existen evidencias de asociación con el VEB^{3,35}.

A igual que en el linfoma de células NK/T nasal, el síndrome hemofagocítico también constituye una complicación frecuente y es la principal causa de muerte. Por ello, y dada su forma de presentación simulando paniculitis, para algunos autores es probable que muchos de los casos previamente descritos como paniculitis histiocítica citofágica correspondan en realidad a un linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea³. A pesar del tratamiento con poliquimioterapia, el curso clínico es agresivo y el pronóstico malo.

La tabla IV resume las principales características de los linfomas cutáneos de células citotóxicas. Son procesos raros, por lo que el diagnóstico no es fácil si no se tiene un alto índice de sospecha. Un dato clínico importante es la presencia de zonas de hemorragia y/o necrosis en el interior de las lesiones desde un estadio temprano, debido a la angiocentricidad e invasión vascular del infiltrado. La inclusión del antígeno CD56 de forma rutinaria en los paneles de inmunofenotipificación facilitaría aún más el diagnóstico de estas neoplasias.

BIBLIOGRAFÍA

- Dummer R, Potoczna N, Häffner AC, Zimmermann DR, Gilardi S, Burg G. A primary cutaneous non-T, non-B CD4+, CD56+ lymphoma. *Arch Dermatol* 1996; 132: 550-553.
- Savoia P, Fierro MT, Novelli M et al. CD56-positive cutaneous lymphoma: a poorly recognized entity in the spectrum of primary cutaneous disease. *Br J Dermatol* 1997; 137: 966-971.
- Jaffe ES, Krenacs L, Kumar S, Kingma DW, Raffeld M. Extranodal peripheral T-cell and NK-cell neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1999; 111 (Supl 1): 46-55.
- Griffin JD, Hercend T, Beveridge R, Schlossman SF. Characterization of an antigen expressed by human natural killer cells. *J Immunol* 1983; 130: 2947-2951.
- Mechtersheimer G, Staudter M, Moller P. Expression of the natural killer cell-associated antigens CD56 and CD57 in human neural and striated muscle cells and in their tumors. *Cancer Res* 1991; 51: 1300-1307.
- Peña J, Borrego F. Sistema inmune: introducción. En: Peña Martínez J, editor. Inmunología clínica. Bases moleculares y celulares. Madrid: Arán Ediciones, S.A., 1998: 1-27.
- Spits H, Lanier LL, Phillips JH. Development of human T and natural killer cells. *Blood* 1995; 85: 2654-2670.
- Kinney MC. The role of morphologic features, phenotype, genotype, and anatomic site in defining extranodal T-cell or NK-cell neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1999; 111 (Supl 1): 104-118.
- Chan WC, Linh S, Mawle A, Check I, Byrnes RK, Winton EF. Heterogeneity of large granular lymphocyte proliferations: delineation of two major subtypes. *Blood* 1986; 68: 1142-1153.
- Willemze R, Kerl H, Sterry W et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997; 90: 354-371.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
- Polanco I, Fonseca E. Dermatitis herpetiforme. *Piel* 1994; 9: 487-495.
- Harabuchi Y, Yamanaka N, Kataura A et al. Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. *Lancet* 1990; 335: 128-130.
- Ferry JA, Sklar J, Zukerberg LR et al. Nasal lymphoma: a clinicopathologic study with immunophenotypic and genotypic analysis. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 268-279.
- Jaffe ES. Classification of natural killer (NK) and NK-like T-cell malignancies. *Blood* 1996; 87: 1207-1210.
- Nakamura S, Suchi T, Koshikawa T et al. Clinicopathologic study of CD56 (NCAM)-positive angiocentric lymphoma occurring in sites other than the upper and lower respiratory tract. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 284-296.
- Chan JKC, Sin VC, Wong KF et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood* 1997; 89: 4501-4513.
- Kanavaros P, Lescis MC, Briete J. Nasal T-cell lymphoma: a clinicopathologic entity associated with peculiar phenotype and with Epstein-Barr virus. *Blood* 1993; 81: 2688-2695.
- Jaffe ES. Nasal and nasal-type T/NK cell lymphoma: a unique form of lymphoma associated with Epstein-Barr virus. *Histopathology* 1995; 127: 581-583.
- Teruya-Feldstein J, Jaffe ES, Burd PR et al. The role of Mig, the monokine induced by interferon-gamma, and IP-10, the interferon-gamma-inducible protein-10, in tissue necrosis and vascular damage associated with Epstein-Barr virus-positive lymphoproliferative disease. *Blood* 1997; 90: 4099-4105.
- Sgadari C, Angiolillo AL, Cherney BW et al. Interferon-inducible protein-10 identified as a mediator of tumor necrosis in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13791-13796.
- De Campos-Lima PO, Gavioli R, Zhang QJ et al. HLA-A11 epitope loss isolates of Epstein-Barr virus from a highly A11+ population. *Science* 1993; 260: 98-100.
- Drenou B, Lamy T, Amiot L et al. CD3-CD56+ non-Hodgkin's lymphomas with an aggressive behavior related to multidrug resistance. *Blood* 1997; 89: 2966-2974.
- Kobayashi Y, Uehara S, Inamori K et al. Hemophagocytosis as a paraneoplastic syndrome in NK cell leukemia. *In J Hematol* 1996; 64: 135-142.

25. Su IJ, Wang CH, Cheng AL, Chen RL. Hemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus-associated T-lymphoproliferative disorders: disease spectrum, pathogenesis, and management. *Leuk Lymphoma* 1995; 10: 401-406.
26. Jaffe ES, Chan KJ, Su IJ. Report of the workshop on nasal and related extranodal angiocentric T/natural killer cell lymphomas: definitions, differential diagnosis, and epidemiology. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 103-111.
27. Liebow AA, Carrington CR, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 1972; 3: 457-558.
28. Katzenstein AA, Carrington CB, Liebow AA. Lymphomatoid granulomatosis: a clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer* 1979; 43: 360-373.
29. Guinee DJ, Jaffe E, Kingma D et al. Pulmonary lymphomatoid granulomatosis: evidence for a proliferation of Epstein-Barr virus infected B-lymphocytes with a prominent T-cell component and vasculitis. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 753-764.
30. Nicholson AG, Wharterspoon AC, Diss TC et al. Lymphomatoid granulomatosis: evidence that some cases represent Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma. *Histiopathology* 1996; 29: 317-324.
31. Madison J, Cooper D, Howe G et al. Lymphomatoid granulomatosis of the skin and lung. An angiocentric T-cell-rich B-cell lymphoproliferative disorder. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1464-1470.
32. Kempf W, Dummer R, Burg G. Approach to lymphoproliferative infiltrates of the skin. The difficult lesions. *Am J Clin Pathol* 1999; 111 (Supl 1): 84-93.
33. González CL, Medeiros LJ, Braziel RM et al. T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue: a clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 17-27.
34. Jang KA, Choi JH, Sung KJ et al. Primary CD56+ nasal-type T/natural killer cell subcutaneous panniculitic lymphoma: presentation as haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 1999; 141: 706-709.
35. Kumar S, Krenacs L, Medeiros J et al. Subcutaneous panniculitis T-cell lymphoma is a tumor of cytotoxic T-lymphocytes. *Hum Pathol* 1998, 29: 397-403.
36. Burg G, Dummer R, Wilhelm M et al. A subcutaneous delta-positive T-cell lymphoma that produces interferon gamma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1078-1081.
37. Ansai S, Maeda K, Yamakawa M et al. CD-56 positive (nasal-type T/NK cell) lymphoma arising on the skin. *J Cutan Pathol* 1997; 24: 468-476.