

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

LINFOMAS DE CELULAS T MADURAS EN NIÑOS.

ANALISIS CLINICOPATOLOGICO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA

HORACIO DEL OLMO TELLEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA

EN PEDIATRIA MÉDICA

TUTOR DE TESIS:

DRA. LETICIA BORNSTEIN QUEVEDO



MEXICO D.F.

FEBRERO, 2006



Dr. José Reyes Manzur

Director de Enseñanza



Dra. Mirella Vázquez Rivera

Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



Dra. Leticia Bornstein Quevedo

Tutor del trabajo de fin de curso



Dra. Ana María Niembro Zúñiga

Co-tutor

A mis padres Diego y Lila por su amor, apoyo incondicional y ejemplo de vida.

A mi hermana Paola por su tenacidad, constancia y dedicación.

A mi Tata, por su ternura , cariño y sabios consejos.

A mis maestros y niños del INP.

INDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCION	7
JUSTIFICACION	17
OBJETIVOS	17
MATERIALES Y METODOS	18
-DISEÑO DEL ESTUDIO	18
-DEFINICIONES OPERACIONALES	18
-CRITERIOS DE INCLUSION	19
-CRITERIOS DE EXCLUSION	20
-SEDES	20
-ANALISIS MORFOLOGICO	21
-INMUNOHISTOQUIMICA	21
-EVALUACION	22
-ANALISIS ESTADISTICO	23
RESULTADOS	24
DISCUSION	34
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFIA	38

RESUMEN

Antecedentes. En niños, los linfomas constituyen el 11% de las neoplasias. Histológicamente, los linfomas no Hodgkin se dividen en tres grupos: linfoma difuso de células pequeñas no hendidas (Linfoma de Burkitt y tipo-Burkitt), linfoma linfoblástico y linfoma difuso de células grandes. Los linfomas de células T maduras se encuentran clasificados dentro del tercer grupo. Aunque la mayoría corresponden a linfoma anaplásico de células grandes, recientemente, se ha identificado incremento en la incidencia de otros subtipos.

Material y método. Se evaluaron todos los casos de linfomas de células T maduras y casos con diagnósticos diferenciales registrados en el archivo de patología quirúrgica entre 1980 y 2004. Se revisaron los expedientes clínicos y biopsias y se identificaron los casos de linfomas de células T maduras. Se documentó el seguimiento y se calculó la sobrevida por grupos.

Resultados. Se identificaron 35 pacientes con linfomas de células T maduras, 18 correspondieron a linfomas T/NK nasales, 10 linfomas anaplásicos de células grandes y 7 linfomas T periféricos, en 14 hombres y 11 mujeres con edad mediana de 11 años. Se registraron 22 (62%) pacientes en estadio I/II y 13 (38%) en III/IV. En 34% se identificaron síntomas B y 20 pacientes presentaron enfermedad extraganglionar. La sobrevida global fue de 50% y por grupo, 70% en LACG, 50% en LT/NK y 30% en LTP.

Conclusiones. Los LCT son poco frecuentes en niños, sin embargo, la clasificación en subgrupos es importante, ya que el curso clínico y el pronóstico son variables.

ABSTRACT

BACKGROUND. In children, lymphomas represent 11% of malignant neoplasms. Histologically, non Hodgkin lymphomas are divided in 3 groups: diffuse small cells lymphomas (Burkitt and Burkitt-like lymphomas), lymphoblastic lymphomas and diffuse large cell lymphomas. Mature T-cell lymphomas are classified in third group, although most of them are anaplastic large cells lymphomas, the incidence of other subtypes has increased.

MATERIAL AND METHODS. All mature T cell lymphomas and differential diagnosis accessioned in the surgical pathology files between 1980 to 2004 were studied. The clinical data and biopsies were evaluated. Immunophenotyping was performed to identify mature T cell lymphomas. Follow-up and survival data were documented for each group.

RESULTS. Thirty-five patients with mature T cell lymphomas were identified, 18 nasal T/NK lymphomas, 10 anaplastic large cells lymphomas and 7 peripheral T-cell lymphomas unspecified, in 14 male and 11 female with a median age of 11 years. We registered 22 (62%) patients in stage I/II stage and 13 (38%) in stage III/IV. B symptoms were assessed in 34% patients and 20 had extranodal disease. Overall survival was 50% and by group, 70% in anaplastic large cell lymphoma, 50% in nasal T/NK lymphomas, and 30% in peripheral T-cell lymphomas unspecified.

CONCLUSIONS. Mature T cells lymphomas in children are uncommon, however, classification in subgroups is important, since there clinic course and prognostic are variable.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias que se desarrollan de la proliferación clonal de células linfoides. Esta transformación neoplásica es llevada a cabo por una serie de eventos genéticos que parecen ser de un linaje celular específico. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud reconoce tres grandes grupos de neoplasias linfoides: neoplasias de células B, de células T / NK y linfoma de Hodgkin¹.

Los linfomas de células T maduras (LCT) o linfomas de células grandes con fenotipo T se desarrollan a partir de células T post-tímicas o maduras. Debido a que las neoplasias de células NK comparten características funcionales e inmunofenotípicas con las células T, estas, has sido incluida dentro del grupo de LCT.

Los LCT son poco frecuentes, constituyen el 12% de linfomas no Hodgkin en población mundial². En adultos, los subtipos más comunes son el linfoma T periférico, no específico (LTP) (3.7%) y el linfoma anaplásico de células grandes (LACG) (2.4%). Sin embargo, se han identificado variaciones importantes en la frecuencia de estas neoplasias de acuerdo a la localización geográfica.

Histológicamente se clasifican de acuerdo a sus características morfológicas e inmunofenotipo (Cuadro 1)

Cuadro 1. Clasificación de linfomas de células T maduras.

LEUCEMIA O DISEMINADO

Leucemia prolinfocítica de células T

Leucemia linfocítica de células T granulares

Leucemia agresiva de células NK

Leucemia / linfoma de células T del adulto

EXTRAGANGLIONARES

Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal

Linfoma de células T tipo enteropatía

Linfoma de células T hepatoesplénico

Linfoma de células T subcutáneo tipo paniculitis

CUTÁNEOS

Linfoma de células NK blástico

Micosis fungoides

Linfoma anaplásico de células grandes cutáneo

GANGLIONARES

Linfoma de células T periférico, no específico

Linfoma T angioinmunoblástico

Linfoma anaplásico de células grandes

En niños, los linfomas constituyen el 11% de las neoplasias³. Aproximadamente el 50% de estos son linfomas no Hodgkin (LNH), un grupo heterogéneo de neoplasias de alto grado que muestran progresión rápida⁴. Histológicamente, se dividen en tres grupos: linfoma difuso de células pequeñas no hendidas (Linfoma de Burkitt y tipo-Burkitt), linfoma linfoblástico y linfoma difuso de células grandes. Los LCT se encuentran clasificados dentro del tercer grupo y representan del 10 a 15% de LNH en niños⁵⁻⁶.

Recientemente se han descrito casos aislados y series pequeñas de LCT poco frecuentes como linfoma de células T hepatoesplénico o tipo enteropatía en población pediátrica. Sin embargo, las neoplasias de células T post-tímicas más frecuentes en niños son: linfoma anaplásico de células grandes, linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal (LTNK) y linfoma T periférico, no específico⁷.

El reconocimiento del linfoma anaplásico de células grandes (LACG) como entidad clinicopatológica comenzó en 1982 con la utilización del anticuerpo Ki-1 en líneas celulares de enfermedad de Hodgkin (EH), en células malignas de EH en muestras de tejido y en algunos linfocitos pequeños localizados en la zona paracortical de ganglios linfáticos normales^{7,8}.

Esta neoplasia fue incluida en la clasificación de Kiel modificada⁹, como un linfoma anaplásico de células grandes con inmunofenotipo T o B. Aunque la existencia de casos esporádicos de LACG con inmunofenotipo B es controversial,

en la clasificación REAL (*Revised European-American Lymphoma classification*)¹⁰ y la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹, el término LACG se refiere a una neoplasia linfoide formada por células anaplásicas que expresan el antígeno CD30 y presentan inmunofenotipo T o nulo.

Clínicamente, la mayoría de los pacientes presentan enfermedad avanzada (estadio III o IV) al momento del diagnóstico con linfadenopatías periféricas y/o enfermedad abdominal. También, con frecuencia se observa infiltración extraganglionar y a médula ósea. Los pacientes con frecuencia presentan síntomas B (75%), en especial fiebre¹¹. En su forma clásica, el LACG esta constituido por células neoplásicas grandes, con abundante citoplasma anfófilo, núcleo lobulado y numerosos nucleolos. Estas células se denominan células distintivas (*hallmark cells*)¹², debido a que representan una característica distintiva de la neoplasia. También se pueden identificar algunas con pseudoinclusiones citoplasmáticas (células en rosca) y otras relativamente monomórficas con núcleos redondos u ovalados. La presencia de cambios estromales como fibrosis capsular e infiltrado inflamatorio son comunes. Las variantes morfológicas reconocidas de linfoma anaplásico de células grandes son: a) clásico, constituye >75% de los casos; b) linfocitocítico¹³ y c) células pequeñas¹⁴. Todas ellas tienen como dato unificador la presencia de células distintivas.

Utilizando inmunohistoquímica se ha observado que todos los casos de LACG muestran expresión de CD30 y la mayoría (90-97%) expresión de antígeno epitelial de membrana (AEM)¹². El análisis de marcadores convencionales ha

permitido identificar dos inmunofenotipos, LACG con inmunofenotipo T, el más común y neoplasias con inmunofenotipo nulo. La frecuencia del tipo nulo depende del número de marcadores de células T utilizados. Los marcadores frecuentemente utilizados son: CD3, CD43 y CD45RO. Aunque en un bajo porcentaje de casos se puede identificar expresión de otros marcadores como CD4, CD8 y moléculas citotóxicas (perforina, granzima B y TIA-1)^{1,7}.

La translocación cromosómica t (2; 5) constituida por la fusión de los genes ALK (cinasa de linfoma anaplásico) y NPM (nucleofosmina)¹⁵, se ha asociado al LACG^{8, 16}. El producto de esta translocación es la proteína quimérica ALK-NPM (p80), que consiste de la unión del extremo N terminal de NPM con el dominio citoplasmático del receptor de tirosina cinasa ALK¹⁷. Esta proteína se puede identificar por medio de inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo ALK-1.

El indicador pronóstico más importante en LACG es la expresión de ALK-1. La supervivencia global a 5 años en pacientes con LACG ALK-1+ es mayor a 80%. Por el contrario, es de 40% en casos ALK-1 negativos. Aunque las recidivas son frecuentes (30%), en general, son sensibles a quimioterapia.

El linfoma T/NK extraganglionar (LT/NK) tipo nasal es un subtipo de linfoma extraganglionar caracterizado por un espectro morfológico amplio. El infiltrado es angiocéntrico con necrosis extensa y destrucción vascular. Se ha designado T/NK porque aunque la mayoría de los casos corresponden a células NK, un grupo pequeño muestra fenotipo de células T citotóxicas.

Este tipo de linfomas muestran mayor prevalencia en Asia, México, Centro y Sudamérica. Es más frecuente en adultos y más común en hombres. Los LT/NK se han asociado a estados de inmunodeficiencia y pacientes post-transplantados.

Los LT/NK muestran presentación extraganglionar, la localización más frecuente es en cavidad nasal, nasofaringe, paladar, piel, tejidos blandos y testículo¹⁸. Clínicamente los pacientes con involucro nasal presentan obstrucción nasal o epistaxis secundarios al efecto de masa o lesiones destructivas centofaciales extensas. El linfoma se puede extender a tejidos adyacentes como nasofaringe, órbita o paladar. En general, la enfermedad esta localizada al tracto aerodigestivo superior, siendo la infiltración a médula ósea infrecuente¹⁹. Los LT/NK localizados en otros sitios tienen presentación clínica variable que depende de la localización. En piel se identifican nódulos ulcerados y en intestino la principal manifestación son perforaciones. Estos pacientes se encuentran en estadios avanzados con involucro de varios sitios y síntomas B.

La etiología de estos linfomas es desconocida, sin embargo, en casi todos los casos se ha identificado asociación con virus de Epstein-Barr (VEB), lo cual sugiere una probable asociación causal con el virus²⁰.

Histológicamente, los LT/NK muestran características similares independientemente de la localización. El infiltrado linfoide es difuso y se asocia a angioinvasión, angiodestrucción y necrosis. El espectro citológico es variable, las

células pueden ser pequeñas, medianas, grandes e incluso anaplásicas. En la mayoría de los casos son de tamaño intermedio con núcleos elongados, cromatina granular y citoplasma escaso. Los LT/NK con predominio de células pequeñas o poblaciones mezcladas muestran abundante infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, células plasmáticas e histiocitos.

El inmunofenotipo típico de LT/NK extraganglionar es CD2+, CD56+, CD3+.y VEB. Otros marcadores frecuentes corresponden a las proteínas citotóxicas asociadas a gránulos como la granzima B, TIA-1 y perforina. Se han informado alteraciones citogenéticas, sin embargo, no se ha identificado una translocación cromosómica específica. Las aberraciones citogenéticas más comunes se asocian al cromosoma 6^{21,22}.

El pronóstico de LT/NK es variable, mientras algunos pacientes responden bien al tratamiento, otros presentan enfermedad diseminada y sobrevida corta a pesar del tratamiento agresivo^{23, 24}. El principal factor pronóstico es el estadio clínico, sin embargo, en algunas series²⁴ se ha informado menor agresividad biológica en pacientes con neoplasias predominantemente de células pequeñas. En otros estudios donde se utiliza análisis multivariado, no se ha comprobado su utilidad pronóstica²⁵.

Dentro de la clasificación de linfomas de células T maduras existen varios subtipos separados por sus características clínicas, morfológicas y genéticas. Una vez que se han separado estos subgrupos, todavía hay un grupo grande de

linfomas T, generalmente ganglionares, que corresponde a una proporción significativa de neoplasias de células T. A este grupo se le denomina linfoma T periférico no específico. Estas neoplasias representan el 50% de linfomas T en adultos y son poco frecuentes en niños. La relación hombre:mujer es de 1:1.

La mayoría de los pacientes presentan enfermedad ganglionar, sin embargo, se pueden presentar en cualquier localización. Frecuentemente, se presentan con enfermedad diseminada, infiltración a médula ósea, hígado y bazo. Clínicamente, la presentación más frecuente son adenomegalias y síntomas B. Se ha descrito asociación con síndromes paraneoplásicos como eosinofilia y síndrome hemofagocítico.

Morfológicamente, la neoplasia muestra patrón de crecimiento difuso con pérdida de la arquitectura ganglionar. Las células neoplásicas, en general, son de tamaño intermedio con núcleos irregulares, angulados, en ocasiones hiper cromáticos y otros vesiculosos con nucleolo grande y numerosas mitosis. Estas células interactúan con linfocitos maduros, eosinófilos y células plasmáticas. También, en áreas vecinas se observan venulas de endotelio alto^{26,27}. Por medio de inmunohistoquímica se ha identificado positividad para CD3 (marcador genérico de células T) y antígenos asociados a células T. Los LTP ganglionares muestran positividad para CD3 y CD4 y son negativos para CD8.

Los LTP están considerados como una variante agresiva de linfomas no Hodgkin. En general, hay poca respuesta a tratamiento con recidivas frecuentes y

sobrevida a 5 años baja (20-30%)²⁸. En la actualidad, el pronóstico está determinado por el estadio clínico y el índice pronóstico internacional²⁹.

En niños existen pocos estudios que correlacionan la expresión de CD30 con la morfología y/o la translocación $t(2;5)^{21,22}$. $t(2;5)(p23;q35)$. Hutchinson²³ y cols identificaron expresión de ALK-1 en 19/20 linfomas CD30+; al comparar estos casos con otros linfomas de células grandes, no se observaron diferencias en cuanto a supervivencia libre de enfermedad a 2 años. Sherman²⁴ y cols describieron 17 pacientes con LACG y expresión de ALK. Estos casos mostraron inmunofenotipo T y expresión de CD30 y EMA. En otro estudio²⁹, todos los casos (n=28) fueron positivos para CD30 y ALK1 y mostraron inmunofenotipo T/nulo. La supervivencia fue de 94% con seguimiento promedio de 43 meses. Estos datos apoyan la propuesta de considerar a los LACG ALK+ como una entidad clinicopatológica, sin embargo, la información con respecto al significado clínico de esta entidad en población pediátrica es limitada.

Por otro lado, no hay estudios que analicen LT/NK extraganglionares exclusivamente en población pediátrica. Quintanilla y cols estudian pacientes con LT/NK nasales en población peruana, algunos de los pacientes son adolescentes y aparentemente su curso clínico es menos agresivo que en adultos. Si embargo, el análisis de estos pacientes no ha sido explorado adecuadamente.

En el caso de LTP, la mayoría de los estudios son en población adulta. Gordon et al²⁶ estudian 22 pacientes con LTP, sin embargo, entre ellos analizan

linfomas T CD30 positivos que probablemente corresponden a LACG. Por lo tanto, para determinar las características clinicopatológicas de esta entidad, es necesario estudiarlos en forma independiente.

JUSTIFICACIÓN

El material de linfomas conservado en el Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría desde 1970 fue clasificado durante los primeros diez años según el esquema de Rapaport y, a partir de los ochentas, de acuerdo a los esquemas y con las nuevas entidades que iban emergiendo. A lo largo de este tiempo, este material se ha analizado en términos de reclasificación y correlación anatomoclínica y de asignación taxonómica.

En este momento parece oportuno hacer un análisis y reclasificación del material de linfomas aplicando nuevas técnicas histoquímicas y moleculares ahora accesibles y confrontándolo con los nuevos esquemas taxonómicos.

OBJETIVOS

Objetivo General

Analizar las características clínicas, morfológicas e inmunohistoquímicas de linfomas de células T maduras

Objetivos Secundarios

1. Determinar la frecuencia relativa de los linfomas de células T maduras en el grupo de linfomas no Hodgkin.

2. Identificar los subgrupos de linfomas de células T maduras en niños.
3. Determinar la sobrevida de pacientes con linfomas de células T maduras y la sobrevida en los subgrupos.
4. Contar con una base de datos de linfomas de células T maduras en la infancia clasificadas de manera uniforme y con criterios actuales que permitan establecer correlaciones clínicas y estudios prospectivos ,.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Retrolectivo, observacional, transversal y descriptivo

DEFINICIONES OPERACIONALES

Linfoma de células T maduras: Linfomas de células grandes con inmunofenotipo T desarrollados a partir de células T post-tímicas.

Linfoma anaplásico de células grandes ALK-positivo: Linfoma no Hodgkin con inmunofenotipo T/nulo formado por células grandes, de citoplasma abundante y núcleo pleomórfico que expresan CD30 y ALK1.

Linfoma de células T/NK extraganglionar, tipo nasal: subtipo de linfoma extraganglionar caracterizado por un espectro morfológico amplio. El infiltrado es angiocéntrico con necrosis extensa y destrucción vascular

Linfoma T Periférico: variante agresiva de linfomas no Hodgkin, compuesta por células de tamaño mediano y núcleos angulados.

Inmunohistoquímica: técnica de biología molecular que utiliza la reacción antígeno: anticuerpo para detección de productos proteicos.

PACIENTES ELEGIBLES

Todos los casos con diagnóstico de linfoma de células grandes registrados en el archivo de patología quirúrgica del Instituto Nacional de Pediatría entre 1980 y 2005.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes en los que se corrobore el diagnóstico de linfoma de células T maduras. (véase definiciones operacionales)
2. Pacientes con linfoma de células T maduras que cuenten con expedientes clínicos, laminillas y bloques de parafina disponibles.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con linfoma de células T maduras en los que el material sea inadecuado para inmunohistoquímica.

SEDES

El Instituto Nacional de Pediatría es un hospital de tercer nivel de atención médica que cuenta con hospitalización y consulta externa de pediatría y diferentes subespecialidades. El Departamento de Oncología es un centro de referencia de enfermedades hematológicas y oncológicas que cuenta con métodos de detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes. El Departamento de Patología cuenta con una sección de Patología Molecular y la infraestructura suficiente para realizar métodos de detección molecular de proteínas y material genético mediante inmunohistoquímica e hibridación in situ. Al mes en promedio se reciben 20 ganglios linfáticos. El 70% corresponden a lesiones reactivas o enfermedades benignas y el 30% a linfomas.

ANÁLISIS DEMOGRÁFICO Y CLÍNICO

En todos los casos se revisaron los expedientes clínicos y se obtuvo información con respecto a edad, género, sintomatología general, estadio clínico, seguimiento y sobrevida.

ANÁLISIS MORFOLÓGICO

Del archivo de patología quirúrgica se obtuvieron todos los casos con diagnóstico de linfoma de células grandes entre 1980 y 2005. Todos los casos, teñidos con hematoxilina y eosina, fueron evaluados y se seleccionaron los que mostraron morfología sospechosa de linfoma T. Se realizó inmunohistoquímica a este subgrupo de linfomas de células grandes para identificar los casos que correspondan a linfomas de célula T maduras.

INMUNOHISTOQUIMICA

Se realizaron cortes a 2μ del tejido seleccionado y se montaron en laminillas previamente tratadas con una solución de silano al 2.5%. Se realizó la técnica de inmunohistoquímica con el complejo biotina-estreptavidina/peroxidasa mediante el sistema de detección LSAB+ (Labelled streptavid-Biotin, Dako Corporation, Carpintería Calif. USA). Para el desenmascaramiento de epitopes se utilizó citrato de sodio al 0.1M pH 6.2 y EDTA 0.1 M pH 9, durante 5 minutos en la olla de presión/ horno de microondas y se enfriaron a temperatura ambiente por 20 minutos. Posteriormente las muestras fueron tratadas con peróxido de hidrógeno al 0.3% en medio acuoso e incubadas con albúmina sérica bovina (BSA) al 1% en PBS por cinco minutos, los anticuerpos CD43, proteína ALK-1

(policlonal), CD45RO (UCL-1), CD56, CD15 (C3D-1), CD79 α (JCB 117), CD30 (Ber-H2), CD3 (policlonal), AEM (E29), P53 (DO1), EBV LMP-1 (CS1-4) y CD20 (L26) (todos de la marca Dako Corporation, Carpintería Calif. USA) fueron incubados por 45 minutos a temperatura ambiente. El anticuerpo secundario biotinilado y el complejo estreptavidina/peróxidasa se incubaron por 30 minutos a temperatura ambiente. Para la visualización de la reacción se utilizó como sustrato 3,3'-deaminobencidina-H₂O₂ y se monitoreo al microscopio. Se deshidrataron las laminillas con lavados en alcohol etílico al 50%, 60%, 70%, 96%, alcohol absoluto y xilol.

EVALUACIÓN

En los cortes histológicos se estableció el diagnóstico de linfoma T y se identificaron los subtipos. También, se identificó la presencia de cambios estromales (fibrosis capsular, infiltrado inflamatorio), necrosis, morfología atípica.

En la evaluación de inmunohistoquímica se consideró estirpe T si CD3 y/o CD45RO fueron positivos en >5% de células neoplásicas. Se consideró de células NK si CD56 fue positivo, tipo nulo si ninguno de ellos fue positivo y estirpe B si CD20 y/o CD79a fueron positivos en las células neoplásicas. Los casos en los que CD30 y CD15 fueron positivos y los demás marcadores negativos fueron diagnosticados como Linfoma de Hodgkin.

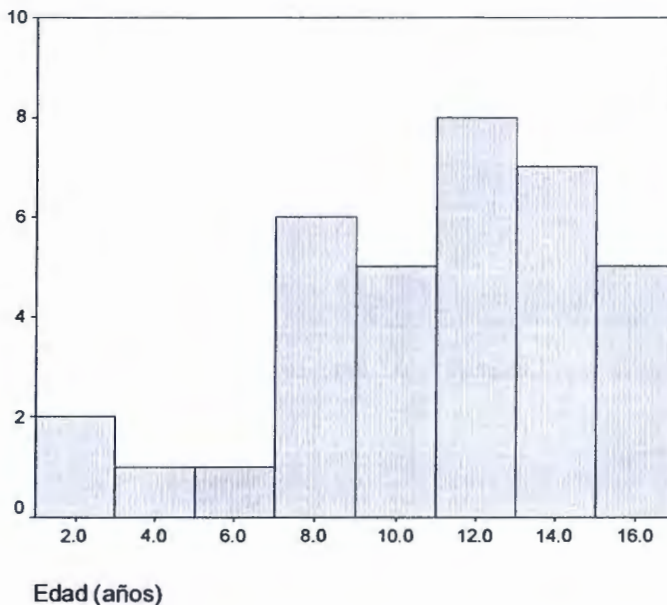
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables demográficas fueron evaluadas con medidas de tendencia central. Las variables categóricas fueron evaluadas con prueba exacta de Fisher o χ^2 . Se consideró estadísticamente significativo a valores de $p < 0.05$ a dos vías. El análisis de sobrevida se realizó con curvas de Kaplan Meier.

RESULTADOS

Se identificaron 56 linfomas de células grandes con morfología sugerente de LCT, se excluyeron 21 pacientes (6 correspondieron a linfomas linfoblásticos T, 3 linfomas de Burkitt, 4 linfomas difusos de células grandes B, 6 linfomas de Hodgkin y 2 proliferaciones linfoides atípicas). En el estudio se incluyeron 35 pacientes con LCT en 21 hombres y 14 mujeres con una mediana de edad de 11 años (Figura 1). Las características clinicopatológicas de los 35 pacientes se enlistan en el cuadro 2.

Figura 1. Distribución por edad de 35 casos con linfomas de células T maduras



Se registraron 22 (62%) pacientes en estadio I/II y 13 (38%) en estadio III/IV. La mediana de edad en pacientes con estadio III/IV fue ligeramente mayor (12 años, rango 6- 16 años) que los pacientes en estadios iniciales (mediana de 9.5 años, rango 1-15 años). En 34% de pacientes se identificaron síntomas B, el más frecuente fue fiebre, no se identificó asociación entre el estadio clínico y la presencia de síntomas B. El resto de los síntomas se asociaron a presencia de tumor, obstrucción nasal y ocasionalmente dolor local.

La localización más frecuente fue extraganglionar, 18 casos estuvieron localizados a cavidad nasal y senos paranasales, 1 paciente presentó infiltración a piel y otro a hueso. El resto de los pacientes presentaron enfermedad ganglionar.

Cuadro 2. Características clinicopatológicas de 35 linfomas de células T maduras en niños.

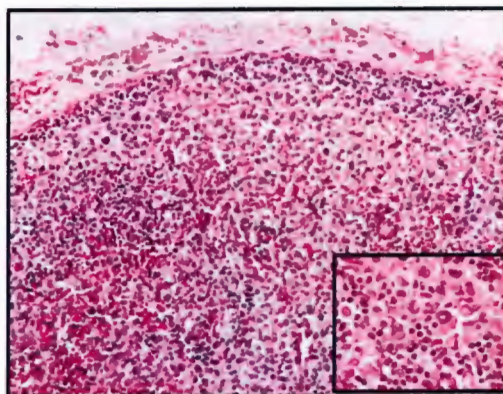
Variable	No. de casos
Edad (mediana)	11 años
Género	
Hombres	21
Mujeres	14
Estadio	
I/II	22 (62%)
III/IV	13 (38%)
Sintomas B	12 (34%)
Tipo Histológico	
LACG	10
LT/NK nasales	18
LTP	7

LACG- Linfoma anaplásico de células grandes. LT/NK nasales- Linfoma T/NK nasal. LPT- Linfoma T periférico

Morfológicamente se identificaron 8 pacientes con LACG, 18 con LT/NK nasales y 7 LPT.

En los LACG La arquitectura ganglionar estaba obliterada en todos los casos, sin embargo, en algunas áreas se identificaron sinusoides con extensa infiltración por células neoplásicas (Figura 2). En 3 casos, aparte de los ganglios linfáticos con infiltración masiva por la neoplasia, se identificaron pequeños ganglios en los cuales la arquitectura ganglionar estaba conservada, pero presentaron numerosas células neoplásicas en sinusoides. En un caso se observó un patrón de infiltración perivascular. En 2/8 casos se identificó infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario en el estroma neoplásico, así como histiocitos. Se observó necrosis en 2/8 casos con histiocitos y polimorfonucleares en las áreas vecinas. Los resultados de inmunohistoquímica se muestran en el cuadro 3.

Figura 2. Características morfológicas de LACG.



Cuadro 3. Resumen de resultado de inmunohistoquímica en linfomas anaplásicos de células grandes.

Anticuerpo	No Casos	%
CD30	8	100
ALK	8	100
AEM	7	87
CD3	2	25
CD45 RO	5	62
CD 43	6	75
CD20	0	0
CD79a	0	0
CD15	0	0
LMP-1	0	0

En todos los casos, > 95% de las células mostraron positividad intensa para CD30, la reactividad fue de membrana y en el área de Golgi (Figura 5A). En siete casos se identificó positividad para AEM, el patrón de expresión fue similar a CD30; sin embargo, la proporción de células neoplásicas positivas fue menor.

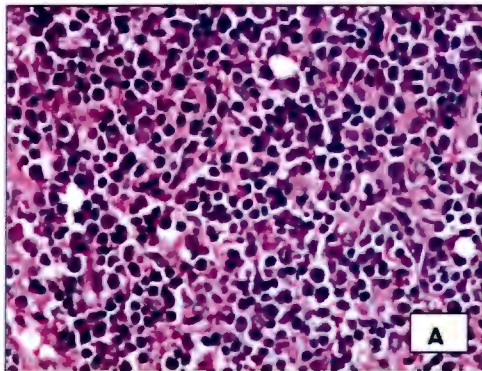
Por definición, todos los casos fueron positivos para proteína ALK. El 75% (6/8) de casos mostraron positividad nuclear y citoplasmática. En 2 de 8 casos

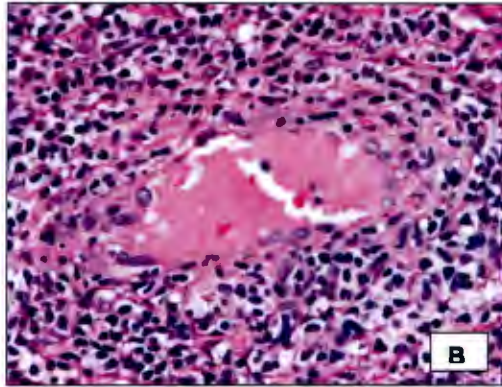
(25%) la reactividad del anticuerpo ALK-1 fue solo citoplasmática. No se identificó positividad exclusivamente nuclear.

En 6/8 casos el inmunofenotipo fue T, con positividad para CD3, CD45RO o ambos. En el 25% de LACG estos marcadores fueron negativos, por lo que se clasificaron como tipo nulo. Ningún caso de LACG ALK+ mostró inmunofenotipo B.

En los 18 casos que correspondieron a LTNK, morfológicamente, la mayoría de los casos mostraron células pequeñas ó medianas y 4 casos presentaron células grandes. Se identificó angioinvasión en 8/18 (44%) pacientes y necrosis tumoral en 88% (Figura 3).

Figura 3. Características morfológicas de linfomas T/NK nasales. A. Morfología clásica de células pequeñas. B. Áreas de angioinvasión.





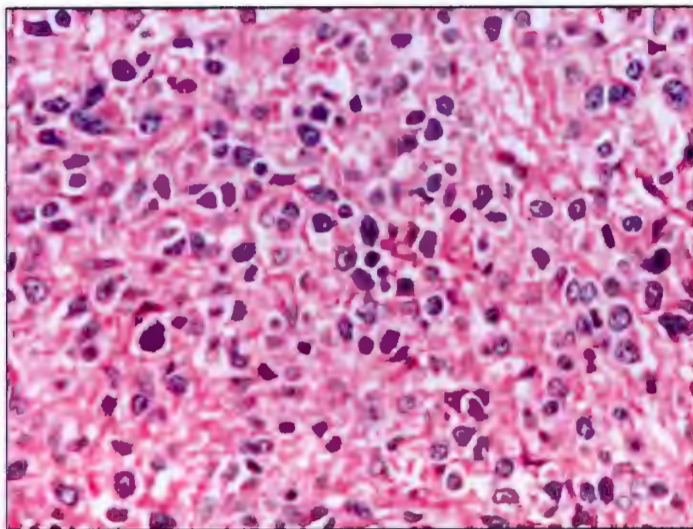
Todos los casos fueron positivos para CD3, CD45RO y TIA-1. En 15 (83%) se observó positividad para CD56. El VEB se identificó en la mayoría de las células neoplásicas en 14/15 (93%) de casos. La sobreexpresión de p53 (13 pacientes) no se asoció a morfología de células altas o expresión de VEB. Los resultados de inmunohistoquímica se muestran en el cuadro 4.

Cuadro 4. Inmunohistoquímica en linfomas T/NK nasales.

Anticuerpo	No. de casos	%
CD3	18	100
CD45RO	18	100
TIA-1	18	100
CD56	15	83
CD4	7	38
CD8	5	27
CD20	0	0

Los linfomas T periféricos mostraron patrón de crecimiento difuso con pérdida de la arquitectura ganglionar. La mayoría de las células neoplásicas fueron de tamaño intermedio con núcleos irregulares, angulados, e hiper cromáticos. En tres casos se observaron núcleos vesiculosos con nucleolo grande y numerosas mitosis. En 5/7 casos se identificaron venulas de endotelio alto, así como, infiltrado inflamatorio reactivo con abundantes linfocitos maduros, células plasmáticas y eosinófilos (Figura 4).

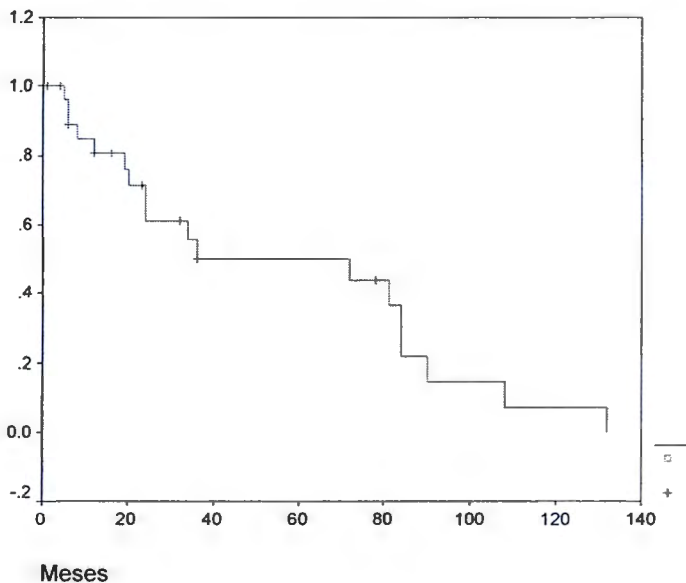
Figura 4. Características morfológicas de linfomas T periféricos en niños.



Todos los casos fueron positivos para CD3 y CD45RO. En 5/7 (71%) de casos se observó positividad para CD4. Ningún caso resultó positivo para CD30, ALK-1, EMA y CD8.

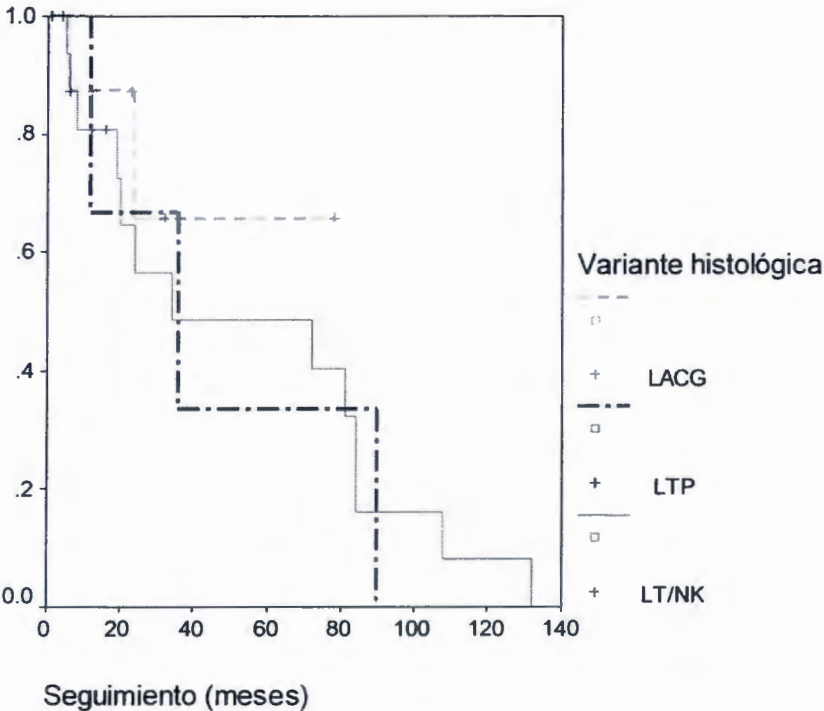
A todos los pacientes excepto 2 casos, se les dio tratamiento con quimioterapia dependiendo del subtipo histológico y el estadio al momento del diagnóstico. En promedio, cada paciente recibió 6 ciclos. La sobrevida global, con seguimiento promedio de 56 meses en 35 pacientes con linfomas de células T maduras fue de 50% a 5 años (Figura 5).

Figura 5. Sobrevida global de 35 pacientes con linfomas de células T maduras.



Al subdividir a los pacientes por subtipo histológico, se identificó mayor sobrevida global en pacientes con LACG (70% a 5 años), los pacientes con LT/NK nasal se mantuvieron con SG de 50% y los pacientes con LTP mostraron SG de 30% a 5 años (Figura 6).

Figura 6. Sobrevida global de pacientes con linfomas de células T maduras por subtipo histológico.



DISCUSION

En la actualidad, no se han realizado series grandes con numerosos pacientes que estudien las características biológicas y la historia natural de LCT en niños. Previamente, se identificaron 6 casos de 42 niños con LCT, la edad mediana fue de 9.5 años y 5 correspondieron a linfomas de células grandes, de ellos. 3 fueron anaplásicos. El seguimiento fue de 22 meses y tres pacientes fallecieron²⁹. En otro estudio se identificaron otros 6 pacientes con LCT entre 432 niños con linfomas no Hodgkin³⁰. Gordon y cols²⁶ informaron 22 pacientes con LCT, la edad mediana fue de 12 años, 54% de pacientes se encontraron en estadios avanzados y 45% presentaron síntomas B al momento del diagnóstico. En esta serie se identificaron 35 linfomas de células T maduras, de los cuales 18 correspondieron a LT/NK nasales, 10 a LACG y 7 LTP. La edad mediana en esta serie fue de 11 años en 21 hombres y 14 mujeres. Se identificaron 22 pacientes en estadios iniciales y 13 en estadio III/IV. Solamente 12 pacientes presentaron síntomas B.

La presentación extraganglionar, especialmente en piel, ha sido una observación frecuente en LCT en series de pacientes adultos. Leake y cols informaron 2/4 pacientes con presentación extraganglionar, uno de los cuales mostró infiltración a piel. En otra serie³¹, seis pacientes con linfomas CD30 positivos tenían lesiones en piel además de linfadenopatía periférica. También, se ha informado 55% de enfermedad extraganglionar en niños con LCT y hasta 64% en recaídas²⁶. El sitio extraganglionar más frecuente fue la piel (31% de casos). En esta serie, 57% de

los pacientes tuvieron presentación extraganglionar, aunque, a diferencia de otros estudios, la alta frecuencia de presentación extraganglionar se debe al elevado número de pacientes con LT/NK localizados a la cavidad nasal y senos paranasales. Por otro lado, se demostró infiltración a médula ósea en 3/35 (8.6%) pacientes. Sin embargo, se han informado frecuencias de infiltración a médula ósea desde 11% hasta 80%²⁶.

Anteriormente, el diagnóstico de LACG y LTP habían mostrado cierta sobreposición. En pacientes adultos, se considera al LACG dentro del grupo de LCT, sin embargo, la frecuencia de expresión de CD30 es baja, por lo tanto, estas neoplasias se han considerado dentro del grupo de LTP. En niños, la mayoría de los linfomas CD30 positivos corresponden a LACG. Estas neoplasias se distinguen del LACG del adulto en que consistentemente muestran positividad para ALK-1 y aunque, en general se diagnostican en estadios avanzados y muestran recaídas frecuentes, el pronóstico es favorable (SG de >85%)³².

Algunos investigadores han mostrado que los LTP en adultos muestran pronóstico desfavorable en comparación con neoplasias de células B²⁶. Debido a que en niños se han informado series pequeñas y pocos casos de LTP, es difícil realizar comparaciones con respecto a pronóstico y sobrevida con respecto a otros linfomas No Hodgkin. Bucsky y cols³⁰, informaron 44% de remisión completa en niños con LTP en comparación a 83% en pacientes con otros linfomas no Hodgkin. Asimismo, solamente 3 de 6 pacientes sobrevivieron en otro estudio²⁹. En la serie de Gordon y cols²⁶, la sobrevida libre de enfermedad en 9 pacientes

fue de 61% y después de recaídas de 15%. Aunque la sobrevida inicial es elevada, existe sobreposición entre el diagnóstico de LACG y LTP. Por lo tanto, es posible que la sobrevida mayor a 50% se deba a que algunos casos corresponden a LACG, los cuales se ha mostrado que tienen mejor pronóstico.

En nuestra serie, la sobrevida global fue de 50%. Al dividir los casos por subgrupos, los LTP mostraron sobrevida mucho menor que el resto del grupo (30% vs 50%). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente porque el número de casos es limitado (7 pacientes). Sin embargo, al igual que en adultos, la tendencia muestra que, aunque es un linfoma poco frecuente, el linfoma T periférico no específico es una neoplasia agresiva con pronóstico desfavorable.

En resumen, aunque los LCT son poco frecuentes en niños, la clasificación en subgrupos es importante, ya que el curso clínico y el pronóstico es variable. Estudios adicionales con mayor número de pacientes son necesarios para definir factores pronósticos y tratamientos adecuados para niños con linfomas de células T maduras.

CONCLUSIONES

Se identificaron 35 linfomas de células T maduras en niños en un lapso de 25 años. Con respecto a las variantes de LCT se detectaron 18 (51%) linfomas de células T/NK nasales, 10 (35%) linfomas anaplásicos de células grandes y 7 (2%) de linfomas de células T periféricos. No se identificaron otras variantes.

La identificación de subgrupos de linfomas de células T maduras tiene importantes implicaciones pronósticas.

BIBLIOGRAFIA

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology and Genetics. Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization of Tumours. IARC Press, Lyon. 2001.
2. Anon. A clinical evaluation of the international lymphoma study group classification of non Hodgkin lymphoma .The non Hodgkin lymphoma classification project. Blood 1997; 89: 3909-3918.
3. Grovas A, Fremgen A, Rauch A, Ruyman FB, Hutchinson CL, Winchester DP, Menck HR. The national cancer database report on patterns of childhood cancer in the United States. Cancer 1997; 80: 2321-2332.
4. Mora J, Filippa DA, Thaler HT, Polyak T, Cranor ML, Wollner N. Large cell non-Hodgkin lymphoma of childhood. Cancer 2000; 88: 186-197.
5. Murphy SB: Pediatric lymphomas: recent advances and commentary on Ki-1 positive anaplastic large cell lymphoma of childhood. Ann Oncol 1994; 5: S1.
6. Wright D, Mc Keever P, Carter R. Childhood non-Hodgkin lymphomas in the United Kingdom: Findings from de UK children´s cancer study. J Clin Pathol 1997; 50: 128-135.
7. Jaffe ES. Anaplastic large cell lymphoma: The shifting sands of diagnostic hematopathology. Mod Pathol 2001; 14: 219-228.
8. Schwab U, Stein H, Lemke H, Kirchner H, Schaadt M. Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Reed-Sternberg cells of

- Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells. *Nature* 1982; 299: 65-67.
9. Stansfeld A, Diebold J, Kapanci Y, Kelenyi G, Lennert K, Mioduszeska O, Noel H, Rilke F, Sundstrom C, Van Unnik J, Wright D. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 1988; 1; 292-301.
 10. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks P, Chan JKC, Cleary ML, Delsol G, De Wolf Peeters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Issacson PG, Knowles DM, Mason DY, Muller-Hermelink HK, Pileri SA, Ralfkier E, Warnke RA. A Revised European American classification of lymphoid neoplasms: A proposal for the International Lymphoid Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1370.
 11. Brugieres L, Deley MC, Pacquement H, Meguerian-Bedoyan Z, Terrier-Lacombe MJ, Robert A, Pondarre C, Leverger G, Devalck C, Rodary C, Delsol G, Hartmann O (1998). CD 30 (+) anaplastic large-cell lymphoma in children: analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric Oncology. *Blood* 92: 3591-3598.
 12. Benharroch D, Meguerian-Bedoyan Z, Lamant L, Amin C, Brugières L, Terrier-Lacombe MJ, Haralambieva E, Pulford K, Pileri S, Morris SW, Mason DY, Delsol G. ALK-positive Lymphoma: A single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood* 1998; 91: 2076-2084.
 13. Pireli S, Falini B, Delsol G, Stein H, Baglioni P, Poggi S. Lymphohistiocytic T-cell lymphoma (anaplastic large cell lymphoma CD30+/Ki1+) with a high content of reactive histiocytes. *Histopathol* 1990; 16: 383-391.

14. Kinney M, Collins m, Greer J, Whitlock J, Sioutos N, Kadin M. A small-cell-predominant variant of primary Ki-1 (CD30) + T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 859-868.
15. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, Look AT. Fusion of the kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science* 1994; 263: 1281-1290.
16. Bitter MA, Franklin WA, Larson RA, McKeithan TW, Rubin CM, Le Beau MM, Stephens JK, Vardiman JW. Morphology in Ki-1 (CD30) positive non-Hodgkin's lymphoma is correlated with clinical features and a unique chromosomal abnormality, t(2;5)(p23;q35) *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 305.
17. Shiota M, Nakamura S, Ichinohasama R, Abe M, Akagi T, Takashita M, Mori N, Fujimoto J. Anaplastic large cell lymphoma expressing the novel chimeric protein p80^{NPM/ALK}. A distinct clinicopathologic entity. *Blood* 1995; 86: 1954.
18. Chan JK, Buchanan R, Fletcher CD. Sarcomatoid variant of anaplastic large-cell Ki-1 lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1990; 14:983-988.
19. Nakamura S, Suchi T, Koshikawa T, Kitoh K, Koike K, Komatsu H, Lida S, Kagami Y, Ogura M, Katoh E (1995). Clinicopathologic study of CD 56 (NCAM) –positive angiocentric lymphoma occurring in sites other than the upper and lower respiratory tract. *Am J Surg Pathol* 19: 284-296.
20. Quintanilla-Martínez L, Kumar S, Fend F, Reyes E, Teruya-Feldstein J, Kingma DW, Sorbara L, Raffeld M, Straus SE, Jaffe ES. Fulminant EBV (+) T cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection: a distinct clinicopathologic syndrome. *Blood* 2000; 96: 443-451.

21. Wong KF, Zhang YM, Chan JK (1999) Citogenetic abnormalities in natural killer cell lymphoma/leukemia- is there a consistent pattern? *Leuk lymphoma* 34: 241-250.
22. Siu LL, Wong KF, Chan JK, Kwong YL. Comparative genomic hybridization analysis of natural killer cell lymphoma/leukemia. Recognition of consistent patterns of genetic alterations. *Am J Pathol* 1999; 155: 1419-1425.
23. Kwong YJ, Chan AC, Lian R, Chiang AK, Chim CS, Chan TK, Todd D, Ho FC. CD 56+ NK lymphomas: clinicopathological features and prognosis. *Br J haematol* 1997; 97: 821-829.
24. Cheung MM, Chan JK, Lau WH, Foo W, Chan PT, Ng CS, Ngan RK. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 70-77.
25. Ho FC, Choy D, Loke SL, Kung IT, Fu KH, Liang R, Todd D, Khoo RK. Polymorphic reticulosis and conventional lymphomas of the nose and upper aerodigestive tract: a clinicopathologic study of 70 cases, and immunophenotypic studies of 16 cases. *Hum Pathol* 1990; 21: 1041-1050.
26. Gordon B, Weisenburger DD, Warkentin D, Anderson J, Sanger W, Bast M, Gnarr D, Vose J, Bierman P, Armitage J, Coccia P. Peripheral T-Cell Lymphoma in Childhood and Adolescence. *Cancer* 1993; 71: 257-63.
27. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, Wolf Peeters C, Falini B, Gatter KC. A revised European –American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.

28. Ascani S, Zinzani PL, Gherlinzoni F, Sabattini E, Briskomatis A, de Vivo A, Piccioli M, Fraternali OG, Pieri F, Goldoni A, Piccaluga PP, Zalloco D, Burnelli R, Leoncini L, Falini B, Tura S, Pileri SA. Peripheral T-cell lymphoma . Clinicopathologic study of 168 cases diagnosed according to the REAL Classification. *Ann Oncol* 1997; 8: 583-592.