



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



“Linfomas cutáneos: estudio retrospectivo y descriptivo de 20 años en el Instituto Nacional de Pediatría.”

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

**PRESENTA:
DRA. CECILIA VILLANUEVA ACOSTA**

**TUTOR:
DRA. MARIA TERESA GARCÍA ROMERO**

Ciudad de México

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



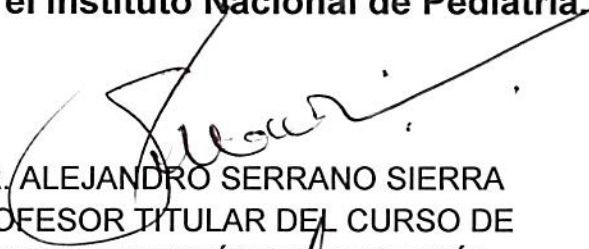
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.


“Linfomas cutáneos: estudio retrospectivo y descriptivo de 20 años en el Instituto Nacional de Pediatría.”



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



DRA. MARIA TERESA GARCIA ROMERO
TUTORA



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA



FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO
ASESOR METODOLÓGICO

ÍNDICE

1. Resumen.....	4
2. Marco Teórico y Antecedentes.	6
3. Planteamiento del Problema.....	21
4. Justificación.....	21
5. Objetivo General y Específicos	22
6. Material y Métodos.....	22
7. Consideraciones éticas	30
8. Resultados.....	30
9. Discusión	42
10. Conclusión	48
11. Bibliografía.....	50
12. Anexos.....	52

Linfomas cutáneos: estudio retrospectivo y descriptivo de 20 años en el Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. Cecilia Villanueva Acosta. Residente de segundo año del Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. María Teresa García Romero. Médico Adscrito de Dermatología en Instituto Nacional de Pediatría.

1. Resumen

Introducción: Los linfomas cutáneos son un grupo de padecimientos distintos en donde hay un trastorno linfoproliferativo que afecta la piel. Son poco frecuentes, especialmente en niños, y existen pocos estudios al respecto.

Objetivo: Describir las características demográficas y clínicas de pacientes pediátricos con linfomas cutáneos atendidos en un hospital de referencia en México, el Instituto Nacional de Pediatría.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, retrolectivo y descriptivo donde se estudiaron pacientes pediátricos con diagnóstico histopatológico de linfoma cutáneo en el Instituto Nacional de Pediatría de 01 de Enero de 1999 a 01 Enero de 2019. Se aplicó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central.

Resultados: Se incluyeron 21 pacientes de los cuales 33% (n=7) son de sexo femenino y 66% (n= 14) de sexo masculino. De esta población la edad media de presentación fue a los 8 años con una mediana de 10 años. La edad de diagnóstico de los pacientes fue una media de 10 años y la mediana fue a los 11 años. Se encontró que la lesión primaria cutánea con la que inició el linfoma cutáneo fueron máculas en el 38% (n=8) de los casos, placas en el 33% (n=7), nódulos 19% (n=4), pápulas en el 14%(n=3), ampollas en el 9.5% (n= 2), tubérculos en el 4.8% (n=1), y vesículas en el 4.8% (n=1). En cuanto a la lesión secundaria al momento del diagnóstico la escama se encontró en el 38% (n= 8), costra y úlcera en 19% (n=4) cada uno, cicatriz 15% (n=3), y atrofia en 4.8% (n= 1) pacientes.

Resalta que el sitio corporal más afectado fue la cabeza y cuello con el 66% de los casos (n=14), seguido por extremidades superiores y tronco, ambas con 61% (n=13), 47% (n=10) de los pacientes presentaron lesiones iniciales en abdomen y el 38% (n=8) en extremidades inferiores. En la biopsia los linfocitos atípicos fueron el principal hallazgo histopatológico reportado en el 76% (n=16) de los casos, en segundo lugar los microabscesos de Pautrier con 23% (n=5) y los linfocitos con núcleos cerebriformes se reportaron en 9% (n=2).

Dentro de la clasificación de los linfomas cutáneos se diagnosticó la micosis fungoides en el 43% (n=9) de los casos, en segundo lugar el linfoma de células T NK extranodal tipo nasal en un 23% (n=5) de casos y la úlcera mucocutánea por virus de Epstein Barr en el 9.5% (n=2). Así mismo, se diagnosticó en el 4.8% (n=1) el linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásico, papulosis linfomatoidea, linfoma de células T similar a paniculitis subcutánea, trastornos linfoproliferativos asociados a infección crónica activa por virus de Epstein Barr, linfoma cutáneo primario de células T CD8+ epidermotrópico agresivo. El resto de tipos de linfoma cutáneos por la clasificación de la OMS no se reportaron dentro de los casos del estudio.

En 23% (n=5) de pacientes con diagnóstico de micosis fungoides el desenlace fue control de la enfermedad, mientras que los pacientes con diagnóstico de linfoma de células T NK extranodal tipo nasal tuvieron más variabilidad en el desenlace, 9.5% (n=2) tuvo progresión de la enfermedad, 9.5% (n=2) tuvo como desenlace la muerte y solo un caso con control de la enfermedad. En el caso de linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásico y trastornos linfoproliferativos asociados a infección crónica activa por virus de Epstein Barr se reportó como desenlace la remisión de la enfermedad. Por último, el paciente con linfoma de células T similar a paniculitis subcutánea y el de úlcera mucocutánea de virus Epstein Barr tuvieron progresión de la enfermedad.

Conclusión:

Los linfomas cutáneos son una enfermedad poco común en niños, más frecuentes en los pacientes de sexo masculino, con edad media de presentación de 8 años y edad media de diagnóstico de 10 años.

El tipo de linfoma cutáneo primario más común en niños es la micosis fungoides, la cual se presenta como máculas y placas con escama, afectando principalmente cabeza y cuello, así como extremidades superiores y tronco.

El principal hallazgo histopatológico reportado fueron los linfocitos atípicos; que concuerda con que la micosis fungoides fuera el tipo de linfoma cutáneo más común. Se concluyó que el linfoma de células T NK extranodal es el segundo más común en pacientes mexicanos pediátricos.

La evolución en la mayoría de los pacientes de los cuales se conoce su desenlace fue favorable con control de la enfermedad.

2. Marco Teórico y Antecedentes

Historia

El primer médico que describió a la micosis fungoides fue el Dr. Alibert en 1806 quien la describió como lesiones tumorales que le recordaban a setas. En 1870, este mismo autor describió sus tres estadios clásicos.² Covisa publicó en 1915 un caso de micosis fungoides, así como dos casos más en 1919. En cuanto los primeros artículos del tratamiento, el primer artículo se encuentra como autor Gallardo JS, el cual se llama "Observaciones en el tratamiento radioterápico de un caso de micosis fungoides", el cual continúa en uso para las lesiones tumorales localizadas.¹

Posteriormente el autor Gollnick en 1955 publicó en la revista Zeitschrift für Haut und Geschlechtskrankheiten (en español: Revista de las Enfermedades de la Piel y Venéreas) un artículo de tratamiento para micosis fungoides. Los doctores Moragas y Vilanova publicaron un artículo sobre tratamiento altamente eficaz, con

muy pocos efectos secundarios y barato que se llama “Mostaza nitrogenada tópica en micosis fungoides” sin embargo es muy complicado obtener este tratamiento.

En 1967 tres autores de nombre Gomez Orbaneja, Iglesias Diez y Sanchez Yus publicaron una investigación con nombre “Micosis fungoides con comienzo clínico de parapsoriasis en placa”. En esta investigación los autores asociaban a la micosis fungoides como complicación de psoriasis, sin embargo actualmente se conoce que la parapsoriasis de grandes placas se incluye como una variante de micosis fungoides por técnicas de reordenamiento genético, por lo que fue hasta este año, con este artículo cuando se empezaron a investigar las probables etiologías del linfoma cutáneo.¹

El Dr. Carapeto identificó a los linfocitos B y C en el año 1978 al presentar un estudio de nombre “Distribución de los linfocitos T y B en sangre periférica en algunas formas de linfomas cutáneos”. En 1978 se publicó un artículo a nombre del Dr. Sotillo Gago “Síndrome de Sézary”, donde se describió el síndrome que antes no se conocía. En el mismo año, los doctores Crespo, Lendoyro y Ramírez presentaron un artículo donde se exponía la evolución clínica y los datos hematológicos de la enfermedad. En 1978, en el congreso XI del CILAD se presentó la clasificación de los linfomas cutáneos por el doctor R.L. Edelson quien también fue el primero en introducir el término de “Linfoma cutáneos de células T” y presentó también la técnica de reordenamiento clonal para el diagnóstico de linfomas cutáneos, que actualmente es de gran valor para el diagnóstico diferencial y temprano de la enfermedad.¹

El año 1977 es de gran importancia para esta patología ya que se realizó la primera clasificación del Grupo de linfomas cutáneos de la EORTC. Sin embargo, al comienzo de los años noventa seguía sin llegarse a un consenso y habían dos clasificaciones de linfomas, de la Working Formulation de 1982 que se usaba en Estados Unidos, y la de 1974 de Kiel que se utilizaba en Europa. Ambas fueron revisadas por el Grupo de Estudio Internacional de Linfomas y se unificaron en la

clasificación REAL (Revised European American Clasiffication of Lymphoid Neoplasms).¹

En el año 2001 se realizó una modificación en la clasificación REAL por la Organización Mundial de la Salud, quienes incluyeron a la mayoría de los linfomas cutáneos. Sin embargo, no fue hasta el año 2005 cuando se fusionó la clasificación de la EORTC y de la OMS. Posteriormente continuó la investigación de esta patología y a finales de esta década se presentaron dos artículos sobre los aspectos etiopatogénicos del Dr. Gómez de la Fuente. El primero de nombre “Estudio de la expresión de la integrina E7 (CD103) y de los antígenos CD54 (ICAM-1) y CD11a (LFA-1) en lesiones tempranas y avanzadas de linfoma cutáneo de células T (micosis fungoides/síndrome de Sézary)”, y el segundo “Etiopatogenia de los linfomas cutáneos de células T (micosis fungoides/síndrome de Sézary)”.

Aunque la clasificación por la OMS del año 2005 se consideraba el estándar de oro para el diagnóstico y clasificación del linfoma cutáneo, en septiembre de 2018 se publicó una nueva actualización (Tabla 4). En esta actualización se realizaron cambios en la clasificación al incluirse el linfoma cutáneo acral de células T CD8 y la úlcera mucocutánea positiva para Epstein Barr. También se agregó una nueva sección en las formas cutáneas de la enfermedad por virus de Epstein Barr crónica activa. Se modificó el término de “Linfoma cutáneo primario de células T CD4 pequeñas/medianas” a “Enfermedad linfoproliferativa primaria cutánea de células T CD4 pequeña/mediana” por su comportamiento indolente. También se realizaron modificaciones en las secciones de papulosis linfomatoidea aumentando el espectro de tipos genéticos e histológico. Se reconoció 2 diferentes subtipos de linfomas primarios cutáneos de la zona marginal.⁶

Aunque ha habido avances en el reconocimiento y mejor clasificación de estas patologías, continúan siendo subdiagnosticadas, por lo que no se logra realizar un diagnóstico oportuno y adecuado ni proponer un plan de estudio, tratamiento y seguimiento del paciente.

Epidemiología e Incidencia

El linfoma primario cutáneo es el que en el momento del diagnóstico, o seis meses después, no muestra signos o síntomas de enfermedad extracutánea.⁴ Los linfomas cutáneos son los más comunes después de los gastrointestinales como linfomas extranodales No Hodgkin. Se calcula una incidencia de 0.05 a 1 por 100 000 personas por año.⁸

Los linfomas cutáneos se clasifican dependiendo del tipo de linfocito causante de la patología. En el grupo etario seleccionado para esta investigación (pacientes pediátricos de 0-18 años) se encuentra como más frecuente el linfoma de células T maduras cutáneas, y dentro de ellas la micosis fungoides, la variante hipopigmentada, que representa el 10- 65% de los linfomas cutáneos tipo T.^{3,7}

La micosis fungoides representa un 10-65% de linfomas cutáneos en la edad pediátrica, en la edad adulta representa hasta un 50% de linfomas cutáneos primarios⁶, con una presentación promedio a la edad de 10 años y afecta ligeramente en mayor proporción al género masculino. Se ha encontrado que es más frecuente en Asia, blanco hispánicos, e islas del Pacífico. La variante hipopigmentada de micosis fungoides es la que se ha descrito con más prevalencia en niños, llegando hasta 78% en algunos estudios. En segundo lugar se puede encontrar la micosis fungoides folicular en un 36% de pacientes diagnosticados con linfoma cutáneo primario.³

En segundo lugar de presentación se encuentran los trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30+ dentro de los cuales la papulosis linfomatoide alcanza hasta 34.5% de todos los linfomas cutáneos primarios. De este grupo la variante de linfoma de células grandes anaplásico cutáneo (LACG) primario es poco frecuente, sin embargo hasta en 25% de casos de pacientes pediátricos se puede encontrar un LACG sistémico que afecta a piel.⁵

Recientemente se agregó a la clasificación de la OMS-EORTC los trastornos linfoproliferativos asociados a infección crónica activa por Virus de Epstein Barr en la edad pediátrica, esta afección aunque es <10% de los linfomas cutáneos se presenta principalmente en niños y adolescentes de México, Asia y población indígena de Centro y Sudamérica.⁷

En cuanto a la epidemiología mexicana, no existen datos de este tipo de neoplasias, se les estima en poca frecuencia sin embargo ocupan el cuarto lugar de los tumores malignos de la piel.⁴ Según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, al año se diagnostican 100 casos nuevos de linfoma de células T periférico y cutáneo, de los cuales, 65% son de células T, 20-25% de células B y 10% son mixtos.⁴ Es importante realizar un estudio interinstitucional e intrainstitucional para conocer la epidemiología en México y de esta manera brindar un diagnóstico y tratamiento oportuno a los pacientes, en especial en el grupo de edad pediátrico.

Etiopatogenia

Se conoce que los linfomas cutáneos se deben a la complicación final de distintos procesos en los que se describen: factores genéticos (incluyen anormalidades cromosómicas), factores ambientales, infecciosos e inmunológicos.

Dentro de las anormalidades genéticas se describe el origen heterogéneo que se asocia a antígenos de histocompatibilidad, como el HLA-DR5 que se encuentra en pacientes con linfoma de células T cutáneo en el 31.5%, sin embargo en la edad pediátrica no se ha documentado esta asociación.⁷ También se ha asociado en ocasiones al gen TCR que se encuentra en cromosoma 14 y 7; así como en los cromosomas 3, 6, 8, 9, 11, 13 y 17. Sin embargo, hasta ahora se conoce que los defectos genómicos son heterogéneos.

Entre los factores ambientales se puede encontrar una relación entre la alta incidencia de infecciones virales, alergias e infección por hongos en los pacientes con micosis fungoides. También se asoció el retrovirus HTLV-1, el cual es un virus que infecta a los linfocitos CD4+ que se ha asociado al desarrollo de linfoma cutáneo de células T, micosis fungoides y síndrome de Sézary. Se apoya esta asociación por el hallazgo serológico de infección por HTLV-1 en un número reducido de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T; también porque se detectó el retrovirus en las células de Langerhans y células B. En cuanto al virus de Epstein Barr, éste se encuentra asociado directamente a los linfomas de células natural killer.

Por último en cuanto a los factores inmunológicos se encontró que el curso de la enfermedad va de la mano con la falta de regularización en la síntesis de citocinas. El síndrome de Sézary puede presentar la clona maligna de células T (en específico de Th2) ya que la IL-5 e IL-10 (que son producidas por esta célula) se aprecian en este cuadro en específico. También se ha asociado a la IL-15 como responsable de acumulación de células T malignas en la piel. Sin embargo, para que se desarrolle un linfoma cutáneo se debe tener en consideración que esta patología se debe a una serie de acontecimientos que tienen como punto final el desarrollo de una malignidad.²

La fisiopatogenia se relaciona con el linfocito T ya que son los responsables de la mayoría de linfomas cutáneos primarios.

Los linfocitos T naïve expresan receptores de quimiocinas y el antígeno linfocitario cutáneo al emigrar del ganglio linfático. Posteriormente se diferencian en: linfocitos T efectores los cuales se dirigen de la sangre a tejidos extranodales, estos son los que se encuentran afectados en la mayoría de casos de micosis fungoides, sin embargo se alojan en piel y no tienen capacidad para migrar a sangre periférica, razón por lo que la diseminación sistémica es rara. El otro tipo de linfocitos T son los de memoria quienes conservan la capacidad de permanecer en sangre periférica y a piel. Los linfocitos T de memoria también tienen como característica presentar

vida media larga y ser resistentes a apoptosis, siendo estos los responsables de diseminación y afectación de linfomas.³

Cuando el defecto es a nivel de gen del receptor TCR, se asocia a más a translocaciones cromosómicas recurrentes en leucemias linfoblásticas de células T, pero rara vez está comprometido en los trastornos linfoproliferativos de células T maduras.³

Diagnóstico, Cuadro clínico, Tratamiento y Pronóstico de los tipos de linfoma cutáneo

Los linfomas cutáneos se encuentran dentro de los linfomas no Hodgkin, en cuarto lugar (presentándose en el 7%) en el grupo de los linfomas con tipos histológicos inusuales.

Los linfomas cutáneos se dividen dependiendo si es primario o como infiltración secundaria a piel a partir de linfoma no Hodgkin sistémico.³ Por definición el linfoma cutáneo primario es el linfoma no Hodgkin extranodal, el cual no presenta afectación extracutánea en el diagnóstico o seis meses después.

La última clasificación de los linfomas cutáneos se realizó en 2018 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) (Ver Tabla 4).⁶

Micosis fungoides y síndrome de Sézary

Los tipos clásicos de linfoma cutáneo de células T son el síndrome de Sézary y la micosis fungoides, siendo esta última la que representa casi el 50% de los linfomas cutáneos.

Cuadro clínico

La micosis fungoides en su forma clásica se presenta como parches/placas eritemato-descamativas persistentes, que asimilan placas de eccema o psoriasis⁷, que afectan zonas no expuestas (mamas y nalgas) y a recaer en ellas, que se conoce como zona santuario.⁵

La variante de micosis fungoides más común en niños es la hipopigmentada, ocurre de 21 a 72.5% de la micosis fungoides pediátrica⁷, que se presenta como placas hipocrómicas/acrómicas con fina descamación superficial, se debe realizar diagnóstico diferencial con pitiriasis alba ya que las lesiones se pueden confundir, sin embargo se localiza en zonas fotoexpuestas como tronco y extremidades.

En la clasificación de la OMS-EORTC la micosis fungoides foliculotrópica, la reticulosis pagetoide y síndrome de piel péndula granulomatosa se reconocen como variantes de la micosis fungoides por sus hallazgos clinicopatológicos, su comportamiento clínico y su pronóstico. De los anteriores el que representa el 10% de la micosis fungoide es la foliculotrópica, la cual se diferencia de la micosis fungoides por la presencia de infiltrados foliculotrópicos, por su preferencia de localización en la región de cuello y cabeza y la presencia de pápulas foliculares, lesiones acneiformes y alopecia asociada. Esta variante de micosis fungoides presenta un curso clínico más agresivo y debe usarse tratamiento más agresivo. Sin embargo recientemente se encontró un subgrupo de micosis fungoides foliculotrópica con un comportamiento indolente y un excelente pronóstico.⁶ También se encuentran la micosis fungoides eritrodérmica, papular, parapsoriasis en pequeños parches, vesiculo-ampollosa y dishidrosiforme, micosis fungoides poquilodérmica y micosis fungoides siringotropa.⁵

El síndrome de Sézary se caracteriza por presentar eritrodermia pruriginosa, linfadenopatías generalizadas y células T neoplásicas con núcleos cerebriformes en la piel, sangre periférica y nódulos linfáticos.⁵ Para realizar este diagnóstico, las células de Sézary deben encontrarse en sangre periférica y en piel. Debe haber una cuenta absoluta de células de Sézary >1000 /uL o una población aumentada de

células T CD4+ que resulta en una tasa de >10 CD4/CD8. El diagnóstico diferencial incluye a la dermatosis eritrodérmica inflamatoria y se diferencia por los biomarcadores PD-1 (CD279) y KIRDL2 (CD158k).⁶

Diagnóstico Histopatológico

Histológicamente en la micosis fungoides hay proliferación de linfocitos T con núcleos cerebriformes, algunos con halo y microabscesos de Pautrier en la epidermis.

En el síndrome de Sézary se encuentran células T neoplásicas con núcleos cerebriformes (células de Sézary) en la piel, sangre periférica y nódulos linfáticos⁵.

Tratamiento

El tratamiento depende del estadio en el que se encuentre el linfoma. Se clasifica en local con uso de corticoides tópicos en T1 y T2, quimioterapia tópica (mostaza nitrogenada o BCNU) en IA o IB, bexaroteno gel en estadio IA y IIA, fototerapia: UVC (manchas/parches)/ PUVA (placas) en IA o en IB, radioterapia con haz de electrones en IA y IB, imiquimod tópico en micosis fungoides en parches/placas, y la terapia fotodinámica es de elección en lesiones únicas o escasas afectando a zonas refractarias. La terapia sistémica incluye inmunomoduladores como interferón alfa, retinoides (acitretino), rexinoides (bexaroteno), interleucinas + toxinas (denileukin diftotox); fotoaféresis extracorpórea; inhibidores de histona deacetilasa; quimioterapia (metrotexate a dosis bajas, gecitabina, doxorubicina liposomal pegilada, clorambucilo, análogos de las purinas, pralatexate, poliquimioterapia); anticuerpos monoclonales (alantuzumab, mogamulizumab, brentuximab); agentes inmunomoduladores o trasplante alogénico.⁵

La Tabla 5 resume el tratamiento de elección dependiendo el estadio para una remisión completa.⁵

Para valorar la respuesta al tratamiento se realizaron criterios de respuesta en micosis fungoides y síndrome de Sézary que se dividen en respuesta en piel, respuesta visceral, respuesta en ganglios linfáticos y respuesta en sangre periférica. Los criterios se resumen en las Tablas 6, 7, 8, 9 y 10 obtenidos de la Guía de Linfomas de la Asociación Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia.⁵

Pronóstico

El pronóstico depende del tipo de micosis fungoides, la forma clásica tiene una progresión lenta con curso indolente. Las formas más agresivas son la micosis fungoides foliculotrópica, granulomatosa, transformada en células grandes y síndrome de piel péndula granulomatosa. El síndrome de Sézary es el que presenta el curso más agresivo. En la Tabla 11 se muestra el índice pronóstico internacional del linfoma cutáneo (CLIPi) el cual incluye 5 factores que se asocian a peor supervivencia global.⁵

Trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30+

Cuadro Clínico

Los linfomas de células grandes anaplásico cutáneo primario y la papulosis linfomatoidea son el segundo grupo más común de linfomas T cutáneos llegando a conformar hasta el 25%.⁶ Se diferencian por la presentación clínica, la evolución y el tratamiento.

La papulosis linfomatoidea se presenta como lesiones papulonecróticas o papulonodulares asintomáticas que aparecen en periodos de 3 a 12 semanas afectando tronco y miembros.⁷ El linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario se presenta como tumores o nodulos multifocales. La diseminación extracutánea ocurre solo en el 10-15% de pacientes. La papulosis linfomatoidea se clasifica en 5 subtipos (A, B, C, D y E, de los cuales D y E se agregaron en la clasificación de 2018) sin embargo tienen la misma presentación clínica y pronóstico.⁷

Diagnóstico Histopatológico

Tanto la papulosis linfomatoidea como el linfoma de células grandes anaplásico microscópicamente tienen infiltrado de linfocitos atípicos.

Desde el punto de vista histopatológico se distinguen tres tipos de papulosis linfomatoidea.

- Tipo A y C: células atípicas de gran tamaño, anaplásicas, de núcleo irregular, nucléolo prominente, citoplasma eosinófilo y abundante. El tipo A presenta escasas células tumorales y la mayoría de las células son inflamatorias. La tipo C se caracteriza por infiltrados más extensos de células atípicas y en mayor proporción de células inflamatorias acompañantes.
- Tipo B: células atípicas de pequeño tamaño con núcleo cerebriforme, en un infiltrado con marcado epidermotropismo, similar a micosis fungoides.

En el linfoma anaplásico de células grandes CD30+ se encuentran células de gran tamaño con morfología anaplásica, pleomórfica e inmunoblástica, con positividad para CD30 en más del 75% de la celularidad tumoral. Estas células se disponen en un infiltrado difuso en la dermis, sin epidermotropismo, junto con algunos linfocitos reactivos.

En los linfomas de células grandes anaplásicos sistémicos primarios se debe investigar si son ALK positivo o negativo, ya que los últimos presentan un mejor pronóstico. Sin embargo los linfomas cutáneos de esta misma variedad no expresan el gen ALK, y si expresan este gen se debe descartar un linfoma sistémico que involucre la piel.⁷

Tratamiento

La papulosis linfomatoidea puede mantenerse en vigilancia y no requiere tratamiento siempre, pero si decide administrarse, lo más efectivo es metrotexato vía oral a dosis bajas, así como tratamiento local con PUVA. Los linfomas cutáneos

primarios de células grandes anaplásicos tienen excelente pronóstico después de la resección de las lesiones o radioterapia localizada con sobrevida de 100%.

Otros linfomas cutáneos de células T

El linfoma de células T símil a paniculitis subcutánea, el linfoma de células T gamma/Delta cutáneo, el linfoma de células T NK extra nodal tipo nasal, el linfoma de células T pleomórficas de pequeño mediano tamaño CD4 cutáneo primario y los trastornos linfoproliferativos asociados con infección crónica activa por virus de Epstein Barr constituyen el resto de linfomas cutáneos de células T, los cuales en conjunto se presentan en menos del 10% de los casos.

Cuadro Clínico

El linfoma de células T símil a paniculitis subcutánea se presenta como nódulos y placas subcutáneas. El linfoma de células T gamma/delta cutáneo se presenta como placas y tumores que se ulceran. El linfoma de células T NK extra nodal, tipo nasal se presenta como placas o tumores ulcerados. El linfoma de células T pleomórficas de pequeño/mediano tamaño CD4+ cutáneo primario se presenta como un nódulo solitario o tumor en cara o en tronco superior y es el único de los anteriores que no presenta un fenotipo citotóxico.

Se agregó recientemente a la clasificación los trastornos linfoproliferativos asociados a infección crónica activa por virus de Epstein Barr (EBV), se incluye al linfoma similar a hidrao vacciniforme y reacción de hipersensibilidad a las mordeduras de mosquito. Ambas son manifestaciones cutáneas de la infección por virus de Epstein Barr activo crónico y pueden progresar a linfoma de células NK asociado a EBV+.⁷ Se presentan principalmente en pacientes de edad pediátrica y adolescentes de Asia, o poblaciones indígenas de Centro y Sudamérica, incluyendo México. Se caracterizan por presentar una erupción papulovesicular en áreas expuestas al sol sin síntomas sistémicos asociados con edema y úlceras en cara. En ocasiones se asocian a fiebre, pérdida de peso, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. Los pacientes con hipersensibilidad a la mordedura de

mosquito desarrollan lesiones ulceronecroticas en el sitio de la mordedura, teniendo un curso clínico variable desde lesiones recurrentes hasta la progresión a linfoma sistémico. ⁷

Linfomas de células T primario cutáneo acral CD8+

Este tipo de linfoma se agregó recientemente a la clasificación de linfomas cutáneos de tipo T e histopatológicamente tiene un infiltrado difuso de células T CD8+ de tamaño mediano que sugieren un linfoma maligno, sin embargo presentan un cuadro indolente. Los pacientes presentan una pápula o nódulo solitario que progresa con lentitud que suele localizarse en la oreja o en extremidades (acral) y nariz con un excelente pronóstico.

Linfoma de células T pequeñas/medianas cutáneo primario

Los pacientes presentan una placa o tumor solitario generalmente en la cara, cuello o tronco superior con excelente pronóstico. En la microscopía se observan infiltrados dérmicos difusos que consisten principalmente de células T pleomórficas de tamaño pequeño/mediano.

Linfoma de células B cutáneo

El linfoma cutáneo primario de la zona marginal, linfoma cutáneo primario centrofolicular y linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes son muy raros en niños.

Cuadro Clínico

El linfoma cutáneo primario centrofolicular se caracteriza por lesiones en cabeza o tronco. El linfoma cutáneo de células B grandes difuso de la pierna se presenta en mujeres mayores como tumores que crecen rápidamente y suelen diseminarse a sitios extracutáneos con un peor pronóstico. El linfoma primario cutáneo de la zona marginal afecta a adultos jóvenes y se presenta como placas multifocales o nódulos localizados en brazos o tronco. Presentan un curso clínico indolente con un pronóstico de supervivencia a los 5 años de 100%.

Diagnóstico Histopatológico

El linfoma cutáneo primario centrofolicular es un tumor de células centrofoliculares neoplásicas con predominio de centrocitos grandes, puede haber centroblastos pero no se encuentra organizado en láminas confluentes.

El linfoma cutáneo primario de células B grandes difuso de la pierna es más agresivo e histopatológicamente se caracteriza por proliferación de centroblastos e inmunoblastos.

El linfoma primario cutáneo de la zona marginal expresa inmunoglobulinas IgG, IgA e IgE y no expresa la quimiocina receptora CXCR3. Presenta predominio de células T y células plasmáticas monotípicas que suelen localizarse en la periferia de los infiltrados y en la dermis superficial.

Tratamiento

En el linfoma cutáneo primario de la zona marginal el tratamiento se establece dependiendo del grado en el que se encuentre la enfermedad. En la enfermedad focalizada (una sola lesión o lesiones en un solo campo de radioterapia) T1-2 se recomienda el uso de radioterapia con una dosis de 20 a 36 Gy que incluya el margen sano. En caso de enfermedad multifocal (T3) se puede mantener en vigilancia. Para la enfermedad multifocal sintomática (T3) el tratamiento intralesional con triamcinolona, radioterapia o escisión son de elección.

En el linfoma cutáneo primario centrofolicular con enfermedad focalizada (una sola lesión o lesiones en un solo campo de radioterapia) se recomienda el uso de radioterapia con una dosis de al menos 30 Gy incluyendo margen sano de al menos 1-1.5 cm. En la enfermedad multifocal no extensa T3 se recomienda tratamiento con radioterapia a todas las lesiones o actitud expectante antes que escisión o poliquimioterapia. En la enfermedad multifocal extensa se recomienda el uso de rituximab antes que radioterapia o poliquimioterapia.

En el linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes de las piernas se recomienda el uso de rituximab asociado a esquemas de quimioterapia basado en antraciclinas (R-CHOP) y se puede considerar agregar radioterapia en el campo afectado.

Valoración

Se debe realizar una valoración completa en el paciente que se sospecha linfoma cutáneo que incluya dentro de la historia clínica: edad, características de las lesiones y su evolución, antecedentes personales de neoplasias linfoides, estado de inmunodepresión (VIH, trasplante de órganos sólido, tratamiento con inmunosupresores) y presencia de síntomas B.

A la exploración física describir en el examen de piel las características de las lesiones, número y extensión (T). Describir la presencia de adenomegalias (si >1,5 cm, palpación y características) y visceromegalias. Se debe realizar una biopsia en huso de la lesión y realizar estudio histopatológico, inmunofenotípico y reordenamiento de los genes de receptor TCR.

Se debe completar el abordaje con estudios de laboratorio generales, serología/PCR de HTLV1 y virus de Epstein Barr (en especial en población de alto riesgo como América Central, sureste de Estados Unidos y en el área del Caribe).

Si es necesario se pueden realizar estudios especiales (valorar sangre periférica cuando la biopsia de piel no es diagnóstica, incluyendo recuento de células de Sézary, citometría de flujo y reordenamiento de gen de TCR).

En casos seleccionados. como en los que se palpan adenopatías o estadio >T2 se debe completar el abordaje con estudios de imagen como tomografía toraco abdominopélvica o PET-TC la cual es más sensible.

La biopsia ganglionar escisional se debe realizar si el ganglio es mayor a 1.5 cm, es dura, irregular o adherida a plano profundo. Se debe considerar en estadios IIB, III y IV o si se encuentra más de 5% de células de Sézary del total de linfocitos. En estos casos se debe realizar una punción aspiración y biopsia de médula ósea. En casos donde se sospeche mutación específica se debe realizar estudio genético.

3. Planteamiento del Problema

Se desconoce la epidemiología y características clínicas de los linfomas cutáneos en pacientes pediátricos mexicanos. Esta investigación tiene como objetivo responder a la pregunta ¿cuáles son las características clínicas en pacientes pediátricos con linfomas cutáneos en México, los métodos diagnósticos y terapéuticos establecidos en cada caso y su evolución?

4. Justificación

Los linfomas cutáneos en edad pediátrica son entidades poco comunes y de difícil diagnóstico para el médico de primer contacto. El realizar un estudio retrospectivo de los pacientes con este diagnóstico en nuestra institución, al ser un centro nacional de referencia, permitirá ampliar el conocimiento de esta entidad y generalizar los hallazgos encontrados a la población mexicana. Mediante la información recolectada en este estudio podremos conocer la epidemiología en México, el tiempo requerido desde el inicio de los signos hasta el diagnóstico, los factores asociados a este tipo de condición (genéticos, ambientales, infecciosos e inmunológicos), identificar los grupos de riesgo, los métodos diagnósticos y terapéuticos establecidos en cada caso y su evolución. Se espera que el estudio retrospectivo motive a realizar estudios prospectivos para conocer más sobre esta patología poco común. Al tener mayor conocimiento de esta condición en niños

mexicanos, potencialmente tendremos más herramientas para brindar un diagnóstico y tratamiento oportuno a los pacientes, que es prioritario.

5. Objetivos

Objetivo General

- ◇ Describir las características clínicas de pacientes pediátricos con linfomas cutáneos atendidos en un hospital de referencia en México, el Instituto Nacional de Pediatría.

Objetivos específicos

- Describir las características clínicas e histopatológicas de estos pacientes según el tipo de linfoma cutáneo que presenten.
- Describir la evolución clínica, tratamiento y desenlace de estos pacientes.
- Comparar los hallazgos en nuestra población con la información recabada de la literatura internacional.

6. Material y Métodos

Tipo de Estudio

Se realizó un diseño de tipo observacional, retrospectivo, retrolectivo y descriptivo.

Población a estudiar

Criterios de inclusión

Se incluyeron expedientes electrónicos de pacientes de 0 - 18 años de edad, ambos géneros, de 01 de Enero del año 1999 a 01 de Enero de 2019.

Criterios de exclusión

Se excluyeron expedientes de pacientes sin diagnóstico histopatológico de linfoma cutáneo. También expedientes a los que les faltaran el 80% de los datos o no existiera expediente electrónico.

Explicación de selección de los sujetos que participarán en la investigación.

Pacientes en edad pediátrica (menores de 18 años), ambos géneros con diagnóstico de linfoma cutáneo realizado por histopatología durante el periodo de tiempo de 01 de Enero del año 1999 a 01 de Enero de 2019.

Tabla 1. Cuadro de Variables

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. La importancia de ésta variable es para determinar la frecuencia por edad.	Intervalo	Años
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia en el genero	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
Lugar de Origen	Deriva del término latino orīgo, refiere al comienzo, inicio, irrupción, surgimiento o motivo de algo. El origen	Nominal	1. Aguascalientes 2. Baja California 3. Baja California Sur

	<p>de una persona, en este sentido, puede asociarse a su tierra natal o a la de su familia. Es importante para determinar las características demográficas de los pacientes.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 4. Campeche 5. Coahuila de Zaragoza 6. Colima 7. Chiapas 8. Chihuahua 9. Distrito Federal 10. Durango 11. Guanajuato 12. Guerrero 13. Hidalgo 14. Jalisco 15. México 16. Michoacán de Ocampo 17. Morelos 18. Nayarit 19. Nuevo León 20. Oaxaca 21. Puebla 22. Querétaro 23. Quintana Roo 24. San Luis Potosí 25. Sinaloa 26. Sonora 27. Tabasco 28. Tamaulipas 29. Tlaxcala 30. Veracruz de Ignacio de la Llave 31. Yucatán
--	--	--

			32. Zacatecas
Características de la lesión inicial: Lesión primaria	Son las manifestaciones objetivas de los procesos patológicos que afectan la piel. Primarias: Son aquellas lesiones que asientan sobre piel sana, o sea, sin otra manifestación que la preceda.	Nominal	1 Mácula 2. Pápula 3 . Placa 4. Tubérculo 5. Nódulo 6. Vegetación 7. Vesícula 8. Ampolla 9. Pústula
Características de la lesión inicial: Lesión secundaria	Son las manifestaciones objetivas de los procesos patológicos que afectan la piel. Secundarias: Son aquellas lesiones que surgen por evolución o transformación de las primarias	Nominal	10. Escama 11. Queratosis 12. Costra 13. Escara 14. Escama 15. Cicatriz 16. Liquefificación 17. Atrofia 18. Esclerosis
Características de la lesión inicial: Coloración	Son las manifestaciones objetivas de los procesos patológicos que afectan la piel.	Nominal	1. Eritematoso 2. Negro 3. Grisáceo 4. Hipopigmentado 5. Azul 6. Anaranjado 7. Violáceo 8. Hiperpigmentado

Características de la lesión inicial: Sitios Corporales afectados	Son las manifestaciones objetivas de los procesos patológicos que afectan la piel	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cabeza y cuello 2. Extremidades superiores 3. Tronco 4. Abdomen 5. Genitales 6. Extremidades inferiores
Características de la lesión inicial: Superficie corporal afectada	Son las manifestaciones objetivas de los procesos patológicos que afectan la piel.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. <5% 2. 5-10% 3. 10-20% 4. >20%
Características de la lesión inicial: Síntomas	Son las manifestaciones subjetivas de los procesos patológicos que afectan la piel	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Purito 2. Dolor 3. Ardor 4. Asintomático
Tiempo desde primer contacto hasta diagnóstico	El tiempo es una magnitud física con que se mide la duración o separación de acontecimientos (el primer contacto en consulta de Dermatología hasta consulta donde se establezca el diagnóstico).	Intervalo	Meses
Biopsia	Examen microscópico de un trozo de tejido o una parte de líquido orgánico que se extrae de un ser vivo.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Linfocitos T con núcleos cerebriformes

			<ul style="list-style-type: none"> 2. Microabscesos de Pautrier 3. Linfocitos atípicos 4. Centrocitos 5. Centroblastos
Diagnóstico	<p>Clasificación de los linfomas cutáneos realizada en 2018 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC).</p>	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> 1. Micosis fungoides 2. Síndrome de Sézary 3. Linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásico 4. Papulosis linfomatoidea 5. Linfoma de células T símil a paniculitis subcutánea 6. Linfoma de células T NK extra nodal, tipo nasal 7. Infección crónica activa por virus de Epstein Barr 8. Linfoma cutáneo primario de células T CD8+ epidermotropo, agresivo (provisional) 9. Linfoma cutáneo de células T gamma/delta 10. Linfoma cutáneo primario de células T pleomórficas de pequeño/mediano tamaño CD4+ (provisional) 11. Linfoma primario cutáneo acral de células T CD8 (provisional)

			<p>12. Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal</p> <p>13. Linfoma cutáneo primario de células B del folículo central</p> <p>14. Linfoma cutáneo primario de células B grandes difuso de la pierna</p> <p>15. Úlcera mucocutáneo Virus Epstein Barr + (provisional)</p> <p>16. Linfoma B de células grandes intravascular (CBCL)</p>
<p>Tipo de Tratamiento: Tratamiento Local</p>	<p>El tratamiento se define como el conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad o deformidad</p>	<p>Nominal</p>	<p>1. Dermocorticoides</p> <p>2. PUVA terapia</p> <p>3. Quimioterapia local (mecloretamina o carmustina)</p> <p>4. Inhibidor de calcineurina</p>
<p>Tipo de Tratamiento: Tratamiento Sistémico</p>	<p>El tratamiento se define como el conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad o deformidad</p>	<p>Nominal</p>	<p>1. Interferón</p> <p>2. Citostáticos (metrotexate, clorambucilo, gemcitabina, doxorubicina)</p> <p>3. Bexaroteno</p>

			<ol style="list-style-type: none"> 4. Fotoquimioterapia extracorporal 5. Radioterapia 6. Anticuerpos monoclonales 7. Inhibidores de la histona desacetilasa 8. Esteroides 9. Gammaglobulina 10. Transplante de médula ósea
Tratamiento: Cirugía	El tratamiento se define como el conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad o deformidad	Nominal	1. Cirugía
Desenlace	Se refiere al efecto, consecuencia o conclusión de una acción, un proceso, un cálculo, cosa o manera en que termina algo.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1.- Remisión 2.- Control de la enfermedad 3.- Progresión de la enfermedad: aumento en estadiaje o que se vuelva un linfoma sistémico 4.- Muerte 5.- Se desconoce

Tamaño de la Muestra

Se hizo muestreo por conveniencia incluyendo expedientes electrónicos de pacientes con diagnóstico de linfomas cutáneos de 01 de Enero de 1999 a 01 de Enero de 2019.

Plan de Análisis Estadístico

En una primera fase se elaboró una base de datos en el programa Excel, la cual posteriormente se exportó al programa estadístico SPSS versión 25; a través del cual se realizó el análisis estadístico de la información. Los resultados del estudio se presentaron en Tablas y Gráficas.

7. Consideraciones Éticas

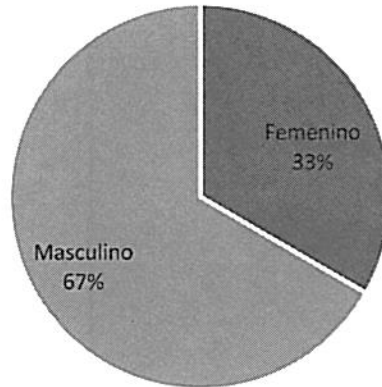
De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el Artículo 17, por tratarse de una investigación que obtendrá los datos a partir de revisión de expedientes, se clasificó como una investigación sin riesgo. La confidencialidad de los pacientes se salvaguardó con la asignación alfanumérica que permitirá guardar la identidad. No se requirió el consentimiento informado de los pacientes.

8. Resultados

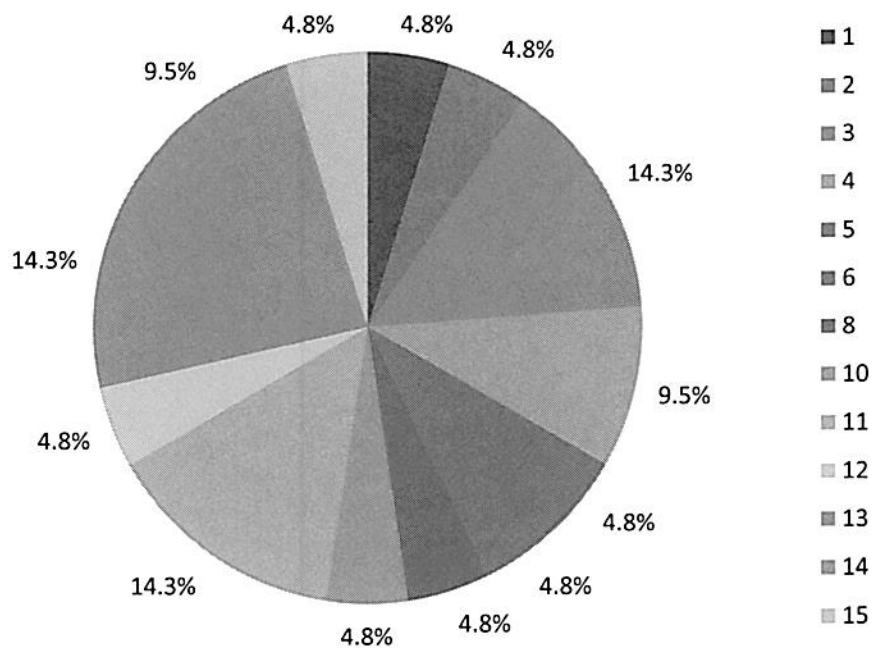
El estudio estuvo integrado por 21 pacientes mexicanos de edad pediátrica que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. El 33% (n=7) de los pacientes fueron de sexo femenino y 66% (n=14) sexo masculino (Gráfica 1). Se clasificaron por edad de acuerdo al inicio de síntomas (Gráfica 2), en donde se encontró que la

media de presentación es de 8 años y mediana de 10 años. También se reportó la edad al diagnóstico con una media de 10 años y mediana de 11 años (Gráfica 3).

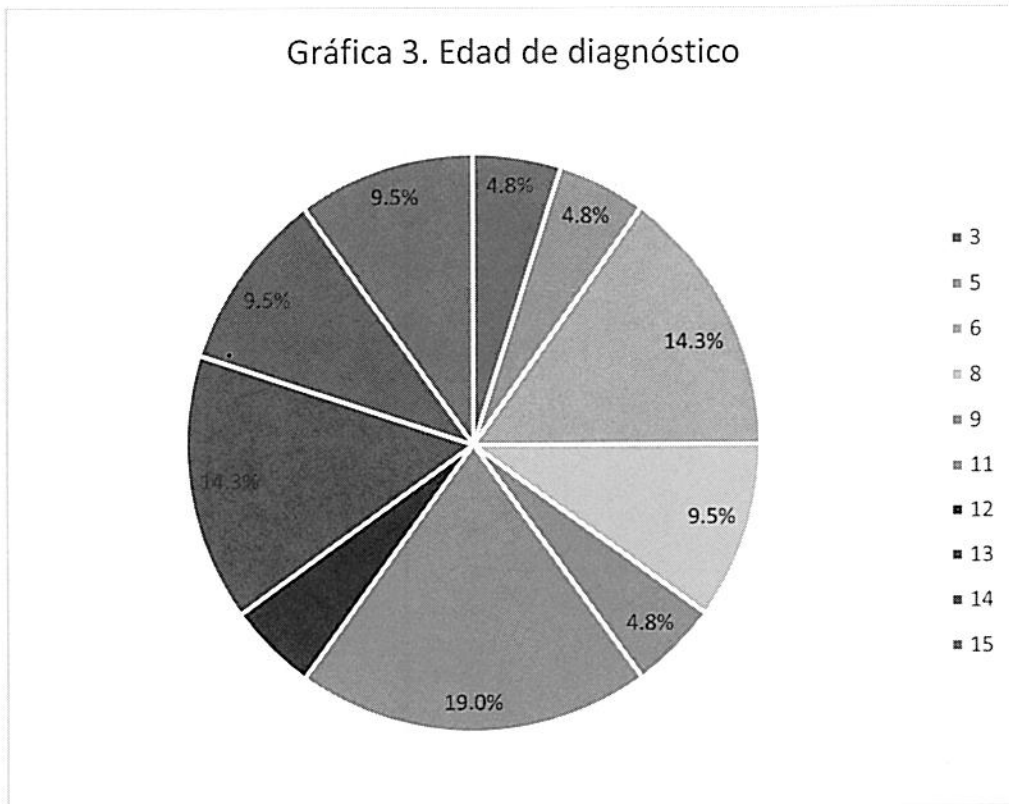
Gráfica 1. Población en estudio



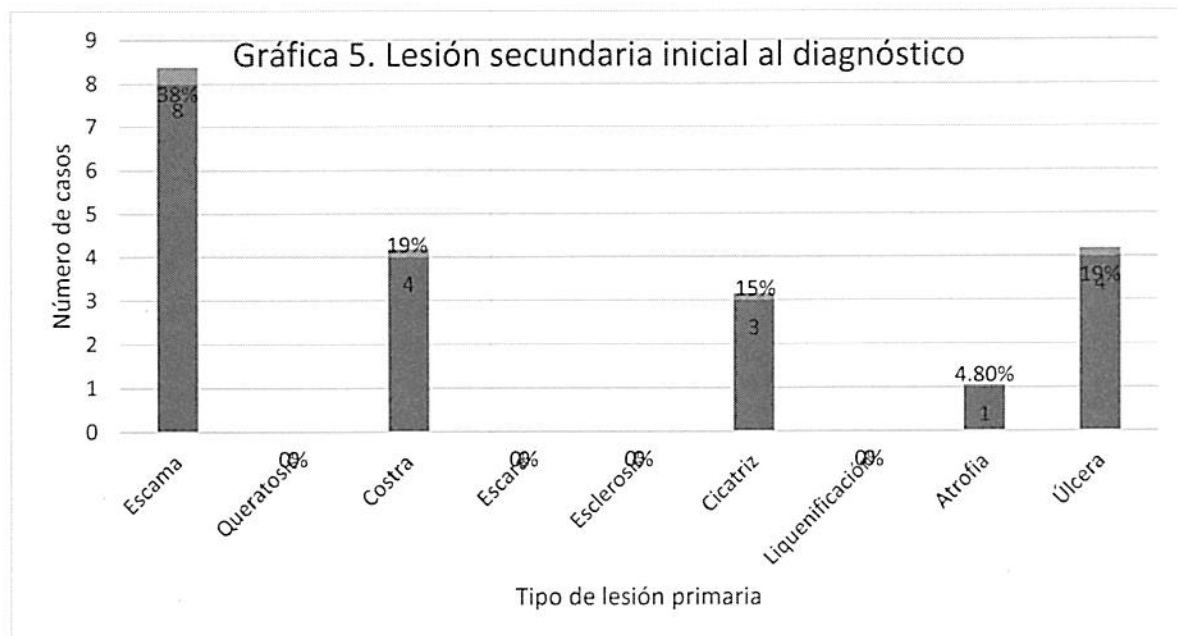
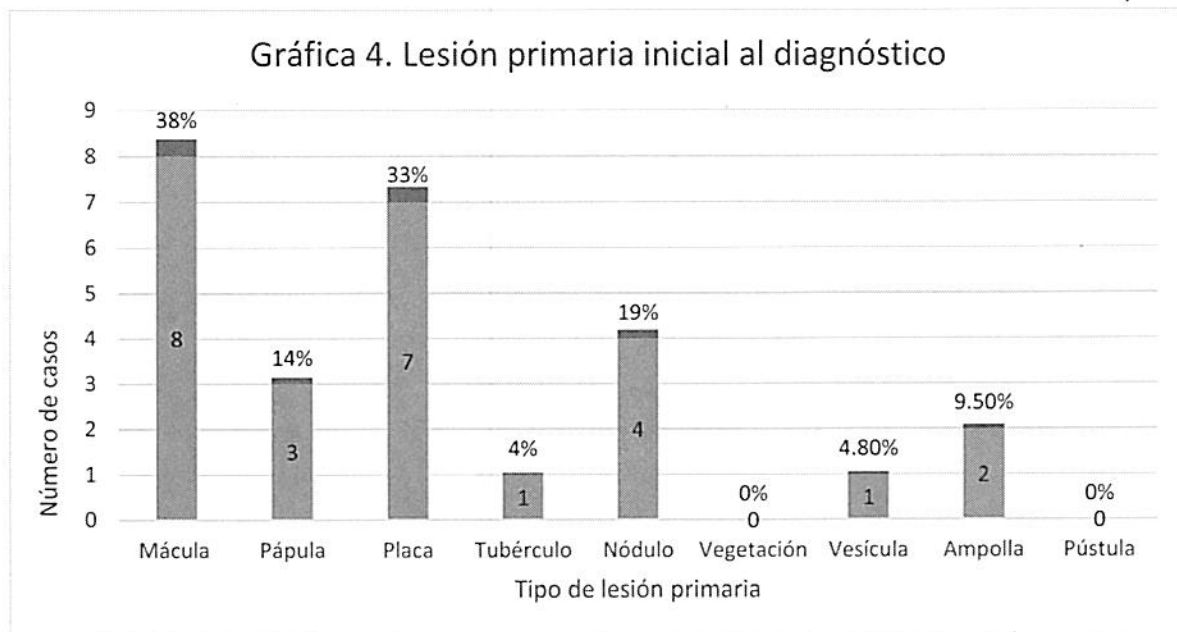
Gráfica 2. Edad de inicio de síntomas



Gráfica 3. Edad de diagnóstico

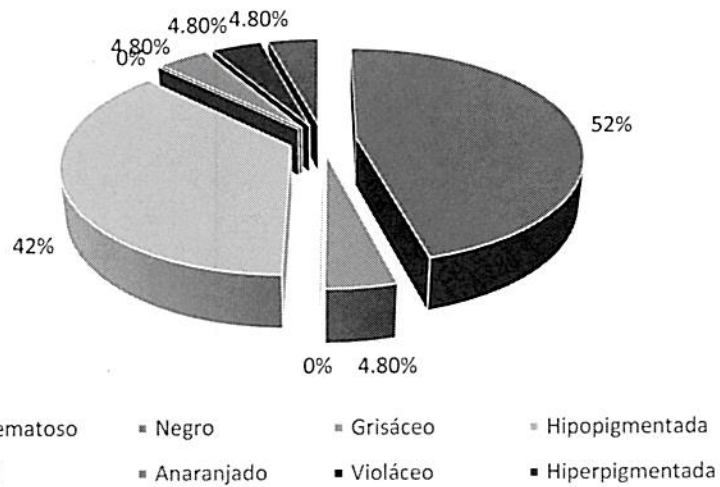


Se evaluaron las características de las manifestaciones cutáneas. Dentro de las lesiones primarias se encontró que el 38% (n=8) fueron máculas, el 33% (n=7) placas, el 19% (n=4) nódulo, 14% (n=3) pápulas, 9.5% (n=2) ampollas, 4.8% (n=1) tubérculos y 4.8% (n=1) vesículas (Gráfica 4) . En cuanto a la lesión secundaria la escama representó el 38% (n= 8), costra y úlcera el 19% (n=4), el 15% (n=3) cicatríz, y el 4.8% (n=1) atrofia. (Gráfica 5)



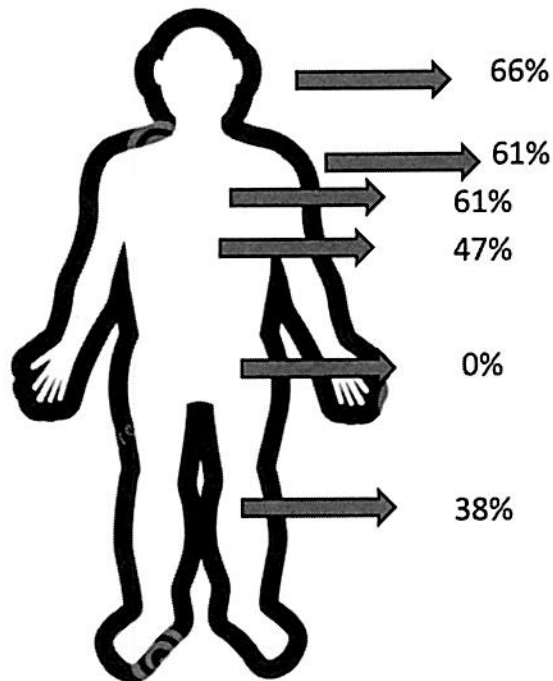
Dentro de la coloración de las lesiones se reportaron eritematosas en el 52% (n=11) de los casos, seguida de hipopigmentadas con el 42% (n=9); en el resto de las lesiones la coloración se describió negra, anaranjada, violácea, e hiperpigmentada con un 4.8% (n=1) cada una (Gráfica 6).

Gráfica 6. Coloración de la lesión al diagnóstico

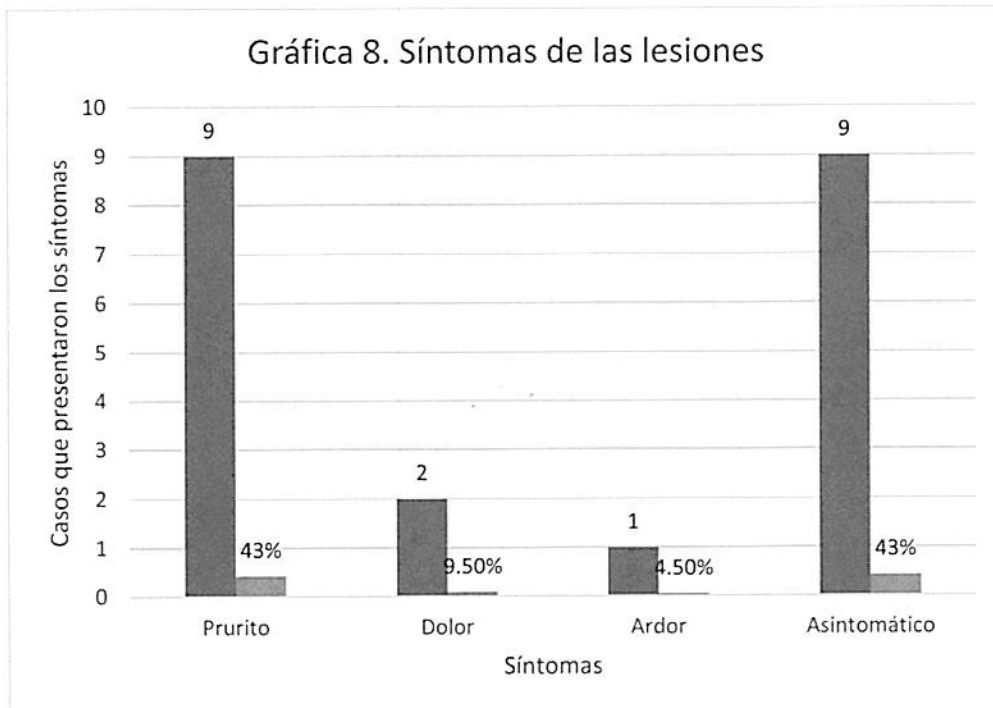


Los sitios corporales más afectados fueron cabeza y cuello en 66% (n=14), extremidades superiores y tronco en el 61% (n=13), el 47% (n=10) presentó lesiones en abdomen y el 38% (n=8) en extremidades inferiores (Gráfica 7). No se reportaron lesiones iniciales en genitales

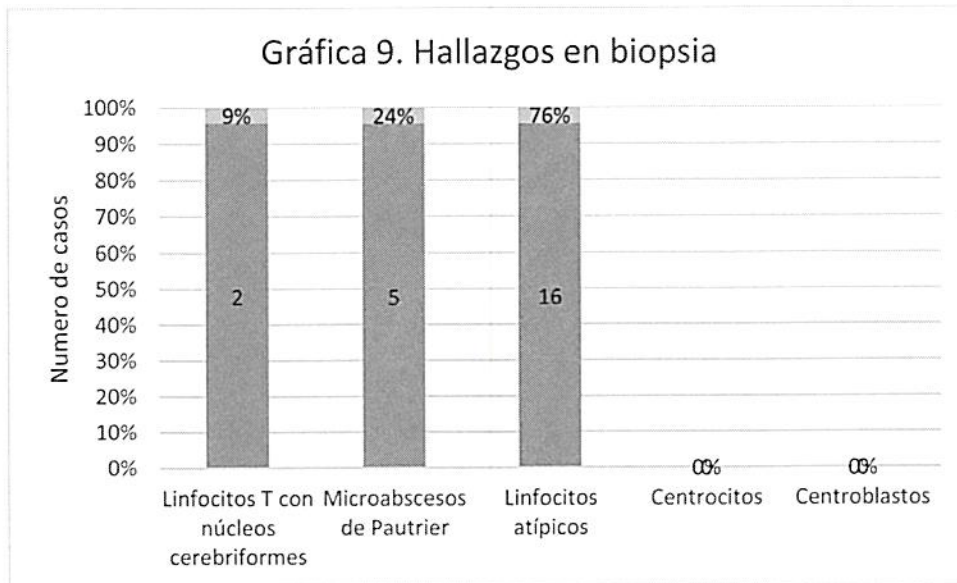
Gráfico 7. Sitios corporales afectados



Dentro de los síntomas reportados (Gráfica 8) el principal referido por los pacientes fue prurito con 43% (n=9), seguido de dolor con 9.5% (n=2), ardor con 4.5% (n=1), y 43% (n=9) se reportaron asintomáticos.

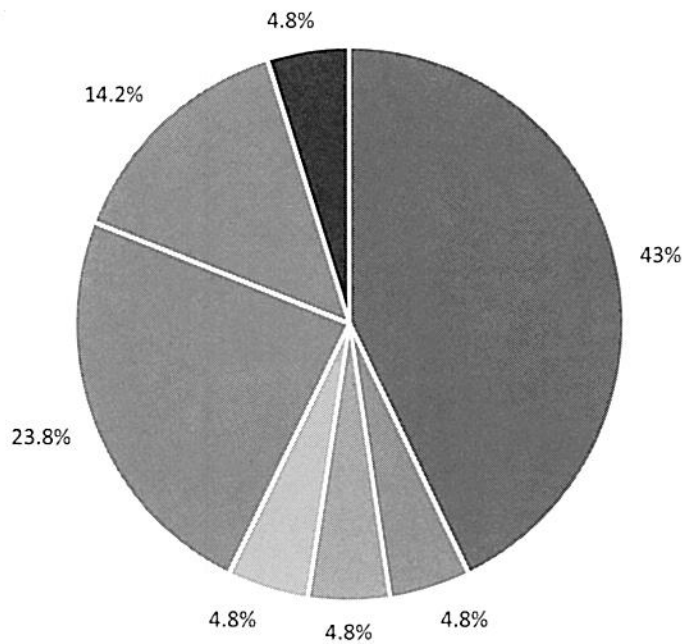


Se encontró que en el 57% (n=12) de los casos el diagnóstico se realizó en un periodo de 1 mes desde el ingreso del paciente al Instituto; en el 14% 2 meses (n=3), y más de un año en 14% (n=3), mientras que el tiempo más largo desde el primer contacto hasta el diagnóstico fue de 24 meses en un paciente (n=1). Dentro de los hallazgos histopatológicos (Gráfica 9) se reportó como el principal los linfocitos atípicos en un 76% (n=16), en segundo lugar los microabscesos de Pautrier 23% (n=5) y los linfocitos con núcleos cerebriformes se reportaron en 9% (n=2), los tipos de células llamadas centrocitos y centroblastos no se reportaron en ninguna biopsia.



Dentro de la clasificación de los linfomas cutáneos (Gráfica 10) se encontró la micosis fungoides en el 43% (n=9) de los casos, posteriormente el linfoma de células T NK extranodal tipo nasal en un 23% (n=5), la infección crónica activa por virus de Epstein Barr en 14 % (n=3). Así mismo, se diagnosticó en un 4.8% (n=1) cada uno de los siguientes: el linfoma cutáneo primario de células grande anaplásico, papulosis linfomatoidea, linfoma de células T símil a paniculitis subcutánea, linfoma cutáneo primario de células T CD8+ epidermotropo agresivo; y el resto de tipos de linfoma cutáneos por la clasificación de la OMS no se reportaron dentro de los casos del estudio.

Gráfico 10. Diagnóstico



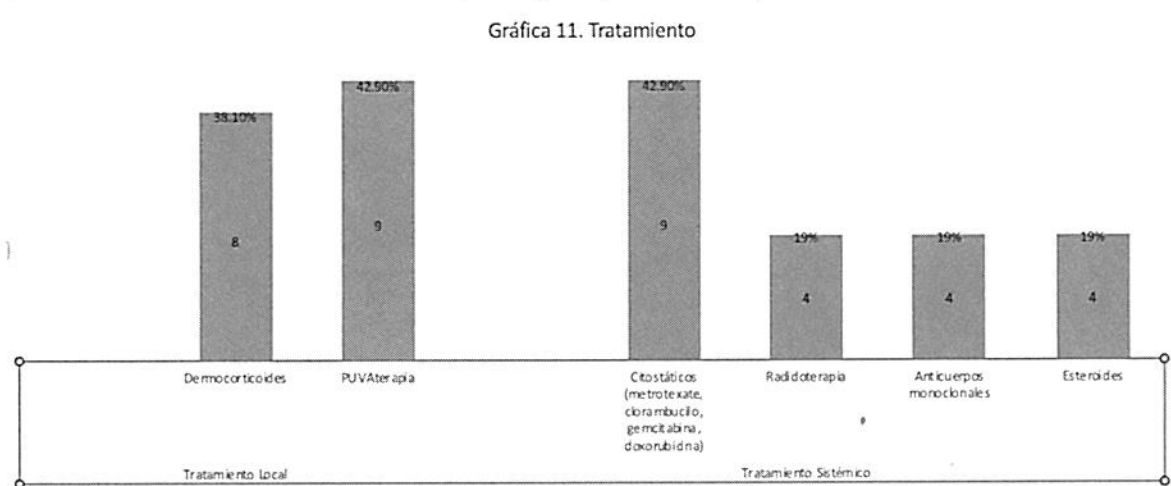
- Micosis fungoides
- Linfoma cutáneo primario de células grande anaplásico
- Papulosis linfomatoidea
- Linfoma de células T similar a paniculitis subcutánea
- Linfoma de células T NK extranodal, tipo nasal
- Infección crónica activa por virus de Epstein Barr
- Linfoma cutáneo primario de células T CD8+ epidermotropo, agresivo (provisional)

En cuanto al tratamiento, se clasificó como local, sistémico o quirúrgico. El tratamiento local con PUVAterapia fue indicado en el 42% (n=9) y los dermatocorticoides en el 38% (n=8) de los pacientes. El tratamiento de la micosis fungoides fue local, administrando PUVAterapia, los dermatocorticoides y el inhibidor de calcineurina en 2 pacientes de manera conjunta. En 6 pacientes con micosis fungoides se dio tratamiento con PUVAterapia y dermatocorticoides. En 2 pacientes con micosis fungoides se manejó solo con dermatocorticoides.

El tratamiento sistémico más utilizado fueron los citostáticos (metrotexate, clorambucilo, gemcitabina, doxorubicina) en 42% (n=9), y radioterapia, anticuerpos monoclonales, esteroides en 19% cada uno (n=4). En el caso de linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásico se reportó el uso de citostáticos. En el linfoma de células T NK extra nodal tipo nasal y linfoma de células T similar a

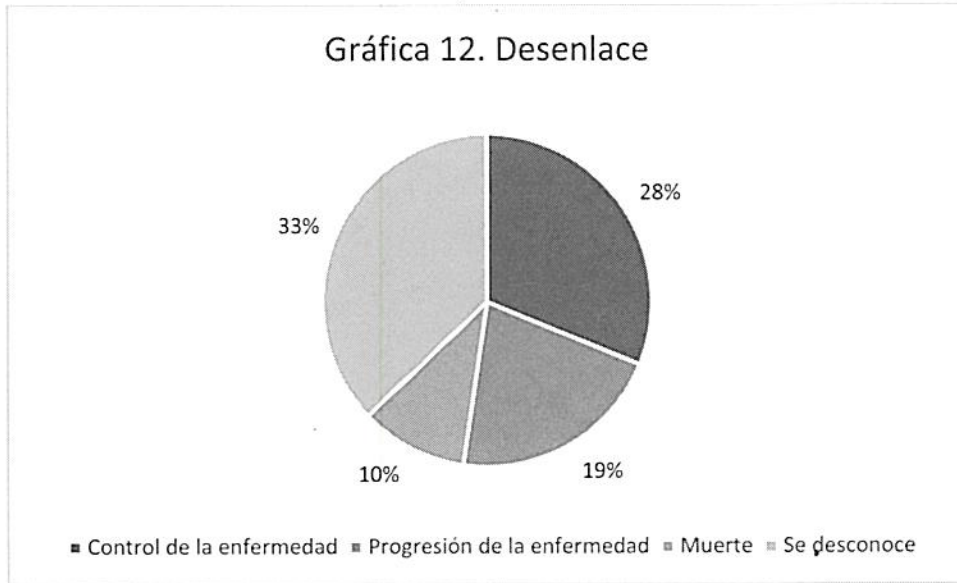
paniculitis subcutánea se administró una combinación de tratamientos sistémicos; la radioterapia, esteroides sistémicos, citostáticos y el trasplante de médula ósea se usaron en combinación para el manejo del linfoma de células T NK extra nodal tipo nasal y para linfoma de células T similar a paniculitis subcutánea se dio tratamiento con citostáticos, anticuerpos monoclonales y gammaglobulina.

El uso combinado de terapia local y sistémica se aplicó en la papulosis linfomatoidea, trastornos linfoproliferativos asociados a infección crónica activa por virus de Epstein Barr e infección crónica activa por virus de Epstein Barr. En ningún paciente se realizó tratamiento quirúrgico (Gráfica 11).



La última variable analizada fue el desenlace (Gráfica 12) que tuvieron los pacientes. Se encontró que el 28% (n=6) presentaron control de la enfermedad, 19% (n=4) progresión de la enfermedad, 9.5% muerte (n=2) y el 33% (n=7) perdió seguimiento.

Gráfica 12. Desenlace



Se analizaron los hallazgos histopatológicos de acuerdo a los diagnósticos reportados (Tabla 2) y se encontró que en los casos con diagnóstico de micosis fungoides el 9.5% (n= 2) presentaron linfocitos T con núcleos cerebriformes, 19% (n=4) microabscesos de Pautrier, y 28% (n=5) linfocitos atípicos. Se encontró también que el hallazgo histopatológico más común en las biopsias de linfoma cutáneo fueron los linfocitos atípicos reportándose en el 28% (n=6) de micosis fungoides, 19% (n=4) en linfoma de células T NK extranodal, tipo nasal, 9.5% (n=2) en infección crónica activa por virus de Epstein Barr, 4.7% (n=1) de linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásico, 4.7% (n=1) en papulosis linfomatoidea, 4.7% (n=1) en linfoma de células T símil a paniculitis subcutánea y 4.7% (n=1) linfoma cutáneo de primario de células T CD8+ epidemotropo agresivo. Los centrocitos y centroblastos no se reportaron en ninguna biopsia.

Tabla 2. Diagnóstico asociado a biopsia

	Linfocitos T con núcleos cerebriformes	Microabscesos de Pautrier	Linfocitos atípicos	Centrocitos	Centroblastos
Micosis fungoides	9.5% (n=2)	19% (n=4)	28% (n=6)	0	0
Linfoma cutáneo primario de células grande anaplásico	0	0	4.7% (n=1)	0	0
Papulosis linfomatoidea	0	0	4.7% (n=1)	0	0
Linfoma de células T similar a paniculitis subcutánea	0	0	4.7% (n=1)	0	0
Linfoma de células T NK extranodal, tipo nasal	0	0	19% (n=4)	0	0
Infección crónica activa por virus de Epstein Barr	0	0	9.5% (n=2)	0	0
Linfoma cutáneo primario de células T CD8+ epidermótrofo, agresivo (provisional)	0	4.7% (n=1)	4.7% (n=1)	0	0

Se compararon los casos dependiendo del diagnóstico y el desenlace que tuvieron (Gráfica 13, Tabla 3), el 23% (n=5) de pacientes con micosis fungoides presentaron control de la enfermedad. En los casos con diagnóstico de linfoma de células T NK extranodal tipo nasal se reportó más variabilidad en el desenlace; el 9.5% (n=2) tuvo progresión de la enfermedad, 9.5% (n=2) muerte y un caso con control de la enfermedad. En los casos de trastornos linfoproliferativos asociados a infección

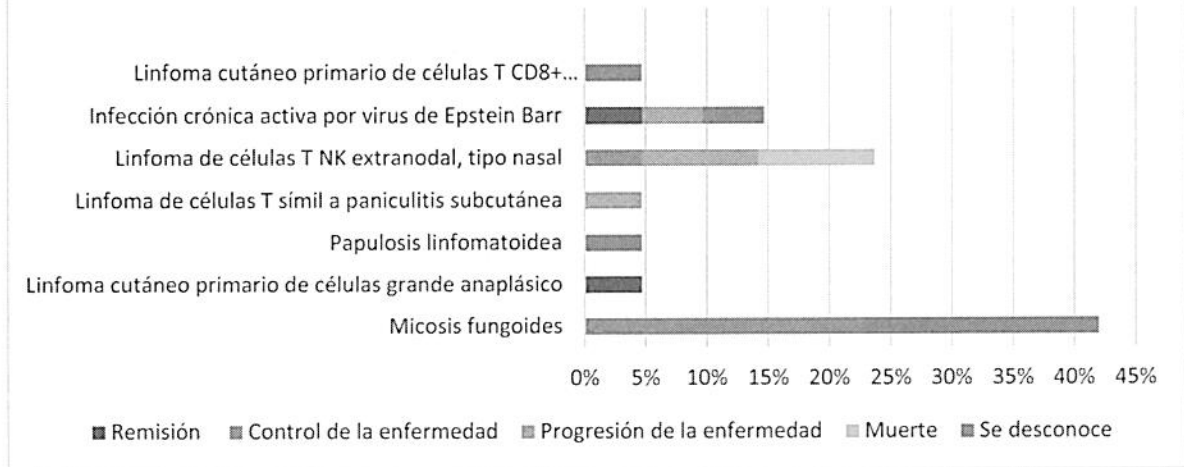
crónica activa por virus de Epstein Barr se reportó 4.7% (n=1) con progresión de la enfermedad, un caso (4.7%) en remisión y el tercer caso perdió seguimiento.

El único caso de linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásico se reportó en remisión. En el caso de linfoma de células T símil a paniculitis subcutánea como desenlace se reportó progresión de la enfermedad.

Tabla 3. Diagnóstico asociado a desenlace

	Remisión	Control de la enfermedad	Progresión de la enfermedad	Muerte	Se desconoce	Total
Micosis fungoides	0	23% (n=5)	0	0	19% (n=4)	42% (n=9)
Linfoma cutáneo primario de células grande anaplásico	4.7% (n=1)	0	0	0	0	4.7% (n=1)
Papulosis linfomatoidea	0	0	0	0	4.7% (n=1)	4.7% (n=1)
Linfoma de células T símil a paniculitis subcutánea	0	0	4.7% (n=1)	0	0	4.7% (n=1)
Linfoma de células T NK extranodal, tipo nasal	0	4.7% (n=1)	9.5% (n=2)	9.5% (n=2)	0	23% (n=5)
Infección crónica activa por virus de Epstein Barr	4.7% (n=1)	0	4.7% (n=1)	0	4.7% (n=1)	14.1% (n=3)
Linfoma cutáneo primario de células T CD8+ epidermotropo, agresivo (provisional)	0	0	0	0	4.7% (n=1)	4.7% (n=1)
Total	2	6	4	2	7	21

Gráfico 13. Diagnóstico asociado a desenlace



9. Discusión

Los linfomas cutáneos primarios constituyen un grupo de linfomas no Hodgkin que afectan la piel en el momento del diagnóstico o dentro de los primeros seis meses posteriores al mismo y no muestran signos o síntomas de enfermedad extracutánea.⁴ Su incidencia ha sido estimada de 0.5-1 por 100 000 personas por año.⁸ En este estudio se incluyeron 21 pacientes mexicanos en edad pediátrica con diagnóstico clínico e histopatológico de linfoma cutáneo atendidos en los últimos 20 años en el Instituto Nacional de Pediatría; describimos las principales características clínicas y demográficas de los pacientes.

La edad media de presentación fue de 8 años, con mayor prevalencia en pacientes de sexo masculino, lo cual concuerda con lo reportado por Francesco Ceppi et al⁸.

En este estudio, en el 43% de los casos se diagnosticó micosis fungoides hipopigmentada, lo cual concuerda con los hallazgos del estudio realizado por Renata Dugo³ que reporta la micosis fungoides hipopigmentada como el tipo de

linfoma cutáneo más común en la edad pediátrica, representando el 10-65% de linfomas cutáneos primarios.

La forma de presentación de la micosis fungoides según “La guía de linfomas 2017” por la Asociación Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia son placas hipocrómicas/acrómicas con fina descamación superficial.⁵ Esto concuerda con las características de las lesiones cutáneas reportadas en nuestro estudio, ya que la mácula se reportó en un 75% (n=6) y la placa en 33% (n=3) de los casos con diagnóstico de micosis fungoides. La escama se presenta en un 75% (n=6), siendo la lesión secundaria más común de los casos de micosis fungoides en nuestro estudio.

En cuanto a la localización de la micosis fungoides, el autor Dugo R. et al la describe como lesiones que tienden a aparecer en áreas fotoexpuestas.³ Sin embargo en nuestro estudio los principales sitios afectados fueron extremidades inferiores y tronco en el 100% de casos (n=8), el 87% (n=7) de los casos extremidades superiores, 62% (n=5) de los casos presentaron lesiones en abdomen y únicamente 37% (n=3) presentaron lesiones en cabeza y cuello.

En nuestros pacientes el principal hallazgo histopatológico de la micosis fungoides fueron los linfocitos atípicos en un 75% (n=6), lo que concuerda con el artículo de Francesco Ceppi⁸ donde se describe que el principal hallazgo en las biopsias de micosis fungoides y papulosis linfomatoidea son los linfocitos atípicos.

En cuanto al tratamiento de micosis fungoides nosotros encontramos que la terapia más utilizada fue la terapia tópica, la PUVAterapia se aplicó en el 100% (n=8) de los casos, en el 75% (n=6) en combinación con dermatocorticoides y en el 25% (n=2) una combinación de dermatocorticoides, PUVAterapia e inhibidor de calcineurina. M. Laws et al¹¹ estudiaron la respuesta de 28 pacientes con micosis fungoides a fototerapia y concluyeron que es una opción efectiva para el tratamiento en la niñez.

En un estudio prospectivo donde se siguió a pacientes durante 6 años con diagnóstico de micosis fungoides de inicio juvenil, (lo cual se definió como los pacientes con diagnóstico antes de los 16 años) realizado por E. Mary Wain et al,⁹ se reportó el desenlace de 34 pacientes dentro de los cuales el 85% no presentaron progresión de la enfermedad; dos pacientes fallecieron, uno con diagnóstico de linfoma T cutáneo de células T y el otro por una segunda malignidad. Un paciente desarrolló tumores 8 años posterior a su diagnóstico. Esto contrasta con nuestro estudio donde se encontró que el 55% de los casos de micosis fungoides presentaron control de la enfermedad y no se reportó ningún caso de muerte, cabe mencionar que el 45% de los casos con diagnóstico de micosis fungoides perdieron seguimiento por lo que se desconoce su desenlace.

En nuestro estudio el segundo tipo de linfoma cutáneo más común fue el linfoma de células T NK extranodal tipo nasal reportándose en un 23% de los casos. En el estudio por Fink-Puches se estudió una serie de 69 casos de pacientes menores de 20 años con diagnóstico de linfoma cutáneo donde se encontró un paciente con diagnóstico de linfoma de células T NK extranodal tipo nasal. Fink-Puches menciona en su estudio que este tipo de linfoma es muy raro en niños, en especial en países del mundo occidental, lo cual no concuerda con nuestro estudio.¹⁶ El autor Juárez-Villegas reportó 5 casos de linfoma cutáneo en el periodo de 2010 a 2018 en el Hospital Infantil de México siendo el inmunofenotipo más común el linfoma cutáneo no Hodgkin de células T NK extranodal tipo nasal (2 casos), lo cual concuerda con nuestro estudio.¹⁸ Este tipo de linfoma es un linfoma extranodal con fenotipo celular natural killer y positividad para virus Eipstein-Barr. El autor Jeffrey I. Cohen concluye que aunque las infecciones por el virus de Epstein Barr tienen una distribución mundial, en los grupos de nivel socioeconómico bajo y en zonas geográficas con nivel de higiene deficiente el virus de Epstein Barr tiende a infectar a los niños a edades tempranas, mientras que en lugares de nivel socioeconómico alto con mayor higiene la infección se retrasa hasta la edad adulta, por esta razón se puede sospechar de la diferencia en los hallazgos de nuestro estudio y los del autor Fink-Puches.¹²

En los pacientes con linfoma de células T NK extranodal tipo nasal se empleó la combinación de tratamientos sistémicos. En nuestro estudio se reportó la administración de citostáticos en 80% de los casos (n=4), radioterapia en el 80% (n=4), esteroides sistémicos en 80% (n=4), anticuerpos monoclonales en 20% (n=1) y trasplante de médula ósea en 60% de los casos (n=3). En un caso reportado por José Ballinas-Aquino se administró tres líneas de quimioterapia sin adecuada respuesta. El autor menciona que no existe un estándar de oro para el tratamiento de este tipo de linfomas, sin embargo, en el Instituto Nacional de Cancerología en México se da radioterapia y a menudo se combina con quimioterapia por el alto riesgo de recaídas, lo que coincide con el esquema administrado en los casos de nuestro estudio¹⁵.

Los casos reportados en nuestro estudio con diagnóstico de linfoma cutáneo de células T NK extranodal, tipo nasal tuvieron diferentes desenlaces; dos casos presentaron progresión de la enfermedad, dos casos muerte y un caso control de la enfermedad. Lo anterior coincide con el comportamiento agresivo reportado en el consenso de linfomas cutáneos primarios de la Sociedad Argentina de Dermatología, con una supervivencia media de alrededor de 27 meses, cuando el compromiso es solo cutáneo y de 5 meses cuando es extracutáneo.¹⁷

Willemze Rein et al reporta que la infección crónica activa por el virus de Epstein Barr se presenta principalmente en niños y adolescentes de México y población indígena de Centro y Sudamérica y representa <10% de los linfomas cutáneos, encontrando un resultado similar en nuestro estudio representando el 14.2% (n=3) de los casos.⁶ En los tres casos fueron pacientes masculinos, dos con edad de presentación a los 3 años y uno a los 10 años. En los tres casos se presentó con variedad de lesiones que incluían placas de pápulas, costras, cicatrices y úlceras que afectaban todo el cuerpo a excepción de los genitales. Dos pacientes reportaron prurito y uno dolor. Se administró una combinación de tratamiento local (dermocorticoides e inhibidor de la calcineurina) y tratamiento sistémico con

citostáticos, anticuerpos monoclonales, talidomina, esteroides sistémicos, gammaglobulina y trasplante de médula ósea. En el caso donde se realizó trasplante de médula ósea fue el único caso con remisión de la enfermedad. En los otros dos casos el desenlace fue progresión de la enfermedad y pérdida del seguimiento.

El autor Martin Sangüenza define a la infección crónica activa por virus de Epstein Barr como una enfermedad que persiste al menos por 6 meses y resulta de una respuesta inmune anormal al EBV en pacientes sin inmunodeficiencia o enfermedades autoinmunes asociadas.¹⁹ En poblaciones occidentales, la enfermedad prosigue un curso inocuo con una rara progresión a un desorden linfoproliferativo de tipo T. Las lesiones se caracterizan por la presencia de edema, úlceras, ampollas, costras y cicatrices que concuerda con las lesiones encontradas en nuestros pacientes.¹⁸

La papulosis linfomatoidea se diagnosticó en un 4.8% (n=1) de los casos de este estudio, al contrario de lo reportado en otras poblaciones donde representó el segundo tipo de linfoma más común (34.5%)³. El tratamiento para papulomatosis linfomatoidea en nuestro estudio fue una combinación de terapia local y sistémica. Se aplicó PUVAterapia e inhibidor de la calcineurina local asociado a citostáticos, talidomida y esteroide como tratamiento sistémico. El autor M. Fernández-Guarino describe que la mayoría de las papulosis linfomatoideas son autorresolutivas y no precisan tratamiento.¹³ El autor A. Martorell-Calatayud reportó una serie de 8 casos de pacientes menores de 18 años diagnosticados con papulosis linfomatoidea en donde se usó como tratamiento los esteroides tópicos y sistémicos, antibióticos orales (macrólidos) y PUVAterapia, sin embargo coincide en su estudio que no es necesario administrar tratamiento ya que la enfermedad activa no se asocia con un peor pronóstico¹⁴.

El pronóstico de la papulosis linfomatoidea en la infancia es favorable, aunque puede haber casos de transformación maligna. Nijsten et al.¹⁰ fueron los primeros

en describir 35 pacientes con este diagnóstico, de los cuales 9% desarrollaron linfoma no Hodgkin subsecuente y el lapso de tiempo entre un tipo de tumor y el otro fue más de 15 años. En nuestro estudio el único caso con este diagnóstico perdió seguimiento, por lo que no se puede comparar nuestros hallazgos.

En nuestro estudio el único paciente con linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásico fue un paciente masculino con edad de inicio y diagnóstico 14 años y se presentó como una úlcera en pene que le causaba prurito y dolor, se le administró como tratamiento sistémico citostáticos (metrotexate) logrando la remisión. Fink- Puches et al. reportaron una serie de 69 casos de pacientes menores de 20 años de los cuales 62 fueron diagnosticados con linfoma primario cutáneo. En su estudio 13 casos tuvieron linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásico, de los cuales solo un caso presentó evolución a enfermedad sistémica. Se considera un tipo de linfoma cutáneo con pronóstico excelente, sin embargo la experiencia en la edad pediátrica es limitada y se recomienda seguimiento a largo plazo.¹⁶

En nuestro estudio se encontró un caso de un paciente masculino con inicio de los síntomas a los 13 años y diagnóstico a los 14 años de un linfoma de células T similar a paniculitis subcutánea. Se presentó como una placa violácea con escama en cara asintomática. La biopsia reportó linfocitos atípicos. Se administró tratamiento sistémico con anticuerpos monoclonales y gammaglobulina con control de la enfermedad. El autor Francisco Ceppi describe la forma de presentación de este tipo de linfomas en niñas con nodulos subcutáneos eritematosos y violáceos que involucran las extremidades y el tronco, aunque muchos adolescentes presentan la enfermedad en cara y cuello. No hay un tratamiento establecido para este tipo de linfomas y el autor reporta que se ha descrito una regresión espontánea en la enfermedad aislada en niños. Sin embargo el tratamiento más usado es el tratamiento sistémico con citostáticos.⁸

En el caso del linfoma cutáneo primario de células T CD8+ epidermotropo, agresivo (provisional) fue un paciente masculino que inicio a los 2 años de edad con lesiones maculares con atrofia que afectaban cabeza y cuello, extremidades superiores, tronco, y abdomen que le ocasionaban prurito. Este paciente perdió seguimiento desde el diagnóstico.

Las limitaciones que se encontraron al realizar este estudio fueron una población pequeña por la baja frecuencia del diagnóstico y la gran variedad de linfomas cutáneos, por lo que era difícil comparar uno con otros por las diferentes características que cada uno presenta. El estudio retrospectivo limita los resultados por la búsqueda de expedientes y la falta de información reportada, y el 30% de los casos se perdieron al seguimiento.

Sin embargo, este estudio es el primero en México que estudia los linfomas cutáneos en niños mexicanos, encontramos una amplia variedad de casos de esta condición poco común obtenidos de un centro de referencia del país.

10. Conclusión

En este estudio de linfomas cutáneos, los pacientes del sexo masculino fueron más frecuentemente afectados, la edad media de presentación fue a los 8 años y la edad media de diagnóstico a los 10 años.

El tipo de linfoma cutáneo primario más común fue la micosis fungoides la cual se presenta como máculas y placas con escama; seguido del linfoma de células T NK extranodal que se manifiesta como nódulos que se pueden ulcerar.

Las áreas principalmente afectadas en general fueron las fotoexpuestas como cabeza y cuello, extremidades superiores y tronco, sin embargo en los casos de micosis fungoides los principales sitios afectados fueron extremidades inferiores y

tronco. En la biopsia los linfocitos atípicos fueron el principal hallazgo histopatológico en todos los linfomas cutáneos.

A todos los pacientes con micosis fungoides se dio tratamiento con fototerapia, de aquellos que se conoce su desenlace (50%) todos presentaron control de la enfermedad.

Los pacientes con linfomas cutáneos de células T NK extranodal tipo nasal, que fueron el segundo tipo más común en nuestro estudio, presentaron un peor desenlace con progresión de la enfermedad y muerte, aunque tuvimos una pérdida de seguimiento en el 30%.

Es importante difundir y dar educación médica continua sobre las manifestaciones clínicas de los linfomas cutáneos en pacientes pediátricos para facilitar su diagnóstico y referencia oportuno.

11. Bibliografía

1. Beloso, R. I. (2010). Perspectiva histórica de los linfomas cutáneos a través de actas Dermo-Sifiliográficas. *ACTAS Dermo- Siliográficas*, 411-414.
2. Navarrete, L. J. (2005). Linfomas cutáneos: fisiopatología y clasificación (primera parte). *Dermatología Rev Mex*, 109-122.
3. Dugo, R. (2017). Linfomas T cutáneos en pacientes pediátricos. *Hematología*, 324-334.
4. Gonzalez Gonzalez, K., Alcalá Pérez, D., Medina Bojorquez, A., & Torres Gonzalez, S. (2008). Epidemiología de linfoma cutáneo en el Servicio de Dermatooncología del Centro Dermatológico "Pascua": experiencia de 20 años. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, 221-226.
5. Asociación Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. (2017). *Guía de Linfomas*. Madrid: Doing Soluciones Gráficas S.A. .
6. Willemze, R., Cerroni, L., & Kempf, W. (2019). The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*, 1703-1714
7. García Romero, M. T., & Peña Romero, A. G. (2018). Tumores Malignos de la Piel en la Infancia. En S. M. Dermatología, *Dermatología Oncológica: Programa de Actualización Continua en Dermatología* (págs. 15-19). Cdmx: Intersistemas, S.A. de C.V.
8. Ceppi, F. (2016). Primary Cutaneous Lymphomas in Children and Adolescents. *Pediatr Blood Cancer*, 1886-1894.
9. Wain, E. M., Orchard, G. E., Whittaker, S. J., & Spittle, M. S. (2003). Outcome in 34 patients with juvenile-onset mycosis fungoides. . *Cancer*, 2282–2290.
10. Nijsten, T. e. (2004). Lymphomatoid Papulosis in Children. *Archives of Dermatology*, 140-143.
11. Laws, P. M., Shear, N. H., & Pope, E. (2014). Childhood Mycosis Fungoides: Experience of 28 Patients and Response to Phototherapy. *Pediatric Dermatology*, 459-464.
12. Cohen, J. I. (2018). Infecciones causadas por el virus de Epstein Barr, incluida mononucleosis infecciosa. En J. L. Jameson, *Harrison. Principios de Medicina Interna*. Ciudad de México: McGraw-Hill Education.

13. Fernandez-Guarino, M., & Carrillo-Gijon, R. (2011). Papulosis linfomatoide: hallazgos clínico-patológicos en 18 pacientes. *Actas Dermo-siliográficas*, 388-393.
14. Martorell-Calatayud, A. e. (2010). Lymphomatoid Papulosis in Children: Report of 9 Cases and Review of the Literature. *Actas Dermo-siliográficas*, 693-701.
15. Ballinas-Aquino, J. e. (2016). Linfoma nk-t extraganglionar tipo nasal: a propósito de un caso en un adolescente. *Dermatología Clínico Medico Quirurgica*, 129-134.
16. Fink-Puches, R. et al. (2004). The spectrum of cutaneous lymphomas in patients less than 20 years of age. *Pediatric Dermatology*, 525-533.
17. Sociedad Argentina de Dermatología. (2019). *CONSENSO: Linfoma Cutáneos Primarios, Actualización 2019*. Buenos Aires : Sello Editorial Lugones.
18. Juárez-Villegas, L. E. (2019). Linfomas cutáneos: serie de casos en México . *Boletín Médico Hospital Infantil de México*, 90-93.
19. Sangüeza, M. (2011). Virus de Epstein-Barr y piel. *Dermatología Argentina*, 184-192.

12. Anexos

Tabla 4. Clasificación de los linfomas cutáneos realizada en 2018 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC)

Linfomas cutáneos de células T y NK
<ul style="list-style-type: none">-Micosis fungoides-Variantes de micosis fungoides<ul style="list-style-type: none">· Micosis fungoides foliculotrópica· Reticulosis pagetoide· Piel granulomatosa laxa-Síndrome de Sézary-Leucemia/linfoma de células T del adulto-Desórdenes linfoproliferativos cutáneos primarios CD30+<ul style="list-style-type: none">· Linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásico· Papulosis linfomatoidea-Linfoma de células T similar a paniculitis subcutánea-Linfoma de células T NK extra nodal, tipo nasal-Trastornos linfoproliferativos asociados a infección crónica activa por virus de Epstein Barr*<ul style="list-style-type: none">· Tipo hidroa vacciniforme· Hipersensibilidad a picaduras de insectos-Linfomas cutáneos primarios de células T periféricos, subtipos raros<ul style="list-style-type: none">· Linfoma cutáneo primario de células T CD8+ epidermotropo, agresivo (provisional)· Linfoma cutáneo de células T gamma/delta· Linfoma cutáneo primario de células T pleomórficas de pequeño/mediano tamaño CD4+ (provisional)· Linfoma primario cutáneo acral de células T CD8 (provisional)-Linfoma cutáneo primario de célula T, no específico.
<ul style="list-style-type: none">-Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal-Linfoma cutáneo primario de células B del folículo central-Linfoma cutáneo primario de células B grandes difuso de la pierna-Úlcera mucocutáneo Virus Epstein Barr + (provisional)-Linfoma B de células grandes intravascular (CBCL)

*Ambos con riesgo de progresión a linfoma de células T- NK con EBV+

Tabla 5. Estadio y tratamiento establecido para la micosis fungoides y síndrome de Sézary.

Estadio		3.Tratamiento de la MF/SS ¹
IA ²		<ul style="list-style-type: none"> • Tratamientos dirigidos a la piel en monoterapia/en combinación <ul style="list-style-type: none"> • En 1ª recaída localizada (T1) → retratar con 1ª línea • Enfermedad refractaria/progresión <ul style="list-style-type: none"> • Tratamientos sistémicos ± tratamiento dirigido a la piel • Total skin electron beam therapy (TSEBT) • Ensayo clínico en casos seleccionados
IB, IIA ^{2,3}		<ul style="list-style-type: none"> • Tratamientos dirigidos a la piel ± tratamiento local adyuvante <ul style="list-style-type: none"> • En 1ª recaída <ul style="list-style-type: none"> • T1: ver estadio IA • T2: tratamiento sistémico • Enfermedad refractaria/progresión <ul style="list-style-type: none"> • Ensayo clínico en casos seleccionados • Tratamientos sistémicos: en monoterapia/combinaciones (± tratamiento dirigido a la piel) • En los refractarios a varias líneas de tratamiento <ul style="list-style-type: none"> • Ensayo clínico • TSEBT • Agentes quimioterápicos empleados en estadio ≥IIB
IIB	<ul style="list-style-type: none"> • Fase tumoral localizada • Fase inicial parches/placas • Variante foliculotropa 	<ul style="list-style-type: none"> • RT local en tumores localizados + tratamientos sistémicos tras respuesta • Tratamiento sistémico ± tratamiento dirigido a la piel • En 1ª recaída <ul style="list-style-type: none"> • T1-2: ver estadio IA o estadio IB-IIA • T3: retratar con 1ª línea en función de la respuesta • Enfermedad refractaria/progresión <ul style="list-style-type: none"> • Agentes quimioterápicos empleados en estadio ≥IIB • TSEBT • Tratamientos sistémicos⁴: en monoterapia/combinaciones (± tratamiento dirigido a la piel)
	<ul style="list-style-type: none"> • Fase tumoral generalizada • Variante foliculotropa generalizada • MF en transformación en células grandes 	<ul style="list-style-type: none"> • TSEBT • Tratamientos sistémicos⁴: en monoterapia/combinaciones (± tratamiento dirigido a la piel) • En 1ª recaída <ul style="list-style-type: none"> • T1-2: ver estadio IA o estadio IB-IIA • T3: retratar con 1ª línea en función de la respuesta • Enfermedad refractaria/progresión <ul style="list-style-type: none"> • Combinaciones de agentes quimioterápicos • TAPH • Ensayo clínico en casos seleccionados

III	<ul style="list-style-type: none"> • B0: tratamientos dirigidos a la piel • B1: tratamientos sistémicos ± tratamiento dirigido a la piel • En 1ª recaída/enfermedad persistente ⇨ retratar con 1ª línea según respuesta • Enfermedad refractaria/progresión <ul style="list-style-type: none"> • Combinaciones de agentes quimioterápicos • Ensayo clínico • Nueva recaída posterior <ul style="list-style-type: none"> • Retratar en función de la respuesta • Nuevas combinaciones • Enfermedad persistente tras varias líneas de tratamiento/progresión: <ul style="list-style-type: none"> • Ensayo clínico • Combinaciones con agentes sistémicos (agentes quimioterápicos, anticuerpos monoclonales, tratamientos epigenéticos, inmunomoduladores, etc) • TAPH en casos seleccionados
-----	---

Tabla 6. Criterios de respuesta en piel (OLSEN 2011)

Respuesta en piel

Respuesta	Definición
RC	Desaparición total de las lesiones ¹
RP	Descenso ≥50% de las lesiones sin aparición de nuevas (T3) en pacientes con T1, T2 ó T4 con sólo afectación cutánea
EE	Incremento <25% /descenso <50% de las lesiones sin aparición de nuevas (T3) en pacientes con T1, T2 ó T4 con sólo afectación cutánea
Progr	Incremento >25% o aparición de nuevas lesiones (T3) en pacientes con T1, T2 ó T4 con sólo afectación cutánea o pérdida de respuesta en RC/RP: si incremento del score es > score nadir + 50% score basal
Rec	Aparición de alguna nueva lesión tras RC

Tabla 7. Criterios de respuesta visceral (OLSEN 11)

Respuesta visceral	
Respuesta	Definición
RC	No aumento del tamaño del órgano afecto por exploración física/prueba de imagen; desaparición de nódulos en bazo e hígado; cualquier masa presente tras tratamiento debe ser negativa para linfoma mediante biopsia
RP	Descenso $\geq 50\%$ de los nódulos de bazo e hígado o del SPD de cualquier órgano afecto; no incremento del tamaño de bazo o hígado y no nueva afectación orgánica
EE	Sin criterios de RC ni RP ni Prog
Prog	Incremento $\geq 50\%$ del SPD de cualquier órgano afecto o nueva afectación orgánica o pérdida de respuesta en RP: si incremento $> 50\%$ en el SPD nadir en cualquiera de los órganos afectados
Rec	Afectación de un nuevo órgano en RC

Tabla 8. Criterios de respuesta en ganglio linfático (OLSEN 11)

Respuesta en ganglio linfático	
Respuesta	Definición
RC	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución $\leq 1,5$ cm del diámetro mayor de todos los ganglios linfáticos o biopsia negativa para linfoma • En N3 con $\leq 1,5$ cm de diámetro mayor y > 1 cm de diámetro menor \rightarrow diámetro menor ≤ 1 cm o biopsia negativa para linfoma
RP	Descenso $\geq 50\%$ en la suma del producto de los diámetros (SPD) y no aparición de algún nuevo nódulo de: <ul style="list-style-type: none"> $> 1,5$ cm en eje mayor ó > 1 cm en eje menor (si eje mayor 1-1,5 cm)
EE	Sin criterios de RC ni RP ni Prog
Prog	Incremento $\geq 50\%$ en la suma del producto de los diámetros (SPD) o aparición de algún nuevo nódulo (N3 confirmado histológicamente) de: <ul style="list-style-type: none"> $> 1,5$ cm en eje mayor ó > 1 cm en eje menor (si eje mayor 1-1,5 cm) o pérdida de respuesta en RP: si incremento $> 50\%$ en el SPD en cualquiera de los nódulos previos
Rec	Aparición de algún nuevo nódulo de $> 1,5$ cm de diámetro mayor tras RC (N3 confirmado histológicamente)

Tabla 9. Criterios de respuesta en sangre periférica (OLSEN 11)

Respuesta en sangre periférica

Respuesta	Definición
RC ¹	B0
RP ²	Incremento $\geq 50\%$ de la carga tumoral basal en sangre en B2
EE	Sin criterios de RC ni RP ni Prog
Prog	B0 a B2 o incremento $> 50\%$ basal y al menos 5.000 células neoplásicas/ μL o pérdida de respuesta en RP y B2 con incremento $> 50\%$ en el SPD nadir en cualquiera de los órganos afectados
Rec	Aumento de linfocitos clonales en sangre $\geq B1$ tras RC

Tabla 10. Criterios de respuesta global (OLSEN 11).

Respuesta global

Respuesta	Definición	Piel	Ganglios linfáticos/sangre periférica/visceras
RC	Completa desaparición de toda evidencia clínica de enfermedad	RC	Todas las categorías con RC o sin afectación
RP	Disminución de enfermedad medible	RC	Todas las categorías sin RC y que ninguna sea progr Ninguna categoría con progr y si alguna categoría tuvo afectación al menos 1 con RC/RP
EE	Sin criterios de RC ni RP ni Prog	RP	Sin progr y sin RC o RP en ninguna de las categorías
Prog	Enfermedad en progresión	EE	Enfermedad en progresión en cualquiera de las categorías
Rec	Recidiva de la enfermedad tras RC		Recidiva en cualquiera de las categorías

Tabla 11. Índice pronóstico internacional linfoma cutáneo (CLIPi)

Índice pronóstico internacional linfoma cutáneo (CLIPi)	
<ul style="list-style-type: none"> • Edad >60 años • Sexo masculino • Presencia de placas (T1b/T2b) • Enfermedad foliculotropa • N1/Nx 	Bajo riesgo (0-1 factores)
	Riesgo intermedio (2 factores)
	Alto riesgo (3-5 factores)