



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE MEDICINA  
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**TRATAMIENTO DE LINFOMAS CUTANEOS  
 EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
 FEDERICO GÓMEZ CON UN ESQUEMA  
 BASADO EN EL PROTOCOLO DE  
 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

**DRA. BETTSY EMIR ROMERO GARCÍA**

DIRECTORAS DE TESIS:

Dra. Marta Zapata Tarrés  
 Departamento de Oncología Pediátrica  
 Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Adriana Valencia Herrera  
 Departamento de Dermatología Pediátrica.  
 Hospital Infantil de México Federico Gómez




México, D.F. Febrero de 2014



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  
 FACULTAD DE MEDICINA  
 DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
 SECRETARIA DE SALUD  
 HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

**TESIS**

**Tratamiento de Linfomas Cutaneos en el Hospital Infantil de México Federico Gomez con un esquema basado en el protocolo de Leucemia Linfoblastica Aguda.**

QUE PRESENTA  
**Dra. Bettsy Emir Romero García**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**PEDIATRIA MEDICA**

---

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco  
 Director de enseñanza y Desarrollo Académico  
 Hospital Infantil de México Federico Gómez

---

Dra. Marta Zapata Tarrés  
 Asesor de tesis  
 Médico Adscrito a Oncología  
 Instituto Nacional de Pediatría

---

Dra. Adriana Valencia Herrera  
 Asesor de tesis



## AGRADECIMIENTOS:

A mis padres que han estado fielmente en todos los aspectos de mi vida con su apoyo, amor, comprensión y me dan la fuerza y fortaleza para seguir en el camino...

A mis abuelos que con su sabiduría me han dado los mejores consejos.

A mis asesores de tesis...

Dra. Marta Zapata por su ayuda incondicional y por brindarme tiempo, paciencia y dedicación para la realización de esta tesis.

Dra. Adriana Valencia y al servicio de Dermatología Pediátrica por su orientación y atención brindada.

Al servicio de archivo clínico y radiología por su aportación en información e imágenes de los pacientes presentados en la serie de casos.

## INDICE:

1. Antecedentes.....	5-13
2. Marco Teórico.....	13-19
3. Planteamiento del problema.....	20
4. Pregunta de investigación.....	20
5. Justificación.....	20
6. Objetivos.....	21
7. Métodos.....	21- 22
8. Plan de análisis estadístico.....	23
9. Descripción de variables.....	23
10. Ética.....	24
11. Resultados.....	25- 34
11.1.    Discusión.....	32- 33
11.2.    Conclusión.....	34
12. Cronograma.....	35
13. Bibliografía.....	36- 37

14. Limitación del estudio.....	37
15. Anexos.....	38- 54
15.1. Hoja de recolección de datos.....	38
15.2. Protocolo HIM 2003.....	39- 48
15.3. Tablas y Gráfico.....	49- 52
15.4. Imágenes.....	53- 54

## **1. ANTECEDENTES**

### **2.1 GENERALIDADES DE LINFOMAS NO HODGKIN**

Los linfomas son tumores malignos del sistema linforeticular. El grupo más grande de estas neoplasias está constituido por los linfomas de Hodgkin y comprende enfermedades heterogéneas, cuya característica común es una expansión monoclonal células B o T, no obstante, presentan diferencias en sus patrones histopatológicos. En su comportamiento biológico y en su curso clínico, van desde enfermedades indolentes con larga supervivencia y pocas posibilidades de curación<sup>1</sup>

Los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, constituyen aproximadamente el 10% de todos los cánceres en la infancia, representan el tercero con 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 linfoide, de células que constituyen el sistema inmune y que normalmente circulan a través de cuerpo para realizar funciones con algunas excepciones, los linfomas son enfermedades

generalizadas y tienen patrones de diseminación que limitan los patrones de migración de las células linfoides normales.<sup>1,6</sup>

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 procesos de diferenciación o activación de células precursoras. Estas células precursoras, se originan en células madres pluripotenciales, que son capaces de originar las diferentes líneas celulares, (linfoide, mieloide etc). Para producir linfocitos capacitados, solo para una función específica, tal como lo es la producción de anticuerpos, o la estimulación de cualquiera de las subpoblaciones, funcionales de las células linfoides, y la neoplasia resultante puede expresar las características biológicas, del estadio de diferenciación en el cual ocurre la transformación, o aquellas cualquiera de los niveles subsecuentes de diferenciación, o activación de la misma línea linfocitaria. El entendimiento de la patogénesis, patología, y características clínicas, de los linfomas, malignos depende del conocimiento, de la composición celular y bases moleculares de la diferenciación del sistema, linfoide normal, Un linfoma aparece cuando falta inmunoregulación, frente a un estímulo persistente causante de la proliferación linfocitaria, 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 particular y solo en tipos celulares específicos, en este caso de estirpe linfoide. En algunos casos, una infección viral puede proveer pasos necesarios, para facilitar la oncogénesis, al manipular los genomas virales invasores la expresión de genes celulares que se encontraban inactivos. <sup>1</sup>

Los linfomas no Hodgkin representan cerca del 57%, de los linfomas en niños el promedio anual de la incidencia es de 9.1 millón en la población infantil blanca y 4.6 por millón en población infantil negra, representando el 4 al 6%, de los cánceres en niños, se representa más frecuente en hombres, con una proporción hombre/ mujer 2:1 o 3:1. <sup>1</sup>

La incidencia de linfomas es mucho menor en niños comparada con los adultos, en menores de 16 años se observa solo 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. Así mismo la variedad de datos histológicos es mayor en la población adulta.<sup>1, 6,9</sup>

Los linfomas no Hodgkin comprenden más de cincuenta diagnósticos de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Estos linfomas se dividen en linfomas de bajo grado, de grado intermedio y de alto grado. En niños, esta cantidad disminuye mucho ya que más del 90% de los casos son los linfomas de alto grado. El resto son reportes o series de casos en los cuales en general son linfomas cutáneos o de grado intermedio. Por esta razón los linfomas no Hodgkin en los niños generalmente tienen una evolución rápida y son niños que tienen cuadros clínicos de tres o cuatro semanas de evolución. En particular a continuación se abordan los tres linfomas que comprenden más del 90% de los casos: el linfoma de células B o tipo Burkitt, el linfoma de células grandes y el linfoma linfoblástico. La clasificación de los linfomas no Hodgkin divide a la enfermedad en cuatro: etapa I, II, III y IV. La etapa I a grandes rasgos se refiere a la enfermedad localizada en una sola cadena ganglionar, la etapa II se refiere a la enfermedad localizada en dos cadenas ganglionares, la etapa III a la enfermedad con masa mediastinal y la etapa IV a la enfermedad diseminada al sistema nervioso central y/o a la médula ósea.<sup>1,6</sup>

Este linfoma en los últimos 40 años ha pasado de tener una sobrevivencia de 0% a ser una enfermedad curable. Este cáncer se considera el de más rápida tasa de replicación incluso se menciona que puede duplicar su tamaño en 24 horas. Este tumor se ha relacionado con la infección por el virus de Epstein Barr y existen ya pruebas que sustentan de manera razonable como la infección por este virus. Existen dos variantes: el endémico y el esporádico. Este linfoma se presenta 2.5 veces más en los niños que en las niñas con una incidencia más alta entre los 5 y

los 15 años. En los pacientes con disminución de las defensas como es la ataxia-telangiectasia, las inmunodeficiencias, el caso de los niños trasplantados que reciben medicamentos inmunosupresores, los que recibieron radioterapia tienen mayor riesgo; así mismo los pacientes que consumen difenilhidantoína, que están infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana o Epstein-barr también.<sup>1,6</sup>

Los síntomas dependen del sitio donde se presente el tumor primario. En el 35% de los casos su localización es abdominal (apéndice, región ileocecal, colon ascendente o ambos). Los síntomas van desde dolor abdominal, vómito, diarrea, distensión abdominal hasta síntomas más graves como masa palpable, sangrado abdominal, peritonitis, hepatomegalia e ictericia. Algo frecuente en estos pacientes es que los síntomas son los de un abdomen agudo, por lo que normalmente entran a quirófano con el diagnóstico de probable apendicitis que es por frecuencia el diagnóstico más posible. Esta es la razón por la que cualquier paciente con síntomas puede simular alguna enfermedad común y deben ser valorados por personal capacitado, capaz de diagnosticar lo poco frecuente y sobre todo no cometer errores que pueden complicar el tratamiento. Hasta en un 15% el síntoma principal puede ser aumento de volumen en el cuello debido a invasión por el tumor de los ganglios cervicales o de la glándula parótida. El primer síntoma puede ser el aumento de volumen pero en algunas ocasiones puede haber obstrucción nasal, disminución de la audición, salida de secreción nasal o parálisis de los nervios craneales. Existen descripciones de linfomas en piel de esta variedad histológica.<sup>1,6,9</sup>

El diagnóstico al igual que el resto de los cánceres que hemos revisado debe ser por revisión por un patólogo. La muestra deberá tomarse del tumor primario o existen algunos casos poco frecuente en los que los pacientes tienen indicios de tener invasión a la médula ósea como palidez por anemia y la muestra puede ser tomada de ese sitio.<sup>1</sup>

Cuando se sospeche que un paciente tiene un linfoma de células B lo primero que debemos descartar es que el paciente no esté cursando con una urgencia que se llama síndrome de lisis tumoral. Este tumor como se mencionó es de los que

tienen mayor tasa de replicación y por lo tanto incluso antes de iniciar el tratamiento pueden desarrollar esta urgencia. Estos pacientes, ante la sospecha deben ser hospitalizados para el adecuado tratamiento aunque idealmente prevención del síndrome de lisis tumoral. Una vez valorado por el oncólogo se decidirá cuál es la conducta ideal en este paciente. Una vez que se tiene el diagnóstico histológico debemos estadificar al paciente con una tomografía de tórax, un aspirado de médula ósea y una punción lumbar. <sup>9</sup>

El tratamiento que ha demostrado curar a los pacientes fue diseñado por Murphy y consta de cuatro ciclos de dos brazos cada uno. Los medicamentos que se usan son ciclofosfamida, citarabina, metotrexate, vincristina y adriamicina. Este esquema de igual manera incluye la administración de quimioterapia intratecal. Idealmente la quimioterapia debe administrarse cada 15 días aunque dependiendo de la tolerancia de los pacientes éstos deben posponerse. Este esquema en etapas I, II y III tienen sobrevividas que superan el 90%. En el resto es necesario, en caso de que este esquema falle, utilizar esquemas más agresivos pero igualmente con buenos resultados. <sup>1,9</sup>

Lo más importante en esta variedad de linfoma es el cuidado en las fases iniciales ya que se deben evitar las complicaciones. El síndrome de lisis tumoral puede ocasionar de no ser tratado adecuadamente un daño renal permanente. Las complicaciones de la cirugía que pueden implicar derivaciones intestinales muchas veces evitables. Este tumor deriva en más de 85% de los casos de linfocitos B y tiene tres alteraciones genéticas que pueden ayudar a su diagnóstico en caso de dudas. Estas son la t(8;22), la t(2;8) y t(8;14). La conducta para evaluar si el tratamiento está resultando es en primera la exploración física pero lo más importante es que por imagen, es decir por tomografía ya no exista evidencia de tumor después de dos ciclos de quimioterapia. Actualmente tenemos la posibilidad de utilizar el la tomografía con emisión de positrones (PET) que nos permite evaluar la presencia de actividad tumoral. Es importante mencionar que estos estudios descartar enfermedad prácticamente al 100% pero pueden haber casos de falsos positivos. Cuando se termina el tratamiento se deben realizar todos los

estudios nuevamente: tomografía de tórax y abdomen, punción lumbar y aspirado de médula ósea.<sup>1</sup>

El linfoma linfoblástico es un linfoma de alto grado que es junto con el linfoma de células B y el linfoma anaplásico de células grandes de los más frecuentes. Este linfoma se origina en más del 90% de los casos en el mediastino por lo que los síntomas que produce son secundarios al grado de restricción que ocasione esta masa mediastinal así como secundarios al grado de infiltración de la médula ósea. Estos linfomas son de alto grado y por lo tanto los pacientes tienen un tiempo de evolución corto de 3 o 4 semanas.<sup>1,6</sup>

Los síntomas relacionados a la masa mediastinal están constituidos por tos inicialmente y posteriormente datos de dificultad para respirar de manera progresiva. Una vez que el linfoma ha invadido otros órganos puede ocasionar aumento de volumen en el hígado o en el bazo así como el aumento de tamaño de diferentes ganglios en el cuerpo como es el cuello, la ingle y las axilas. Cuando invade la médula ósea puede producir síntomas muy similares a los que ocasiona la leucemia aguda. Estos síntomas son secundarios a la ocupación de la médula ósea y a la disminución de la actividad de las células que normalmente están en ella. La invasión de la médula ósea produce disminución de los glóbulos rojos o eritrocitos, de los glóbulos blancos o leucocitos y de las plaquetas. Esto produce palidez, datos de sangrado y susceptibilidad a infecciones que puede dar fiebre. La infiltración a la médula ósea en algunos pacientes puede producir dolor óseo.<sup>1,6</sup>

Una vez que los pacientes acuden para recibir atención médica el abordaje que se debe realizar es la toma de una placa de tórax para evaluar la dimensión de la masa mediastinal. Esta placa tiene que ser posterior- anterior y lateral para realizar una adecuada evaluación. También debemos pedir una biometría hemática para determinar si existe la posibilidad de infiltración a la médula ósea y parámetros de lisis tumoral. El síndrome de lisis tumoral se presenta hasta en un 50% y es una condición que puede comprometer la vida de los niños.<sup>1,6</sup>

Como en cualquier caso de cáncer debemos tratar de obtener tejido para definir de que tipo de tumor se trata. Sin embargo, en este tipo de tumor en algunas ocasiones es necesario iniciar quimioterapia empírica debido a que los pacientes tienen compromiso de la vía aérea que puede comprometer la vida por lo que la toma de la muestra queda en segundo plano. Cuando el paciente muestra datos de tener infiltración a la médula ósea por manifestar en la biometría hemática anemia, trombocitopenia o presencia de blastos se preferirá la realización de un aspirado de médula ósea a la biopsia del mediastino que tiene un riesgo mayor. Cuando se tome la muestra de médula ósea se debe considerar tomar muestra para realización de inmunofenotipo. Esto permite saber si se trata de un linfoma de célula B o células T. En más del 90% se trata células malignas que se originan de células T. Una vez documentado por el oncólogo y/o el patólogo que se trata de un linfoma linfoblástico debemos realizar los estudios necesarios evaluar la extensión de la enfermedad. Estos estudios consisten en una tomografía axial computada de tórax y abdomen. Así mismo se debe realizar un aspirado de médula ósea y una punción lumbar para obtención de líquido cefalorraquídeo. Con esto determinamos si se trata de un linfoma etapa I, II, III o IV de acuerdo a la clasificación que mostramos al principio. El tratamiento del linfoma linfoblástico es similar al de las leucemias linfoblásticas agudas debido a que la biología de las células alteradas es similar.<sup>6</sup>

El linfoma anaplásico de células grandes es un linfoma más heterogéneo que los otros dos linfomas. Este tipo de linfomas pueden presentarse inicialmente en sitios diferentes como es piel, ganglios, testículos. Pueden tener síntomas sistémicos como fiebre y pérdida de peso. La edad de mayor presentación es en escolares y adolescentes. Los síntomas van a variar de acuerdo al sitio donde se presente el tumor primario. Puede presentar síntomas sistémicos como son pérdida de peso, fiebre, astenia, adinamia principalmente y un tumor con ubicación variable. La conducta es la misma a la mencionada; es decir que se debe realizar una biopsia del tumor en cuestión, se debe realizar una etapificación del paciente con una

tomografía de tórax, abdomen, del sitio afectado así como una punción lumbar y un aspirado de médula ósea. El diagnóstico de este linfoma es difícil y de hecho puede confundirse con linfoma de Hodgkin que requieren de un tratamiento muy diferente por lo que es indispensable que un patólogo experto sea el que revise el caso. El patólogo debe realizar marcadores en el tumor como CD30, CD15, CD40, antígeno común leucocitario, antígeno epitelial de membrana y Ki-1. Así mismo existen dos marcadores que pueden ser patognomónicos, es decir específicos de este tumor como la t(2;5) y el marcador ALK. La célula de origen puede ser B o T.

1,6

Una vez que se clasifica al paciente se decide que tratamiento se puede administrar y varía de acuerdo a la célula de origen y a la etapa de la enfermedad.

1,6

Si el marcador del linfoma nos orienta a que sea un linfoma de células T podemos utilizar esquema de quimioterapia efectivos para el linfoma linfoblástico y en el caso de linfomas de células B, esquemas como el Murphy. Esta variedad de linfoma no-Hodgkin puede requerir del uso de radioterapia. La conducta para evaluar si el tratamiento está resultando es en primera la exploración física pero lo más importante es que por imagen, es decir por tomografía ya no exista evidencia de tumor después de dos ciclos de quimioterapia. Actualmente tenemos la posibilidad de utilizar el la tomografía con emisión de positrones (PET) que nos permite evaluar la presencia de actividad tumoral. Es importante mencionar que estos estudios descartar enfermedad prácticamente al 100% pero pueden haber casos de falsos positivos. <sup>1</sup>

Cuando se termina el tratamiento se deben realizar todos los estudios nuevamente: tomografía de tórax y abdomen, punción lumbar y aspirado de médula ósea. <sup>1,6,9</sup>

## 2.2 LINFOMAS NO HODGKIN Y ENFERMEDAD EN PIEL

Aproximadamente el 25% de todos los linfomas de Hodgkin (LNH), los casos se presentan en un sitio extra ganglionar sin afectación sistémica. La piel es el segundo más común de localización primaria extra nodal, en segundo lugar en frecuencia los atrás del tracto gastrointestinal. La incidencia global de los linfomas primarios cutáneos en los países occidentales se estima de 0.5 a 1 caso por cada 100 000 personas al año. De estos aproximadamente el 20% representan linfoma cutáneo de células B (PCBCL).<sup>2,4,11</sup>

Los linfomas cutáneos son procesos linfoproliferativos malignos de las células B o T, con una variedad de manifestaciones clínicas, sin que exista enfermedad extra cutánea al momento del diagnóstico. Existen reportes de casos de lesiones cutáneas previas, determinadas por foto sensibilidad, que se asocian a linfomas cutáneos.<sup>1,2</sup>

Los linfomas cutáneos, ocupan el segundo lugar en frecuencia, entre los linfomas no Hodgkin extra nodales, Su incidencia anual a nivel mundial es de 0,5 a 1 por 100.000 habitantes y sólo son precedidos en este grupo por los linfomas gastrointestinales.<sup>1</sup> El 65% de los casos corresponden a linfomas T, el 25% a linfomas B y el resto a otros linfomas (NK y precursores). Estas neoplasias aparecen fundamentalmente entre los 40 y los 60 años y son 2,2 veces más frecuentes en el sexo masculino que en el femenino. Las presentaciones clínicas más comunes son la micosis fungoides (MF) y el síndrome de Sézary (SS)<sup>2, 3,4</sup>

## **2. MARCO TEORICO**

El linfoma cutáneo, primario, se encuentra clasificado, dentro de los linfomas de Hodgkin siendo muy rara su presentación en la población general y más raro en la población pediátrica, reportándose un incidencia en la literatura mundial de 0.3 al 5% de todos los casos de linfomas no Hodgkin.<sup>1,7</sup>

### **3.1 CLASIFICACION DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS**

El rápido incremento en el número de nuevos tipos de linfomas cutáneos, y su terminología confusa han creado controversia entre dermatólogos, patólogos y oncólogos. Esto ha generado necesidad de constituir una clasificación para este tipo de enfermedades. Los esquemas de clasificación propuestos por los hematopatólogos para los linfomas no Hodgkin ganglionares incluyen el esquema de Rappaport basado en datos morfológicos de Lukes y Collins y de Kiel de acuerdo a los datos morfológicos e inmunológicos la de la National Cancer Institute's Working Formulation, con base en grupos pronósticos y la clasificación Revised European –American Lymphoma (REAL) que busca englobar información morfológica, inmunofenotípica y genética de las diferentes entidades de linfoma.<sup>7</sup>

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 una clasificación separada.  
2,7,13

En 1994 Willemze y cols propuso una clasificación vigente para linfomas cutáneos primarios.<sup>7</sup>

<b>CLASIFICACION DE LINFOMAS CUTANEOS PRIMARIOS</b>
<b>LINFOMA CUTANEO DE CELULA T (LCCT)</b>
<p><b>LCCT de bajo grado de malignidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Micosis fungoides</li> <li>• Reticulosis Pagetoide</li> <li>• Síndrome de Sézary</li> <li>• Piel laxa granulomatosa</li> <li>• Linfoma de células grandes CD30+ <ul style="list-style-type: none"> <li>-Anaplásico CD30+ (Linfoma Ki-1)</li> <li>-Inmunoblástico CD30+</li> <li>-Pleomórfico CD30+</li> </ul> </li> <li>• Papulosis linfomatoide.</li> </ul>

<p><b>LCCT de alto grado de malignidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pleomórfico de células grandes CD30</li> <li>• Inmunoblástico CD30-</li> </ul>
<p><b>LCCT indeterminado:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pleomórfico de células pequeñas</li> <li>• Angiocéntrico.</li> <li>• Subcutáneo.</li> <li>• CD8+</li> <li>• Otros.</li> </ul>
<p><b>LINFOMA CUTANEO DE CELULAS B (LCCB)</b></p>
<p><b>LCCB de bajo grado de malignidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma de células del centro del folículo.</li> <li>• Inmunocitoma.</li> </ul>
<p><b>Indeterminado:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasmocitoma.</li> <li>• Inmunoblástico</li> <li>• LCCB intravascular</li> <li>• Linfoma de células del manto</li> <li>• Otros.</li> </ul>

### 3.2 LINFOMA CUTANEO DE LAS CELULAS T

El término de linfoma cutáneo de células T (LCCT) es el linfoma cutáneo primario más común en adultos, con una presentación hasta del 60%, en contraste con los niños que representa el 36.9%.<sup>9,11,12</sup>

Las interacciones queratinocito-célula T que explican la afinidad cutánea de este linfoma tiene varios componente. 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 LCCT. En 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 quimio tácticos, 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 TCD4+ por lo que se a propuesto el papel de estas células en la perpetuación de la afinidad epidérmica de las células T.

Por los datos antes mencionados, el LCCT representa una expansión, monoclonal de las células T cooperadoras, que inicialmente tienen una fuerte afinidad, por la epidermis y con tendencia aumentada a la diseminación hematógena a sitios viscerales y cutáneos, no contiguos. La afectación difusa de la piel parece ser el reflejo directo de la diseminación hematógena.<sup>11</sup>

Los patrones de migración de las células T explican la diseminación subsecuente de los linfocitos malignos. La infiltración de la medula ósea limitada a menudo ausente, probablemente resulta la proliferación extra medular de las 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 los ganglios linfáticos y bazo implica la localización de grupo de células T anormales en la paracorteza de las células y en las vainas peri-arteriolares respectivamente. La tendencia de las células T normales a recircular rápidamente a través de los tejidos blandos puede explicar también porque 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 piel. 7,

Los linfomas cutáneos de las células T descritos tales como micosis fungoides, y síndrome de Sézary se han encontrado solo en raras ocasiones en niños. Se describen 3 fases de estas entidades <sup>11,13</sup>

En la fase preinfiltrativa o premicótica, las lesiones en general son máculas, pápulas o nódulos eritematosos y pruriginosos con costras hemáticas, pueden confundirse, con impétigo, eccema, picaduras por insectos, lo que resulta un diagnóstico tardío. La invasión de la epidermis se asocia típicamente con las manifestaciones clínicas de descamación y prurito.<sup>8,9</sup>

En la fase infiltrativa a medida que las células proliferan las lesiones se hacen más firmes induradas, con límites netos, arciformes, (placas) muy pruriginosas, es en este estadio cuando la participación ganglionar y visceral, puede hacerse evidente.<sup>8,9</sup>

En la última fase del tumor la progresión clínica de la enfermedad prosigue a ritmos 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 de manera muy rápida.<sup>8,9</sup>

Con la relación de los LCCT en la población pediátrica, debe mencionarse de forma especial, el linfoma angiocéntrico (linfoma semejante 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 así mismo Madeiros y cols. Han sugerido que la infección por este virus en relación con las formas agresivas y sistémicas de la enfermedad. Clínicamente los pacientes presentan edema, vesículas, áreas de necrosis y cicatrices deprimidas en la cara dorso, de las manos, antebrazos, y piernas. Las lesiones tienden a ser grandes y profundas, semejantes a las observadas con el hidroa vacciforme 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 las células

CD30+. El pronóstico y sobrevida son pobres y están determinados por el grado de afectación extra cutánea.<sup>7, 11,13</sup>

La reticulosis Pagetoide (enfermedad de Woringer–Kolopp), se considera una forma localizada de LCCT con epidermotropismo prominente. Se caracteriza por la presencia de una placa solitaria eritematosa, infiltrada, arciforme, acompañada de prurito. Se ha descrito en niños y adolescentes y de hecho el caso de descripción original se trata de un niño de 13 años de edad. La duración prolongada, crecimiento lento y naturaleza solitaria de la enfermedad son sus principales características.<sup>5</sup>

El resto de las entidades clínicas de LCCT se presentan aisladamente en población pediátrica con cuadros clínicos diversos.<sup>4</sup>

Las manifestaciones extra cutáneas del LCCT se presentan en 24 al 50% de los casos las más frecuentes son las siguientes:<sup>4,6</sup>

1. Pulmonar: Nódulos parenquimatosos, infiltrados pulmonares derrame pleural, adenopatía hiliar, mediastinal o ambas.
2. Ocular: Enfermedad intraocular afectando al nervio óptico, retina y coroides y extraocular en el párpado, conjuntiva o córnea.
3. Esquelético: Lesiones osteolíticas solitarias o numerosas, osteoporosis difusa o artritis.
4. Orales: Lesiones infiltrantes, manifestados, por áreas elevadas y erosionadas en los labios, mucosa oral, lengua, o laringe.
5. Nervioso: Tumor intracerebral ocupante de espacio enfermedad leptomenígea, neuropatía periférica, hemorragia cerebral y leucoencefalopatía multifocal progresiva.
6. Gastrointestinal: Diarrea, ascitis, hemorragia o perforación.
7. Cardiovascular: Insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias cardíacas.
8. Renales: Insuficiencia renal progresiva.

9. Hematológico: Eosinofilia, monocitosis, paraproteinemia monoclonal crioglobulinemia. Los datos de infiltración de la médula ósea son raros y se observan en estadios muy avanzados.

El diagnóstico de LCCT se basa en características clínicas, histopatológicas, inmunohistoquímicas y de biología molecular. El estudio histológico inicial siempre en microscopía de luz de cortes de biopsia de piel, teñidos con hematoxilina y eosina. El hallazgo consistente es un infiltrado atípico monoclonal, 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 intracelular. En la segunda fase se destaca intenso polimorfismo celular eosinofílico con 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 escasa mitosis. El infiltrado forma una banda en dermis superficial y daña la unión dermo epidérmica. En epidermis hay hiperqueratosis con acantosis, espongirosis o tejido celular subcutáneo, con importante monomorfismo celular en ocasiones adopta aspecto granulomatoso.<sup>7</sup>

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Existen protocolos establecidos para el tratamiento de linfoma cutáneo, sin embargo, no existe uno enfocado a la población infantil. Como observación clínica de los dermatólogos pediatras y oncólogos pediatras está descrito que el comportamiento de estos linfomas en niños es más agresiva que en la edad adulta, muchas veces infiltrando pulmón, hígado, ganglios. Si los pacientes no reciben tratamiento tienen una evolución rápida y fatal. Esta situación, en diferentes instituciones ha ocasionado que de manera no sistemática se empleen esquemas de medicamentos muchas veces adaptados a la evolución del paciente.

### **4.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

Cuál es el resultado del tratamiento de los Linfomas Cutáneos en el Hospital Infantil de México Federico Gomez con un esquema basado en el protocolo de Leucemia Linfoblástica Aguda?

### **5. JUSTIFICACION**

A pesar de que a nivel internacional ya están establecidos los protocolos de tratamiento de linfoma cutáneo, ninguno está enfocado a pacientes pediátricos además de que es una entidad poco frecuente en esta etapa de la vida lo que complica la realización de ensayos clínicos controlados. No hay protocolos uniformes en este grupo de pacientes en esta etapa específica de la población, por lo que la mayoría de las veces el pronóstico es incierto y el tratamiento no está ajustado a grupos de riesgo. .

Con este trabajo se propone describir la serie de casos que recibieron un tratamiento unificado. Describiremos las características clínicas, la evolución y el pronóstico de los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez con linfomas cutáneos con diseminación local o sistémica que recibieron un tratamiento basado en el protocolo institucional HIM-2003.

## **6. OBJETIVO**

Objetivo general: describir las características clínicas de los niños con linfoma cutáneo con diseminación local o sistémica que fueron atendidos en el Servicio de Oncología del HIMFG con el protocolo institucional HIM-2003.

Objetivos específicos:

- 1.- Describir las características de las lesiones dermatológicas al diagnóstico.
- 2.- Describir la respuesta de la enfermedad maligna al tratamiento de inducción a la remisión.
- 3.- Describir las complicaciones del tratamiento.

## **7. METODOS**

Tipo de estudio:

Serie de casos

- Retrospectivo, retrolectivo, descriptivo, analítico

Población objetivo:

Pacientes menores de 18 años con linfoma cutáneo con diseminación sistémica que tenían indicación de quimioterapia sistémica.

Población elegible:

Pacientes atendidos en el HIMFG a partir de 1º marzo 2003 al 1º marzo del 2013.

### Criterios de selección:

- Criterios de inclusión
  - Cualquier sexo
  - Menor de 18 años
  - Linfoma cutáneo con diseminación local o sistémica diagnosticado por histopatología en el HIMFG
  - Que hayan recibido tratamiento con quimioterapia en el Servicio de Oncología
- Criterios de exclusión
  - Que hayan recibido quimioterapia en otro hospital
  - Que tuvieran alguna contraindicación por disfunción renal o hepática de recibir quimioterapia
- Criterios de eliminación
  - Muerte o abandono del seguimiento. Los pacientes se analizarán hasta el momento en el que ocurrió la muerte o el abandono.

### Tamaño de la muestra

Al ser un estudio descriptivo, no realizamos un cálculo del tamaño de la muestra. Se incluyeron a todos los casos diagnosticados del HIMFG que reunieran los criterios de selección mencionados.

## 8. PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizó estadística descriptiva para las variables numéricas con el cálculo de promedios, medianas, mínimos y máximos. En caso de ser posible se trató de hacer comparaciones con la prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher.

Se realizaron una curva de Kaplan Meier para el cálculo de la supervivencia global y libre de evento a pesar de que se trata de pocos pacientes. Más que para realizar cálculos estadísticos para ilustrar de manera gráfica.

## 9. DESCRIPCION DE VARIABLES:

No	Nombre de la variable	Tipo de la variable
1	Edad de inicio de la enfermedad	Numérica continua
2	Sexo	Cualitativa dicotómica.
3	Tipo de linfoma	Cualitativa dicotómica
4	Registro	Numérica
5	Topografía y morfología de las lesiones.	Cualitativa dicotómica.
6	Tratamiento empleado	Cualitativa dicotómica
7	Respuesta al tratamiento	Cualitativa dicotómica
8	Evolución clínica	Cualitativa dicotómica
9	Mortalidad	Cualitativa.

## 10. ETICA:

No hay consideraciones éticas ya que se trata de un estudio retrospectivo.

## **11. RESULTADOS**

Se acudió al archivo de patología para recabar los registros de los pacientes con linfoma cutáneo.

La primera parte de los resultados es una descripción de los casos incluidos en el trabajo, los cuales se muestran posteriormente en una tabla.

### **CASO 1**

#### **AMG**

Paciente masculino originario del Estado de México. Acude por primera vez al HIMFG en septiembre de 2010 a la edad de 13 años, referido a la consulta de dermatología con diagnósticos de dermatosis.

Inicia su padecimiento actual con un cuadro inicial de lesiones dérmicas nodulares, eritematosas y aumento de volumen en pierna izquierda de 4 meses de evolución la cual incremento de tamaño. Posteriormente diseminándose a cara tronco y extremidades y con crecimiento de ganglios inguinales.

En septiembre de 2010 se realiza biopsia de piel con reporte de: linfoma cutáneo de inmunofenotipo T (CD3, CD5, CD8, CD45, CD20 positivos). El líquido cefalorraquídeo y aspirado de médula ósea resultaron negativos al diagnóstico.

En octubre del 2010 se realiza tomografía computada de tres regiones encontrando imagen pectoral derecha dependiente de tejido celular subcutáneo en relación a linfoma y adenomegalias bilaterales. T3b N2 M1

Inicia quimioterapia en ese mismo mes con el protocolo institucional llamado protocolo HIM 2003 que consta de daunorrubicina, ara C L-Asparaginasa, 6-

mercaptipurina y dexametasona y altas dosis de metotrexate. Recibió 80 semanas de quimioterapia. Considerando la buena respuesta a la quimioterapia y el la tomografía con emisión de positrones negativo de envió a vigilancia en octubre de 2012

En Octubre de 2012 Se realiza resección de ganglios pulmonares y se envía pieza a patología encontrando parénquima pulmonar con nódulos fibrosos con necrosis central. No se observan microorganismos ni células neoplásicas.

En agosto de 2013: PET-CT sin evidencia metabólica o anatómica de actividad neoplásica del primario ya conocido

Complicaciones: neumonía grave en abril de 2011, choque séptico, fiebre y neutropenia (2) 2011 colitis neutropénica 2011, en diciembre de 2011. Ganglios pulmonares 2012.

Ultima consulta de oncología en mayo de 2013 sin datos de actividad tumoral. Continúa en vigilancia.

## **CASO 2:**

### **SHS:**

Paciente femenino de 13 años de edad originaria del Estado de Michoacán que acude por primera vez al HIMFG en agosto de 2009 a la edad de 10 años. Acude por primera vez a la consulta externa de dermatología con diagnostico probable de celulitis presentando lesiones dérmicas de 1 año de evolución caracterizada por dermatosis localizada en cabeza, cara principalmente frente y párpados caracterizadas por vesículas, con liquido claro en su interior, zonas denudadas con incremento de volumen en la zona afectada. Así mismo refiere sintomatología sistémica fiebre, pérdida de peso, astenia y adinamia de 1 año de evolución.

Se realiza biopsia de piel con reporte de: linfoma cutáneo tipo hidroa vacciforme, inmunofenotipo T inmunohistoquímica CD3 en linfocitos T (90% de linfocitos) CD 20(+) CD 34.

Se realiza tomografía computada de 3 regiones y biopsia de medula ósea en septiembre de 2009 negativo a infiltración, e inicia abordaje por oncología. Inicia

esquema de quimioterapia con protocolo HIM-2003. (vincristina, daunorrubicina y dexametasona, fase de intensificación con VP16 y ARA C y altas dosis de metotrexate). Por la presencia de enfermedad en cara con respuesta parcial, en diciembre de 2009 se envía a radioterapia con protones con 36 Gy en cara. Este tratamiento se administró en el Centro Médico Siglo XXI.

En marzo de 2010 se realiza tomografía computada de cráneo encontrando engrosamiento difuso de tejido celular subcutáneo de cara y cuello con disminución de volumen al comparar con estudio previo. No se observan adenomegalias. La biopsia de médula ósea es negativa para infiltración neoplásica. En junio de 2010 se reporta serología para Epstein Barr positiva para infección pasada por lo cual no se indica tratamiento. T3b N0 M0

Durante su evolución a presentado complicaciones secundarias a la administración de quimioterapia entre las cuales se menciona neuropatía por vincristina desde 2010, fiebre y neutropenia 2010, infección pasada por VEB en 2010.

En agosto de 2011 se realiza PET CT concluyendo que se encuentra negativo para infiltración. Ultima biopsia de piel en agosto de 2011 reportando infiltrado inflamatorio intersticial, linfocitos grandes y pleomorficos inmuno marcación del infiltrado con CD45, CD3, ambos positivos difusos, CD20 positivo conclusión Linfoma de células T cutáneo difuso asociado a infección por virus de Epstein Barr. Ultima consulta otorgada por la consulta de oncología octubre de 2012.

Este caso no tuvo una respuesta completa a la inducción a la remisión y aplicando lo reportado en adultos se administró radioterapia con protones con lo que tuvo respuesta completa en la cara.

La paciente tuvo dos eventos de reactivación de la enfermedad donde se decidió no iniciar esquema de segunda línea dada la toxicidad que se había observado en el caso de una paciente anterior que murió por choque séptico.

La paciente con ajuste en las dosis de esteroide presenta remisión de las lesiones. En esta paciente el síntoma de alarma para reactivación de la enfermedad fue la fiebre y en las biopsias de piel realizadas por sospecha de recaída hubo presencia de infiltrado inflamatorio y duda respecto a la presencia de actividad tumoral.

### **CASO 3**

#### **GGC:**

Se trata de paciente masculino originario de Chiapas. Conocido en HIMFG en julio de 2006 a la edad de 14 años de edad cuando llegó al servicio de urgencias por sus propios medios por lesiones dérmicas diseminadas en cabeza de localización en región bpalpebral bilateral, extendiéndose a mejillas y tronco lentamente progresivas caracterizadas por placas eritematosas descamativas, eritematosas y edematosas de 10 meses de evolución. Además presentaba sintomatología sistémica caracterizada por fiebre de dos años de evolución, además de pérdida de peso de 1 año de evolución aproximadamente de 6 kilos, hepatomegalia de 6cm x6cm x7 cm debajo del borde costal. A su ingreso con valoración por el servicio de oncología y dermatología como interconsultantes, considerando como probable diagnóstico linfoma cutáneo y considerando como diagnóstico diferencial leishmaniosis cutánea. Se realiza aspirado de médula ósea y líquido cefalorraquídeo negativo para infiltración. Durante su estancia se realiza serología infecciosa la cual resulta negativa. Se documenta hepatitis granulomatosa y se inicia tratamiento por parte del servicio de Infectología para tuberculosis con etambutol, rifampicina, isoniacida, pirazinamida por antecedente de madre con PPD positivo y habitante de zona endémica, el cual se administra durante 6 meses y es suspendido de manera arbitraria por el padre. T3b N1 M1

Reingresa a urgencias en Febrero de 2007 por lesiones ulcerosas en hueso poplíteo de lado derecho infectadas, además de úlceras en mejilla izquierda. En marzo de 2007, se realiza biopsia cutánea en mejilla izquierda con reporte de: dermopaniculitis con CD20, CD3, CD45RO positivo, predominio de linfocitos T probable Linfoma tipo Hidroa vacciniforme. Se realiza aspirado de médula ósea reportándose hipocelular pero sin datos de infiltración.

En abril de 2007 se inicia quimioterapia con protocolo HIM-2003 con lo cual el paciente presentó remisión completa de la enfermedad. Presenta como complicaciones fiebre y neutropenia y choque séptico.

Ultima cita a oncología en julio de 2007 donde se reporta mejoría importante en las lesiones. Se indica tratamiento de mantenimiento. El paciente abandona el tratamiento y se desconoce su situación actual.

#### **CASO 4**

##### **MGL**

Se trata de paciente femenino originario del Estado de México. Conocida en el HIMFG desde mayo de 2007 a la edad de 8 años por la consulta externa de dermatología, por padecimiento de 6 meses de evolución por dermatosis diseminada a cabeza que involucra región frontal, región malar derecha e izquierda caracterizada por neo formación violácea de 7x10 centímetros de diámetro, indurada no dolorosa, y en extremidades inferiores a nivel de la región tibial anterior derecha caracterizada por neo formación indurada, con presencia de costra hemática de 0.5 x 2cm de diámetro. Asintomática. Se piensa en probable diagnóstico de linfoma cutáneo por lo que se toma biopsia de piel en mayo de 2007. Se reporta infiltrado celular atípico constituida por células de aspectos linfocitos que presenta núcleos grandes lobulados y redondos con cromatina granular. Como diagnóstico final se reporta linfoma cutáneo compatible con inmunofenotipo T, con inmunohistoquímica positiva para CD3, CD43.

Se envía a la consulta externa de oncología donde se realiza abordaje diagnóstico con aspirado de médula ósea y líquido cefalorraquídeo los cuales están negativos a infiltración. Se inicia quimioterapia en junio de 2007 con 8 semanas de esteroide con respuesta parcial del 50% más 7 ciclos de CHOP debido a que aunque la enfermedad era extensa no estaba diseminada a tórax, abdomen, médula ósea o líquido cefalorraquídeo. La tomografía de abdomen en septiembre de 2007 sin lesiones aparentes. En febrero de 2008 se documenta recaída con incremento de volumen en lesión pre tibial derecha con tomografía de tórax y abdomen sin actividad. T3b N1 M0. En marzo de 2008 inicia esquema con IFN, Ara C y VP16

en 2 ciclos en abril de 2008 se realiza resonancia magnética de tobillo derecha con afectación a tejido celular subcutáneo, por lo cual se realiza resección amplia con colocación de injerto en abril de 2008, con reporte de patología de linfoma no Hodgkin cutáneo de células T que afecta piel y tejidos blandos, borde quirúrgico positivo.

En junio de 2008, recibe radioterapia local con 36Gy en 20 fracciones. En julio de 2008 a la exploración física presenta ganglio inguinal sospechoso por lo que se somete a resección amplia reportándose linfoma no Hodgkin cutáneo de células T tejido fibroadiposo positivo para infiltración. El aspirado de médula ósea y líquido cefalorraquídeo negativos.

Se decide en agosto de 2008 iniciar inducción a la remisión con esquema HIM 2003. Tiene respuesta completa. Sin embargo, en febrero de 2009 se documenta segunda recaída cuando estaba en fase de mantenimiento.

La paciente presenta complicaciones a lo largo de todo su tratamiento caracterizada por toxicidad por metotrexate en primera consolidación, neutropenia y fiebre en los años 2007, 2008 y 2009. En 2009 presenta choque séptico secundario a la administración de la segunda inducción a la remisión. Se agrega , insuficiencia renal aguda, síndrome compartimental abdominal, pancreatitis aguda hemorrágica. La paciente muere en ese evento.

En resumen la paciente presentó dos recaídas con localización en región pre tibial en miembro pélvico derecho. Se refirió como causa de defunción Infarto agudo al miocardio.

## **CASO 5**

### **LSJ**

Paciente masculino originario de estado de Chiapas. Conocido en el HIMFG en agosto de 2004, por el servicio de urgencias referido de Hospital General de Comitán Chiapas con probable diagnóstico de linfoma cutáneo. El padecimiento actual está caracterizado por lesiones dérmicas localizadas en cabeza, en la región de nariz izquierda caracterizada por edema el cual se extiende a la región malar del mismo lado posteriormente con ulceración del mismo lado, fiebre de 20

días de evolución al diagnóstico. Se solicita valoración por Infectología y Oncología que sugieren toma de biopsia de la lesión.

Se realiza biopsia en agosto de 2004 que reporta piel con tejido celular subcutáneo con neoplasia maligna constituida por células grandes de estirpe linfoide con núcleos lobulados y hendidos aparentes. El diagnóstico final se reportó como linfoma de células T grandes cutáneo con inmunohistoquímica con CD3, positiva, CD 20 negativas. T2a N1 M0

Se inicia en septiembre 2004 protocolo HIM-2003. El paciente presenta respuesta parcial pero por situaciones sociales y presencia de choque séptico después de la segunda semana de inducción a la remisión, los familiares deciden su alta voluntaria a las cuatro semanas de tratamiento.

La complicaciones fue secundaria a celulitis en las lesiones en piel infectadas que condicionaron el choque séptico. El paciente acudió por última vez en noviembre del 2004. Se desconoce su evolución y estado actual.

## **CASO 6**

### **DRJ**

Se trata de paciente masculino proveniente del estado de Veracruz. Conocido en el HIMFG en diciembre de 2003 a la edad de 5 años 5 meses de edad por la consulta externa de hematología por dermatosis diseminada a cabeza, tronco y extremidades, que afecta en cabeza el puente nasal, mentón y piel cabelluda, en tronco su cara anterior y en extremidades el tercio superior brazo derecho y el tercio distal de pierna derecha, caracterizada por nódulos hiperpigmentados y de coloración violácea, infiltrados, de 18 meses de evolución, en ocasiones dolorosos. Niega sintomatología sistémica. Valorada por servicio de hematología, sin embargo al no contar con sintomatología sistémica y con estudios de laboratorio dentro de parámetros normales, se envía a la consulta externa de dermatología el cual realiza biopsia de piel.

Se realiza biopsia de piel en diciembre de 2003, reportando en dermis profunda infiltrado por células neoplásicas de estirpe linfoide de aspecto lobulado y hendido

que infiltra anexos y vasos, y que el tejido células subcutáneo forma nódulos. Tinción inmunohistoquímica, con CD3: positiva, CD20 positiva CD 30 negativo. El diagnóstico se reporta como linfoma cutáneo de células T. Es enviado al servicio de Oncología en diciembre de 2003 con aspirado de médula ósea y líquido cefalorraquídeo negativo para infiltración.

Inicia quimioterapia en diciembre 2003 con protocolo HIM 2003. (Daunorrubicina – L asparginasa, Vincristina, Dexametasona), con altas dosis de metotrexate. Recibe hasta la semana 79 con dicho esquema, posteriormente en diciembre de 2005 con biometría hemática que reporta leucocitosis y aspirado de médula ósea con 90% de blastos, morfología L1, con ciclo 1 del protocolo para leucemia refractaria en recaída. Se inicia inducción a la remisión en enero 2006, con vincristina daunorrubicina, L-asparginasa y dexametasona. Se documentó remisión en médula ósea en febrero de 2006, Abril de 2006 se realiza aspirado de medula ósea la cual, se encuentra en M3. Se indica tratamiento paliativo

Complicaciones: fiebre y neutropenia abril 2005, enero 2006, diabetes secundaria a la administración de esteroides en marzo 2006.

Ultima consulta a oncología en mayo del 2006. Se desconoce estado del paciente.

## **CASO 7**

### **HHJ**

Paciente masculino de 7 años de edad, originario del estado de Hidalgo. Inicia su padecimiento a los 6 años, donde se hace biopsia de piel con diagnóstico de linfoma cutáneo, presenta dermatosis localizada en cabeza y extremidades superiores e inferiores que afecta cara, pabellones auriculares, brazos, cara anterior y posterior en tercio distal cara anterior y posterior manos palmas y dorso, piernas en tercio distal cara anterior y posterior, dorso de pie y plantas constituida por placas infiltradas costras sanguíneas, queratosis, cicatrices atróficas (las placas infiltradas de predominio en pabellones auriculares y costras y cicatrices en extremidades), dolorosas de 5 años de evolución. (Ver figura 3 y 4).

Refiere inicio hace 5 años con ampollas en cara que diseminaron a tronco. Ingresó en septiembre de 2012 por la consulta de oncología, para valoración por el servicio de dermatología

A la exploración física con hepatomegalia de 5x5.5x 7.5cm debajo del borde costal, adenopatías axilares de 0.5cm

La tomografía computada de abdomen de septiembre de 2012 reporta crecimientos ganglionares cervicales axilares e inguinales, hepatomegalia y esplenomegalia. Presenta una lesión pulmonar en cisura mayor derecha y subpleurales izquierdos. T3b N1 M0. (Ver figura 1 y 2).

Se realiza biopsia de piel que reporta linfoma no Hodgkin de estirpe T tipo hidroa vacciforme CD3, CD4, CD8 CD45 positivos.

Ha recibido ventana esteroidea más cuatro ciclos de quimioterapia vincristina y daunorrubicina, dexametasona, L-Asparaginasa con respuesta parcial de las lesiones en piel. Presentó un evento de neutropenia y fiebre en octubre de 2012. Su última consulta de oncología en marzo de 2013.

El resumen de las características de los pacientes se ilustra en la Tablas 1 y 2 y la sobrevida se muestra en la Gráfica 1.

### **13. DISCUSION**

Se trata de una serie de 7 casos de niños con linfoma cutáneo tratados con un protocolo uniforme de tratamiento. Todos los casos tratados presentaron inmunofenotipo T lo que podría explicar el comportamiento de diseminación que tuvieron. Hubo 3 pacientes que abandonaron el tratamiento lo cual dificulta el análisis a largo plazo, sin embargo en el análisis interim (análisis del tiempo que alcanzaron a vivir siendo observados para el estudio) los pacientes mostraron una buena respuesta al tratamiento. El caso de la paciente que murió por toxicidad es

un caso especial que se comportó de recidivante. La paciente tuvo mucho retraso en la aplicación de la quimioterapia lo que pudo haber contribuido a la agresividad del tumor y falta de respuesta.

En uno de los casos pudo administrarse radioterapia con protones, situación excepcional y que mostró una buena respuesta en la paciente que la recibió.

Este es un estudio preliminar que resulta del esfuerzo de haber sistematizado el tratamiento de un grupo de pacientes con una enfermedad con un amplio espectro clínico y que por la experiencia del personal que lo atiende tiene un comportamiento agresivo y muchas veces fatal.

Los medicamentos utilizados mostraron una remisión inicial en las primeras cuatro semanas de las lesiones visibles así como de las lesiones visibles por tomografía computada o por tomografía computada con emisión de positrones. El tratamiento de mantenimiento fue útil para mantener a los pacientes que tuvieron el seguimiento suficiente en remisión.

Las observaciones en este trabajo preliminar son que en la mayoría existe respuesta favorable, sin embargo, existe variación en la respuesta, en la proporción de recidivas y en las complicaciones secundarias a la quimioterapia, lo que sugiere que deben ajustarse las dosis o no ser tan estrictos en la administración de la quimioterapia, lo que permitiría administrar tratamientos con radioterapia, tópicos y evitar la toxicidad.

Es importante que en esta población el trabajo entre dermatólogos, oncólogos y radioterapeutas sea coordinado y con mucha comunicación.

## **14. CONCLUSION**

El linfoma cutáneo en pediatría es una entidad poco frecuente. Los linfomas cutáneos que tuvieron diseminación y que ameritaron de tratamiento sistémico con quimioterapia fueron de celularidad T por inmunohistoquímica.

Este trabajo es un estudio inicial que podría considerarse un estudio piloto de tratamiento de linfoma cutáneo en niños. Son resultados preliminares donde podemos concluir que una inducción con vincristina, L-asparaginasa, dexametasona y daunorrubicina entran en remisión. El tratamiento de mantenimiento parece lograr remisión en los pacientes sin embargo, es necesario un mayor seguimiento de los niños para poder establecer el pronóstico esperado con este esquema de tratamiento.

## 16. CRONOGRAMA:

ACTIVIDAD	2011					2012										2013							
	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	Mayo	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	mayo	
Selección y entrega de tema de tesis. Diseño del proyecto																							
Revisión de la literatura																							
Realización del marco teórico, planteamiento del problema																							
Diseño de hipótesis, variables, criterios de inclusión, exclusión																							
Entrega de avances de tesis (Enseñanza)																							
Selección de población y muestra																							
Elaboración de instrumentos de recolección de datos																							
Aplicación de instrumentos de recolección (realizar base de datos)																							
Análisis y procesamiento de los resultados																							
Elaboración de resultados, gráficas, tablas, etc.																							
Elaboración del reporte final (conclusiones, discusión)																							

## 16. BIBLIOGRAFIA

1. Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Malignant non-Hodgkin lymphomas in children. 6th ed. Philadelphia Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2011:663-682
3. Bologna JL, et al, Dermatology second edition. Vol. 2. Chapter 120 – Cutaneous T-Cell Lymphoma, 2008: 1870-1884
4. Fung M, Murphy M, et al. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. J American Academy Dermatology 2002;46:325-57.
5. Fletcher C, Orchard G, et al. CD30+ cutaneous lymphoma in association with atopic eczema. Arch Dermatology 2004;140:449-54.
6. Wilson L, Barry M, Edelson R, Heald P. Lymphoma of the skin. En: Devita V, Hellman S, Rosenberg S, editores. Cancer. Principles and practice of oncology. 5a ed. USA: Lippincott Williams and Wilkins; 1997. p. 2220–33.
7. Harris NL, Jaffe ES, Stein H.A revised European–American classification of lymphoid neoplasm's: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood. 1994; 84: 1361–92.
8. Terhorst D, Mestel DS, Humme D, Sterry M, Beyer M. Evaluation of different methods in the follow-up of patients with indolent types of primary cutaneous lymphomas. Br J Dermatol. 2012; 166 (6): 1295-300.
9. Sugaya M, Hamada T, Kawai K, Yoenkura K, Ohtsuka M et al. Guidelines for the management of cutaneous lymphoma. A consensus statement by the Japanese Skin Cancer Society. Lymphoma study group. J Dermatol. 2013; 40(1):2-14
10. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni et al. European Organization for Research and Treatment of cancer and international society for

cutaneous lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*. 2008; 112(5): 1600-9.

11. Tsianakas A, Kienast AK, Hoeger PH. Infantile-Onset cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2008; 159 (6): 1338-41.

12. Leticia Quintanilla-Martinez, MD, Patty M. Jansen, MD, PhD, Marsha C. Kinney, MD, Steven H. Swerdlow, MD. Non-Mycosis Fungoides Cutaneous T-Cell Lymphomas. Report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology Workshop *Am J Clin Pathol* 2013;139: 491-514.

## **17. LIMITACIONES DEL ESTUDIO:**

Al tratarse de un estudio retrospectivo con datos del expediente se asume que existe un sesgo de información al tratarse de datos tomados de notas médicas. Existe también un sesgo de selección ya que en este trabajo solamente están incluidos los pacientes que fueron referidos y tratados en el Servicio de Oncología de nuestra Institución.

## 18. ANEXOS

### ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

	
NOMBRE DEL PACIENTE: _____	
Registro:	
Sexo:	
Edad al diagnóstico:	
Fecha de diagnóstico:	
Tipo de Linfoma , topografía y características de la lesión	
Evolución clínica, Tratamiento	

Complicaciones
Fecha de última consulta a oncología
Mortalidad

## ANEXO 2

### ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA

#### Exámenes de laboratorio

A todos los pacientes se les deberá realizar

- Biometría Hemática completa.
- Química Sanguínea: urea, creatinina, ácido úrico,
- Electrolitos séricos: sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio
- Función hepática: transaminasas (TGO, TGP), bilirrubinas, proteínas séricas
- Pruebas de coagulación: TP, TTP
- Otros: deshidrogenasa láctica, amilasa sérica, fosfatasa alcalina

#### Estudios de gabinete:

- Radiografía de tórax en proyecciones PA y lateral
- Ecocardiograma con determinación de fracción de eyección ventricular y fracción de acortamiento

La punción de médula ósea deberá realizarse de acuerdo a la edad para evaluar el compromiso de la médula ósea por el linfoma

- tuberosidad anterior de la tibia en menores de 3 meses

- cresta iliaca posterior: sitio de elección en la mayoría de los casos (la cresta iliaca posterior es alternativa en los casos de difícil toma)

#### Punción Lumbar

- Deberá realizarse en todos los casos en que se tenga la sospecha de infiltración

El líquido obtenido de la punción lumbar diagnóstica deberá procesarse para citoquímico y citocentrífuga (para definir el Status SNC); en punciones subsecuentes podrá procesarse únicamente para citocentrífuga, a menos que se demuestre la presencia de blastos.

## TRATAMIENTO

El tratamiento se divide en fases que tienen objetivos precisos:

### **Inducción a la Remisión:**

Consiste en la combinación de Vincristina, Daunorrubicina, L-Asparaginasa y Prednisona y las últimas dos semanas incluyen Etoposido y Arabinosido de Citosina.

**Consolidación:** esta fase sigue a la inducción. Se emplean altas dosis de antimetabolitos con intervalos de 1 a 2 semanas por 3 a 4 dosis. Se emplean altas dosis de metotrexate a 5 g/m<sup>2</sup> por tres dosis con intervalos de una semana si el paciente lo tolera.

**Mantenimiento:** el objetivo de esta fase es eliminar la enfermedad residual que persiste al final de la inducción y erradicar la clona leucémica. Esta fase debe contemplar el uso de tratamiento pre sintomático al SNC, una fase de reintensificación y esquemas de continuación dirigidos al grupo de riesgo.

**Tratamiento pre sintomático al SNC.** Tiene el objetivo de reducir el número de recaídas a este sitio empleando diferentes estrategias que en este protocolo

incluyen la administración regional de quimioterapia (por vía intratecal) y el empleo de altas dosis de metotrexate.

## **MEDICAMENTOS**

Prednisona (PDN): inicia una vez establecido el diagnóstico (día 0) a dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> por vía oral dividida en 3 dosis/día.

Vincristina (VCR): Se administra a dosis de 2 mg/m<sup>2</sup> (con tope de 2 mg) en mayores de 10 Kg ó de 0.05 mg/m<sup>2</sup> en menores de 10 Kg. Por vía intravenosa, en bolo. Su aplicación será los días 7, 14, 21 y 28 del tratamiento en todos los casos.

Daunorrubicina (DNR): se administrará a dosis de 30 mg/m<sup>2</sup>.

L-Asparaginasa (L-Asp): se administra a dosis de 10,000 U/m<sup>2</sup> (sin dosis tope) por vía intramuscular en días alternos por no mas de tres dosis semanales evitando su aplicación los días en que se administre VCR.

### **Seguimiento del paciente durante la inducción**

- Revisión en consulta externa cada semana (de ser posible los días 7, 14, 21 y 28)
- Biometría hemática semanal
- Amilasa sérica y glucemia durante las tres semanas en que se emplea L-Asparaginasa con glucosuria (labstix) antes de cada aplicación
- Confirmación de que existe remisión de las lesiones cutáneas
- En caso de que el paciente hubiera presentado infiltración a médula ósea y/o a sistema nervioso central se realizarán aspirado de médula ósea y punción lumbar para evaluar la respuesta.

En caso de infiltración a sistema nervioso central se indicará aplicación de quimioterapia intratecal con las mismas dosis que se administran a los niños con leucemia linfoblástica aguda.

Quimioterapia intratecal (QT IT).

Metotrexate (MTX), Dexametasona y Arabinósido de Citosina (Ara-C) en un programa de dosis de acuerdo a edad

Edad	MTX	Dexametasona	Ara-C
< 1 a	6	0.6	20
1 - 2 a	8	0.8	25
2 a 3 a	10	0.8	25
3 - 9 a	12	1.0	30
> 9 a	15	1.0	30

### **INTENSIFICACION**

Etopósido (VP-16): se administra a dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 2 horas el día 28, iniciando con la 4a dosis de VCR) posteriormente cada 5 días por dos dosis mas, días 33 y 38.

Arabinósido de Citosina (Ara-C): se administra a dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 4 horas el día 28, iniciando con la 4a dosis de VCR, posteriormente cada 5 días por dos dosis mas, días 33 y 38.

### **CONSOLIDACION**

Inicia 10 días después de la 3a dosis de VP16+ Ara-C si el paciente se encuentra en condiciones.

Dosis de metotrexate

5 gramos/m2: está dosis será empleada sólo en esta fase de tratamiento en los siguientes casos:

### TERAPIA DE MANTENIMIENTO

Semana	Medicamentos
1	MTX + 6MP IT
2	MTX +AraC 300
3	VCR + ASP+Dexa
4	CF + Ara-C 300
5	MTX + 6MP IT
6	VCR + DNR
7	ADMTX
8	Reinducción I DNR + VCR + ASP(3)+Dexa
9	Reinducción I DNR + VCR + ASP(3)+Dexa
10	Reinducción I VCR + ASP(3)+Dexa
11	Reinducción I IT VCR +Dexa
12	ADMTX
13	ADMTX
14	ADMTX
15	6MP + MTX IT

16	Reinducción II DNR + VCR + ASP(3)+Dexa
17	Reinducción II DNR + VCR + ASP(3)+Dexa
18	Reinducción II VCR + ASP(3)+Dexa
19	Reinducción II VCR +Dexa IT
20	VP 16 + Ara-C300
21	VP 16 + Ara-C300
22	VP 16 + Ara-C300
23	MTX + 6MP IT
24	MTX +AraC600
25	VCR + ASP+Dexa
26	CF + Ara-C300
27	MTX + 6MP IT
28	VCR + DNR
29	ADMTX
30	MTX + 6MP
31	MTX +AraC600 IT
32	VCR + ASP+Dexa
33	CF + Ara-C300
34	MTX + 6MP
35	VCR + DNR IT

36	ADMTX
----	-------

Semana	Medicamentos
37	MTX + 6MP
38	MTX +AraC600
39	VCR+ ASP+Dexa           IT
40	CF + Ara-C300
41	MTX + 6MP
42	VCR + DNR
43	ADMTX
44	MTX + 6MP                   IT
45	MTX +AraC600
46	VCR + ASP+Dexa
47	CF + Ara-C300
48	MTX + 6MP                   IT
49	VCR + DNR
50	ADMTX
51	MTX + 6MP
52	MTX +AraC600
53	VCR + ASP+Dexa

54	CF + Ara-C300
55	MTX + 6MP
56	VCR + Dexa
57	ADMTX
58	MTX + 6MP
59	MTX +AraC600
60	VCR + ASP+Dexa
61	CF + Ara-C300
62	MTX + 6MP
63	VCR + Dexa
64	ADMTX
65	MTX + 6MP
66	MTX +AraC600
67	VCR + ASP+Dexa
68	CF + Ara-C300
69	MTX + 6MP
70	VCR + Dexa
71	ADMTX
72	MTX + 6MP
73	MTX +AraC600

74	VCR + ASP+Dexa
75	CF + Ara-C300
76	MTX + 6MP
77	VCR + Dexa
78	ADMTX
79	MTX + 6MP
80	MTX +AraC600
81	6MP + MTX
82	6MP + MTX
83	6MP + MTX
84	VCR + Dexa

Semana	Medicamentos
85	6MP + MTX
86	6MP + MTX
87	6MP + MTX
88	VCR + Dexa
89	6MP + MTX
90	6MP + MTX
91	6MP + MTX

92	VCR + Dexa
93	6MP + MTX
94	6MP + MTX
95	6MP + MTX
96	VCR + Dexa
97	6MP + MTX
98	6MP + MTX
99	6MP + MTX
100	VCR + Dexa

Anexo 3:

TABLA1.- Características de los niños con linfoma cutáneo tratados con el protocolo HIM2003 modificado

No de CASO	TIPO DE LINFOMA	ESTADO ACTUAL*	COMPLICACIONES (Efectos adversos)	Tratamiento
1 AMG	Linfoma cutáneo hidro vacciforme inmunofenotipo T inmunohistoquímica CD3 en linfocitos T (90% de linfocitos) CD 20(+) CD 34.	Vivo sin enfermedad	Fiebre y neutropenia (2) Colitis neutropenica (1) Choque séptico (1)	HIM 2003
2 SHS	Linfoma cutáneo de inmunofenotipo T tipo hidroa vacciforme (CD3, CD5, CD8, CD45, CD20 positivos)	Viva sin enfermedad	Fiebre y neutropenia (1) Neuropatía por VCR	HIM 2003
3 GGC	Linfoma cutáneo de células T tipo hidroa vaciniforme CD20, CD3 y CD45RO positivo.	Abandono	Fiebre y neutropenia	HIM 2003
4 MGL	Linfoma cutáneo compatible con inmunofenotipo T tipo hidroa vacciforme, con CD3 y CD43 positivos.	Muerto con enfermedad	Fiebre y neutropenia (3) Choque séptico Pancreatitis hemorrágica Toxicidad por MTX Insuficiencia renal aguda	HIM 2003

			Recaída (2)	
5 LSJ	Linfoma de células T de células grandes cutáneo con CD3 positivo, CD20 negativo.	Abandono	Ninguna	HIM 2003
6 DRJ	Linfoma cutáneo de células T CD3 y CD20 positivos. CD30 negativo.	Abandono	Fiebre y neutropenia (2) Recaída con LLA Diabetes secundaria	HIM 2003
7 HHJ	Linfoma no Hodgkin de estirpe T tipo hidrao vacciforme CD3, CD4, CD8 CD45 positivos.	Vivo con enfermedad	Fiebre y neutropenia 1	HIM 2003

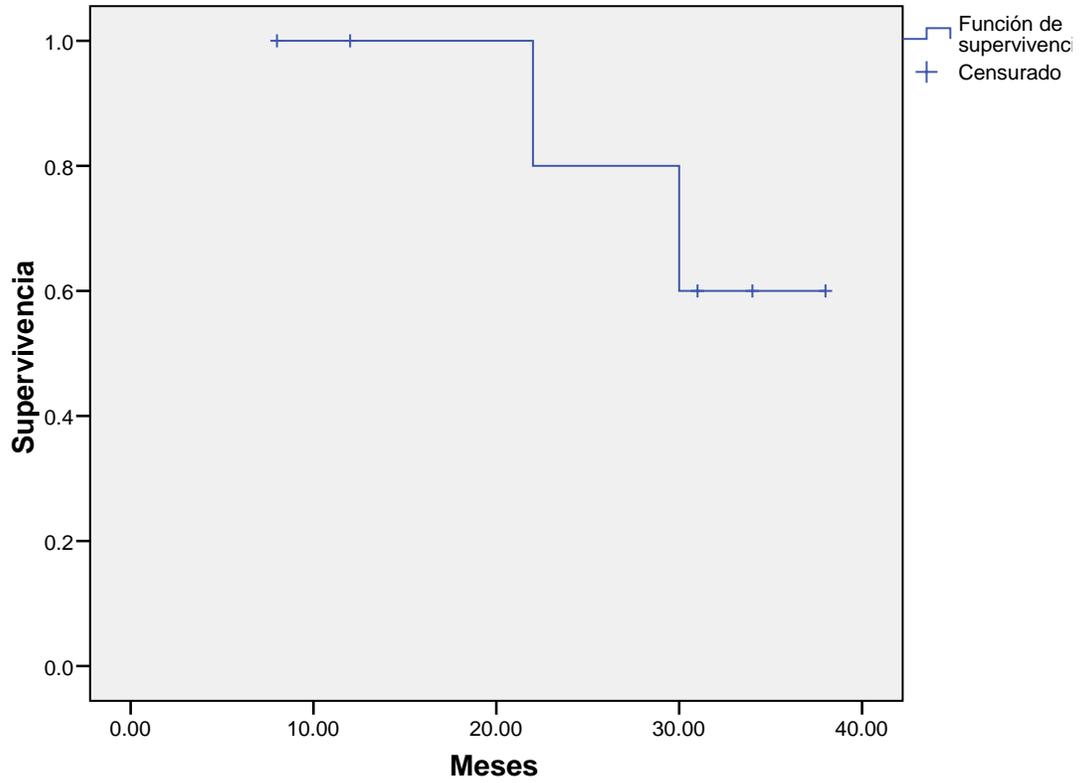
\*Estado actual: 1. Vivo sin enfermedad; 2. Vivo con enfermedad; 3. Muerto sin enfermedad, 4. Muerto con enfermedad; 5. Abandono

Tabla 2. LISTA DE PACIENTES CON LINFOMA CUTANEO

Paciente:	Fecha de Diagnostico	Ultima consulta
CASO 1 AMG	Septiembre de 2010	Mayo de 2013
CASO 2 SHS	Agosto de 2009	Octubre de 2012
CASO 3 GGC	Julio de 2006	Julio de 2007
CASO 4 MGL	Mayo de 2007	Febrero 2009
CASO 5 LSJ	Agosto 2004	Noviembre 2004
CASO 6 DRJ	Diciembre de 2003	Mayo 2006
CASO 7 HHJ	Septiembre de 2012	Mayo de 2013

Grafica 1

### SUPERVIVENCIA GLOBAL DE NIÑOS CON LINFOMAS CUTANEO TRATADOS CON EL PROTOCOLO HIM-2003 MODIFICADO



Anexo 4.

IMAGENES:

Fig. 1:

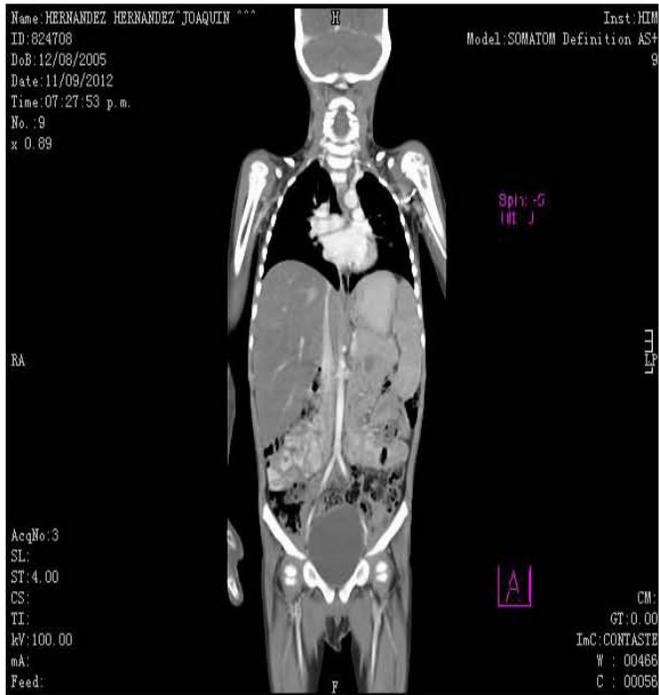


Figura 2:



Figura 3:



Figura 4.

