

ORIGINAL BREVE

Nódulos subcutáneos como forma de presentación de síndrome linfoproliferativo maligno[☆]

A. Fernández-Teijeiro Álvarez^{a,*}, P. Galán del Río^a, V. Quintero Calcaño^a, J.I. Montiano Jorge^b, I. Astigarraga Aguirre^a y A. Navajas Gutiérrez^a

^aUnidad de Onco-Hematología Pediátrica, Hospital de Cruces-Baracaldo, Vizcaya, España

^bServicio de Pediatría, Hospital Txagorritxu, Vitoria, España

Recibido el 24 de enero de 2009; aceptado el 20 de marzo de 2009

Disponible en Internet el 27 de mayo de 2009

PALABRAS CLAVE

Leucemia o linfoma linfoblástico;
Piel;
Niño

Resumen

En su mayoría, las lesiones cutáneas de los procesos malignos aparecen de forma concomitante o posterior al diagnóstico del tumor primario. Se presenta el caso de una niña con tumefacción en la cara externa del pie derecho desde los 5 meses de vida, durante un ingreso hospitalario a los 7 meses por bronquiolitis con pancitopenia, el mielograma mostró hipoplasia mieloide y megacariocítica, con ecografía abdominal y del pie normales. Tras la administración de corticoterapia por su cuadro respiratorio y soporte transfusional, al alta se objetivó desaparición de la lesión del pie. Dos meses más tarde presentó reaparición de la tumefacción junto con nódulos subcutáneos diseminados. Confirmada la infiltración maligna en la biopsia cutánea, la estadificación demostró infiltración blástica del 6% en mielograma y afectación ganglionar abdominal en ecografía y tomografía computarizada. El inmunofenotipo F confirmó el diagnóstico de linfoma linfoblástico pre-B muy inmaduro. Se administró quimioterapia según protocolo EURO-LB-02 para estadio IV. En remisión completa al finalizar la fase de inducción; la paciente presentó recaída leucémica refractaria a los 13 meses del diagnóstico.

Comentario: Ante una lesión cutánea de evolución tórpida se debe realizar una toma de biopsia para descartar malignidad. El diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas malignas en los niños (especialmente en lactantes) incluye fundamentalmente infiltración secundaria a leucemia o linfoma, metástasis de neuroblastoma o rhabdomioma y, con menor frecuencia, otros procesos primarios. En esta paciente con presentación cutánea aislada, el curso de su proceso linfoproliferativo maligno pudo modificarse mediante la

[☆]Presentaciones previas: Póster en el Congreso anual de la AEP (Asociación Española de Pediatría) celebrado en Barcelona en mayo de 2007. Póster en el I Congreso de la SEHOP (Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas) celebrado en Oviedo en mayo de 2008.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anateijeiro@hotmail.com (A. Fernández-Teijeiro Álvarez).

KEYWORDS

Precursor Cell
Lymphoblastic Leukemia or Lymphoma;
Skin;
Child

corticoterapia recibida previa al diagnóstico definitivo.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Subcutaneous nodules as a sign of malignant lymphoproliferative syndrome**Abstract**

Skin involvement in children with malignant processes usually appears at the same time or after the diagnosis of the primary tumour. We present the case of a girl with cutaneous involvement prior to the diagnosis of a malignant lymphoproliferative process. A previously healthy 5-month old girl who presented with an inflammatory subcutaneous lesion on the right foot. During hospital admission due to bronchiolitis at 7 months with associated pancytopenia while the myelogram showed myeloid and megakaryocytic hypoplasia, the abdominal and foot ultrasound were normal. After completing corticoid therapy for her respiratory process and transfusional support, the foot lesion had disappeared at discharge. Two months later she had a local recurrence with associated scattered subcutaneous nodules. The skin biopsy confirmed malignant infiltration; the myelogram showed 6% blast infiltration, and both abdominal ultrasound and CT scan demonstrated lymph node involvement. Immunophenotype confirmed the diagnosis of Precursor B Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma. Although complete remission was achieved at the end of the induction chemotherapy according EuroLB-02 protocol for stage IV, the patient presented a refractory leukaemia relapse thirteen months after diagnosis.

Commentary: Malignancy should be suspected in the presence of a skin lesion with torpid evolution and biopsy should be considered. Differential diagnosis of malignant skin lesions in children, especially in infants, must include mainly secondary involvement of leukaemia, lymphoma, metastases of neuroblastoma or rhabdomyosarcoma and less frequently other primary processes. In our patient with an isolated cutaneous presentation, the progression of her malignant lymphoproliferative process could be modified by the corticotherapy given before the definitive diagnosis.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La afectación cutánea puede ser la forma de presentación de procesos malignos en la edad pediátrica¹⁻³. En la mayoría de los pacientes, las lesiones cutáneas aparecen de forma concomitante o posterior al diagnóstico del tumor primario. El diagnóstico diferencial de las metástasis cutáneas comprende principalmente: leucemia, linfoma, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing y otras entidades menos frecuentes¹⁻³. A continuación se presenta el caso de una niña en la que la primera manifestación clínica de su enfermedad fue la afectación cutánea.

Paciente

Niña de 10 meses, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que ingresa en esta unidad, enviada desde otro centro para completar estudio de nódulos subcutáneos. El cuadro clínico había comenzado a los 5 meses de vida con la aparición de un nódulo eritematoso en la zona lateroexterna y en la planta del pie derecho, sin antecedente de traumatismo o picadura y sin otra sintomatología acompañante. Ante la persistencia del nódulo, al mes de evolución

se realizó una ecografía de partes blandas sin que hubiera hallazgos valorables. A los 7 meses de vida, y sin que hubiera cambios aparentes en la lesión, precisó ingreso en otro centro hospitalario debido a bronquiolitis por virus respiratorio sincicial y gastroenteritis aguda por *Rotavirus*, por lo que recibió tratamiento con metilprednisolona intravenosa en dosis de 2 mg/kg/día durante 5 días y salbutamol nebulizado. Al constatar pancitopenia, con hemoglobina de 5,9 g/dl, un recuento de plaquetas de $25 \times 10^9/l$ y de leucocitos de $7,5 \times 10^9/l$ (84% linfocitos; 3,3% neutrófilos) se realizó un mielograma que demostró hipoplasia mieloide y megariocítica. Se completó la estadificación con una ecografía abdominal que mostraba unos riñones grandes con aumento de ecogenicidad medular y con una nueva ecografía de partes blandas del pie derecho sin que hubiera hallazgos destacables. Durante los 10 días de ingreso precisó soporte transfusional con plaquetas y hematíes en 2 ocasiones. Tras resolución del cuadro respiratorio, al alta se observó desaparición de la lesión del pie y recuperación hematológica, salvo neutropenia persistente ($<1 \times 10^9$ neutrófilos/l). Cinco días después del alta hospitalaria presentó síndrome febril con cuadro catarral y, dada la situación de neutropenia constatada, reingresó en el mismo centro para tratamiento antibiótico intravenoso de amplio espectro y tratamiento de soporte con factores estimulantes

de colonias de granulocitos. Durante este segundo ingreso se realizó una nueva ecografía abdominal sin que hubiera hallazgos valorables. Completado el tratamiento, al alta se observó recuperación de la neutropenia.

Asintomática durante 2 meses, ante la reaparición a los 9 meses de vida de la lesión en el pie derecho, junto con otros nuevos nódulos subcutáneos en espalda, muslos, extremidades y vulva (figs. 1 y 2) se practicó biopsia de la lesión del pie derecho que mostró un infiltrado de célula pequeña, redonda y azulada compatible con linfoma (fig. 3), por lo que se la envió a esta Unidad. En la exploración física al ingreso destacaba un buen estado general con palidez mucocutánea, múltiples nódulos subcutáneos eritematosos, duros, no dolorosos, en espalda, extremidades y cuero cabelludo, con progresión y aparición de nuevas lesiones en pocas horas, lesión violácea, no dolorosa, indurada, de 4 × 3 cm en pie derecho y un nódulo violáceo en zona vulvar derecha, así como sensación de masa en fosa ilíaca izquierda.

Dentro del estudio de extensión realizado destacaba en el hemograma la existencia de un 6% de linfocitos muy inmaduros, con normalidad en el resto de las series. Además, en la ecografía abdominal se visualizó una masa pélvica junto con adenopatías localizadas en fondo de saco de Douglas compatibles con neuroblastoma o linfoma. La tomografía computarizada (TC) abdominopélvica orientó el diagnóstico de linfoma como primera posibilidad, dada la presencia de múltiples masas mesentéricas, renales y ganglionares. Con determinación de enolasa específica neuronal normal, la gammagrafía con metayodobenzilguanidina-1123 no demostró captaciones patológicas.

En el aspirado medular se confirmó la presencia de un 6% de precursores linfoides. El inmunofenotipo tanto de la médula ósea como de la sangre periférica y de la biopsia cutánea confirmó la presencia de infiltración blástica por linfocitos B muy inmaduros (tabla 1). Dada la existencia de infiltración blástica de médula ósea menor de un 25% (6%), la afectación ganglionar abdominal, la infiltración cutánea y los resultados de estudios histológicos y del inmunofenotipo, se estableció el diagnóstico de linfoma linfoblástico de linfocitos B precursores muy inmaduros estadio IV y por eso



Figura 1 A los 9 meses de vida: lesión violácea, no dolorosa, indurada, de 4 × 3 cm en pie derecho.



Figura 2 A los 9 meses de vida: nódulo violáceo en zona vulvar derecha.

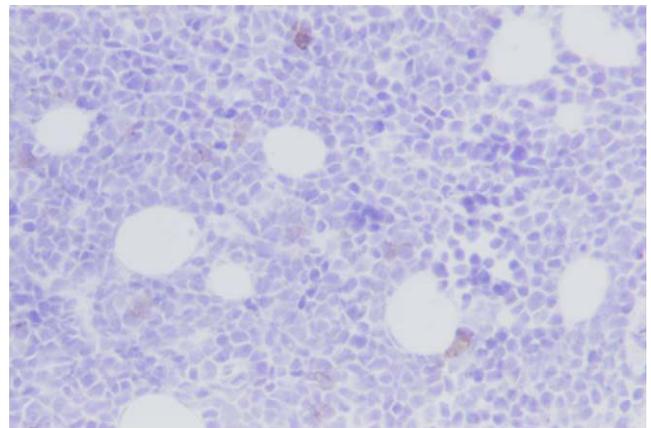


Figura 3 Biopsia cutánea: infiltrado de célula pequeña, redonda y azul indicativa de linfoma.

se inició quimioterapia de acuerdo con el protocolo EURO-LB-2002, con buena respuesta.

Al año de evolución, y ya en la fase de mantenimiento del citado protocolo, la paciente presentó recaída medular con infiltración leucémica de inmunofenotipo similar al del diagnóstico (tabla 1). Sin respuesta a la quimioterapia de rescate que se le administró, la paciente falleció a los 23 meses de vida, 14 meses después del diagnóstico inicial.

Discusión

En la mayoría de los pacientes las lesiones cutáneas asociadas a los procesos malignos de la edad pediátrica (generalmente en forma de nódulos subcutáneos) aparecen de forma concomitante o posterior al diagnóstico del tumor primario, aunque en ocasiones puede ser el primer signo de su enfermedad¹. El diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas malignas en niños y adolescentes comprende principalmente leucemias y linfomas así como otros tumores eminentemente pediátricos de célula “pequeña, redonda y azulada”, como neuroblastoma, rhabdomyosarcoma o sarcoma

Tabla 1 Inmunofenotipo y estudio molecular de médula ósea y de biopsia cutánea al diagnóstico y de médula ósea en la recaída

	Piel (diagnóstico)	Médula ósea (diagnóstico)	Médula ósea (recaída)
Inmunofenotipo	El 90% de las células de la muestra presentaba CD19+, CD34+, CD22bi+, citCD79a+, CD45+, CD43+, TdT-; el fenotipo es similar al de las células vistas en la médula ósea, si bien algunos marcadores se expresaban con intensidad más baja	El 22% de los linfocitos B mostraba fenotipo aberrante: CD19+, DR+, CD34+, citCD22+, citCD79a+, Bcl-2+, CD43+, CD10-, CD20-, CD56-, CD117-, CD30-, TdT-, skappa-, slambda-, marcadores de linfocitos T negativos y marcadores mieloides negativos	El 92% de los blastos mostraba CD19+, CD10-, CD20-, CD45bi+, CD34+, CD43+, skappa-, slambda-, Bcl-2+, CD56-, CD5-, CD4-, CD8-, CD3-
Estudio molecular			
Reordenamiento receptor (TCR)	Negativo	Negativo	No realizado
Cadena gamma 1	Positivo	Negativo	No realizado
Cadena gamma 2	Positivo	Positivo	No realizado
VDJ de IgH			

IgH: inmunoglobulina H; TCR: *T cell receptor* 'receptor de las células T'.

de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo. En menor grado, los nódulos subcutáneos metastásicos pueden deberse a tumor de Wilms, carcinoma de Meckel, coriocarcinoma u otros tumores más raros en este grupo de edad¹⁻³.

Aunque no es frecuente, la infiltración cutánea ha sido descrita clásicamente en los síndromes linfoproliferativos malignos de la edad pediátrica⁴⁻⁶. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) y el linfoma linfoblástico de precursores de línea B son una unidad biológica que se caracteriza por la proliferación maligna de linfoblastos de línea B. La distinción entre ambas entidades es arbitraria y viene determinada fundamentalmente por el mayor o menor grado de infiltración medular⁴, si bien puede haber excepciones⁷.

En una amplia serie de pacientes diagnosticados de leucemia o linfoma linfoblástico, menos del 2% de los pacientes presentaron afectación cutánea, con predominio de la afectación en cara y cuero cabelludo, y generalmente como lesiones únicas⁵. Tal y como ya otros autores habían descrito, en esta misma serie se demuestra cómo la afectación cutánea es más frecuente en los linfomas que en las leucemias agudas^{4,5}.

Los linfomas linfoblásticos representan aproximadamente un tercio de los casos de linfoma no hodgkiniano (LNH) en niños. La presentación cutánea primaria del linfoma linfoblástico es poco frecuente, de tal forma que menos del 5% de los casos recogidos en la literatura médica se presenta como lesión exclusivamente cutánea^{5,6,8}. La micosis fungoide es el LNH cutáneo más frecuente, representa casi el 40% de los LNH cutáneos primarios. En segundo lugar estaría el trastorno linfoproliferativo cutáneo primario CD30+ con sus variantes papulosis linfomatoide y linfoma anaplásico de células grandes^{6,9}. La micosis fungoide y la papulosis linfomatoide tienen en general buen pronóstico y en la mayoría de los casos son los dermatólogos quienes tratan los estadios iniciales de estas entidades con agentes tópicos y fototerapia¹⁰⁻¹². Otras variantes de LNH cutáneo son más raras en los niños y de hecho en la literatura médica sólo se recogen pacientes aislados^{6,13-15}.

En una serie reciente, el tiempo medio entre el primer síntoma cutáneo y el diagnóstico correcto de LNH fue de 5,6 meses con un intervalo de entre uno y 12 meses. En algunas ocasiones, el diagnóstico pudo diferirse porque las lesiones se valoraron como lipomas o forúnculos, erisipela (lesiones edematosas) o incluso psoriasis pustular generalizada (LNH eritrodérmico)⁹. Además, en el diagnóstico diferencial se deben incluir otros trastornos inflamatorios como la pitiriasis alba, el vitiligo, la pitiriasis rosada o la pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda⁶.

Aunque no hay unanimidad, en general, el concepto de linfoma cutáneo primario implica el diagnóstico de LNH en una lesión cutánea aislada o en múltiples lesiones, de aparición al menos un mes antes del diagnóstico de afectación extracutánea (si la hubiera). Algunos autores apuntan un mejor pronóstico para los pacientes con LNH primario con afectación extracutánea que los pacientes con LNH con metástasis cutáneas⁹.

La mayoría de los LNH primarios se presenta inicialmente con aspecto bastante banal, como una placa eritematosa o hipopigmentada sin componente nodular (micosis fungoide) o como una tumoración blanda o dura con ulceración central (linfoma anaplásico CD30+). Por el contrario, la infiltración cutánea secundaria de LNH o de LLA consiste generalmente en una erupción maculopapular o en pequeñas infiltraciones subcutáneas, con formación en ocasiones de pequeños nódulos o tumores⁹. La afectación cutánea de la LLA se describe sobre todo en los estadios avanzados de la enfermedad.

En esta paciente, al inicio del cuadro con una única lesión en el pie derecho, el diagnóstico diferencial de su proceso linfoproliferativo hubiera incluido el linfoma cutáneo primario junto con el linfoma linfoblástico y la LLA. Posteriormente, al observar la hipoplasia medular del primer mielograma y confirmar la nefromegalia en la ecografía abdominal, las 2 entidades por diferenciar desde un punto de vista académico hubieran incluido el linfoma linfoblástico y la LLA en función del grado de infiltración medular. Sin embargo, la reaparición del cuadro con

infiltración cutánea difusa junto con la afectación ganglionar abdominal, la infiltración blástica medular menor del 25% y los hallazgos del inmunofenotipo orientaron el diagnóstico de linfoma linfoblástico de precursores B TDT negativo estadio IV. La buena respuesta a la quimioterapia administrada según el protocolo EURO-LB-02 para estadio IV no impidió la recaída de la enfermedad ya en la fase de mantenimiento, con infiltración medular masiva y refractaria al tratamiento de rescate administrado.

Vista en perspectiva, la evolución de la paciente desde la aparición de la primera lesión cutánea aislada a los 5 meses de edad, no se puede descartar que al inicio se tratara de un linfoma cutáneo primario (o incluso de una LLA), que la tanda de corticoterapia corta recibida durante el cuadro de bronquiolitis hubiera modificado el curso de la enfermedad, y que además hubiera podido condicionar los hallazgos inespecíficos del primer mielograma realizado.

Puesto que en general son los pediatras de atención primaria y los dermatólogos los primeros especialistas en atender a los pacientes con una lesión cutánea, a pesar de su rareza, ante una evolución tórpida de ésta deben tener presente la sospecha de malignidad y valorar la necesidad de realizar una toma de biopsia diagnóstica. El diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas malignas en los niños, especialmente en lactantes, incluye fundamentalmente infiltración secundaria a leucemia o linfoma, metástasis de neuroblastoma o rhabdomyosarcoma y, con menor frecuencia, linfomas cutáneos y otros procesos primarios. El diagnóstico precoz y el tratamiento apropiado en un centro especializado ofrecen en la actualidad muchas posibilidades de curación y supervivencia a largo plazo^{9,16}.

Bibliografía

1. Wesche WA, Khare VK, Chesney TM, Jenkins JJ. Non-hematopoietic cutaneous metastases in children and adolescents: Thirty years experience at St. Jude Children's Research Hospital. *J Cutan Pathol.* 2000;27:485-92.
2. Maher-Wiese VL, Wenner NP, Grant-Kels JM. Metastatic cutaneous lesions in children and adolescents with a case report of metastatic neuroblastoma. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:620-8.
3. Orozco-Covarrubias ML, Tamayo-Sánchez L, Duran-McKinster C, Ridaura C, Ruiz-Maldonado R. Malignant cutaneous tumors in children. Twenty years of experience at a large pediatric hospital. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:243-9.
4. Brunning RD, Borowitz M, Matutes E, Head D, Flandrin G, et al. Precursor B lymphoblastic leukaemia/lymphoblastic lymphoma. En: Jaffe LS, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. *Pathology and genetics. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.* Lyon: IARC Press; 2001. p. 111-4.
5. Millot F, Robert A, Bertrand Y, Mechinaud F, Laureys G, Ferster A, The Children's Leukemia Cooperative Group of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC), et al. Cutaneous involvement in children with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. *Pediatrics.* 1997;100:60-4.
6. Fink-Puches R, Chott A, Ardigó M, Simonitsch I, Ferrara G, Kerl H, et al. The spectrum of cutaneous lymphomas in patients less than 20 years of age. *Pediatr Dermatol.* 2004;21:525-33.
7. Murphy SB. Childhood non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1978;299:1446-8.
8. Trupiano JK, Bringelsen K, Hsi ED. Primary cutaneous lymphoblastic lymphoma presenting in an 8-week old infant. *J Cutan Pathol.* 2002;29:107-12.
9. Reich A, Wróbel G, Kazanowska B, Maldyk J, Bubala H, Dluzniewska A, et al. Skin involvement in highly malignant non-Hodgkin lymphomas of childhood and adolescence. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriatic.* 2006;15:158-68.
10. Nijsten T, Curiel-Lewandrowski C, Kadin ME. Lymphomatoid papulosis in children: A retrospective cohort study of 35 cases. *Arch Dermatol.* 2004;140:306-12.
11. Van Neer FJ, Toonstra J, Van Voorst Vader PC, Willemze R, Van Vloten WA. Lymphomatoid papulosis in children: A study of 10 children registered by the Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group. *Br J Dermatol.* 2001;144:351-4.
12. Pabsch H, Rütten A, Von Stemm A, Meigel W, Sander CA, Schaller J. Treatment of childhood mycosis fungoides with topical PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:557-61.
13. Hinshaw M, Trowers AB, Kodish E, Kuerbitz S, Shurin S, Wood GS. Three children with CD30 cutaneous anaplastic large cell lymphomas bearing the t(2;5)(p23;q35) translocation. *Pediatr Dermatol.* 2004;21:212-7.
14. Imashuku S, Teramura T, Konishi K, Kikuchi A, Tamura S, Maeda Y, et al. Treatment of Epstein-Barr virus-associated peripheral T-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 2004;150:1038-40.
15. Ghislanzoni M, Gambini D, Perrone T, Alessi E, Berti E. Primary cutaneous follicular center cell lymphoma of the nose with maxillary sinus involvement in a pediatric patient. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:573-5.
16. Peris-Bonet R, García Cano A, González Ros V, Navarro Jordán R, Pardo Romaguera E. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2007. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP). Valencia: Universitat de València, 2008 (Edición para el I Congreso de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas, 2008 May; Oviedo).