



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“INFILTRACIÓN LEUCÉMICA A PIEL EN NIÑOS: EXPERIENCIA EN
20 AÑOS EN EL INP”**

**SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

P R E S E N T A

DRA. GUADALUPE LETICIA GUERRERO ARIZA

TUTOR DE TESIS DRA. MARÍA DEL MAR SÁEZ DE OCARIZ

MÉXICO, D. F.

2016



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.

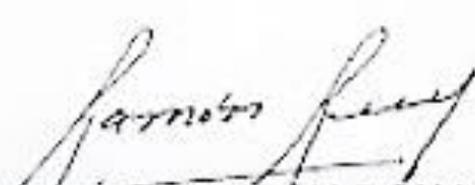
INFILTRACIÓN LEUCÉMICA A PIEL EN NIÑOS: EXPERIENCIA
EN 20 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



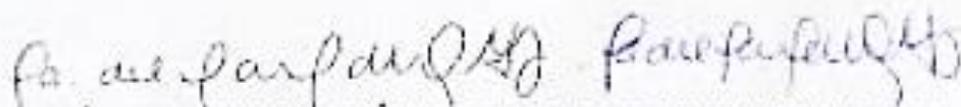
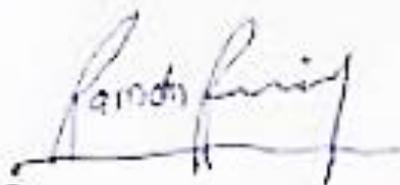
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL E. FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. RAMÓN RUIZ-MALDONADO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DRA. MARÍA DEL MAR SÁEZ DE OCARIZ GUTIERREZ
TUTOR DE TESIS

INDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO

MARCO TEÓRICO	5
Planteamiento del problema	7
Justificación	7
Objetivo	7
MATERIAL Y MÉTODOS	8
Diseño del estudio	8
Población	8
Criterios de selección	8
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	8
Variables	8
CONSIDERACIONES ÉTICAS	8
REFERENCIAS	9
ANEXOS	11

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: Leucemia cutis es un término general usado para las manifestaciones cutáneas de la infiltración de leucocitos neoplásicos o sus precursores a la piel. Aunque la infiltración de médula ósea y sangre periférica generalmente se desarrolla antes que las lesiones cutáneas, existen reportes de casos de leucemia cutis desarrollada meses e incluso años antes que la leucemia sistémica (leucemia cutis aleucémica). Las lesiones cutáneas son variables. Las más comunes son pápulas eritematosas a violáceas, nódulos y/o placas. Otras lesiones descritas incluyen máculas, úlceras, ampollas y lesiones urticariformes. Las lesiones pueden presentarse en forma localizada o diseminada, en cualquier parte de la piel. Dada la gravedad de dicha enfermedad y el mejor pronóstico asociado al diagnóstico temprano, es importante identificar las diferentes formas de presentación clínica de leucemia cutis.

Objetivo: Describir las características demográficas, clínicas e histopatológicas de los pacientes pediátricos con leucemia cutis.

Materiales y Métodos: Se revisarán los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de leucemia cutis (infiltración leucémica a piel) en el periodo comprendido del 1 de Enero de 1995 a 31 de Diciembre de 2014 en el Instituto Nacional de Pediatría. Se llenará una base de datos diseñada exprofeso donde se incluyan características demográficas, clínicas e histopatológicas.

Análisis estadístico: Se realizará estadística descriptiva, las variables categóricas se presentaran con frecuencias y proporciones, las variables continuas con medidas de tendencia central y de dispersión.

MARCO TEÓRICO

Leucemia es una neoplasia maligna que afecta al sistema hematopoyético.(1) La clasificación de los diferentes tipos de leucemia se basa en el comportamiento biológico de la enfermedad, así como las características morfológicas, inmunofenotípicas y citogenéticas de las células neoplásicas; dividiéndose en formas agudas y crónicas, linfocíticas o mieloides.

La leucemia aguda se ha dividido en subtipos por el Grupo Cooperativo Francés, Americano y Británico (FAB): Leucemia linfocítica aguda (LLA) subdividido en tipos L1-L3 y la leucemia mieloide aguda (LMA) en los tipos M0-M7.(2,3)

La LLA es la leucemia más frecuente en niños (80% de los caso nuevos anuales en E.U.A) (4,5).

Después de una fase de generalización en la médula ósea y la posterior aparición de células leucémicas en sangre periférica, se presentan las manifestaciones extramedulares que pueden ocurrir en varios órganos del cuerpo, incluyendo la piel. La frecuencia de leucemia cutis por tipo de leucemia sistémica se ha estimado en: 25-30% en leucemias congénitas (LC), 10-15% en LMA, y sólo 1% en LLA (4, 6, 7). En el INP en 1994 leucemia cutis representaba el 13% de 53 tumores cutáneos tanto primarios como metastásicos (8).

Las lesiones cutáneas en leucemia se presentan en dos formas: **leucemia cutis** cuando la piel es infiltrada por células leucémicas y **leucemides** que representan lesiones no específicas de leucemia. Las lesiones no específicas (leucemides) incluyen erupciones eccematosas, urticariformes, eritema multiforme, eritema nudoso y vasculitis leucocitoclástica. Estas lesiones no presentan infiltración de células leucémicas (9).

Leucemia cutis se considera una infiltración extramedular de leucemia y fue descrita por primera vez por Biesiadecki en 1876 (9). Es un término general usado para las manifestaciones cutáneas de la infiltración de leucocitos neoplásicos o sus precursores a la piel. Puede presentarse tanto en LC como en leucemias de la infancia, incluyendo LLA, LMA y leucemia linfoblástica crónica (LLC). Aunque la infiltración de médula ósea y sangre periférica generalmente se desarrolla antes que las lesiones cutáneas, existen reportes de casos de leucemia cutis desarrollada meses e incluso años antes que la leucemia sistémica (leucemia cutis aleucémica); (10) lo cual hace importante el hecho de conocer las distintas manifestaciones clínicas de infiltración leucémica a piel.

Las causas patogénicas moleculares de la invasión de las células leucémicas a la piel no han sido completamente aclaradas. Una revisión publicada recientemente ha sugerido varias hipótesis. En 2008 Cho Vega y colaboradores propusieron que los antígenos específicos relacionados con linfocitos T (por ejemplo, CD56) y

diferentes citocinas o moléculas de adhesión median la migración de subpoblaciones leucémicas a la piel. (7)

Las lesiones elementales de la leucemia cutis son muy variadas. Las más comunes son pápulas eritematosas a violáceas, nódulos y/o placas. Otras lesiones descritas incluyen máculas, úlceras, ampollas y lesiones urticariformes. Las lesiones pueden presentarse en forma localizada o diseminada, en cualquier parte de la piel; la topografía habitual es cara, tronco y/o extremidades (10).

La morfología de las lesiones cutáneas no es específica para un tipo particular de leucemia. Sin embargo, la hipertrofia gingival es más probable que se presente en LMA (10). La lesión clásica en la LMA es el cloroma o sarcoma granulocítico, que se presenta como un nódulo firme con un color verdoso (4). La LC se presenta frecuentemente con la apariencia de un 'panecillo de arándanos' ya que se observan múltiples pápulas violáceas y nódulos difusos.(6)

En el 2010, Sambasivan y cols. Reporto un caso inusual de leucemia cutis que se presentó como una erupción diseminada persistente, asintomática constituida por múltiples pápulas eritematosas en una niña de 4 años de edad, previamente sana. Y se acompañaba de hepato-esplenomegalia y adenopatías cervicales; con presencia de células blásticas leucémicas en la biopsia de piel, mismas que se encontraron posteriormente en frotis de sangre periférica, el diagnóstico de LLA de células T se confirmó por aspirado de médula. Los autores concluyeron que una erupción persistente de comienzo repentino y causa poco clara debe impulsar una exploración física detallada, evaluación hematológica y biopsia de piel (4).

En el mismo año, Anderson y cols. Reporto el caso de una niña de 2 meses de edad que presentó un nódulo en piel cabelluda; a los 5 meses de edad aparecieron múltiples máculas y pápulas color marrón en piel cabelluda. En biopsia de piel, sangre periférica y aspirado de médula ósea se encontraron linfoblastos y por inmunofenotipo se trató de una LLA de precursores de células B (5).

Por tanto, el diagnóstico de leucemia cutis no puede basarse únicamente en la apariencia clínica de las lesiones, es necesario el examen histopatológico para la detección de infiltración leucémica cutánea y actualmente se dispone de técnicas modernas de inmunohistoquímica y genética molecular que permiten confirmar la presencia de estas células. (11)

Aunque Agis y cols. Comparo los resultados de la quimioterapia en LMA entre pacientes con y sin leucemia cutis sin encontrar diferencias en el número de pacientes con remisión completa o el número de muertes prematuras, tampoco hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de recurrencia y la duración media de remisión completa.(12) Otros grupos de trabajo han demostrado que no existe una relación directa entre el grado de infiltración de la piel o un patrón de infiltración histológico específico y el pronóstico. (13,14)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia aguda es el tipo de cáncer más frecuente en niños. Una de las infiltraciones extra medulares u órganos metastásicos lo constituye la piel. Aunque infrecuente, la leucemia cutis puede ser la manifestación inicial de una leucemia, y dada la gravedad de dicha enfermedad y el mejor pronóstico asociado al diagnóstico temprano, es importante identificar las diferentes formas de presentación clínica de leucemia cutis.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características demográficas, clínicas e histopatológicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia cutis en el INP en el periodo comprendido del 1 de Enero de 1995 al 31 de Diciembre de 2014?

JUSTIFICACIÓN

La leucemia aguda es el tipo de cáncer más frecuente en pediatría. La infiltración de células neoplásicas a piel puede ser la manifestación inicial de una leucemia aguda, pero presenta diversas formas de presentación clínica que pueden ser diagnosticadas y tratadas erróneamente, por lo que es importante analizar los casos presentados durante 20 años en un hospital de tercer nivel de atención. Esto puede contribuir al diagnóstico temprano de este tipo de infiltración e incluso de leucemia aguda.

OBJETIVO

Describir las características demográficas, clínicas e histopatológicas de los casos de leucemia cutis en 20 años en el INP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal.

Población objetivo: Pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia cutis o infiltración leucémica a piel.

Población elegible: Pacientes pediátricos atendidos en el INP, con diagnóstico histopatológico de leucemia cutis o infiltración leucémica a piel en el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 1995 y el 31 de Diciembre del 2014.

Criterios de selección

De inclusión

- Expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de leucemia cutis.

De exclusión

Expedientes de Pacientes:

- En los que no se describa la topografía de las lesiones cutáneas.
- En los que no se describa la morfología de las lesiones cutáneas
- Expedientes sin seguimiento posterior al diagnóstico de leucemia cutis.

Variables

Ver anexo 1.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará estadística descriptiva, las variables categóricas se presentarán con frecuencias y proporciones, las variables continuas con medidas de tendencia central y de dispersión.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Únicamente se recabará información de expedientes clínicos de los pacientes. En el caso que corresponda se revisarán laminillas de estudio histopatológico. De cualquier forma, los investigadores nos comprometemos a guardar la confidencialidad de los datos.

REFERENCIAS

- 1.-Wagner G, Fenchel K, Back W, Schulz A, Sachse M. Leukemia cutis: epidemiology, clinical presentation, and differential diagnoses. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10:27-36.
- 2.- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British Cooperative Group. *Brit J Haematol* 1976; 33: 489–96.
- 3.- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937–51.
- 4.- Sambasivan A, Keely K, Mandel K, Johnston DL. Leukemia cutis: an unusual rash in a child. *CMAJ* 2010; 182:171–173.
- 5.-Anderson PC, Stotland MA, Dinulos JG, Perry AL. Acute lymphocytic leukemia presenting as an isolated scalp nodule in an infant. *Ann Plast Surg* 2010; 64:251–253.
- 6.-Fender AB, Gust A, Wang N, Scott GA, Mercurio MG. Congenital leukemia cutis. *Pediatr Dermatol* 2008; 25:34–37.
- 7.-Cho-Vega JH, Medeiros LJ, Prieto VG, Vega F. Leukemia cutis. *Am J Clin Pathol* 2008; 129:130–142.
- 8.-Orozco-Covarrubias M, Tamayo-Sánchez L, Duran-Mckinster C, Ridaura C, Ruiz Maldonado R. Malignant cutaneous tumors in children. Twenty years of experience at a large pediatric hospital. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 30:243-9.
- 9.-Stawiski MA. Skin manifestations of leukemias and lymphomas. *Cutis* 1978;21:814–818.
- 10.-Ratnam KV, Khor CJ, Su WP. Leukemia cutis. *Dermatol Clin* 1994;12:419–431.
- 11.-Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood.* 2011; 118: 3785-3793
- 12.- Agis H, Weltermann A, Fonatsch C, Haas O, Mitterbauer G, Müllauer L, et al. comparative study on demographic, hematological, and cytogenetic findings and prognosis in acute myeloid leukemia with and without leukemia cutis. *Ann Hematol* 2002; 81:90–5.

13.-Cerroni L, Zenahlik P, Höfler G, Kaddu S, Smolle J, Kerl H. Specific cutaneous infiltrates of B-cell chronic lymphocytic leukemia: a clinicopathologic and prognostic study of 42 patients. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1000–10.

14.-Walther BS, Gibbons G, Chan EF, Ziselman E, Rothfleisch JE, Willard RJ, Baldassano MF. Leukemia cutis (involving chronic lymphocytic leukemia) within excisional specimens: a series of 6 cases. *Am J Dermatopathol* 2009; 31:162–5.

ANEXO I

VARIABLES

NÚMERO	VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORÍA	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN
1	Edad al diagnóstico de leucemia sistémica	Tiempo trascurrido desde el nacimiento hasta la fecha de diagnóstico de leucemia sistémica	Cuantitativa Discreta	Calendario	Años y meses
2	Edad al diagnóstico de leucemia cutis	Tiempo trascurrido desde el nacimiento de un individuo hasta la fecha de diagnóstico de leucemia cutis..	Cuantitativa Discreta	Calendario	Años y meses
3	Género	Condición orgánica masculina o femenina de las personas los animales o las plantas	Cualitativa Nominal Dicotómica		Femenino Masculino
5	Topografía de las lesiones	Segmento corporal en el que se sitúan las lesiones cutáneas. ¿Dónde están las lesiones?	Cualitativa Nominal Politómica		Cabeza Tronco Extremidades superiores Extremidades inferiores
6	Morfología de las lesiones	Características físicas de las lesiones cutáneas. Lesión o lesiones elementales que conforman las dermatosis. ¿Qué son las lesiones?	Cualitativa Nominal Politómica		Maculas Pápulas Pústulas Vesículas Placas Nódulos Úlceras Otra ¿Cuál?
7	Síntomas acompañantes de la dermatosis	Referencia subjetiva de cada paciente de la percepción de los cambios experimentados por su dermatosis.	Cualitativa Nominal Politómica		Prurito Dolor Ardor Otro
8	Tiempo de evolución	Tiempo trascurrido desde que aparecieron las lesiones hasta su diagnóstico.	Cuantitativa Discreta	Calendario	Días, meses, años
9	Datos sobresalientes en la exploración física	Conjunto de procedimientos que realiza el médico al paciente para obtener datos objetivos (signos) relacionados con la enfermedad del paciente.	Cualitativa Nominal Politómica		Sin alteraciones Con alteraciones Tipo de alteraciones
10	Síntomas generales acompañantes	Referencia subjetiva de cada paciente de la percepción de los cambios experimentados por su enfermedad	Cualitativa Nominal Dicotómica		No Sí ¿Cuáles?
11	Tipo de leucemia diagnosticada	Comportamiento biológico, características morfológicas, inmunofenotípicas y citogenéticas de las células neoplásicas.	Cualitativa Nominal Politómica		Aguda o Crónica Linfoide o Mieloide

12	Subtipo de leucemia aguda	Comportamiento biológico, características morfológicas, inmunofenotípicas y citogenéticas de las células neoplásicas.	Cualitativa Nominal Politómica	FAB	L1-3 M0-7
13	Riesgo de la leucemia		Cualitativa Nominal Dicotómica		Bajo riesgo (razones) Alto riesgo (razones)
14	Infiltración a otros órganos	Confirmación de presencia de células leucémicas en otros órganos	Cualitativa Nominal Politómica		SNC Pulmón Testículo Otro órgano ¿Cuál?
15	Periodo dentro del protocolo de tratamiento en el que apareció la leucemia cutis		Cualitativa Nominal Politómica		1 Antes del diagnóstico de leucemia sistémica 2 Inducción a la remisión 3 Consolidación 4 Mantenimiento 5 Recaída
16	Evolución clínica del paciente en cuanto a la leucemia	Eventos importantes en el curso de la enfermedad que afecten el pronóstico del paciente	Cualitativa Nominal Politómica		Vivo sin enfermedad Vivo con enfermedad R.I.P causa propia a la enfermedad R.I.P por otra causa
17	Tiempo de seguimiento desde el diagnóstico de leucemia cutis hasta última cita		Cuantitativa Discreta		Días Meses Años

Anexo 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

IDENTIFICACIÓN

Número de biopsia _____

Número de expediente _____

Nombre _____

Edad al diagnóstico de leucemia sistémica _____ años _____ meses

Edad al diagnóstico de leucemia cutis _____ años _____ meses

() Género

1 Femenino

2 Masculino

DERMATOSIS

() Topografía

1 Cabeza

2 Tronco

3 Extremidades superiores

4 Extremidades inferiores

Especificar sitio exacto _____

() Morfología

1 Maculas

2 Pápulas

3 Pústulas

4 Vesículas

5 Placas

6 Nódulos

7 Úlceras

8 Otra

¿Cuál? _____

Especificar _____

() Síntomas de la dermatosis

1 Prurito

2 Dolor

3 Ardor

4 Otro Especificar _____

Evolución (días, meses, años) _____

() Datos sobresalientes a la exploración física

1 No

2 Si, especificar _____

()

Síntomas generales acompañantes _____

1 No

2 Si

¿Cuáles? _____

() Tipo de leucemia diagnosticada

1 Aguda

2 Crónica

() Tipo de leucemia diagnosticada

3 Linfoide

4 Mieloide

() Subtipo de leucemia aguda

1 L1

2 L2

3 L3

4 M0

5 M1

6 M2

7 M3

8 M4

9 M5

10 M6

11 M7

() Riesgo de la leucemia

1 Bajo riesgo

2 Alto riesgo

() Infiltración a otro órganos

1 No

2 Si ¿Cuál?_____

() Periodo dentro del protocolo de tratamiento en el que apareció la leucemia cutis

1 Antes del diagnóstico de leucemia sistémica

2 Inducción a la remisión

3 Consolidación

4 Mantenimiento

5 Recaída

() Evolución clínica del paciente en cuanto a la leucemia

1 Vivo sin enfermedad

2 Vivo con enfermedad

3 R.I.P causa propia a la enfermedad

4 R.I.P por otra causa

Tiempo de seguimiento desde el diagnóstico de leucemia cutis hasta la última cita

_____ días _____ meses _____ años