

# Linfoma subcutâneo de células T tipo paniculite – A propósito de um caso clínico

T cell cutaneous lymphoma panniculitis type – A clinical case

Marisa Antunes\*, Bruno Grima\*\*, Alexandra Chaveiro\*\*\*, Cândida Fernandes<sup>§</sup>, Albertina Nunes<sup>§§</sup>, Ana Afonso<sup>§§§</sup>, Maria Gomes<sup>#</sup>, Nuno Riso<sup>##</sup>, Vaz Riscado<sup>###</sup>

## Resumo

O linfoma subcutâneo de células T (L.S.C.T.) tipo paniculite é uma neoplasia rara de células T pós-tímicas. Apresentamos o caso clínico de uma doente que, durante cinco anos, manifestou episódios recorrentes de nódulos subcutâneos, desenvolvendo posteriormente hepatoesplenomegalia e febre. O diagnóstico só foi possível após biopsias cutâneas seriadas, já numa fase tardia da evolução da doença. A doente faleceu após transformação leucémica do linfoma de evolução rapidamente fatal. Frequentemente a histologia da pele nas fases iniciais do L.S.C.T. tipo paniculite não evidencia aspectos de malignidade. Este facto e a ausência de sintomatologia acompanhante contribuem para que o diagnóstico seja tardio, reduzindo assim as possibilidades de sucesso terapêutico. O diagnóstico diferencial desta situação inclui inicialmente as doenças auto-imunes com manifestações cutâneo-mucosas e, na fase final, o linfoma

\*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna do H.C.C.

\*\*Assistente Eventual de Medicina Interna do H.C.C.

\*\*\*Assistente de Dermatologia do H.C.C.

§ Assistente de Dermatologia do H.C.C.

§§ Assistente de Hematologia do I.P.O.

§§§ Assistente de Anatomia Patológica do H.C.C.

#Assistente Graduada de Hematologia do I.P.O.

\*\*Assistente Graduado de Medicina Interna do H.C.C.

###Chefe de Serviço de Medicina 2 do H.C.C.

Unidade de Doenças Auto-Imunes (Serviço 2 de Medicina Interna), Serviço de Dermatologia e Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Curry Cabral (H.C.C.) - Lisboa; Serviço de Hematologia do Instituto Português de Oncologia (I.P.O.) - Lisboa

Recebido para publicação a 15.03.2004

Aceite para publicação a 17.08.2004

blástico NK. A distinção desta última entidade requer a utilização de técnicas laboratoriais sofisticadas, como a imunofenotipagem da pele, da medula óssea e do sangue periférico.

**Palavras chave:** Linfoma cutâneo, paniculite, eritema nodoso

## Abstract

T cell cutaneous lymphoma (T.C.C.L.), panniculitis type, is a rare malignancy of postthymic T cells. A clinical case of a twenty-three year old, female patient, with a five-year evolution of recurrent subcutaneous nodules and, later on, hepatosplenomegaly and fever is presented. The diagnosis was only possible with repeated cutaneous biopsies and in late stage of the disease. The patient died following a fatal and rapid leukemia transformation of the lymphoma. Often, the histological aspects of the skin, in early stages of T.C.C.L., does not reveal malignant characteristics. The diagnosis is frequently delayed due to lack of symptoms and dubious histology, contributing to the late institution of therapy. The differential diagnosis of T.C.C.L. is established with cutaneous manifestations of autoimmune diseases and end-stage Blastic NK lymphoma, requiring sophisticated laboratory techniques such as skin, bone marrow and peripheral blood immunophenotyping.

**Key Words:** Subcutaneous Lymphoma, panniculitis, erythema nodosum

## Introdução

O L.S.C.T. tipo paniculite é uma neoplasia rara de células T pós-tímicas, representando menos de 1% dos linfomas não-Hodgkin. A classificação da Organização Mundial de Saúde (2001) discrimina os Linfomas de Células Natural Killer and Células T maduras em quatro entidades diferentes, de acordo com a apresentação clínica, sendo o Linfoma Subcutâneo de Células T tipo paniculite uma dessas entidades.<sup>1,2</sup>

Gonzalez et al. em 1991, descreveram pela primeira vez o Linfoma Subcutâneo de Células T tipo paniculite como um subtipo de linfoma periférico que atinge o tecido subcutâneo sem envolvimento ganglionar.<sup>3</sup> Clinicamente caracteriza-se por um infiltrado cutâneo de células T que não invade a epiderme, ocorrendo a formação de nódulos cutâneos eritematosos que ocasionalmente ulceram. Na evolução clínica pode constatar-se a existência de dois padrões: crónico ou rapidamente fatal.<sup>1,3-7</sup>

Descrevemos o caso clínico de uma jovem de 23 anos de

idade que, ao longo de 5 anos, manifestou episódios recorrentes de nódulos subcutâneos eritematosos, inicialmente localizados nos membros inferiores e, posteriormente, também nos superiores, com ulceração. Associado a uma alteração das características dos nódulos verificou-se o aparecimento de hepatoesplenomegalia e sintomatologia sistêmica. A biópsia cutânea, anteriormente inconclusiva, foi nesta altura diagnóstica de Linfoma Não-Hodgkin T Tipo Paniculite. A doente veio a falecer em falência multiorgânica e coagulação intravascular disseminada após transformação leucémica da sua doença linfoproliferativa.

A descrição deste caso clínico raro reforça a importância do diagnóstico diferencial da paniculite, uma vez que algumas daquelas situações podem corresponder a Linfomas Não-Hodgkin T, ainda que com histologia cutânea sugestiva de doença inflamatória. As dificuldades diagnósticas resultam do facto das lesões raramente assumirem características histológicas típicas de linfoma nas fases iniciais da doença.<sup>5,6</sup> Ao clínico impõe-se, portanto, um elevado índice de suspeita e persistência na comprovação do diagnóstico, para que a terapêutica adequada possa ser iniciada atempadamente. De facto, alguns destes casos, de evolução extremamente agressiva, necessitam de intervenção terapêutica urgente.

### Caso clínico

Doente de 23 anos de idade, do sexo feminino, caucasiana, casada, natural e residente em Montemor-O-Novo, repositora de supermercado, internada para esclarecimento de febre, hepatoesplenomegalia e nódulos subcutâneos localizados aos membros superiores e inferiores, recidivantes, que surgiram pela primeira vez aos 18 anos de idade.

Os nódulos localizavam-se inicialmente nos membros inferiores, eram eritematosos e dolorosos mas regrediam espontaneamente e resolviam sem deixar lesão cicatricial. O quadro era, assim, muito sugestivo de eritema nodoso. Aos 19 anos, durante uma primeira gravidez, os nódulos remitiram. Embora a gravidez tenha decorrido sem quaisquer complicações, o parto foi de um nado morto, por razões desconhecidas.

Aproximadamente 3 meses após o parto verificou-se a recidiva dos nódulos subcutâneos com as mesmas características, mas localizados agora também nos membros superiores. Nesta altura, as investigações laboratoriais e imagiológicas, efectuadas em internamento, incluindo biópsia cutânea que revelou vasculite linfocitária, não permitiram chegar a um diagnóstico etiológico.

Dois anos mais tarde, com 21 anos, foi reinternada por febre elevada (38,5 a 39°C), úlceras orais, adenomegalias cervicais, disfagia, dor abdominal e recidiva dos nódulos subcutâneos nos membros superiores e inferiores, alguns com pequenas áreas de ulceração (*Fig 1 e 2*). Constatou-se nesta altura a existência de 2 úlceras no terço inferior do esófago, uma delas com 11 cm de diâmetro e hepatoes-



*Fig. 1 – Nódulos subcutâneos com pequenas ulcerações localizadas nos MS.*



*Fig. 2 – Nódulos subcutâneos com pequenas ulcerações localizadas nos MI*

plenomegalia. As biópsias da úlcera esofágica, a biópsia hepática, a biópsia do gânglio cervical e a do ileon, revelaram alterações inflamatórias inespecíficas. A nova biópsia cutânea foi novamente compatível com vasculite linfocitária, mostrando “inflamação mista densa, hemorragia e hemossiderina. Observou-se ainda, de forma focal, vasculite leucocitoclástica e raros depósitos de fibrina nas paredes vasculares”. Laboratorialmente constatou-se anemia (8,3 g/dl) microcítica e hipocrômica com ferritina elevada, velocidade de sedimentação de 80 mm/1<sup>h</sup>, Proteína C Reactiva e  $\beta 2$  microglobulina discretamente aumentadas, sem que fosse detectada evidência microbiológica de infecção. Ao 5º dia de internamento verificou-se o desaparecimento espontâneo da febre e regressão progressiva da sintomatologia, com excepção dos nódulos subcutâneos, que passaram a evoluir deixando cicatriz deprimida e hiperpigmentada. A doente teve alta referenciada à Consulta de Doenças

Auto-Imunes do HCC e medicada com omeprazol. Nessa altura, e apesar de nunca terem sido detectadas alterações oculares, foi admitida a hipótese diagnóstica de Doença de Behçet, com base na existência de úlceras orais recorrentes, úlceras esofágicas, episódios anteriores sugestivos de eritema nodoso, vasculite documentada em biopsia cutânea e a presença de HLA B51+. Foi iniciada terapêutica com prednisolona, colchicina e talidomida, com melhoria significativa das lesões cutaneomucosas, que se manteve durante 4 meses, altura em que reinicia febre elevada (38,5 a 39°C), hepatoesplenomegalia, e nódulos subcutâneos nos membros superiores e inferiores, agora com ulcerações de maiores dimensões, quer em diâmetro quer em profundidade (Fig. 3). A repetição da biopsia cutânea revelou infiltração da derme superficial, profunda e tecidos subcutâneos por uma neoplasia de células redondas com polimorfismo moderado, encontrando-se dispostas em toalha e na hipoderme em redor dos adipócitos. (Fig. 4 e 5). Laboratorialmente constatou-se pancitopenia, que se manteve apesar de interrompida a terapêutica com talidomida e colchicina. Dos exames de estadiamento realizados (TAC cervicotoracoabdominopélvico, mielograma, biopsia da medula óssea) ressalta a ausência de envolvimento medular pelo linfoma e a inexistência de adenopatias em qualquer território ganglionar.

Transferida para o Serviço de Hematologia do IPO, desenvolveu em 48 horas um quadro de insuficiência respiratória e renal, com persistência da febre. Laboratorialmente demonstrou-se a elevação de Desidrogenase Láctica para valores que atingiram 100 vezes o limite superior do normal, a instalação de parâmetros de coagulação intravascular disseminada, e uma elevação progressiva de contagem de leucócitos circulantes (atingindo 28.500/ml). O exame do esfregaço de sangue periférico revelou a presença de 60% de blastos. A doente veio a falecer, 24 horas mais tarde, numa Unidade de Cuidados Intensivos, tendo antes sido submetida a tentativa terapêutica com Ciclofosfamida (1g/m<sup>2</sup>) e corticóides em alta dose.

Os resultados das colorações imuno-histoquímicas efectuadas na biopsia cutânea foram obtidos apenas pós-mortem e mostraram um fenótipo de difícil interpretação. Por um lado, a ausência de marcação para os antigénios CD 4, CD8 e a presença de CD3 apenas intra-citoplasmático constitui um fenótipo atípico numa neoplasia de células T, excepto da variante gama/delta. Por outro lado, a ausência de expressão do CD 56 torna pouco provável a hipótese de uma neoplasia das células natural killer (NK).

A caracterização do fenótipo dos blastos circulantes revelou uma população neoplásica positiva para os antigénios CD 56, CD7, CD2 e HLA DR e negativa para os antigénios CD3, CD4, CD8 e CD5, compatível com uma neoplasia de linhagem NK. O estudo molecular para detecção do rearranjo de genes RCT ( $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ) foi negativo, o que também favorece o diagnóstico de neoplasia de linhagem NK.



Fig. 3 – Nódulos subcutâneos com ulcerações de maiores dimensões localizadas nos MI.

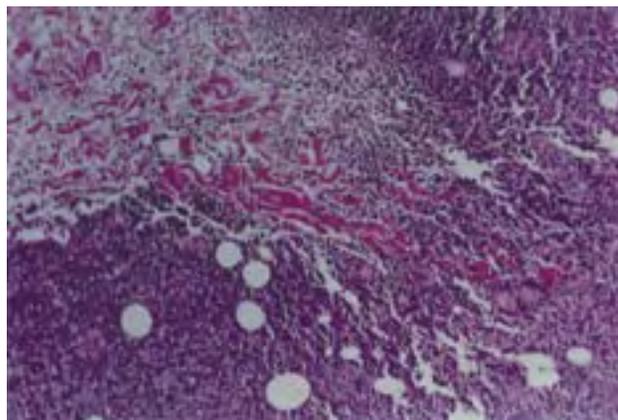


Fig. 4 – Coloração com H-E: infiltração em toalha por células redondas, do tecido celular subcutâneo.

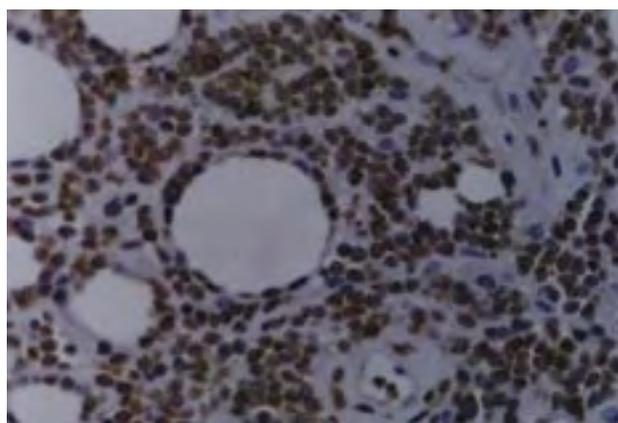


Fig. 5 – Coloração imunohistoquímica com anticorpos anti-CD3, mostrando a disposição característica das células atípicas em redor do adipócito.

**Quadro I – Resumo da evolução clínica e histológica**

	1997- 18 anos	1999 – 20 anos	2001 – 22 anos	2002 – 23 anos
Biópsia de pele	Ø	Vasculite linfocitária	Vasculite leucocitoclástica	Linfoma cutâneo de células T
Manifestações Clínicas	Nódulos subcutâneos sugestivo de eritema nodoso nos MI	Nódulos subcutâneos sugestivos de eritema nodoso nos MI e MS	Nódulos subcutâneos ulcerados → MI e MS Úlceras orais e esofágicas, febre, adenomegalias, hepatoesplenome-gália, HLA B51+	Agravamento de nódulos subcutâneos ulcerados nos MI e MS

MS, membros superiores; MI, membros inferiores .

**Discussão**

Gonzalez et al. em 1991, descreveram pela primeira vez o Linfoma Subcutâneo de Células T tipo paniculite como um subtipo de linfoma periférico que atinge o tecido subcutâneo sem envolvimento ganglionar.<sup>3</sup>

Dos 72 casos descritos na literatura inglesa e revistos até 2001 por Weenig et al, e à semelhança do caso por nós descrito, verificou-se que o Linfoma Subcutâneo de Células T tipo paniculite ocorre com maior frequência no adulto jovem, com uma preponderância ligeiramente superior no sexo feminino, manifestando-se por nódulos cutâneos eritematosos e dolorosos, recorrentes, de localização mais comum nos membros inferiores, com sintomatologia sistêmica (febre, anorexia, mialgias) em 40% dos casos. Outras características, como a ulceração dos nódulos cutâneos e a existência de pancitopenia, foram também constatadas mas apenas em 20% dos doentes. Ainda na mesma revisão e contrariamente ao caso por nós apresentado, em que a causa de morte foi devida a coagulação intravascular disseminada e transformação leucêmica, verificou-se que em 81% dos doentes falecidos a causa de morte tinha sido determinada por síndrome hematofagocitária.<sup>3-6</sup>

Outros aspectos, como as ulcerações da orofaringe e esofágicas que surgiram durante a evolução desta doente, não são características do Linfoma Subcutâneo de Células T. De facto, na pesquisa por nós efectuada (PubMed) não há qualquer referência ao aparecimento de ulcerações para além das ulcerações cutâneas já referidas. A sua existência contribuiu para a suspeita de doença auto-imune, tendo sido iniciada terapêutica imunossupressora, com resposta favorável durante alguns meses. A imunossupressão fisiológica durante a gravidez também proporcionou um alívio sintomático temporário, à semelhança do que acontece em algumas doenças auto-imunes.

Estão descritos 2 casos de Linfoma Subcutâneo de Células T tipo paniculite que ocorreram durante a gravidez. Num deles, também numa doente de 23 anos, com nódulos subcutâneos ulcerados e localizados nos membros inferiores com evolução de um ano antes da gravidez, e, à se-

melhança da nossa doente verificou-se o desaparecimento dos nódulos durante a gravidez e uma recorrência após o parto.<sup>5</sup> Contrariamente, na outra doente, de 32 anos, o aparecimento dos nódulos subcutâneos coincidiu com o início da gravidez resolvendo após o parto. Na 2ª gravidez voltou a observar-se recorrência dos nódulos no início e o seu desaparecimento após o parto.<sup>7</sup>

A infiltração cutânea por linfócitos atípicos já foi descrita em doentes com doença do tecido conectivo, especialmente na paniculite lupica.<sup>8,9,10</sup> De facto, as doenças auto-imunes e certas neoplasias partilham alguns aspectos fisiopatológicos, como a desregulação da apoptose celular, o que pode explicar algumas manifestações clínicas que surgem nas duas situações. Além disso, é conhecido o aumento da incidência de Linfoma Não-Hodgkin (ainda que predominantemente de células B) em doentes imunossuprimidos (ex. infecção VIH e doenças auto-imunes como a Síndrome de Sjogren e a Artrite Reumatóide).<sup>11</sup> Assim, é provável que tenha ocorrido nesta doente o desenvolvimento de uma neoplasia do sistema imune no contexto de um quadro de desregulação imunológica.

Frequentemente a histologia da pele nas fases iniciais do linfoma tipo paniculite não mostra aspectos de malignidade. Este facto, bem como a ausência de sintomatologia acompanhante, contribuem para que o diagnóstico surja tardiamente na maioria dos casos e só se torne possível na fase agressiva da doença, altura em que a probabilidade de sucesso terapêutico é menor.<sup>5,12</sup> No caso presente o diagnóstico também só foi possível na fase pré-terminal da doença, vindo a doente a falecer em falência multiorgânica como consequência da transformação leucêmica com 72 horas de evolução.

De referir que todas as biopsias realizadas foram de novo analisadas após ter sido feito o diagnóstico final de Linfoma Subcutâneo de Células T tipo paniculite, e em nenhuma foi possível encontrar evidência de malignidade.

A transformação leucêmica como evento final é mais frequente no Linfoma Blástico das Células NK do que nas neoplasias de células T maduras.<sup>13</sup> Por outro lado, a maioria

(81%) dos doentes com Linfoma Subcutâneo de Células T vem a falecer após rápida deterioração clínica secundária à síndrome hematófagocítica. Esta síndrome, cuja etiologia não se encontra completamente esclarecida, parece depender da activação das células do sistema reticulo endotelial promovida pela libertação de factores produzidos pelos linfócitos atípicos.<sup>12,14</sup> Contudo, os aspectos característicos de fagocitose das células sanguíneas não foram detectadas no exame medular desta doente.

O aspecto morfológico da biopsia cutânea coradas com Hematoxilina/Eosina é muito sugestivo de Linfoma Subcutâneo de Células T Tipo Paniculite. De facto, como se pode observar nas figuras 4 e 5, a infiltração localiza-se apenas no tecido subcutâneo e as células neoplásicas circundam os adipócitos. As colorações imuno-histoquímicas evidenciaram um fenótipo de células T maduras nas quais os antigénios CD 4 e CD 8 estavam ausentes. Este fenótipo pode corresponder à rara variante  $\gamma/\delta$  do Linfoma Subcutâneo de Células T Tipo Paniculite, que corresponde apenas a 25% dos casos.<sup>12,15</sup> Infelizmente não foi possível estudar a presença das cadeias do receptor T  $\gamma/\delta$  na peça de biopsia. Verificou-se também aqui a ausência de expressão do CD 56, o que contraria a hipótese diagnóstica de um Linfoma Blástico de Células NK. Pelo contrário, a ausência de rearranjo do receptor de células T nos blastos circulantes e a presença de CD56 (estando ausentes o CD3, CD 4 e CD8) favorece este último diagnóstico. De referir que os blastos circulantes não apresentavam à sua superfície o receptor T  $\gamma/\delta$ .

A discrepância entre o fenótipo da neoplasia na pele e em circulação pode explicar-se por artefactos técnicos. Contudo, não é possível excluir a existência de infidelidade de linhagem, com a presença em circulação de células profundamente imaturas e com características diferentes das da neoplasia original. Ainda que a evolução clínica final fosse a de uma leucemia aguda, a análise fenotípica dos blastos não foi compatível com o diagnóstico das leucemias linfoblásticas agudas mais comuns (de linhagem B ou T) nem com leucemia mieloblástica aguda.

Em suma, a apresentação e evolução deste caso sugere o diagnóstico de Linfoma Subcutâneo de Células T Tipo Paniculite. Contudo, a transformação blástica que ocorreu na fase terminal da doença, é mais frequente nas neoplasias muito agressivas de linhagem NK, e também compatível com leucemia linfoblástica aguda T em que a ausência de rearranjo dos receptores se poderia explicar pelo fenómeno de “infidelidade de linhagem”.

O diagnóstico diferencial destas entidades, torna-se por vezes difícil, não só pela sobreposição das manifestações clínicas, mas também pelo facto das células NK expressarem antigénios semelhantes aos dos linfócitos T, e não possuírem características genéticas que permitam determinar a clonalidade.

Apesar da evolução das técnicas de imunofenotipagem

e os estudos de genética molecular possibilitarem um número crescente de diagnósticos diferenciais, existem limitações técnicas. Por outro lado, o nosso conhecimento de algumas entidades biológicas dentro do espectro das doenças linfoproliferativas é ainda muito incompleto.

## Conclusão

O predomínio em idades jovens e o curso fulminante do Linfoma Subcutâneo de Células T Tipo Paniculite reforça a importância do diagnóstico precoce, nem sempre fácil uma vez que se trata duma patologia rara, com manifestações clínicas e aspectos histológicos comuns a outras entidades igualmente raras, nomeadamente do foro auto-imune ou hematológico.

De facto, a benignidade aparente das biopsias cutâneas efectuadas nas fases iniciais da doença em muito contribuem para que o diagnóstico seja tardio.

A comprovação do diagnóstico carece de técnicas sofisticadas, como a imunofenotipagem, e estudos de genética molecular para melhor caracterização da clonalidade e linhagem das células malignas.

Neste contexto, é fácil entender a necessidade de um elevado índice de suspeita e persistência na comprovação do diagnóstico, de forma a definir atempadamente uma estratégia terapêutica.

## Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. Farrajota, do Serviço de Medicina Interna do Hospital do Desterro, e ao Dr. Jaime Ramos, do Serviço de Gastrenterologia do Hospital de Santo António dos Capuchos, a referência desta doente à nossa Consulta de Doenças Auto-Imunes.

## Bibliografia

1. Greer J, Kinney M, Loughran T. T Cell and NK Cell Lymphoproliferative Disorders. *Hematology* 2001; 259-281.
2. Russell-Jones R. World Health Organization classification of hematopoietic and lymphoid tissues: Implications for dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:93-102.
3. Gonzalez CL, Medeiros LJ, Brazier RM, Jaffe ES. T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue: a clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome. *Am J Surg Pathol* 1991;15:17-27.
4. Kumar S, Krenacs L, Medeiros LJ et al. Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma is a tumor of cytotoxic T-lymphocytes. *Hum Pathol* 1998;29:397-403.
5. Perniciaro C, M.D; Mark J Zalla, MD; John W.White, Jr, MD; David M. Menke, MD: Subcutaneous T Cell Lymphoma, Report of Two Additional cases and Further Observations. *Arch Dermatol* 1993;129: 1171-1176.
6. Chin-Yao EW, Daniel Su WP, Kurutin PJ. Subcutaneous panniculitic T cell lymphoma. *Int J Dermatol* 1996; 35:1-8.
7. Romero LS, Goltz RW, Nagi C. Subcutaneous T-cell lymphoma with associated hemophagocytic syndrome and terminal leukemic transformation. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:904-910.
8. Cassis T, Fearnelyhough P, Callen J et al. Subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma with vacuolar interface dermatitis resembling luypus erythematosus panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;50:465-469.
9. Magro CM, Crowson AN, Harrist TJ. Atypical lymphoid infiltrates

- arising in cutaneous lesions of connective tissue disease. *Am J Dermatopathol* 1997;19:446-455.
10. Magro CM, Crowson AN, Kovatich AJ et al. lupus profundus, indeterminate lymphocytic lobular panniculitis and subcutaneous T cell lymphoma: a spectrum of subcuticular T cell lymphoid dyscrasia. *J Cutan Pathol* 2001;28:235-247.
  11. Van der Valk PGM, Hollema H, van Voorst Vander PC, brinker MG, Poppema S. Sjogren' syndrome with specific cutaneous manifestaions and multifocal clonal T cell populations progressingto cutaneous pleomorphic T cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1989;92:357-361.
  12. Roger H. Weenig, M.D., M.P.H., Christine S. Mg MD, and Charles Perniciaro, M.D.: Subcutaneous Panniculitis-like T Cell Lymphoma, An Elusive Case Presenting As Lipomembranous Panniculitis And a Review of 72 Cases In The Literature. *The Am J Dermatopathol* 2001;23(3): 206-215.
  13. Takeshita M, Okamura S, Oshiro Y et al. Clinicopathologic Differences Between 22 Cases of CD56-negative and CD56-positive Subcutaneous Panniculitis-Like Lymphoma in Japan 2004; *Human Pathology* 2002; 35:231-239.
  14. Karen S. Mc Ginnis, MD; Michael Shapiro: Denileukin Difitox For The Treatment Of Panniculitic Lymphoma. *Archives of Dermatology* 2002; 38:740-742.
  15. Arnulf B, Copic-Bergman C, Delfau-Laruc, M-H et al. Nonhepatosplenic  $\gamma\delta$  T cell lymphoma: A subset of cytotoxic lymphoma with mucosal and skin localization. *Blood* 1998; 91:1723-1731.