



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIO DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD.**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, COMPLICACIONES Y
EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO
HODGKIN CON EXPRESIÓN CUTANEA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
DESDE 2005**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. JUAN JOSÉ ORTIZ ZAMUDIO

TUTOR DE TESIS

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

TUTOR DE TESIS:

DRA LILIANA VELASCO HIDALGO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, COMPLICACIONES
Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO
HODGKIN CON EXPRESIÓN CUTANEA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA DESDE 2005**



DR JOSÉ NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA



DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS
TUTOR DE TESIS



DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO
TUTOR DE TESIS

INDICE

ANTECEDENTES	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
JUSTIFICACIÓN	8
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	9
HIPOTESIS	9
OBJETIVO GENERAL	10
OBJETIVOS ESPECIFICOS	10
OBJETIVOS SECUNDARIOS	11
CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	10
MATERIAL Y METODOS	11
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	11
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES	12
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	21
ANALISIS DEL ESTUDIO	22
RECURSOS MATERIALES	22
RECURSOS HUMANOS	22
MUESTRA	22
FINANCIAMIENTO	23
CONFLICTO DE INTERES	23
ASPECTOS ÉTICOS	24
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIÓN	34
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	35
BIBLIOGRAFIA	36
ANEXO	39

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN CON EXPRESIÓN CUTÁNEA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DESDE 2005.

ANTECEDENTES

Los linfomas cutáneos primarios son la segunda forma más común de Linfoma No Hodgkin extranodal y representan un grupo heterogéneo de neoplasias con un amplio espectro clínico, histopatológico e inmunofenotípico.⁽¹⁾

Debido a la falta de consenso en torno a abordaje independiente del resto del grupo de linfomas, no existen registros epidemiológicos respecto a la incidencia y prevalencia de estas entidades. Lo que se reporta por Bradford y colaboradores, en los Estados Unidos de América, la incidencia de los linfomas cutáneos primarios ha mostrado incremento progresivo en las últimas dos décadas, reportándose de 5 casos por millón de habitantes en la década de los 80's a 12.7 casos por millón en nuestra década.⁽²⁾

Los linfomas cutáneos primarios aparecen en piel, únicamente con afección a ésta al momento del diagnóstico y estadificación, frecuentemente permanecen confinados por períodos prolongados de tiempo. Los linfomas cutáneos secundarios representan infiltrados de un linfoma extraganglionar o ganglionar diseminado hacia la piel.

Recientemente, Izu Belloso y colaboradores realizaron una búsqueda bibliográfica en "Actas dermosifilográficas" en torno a los antecedentes históricos de esta patología, desde el primer caso descrito por Alibert en 1806 como micosis fungoide, hasta 1870 por Bazin quien describe el estado evolutivo de esta enfermedad. La literatura señala hasta 1938 la descripción por Sézary y Bouvrain del síndrome de Sezary.^(3,4)

A pesar de estas últimas citas, los linfomas cutáneos no fueron reconocidos como un grupo independiente de linfomas hasta la segunda década del siglo XX. Los linfomas cutáneos primarios difieren en su comportamiento biológico y pronóstico incluso con características histológicas y fenotípicas similares a otros linfomas nodales y extranodales.⁽⁵⁾

La inmunocitoquímica podría jugar un rol importante en la evaluación de los infiltrados linfoides cutáneos contribuyendo en torno a dos aspectos: la evaluación de la probable naturaleza neoplásica de este tipo de infiltrado, y la caracterización del linfoma específico.⁽⁶⁾

CLASIFICACIONES

Los Linfomas Cutáneos (LC) no fueron reconocidos como grupo independiente hasta finales del siglo XX. Anteriormente, las clasificaciones de linfomas no distinguían entre nodal y extranodal, incluyendo formas cutáneas de Linfoma No Hodgkin, siendo clasificadas sólo en consideración exclusiva de la citomorfología e inmunofenotipo de las células tumorales. Sin embargo los LC primarios difieren en comportamiento biológico y

pronóstico de otros linfomas nodales y extranodales histológica o inmunofenotípicamente similares. Lo anterior tiene un importante impacto sobre la clasificación y tratamiento de los LC.

En base a lo anterior, la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) establecieron las características únicas de los linfomas de expresión cutánea con el fin de establecer una clasificación universal para unificar criterios y permitir la realización de estudios clínicos con criterios uniformes.

La estrategia terapéutica en linfomas y otras malignidades es esencialmente basada sobre su categorización pronóstica. Basado en este hecho, la clasificación de la EORTC para LC distinguió entre LC primarios con un curso indolente, intermedio y clínicamente agresivo, lo cual permitió una categorización más precisa de pacientes con LC. ⁽⁷⁾

Así entonces la clasificación más aceptada internacionalmente para LC establece dos grandes grupos de linfomas cutáneos: Linfomas cutáneos de células T (LCCT) y Linfomas cutáneos de células B (LCCB). Para ambos, se definen también los siguientes subtipos para los LCCT: micosis fungoide (MF), síndrome de Sézary (SS), trastorno linfoproliferativo CD30+, papulosislinfomatoide (LyP) y linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes T (LCPACG) y subtipos raros como linfoma cutáneo de células T periférico, linfoma de células T similar a paniculitis, linfoma extranodal de células T/NK y linfoma tipo nasal. Para los linfomas cutáneos primarios de células B, los subtipos son: Linfoma de células B de zona marginal, linfoma centro folicular cutáneo primario, linfoma de células grandes B difuso cutáneo primario, linfoma tipo pierna. ⁽⁸⁾

En base a su mayor incidencia y subsecuentemente un mejor análisis de la respuesta a tratamiento y supervivencia, fue creado por la Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos (SILC) un nuevo sistema TNM para un nuevo manejo en base a riesgo. ⁽⁹⁾

CLÍNICA

Los linfomas cutáneos primarios se caracterizan por afectación cutánea sin evidencia de enfermedad sistémica en el momento del diagnóstico. Por lo general tienen un comportamiento clínico indolente, y sólo ocasionalmente suele observarse el desarrollo de enfermedad extracutánea. ⁽¹⁰⁾

La micosis fungoide es la variante más común de los LC primarios de células T. Típicamente los pacientes se presentan con placas eritematosas en áreas no expuestas al sol, lo cual podría evolucionar a tumores cutáneos. El síndrome de Sezary es una forma más agresiva de LC primario de células T, caracterizado por la asociación de una eritrodermiaexfoliativa con la presencia de células mononucleares atípicas en la piel y sangre periférica (células de Sezary).

Los pacientes con linfomas cutáneos primarios de células T con estadios tempranos tiene un buen pronóstico, sin embargo, éste en estadios más avanzados es muy pobre.

Dentro de los síntomas más comunes, se ha reportado que el prurito se presenta hasta en el 93% de los casos de LC primarios de células T. Este es permanente y agravado por el calor y frecuentemente vespertino, la mayoría de los pacientes refieren prurito difuso, pero puede ser también localizado sobre lesiones específicas. En pacientes con enfermedad avanzada, se refiere un prurito intenso, severo con sensación quemante. ⁽¹¹⁾

Algunos linfomas cutáneos primarios de inmunofenotipo B, clínicamente se caracterizan por afectar con mayor frecuencia a pacientes de edad avanzada, sobre todo mujeres, estos linfomas se diseminan más a menudo a otros sitios extracutáneos y tienen un peor pronóstico. Los pacientes con linfomas cutáneos primarios de células grandes B de tipo piernas (LPCDB-TP), muestran menor supervivencia que aquéllos con LPCDB-TP ubicado en otras zonas, y la presencia de lesiones múltiples en el momento del diagnóstico es un factor mal pronóstico significativo. Según el grupo holandés y austriaco, en general los pacientes con LPCDB-TP muestran una supervivencia del 55 % a los 5 años.

PRONÓSTICO

El pronóstico en general de los LC primarios es realmente pobre debido a la falla de respuesta al tratamiento, se refiere que con excepción de un trasplante alogénico de células madre, no existe una terapia curativa para esta enfermedad.

Por lo tanto, es necesario ofrecer al paciente muchas modalidades de tratamiento a lo largo de su vida. La tendencia terapéutica actual es la investigación y aplicación de terapias biológicas blanco con el objetivo de retrasar la quimioterapia sistémica por la toxicidad excesiva que conlleva. Estas terapias incluyen potenciadores biológicos del sistema inmunológico, como el interferón alfa y fotoféresis extracorpórea que ejercen su efecto mediante la estimulación de una respuesta inmunitaria hacia las células tumorales. Los retinoides como el bexaroteno, inhibidores de la histona desacetilasa que se ha demostrado que son eficaces y bien tolerados, con efectos adversos predecibles, pueden revertir los estados epigenéticos asociados con el cáncer. ⁽¹²⁾

TRATAMIENTO

Existen dos controversias en cuanto al plan de tratamiento de estos pacientes, la primera de ellas es si estos padecimientos deben recibir tratamiento local o sistémico, la segunda si estos pacientes deben recibir tratamiento con fines de alcanzar remisión completa o solamente paliativo.

Desde la década de los 60's el tratamiento inicial fue a base de mostaza nitrogenada tópica, posteriormente se introdujo en la siguiente década el uso de fotoquimioterapia con psoraleno y luz ultravioleta A.

A través de los años, han surgido diversas drogas que pueden clasificarse en algunas de las siguientes categorías de tratamiento: localizada mieloablativa, generalizada paliativa y generalizada remitida. ⁽¹³⁾

De acuerdo a la Clasificación de Linfomas cutáneos de la Organización Europea para Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC), las variantes más comunes son la micosis fungoide (MF) y el síndrome de Sezary (SS). Los algoritmos de tratamiento incluyen terapias combinadas o secuenciales con agentes dirigidos a piel y agentes sistémicos. Incluso se han establecido guías de manejo y consensos sobre el abordaje y tratamiento de LCCT. ^(14,15)

Recientemente, el concepto de tratamiento de acuerdo a estadificación que ha mostrado satisfactorios resultados en oncología se aplica para los LCCT, Lansigan y colaboradores establecen de manera clara el tratamiento con las diversas modalidades existentes de acuerdo a los estadios de la enfermedad con la clasificación de la EORTC para los LCCT. ⁽¹⁶⁾

La terapia dirigida a piel incluye las modalidades como corticoesteroides tópicos de intermedia y alta potencia produciendo remisión clínica en 25-63% de los pacientes, con efectos adversos importantes si la duración del tratamiento es prolongada. ⁽¹⁷⁾

La cloretamina, un agente alquilante induce apoptosis a través de daño celular al DNA, ha demostrado producir respuesta completa en 26-76% de pacientes en estadio I, y 22-49% en pacientes en estadio III, sin embargo con el mayor riesgo de segundas neoplasias por ser agente carcinogénico. ⁽¹⁸⁾

La fototerapia incluso como monoterapia en estudios previos demostró tasas de respuesta de 50-63% en su mayoría en pacientes en estadio I. ⁽¹⁹⁾

Otros agentes usados como terapia dirigida a piel para LCCT son los retinoides como Bexaroteno al 1%, particularmente con mayor efectividad en pacientes con enfermedad limitada a placas. En cuanto a la radioterapia con electrones, otra terapia dirigida a piel en la cual presenta penetración limitada a la superficie cutánea por lo que los efectos sistémicos son raros. Ambas modalidades, han demostrado tasas de respuesta de 64-94% en pacientes con estadios tempranos de la enfermedad. ^(20, 21)

La terapia sistémica para MF y SS de acuerdo a consensos recientemente publicados, se reserva para pacientes con estadio IIB o mayores, así como a pacientes con estadios tempranos pero con enfermedad refractaria a terapias dirigidas a piel o aquellos que desarrollaron toxicidad limitante de la dosis a UV o radiación ionizante.

Dentro de la terapia sistémica, se incluyen las modalidades de fotoféresis extracorpórea, terapia con citocinas, retinoides sistémicos, terapia puntual para LCCT, inhibidores de

desacetilasa de histonas, drogas antifolato, y por supuesto quimioterapia citotóxica sistémica.

La fotoaféresis extracorpórea implica una leucoaféresis para aislar las células mononucleares, las cuales son expuestas en vivo a UVA en la presencia de metoxipsoraleno y posteriormente reinfundidas al paciente induciendo apoptosis. Según Edelson y colaboradores obtuvieron una tasa de respuesta hasta del 73% en pacientes con MF en recaída. ⁽²²⁾

El interferon alfa ha sido en diversos estudios probado en pacientes con enfermedad avanzada con respuesta de 60% muchos de ellos alcanzando remisión sostenida. En algunos estudios se evidenció mayor beneficio en conjunto con fotoaféresis y/o terapia retinoide sistémica a base de Bexaroteno, que es un retinoide selectivo del receptor RXR alcanzando hasta 45% de respuesta en pacientes con estadios avanzados. ^(23, 24)

Otras drogas utilizadas como terapia blanco para los LCCT son el diftixodenedileucina, que es una proteína de fusión que se une al receptor de IL2, sin embargo utilizado solo en pacientes donde se demuestre biopsias de piel con más de 20% de linfocitos expresando CD25. Se incluyen también en esta categoría anticuerpos monoclonales como Alemtuzumab y Zanolimumab dirigidos contra CD52 y CD4, respectivamente. ^(25, 26)

Respecto a la quimioterapia citotóxica, las drogas que han probado adecuada eficacia clínica son Gemcitabina principalmente que ha demostrado recientemente tasas de respuesta de 70% con duración de remisión por 8 meses con efectos adversos esperados y tolerables como neutropenia grado 3 en un 25% de los casos. Otros análogos de purina que han sido utilizados están fludarabina, cladribina y pentostatina. ⁽²⁷⁾

Han sido estudiados otros fármacos en monoterapia y terapia combinada, como doxorrubicinaliposomalpegilada con remisión completa de 42% con supervivencia libre de enfermedad a 13 meses. ⁽²⁸⁾

En combinación con otros quimioterápicos, doxorrubicina con etopósido, vincristina, ciclofosfamida y prednisona (EPOCH) se obtuvieron similares sin embargo con toxicidad mayor. (Respuesta completa 27% con supervivencia libre de progresión a 8 meses). ⁽²⁹⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los Linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades del sistema linforeticoendotelial, que ocupan el 3er lugar en frecuencia del cáncer en la edad pediátrica, representando aproximadamente el 10% de todos los tipos de cáncer.

En México, ocupa el cuarto lugar en frecuencia. El 40% de los linfomas son de tipo Hodgkin y el restante de tipo No Hodgkin. El linfoma de células grandes B representa del 10 al 20% de los Linfomas No Hodgkin en la edad pediátrica.

Pueden originarse en cualquier sitio que contenga tejido linfoide, generalmente en el área de la cabeza y cuello; se caracteriza por la presencia de adenopatías indoloras en la región cervical, en abdomen y mediastino; presentan un crecimiento similar a los Linfomas de Hodgkin y rara vez se encuentran diseminados a médula ósea y SNC; puede afectar la piel, hueso y tejidos blandos.

Hasta el momento se desconoce en nuestra población las características clínicas, complicaciones y eventos de muerte en los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin con afección cutánea tratados en este Instituto; ya que no existe información al respecto en población mexicana; por lo que la realización de este estudio permitirá establecer nuevas pautas de tratamiento basadas en el riesgo, permitiendo disminuir las complicaciones a corto y largo plazo que presentan los pacientes.

JUSTIFICACIÓN

Los Linfomas No Hodgkin son un grupo heterogéneo de enfermedades del sistema linforeticoendotelial, ocupan el tercer lugar en frecuencia dentro de las neoplasias malignas en población pediátrica. Los Linfomas con afección cutánea corresponden al 13 % de estos casos; su tratamiento es a base de quimioterapia, con lo que se ha logrado una supervivencia a 5 años mayor al 80% en estos pacientes, según lo reportado en la literatura.

El Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia nacional para el tratamiento de padecimientos malignos, anualmente se atienden aproximadamente 12 pacientes con LNH, de los cuales el 5% presentan afección cutánea pero que son diagnosticados en estadíos avanzados, lo cual ha incrementado la frecuencia de complicaciones en estos pacientes.

Actualmente no existen reportes en la literatura en donde se reporte la frecuencia y tasas de complicaciones en pacientes con linfoma no Hodgkin con afección cutánea en pacientes pediátricos. El conocer cuáles son las características clínicas, complicaciones y eventos de muerte, favorecerá el planteamiento de nuevas estrategias terapéuticas que nos permitan mejorar la supervivencia, disminuir el número de internamientos, disminuir costos de atención hospitalaria, repercutiendo así en una mejor calidad de vida de nuestros pacientes.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuál es la frecuencia de afección cutánea en pacientes con Linfoma No Hodgkin en pacientes pediátricos atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría desde el 2005?
2. ¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes de los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin con afección cutánea atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría desde el 2005?
3. ¿Cuál es el tipo histológico más frecuente en pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin con afección cutánea atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría desde el 2005?
4. ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes de los pacientes con Linfoma No Hodgkin con afección cutánea atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría desde el 2005?.
5. ¿Cuál es la frecuencia de muertes de los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin con afección cutánea atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría desde el 2005?

HIPOTESIS

1. La frecuencia de afección cutánea en pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría, será menor al 5%
2. Las características clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin con afección cutánea atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán: adenopatías indoloras en un 70%, presencia de síntomas B en un 6% afección a otros órganos en un 5%.
3. El tipo histológico que se presentará con mayor frecuencia será Micosis Fungoide (MF).
4. Las complicaciones más frecuentes de los pacientes con Linfoma No Hodgkin con afección cutánea atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán: toxicidad infecciosa y toxicidad hematológica con neutropenia menor de 1000 neutrófilos totales.

5. La frecuencia de muertes de pacientes con Linfoma No Hodgkin con afección cutánea atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría será del 40%

OBJETIVO GENERAL:

1. Conocer la frecuencia, tipo histológico, características clínicas, complicaciones más frecuentes y mortalidad de los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin con afección cutánea atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría desde el 2005.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Describir la frecuencia de afección cutánea en los pacientes con Linfoma No Hodgkin atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría desde el 2005.
2. Describir las características clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin con afección cutánea atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría desde el 2005.
3. Describir las estirpes histológicas más frecuentes al diagnóstico en pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin con afección cutánea atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría desde el 2005.
4. Describir las complicaciones más frecuentes en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin con afección cutánea atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría desde el 2005.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Conocer los esquemas de tratamiento más frecuentes aplicados a los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin con afección cutánea atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría desde el 2005.
2. Conocer los marcadores inmunohistoquímicos más frecuentes (CD2, CD3, CD5, CD19, CD20, CD22, CD79a, CD30, ALK) en pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin con afección cutánea atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría desde el 2005.

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Observacional, descriptivo y retrolectivo.

MATERIAL Y METODOS:

POBLACIÓN OBJETIVO:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin atendidos en el servicio de Oncología de un hospital de 3er nivel de atención en México.

POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin con afección cutáneas tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría desde el 2005.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes de cualquier sexo.
2. Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico histopatológico de Linfoma No Hodgkin con afección cutánea, corroborado por un patólogo en el Instituto Nacional de Pediatría.
3. Expedientes de pacientes que hayan acudido al servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría desde el 2005.
4. Expedientes de pacientes sin tratamiento con quimioterapia previo al ingreso al Instituto Nacional de Pediatría.
5. Expedientes de pacientes que cuenten con los siguientes datos: edad, diagnóstico histopatológico, características clínicas (presencia de adenomegalias, síntomas B; biopsia de médula ósea, líquido cefalorraquídeo para búsqueda de blastos; estudios de imagen (Tomografía simple y contrastada de cuello, mediastino y abdomen), registros de internamientos a través de notas por un médico especialista.
6. Expedientes de pacientes que hayan recibido curso completo de tratamiento con quimioterapia en el Instituto Nacional de Pediatría

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Dependientes:

Características clínicas

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Adenomegalia	Aumento de tamaño de ganglios linfáticos mayor a 1cm.	Cualitativa nominal dicotómica	Exploración física de cuello, axilas, ingles, región poplítea, realizada por médico oncólogo estandarizado, con medición mayor a 1cm.	Ausente/Pr esente
Síntomas B	Síntomas asociados a la liberación de citocinas, con valor pronóstico; presentes en linfomas.	Cualitativa nominal dicotómica	Fiebre >38 inexplicable. Pérdida de peso mayor a 10% en un tiempo de 6 meses. Diaforesis nocturna. Requiere 1 ó más	Ausente/Pr esente
Temperatura	Cuantificación de la actividad molecular de la materia	Cuantitativa continua	Termómetro digital marca termex.	Grados centígrados
Peso	<u>Fuerza</u> con la cual un cuerpo actúa sobre un punto de apoyo, a causa de la atracción de este cuerpo por la fuerza de la <u>gravedad</u> .	Cuantitativa Continua	Báscula mecánica, marca SECA.	Kg
Diaforesis Nocturna	<u>Sudoración</u> profusa, resultado de una enfermedad subyacente por producción de citocinas.	Cualitativa nominal dicotómica	Interrogatorio dirigido al paciente o familiar en donde refiere: - Mojar la ropa al dormir. - Mojar las sábanas al dormir. Requiere 1 ó más.	Ausente / Presente

Afección cutánea	Presencia de lesiones en piel secundaria a infiltración por LNH	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración física: Presencia de placas, tumores cutáneos, ulceraciones o fisuras de la piel, eritrodermia aislada o difusa y exfoliación. Examen histopatológico positivo para infiltración cutánea.	Ausente/Pr esente
-------------------------	---	--------------------------------------	---	----------------------

Respuesta al tratamiento	Evaluación a través de la realización de tomografía axial computada simple y contrastada.	Cualitativa Ordinal	<p>1. <u>Respuesta completa</u>: Sin presencia de tumor</p> <p>2. <u>Muy buena respuesta parcial</u>: Reducción del tamaño tumoral entre 90-99%. Sin presencia de lesiones nuevas</p> <p>3. <u>Respuesta parcial</u>: Reducción del tamaño tumoral > 50 y <90%, sin presencia de nuevas lesiones</p> <p>Respuesta Mixta: Sin lesiones nuevas, reducción mayor o menor del 50% en algunas lesiones, pero aumento menor del 25% en lesiones existentes</p> <p>4. <u>Sin respuesta</u>: Sin nuevas lesiones, <50% de reducción, pero menos de 25% de aumento en lesiones existentes</p> <p>5. <u>Progresión tumoral</u>: Cualquier lesión nueva o aumento >25% en cualquier lesión pre-existente</p>	<p>1. Respuesta completa.</p> <p>2. Muy buena respuesta parcial.</p> <p>3. Respuesta parcial.</p> <p>4. Sin respuesta.</p> <p>5. Progresión tumoral.</p>
---------------------------------	---	------------------------	---	--

Características de Laboratorio:

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Hemoglobina	<u>Heteroproteína</u> de la <u>sangre</u> , de <u>colorrojo</u> característico, que transporta el <u>oxígeno</u> desde los <u>órganos respiratorios</u> hasta los tejidos.	Cuantitativa continua	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca BeckmanCoulter con toma de muestra de 150 uL.	gr/dl
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, de 2-3 μm de diámetro, ¹ derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los <u>megacariocitos</u> .	Cuantitativa discreta	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca BeckmanCoulter con toma de muestra de 150 uL.	UI/uL
Deshidrogenasa láctica	Enzima que cataliza la conversión del piruvato a lactato y viceversa.	Cuantitativa discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca BeckmanCoulter, con toma de muestra de 20uL.	mg/dl

Complicaciones:

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Fiebre	Aumento en la <u>temperatura corporal</u> por encima de 38° centígrados	Cualitativa nominal dicotómica	Termómetro digital, marca termex. Medición mayor de 38° centígrados.	Ausente / Presente
Neutropenia	Cuenta de neutrófilos disminuidos.	Cualitativa ordinal	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca BeckmanCoulter con toma de muestra de 150 uL. Reportando una cuenta de: I 1500-2000 neutrófilos II 1000-1500 neutrófilos III 500-1000 neutrófilos IV <500 neutrófilos Fuente: Organización mundial de la salud.	Grado I II III IV
Anemia	Recuento bajo de eritrocitos y un nivel de hemoglobina menor de lo normal.	Cualitativa nominal dicotómica	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca BeckmanCoulter con toma de	Ausente / Presente

muestra de 150 uL, reportando valor de hemoglobina <10gr/dl.

Fuente:
Organización mundial de la salud.

Plaquetopenia

Disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los niveles normales.

Cualitativa nominal dicotómica

Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca BeckmanCoulter con toma de muestra de 150 uL, reportando cuenta de plaquetas <100 000.

Ausente / Presente

Fuente:
Organización mundial de la salud

Eventos de Muerte:

Muerte	Extinción del proceso <u>homeostático</u> y por ende el fin de la vida.	Cualitativa nominal dicotómica	Presente / Ausente
---------------	---	--------------------------------	--------------------

Independientes:

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Sexo	Genero biológico del paciente	Cualitativa Nominal dicotómica		Masculino / femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Quimioterapia	Fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas que tienen como función el impedir la reproducción de las células cancerosas.	Cualitativa nominal politómica	1.CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona) 2.COMP(ciclofosfamida, vincristina, metotrexate, prednisona) 3. Protocolo Nacional (Anexo II) 4. Otros	1.CHOP 2.COMP 3. Protocolo Nacional 4. Otros
CD2	Cluster de diferenciación, precursor de células T maduras.	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon.	Positivo/Negativo
CD3	Cluster de diferenciación, precursor de células T maduras.	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca	Positivo/Negativo

Shandon.

CD5	Cluster de diferenciación, precursor de células T maduras.	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon.	Positivo/Negativo
CD 19	Cluster de diferenciación, precursor de células B maduras, ausente en células plasmáticas, células dendríticas foliculares.	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon.	Positivo/Negativo
CD 20	Cluster de diferenciación, precursor de células B maduras, ausente en células plasmáticas diferenciadas	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon	Positivo/Negativo
CD 22	Cluster de diferenciación, precursor de células B maduras	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon	Positivo/Negativo

CD 79^a	Cluster de diferenciación, precursor de células B maduras	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon	Positivo/Negativo
CD 30	Cluster de diferenciación, activador de células NK, T, B, monocitos	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon	Positivo/Negativo
ALK	Es una membrana asociada al receptor de tirosinkinasa de la superfamilia de receptores de la insulina	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon	Positiva/Negativa
Supervivencia libre de evento	Periodo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la fecha de recaída. Con un seguimiento de 5 años.	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Supervivencia global	Periodo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la última cita o muerte. Con un seguimiento de	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses

5 años.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

- Se solicitará la base de datos de los pacientes con diagnóstico de Linfoma de No Hodgkin con afección cutánea por clínica o histopatología, atendidos en el servicio de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría desde el 2005.
- Se realizará un listado de expedientes de pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin con afección cutánea.
- Se realizará la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizará recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, sexo, diagnóstico histopatológico, inmunohistoquímica, características clínicas (presencia de adenomegalias, síntomas B; de laboratorio (hemoglobina, plaquetas, deshidrogenasa láctica); biopsia de médula ósea, líquido cefalorraquídeo para búsqueda de blastos; estudios de imagen (tomografía simple y contrastada de cuello, mediastino y abdomen); esquema de quimioterapia empleado; evaluación de tratamiento (síntomas B, adenomegalias, deshidrogenasa láctica, tomografía de cuello, mediastino, abdomen biopsias de médula ósea, líquido cefalorraquídeo); complicaciones (fiebre, neutropenia, anemia, plaquetopenia); recaída, eventos de muerte. (anexo 1).
- Se creará una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada para su análisis posterior.

ANALISIS DE ESTUDIO

Se realizará una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace como son: características clínicas más frecuentes, características de estudios de laboratorio (hemoglobina, neutrófilos y plaquetas), complicaciones más frecuentes y número de muertes con la finalidad de reportar las características de estos pacientes a lo largo del curso clínico de su patología.

RECURSOS:

MATERIALES:

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos
- Estudio histopatológico e inmunohistoquímico
- Estudios de imagen

HUMANOS:

- Residente de Oncología Médica Pediátrica: Realizará el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico, recolectará la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigador responsable: Elaboración del protocolo y marco teórico y seguimiento del estudio.
- Asesor metodológico: Es el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de éste, así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

MUESTRA

- Se revisaran todos los casos de Linfoma No Hodgkin con expresión cutánea del Instituto Nacional de Pediatría desde el 2005

FINANCIAMIENTO:

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al INP, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los investigadores responsables y el laboratorio colaborador señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

ASPECTOS ÉTICOS:

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ªdeg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ªdeg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ªdeg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ªdeg; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Este estudio se llevara a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

Estos mecanismos de buenas prácticas clínicas consistirán en:

1. Revisión de este protocolo por el comité de investigación del Instituto Nacional de Pediatría.
2. Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 2 años..
3. Se pondrá a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Servicio toda la información obtenida en este estudio
4. Asegura la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.
5. No se cobrará por estudio.

RESULTADOS

En el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría de 2007 a 2016 se diagnosticaron 64 pacientes con Linfoma No Hodgkin, solo 5 casos presentaron expresión cutánea con confirmación histopatológica, lo que corresponde al 1.5% de los casos.

El 100% de los pacientes fueron de sexo masculino. La mediana de edad de presentación fue de 13 años al momento del diagnóstico. Todos los casos presentaron linfomas de inmunofenotipo T. Se presentan los datos sociodemográficos en el cuadro 1.

Cuadro 1. Datos sociodemográficos

No. Caso	Edad (años)	Sexo	Procedencia	Diagnóstico
1	11	Masculino	Guerrero	Linfoma Cutáneo Angioinvasivo de Células T
2	14	Masculino	Estado de México	Linfoma Cutáneo Anaplásico de Células T
3	13	Masculino	Puebla	Linfoma Linfoblástico pre-T Cutáneo Estadio II
4	16	Masculino	Tlaxcala	Linfoma Cutáneo de Células Grandes T
5	11	Masculino	Morelos	Linfoma Cutáneo de Células T

El promedio del tiempo de entre la presentación de los síntomas al diagnóstico fue de 27.2 meses. 3 pacientes presentaron como síntoma inicial la presencia de pápulas que corresponde al 60% de la población estudiada. En los otros dos casos se presentaron con flictenas y eritema respectivamente. En 3 casos (60%) se presentaron en las extremidades, en uno la afección fue generalizada y en otro pacientes esta fue localizado a la piel de la cara dorsal del pene. En 3 pacientes (60%) había afección ganglionar, 1 paciente (20%) presentó hepato y esplenomegalia y en 2 pacientes (40%) no había afección a ningún otro sitio.

En ningún pacientes se presentaron síntomas B, sin embargo en 2 pacientes (40%) se presentaron con prurito al momento del diagnóstico y 3 (60%) eritema. Solo un pacientes presentó como síntoma acompañante crisis convulsivas. Las características clínicas se presentan en el cuadro 2

Cuadro 2. Características clínicas al diagnóstico

No. Caso	Tiempo de primer síntoma al diagnóstico	Primer síntoma	Región inicial afectada	Síndrome Infiltrativo	Síntomas B	Prurito	Eritema	Otro síntoma
1	16 meses	Flictenas	Miembros inferiores	Adenomegalias	No	No	No	No
2	6 meses	Pápulas	Pene	Ganglio mediastinal Hepatomegalia Esplenomegalia	No	Si	No	No
3	16 meses	Pápulas	Miembro superior derecho	Ganglio axilar derecho	No	Si	Si	No
4	26 meses	Pápulas	Miembros superiores e inferiores	Ganglio epitroclear derecho				
5	72 meses	Eritema	Generalizado	Ninguno	No	No	Si	Crisis Convulsivas
				Ninguno	No	No	Si	No

Respecto a los estudios de laboratorio, solo un paciente presentó anemia leve, sin afección a cuenta plaquetaria y leucocitaria, así también en un solo caso con elevación mayor a 450 de Deshidrogenasa láctica. La presencia de infección por Virus Epstein Barr se encontró en 80% de los pacientes que presentaron niveles elevados positivos de anticuerpo IgM e IgG, y en uno de ellos con niveles mayor a 10 millones de copias de VEB, en un paciente no se logró determinar serología para VEB. En el 100% de los pacientes se realizó detección de infiltración a médula ósea o líquido cefalorraquídeo siendo negativo. En tres casos (60%) se presentó diseminación a ganglios regionales además de actividad hipermetabólica sugerente de actividad tumoral a través de Tomografía Axial Computada por Emisión de Positrones (PET-CT) así como a sitio primario; documentando ausencia de diseminación a distancia en el 40% restante de la serie. A continuación en el cuadro 3 se muestran los datos de estudios de laboratorio e imagen.

Cuadro 3. Características paraclínicas al diagnóstico

No. Caso	Hemoglobina	Plaquetas	D.H.L.	Cuantificación viral Virus de Epstein Barr	Infiltración a Médula Ósea	Infiltración a Sistema Nervioso Central	Tomografía por Emisión de Positrones
1	11.7 gr/dl	343,000/mm ³	480	456,000 U/ml	Negativo	Negativo	Negativo para diseminación
2	14.5 gr/dl	254,000/mm ³	243	515 U/ml	Negativo	Negativo	Lesión en Pene SUV 14 Ganglio inguinal izquierdo SUV 13.6 Ganglio inguinal derecho SUV 7.7
3	12.8 gr/dl	323,000/mm ³	353	No se cuantificó	Negativo	Negativo	Ganglio axilar derecho SUV 7.5 Ganglio epitrocLEAR derecho SUV 9.9
4	13.7 gr/dl	327,000/mm ³	376	70,739 U/ml	Negativo	Negativo	Negativo para diseminación
5	10.3 gr/dl	292,000/mm ³	382	11,005,422 U/ml	Negativo	Negativo	Lesión en Párpado derecho SUV 2.02 Lesión tobillo, antebrazo derecho SUV 1.7

En cuanto a la inmunobiología, documentamos amplia diversidad en la positividad de los marcadores de superficie celular, en el cuadro 4 mostramos a continuación el perfil de inmunohistoquímica de cada paciente.

Cuadro 4. Perfil de Inmunohistoquímica

No. Caso	Diagnóstico	Panel de inmunohistoquímica positivo
1	Linfoma Cutáneo Angioinvasivo de Células T	CD3 / CD4 / CD8 / CD20
2	Linfoma Cutáneo Anaplásico de Células T	CD4 / CD30 / EMA
3	Linfoma Linfoblástico pre-T Cutáneo Estadio II	CD3 / CD5 / CD7 / TdT / CD49
4	Linfoma Cutáneo de Células Grandes T	CD3 / CD4 / CD5 / CD8 / CD15 / CD20 / CD30 / EMA / CD56 LMP-1 / HLA-DR / CD68 / MPO
5	Linfoma Cutáneo de Células T	CD4 / CD8

El esquema de quimioterapia más utilizado consistió en Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorrubicina y Prednisona (60% de los casos) en solo dos casos se administró un anticuerpo monoclonal específico de CD20 (Rituximab). En 40% de los pacientes fue requerido la intensificación del tratamiento con Metotrexate a altas dosis y Citarabina logrando en el 50% de estos pacientes remisión completa y remisión parcial de la enfermedad. La toxicidad asociada al tratamiento fue documentada en 60% de la serie de casos con neutropenia, anemia y fiebre, de estos solo en un paciente presentó además trombocitopenia. Cuadro 5. Respuesta a tratamiento

En dos pacientes (40%) de nuestra serie se presentó recaída, en uno de ellos además de sitio primario a cavidad oral intensificando e incrementando el número de ciclos con altas dosis de Metotrexate logrando remisión parcial. En el segundo caso se presentó una recaída generalizada a miembros superiores, inferiores, tronco y cara por lo que continuó con tratamiento previamente establecido, incrementando solamente número de dosis de Metotrexate semanal alcanzando igualmente remisión parcial.

La supervivencia de nuestra serie es del 80% de los casos con un promedio de 31.5 meses de seguimiento posterior al diagnóstico. Un paciente falleció durante tratamiento por mielosupresión y choque séptico secundario al tratamiento. Se muestran en el cuadro 5 los datos de respuesta a tratamiento y supervivencia.

Cuadro 5. Respuesta a tratamiento

No. Caso	Esquema Quimioterapia	Toxicidad asociada a tratamiento	Presencia y sitio de recaída	Esquema terapéutico en recaída	Respuesta a tratamiento de recaída	Supervivencia
1	Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina, Prednisona, Rituximab	Ninguna	No	No	No aplica	Vivo con enfermedad a 27 meses del diagnóstico
2	Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina Por respuesta parcial se agrega: Metotrexate AD Citarabina	Ninguna	No	No	No aplica	Vivo sin enfermedad a 54 meses del diagnóstico
3	Prednisona, Vincristina, Daunorubicina, Lasparaginasa, Ciclofosfamida, Citarabina	Neutropenia Anemia Trombocitopenia Fiebre	No	No	No aplica	Falleció 10 meses después del diagnóstico
4	Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina Por respuesta parcial se agrega: Metotrexate AD Citarabina	Neutropenia Anemia Fiebre	Antebrazo derecho	Ciclofosfamida Doxorubicina Vincristina Prednisona Metotrexate AD 6 ciclos Ciclofosfamida Vincristina Prednisona Metotrexate 5 ciclos	Respuesta parcial	Vivo sin enfermedad a 34 meses del diagnóstico
5	Prednisona, Metotrexate semanal Talidomida, Rituximab Gammaglobulina	Neutropenia Anemia Trombocitopenia Fiebre	Muslo derecho Mucosa oral Generalizado	Prednisona Talidomida Rituximab Gammaglobulina Metotrexate semanal	Respuesta Parcial	Vivo a 11 meses después del diagnóstico

A continuación se presenta una breve descripción de aspectos individuales de cada uno de los casos:

Caso 1

Paciente masculino de 132 meses, en este caso destaca el retraso en la referencia del paciente a nuestro centro ya que esto fue 12 meses después de haber iniciado con los síntomas iniciales y hasta 16 meses para el inicio de quimioterapia sistémica con reporte histopatológico de la lesión cutánea. Inició esquema con quimioterapia sistémica, sin embargo posterior a segundo ciclo de tratamiento, abandono tratamiento por más de 2 años, y en su reingreso con cargas virales de VEB notablemente incrementadas por lo que se decidió consolidar con Rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD-20), sin embargo con respuesta parcial a 6 ciclos de tratamiento abandonó nuevamente tratamiento.

Caso 2

Paciente masculino de 168 meses. En el presente caso coincide un retraso respecto al inicio de los signos cutáneos del padecimiento al momento del diagnóstico e inicio de tratamiento de aproximadamente 6 meses. Clínicamente un padecimiento relativamente localizado, con extensión locorregional a relevos ganglionares proximales, con respuesta parcial a primera línea de tratamiento con esquema convencional y remisión completa de la enfermedad posterior a agregar altas dosis de quimioterápicos con eficacia conocida para esta patología, con buena evolución, sin toxicidad asociada y el paciente con mayor supervivencia libre de la enfermedad que reportamos en esta serie con seguimiento actualizado.

Caso 3

Paciente masculino de 156 meses de edad quien también posterior a 16 meses de referir aparición de lesión primaria en brazo derecho recibió tratamiento con quimioterapia sistémica para diagnóstico histopatológico comentado sin diseminación sistémica, con afección exclusivamente locorregional a relevo ganglionar proximal a la lesión primaria. El paciente falleció a 10 meses de haber iniciado tratamiento por toxicidad (fiebre y neutropenia + choque séptico).

Caso 4

Paciente masculino de 192 meses de edad. En este paciente se cuenta con antecedente de tratamiento crónico por dermatitis atópica crónica multitratado entre ellos con prednisona y metotrexate, sin embargo mala evolución e inicia quimioterapia sistémica posterior a confirmación histológica de linfoma cutáneo de células T, con afección a hemicuerpo derecho en esqueleto axial, que se presenta clínicamente previo al diagnóstico oncológico con episodio convulsivo descartando infiltración a sistema nervioso central; se documentó evidencia serológica positiva para virus Epstein barr con carga viral mayor a 50,000 UI/ml, sin afección ganglionar documentada por PET. Respecto al tratamiento, cursó con una evolución tórpida por presentar múltiples recurrencias a sitio primario y posteriormente a mucosa oral por lo que se sometió a tres

líneas de tratamiento y dosis máxima de antraciclinas con oportuna suspensión del fármaco. El paciente fue referido por mayoría de edad a institución de manejo a paciente adulto aún con presencia de papulosislinfomatoidea.

Caso 5

Paciente masculino de 132 meses de edad sin embargo con una evolución crónica e insidiosa con dato clínico inicial y aislado de eritema generalizado, hasta 6 años después con mala evolución clínica a úlceras, edema y engrosamiento cutáneo por lo que posterior a biopsia cutánea se documentó presencia de linfoma cutáneo de células T y recibió tratamiento sistémico. Dentro de los paraclínicos se registra como el paciente con mayor expresión viral de la presente serie, por lo que alternadamente recibió intensificación con metotrexate, rituximab y gamaglobulina. Actualmente el paciente se encuentra en fase libre de evento en espera de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

DISCUSIÓN

Como se mencionó previamente los Linfomas No Hodgkin con expresión cutánea es una entidad poco frecuente a nivel mundial y con una gran heterogeneidad clínica, histopatológica e inmunofenotípica. Así mismo la falta de consenso para diagnóstico, clasificación y tratamiento ha interferido para contar con registros epidemiológicos nacionales e internacionales. Bradford y colaboradores estiman una incidencia de 5 casos por millón de habitantes en E.U.A. hace dos décadas, sin tener registros publicados de la casuística nacional de esta entidad nosotros documentamos la presencia de 5 casos de Linfoma No Hodgkin con expresión cutánea habiendo descartado enfermedad en médula ósea u otro sitio lo que confirmó lesión primaria de piel.

En esta revisión de casos se registraron 5 casos en 9 años, dando una incidencia anual de 0.5 casos por año. El predominio absoluto del sexo masculino (100%) fue mayor a lo reportado a la literatura internacional con una relación referida de 1.2:1 hasta 2:1 en algunas publicaciones. La mediana de edad fue de 156 meses al momento del diagnóstico, confirmando que la etapa adolescente es el grupo etáreo más común para esta enfermedad, así como se establece mundialmente.

Respecto a la procedencia no se identificó un estado con mayor prevalencia de la enfermedad, todos los casos tuvieron una procedencia diferente entre sí.

La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) ha establecido los criterios para definir dos grupos de Linfomas Cutáneos en base a la inmunobiología dependiendo de su origen de linfocitos T o B, y de entre ellos existiendo varios subgrupos. En nuestro reporte el 100% de los pacientes fue de inmunofenotipo T, cabe señalar que el abordaje inicial de estos pacientes fue realizado por el servicio de Dermatología quienes en dos de los cinco casos (40%) fue diagnosticado y tratado como PapulosisLinfomatoidea y dos pacientes más como Paniculitis edematosa cicatriforme (Enfermedad de Ruiz Maldonado). Los perfiles de inmunohistoquímica en Linfomas cutáneos han mostrado ser ampliamente heterogéneos en lo reportado en la literatura, siendo frecuente CD4 y CD30 en muchos reportes. En nuestros casos el marcador más frecuente fue CD4 (80% de los casos positivos) y en segundo lugar CD3 y CD30 se presentaron en el 60% de los pacientes, de hecho lo anterior dio fundamento a la EORTC para reconocer como un subgrupo de linfomas cutáneos al Trastorno Linfoproliferativo asociado a CD30.

Lo establecido por literatura internacional en cuanto a la expresión clínica de esta entidad oncológica concuerda con lo que presentamos, como un curso indolente, progresivo y crónico con ausencia de enfermedad sistémica al momento del diagnóstico. Buenaventura-Hernández y colaboradores señalan como Micosis Fungoide, el cuadro inicial más frecuente al diagnóstico de los linfomas cutáneos de células T, sin embargo en nuestra serie tuvimos solo un caso que a su ingreso fue catalogado como Micosis Fungoide por el servicio de Dermatología Pediátrica.

Lansigan y colaboradores refieren en torno al cuadro clínico, prurito como primera manifestación hasta en el 93% de los casos, el cual se describe como intenso, permanente y exacerbado por exposición a calor, más frecuentemente vespertino y difuso. En nuestro estudio este síntoma fue referido como primer síntoma en solo un caso y como acompañante o agregado posteriormente en dos casos más. La presencia de pápulas como la manifestación inicial fue la más frecuente en nuestro estudio (60% de los pacientes). Otro signo clínico frecuentemente detectado ya en la evolución de la enfermedad es eritema localizado o difuso (60% de los pacientes). Sin previa referencia de crisis convulsivas como manifestación de linfomas cutáneos, nosotros reportamos uno de los pacientes con esta manifestación previo a la confirmación histológica de linfoma cutáneo y una vez ya realizado éste se descartó infiltración a sistema nervioso central. El sitio de afección inicial más frecuente fue esqueleto apendicular (extremidades superiores e inferiores) en 60% de los pacientes; en uno de los pacientes la afección desde el momento inicial fue generalizado. En solo un paciente también (20%) la enfermedad se diagnosticó de forma localizada a pene, sobre lo cual no encontramos reportes en la literatura ya que es más frecuentemente una enfermedad difusa desde su inicio.

La presencia de co-infección con Virus Epstein Barra este padecimiento es ampliamente conocida, sin embargo la discrepancia en el método utilizado ha contribuido para no contar con datos específicos de esta asociación, por estudios serológicos en la mayoría de los casos o según lo publicado por Florencia-Fernández y colaboradores en Argentina en cuatro casos reportados se presentó IgG + para VEB, en nuestro caso la carga viral cuantificada fue positiva en el 100% de los pacientes a quienes se les solicitó la determinación serológica, aunque no existe consenso uniforme para establecer la mejor técnica de detección diagnóstica de coinfección, podemos sugerir que la detección por medio de Hibridación in situ en tejido incluido en parafina sería una técnica certera y reproducible. En nuestro medio contamos solo con panel de inmunohistoquímica que puede apoyar esta asociación con la presencia de proteína de membrana latente (LMP-1) el cual resultó positivo en un caso, sin embargo reconocemos como limitante de nuestra serie no haberlo realizado en todos los casos. Algunos autores han señalado que la presencia de marcadores inmuno histoquímica como CD30 y CD56 sugieren la presencia de VEB como principal regulador de su expresión en la superficie celular.

El tratamiento de esta entidad representa realmente un reto actualmente a pesar de las diferentes y múltiples modalidades terapéuticas que han sido sugeridas ya que es preciso establecer de manera inicial o durante el curso de la enfermedad el objetivo que se persigue. De acuerdo a Poligone y colaboradores consideramos que existen las siguientes categorías de tratamiento: localizada mieloablativa, generalizada paliativa y generalizada remitida.

Diversas terapias locales han sido empleadas sin obtener remisión completa de la enfermedad una vez que ya establecida como Linfoma cutáneo, entre ellos el uso de esteroide tópicos de intermedia y alta potencia, cloretamina un agente alquilante inductor de apoptosis, fototerapia, retinoides, entre otros.

La terapia sistémica que desde nuestro punto de vista oncológico ha mostrado tasas más altas de remisión parcial y completa de la enfermedad ha mostrado ser algunos medicamentos citotóxicos como Gemcitabina, el cual se reporta con respuesta hasta de 70% con duración de remisión por 8 meses; entre otros esquemas quimioterápicos como Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona(CHOP) que se reporta remisión completa en 27% de los casos con supervivencia libre de progresión mayor a 8 meses, en nuestra experiencia el 80% de los pacientes recibieron este esquema quimioterápico comentado con modificaciones en dos casos agregando altas dosis de Metotrexate para pacientes con respuesta parcial o suspendiendo la continuación de antraciclinas para evitar riesgo de cardiotoxicidad. Uno de los cuatro pacientes sometidos a esta estrategia sistémica de tratamiento falleció a causa de mielosupresión severa e infección sistémica concomitante. Sin embargo consideramos importante destacar que los el 75% de los pacientes sometidos a este esquema alcanzaron control de la enfermedad y supervivencia libre de enfermedad promedio de 38 meses.

CONCLUSIÓN

Concluimos en este estudio que los Linfomas cutáneos al ser una patología infrecuente en la población pediátrica conduce a un retraso en la derivación a centros de referencia y por ende en el diagnóstico y tratamiento oportuno de este padecimiento. Establecemos que ante la presencia de un trastorno linfoproliferativo cutáneo asociado a Virus Epstein Barr deberá proponerse iniciar oportunamente una estrategia terapéutica adecuada e intensa si lo requiere el caso por la gran asociación de VEB con Linfomas No Hodgkin por el estado de inmunosupresión crónica que puede provocar; con fin de lograr una remisión de la enfermedad en menor tiempo, sostenida y con los menores efectos adversos posibles.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES					
Diseño metodológico del estudio	<i>Julio 2016</i>				
Revisión por comité de investigación y comité de ética		<i>Agosto 2016</i>			
Recolección de datos			<i>Septiembre-Diciembre 2016</i>		
Análisis de resultados				<i>Enero-Abril 2017</i>	
Publicación de resultados					<i>Mayo 2017</i>

BIBLIOGRAFIA

1. Koh HK, Charif M, Weinstock MA. Epidemiology and clinical manifestations of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1995; 9; 943–960.
2. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009; 113: 5064–5073
3. Sézary A, Bouvrain Y. Erythrodermie avec présence de cellules monstueuses dans le derme et les angiocapillaires. *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr.* 1938; 45; 254–260.
4. Perspectiva histórica de los linfomas cutáneos a través de actas Dermosifiliográficas R.M. Izu Belloso *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101(5):411–414
5. Werner Kempf, Christian A. Sander. Classification of cutaneous lymphomas – an update. *Histopathology* 2010, 56, 57–70.
6. Alistair Robson, Immunocytochemistry and the diagnosis of cutaneous lymphoma. *Histopathology* 2010, 56, 71–90
7. Werner Kempf, Christian A. Sander. Classification of cutaneous lymphomas – an update. *Histopathology* 2010, 56, 57–70.
8. Willemze R, Jaffe E, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105:3768–85.
9. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110:1713–22.
10. Buenaventura Hernández-Machín. Linfoma primario cutáneo B de célula grande difuso tipo piernas según la nueva clasificación de la OMS-EORTC. Dos casos. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96(9):607-11
11. Buenaventura Hernández-Machín. Linfoma primario cutáneo B de célula grande difuso tipo piernas según la nueva clasificación de la OMS-EORTC. Dos casos. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96(9):607-11
12. Lansigan F, Foss FM. Current and emerging treatment strategies for cutaneous T-cell lymphoma. *Drugs.* 2010 Feb 12;70(3):273-86.
13. Poligone B. Innovative Therapy of Cutaneous T-Cell Lymphoma: Beyond Psoralen and Ultraviolet Light and Nitrogen Mustard. *Dermatol Clin* 28 (2010) 501–510
14. Krammer B, Plaetzer K. ALA and its clinical impact, from bench to bedside. *Photochem Photobiol Sci* 2008;7(3):283–9.
15. Rittenhouse-Diakun K, Leengoed H, Morgan J, et al. The role of transferrin receptor (CD71) in photodynamic therapy of activated and malignant lymphocytes using the heme precursor delta aminolevulinic acid (ALA). *Photochem Photobiol* 1995; 61(5):523–8.
16. Lansigan F. Current and Emerging Treatment Strategies for Cutaneous T-cell Lymphoma *Drugs* 2010; 70 (3): 273-286

17. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides: experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 1998 Aug; 134 (8): 949-54
18. Hoppe RT, Abel EA, Deneau DG, et al. Mycosis fungoides: management with topical nitrogen mustard. *J Clin Oncol* 1987 Nov; 5 (11): 1796-803
19. Gathers RC, Scherschun L, Malick F, et al. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2002 Aug; 47 (2): 191-7
20. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, et al. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2002 Mar; 138 (3): 325-32
21. Quiros PA, Jones GW, Kacinski BM, et al. Total skin electron beam therapy followed by adjuvant psoralen/ultraviolet-A light in the management of patients with T1 and T2 cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Jul 15; 38 (5): 1027-35
22. Edelson R, Berger C, Gasparro F, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy: preliminary results. *N Engl J Med* 1987 Feb 5; 316 (6): 297-303
23. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003; 16 (4): 311-21
24. McGinnis KS, Ubriani R, Newton S, et al. The addition of interferon gamma to oral bexarotene therapy with photopheresis for Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 2005 Sep; 141 (9): 1176-8
25. Kennedy GA, Seymour JF, Wolf M, et al. Treatment of patients with advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome with alemtuzumab. *Eur J Haematol* 2003 Oct; 71 (4): 250-664.
26. Kim YH, Duvic M, Obitz E, et al. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2007 Jun 1; 109 (11): 4655-62
27. Duvic M, Talpur R, Wen S, et al. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006 Jul; 7 (1): 51-8
28. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2003 Sep 1; 98 (5): 993-1001

29. Akpek G, Koh HK, Bogen S, et al. Chemotherapy with etoposide, vincristine, doxorubicin, bolus cyclophosphamide, and oral prednisone in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 1999 Oct 1; 86 (7): 1368-76

ANEXO

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO, COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN CON AFECCION CUTANEA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DESDE 2005.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre _____

Registro: _____

Edad al diagnóstico: _____ años

Edad actual: _____ años

Sexo: M F
(día/mes/año)

Fecha de nacimiento: ___/___/___

Criterios Diagnósticos:

Linfoma Cutáneo Primario

Micosis Fungoide Linfoma Células B Zona Marginal SxSezary Linfoma Centro Folicular Cutáneo

Otro: _____

Linfoma Cutáneo Secundario

Difuso de Células Grandes Linfoma Linfoblástico Linfoma Anaplásico

Fecha del diagnóstico : ___ / ___ / ___ (día/mes/año)

Inmunohistoquímica:

CD 19 CD 79^a ALK
 CD 20 CD 10 CD2
 CD 22 CD 30 CD3
 CD5

Características Clínicas:

Síntomas B		
	Positivo	Negativo

Fiebre		
Pérdida de peso		
Diaforesis nocturna		

	Cervicales	Supraclaviculares	Axilares	Inguinales
Adenomegalias (Presentes/Ausentes)				

	Cabeza y Cuello	Tórax	Abdomen	Extremidades
Sitio de Afección Cutánea (Presentes/Ausentes)				

Imagen	Cuello	Mediastino	Abdomen	Biopsias de médula ósea	LCR
TAC (cm)	_____cm	_____cm	_____cm	(presente/ausente)	(+/-)

Características de Laboratorio:

Hb: _____ gr/dl

Plaquetas: _____ /uL

DHL: _____ mg/dl

QUIMIOTERAPIA – TRATAMIENTO	
Número de curso	Esquema empleado

Evaluación

	Síntomas B (Presente / Ausente)	Adenomegalias (Presente/ Ausente)	DHL (mg/dl)	TAC cuello, mediastino, abdomen (% respuesta)	Biopsias de médula ósea (si/no)	LCR (si/no)
1 ^a Evaluación						
2da Evaluación						
3 ^a Evaluación						

Respuesta al tratamiento:

1 2 3 4 5

- | | |
|----|-----------------------------|
| 1. | Respuesta completa |
| 2. | Muy buena respuesta parcial |
| 3. | Respuesta parcial |
| 4. | Sin respuesta |

Complicaciones:

1. Fiebre: **Número de**
Eventos: _____
2. Neutropenia: I II III IV **Número de**
 eventos _____
- | | |
|-----|-----------------------|
| I | 1500-2000 neutrófilos |
| II | 1000-1500 neutrófilos |
| III | 500-1000 neutrófilos |
3. Anemia: **Número de**
 eventos _____
4. Plaquetopenia: **Número de**
 eventos _____

Eventos de muerte:

Defunción:

Sí:

No:

Fecha de defunción: ___ / ___ / ___ (día/mes/año)

Causa:
