

112422



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"

LINFOMA CUTANEO PRIMARIO EN NIÑOS



TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD DE:

DERMATOLOGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A :

DRA. ADRIANA MARIA VALENCIA HERRERA

ASESORES: DRA. ALMA IRIS ARROYO PINEDA
DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS
DRA. MARIA DE LOS ANGELES SALGADO

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2000



MEXICO, D. F.

FEBRERO DEL 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"**

LINFOMA CUTANEO PRIMARIO EN NIÑOS.

**TESIS DE POSGRADO QUE PARA
OBTENER LA SUBESPECIALIDAD DE
DERMATOLOGIA PEDIATRICA
P R E S E N T A :**

DRA. ADRIANA MARIA VALENCIA HERRERA

ASESORES:

**DRA. ALMA IRIS ARROYO PINEDA.
DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS.
DRA. MARIA DE LOS ANGELES SALGADO**

México, D.F.

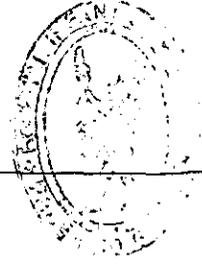
FEBRERO, 2000.



DIRECCIÓN DE
ENSEÑANZA

A mi amado esposo Daniel, que le das el mas hermoso sentido a mi vida. Gracias a tu apoyo, ayuda, comprensión, paciencia y deseo de crecer, alcanzamos esta meta. Pero ante todo, gracias a tu Amor, que me ha hecho crecer como profesionista y más importante aún como ser humano integral. Hoy los dos llegamos a este objetivo. Gracias por estar y ser mi vida.

A la Sra. Celia Lara Barragán que me ha enseñado con cariño y paciencia lo importante que es buscar la superación diaria y me ha dado todo su apoyo y ayuda con amor para lograr esta meta profesional y crecer en la vida diaria. Gracias.



**Pedí a Dios fortaleza para poder triunfar;
me hizo débil, para aprender humildemente a obedecer...**

**Pedí salud para hacer grandes cosas;
me dio enfermedad para poder hacer cosas buenas...**

**Pedí riquezas para poder ser feliz;
me dio pobreza, para que pueda ser sabio...**

**Pedí poder para ser el orgullo de los hombres;
me dio debilidad, para sentir necesidad de Dios...**

**Pedí todo para poder disfrutar de la vida;
me concedió vida para que pueda disfrutar todas las cosas...**

**No se me dio nada de lo que pedí,
pero todo lo que deseaba y algo más incluso, a pesar de mí;
las oraciones que expresé fueron respondidas...**

¡De entre todos los hombres, soy el más afortunado!

ORACION DE UN SOLDADO ANONIMO.

A Dios, que manifestándose siempre como Padre y Amigo amoroso, ha caminado conmigo a lo largo de la vida, haciéndome sentir siempre su presencia y me ha regalado todo lo que necesito para ser dichosa, aún sin pedirlo. *Gracias.*

A mis padres, ya que gracias a sus enseñanzas, a las bases que me dieron con amor y dedicación y que ahora me permiten ser adulto y buscar crecer como tal.

A la Dra. María Victoria de la Cruz+, que con la mayor paciencia, me enseñó la importancia de la investigación básica y secundariamente aplicada, para la adquisición de conocimientos que permitan avanzar la Medicina Clínica.

Al Dr. Carlos Mena que se mostró siempre a lo largo de mi formación dispuesto a ayudarme y a enseñarme sus experiencias y conocimientos en la Dermatología Pediática y me ha apoyado para crecer en mi vida profesional.

A la Dra. Alma Iris Arroyo que siempre en mi residencia me dió su apoyo y amistad sincera y, sin cuya ayuda no hubiera podido realizar esta tesis.

A la Dra. Ma. De los Angeles Salgado que con buena disposición y entusiasmo ha respondido siempre a mi solicitud de ayuda para conocer lo complejo de la patología de la piel.

A LOS NIÑOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ", QUE TODOS LOS DIAS ME ENSEÑAN PEDIATRIA PERO ANTE TODO A SABER SER FELIZ, SIN IMPORTAR LAS CIRCUNSTANCIAS.

“La piel es un vestido fisiológico, una tarjeta de presentación, una barrera que separa al yo del no yo, al microcosmos del macrocosmos, que marca nuestra individualidad”.

DR. AMADO SAUL.

La piel en el niño tiene características especiales y el dermatólogo pediatra no puede olvidar que es pediatra y que siempre deberá...

Luchar para que, además de todas las actuaciones clínicas y preventivas, la infancia siga siendo una etapa feliz y fabulosa de la vida.

En una época de pragmatismo y materialismo, el pediatra procurará conservar unas buenas dosis de romanticismo, de tolerancia, de paciencia, de sencillez e incluso de candor. Lo mismo que un médico no es buen clínico si nunca estuvo enfermo, tampoco será buen pediatra el que no siga siendo un poco niño, sin que esto le reste energías ni autoridad.

El pediatra es un médico que entiende y ama a los niños, que se encuentra a gusto entre los menores y que pronto se hace querer por ellos.

... y dijo: “Yo os aseguro: si no cambiáis y os hacéis como niños, no entrareis en el Reino de los Cielos...”

MATEO 18,3.



	Pag.
INTRODUCCION.....	1
JUSTIFICACION.....	10
OBJETIVOS.....	10
HIPOTESIS DE INVESTIGACION.....	10
METODO.....	10
RESULTADOS.....	12
DISCUSION	19
CONCLUSIONES.....	20
BIBLIOGRAFIA.....	21

INTRODUCCION.

Los linfomas (enfermedad de Hodgkin y no Hodgkin) constituyen aproximadamente el 10% de todos los cánceres en la infancia; representan el tercero en frecuencia después de las leucemias agudas y tumores cerebrales. La mayoría de los cánceres son proliferaciones neoplásicas de un órgano o tejido y por lo tanto se originan en una localización anatómica circunscrita, diseminándose del punto de origen mediante invasión local o procesos de metástasis. Los linfomas malignos difieren radicalmente de este patrón. Son neoplasias de origen linfóide, de células que constituyen el sistema inmune y que normalmente circulan a través del cuerpo para realizar sus funciones; con algunas excepciones, los linfomas son enfermedades generalizadas y tienen patrones de diseminación que imitan los patrones de migración de las células linfoides normales¹.

El complejo proceso mediante el cual microorganismos o sustancias extrañas son eliminados o destruidos se ejecuta y regula por varios tipos de células, cada una de las cuales es generada por un proceso de diferenciación o activación de células precursoras. Estas células precursoras se originan de células madre pluripotenciales que son capaces de originar las diferentes líneas celulares (linfóide, mielóide, etc.), para producir linfocitos capacitados sólo para una función altamente específica, tal como es la producción de anticuerpos o la estimulación de la función de otras células del sistema inmune. La transformación maligna puede ocurrir en cualquiera de las diferentes subpoblaciones funcionales de células linfoides y la neoplasia resultante puede expresar las características biológicas del estadio de diferenciación en el cual ocurre la transformación o aquellas de cualquiera de los niveles subsecuentes de diferenciación o activación de la misma línea linfocítica^{1,2}.

El entendimiento de la patogénesis, patología y características clínicas de los linfomas malignos, depende del conocimiento de la composición celular y bases moleculares de diferenciación del sistema linfóide normal. Un linfoma aparece cuando falla la inmunoregulación frente a un estímulo persistente, causante de proliferación linfocítica. En su origen, parece claro que las neoplasias linfoides ocurren como consecuencia de cambios genéticos en las células linfoides, que van desde defectos cromosómicos gruesos hasta mutaciones puntuales; el resultado final afecta el nivel de expresión, la regulación de la expresión o la función de una proteína en particular y sólo en tipos celulares específicos, en este caso, el estirpe linfóide³. En algunos casos, una infección viral puede proveer de los pasos necesarios para facilitar la oncogénesis, al manipular los genomas virales invasores la expresión de genes celulares que se encontraban inactivos⁴.

Los linfomas no Hodgkin representan cerca del 57% de los linfomas en niños; el promedio anual de incidencia es de 9.1 por millón en población infantil blanca y 4.6 por millón en población infantil negra, representando el 4 a 6% de los cánceres en niños; se presenta más frecuentemente en hombres con una relación hombre: mujer de 2:1 ó 3:1⁵.

La incidencia de los linfomas es mucho menor en niños comparada con la de los adultos, en menores de 16 años se observan sólo el 9.5-5% de todos los pacientes con esta neoplasia. Las características clínicas difieren; los linfomas en los adultos son predominantemente ganglionares, mientras que en la población pediátrica son fundamentalmente extraganglionares. Asimismo la variedad de datos histológicos es mayor en población adulta⁶.

El linfoma cutáneo primario se encuentra clasificado dentro de los linfomas no Hodgkin, siendo muy rara su presentación en la población general y más raro aún en población pediátrica, reportándose una incidencia en la literatura mundial de 0.3 a 5% de todos los casos de linfoma no Hodgkin^{7, 8}. El rápido incremento en el número de nuevos tipos de linfomas cutáneos y su terminología confusa, ha creado problemas entre dermatólogos y patólogos y ha generado la

necesidad de constituir una clasificación para este grupo de enfermedades. Los esquemas de clasificación propuestos por los hematopatólogos para los linfomas no Hodgkin ganglionares incluyen: el esquema de Rappaport⁹ basado en datos morfológicos, de Lukes y Collins¹⁰ y de Kiel¹¹ de acuerdo a datos morfológicos e inmunológicos, la del National Cancer Institute's Working Formulation¹² con base en grupos pronóstico y la clasificación Revised European-American Lymphoma (REAL)¹³ que busca englobar información morfológica, inmunofenotípica y genética de las diferentes entidades de linfoma.

Sin embargo, estos esquemas de clasificación son inadecuados para categorizar los linfomas cutáneos en una forma significativa clínicamente. Las diferencias clínicas y biológicas entre los linfomas cutáneos primarios y los linfomas ganglionares primarios con morfología idéntica, con o sin compromiso cutáneo secundario han llevado al entendimiento de que es esencial tener una clasificación separada para el grupo de linfomas cutáneos primarios.

Por las características especiales de este tipo de linfomas, su clasificación debe basarse en una combinación de criterios clínicos, histológicos e inmunofenotípicos, de este modo debe incluir sólo entidades bien definidas clinicopatológicamente. Con base en los conceptos antes mencionados se propuso en 1994 por Willemze y cols. la clasificación vigente para linfomas cutáneos primarios (cuadro 1)¹⁴:

LINFOMA CUTANEO DE CELULA T (LCCT).
LCCT de bajo grado de malignidad: <ul style="list-style-type: none"> • Micosis fungoides. • Reticulosis Pagetoide. • <i>Síndrome de Sézary</i>. • Piel laxa granulomatosa. • Linfoma de células grandes CD30+ <ul style="list-style-type: none"> - Anaplásico CD30+ (linfoma Ki-1). - Inmunoblástico CD30+. - Pleomórfico CD30+. • Papulosis linfomatoide.
LCCT de alto grado de malignidad: <ul style="list-style-type: none"> • Pleomórfico de células grandes CD30- • Inmunoblástico CD30-
LCCT indeterminado: <ul style="list-style-type: none"> • Pleomórfico de células pequeñas. • Angiocéntrico. • Subcutáneo. • CD8+. • Otros.
LINFOMA CUTANEO DE CELULAS B (LCCB).
LCCB de bajo grado de malignidad: <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma de células del centro del folículo. • Inmunocitoma.
Indeterminado: <ul style="list-style-type: none"> • Plasmocitoma. • Inmunoblástico. • LCCB intravascular. • Linfoma de células del manto. • Otros.

Esta clasificación divide inicialmente a los linfomas cutáneos en dos grupos principales: linfomas cutáneos de células T y de células B. Dentro de éstos se distinguen tres categorías: bajo grado de malignidad, alto grado de malignidad e indeterminados, basadas en el comportamiento clínico y pronóstico. La categoría indeterminada incluye condiciones que han sido definidas histológicamente, pero de las cuales se han publicado muy pocos casos para poder definir una presentación clínica distintiva o comportamiento clínico¹⁵.

LINFOMA CUTANEO DE CELULAS T.

El término de linfoma cutáneo de células T (LCCT) fue recomendado para su uso formal en un simposio internacional patrocinado por el National Cancer Institute en 1979¹⁶. El fundamento para esto fue el reconocimiento de una célula que participa en su origen; la predominancia del compromiso cutáneo y la verificación de que la micosis fungoides, el síndrome de Sézary, entre otros, representan un espectro del mismo proceso de enfermedad. Con el advenimiento de las técnicas de biología molecular, las diversas formas de LCCT se pueden unificar en un concepto: todas ellas tienen el hallazgo en común de una proliferación clonal de células T en la piel, las cuales tienen una función anormal *in vivo* e *in vitro*.

El LCCT es el linfoma cutáneo primario más común en adultos, con una presentación hasta del 60%; en contraste en los niños representa sólo en 36.9% de los casos reportados¹⁷.

Fisiopatología.

Las interacciones queratinocito-célula T que explican la afinidad cutánea de este linfoma tienen varios componentes. Las proteínas de superficie que intervienen en la atracción de los linfocitos, particularmente de las células T, son moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II. Ambas pueden ser demostradas en queratinocitos lesionales pero no en los no lesionales en el LCCT¹⁸. El MHC clase II se une a la proteína CD4 de las células T cooperadoras y la ICAM-1 se une al antígeno asociado a la función del linfocito 1 (LFA-1) que portan los linfocitos. La interleucina 1 del queratinocito (IL-1) puede aumentar la permeabilidad vascular y mejorar la efectividad de otros factores quimiotácticos de los queratinocitos. Las células de Langerhans, células presentadoras de antígenos son ricas en expresión de MHC clase II, facilitando la presentación de antígeno a las células T CD4+, por lo que se ha propuesto el papel de éstas células en la perpetuación de la afinidad epidérmica de las células T¹⁹.

Por los datos antes mencionados, el LCCT representa una expansión monoclonal de células T cooperadoras que inicialmente tiene una fuerte afinidad por la epidermis. La enfermedad puede comprometer inicialmente una región restringida de la piel, con la subsecuente formación progresiva de subclones compuestos de células que tienen una menor afinidad por la epidermis y una tendencia aumentada a la diseminación hematológica a sitios viscerales y cutáneos no contiguos. La afección difusa de la piel parece ser el reflejo directo de la diseminación hematológica.

Los patrones de migración de células T explican la diseminación subsecuente de los linfocitos malignos. La infiltración de la médula ósea limitada o a menudo ausente, probablemente resulta de la proliferación extramedular de células malignas, así como normales, derivadas del timo y de su recorrido circulatorio a través del organismo (que tiende a respetar la médula ósea). La infiltración inicial de ganglios linfáticos y bazo implica la localización de grupos de células T anormales en la paracorteza de células y en las vainas periarteriolas, respectivamente. La tendencia de las células T normales a recircular rápidamente a través de tejidos blandos puede explicar también porqué, en el LCCT, los ganglios linfáticos no parecen ser barreras para la diseminación sistémica de la enfermedad una vez que la neoplasia ha escapado de los confines de la piel²⁰.

Presentación clínica.

Los linfomas cutáneos de células T descritos en adultos, tales como *micosis fungoïdes* y *Síndrome de Sézary* se han encontrado sólo en raras ocasiones en niños²¹. Se describen 3 fases: En la fase preinfiltrativa o premicótica, las lesiones en general son máculas y pápulo-nódulos eritematosos y pruriginosos con costras hemáticas, que pueden confundirse con impétigo, eccema o picaduras por insectos, lo que resulta en un diagnóstico tardío. La invasión de la epidermis se asocia típicamente con las manifestaciones clínicas de descamación y prurito. En la fase infiltrativa, a medida que las células proliferan, las lesiones se hacen más firmes, induradas, con límites netos, arcefomes (placas), muy pruriginosas; es en este estadio cuando la participación ganglionar y visceral puede hacerse evidente. En la última fase, de tumor, la progresión clínica de la enfermedad prosigue a grados variables por el desarrollo de nódulos cutáneos y tumores o eritrodermia (Síndrome de Sézary). En contraste con el progreso lento, típico del LCCT en adultos; la enfermedad en niños tiende a diseminarse en forma rápida²².

Con relación a los LCCT en la población pediátrica, debe mencionarse en forma especial el *linfoma angiocéntrico* (linfoma semejante a hidroa). Esta es una variante de presentación rara de LCCT que afecta principalmente a los niños. La mayoría de los pacientes reportados procede de América Latina o Asia. En algunos casos, se ha detectado infección por virus de Epstein-Barr, sugiriendo un papel etiológico del mismo; asimismo Medeiros y cols²³, han sugerido que la infección por este virus está en relación con las formas más agresivas y sistémicas de la enfermedad. Clínicamente los pacientes presentan edema, vesículas, áreas de necrosis y cicatrices deprimidas en la cara, dorso de manos y antebrazos y piernas. Las lesiones tienden a ser grandes y profundas, semejantes a aquellas observadas en la hidroa vacciniiforme y causan pérdida extensa de tejido que puede resultar en desfiguración importante. A diferencia de la hidroa vacciniiforme las lesiones no son inducidas o exacerbadas por la exposición solar y pueden encontrarse en áreas expuestas o no expuestas al sol y la hidroa vacciniiforme es estival y mejora con la edad. Histológicamente se observa un infiltrado linfoide atípico en la dermis y tejido subcutáneo, con características angiocéntricas y angiodestructivas. Inmunohistológicamente el infiltrado está compuesto predominantemente por células T y en todos los casos se ha encontrado un número variable de células CD30+. El pronóstico y sobrevida son pobres y están determinados por el grado de afección extracutánea²⁴.

La *reticulosis Pagetoide* (enfermedad de Woringer-Kolopp), la cual se considera una forma localizada de LCCT con epidermotropismo prominente. Se caracteriza por la presencia de una placa solitaria, eritematosa, infiltrada, arcefome, acompañada de prurito. Se ha descrito en niños y adolescentes²⁵ y de hecho, el caso de la descripción original se trataba de un niño de 13 años de edad²⁶. La duración prolongada, crecimiento lento y naturaleza solitaria de la enfermedad son sus principales características.

El resto de las entidades clínicas de LCCT se presentan aisladamente en población pediátrica, con cuadros clínicos diversos.

Las manifestaciones extracutáneas del LCCT se presentan en 24-50% de los casos; las más frecuentes son las siguientes: ^{27,28}

1. **Pulmonar:** Nódulos parenquimatosos, infiltrados pulmonares, derrame pleural o adenopatía hilar, mediastinal o ambas.
2. **Ocular:** Enfermedad intraocular afectando nervio óptico, retina y coroides y extraocular en párpado conjuntiva o córnea.
3. **Esquelético:** Lesiones osteolíticas solitarias o numerosas, osteoporosis difusa o artritis.
4. **Oral:** Lesiones infiltrantes, manifestadas por áreas elevadas o erosionadas en los labios, mucosa bucal, lengua y laringe.
5. **Nervioso:** Tumor intracerebral ocupante de espacio, enfermedad leptomenígea, neuropatía periférica, hemorragia cerebral y leucoencefalopatía multifocal progresiva.
6. **Gastrointestinal:** Diarrea, ascitis, hemorragia y perforación.

7. **Cardiovascular:** Insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias cardíacas.
8. **Renal:** Insuficiencia renal progresiva.
9. **Hematológico:** Eosinofilia, monocitosis, paraproteinemia monoclonal y crioglobulinemia. Los datos de infiltración de médula ósea son raros y se observan en estadios muy avanzados.

Diagnóstico, evaluación y estadificación.

El diagnóstico de LCCT se basa en características clínicas, histopatológicas, inmunohistoquímicas y de biología molecular.

El estudio histológico inicial es siempre microscopía de luz de cortes de biopsia de piel, teñidos con hematoxilina y eosina. El hallazgo constante es un infiltrado atípico con características sugestivas de LCCT. En el caso de micosis fungoides los datos histológicos varían con la etapa de la enfermedad. En la primera fase hay un infiltrado mixto inespecífico, con tendencia al epidermotropismo con edema intercelular. En la segunda fase destaca intenso polimorfismo celular, con eosinófilos, linfocitos, plasmocitos y células monocíticas muy abundantes. En los grupos celulares o tecas, se observan células características con núcleo denso, redondeado o reniforme (células cerebriformes o de Lutzner) con gran cantidad de DNA y citoplasma basófilo, son los linfocitos T anormales con escasas mitosis. El infiltrado forma una banda en dermis superficial y daña la unión dermoepidérmica. En epidermis hay hiperqueratosis con acantosis, espongiosis leve y microabscesos de Darier-Pautrier. En la fase tumoral el infiltrado llega a dermis profunda o tejido celular subcutáneo, con importante monomorfismo celular; en ocasiones adopta aspecto granulomatoso²⁷.

Para establecer la diferencia de los LCCT de los LCCB y poder clasificar dentro de los diferentes subtipos, es necesario realizar inmunofenotipificación mediante anticuerpos monoclonales. El método más empleado con este objetivo en piel es la tinción con inmunoperoxidasa de secciones por congelación. Utilizando este sistema, los linfocitos que se tiñen con un anticuerpo monoclonal particular desarrollan un precipitado oscuro a su alrededor. Los principales marcadores se muestran en el cuadro 2²⁸.

MARCADOR	CELULAS POSITIVAS
CD1	Células de Langerhans, +/- células de LCCT.
CD2	Células T.
CD3	Células T.
CD4	Células T cooperadoras, monocito/macrófago.
CD7	Células T (inmaduro >maduro).
CD8	Células T supresoras.
CD19	Células B.
CD20	Células B.
CD22	Células B.
CD25	Células T activadas.
CD28	Células B.
CD30	Células T activadas.
BE2	Células LCCT.
LFA-1	Linfocitos.
TCR	Células T.

La principal técnica de biología molecular utilizada en el estudio de los pacientes con LCCT es Southern blotting del gen receptor de las células T. Dado que cada célula T y su progenie contendrá su propio gen de célula T reacomodado, una expansión clonal puede ser detectada

estudiando el DNA aislado de biopsias de piel. En infiltrados benignos no se detectan clones. En el LCCT hay bandas típicas que aparecen cuando el DNA digerido es corrido en un gel y marcado con sondas radiactivas para las secuencias del gen receptor de células T. A medida que el clon de células T se expande, existe un mayor número de células T que tienen el mismo gen de receptor de antígeno de célula T. Cuando se realiza un Southern blot sobre piel, sangre periférica o ganglio linfático normales, y se estudia el DNA, es imposible detectar los millones de diferentes clones de células T que están presentes. Si, sin embargo, como en el LCCT, se ha expandido un clon, aun si sólo 1 de cada 100 linfocitos perteneciera al mismo clon, el DNA único para este receptor de células T se manifestará en el Southern blot. Estas bandas típicas sirven como "impresión digital" para el clon maligno. Hasta este momento esta es una técnica experimental, pero la precisión en la identificación del clon la hace valiosa en el seguimiento del linfoma de un individuo en el tiempo²⁹.

Una vez establecido el diagnóstico de LCCT es necesario determinar la extensión de la enfermedad con fines de tratamiento y pronóstico. Con este propósito deberá realizarse historia clínica y exploración física completa, con inclusión de un mapeo de todas las lesiones de piel del cuerpo, biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento hepático y renal, biopsia o aspiración de los ganglios linfáticos aumentados de tamaño, biopsia o aspirado de médula ósea, radiografía de tórax, gammagrama óseo y tomografía computada de abdomen y pelvis.

El grupo de trabajo sobre linfoma cutáneo de células T auspiciado por el National Cancer Institute ha propuesto un sistema para la estadificación y clasificación de la enfermedad (cuadro 3)³⁰.

CLASIFICACION	DESCRIPCION
T: piel.	
T ₀	Lesiones clínica o histológicamente o ambas sugestivas de LCCT.
T ₁	Placas, pápulas o pápulas eccematosas limitadas que cubren <10% de la superficie de la piel.
T ₂	Placas, pápulas o pápulas eritematosas generalizadas que cubren >10% de la superficie de la piel.
T ₃	Tumores (>1).
T ₄	Eritrodermia generalizada.
N: Ganglios linfáticos.	
N ₀	Adenopatía no palpable, anatomía patológica de ganglio linfático negativa para LCCT.
N ₁	Adenopatía palpable, anatomía patológica de ganglio linfático negativa para LCCT.
N ₂	Adenopatía no palpable, anatomía patológica de ganglio linfático positiva para LCCT.
N ₃	Adenopatía palpable, anatomía patológica de ganglio linfático positiva para LCCT.
B: Sangre periférica.	
B ₀	Células circulantes atípicas no presentes (<5%).
B ₁	Células circulantes atípicas presentes (>5%); registrar el recuento total de glóbulos blancos sanguíneos, recuento total de linfocitos y número de células atípicas/100 linfocitos.
M: Organos viscerales.	
M ₀	Sin compromiso visceral orgánico.
M ₁	Compromiso visceral (Confirmación por anatomía patológica)

De acuerdo a la estadificación TNM se clasifica a los LCCT de la siguiente manera (cuadro 4):

Estadio	Clasificación		
	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1,2	1	0
IIB	3	0,1	0
III	4	0,1	0
IVA	1-4	2,3	0
IVB	1-4	2,3	1

Estudios recientes sugieren que los pacientes pueden dividirse en 3 grupos: Etapa IA, IB y IIA con excelente sobrevida de cinco a 10 años; etapas IIB y III con sobrevida intermedia y etapa IVA y IVB con sobrevida escasa^{31, 32}.

De acuerdo con lo antes mencionado, el pronóstico está determinado, por el grado de afectación de la piel y la extensión extracutánea.

Tratamiento.

El tratamiento de los LCCT incluye quimioterapia tópica, radioterapia, fotoquimioterapia, quimioterapia sistémica y modalidades combinadas. La elección del tipo de tratamiento depende del estadio en que se encuentre la enfermedad. En los niños, de acuerdo a la literatura reportada, la tendencia es utilizar quimioterapia sistémica sin tomar en consideración el estadio de presentación, esto con base en la alta tendencia a la diseminación que se observa en este grupo etario; en algunos casos se combina con radioterapia local³³.

Etapa I. Puesto que varias formas de tratamiento pueden producir resolución completa de lesiones cutáneas en esta etapa la elección de la terapia depende de la pericia local e instalaciones disponibles. Las opciones de tratamiento son:

- ❖ Radioterapia localizada. En casos de compromiso extremadamente limitado (enfermedad unifuncional), la radioterapia localizada es no sólo paliativa sino que puede ser curativa³⁴.
- ❖ Irradiación corporal total con haz de electrones (TSEB). Irradiación de toda la piel con haz de electrones, el cual penetra solamente la dermis superior, por lo que puede ser utilizada sin efectos sistémicos. Ha producido tasas de respuesta completa del 80% y sobrevida de 40% libre de recada en pacientes con lesiones limitadas a piel³⁵. Los efectos adversos locales incluyen alopecia, atrofia de glándulas sudoríparas y generalizada de la piel, radiodermatitis y edema. Cuando la dosis total es altamente fraccionada estas complicaciones son minimizadas y a menudo evitadas.
- ❖ Clorhidrato de cloretamina tópica (mostaza nitrogenada). Su aplicación tópica ha producido regresión de lesiones cutáneas. Con remisión completa en 50-80% de los pacientes TNM T1 y 25 a 75% de los T2. Los tratamientos se continúan generalmente por dos a tres años. Sobrevida a 5 años de un 33% en los pacientes T1. Como efectos adversos se menciona

hipersensibilidad y reacciones irritantes primarias, desarrollo de un segundo proceso maligno, hipo e hiperpigmentación. Se ha mencionado el uso de nitrosurea (carmustina) en casos de reacción cruzada con la mostaza nitrogenada, con respuestas terapéuticas semejantes^{28,36,37}.

- ❖ Fotoquimioterapia. La utilización de metoxipsoralenos y radiación ultravioleta A (PUVA) ha logrado 62 a 90% de remisión completa. La terapia con PUVA afecta primariamente la epidermis y la demis papilar, sin efectos directos en los nódulos linfáticos o en las vísceras. La terapia con PUVA requiere tratamientos regulares, inicialmente 3 veces a la semana durante 3 meses o hasta alcanzar la remisión completa, con terapia de mantenimiento posterior de una sesión cada 2 a 4 semanas, por tiempo prolongado. Los riesgos del tratamiento incluyen la posible inducción de neoplasias epiteliales cutáneas y el desarrollo de cataratas, por lo que los pacientes requieren vigilancia estrecha. Se ha recomendado su uso en pacientes que fracasaron con quimioterapia tópica o con recaída posterior a TSEB^{38,39}.

Etapa II. Aún cuando con todos los métodos se puede alcanzar remisión completa se considera que no existe ninguna terapia curativa para la enfermedad en etapa II, ya que, existe un alto índice de recidivas. La elección de la terapia paliativa inicial depende de los síntomas de los pacientes y la pericia local con cada modalidad⁴⁰; las opciones de tratamiento son:

- ❖ Clorhidrato de cloretamina tópica (mostaza nitrogenada). Su aplicación tópica ha producido regresión de las lesiones cutáneas con eficacia en etapas iniciales de la enfermedad. La tasa de remisión completa está relacionada con la etapa de la piel; 25 a 75% de clasificación TNM T2 y 50% de pacientes T3. Los tratamientos se continúan generalmente por dos a tres años^{36,40}.
- ❖ Fotoquimioterapia. Se ha propuesto la combinación de PUVA con interferon alfa-2 a, con un alto índice de respuesta³⁸.
- ❖ TSEB. Se ha reportado respuesta excelente con remisión completa del 40 al 80%³⁵.

Etapa III. No existe ningún tratamiento curativo para la enfermedad en etapa III. En pacientes con Síndrome de Sézary existe alta probabilidad de compromiso extracutáneo y por ello se recomienda la utilización de quimioterapia sistémica, sin embargo no existe evidencia de que esto mejore la sobrevida⁴⁰. Las opciones de tratamiento en esta etapa son:

- ❖ Clorhidrato de cloretamina tópica (mostaza nitrogenada). Puede utilizarse como terapia combinada a otros métodos dirigidos contra la enfermedad ganglionar o visceral. La tasa general de remisión completa de pacientes T4 es de 20-40%. Los tratamientos se continúan generalmente por 2 a 3 años³⁶.
- ❖ Fotoquimioterapia. Se utiliza en conjunción con tratamiento sistémico y con períodos prolongados de mantenimiento para prolongar la duración de la remisión. Combinada con interferon alfa-2 a esta asociada a un alto índice de respuesta^{38,39}.
- ❖ Quimioterapia sistémica. Puede emplearse como agente único o en combinación con tratamientos dirigidos a la piel. Los esquemas más utilizados son^{6,28}.
 1. Vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (CHOP) en tres ciclos, seguidos de 6 meses de tratamiento de mantenimiento con metrotexate y 6-mercaptopurina.
 2. Vincristina, adriamicina, prednisona y metrotexate (CHOP modificado), con profilaxis a sistema nervioso central por 6 ciclos.
 3. Ciclofosfamida, vincristina, metrotexate, prednisona y metrotexate intratecal (COMP).
 4. CHOP + metrotexate (NI-POB-7704), ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona y administración intermitente de metrotexate intratecal.

5. Protocolo LSA₂L₂: Es un régimen intensivo que combina 10 fármacos (incluyendo antracíclicos) que se administra en tres fases: inducción, consolidación, mantenimiento y profilaxis a sistema nervioso central. Utilizado en pacientes con enfermedad avanzada.
6. La utilización reciente de quimioterapia con dosis bajas de VP-16 oral, bleomicina, cloranbucilo y ciclofosfamida en combinación con prednisona, ha demostrado eficacia en el tratamiento de estadios avanzados de LCCT.

Etapa IV. No se ha demostrado curación total con ningún método; la combinación de tratamientos sistémicos y locales pueden proporcionar paliación significativa. Las opciones de tratamiento son:

- ❖ Quimioterapia sistémica. Similar a la descrita para la etapa III.
- ❖ Combinación con los métodos locales ya analizados.

LINFOMA CUTANEO DE CELULAS B.

El linfoma cutáneo de células B (LCCB), representa la proliferación clonal de los linfocitos B, los que pueden aparecer arraigados en ciertos puntos en la vía de diferenciación normal desde la célula madre totipotencial hasta la célula plasmática. Las variantes clínicas se nombran en acuerdo con las células normales que nos recuerdan más a las células neoplásicas⁴¹.

Los linfomas cutáneos de células B, según lo reportado en la literatura, representan el 63.1% de los linfomas primarios de piel en población pediátrica, en contraste con su presentación rara en adultos, esto según la única serie grande reportada en niños en la literatura japonesa¹⁷, sin encontrar otro reporte semejante.

Clinicamente las lesiones se caracterizan por placas o nódulos indurados, con superficie suave y cuyo tinte varía del rojo al color ciruela. Ellas pueden ser únicas o múltiples, generalizadas o localizadas y asimétricas en su forma, con una gran porción de la lesión palpable como una masa subcutánea fija, insensible y firme que no se aprecia con el examen visual. En este tipo de linfoma es más frecuente encontrar afección de ganglios linfáticos que en el LCCT²⁸.

El subtipo más frecuente de LCCB es el derivado de células foliculares centrales, representando el 40-45% de éstos; se ha denominado linfoma semi-maligno, ya que tiene mejor pronóstico y el tiempo de sobrevida es mayor al LCCT⁴².

Histológicamente, hay un infiltrado monomorfo, denso, nodular y difuso de linfocitos con destrucción de estructuras epiteliales como anexos y posible necrosis en el centro de la lesión. La epidermis está adelgazada, con una zona de colágeno normal sobre el infiltrado linfomatoso que se extiende a través de la dermis reticular en el tejido celular subcutáneo, donde es más denso que en la porción más alta de la biopsia. Los estudios de inmunohistoquímica son indispensables para determinar el tipo celular B, mostrando reactividad para CD19, CD20, CD 22 y CD 28. Los estudios de tipificación de genes pueden confirmar el diagnóstico con inmunoglobulinas monoclonales contra los reordenamientos genéticos²⁸.

No existe ningún sistema de clasificación para los estadios de LCCB. Se han realizado métodos acordes al sistema TNM de clasificación de LCCT, considerando el número de lesiones cutáneas y extensión de la enfermedad. La afección extracutánea debe buscarse en todos los casos con métodos de evaluación similares a los propuestos para LCCT.

El tratamiento establecido para LCCB en niños incluye radioterapia de las lesiones localizadas y quimioterapia para la enfermedad sistémica²⁸.

JUSTIFICACION.

La información disponible en la literatura sobre linfoma cutáneo primario en niños es en su mayoría procedente de experiencia extranjera; según lo reportado esta entidad es muy rara en pacientes pediátricos y su presentación clínica es diferente a la observada en el adulto. Este estudio pretende conocer la incidencia de este padecimiento en población de un hospital de concentración, las formas de presentación clínica observadas, la evolución de la entidad, tratamiento empleado y respuesta al mismo.

OBJETIVOS.

1. Conocer la incidencia del linfoma cutáneo primario en niños, así como la distribución por edad y sexo.
2. Determinar la frecuencia de presentación de los diferentes tipos de linfoma cutáneo primario en población pediátrica, con base en criterios clínicos, histológicos e inmunofenotípicos.
3. Identificar la frecuencia de compromiso extracutáneo, los sitios más comúnmente afectados, así como la presentación de los diferentes estadios de afectación en niños.
4. Valorar los tratamientos empleados, la respuesta a los mismos, evolución y pronóstico de la enfermedad en población infantil.
5. Comparar los resultados obtenidos con lo reportado en la literatura mundial.

HIPOTESIS.

La presentación clínica y evolución del linfoma cutáneo primario tiene características propias en la población en estudio.

METODO.

Diseño.

Estudio retrospectivo, observacional, no comparativo, descriptivo.

Variables.

Las variables empleadas son:

- ❖ Sexo.
- ❖ Edad de inicio de la enfermedad.
- ❖ Edad al diagnóstico.
- ❖ Topografía y morfología de las lesiones.
- ❖ Características histopatológicas e inmunohistoquímicas.
- ❖ Tratamiento empleado.
- ❖ Respuesta al tratamiento.
- ❖ Evolución clínica.

Procedimiento.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con Linfoma Cutáneo Primario en los últimos 15 años (enero de 1986 a enero del 2000) en el archivo del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

JUSTIFICACION.

La información disponible en la literatura sobre linfoma cutáneo primario en niños es en su mayoría procedente de experiencia extranjera; según lo reportado esta entidad es muy rara en pacientes pediátricos y su presentación clínica es diferente a la observada en el adulto. Este estudio pretende conocer la incidencia de este padecimiento en población de un hospital de concentración, las formas de presentación clínica observadas, la evolución de la entidad, tratamiento empleado y respuesta al mismo.

OBJETIVOS.

1. Conocer la incidencia del linfoma cutáneo primario en niños, así como la distribución por edad y sexo.
2. Determinar la frecuencia de presentación de los diferentes tipos de linfoma cutáneo primario en población pediátrica, con base en criterios clínicos, histológicos e inmunofenotípicos.
3. Identificar la frecuencia de compromiso extracutáneo, los sitios más comúnmente afectados, así como la presentación de los diferentes estadios de afectación en niños.
4. Valorar los tratamientos empleados, la respuesta a los mismos, evolución y pronóstico de la enfermedad en población infantil.
5. Comparar los resultados obtenidos con lo reportado en la literatura mundial.

HIPOTESIS.

La presentación clínica y evolución del linfoma cutáneo primario tiene características propias en la población en estudio.

METODO.

Diseño.

Estudio retrospectivo, observacional, no comparativo, descriptivo.

Variables.

Las variables empleadas son:

- ❖ Sexo.
- ❖ Edad de inicio de la enfermedad.
- ❖ Edad al diagnóstico.
- ❖ Topografía y morfología de las lesiones.
- ❖ Características histopatológicas e inmunohistoquímicas.
- ❖ Tratamiento empleado.
- ❖ Respuesta al tratamiento.
- ❖ Evolución clínica.

Procedimiento.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con Linfoma Cutáneo Primario en los últimos 15 años (enero de 1986 a enero del 2000) en el archivo del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

JUSTIFICACION.

La información disponible en la literatura sobre linfoma cutáneo primario en niños es en su mayoría procedente de experiencia extranjera; según lo reportado esta entidad es muy rara en pacientes pediátricos y su presentación clínica es diferente a la observada en el adulto. Este estudio pretende conocer la incidencia de este padecimiento en población de un hospital de concentración, las formas de presentación clínica observadas, la evolución de la entidad, tratamiento empleado y respuesta al mismo.

OBJETIVOS.

1. Conocer la incidencia del linfoma cutáneo primario en niños, así como la distribución por edad y sexo.
2. Determinar la frecuencia de presentación de los diferentes tipos de linfoma cutáneo primario en población pediátrica, con base en criterios clínicos, histológicos e inmunofenotípicos.
3. Identificar la frecuencia de compromiso extracutáneo, los sitios más comúnmente afectados, así como la presentación de los diferentes estadios de afectación en niños.
4. Valorar los tratamientos empleados, la respuesta a los mismos, evolución y pronóstico de la enfermedad en población infantil.
5. Comparar los resultados obtenidos con lo reportado en la literatura mundial.

HIPOTESIS.

La presentación clínica y evolución del linfoma cutáneo primario tiene características propias en la población en estudio.

METODO.

Diseño.

Estudio retrospectivo, observacional, no comparativo, descriptivo.

Variables.

Las variables empleadas son:

- ❖ Sexo.
- ❖ Edad de inicio de la enfermedad.
- ❖ Edad al diagnóstico.
- ❖ Topografía y morfología de las lesiones.
- ❖ Características histopatológicas e inmunohistoquímicas.
- ❖ Tratamiento empleado.
- ❖ Respuesta al tratamiento.
- ❖ Evolución clínica.

Procedimiento.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con Linfoma Cutáneo Primario en los últimos 15 años (enero de 1986 a enero del 2000) en el archivo del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

JUSTIFICACION.

La información disponible en la literatura sobre linfoma cutáneo primario en niños es en su mayoría procedente de experiencia extranjera; según lo reportado esta entidad es muy rara en pacientes pediátricos y su presentación clínica es diferente a la observada en el adulto. Este estudio pretende conocer la incidencia de este padecimiento en población de un hospital de concentración, las formas de presentación clínica observadas, la evolución de la entidad, tratamiento empleado y respuesta al mismo.

OBJETIVOS.

1. Conocer la incidencia del linfoma cutáneo primario en niños, así como la distribución por edad y sexo.
2. Determinar la frecuencia de presentación de los diferentes tipos de linfoma cutáneo primario en población pediátrica, con base en criterios clínicos, histológicos e inmunofenotípicos.
3. Identificar la frecuencia de compromiso extracutáneo, los sitios más comúnmente afectados, así como la presentación de los diferentes estadios de afectación en niños.
4. Valorar los tratamientos empleados, la respuesta a los mismos, evolución y pronóstico de la enfermedad en población infantil.
5. Comparar los resultados obtenidos con lo reportado en la literatura mundial.

HIPOTESIS.

La presentación clínica y evolución del linfoma cutáneo primario tiene características propias en la población en estudio.

METODO.

Diseño.

Estudio retrospectivo, observacional, no comparativo, descriptivo.

Variables.

Las variables empleadas son:

- ❖ Sexo.
- ❖ Edad de inicio de la enfermedad.
- ❖ Edad al diagnóstico.
- ❖ Topografía y morfología de las lesiones.
- ❖ Características histopatológicas e inmunohistoquímicas.
- ❖ Tratamiento empleado.
- ❖ Respuesta al tratamiento.
- ❖ Evolución clínica.

Procedimiento.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con Linfoma Cutáneo Primario en los últimos 15 años (enero de 1986 a enero del 2000) en el archivo del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Recursos.

Recursos humanos:

❖ Asesores de tesis:

- Dra. Alma Ins Arroyo Pineda. Médico Adscrito del Servicio de Dermatología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
- Dr. Carlos Alfredo Mena Cedillos. Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
- Dra. María de los Angeles Salgado. Médico Adscrito del Departamento de Patología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

❖ Tesista:

- Dra. Adriana María Valencia Herrera. Médico residente de 2º. Año de Dermatología Pediátrica.

❖ Personal de la Institución:

- Personal que labora en el Archivo clínico y Biblioteca.

❖ Personal de la Imprenta.

Recursos materiales.

- ❖ Expedientes clínicos.
- ❖ Acervos bibliográficos y documentos.
- ❖ Equipo y material de computación.
- ❖ Fotocopiado y papelería.
- ❖ Material de impresión y encuadernación.

Recursos materiales y financieros.

- ❖ Los gastos que se originen de la realización del presente estudio serán cubiertos al 100% por la tesista.

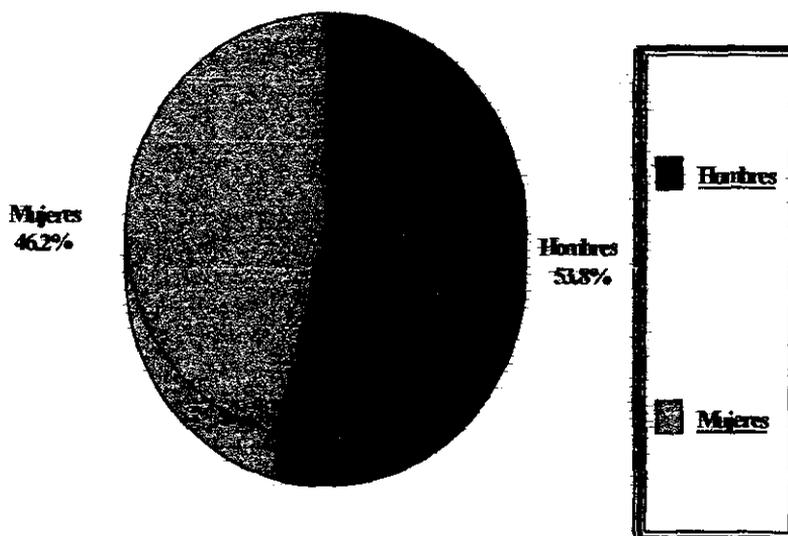
Población.

Se incluirá a todos los pacientes con el diagnóstico de linfoma cutáneo de células T realizado en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en los últimos 15 años (enero de 1986 a enero del 2000).

RESULTADOS.

Durante el período de enero de 1986 a enero del 2000 se presentaron 253 casos de Linfoma no Hodgkin en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez". Se revisaron los expedientes de 13 pacientes con diagnóstico de Linfoma Cutáneo Primario (LCP), encontrando los siguientes resultados:

La presentación entre hombres y mujeres no mostró diferencia significativa, observando 7 casos en niños y 6 en niñas. La distribución de los pacientes en cuanto al sexo se muestra en la gráfica 1.



GRÁFICA 1. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO EN CUANTO A SEXO.

La edad de inicio del padecimiento fue de 1 año 11 meses a 12 años y la edad de la primera valoración en el Hospital Infantil de México fue de 3 a 14 años, transcurriendo entre el inicio del cuadro y la primera valoración en la institución 4 meses a 5 años. La distribución de los datos mencionados se muestra a continuación (cuadro 5):

EDAD DE INICIO	EDAD AL DIAGNOSTICO	TIEMPO TRANSCURRIDO
1 año 11 meses	5 años 11 meses	4 años
2 años	3 años	1 año
3 años	4 años	1 año
3 años	5 años	2 años
3 años 6 meses	5 años 6 meses	2 años
4 años 6 meses	7 años 6 meses	3 años
5 años	5 años 4 meses	4 meses
5 años	9 años 4 meses	5 años
6 años	10 años	2 años
6 años	8 años	4 años
6 años 6 meses	10 años	4 meses
6 años 6 meses	7 años	6 meses
12 años	14 años	2 años
$\bar{x} = 6$ años 10 meses.	$\bar{x} = 8$ años 6 meses.	$\bar{x} = 2$ años.

En lo referente a la presentación clínica, se observó en 7 pacientes cuadro clínico semejante a hidroa caracterizado por pápulas, vesículas y costras hemáticas que al resolver dejaban cicatrices deprimidas (varioliformes) (figura 1A); en 2 pacientes neoformaciones nodulares de color eritemato-violáceo o hipercrómicas, induradas e infiltrantes; en 2 pacientes placas eritematosas o eritemato-violáceas, con aspecto indurado e infiltrante, con descamación en la superficie (figura 2A); en 1 paciente predominaba inflamación y edema en cara y labio inferior, con papulas escasas (figura 3); por último en 1 paciente la morfología predominante fue atrofia localizada en el área afectada con discreta induración (figura 4). Se encontraron datos de impetiginización en el paciente en que predominaba el edema y en 3 de los pacientes con pápulas, vesículas y cicatrices deprimidas. Los datos morfológicos observados se muestran en el cuadro 6:

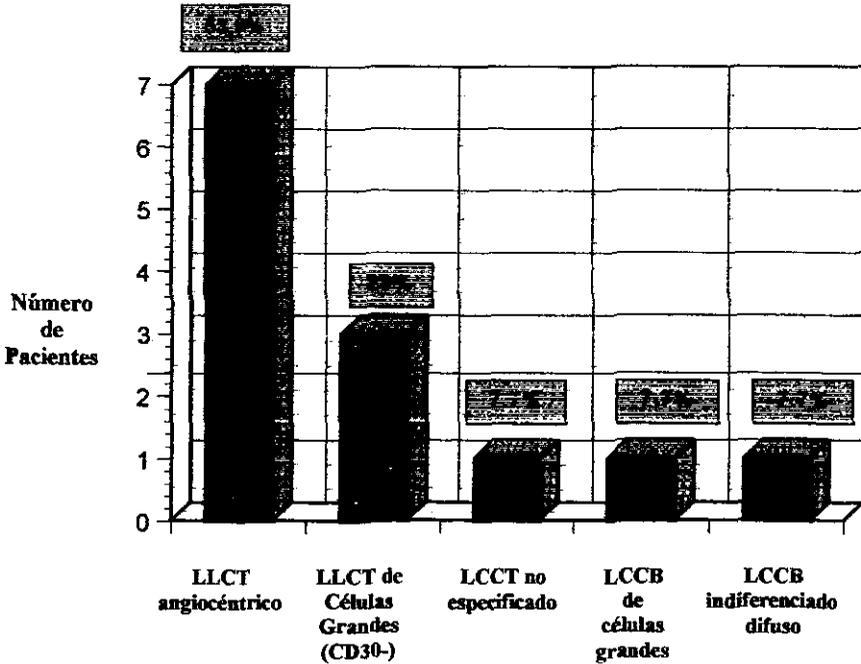
MORFOLOGIA	# DE CASOS (n=13)
Pápulas, vesículas y cicatrices deprimidas (tipo Hidroa)	7 (53.8%)
Placas eritemato-violáceas, induradas e infiltrantes.	2 (15.4%)
Neoformaciones nodulares, induradas con eritema o hiperchromia.	2 (15.4%)
Inflamación y edema local, con escasas pápulas.	1 (7.7%)
Atrofia	1 (7.7%)

En lo que respecta a la topografía se encontró dermatosis localizada en 3 pacientes: 1 afectando la cara (labio y mentón), 1 la región parietal izquierda y otro el miembro pélvico izquierdo

(cara anterior e interna de muslo izquierdo). 10 pacientes presentaron afección diseminada; la frecuencia de los sitios afectados se muestra en el cuadro 7.

SITIO AFECTADO	# DE CASOS
Cara	10
Extremidades superiores	8
Extremidades inferiores	8
Pabellones auriculares	5
Tórax	3
Región glútea	3
Región parietal izquierda	1
Región inguinal	1

De acuerdo a las características histológicas e inmunohistoquímicas se encontraron los siguientes tipos de LCP, con base a la clasificación de Willemze (gráfica 2):



GRÁFICA 2. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON LCP DE ACUERDO CON EL TIPO DE LINFOMA.

Microfotografías de LCCT angiogéntrico y LCCB de células grandes se muestran en figura 1 B y 2B.



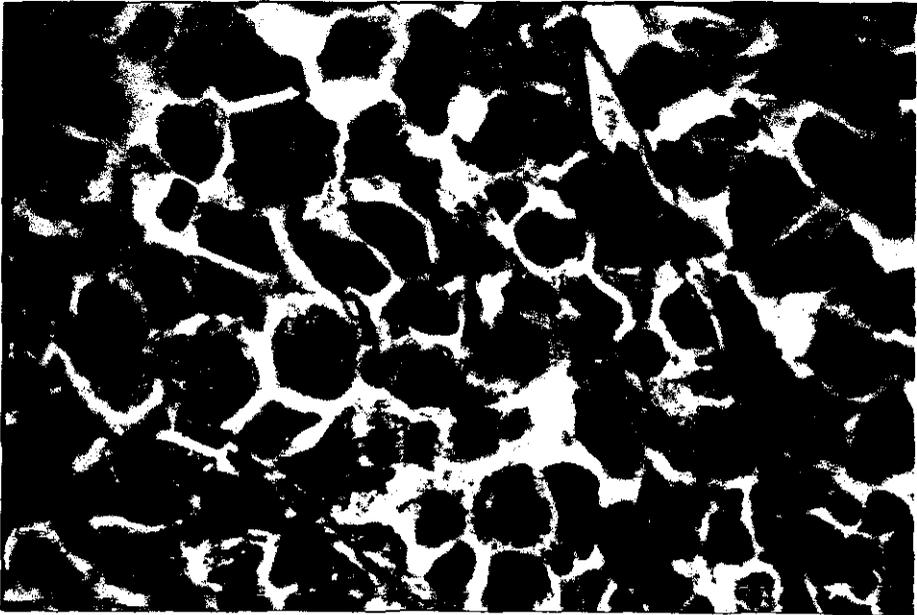
Figura 1. Paciente de 7 años 6 meses de edad con LCCT angiocéntrico. A. Cuadro clínico semejante a hidroa con pápulas, vesículas, costras hemáticas y cicatrices deprimidas.



B. Microfotografía con infiltrado moderado en dermis media y profunda de células monótonas, con núcleos hiperocrómicos, de bordes irregulares, escaso citoplasma y algunas mitosis atípicas. Se disponen alrededor de vasos y anexos, con invasión a la pared. (Hematoxilina y eosina, 40x).



**Figura 2. Paciente de 3 años de edad con LCCB de células grandes.
A. Cuadro clínico con placas eritematosas induradas e infiltrantes.**



B. Microfotografía con infiltrado de células monótonas con núcleos ovoides, vesiculosos y nucleolos prominentes, con citoplasma mal delimitado. (Hematoxilina y eosina, 100x).



Figura 3. Paciente de 9 años de edad con LCCT de células grandes (CD30-). Cuadro clínico con hiperpigmentación y atrofia.

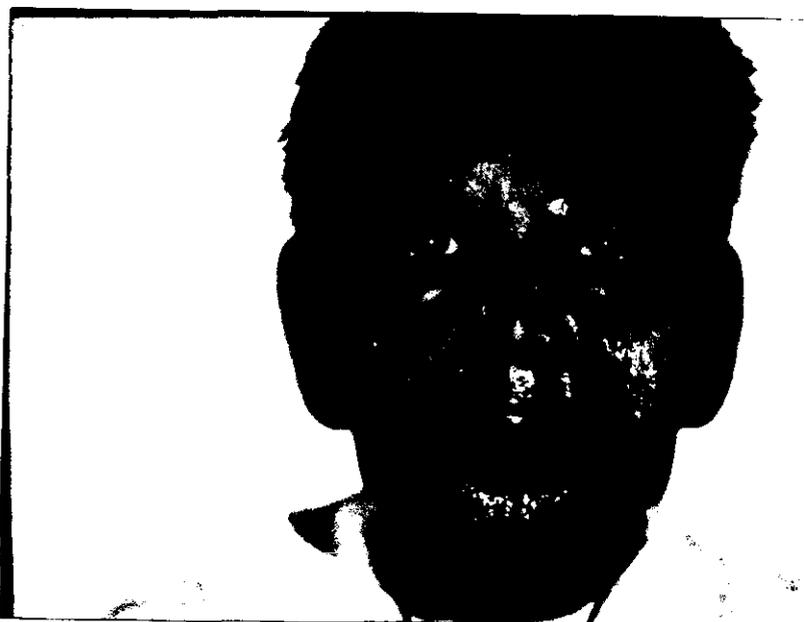


Figura 4. Paciente de 14 años de edad con LLCT de células grandes (CD30-). Cuadro clínico con edema e inflamación predominante en cara y labios, con escasas pápulas.

En cuanto a la afección extracutánea se encontró hepatomegalia y esplenomegalia en 5 pacientes todos con LCCT angiocéntrico; adenomegalias cervicales en 3 pacientes: 2 con LCCT angiocéntrico y el otro con LCCB difuso indiferenciado con afección en región parietal; en 1 paciente mas con LCCT angiocéntrico se encontró evidencia por tomografía computada de conglomerado ganglionar retroperitoneal. No se realizó biopsia que confirme infiltración a estos órganos. Al momento del diagnóstico ningún paciente presentó compromiso de médula ósea o Sistema Nervioso Central; durante la evolución 2 pacientes con LCCT angiocéntrico presentaron infiltración a Sistema Nervioso Central uno de ellos por abandono de tratamiento y el segundo por mala respuesta al mismo.

Los tratamientos empleados y la respuesta terapéutica a éstos se muestran en el cuadro 8:

TIPO DE LCP	TRATAMIENTO	EVOLUCIÓN
1. LCCT angiocéntrico	Vincristina, adriamicina, prednisona y metotexate por 2 ciclos con abandono.	Recaída a Sistema Nervioso Central y muerte por choque séptico secundario a fascitis necrotizante.
2. LCCT angiocéntrico	Ninguno. Paciente no acepta tratamiento.	Se desconoce.
3. LCCT angiocéntrico	Vincristina, Adriamicina, Ciclofosfamida y prednisona con metotexate intratecal (3 ciclos)	Mala respuesta al tratamiento con recaída a Sistema Nervioso central y muerte por choque séptico.
4. LCCT angiocéntrico	CHOP inicial por 2 ciclos con mala respuesta. Arabinosido C, ifosfamida, adriamicina y bleomicina (3 ciclos).	Muerte por choque mixto: séptico y neurogénico secundario a hemorragia subaracnoidea.
5. LCCT angiocéntrico	Paciente que acude posterior a abandono de tratamiento en el Instituto Nacional de Pediatría. Se remite a esa Institución.	Se desconoce.
6. LCCT angiocéntrico	Arabinosido C, ifosfamida y metotexate (1 ciclo) y abandona tratamiento.	Se desconoce.
7. LCCT angiocéntrico	No acepta tratamiento	Se desconoce.
8. LCCT no especificado.	Ninguno. Paciente no acepta tratamiento.	Se desconoce.
9. LCCT de células grandes (CD30-)	VP 16, metotexate, bleomicina y quimioterapia intratecal (6 ciclos).	Remisión completa. 8 meses en vigilancia.
10. LCCT de células grandes (CD30-)	Paciente derechohabiente del IMSS, se envía para tratamiento.	Se desconoce.
11. LCCT de células grandes (CD30-)	VP16, metotexate, bleomicina, ifosfamida y arabinosido C (6 ciclos)	Remisión completa. 1 años en vigilancia.
12. LCCB de células grandes.	Paciente derechohabiente del IMSS, se envía para tratamiento.	Se desconoce.
13. LCCB indiferenciado difuso.	Vincristina, metotexate, prednisona y ciclofosfamida (6 ciclos).	Remisión completa. 1 año 3 meses en vigilancia.

DISCUSION.

El objetivo del este estudio fue comparar la incidencia y comportamiento clínico del LCP en niños mexicanos, con lo observado en la literatura extranjera. El LCP es una enfermedad poco común en niños. Se encuentra clasificado dentro de los Linfomas no Hodgkin, representando el 0.3-5% de éstos^{7,8}. En este trabajo, durante el período de enero de 1986 a enero del 2000 se presentaron 253 casos de Linfoma no Hodgkin en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", de éstos 13 pacientes presentaban LCP que corresponde al 5% de los Linfomas no Hodgkin observados.

En cuanto al sexo, la serie más amplia reportada de 44 pacientes en la literatura japonesa menciona presentación en hombres de 45.5% y en mujeres de 54.5%, con una relación hombre-mujer de 1:1.2 y en un estudio posterior en 7 pacientes, realizado en el departamento de pediatría del Hospital Nacional de Cáncer en Tokyo Japón, afección en hombres de 42.9% y en mujeres de 57.1% con relación hombre-mujer de 1:1.3.¹⁷ En nuestra serie de pacientes se encontró enfermedad en hombres de 53.8% y en mujeres de 46.2%, con relación hombre:mujer 1.1:1.

La edad de inicio del padecimiento osciló en un rango de 1 año 11 meses a 12 años con un promedio de 6 años 10 meses. Estos datos son similares a lo reportado en que se menciona edad de inicio de 4 meses a 15 años con una edad promedio de 5 años 5 meses¹⁷. Aún cuando no existen estudios en que se refleje el tiempo transcurrido entre la edad de inicio del cuadro y la edad al diagnóstico, es de llamar la atención en nuestra serie éste fue de 4 meses a 4 años, con un promedio de 2 años.

En cuanto al sitio primario de afectación se encontró dermatosis localizada en 23% de los casos: en cabeza 2 pacientes (15.3%) y en miembro pélvico izquierdo 1 paciente (7.7%); el resto mostró afección diseminada (77%). Estos datos no concuerdan con lo reportado en la literatura en que se menciona afección localizada en 85.7 a 88.6% de los casos¹⁷. El sitio con mayor frecuencia comprometido fue la cabeza en 11 pacientes, 10 en cara y 1 en región parietal izquierda, seguido de afección de las extremidades en 8 pacientes.

En lo que respecta al tipo de LCP, se encontraron 11 casos de LCCT (84.6%) y 2 casos de LCCB (15.4%). En nuestra serie predominó el LCCT angiocéntrico que se presentó en 7 pacientes (53.9%); los datos morfológicos observados en éste fueron pápulas, vesículas, costras hemáticas y cicatrices deprimidas (variiformes) que recuerdan a la hidra vacciniforme. LCCT de células grandes (CD30-) se encontró en 3 pacientes (23%) manifestado como placa eritemato-violacea indurada e infiltrante en 1 paciente, edema en labio y cara en otro y placas atróficas en el último. LCCT no especificado se encontró en otro paciente con neoformaciones nodulares eritematosas en infiltradas; no contamos todos los marcadores para clasificarlo adecuadamente. De los 2 pacientes que presentaron LCCB uno fue de células grandes y otro indiferenciado difuso, el primero se manifestó como placas eritematosas induradas y el segundo como neoformación nodular única. Estos datos no concuerdan con lo reportado en la literatura para LCP en niños, en que se menciona predominio de LCCB en 63.1% de los casos y recuerdan más bien la incidencia observada en adultos en que son más frecuentes los LCCT en 60% de los casos¹⁷. Llama además la atención, el franco predominio de LCCT angiocéntrico; está bien descrita la presentación predominante de este tipo de linfoma en niños de América Latina y Asia y sólo se ha descrito un caso en población caucásica²⁴, por lo que deberá buscarse un factor racial como predisponente para éste.

No es posible en nuestra serie establecer clasificación de los pacientes de acuerdo al esquema TNM, ya que no contamos con confirmación histopatológica del compromiso visceral y ganglionar. Sólo pudo corroborarse afección de Sistema Nervioso Central en 2 pacientes (15.4%) en comparación con 15.9% reportado en la literatura¹⁷. En ningún caso se documentó afección a médula ósea o testículo.

De los 13 pacientes únicamente 6 fueron tratados en nuestra Institución. Se administró en todos quimioterapia sistémica con diferentes esquemas. 3 de éstos fallecieron (50%): 1 por abandono de tratamiento después del 2º ciclo de quimioterapia, que acudió nuevamente en el evento terminal con recaída a Sistema Nervioso Central y choque séptico secundario a fascitis necrotizante; el segundo tuvo mala respuesta al tratamiento con recaída a Sistema Nervioso Central y falleciendo por choque séptico; el último, falleció por choque mixto séptico y neurogénico secundario a hemorragia subaracnoidea, habiendo completado 5 ciclos de quimioterapia. Los otros 3 (50%) pacientes mostraron remisión completa de la enfermedad y se encuentran en vigilancia. Estos datos son comparables a lo reportado en la literatura en que se observó sobrevida libre de enfermedad en 58.3% de los casos y muerte en 41.7¹⁷.

CONCLUSIONES.

1. Los resultados de este estudio muestran discrepancia en algunos aspectos con lo reportado en la literatura mundial:
 - a. Los pacientes presentaron con mucha mayor frecuencia enfermedad diseminada (77%) que lo reportado en la literatura (11.4-14.3%); esto se encuentra en relación con el tipo de LCP observado con mayor frecuencia en nuestra serie.
 - b. El tipo de LCP que se presentó con mayor frecuencia fue LCCT en 11 de 13 pacientes (84.6%); datos opuestos al reporte en la literatura de franco predominio de LCCB (63.1%) en las series en niños.
 - c. De los LCCT predominó el angiocéntrico en 7 pacientes, con el cuadro clínico característico semejante a hidra vacciniforme; en los estudios previos se menciona este tipo de linfoma como una entidad muy rara, sin embargo está bien descrita su presentación predominante en población pediátrica de América Latina y Asia, con sólo un reporte en un niño caucásico; deberá ser motivo de otras investigaciones buscar un factor racial como predisponente, probablemente en relación con antígenos de histocompatibilidad específicos.
2. En nuestra serie el tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y diagnóstico de la misma fue de 4 años 4 meses. Esto puede estar relacionando con nivel socioeconómico y cultural bajo que retarda la búsqueda de atención médica y falta de conocimiento de la enfermedad por los médicos de primer contacto. En muchas ocasiones los pacientes cursaron con una dermatitis crónica previa que se consideró resistente al tratamiento; con base a estos datos y a la literatura se justifica la realización de biopsia de piel en una dermatosis crónica rebelde a tratamiento, para poder establecer diagnóstico definitivo.
3. El sexo no parece ser un factor predisponente para LCP ya que tanto en nuestra serie como en la literatura, la diferencia entre la presentación en hombres y mujeres es mínima.
4. La respuesta al tratamiento empleado en nuestros pacientes con quimioterapia sistémica en todos los casos (sobrevida con remisión completa en 50%), es similar a lo reportado en otras series con diferentes esquemas de tratamiento, local y sistémico; por lo anterior, consideramos adecuada la conducta de administrar quimioterapia sistémica en todos los casos de LCP en niños, considerando la alta tendencia a la extensión extracutánea observada en esta población en comparación con los adultos.
5. Aún cuando la revisión se realizó en los últimos 15 años, todos los casos reportados se diagnosticaron en los últimos 10 años y 8 en los últimos 5 años, lo que evidencia un incremento progresivo de la incidencia de la enfermedad o probablemente un mayor conocimiento para el diagnóstico de la misma.

De los 13 pacientes únicamente 6 fueron tratados en nuestra Institución. Se administró en todos quimioterapia sistémica con diferentes esquemas. 3 de éstos fallecieron (50%): 1 por abandono de tratamiento después del 2º ciclo de quimioterapia, que acudió nuevamente en el evento terminal con recaída a Sistema Nervioso Central y choque séptico secundario a fascitis necrotizante; el segundo tuvo mala respuesta al tratamiento con recaída a Sistema Nervioso Central y falleciendo por choque séptico; el último, falleció por choque mixto séptico y neurogénico secundario a hemorragia subaracnoidea, habiendo completado 5 ciclos de quimioterapia. Los otros 3 (50%) pacientes mostraron remisión completa de la enfermedad y se encuentran en vigilancia. Estos datos son comparables a lo reportado en la literatura en que se observó sobrevida libre de enfermedad en 58.3% de los casos y muerte en 41.7¹⁷.

CONCLUSIONES.

1. Los resultados de este estudio muestran discrepancia en algunos aspectos con lo reportado en la literatura mundial:
 - a. Los pacientes presentaron con mucha mayor frecuencia enfermedad diseminada (77%) que lo reportado en la literatura (11.4-14.3%); esto se encuentra en relación con el tipo de LCP observado con mayor frecuencia en nuestra serie.
 - b. El tipo de LCP que se presentó con mayor frecuencia fue LCCT en 11 de 13 pacientes (84.6%); datos opuestos al reporte en la literatura de franco predominio de LCCB (63.1%) en las series en niños.
 - c. De los LCCT predominó el angiocéntrico en 7 pacientes, con el cuadro clínico característico semejante a hidroa vacciniforme; en los estudios previos se menciona este tipo de linfoma como una entidad muy rara, sin embargo está bien descrita su presentación predominante en población pediátrica de América Latina y Asia, con sólo un reporte en un niño caucásico; deberá ser motivo de otras investigaciones buscar un factor racial como predisponente, probablemente en relación con antígenos de histocompatibilidad específicos.
2. En nuestra serie el tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y diagnóstico de la misma fue de 4 años 4 meses. Esto puede estar relacionando con nivel socioeconómico y cultural bajo que retarda la búsqueda de atención médica y falta de conocimiento de la enfermedad por los médicos de primer contacto. En muchas ocasiones los pacientes cursaron con una dermatitis crónica previa que se consideró resistente al tratamiento; con base a estos datos y a la literatura se justifica la realización de biopsia de piel en una dermatosis crónica rebelde a tratamiento, para poder establecer diagnóstico definitivo.
3. El sexo no parece ser un factor predisponente para LCP ya que tanto en nuestra serie como en la literatura, la diferencia entre la presentación en hombres y mujeres es mínima.
4. La respuesta al tratamiento empleado en nuestros pacientes con quimioterapia sistémica en todos los casos (sobrevida con remisión completa en 50%), es similar a lo reportado en otras series con diferentes esquemas de tratamiento, local y sistémico; por lo anterior, consideramos adecuada la conducta de administrar quimioterapia sistémica en todos los casos de LCP en niños, considerando la alta tendencia a la extensión extracutánea observada en esta población en comparación con los adultos.
5. Aún cuando la revisión se realizó en los últimos 15 años, todos los casos reportados se diagnosticaron en los últimos 10 años y 8 en los últimos 5 años, lo que evidencia un incremento progresivo de la incidencia de la enfermedad o probablemente un mayor conocimiento para el diagnóstico de la misma.

BIBLIOGRAFIA.

1. Magrath IT. Lymphocyte differentiation pathways –an essential basis for the comprehension of lymphoid neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67: 501.
2. Magrath IT. Malignant lymphomas. En: Levine AS, ed. *Cancer in the young*. Nueva York: Masson, 1982: 473.
3. Klein G, Lein E. Evolution of tumors and the impact of molecular oncology. *Nature* 1985; 315: 190.
4. Greene W, Leonard WJ, Wano Y, et. al. Trans-activator gene of HTLV-II induces IL-2 receptors and IL-2 cellular gene expression. *Science* 1986; 232: 877.
5. Ries LA, Miller RW, Smith M. Cancer in children (ages 0-14 and ages 0-19). SEER cancer statistics review 1973-1991. Bethesda: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health Publication #94-2789, 1994.
6. Pizzo DA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 3ª. Edición. Lippincott-Raven Ed. USA 1997: 545-87.
7. Reinhold U, Abken H. Pathoge cutaneous T cell lymphoma: molecular genetics immunology and nesis. *Eur J Can* 1995; 131: 5; 793-99.
8. Guillian A, Wood GS. Primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides. *Seminars in Oncology* 1999; 26 (3): 290-306.
9. Rappaport H: Tumors of the hematopoietic system. En: Atlas of Tumor Pathology, vol 8. Washington, DC, US Armed Forces Institute of Pathology, 1966, pp 10-14.
10. Lukes RJ, Collins RD. Tumors of hematopoietic system, En. Atlas of Tumor Pathology, vol. 28. Washington, DC, US Armed Forces Institute of Pathology, 1992, 28.37.
11. Lennert K, Feller A. Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas , New York, NY, Springer-Verlag, 1992.
12. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: The National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49: 2112-2135.
13. 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: 1361-92.
14. Willemze R, Belijaards RC, Meijer CJLM, Rijlaarsdam JU. Classification of primary cutaneous lymphomas. *Dermatologica* 1994; 189 (suppl 2): 8-15.
15. Willemze R. New concepts in the classification of cutaneous lymphomas. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1077-80.
16. Lamberg SI, Bunn PA: Proceeding of the workshop on cutaneous T-cell Lymphomas (mycosi fungoides and Sezary syndrome). *Cancer treat Rep* 1979; 63: 561.
17. Kawasak H, Ito K, Matsushita T, Takayama J, Ohira M. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the skin in children. *Acta Paediatr* 1994; 83: 1315-16.
18. Griffiths CE. Characterization of intercellular adhesion molecule-1 and HLA-DR expression in normal and inflamed skin. Modulation by recombinant gamma interferon and tumor necrosis factor *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 617.
19. Rowden G, Lewis MG. Langerhans cells: Involvement in the pathogenesis of mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 95: 665, 1976.
20. Rappaport H, Thomas LB. Mycosis fungoides: The pathology of extracutaneous involvement. *Cancer* 1974; 34: 1198.
21. Bjarni AA, Marshal EK. Peripheral T-Cell Lymphomas in children. *Seminars in Diagnostic Pathol* 1995; 12 (4): 314-24.
22. Ruiz Maldonado
23. Medeiros JL, Jaffe EA, Chen YY, Weiss LM. Localization of Epstein-Barr viral genomes in angiocentric immunoproliferative lesions. *Am J Surg Pathol* 1992; 24: 405-15.
24. Magaña M, Sangüenza P, Gil-Beristain J, et. al. Angiocentric cutaneous lymphoma of childhood (hydroa-like lymphoma): A distinctive type of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 574-9.
25. Mandojana RM, Helwig EB: Localized epidermotropic reticulosis *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 813-29.

26. Woringer FK. Lésion érythemato-squameuse polycyclique de l'avant-bras évoluant depuis 6 ans chez un garçonnet de 13 ans. Histologiquement infiltrat intrépidermique d'apparence tumorale. *Ann Dermatol Syph* 1939; 10: 945-8.
27. Arenas R. *Dermatología Atlas*. McGraw-Hill Interamericana Ed. 1996: 528-31.
28. Heald PW, Edelson RL. Linfomas, pseudolinfomas y trastornos relacionados. En: Fitzpatrick TB. *Dermatología en Medicina General*. 4ª. Edición. Ed. Panamericana. Madrid, España 1997: 1347-69.
29. Weiss LM. Clonal rearrangements of T cell receptor genes in mycosis fungoides and dermatopathic lymphadenopathy. *N Eng J Med* 1985; 313: 539.
30. Lamberg SL, Bunn PA. Proceedings of the Workshop on Cutaneous T cell Lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 561.
31. Sausville EA, Eddy JL, Makuch RW et. al. Histopathologic staging at initial diagnosis of mycosis fungoides and the Sezary syndrome. Definition of three distinctive prognostic groups. *Ann Int Med* 1988; 109(5): 372-82.
32. Kaplan EH, Rosen ST, Norris DB. Phase 11 study of recombinant Human Interferon Gamma for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J. Nat Can Inst* 1998; 82 (3): 208-12.
33. Kempf W, Drummer R, Burg G. Approach to lymphoproliferative infiltrates of the skin. The difficult lesions. *Am J. Clin Pathol* 1999; 111 (1suppl 1): S84-93.
34. Calitchi E, Kivora Y, Le bourgeois JP. Radiotherapy and skin tumors. *Cancer Radiotherapie* 1998; 2 (5): 556-65.
35. Hoppe RT, Cox RS, Fuk Z, et. al. Electron-beam therapy for mycosis fungoides: the Stanford University experience. *Cancer treatment reports* 1979; 63(4): 691-700.
36. Vonderheid EC, Tan et Kantor AF, et. al. Long-term efficacy, curative potential and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20(3): 416-28.
37. Hope RT, Abel EA, Deneau DG, et. al. Mycosis fungoides. Management with topical nitrogen mustard. *J Clin Oncol* 1987; 5(11): 1796-1803.
38. Kuzel TM, Roenigk HH, Samuelson E, et. al. Effectiveness of interferon alfa 2 a combined with phototherapy for mycosis and the Sezary syndrome. *J Clin Oncol* 1995; 13(1): 257-63.
39. Roenigk HH. Photochemotherapy for mycosis fungoides. Long-term follow up study. *Cancer treatment reports* 1979; 63(4): 669-73.
40. Kaye FJ, Bunn PA, Steinberg SM, et. al. A Randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *New Eng J Med* 1989; 321 (26): 1784-90.
41. Burg G. Cutaneous B-cell Lymphoma. *Dermatol Clin* 1985; 3: 689.
42. Burg G, Hess Chimid M, Kung et. al. Semimalignant (pseudolymphomatous B-cell lymphomas. *Dermatolog Clin* 1994: 12.