

Linfomas cutáneos: serie de casos en México

Luis E. Juárez-Villegas¹, Yunuem Díaz-Salazar², Miguel Á. Palomo-Colli^{1*}, Estibaly V. Vega-Real³ y Olimpia de los Á. Moctezuma-Juan⁴

¹Departamento de Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México; ²Universidad de Colima, Colima, Colima; ³Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco; ⁴Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz. México

Resumen

Introducción: Los linfomas cutáneos primarios son un grupo heterogéneo de neoplasias de células T y B que se presentan en la piel, sin ninguna evidencia de enfermedad extracutánea en el momento del diagnóstico, y muestran diferencias considerables en histología, fenotipo y pronóstico. Se consideran neoplasias poco frecuentes. **Casos clínicos:** Se presentan cinco casos de linfomas cutáneos diagnosticados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de 2010 a 2018. Las presentaciones clínicas más frecuentes en estos pacientes fueron dermatitis, costras hemáticas y úlceras necróticas. El inmunofenotipo más común fue el linfoma cutáneo no Hodgkin T/INK extranodal nasal primario. El esquema de tratamiento que se utilizó en la mayoría de los pacientes fue SMILE. El promedio de tiempo al diagnóstico fue de 7 meses. **Conclusiones:** El pronóstico depende del estadio de la enfermedad al diagnóstico, grado de afectación de la piel y presencia o ausencia de enfermedad extracutánea. Los linfomas cutáneos primarios son neoplasias poco frecuentes. Debido al diagnóstico tardío, el estadio de la enfermedad suele ser avanzado, por lo que, generalmente, el comportamiento es agresivo.

Palabras clave: Linfoma. Cutáneo. Pediátrico.

A case series of cutaneous lymphomas in Mexico

Abstract

Background: Primary cutaneous lymphomas are a rare heterogeneous group of T and B cell skin neoplasms without any evidence of extracutaneous disease at the time of diagnosis, which show considerable differences in histology, phenotype and prognosis. **Case reports:** Five cases of cutaneous lymphomas treated at the Hospital Infantil de México Federico Gómez from 2010 to 2018 are described. The most frequent clinical presentations in these patients were dermatitis, blood scabs, and necrotic ulcers. The most common immunophenotype was non-Hodgkin T/INK primary nasal extranodal cutaneous lymphomas. The treatment scheme used in most patients was SMILE. The average time to diagnosis was 7 months. **Conclusions:** The prognosis depends on the stage of the disease at diagnosis, the degree of skin involvement, and the presence of extracutaneous disease. As primary cutaneous lymphomas are infrequent neoplasms, the stage of the disease is usually advanced and generally shows an aggressive behavior due to a late diagnosis.

Key words: Lymphoma. Cutaneous. Pediatric.

Correspondencia:

*Miguel Á. Palomo-Colli

E-mail: phalomi@gmail.com

1665-1146/© 2019 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 02-08-2019

Fecha de aceptación: 18-11-2019

DOI: 10.24875/BMHIM.19000126

Disponible en internet: 21-02-2020

Bol Med Hosp Infant Mex. 2020;77(2):90-93

www.bmhim.com

Introducción

Los linfomas son tumores malignos del sistema linforreticular. El grupo más grande de estas neoplasias está constituido por los linfomas no Hodgkin (LNH) y comprende enfermedades heterogéneas, cuya característica común es una expansión monoclonal de células B o T. No obstante, presentan diferencias en los patrones histopatológicos, el comportamiento biológico y el curso clínico¹⁻³.

Los linfomas cutáneos (LC) son poco frecuentes en la edad pediátrica. Estos son un grupo de LNH extranodales que pueden presentarse como linfoma cutáneo primario (LCP) o como infiltración en la piel a partir de un LNH sistémico. El 7% de los LNH incluyen tipos histológicos inusuales, dentro de los cuales se encuentran los LC.

La frecuencia de LC en la infancia es baja; sin embargo, en regiones como América Central y Sudamérica se observa una prevalencia alta y se asocian con el virus de Epstein-Barr. El estudio anatómopatológico es imprescindible para su diagnóstico, el cual es un desafío.

En 2006, la Organización Mundial de la Salud y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer consensuaron una nueva clasificación para los LC (Tabla 1). Los tipos más comunes de LC en niños son los linfomas cutáneos de células T maduras y las enfermedades linfoproliferativas CD30+¹⁻⁴.

El pronóstico depende del estadio de la enfermedad al diagnóstico, el grado de afectación de la piel y la presencia o ausencia de enfermedad extracutánea. En la actualidad, no existen consensos o guías prácticas de tratamiento para los casos que se presentan en la población pediátrica debido a la falta de ensayos clínicos comparativos y a la heterogeneidad de esquemas de tratamiento. Dentro de las estrategias se incluye la terapia local en los casos localizados y no avanzados. El empleo de quimioterapia, radioterapia y terapias blanco se reserva para casos con enfermedad avanzada. Incluso, se puede incluir el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas para casos avanzados y agresivos⁵⁻⁷.

Casos clínicos

Se describe un grupo de cinco pacientes con LC que fueron tratados con quimioterapia en el Servicio de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2018. El objetivo de este trabajo

Tabla 1. Clasificación de linfomas cutáneos primarios

Linfomas cutáneos de células T y NK
Micosis fungoide Variantes y subtipos de micosis fungoide: – Micosis fungoide foliculotrópica – Reticulosis pagetoide – Piel granulomatosa laxa Síndrome de Sézary Leucemia/linfoma de células T del adulto Desórdenes linfoproliferativos cutáneos primarios CD30+ – Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario – Papulosis linfomatoidea Linfoma de células T similar paniculitis subcutánea Linfoma de células T NK extranodal, tipo nasal Linfomas de células T periféricos cutáneos primarios, no específicos – Linfoma de células T CD8+ epidermotropo, cutáneo primario agresivo (provisional) – Linfoma de células T gamma/delta cutáneo (provisional) – Linfoma de células T pleomórficas de pequeño/mediano tamaño CD4+ cutáneo primario (provisional)
Linfomas cutáneos de células B
Linfoma de células B cutáneo primario de la zona marginal Linfoma de células B cutáneo primario del folículo central Linfoma de células B grandes difuso cutáneo primario de la pierna Linfoma de células B grandes difuso cutáneo primario, otros – Linfoma B de células grandes intravascular
Neoplasias de precursores hematológicos
Linfoma clásico de células NK

fue describir las manifestaciones clínicas de presentación de la neoplasia, los tipos de tratamiento empleados y la supervivencia. Se registraron las siguientes variables: presentación clínica y localización, edad al diagnóstico, sexo, inmunofenotipo, variante histológica, esquema de tratamiento y estado del paciente (Tabla 2). Se realizó estadística descriptiva. Se calcularon medidas de tendencia central para las variables cuantitativas y porcentajes y frecuencias para las cualitativas; por último, se estimó la supervivencia global mediante una curva de Kaplan-Meier.

Durante el tiempo del estudio se registraron siete casos de LC en la institución; dos pacientes fueron excluidos por traslado a otras instituciones. Se presentó una mayor frecuencia en el sexo masculino ($n = 4$); la edad promedio fue de 10 años 5 meses al momento del diagnóstico (intervalo: 4 años 3 meses a 15 años 2 meses). El tiempo de seguimiento en este grupo de pacientes fue de 4 a 66 meses, con una media de 18.2 meses. Ninguno presentaba antecedentes familiares con esta neoplasia.

Las manifestaciones clínicas que se presentaron en tres de los cinco pacientes fueron dermatosis localizada

Tabla 2. Características clínicas, inmunofenotipo y tratamiento

Caso	Sexo	Clínica	Sitios	Inmunofenotipo	Histología	Tratamiento	Estado
1	M	Edema, pápulas, úlceras	Extremidad, tronco, cara	CD4, CD8, CD56, CD57, CD3, perforina, granzima, LMP1	Linfoma no Hodgkin T/NK extranodal	SMILE (dexametasona, metotrexato, ifosfamida, L-asparaginasa, etopósido)	FCE
2	M	Dermatitis, costras hemáticas, úlceras necróticas	Cara, tronco	CD3, CD5, CD8, CD45RO, CD20	Linfoma no Hodgkin T/NK extranodal nasal primario	Altas dosis de metotrexato	VSE
3	M	Dermatitis, costras, edema	Cabeza	CD3, CD20, CD4, CD8, REL CD4/CD8.1, LMP1, CD56 débil, TIA-1	Linfoma no Hodgkin T/NK extranodal nasal primario	SMILE	VCE
4	M	Dermatitis, costras hemáticas, úlceras necróticas	Tronco	CD3, CD8, CD4, Ki67, CD56+	Linfoma T periférico	Talidomida, prednisona, vincristina	VCE
5	F	Dermatitis, costras hemáticas, úlceras necróticas	Tronco	Infiltrado linfocítico atípico T CD4+ asociado a infección por VEB	Linfoma tipo Hidroa vacciniiforme	Talidomida	VCE

CD: cúmulo de diferenciación; F: femenino; M: masculino; FCE: fallecido con la enfermedad; VEB: virus de Epstein-Barr; VCE: vivo con la enfermedad; VSE: vivo sin la enfermedad.

en el tronco, costras hemáticas, úlceras necróticas y aumento de volumen. Un paciente presentó lesiones en la piel, edema en la cara y los brazos, pápulas y úlceras; otro paciente presentó dermatosis localizada en la cabeza, costras de consistencia dura y edema generalizado. En ninguno de los casos se realizó dermatoscopia como parte de la evaluación.

El tiempo promedio para establecer el diagnóstico fue de 7 meses (intervalo de 0 a 17 meses). No existió un tratamiento estándar para este grupo de pacientes, ya que los esquemas de tratamiento fueron elegidos a criterio del médico. El protocolo que se empleó en dos casos fue el SMILE (dexametasona, metotrexato, ifosfamida, etopósido y L-asparaginasa)¹. Este grupo de pacientes presentó complicaciones: neumonía nosocomial, lesión renal aguda, mucositis grado III y IV, cistitis hemorrágica, sepsis, diarrea e infecciones recurrentes de las vías respiratorias con una mayor frecuencia con respecto a los otros esquemas, además del fallecimiento de uno de los dos pacientes tratados con este protocolo. La supervivencia global en este grupo fue del 80% a 2 años.

Discusión

Los LC ocupan el segundo lugar en frecuencia dentro de los LNH extranodales; sin embargo, son extremadamente raros en niños. En la revisión de un periodo de 9

años en la institución, solamente se identificaron siete casos de LC. Las manifestaciones clínicas de esta neoplasia son similares a las reportadas en la literatura internacional. El tiempo de diagnóstico entre la aparición de las lesiones y la confirmación fue mayor a los 6 meses. No existieron antecedentes familiares de esta enfermedad en los pacientes estudiados. Se observó que el 50% de los pacientes presentó antecedentes de reacciones de hipersensibilidad, que es una característica descrita en la literatura como un probable factor desencadenante en la aparición de las lesiones. Solamente se identificó un paciente con diagnóstico confirmado de infección por virus de Epstein-Barr. Los esquemas de tratamiento que se emplearon en la institución incluyeron los descritos en series de casos, donde el SMILE fue el más frecuente. Los hallazgos relacionados con este esquema fueron la presencia de complicaciones severas que condicionan una estancia hospitalaria prolongada. La supervivencia estimada en esta serie de casos fue del 80%. Las limitantes de esta serie de casos son el número pequeño de pacientes incluidos, la falta de homogeneidad para el estudio de inmunohistoquímica y la falta de herramientas para estudios citogenéticos, que van adquiriendo mayor importancia en la clasificación de este grupo de linfomas.

El diagnóstico y tratamiento de los LC continúa siendo un reto; los problemas principales para la correcta clasificación son que se desconoce en forma

precisa la fisiopatología que da lugar a las diversas variantes histológicas que se presentan y la baja frecuencia de esta neoplasia. También es importante que la plasticidad que presenta el componente celular no expresa un componente homogéneo que permita una correcta clasificación. Uno de los problemas para clasificar correctamente este tipo de neoplasias es que la mayoría de los consensos se han realizado en población adulta. En la actualidad, existe un consenso de los LNH en niños, adolescentes y adultos jóvenes, que ha permitido clasificar y dirigir estrategias para cada grupo de pacientes¹. Algunos tipos de tratamiento incluyen quimioterapia con esquemas como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina [también conocido como hidroxidaunorrubicina], vincristina [Oncovin] y prednisona), más radioterapia, pero no mejoran la supervivencia, como se reportó en un grupo de 12 pacientes tratados en Perú, donde las causas de muerte fueron las infecciones relacionadas con la quimioterapia o la progresión de la enfermedad^{8,9}.

La talidomina, el interferón alfa y la ciclosporina son fármacos que se han empleado para mejorar los síntomas relacionados, que ocasionalmente pueden mostrar respuesta clínica¹⁰.

Es necesario evaluar cada caso de LC para poder asignar una estrategia terapéutica que logre la resolución de la enfermedad, sin afectar la calidad de vida relacionada con las complicaciones que se presentan con regímenes de quimioterapia intensa y que condicionan un desenlace desfavorable. Un aspecto importante en estos padecimientos es el diagnóstico, que en la mayoría de los casos no se realiza de forma temprana debido a las manifestaciones que se confunden con padecimientos de comportamiento benigno. Es necesario referir a los pacientes con manifestaciones clínicas de sospecha al dermatólogo, para que se realice una evaluación minuciosa, incluyendo una dermatoscopia, en busca de características orientadoras del diagnóstico de LC, como son las áreas bien organizadas con fondo color salmón, vasos serpiginosos y tapones foliculares¹¹.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiamiento

Ninguno.

Agradecimientos

Se agradece a todo el personal del servicio de bioestadística del Hospital Infantil de México Federico Gómez por su colaboración en la elaboración de este trabajo.

Bibliografía

- Pillai V, Tallarico M, Bishop MR, Lim MS. Mature T- and NK-cell non-Hodgkin lymphoma in children and young adolescents. *Br J Haematol*. 2016; 173:573-81.
- Kempf W, Zimmermann AK, Mitteldorf C. Cutaneous lymphomas—an update 2019. *Hematol Oncol*. 2019;37:43-7.
- Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP. Pediatric lymphomas. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2007.
- Dugo R, Manente R, Wittmund L, Gutiérrez M, Maglio S, Aversa L. Linfomas T cutáneos en pacientes pediátricos. *Hematología*. 2017;21:324-34.
- Sutton AM, Hurley MY. Clinical practice guidelines for cutaneous lymphomas. *Mo Med*. 2015;112:292-5.
- Flower A, Xavier AC, Cairo MS. Mature (non-anaplastic, non-cutaneous) T-/NK-cell lymphomas in children, adolescents and young adults: state of the science. *Br J Haematol*. 2019;185:418-35.
- Beltrán BE, Maza I, Moisés-Alfaro CB, Vásquez L, Quiñones P, Morales D, et al. Thalidomide for the treatment of hydroa vacciniforme-like lymphoma: report of four pediatric cases from Peru. *Am J Hematol*. 2014;89:1160-1.
- Ruiz R, Morante Z, Mantilla R, Mas L, Casanova L, Gómez HL. Primary cutaneous T-cell lymphoma: experience from the Peruvian National Cancer Institute. *An Bras Dermatol*. 2017;92:649-54.
- Rodríguez-Pinilla SM, Barrionuevo C, García J, Martínez MT, Pajares R, Montes-Moreno S, et al. EBV-associated cutaneous NK/T-cell lymphoma: review of a series of 14 cases from Peru in children and young adults. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:1773-82.
- Kimura H, Ito Y, Kawabe S, Gotoh K, Takahashi Y, Kojima S, et al. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmuno-compromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood*. 2012; 119:673-86.
- Navarrete-Dechent C, Del Puerto C2, Abarzúa-Araya Á, Molgó M, Geller S, Andreani S, et al. Dermoscopy of primary cutaneous B- and T-cell lymphomas and pseudolymphomas presenting as solitary nodules and tumors: a case-control study with histopathologic correlation. *Int J Dermatol*. 2019;58:1270-6.