

Nódulo cutáneo como forma de presentación de una leucemia/linfoma linfoblástico de estirpe B

R. López Almaraz^a, J.M.^a Raya Sánchez^b, M. Domínguez Suárez^a, M.^aL. Brito Barroso^b y J. Rodríguez Luis^a

Servicios de ^aPediatría (Unidad de Oncohematología Pediátrica) y ^bHematología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Tenerife. España.

La afectación cutánea primaria por una leucemia/linfoma linfoblástico de células B es una rareza en la infancia. Se presenta el caso de una niña de 11 años y medio a la que 5 meses antes de ser remitida a nuestro centro se le había extirpado un pequeño bultoma subcutáneo en la región glútea derecha, diagnosticado anatomopatológicamente de proliferación linfoide indicativa de linfoma de células grandes. A la exploración llamaba la atención la existencia de pequeños nódulos próximos a la cicatriz de la tumoración previamente extirpada. En el hemograma presentaba $2,7 \times 10^9/l$ leucocitos con $0,5 \times 10^9/l$ neutrófilos y el resto de las series normales; así como exploraciones complementarias sin hallazgos patológicos de interés. Se realizó entonces aspirado de médula ósea (AMO) en el que destacaba la presencia de un 52% de blastos con características inmunofenotípicas y morfológicas de leucemia linfoblástica aguda (LLA) B común, subtipo L₂ de la clasificación FAB (French-American-British Cooperative Working Group). Tras 10 meses de finalizada la poliquimioterapia la paciente se encuentra en remisión completa. Queremos destacar el hecho de que un nódulo cutáneo de evolución tórpida puede ser la forma de presentación de un linfoma linfoblástico o de una LLA.

Palabras clave:

Nódulo cutáneo. Leucemia linfoblástica aguda B común. Linfoma linfoblástico B cutáneo.

CUTANEOUS INVOLVEMENT AS THE FORM OF PRESENTATION IN B-CELL LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA/LYMPHOMA

Primary cutaneous involvement in B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma is rare in childhood. We present the case of an eleven and a half year old girl who, five months prior to being referred to our center, had undergone surgery to remove a small gluteal tumor diagnosed histopathologi-

cally as lymphoid proliferation suggestive of large cell lymphoma. On examination the presence of small nodes close to the scar where the tumor had previously been removed was observed. Hemogram revealed $2.7 \times 10^9/l$ white blood cells with $0.5 \times 10^9/l$ neutrophils; the remaining series and complementary investigations were normal. Bone marrow aspiration revealed 52% blastic cells with immunophenotype and morphological characteristics of common (B-cell) acute lymphoblastic leukemia with L2 subtype in the French-American-British (FAB) classification. Ten months after finishing polychemotherapy, the patient is now in complete remission. We would like to highlight that a small slow-growing cutaneous node could be the presenting form of lymphoblastic lymphoma or acute lymphoblastic leukemia.

Key words:

Cutaneous tumor. Common acute lymphoblastic leukemia. B-cell phenotype cutaneous lymphoma.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas linfoblásticos son neoplasias del tejido linfóide que con cierta frecuencia se presentan durante la infancia como leucemia aguda, con infiltración de la médula ósea y expresión blástica periférica. Los linfomas cutáneos son un grupo de linfomas no hodgkinianos (LNH) extranodales, que pueden ser de fenotipo T o B, y tener un comienzo clínico, morfología, inmunofenotipo y pronóstico diferentes¹. Con el tiempo se han establecido numerosas clasificaciones, y se ha delimitado más esta enfermedad en el niño, diferenciándola de los LNH de los adultos. En la clasificación REAL (Revised European American Lymphoma) aparecen los linfomas linfoblásticos de precursores B¹⁻³. Se presenta un caso de este tipo de LNH

Correspondencia: Dr. R. López Almaraz.
Pº Eugenio López, 4, 2º B. 38280 Tegueste. Tenerife. España.
Correo electrónico: ritxil@comtf.es

Recibido en julio de 2002.

Aceptado para su publicación en agosto de 2002.

en una niña de 11 años y medio en la que la manifestación inicial fue una tumoración cutánea en el glúteo sin otra sintomatología asociada, enfatizando lo excepcional del caso y la buena respuesta a la quimioterapia instaurada.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Niña de 11 años y medio remitida desde un centro privado por la aparición de pequeños nódulos localizados alrededor de una cicatriz quirúrgica en la región glútea derecha, sin otra sintomatología acompañante. Cinco meses antes se le había extirpado en dicha localización una tumoración de consistencia gomosa, de color amarillento, de 2,5 × 1,8 cm de diámetro que había notado desde hacía medio año antes, sin darle importancia inicialmente por no producirle molestias. El informe histológico que aportaba describía la lesión como una proliferación linfoide atípica y monomorfa que infiltraba tejido adiposo y con esclerosis asociada, constituida por células grandes y medianas ovoides o irregulares y con patrón infiltrativo difuso, reconociéndose mitosis atípicas, compatible todo ello con un LNH de células grandes (fig. 1). Por la presentación atípica, en su centro de origen, y tras realizar estudios analíticos que fueron normales, decidieron mantener una actitud expectante con revisiones clínicas mensuales.

Cuando valoramos a la paciente, lo único que llamaba la atención en la exploración física fue la presencia de seis induraciones nodulares de menos de 0,5 cm de diámetro alrededor de una cicatriz de aproximadamente 3 cm, en el cuadrante superoexterno de la nalga derecha. Se realizaron entonces los exámenes complementarios siguientes. Sangre periférica: hemoglobina, 13,7 g/dl; hematocrito, 41%; índices eritrocitarios normales; reticulocitos, 2,5%; plaquetas, $233 \times 10^9/l$; leucocitos, $2,7 \times 10^9/l$ (neutrófilos, 19,4%; linfocitos, 75,3%; monocitos, 4,8%); velocidad de sedimentación globular (VSG), 5 mm/h; lactodeshidrogenasa (LDH), 426 U/l; ferritina, 40 ng/ml; β_2 -microglobulina sérica, 1,3 mg/l. Estudio de la coagulación, resto de perfil bioquímico, hepático y renal normales. Ecografía abdominal y gammagrafía ósea con ^{99m}Tc , sin hallazgos patológicos. Aspirado de médula ósea (AMO): celularidad global abundante con 52% de blastos, población ésta constituida por elementos de tamaño mediano y grande de núcleo, generalmente redondeado y en ocasiones de aspecto hendido y/o lobulado, con cromatina laxa e inmadura y uno o más nucléolos generalmente visibles, citoplasma muy escaso y agranular y, ocasionalmente, escasa vacuolización tanto citoplasmática como supranuclear (fig. 2). Citoquímica: peroxidasa, negro Sudán y alfa-naftilacetato esterasa negativos; reacción al ácido peryódico de Schiff, positividad en el 11% de los blastos, con patrón granular e intensidad moderada. Inmunofenotipo: positividad para marcadores de estirpe B (CD19, CD10 -CALLA-, CD20, CD24, CD79a, CD34, CD38 y HLA-DR), y negatividad para marcadores de línea T, mieloides, monocítica, eritroide y megacariocítica. Citogenética: 46 XX sin anoma-

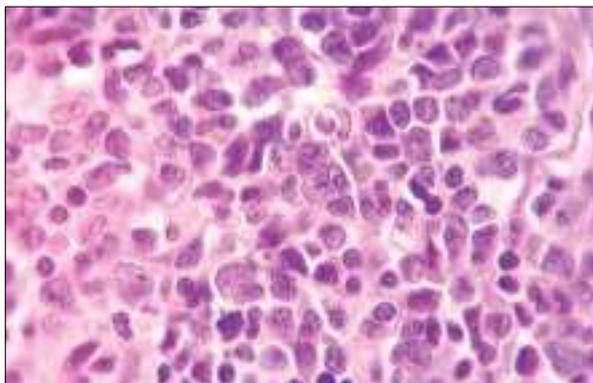


Figura 1. Biopsia de tumoración cutánea a nivel glúteo en la que se observa un infiltrado difuso de células grandes y medianas de patrón polimorfo (hematoxilina-eosina, $\times 400$).

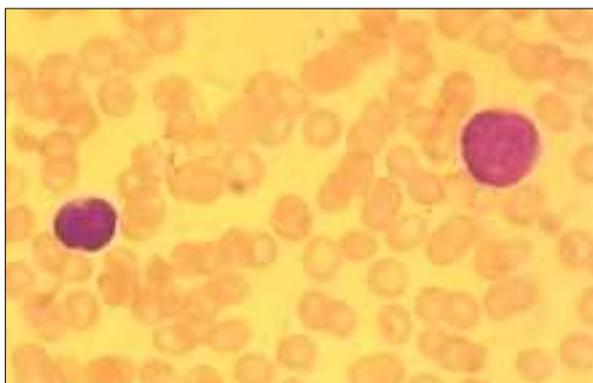


Figura 2. Frotis de aspirado medular en el que se observan 2 elementos linfoides de diferente tamaño y morfología blástica (May-Grunwald-Giemsa, $\times 400$).

lías. Con los hallazgos obtenidos se establece el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) estirpe B común, subtipo L₂ de la clasificación FAB. Revisada la pieza de la biopsia cutánea inicial por el servicio de anatomía patológica de nuestro centro con técnicas convencionales y marcadores monoclonales, el infiltrado linfoide ofrece positividad por marcadores de células B (CD20) (fig. 3), y se concluye el diagnóstico de linfoma linfoblástico de precursores B (clasificación REAL) de presentación cutánea.

En ese momento se inicia tratamiento con el protocolo SHOP LNH98 no B (SFOP-LMT 96), evidenciándose desaparición de las tumoraciones cutáneas y remisión medular completa al mes de iniciada la quimioterapia. Después de un período de 10 meses de finalizado el régimen terapéutico, la paciente se encuentra asintomática y libre de enfermedad.

DISCUSIÓN

Las leucemias/linfomas linfoblásticos son neoplasias malignas derivadas de células progenitoras linfoides in-

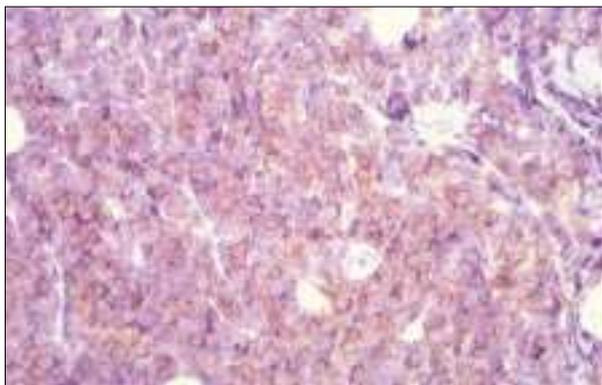


Figura 3. Biopsia del nódulo cutáneo en la que el infiltrado linfoide ofrece positividad para marcadores de células B (CD20) (peroxidasa-antiperoxidasa, $\times 200$).

maduras de fenotipo B o T, bloqueadas en un punto de su diferenciación^{4,5}. Aunque los LNH linfoblásticos tienen tendencia a la leucemización, en ocasiones resulta difícil establecer la diferencia entre linfoma y leucemia. Para salvar esta dificultad, de forma arbitraria se acepta que el diagnóstico de LLA se establece por la presencia en el aspirado medular de más del 25% de blastos con características morfológicas y citoquímicas de linfoblasto. La naturaleza B o T de los linfoblastos se determina por procedimientos inmunológicos, generalmente mediante inmunohistoquímica, citometría de flujo o ambas. La afectación de la médula ósea en los LNH está en torno al 50%, más frecuente en los de bajo grado de malignidad (alrededor del 70-80%), que en los de alto grado (20-30%)^{5,6}.

La mayor parte de los LNH en el niño son T, por lo general linfoblásticos, y B de células pequeñas no hendidas, por lo habitual tipo Burkitt; la incidencia de linfomas de células grandes en la infancia es baja. Los linfomas linfoblásticos, en general, se pueden presentar en muchas localizaciones, entre ellas más habitualmente en ganglios y mediastino, y con mucha menor frecuencia en la piel, hueso y tejidos blandos^{5,7,8}. Menos del 20% de pacientes que padecen un linfoma linfoblástico tienen afectación cutánea al manifestarse la enfermedad^{4,9}. Teniendo en cuenta que la mayoría de los linfomas que afectan inicialmente la piel son de origen T, la presentación cutánea de una leucemia/linfoma linfoblástico B, como el presente, constituye una rareza. Hasta donde nuestro conocimiento alcanza, se han publicado menos de 20 casos de linfoma cutáneo de células B en la infancia^{2,3,10-12}.

La mayor parte de las neoplasias de precursores linfoides de origen B en la edad pediátrica se manifiestan con infiltración en médula ósea y expresión de la enfermedad en sangre periférica. Sólo unos pocos casos comprometen la piel, hueso o ganglios linfáticos, con o sin infiltración de la médula ósea o expresión a nivel sanguíneo^{1,13,14}. Es difícil en nuestro caso precisar si la lesión

cutánea inicial era primaria o se asociaba ya a enfermedad medular, pues en el centro consultado en primera instancia no se investigó esta posibilidad. Inicialmente, el tumor se clasificó dentro de los linfomas de células grandes de estirpe B, de acuerdo con la clasificación REAL, que intenta clasificar los linfomas según una combinación de características histológicas, inmunológicas y genéticas^{2,15}. La impresión diagnóstica inicial del centro de origen no se confirmó al revalorar la pieza y por los hallazgos de la médula ósea. La morfología de los linfomas linfoblásticos en la piel es similar a la de los linfomas de células grandes^{4,10}, por lo que en ocasiones pueden confundirse histológicamente. De ahí lo necesario de incluir técnicas de inmunofenotipo a la hora del diagnóstico de los LNH⁵.

Si se considera que la proliferación clonal fue primariamente cutánea, según la clasificación de Murphy para los LNH¹⁶ nos encontraríamos ante un estadio IV, al presentar infiltración de la médula ósea. La paciente no presentó en ningún momento síntomas B (pérdida de peso, sudación profusa y fiebre), ni tampoco alteraciones analíticas (normalidad de la LDH, β_2 -microglobulina y VSG, entre otros parámetros bioquímicos), y sólo existía una leucopenia moderada en el hemograma, la cual no se había observado inicialmente. En el AMO, las células blásticas presentaron una morfología L₂ y un inmunofenotipo de línea B CALLA(+) o LLA común.

En una revisión realizada por The Children's Leukemia Cooperative Group de la European Organization of Research of Cancer (EORTC), las lesiones cutáneas en niños con LLA o linfoma linfoblástico fueron observadas una media de 6 semanas antes del diagnóstico hematológico, con un rango desde pocos días a 8 meses^{17,18}. En nuestra paciente se realizó la biopsia del nódulo sospechoso 5 meses después de notarlo por primera vez, acudiendo a nuestro centro a los 6 meses de haberse extirpado y analizado debido a la aparición de lesiones nodulares satélites alrededor de la cicatriz de la biopsia inicial. Aunque la mayor parte de los nódulos cutáneos en la infancia, sobre todo en localización glútea, corresponden a procesos inflamatorios benignos, lesiones postraumáticas o pseudolinfomas¹⁹, quisiéramos subrayar la necesidad de estudiar y seguir cualquier lesión cutánea nodular en la edad pediátrica, ante la posibilidad, por infrecuente que sea, de estar ante una enfermedad de naturaleza maligna. De hecho, los linfomas cutáneos B son muchas veces indistinguibles desde un punto de vista macroscópico de otro tipo de lesión no maligna; de ahí la importancia de realizar una biopsia ante cualquier tumoración cutánea progresiva o que no desaparece, con el propósito de establecer un diagnóstico correcto^{7,19}, y así remitir lo antes posible al paciente a un centro especializado para instaurar el tratamiento oportuno. Finalmente, el pronóstico de los linfomas linfoblásticos cutáneos con o sin afectación medular no parece ser diferente del de otros pa-

cientes con LLA o LNH sin compromiso cutáneo, habiéndose comunicado, en este subgrupo, supervivencias libres de enfermedad de incluso el 80%^{5-6,14,20}. Aunque este tipo tumores se incluyen dentro de los de alto riesgo, nuestra paciente ha respondido de forma favorable a la quimioterapia, y en la actualidad, tras 10 meses de haber finalizado el tratamiento, se encuentra en remisión completa.

BIBLIOGRAFÍA

- Schmitt IM, Manente L, Di Matteo A, Felici F, Giangiacomi M, Chimenti S. Lymphoblastic lymphoma of the pre-B phenotype with cutaneous presentation. *Dermatology* 1997;195:289-92.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein A, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-America classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
- Norton AJ. Classification of cutaneous lymphoma: A critical appraisal of recent proposals. *Am J Dermatopathol* 1999;21:279-87.
- Chimenti S, Fink-Puches R, Peris K, Pescarmona E, Putz B, Kerl H, et al. Cutaneous involvement in lymphoblastic lymphoma. *J Cutan Pathol* 1999;26:379-85.
- Magrath IT. Malignant non-Hodgkin's lymphomas in children. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of Pediatric Oncology*, 4ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; p. 661-705.
- Maitra A, McKenna RW, Weinberg AG, Schneider NR, Kroft SH. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma. A study of nine cases lacking blood and bone marrow involvement and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 2001;115:868-75.
- Perkins SL. Work-up and diagnosis of pediatric non-Hodgkin's lymphomas. *Pediatr Dev Pathol* 2000;3:374-90.
- Molina FJ. Linfomas no Hodgkin. En: Madero López L, Muñoz Villa A, editors. *Hematología y Oncología Pediátricas*, 1ª ed. Madrid: Ergón, 1997; p. 447-66.
- National Center Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphoma: Summary and description of an only formulation for clinical usage: The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. *Cancer* 1982;49:2112-35.
- Link MP, Roger M, Dorfmann RF, Crist WM, Cooper MD, Levy R. Cutaneous lymphoblastic lymphoma with pre-B markers. *Blood* 1983 61:838-41.
- Meyers L, Hakami N. Pre-B cell cutaneous lymphoma in infancy: A unique clinical entity. *Med Pediatr Oncol* 1984;12:252-4.
- Sander CA, Medeiros LJ, Abruzzo LV, Horak ID, Jaffe ES. Lymphoblastic lymphoma presenting in cutaneous sites: A clinicopathologic analysis of six cases. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:1023-31.
- Neth O, Seidemann K, Jansen P, Mann G, Tiemann M, Ludwig WD, et al. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence: Clinical features, treatment, and results in trials NHL-BFM 86 and 90. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:20-7.
- Lin P, Jones D, Dorfman DM, Medeiros LJ. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma: A predominantly extranodal tumor with low propensity for leukemic involvement. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1480-90.
- Hiddemann W, Longo DL, Coiffie RB, Fisher RI, Cabanillas F, Cavalli F, et al. Lymphoma classification-the gap between biology and clinical management is closing. *Blood* 1996;88:4085-9.
- Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: Dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980;7:332-9.
- Millot F, Robert A, Bertrand Y, Mechinaud F, Laureys G, Ferster A, et al. Cutaneous involvement in children with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. The Children's Leukemia Cooperative Group of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Pediatrics* 1997; 100:60-4.
- Willemze R, Meijer CJ. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: The best guide to good clinical management. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Am J Dermatopathol* 1999;21:265-73.
- Kempf W, Dummer R, Burg G. Approach to lymphoproliferative infiltrates of the skin. The difficult lesions. *Am J Clin Pathol* 1999;111:S84-93.
- Grange F, Hedelin G, Joly P, Beylot-Barry M, D'Incan M, Delaunay M, et al. Prognostic factors in primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and the Sezary syndrome. The French study group on cutaneous lymphomas. *Blood* 1999;93:3637-42.