

REPORTE DE CASO

Linfoma linfoblástico cutáneo de células precursoras B: una presentación infrecuente de linfomas en niños

Cutaneous lymphoblastic lymphoma of precursor B cells: An infrequent presentation of lymphomas in children

Amaranto Suárez^{a,b*}, Giovanni Rincón^{a,b}, Kelly Paz^{a,b}, María Camila Prada^{a,b}, Samuel David Morales^c

^a Clínica de Oncología Pediátrica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^b Servicio de Hematología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

^c Servicio de patología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

*Autor para correspondencia: Amaranto Suárez Mattos Correo electrónico: asuarez@cancer.gov.co

Fecha de sometimiento: 18/07/2019 Fecha de aceptación: 19/11/2019

Disponible en Internet el 31 de enero de 2020

PALABRAS CLAVES:

Linfoma linfoblástico;
Células precursoras de
linfocitos B;
Niño

KEYWORDS:

Lymphoma,
Lymphoblastic;
Precursor Cell,
B-Lymphoid;
Child

Resumen

Los linfomas linfoblásticos primarios cutáneos son una enfermedad infrecuente que ocurre predominantemente en la edad pediátrica y al momento del diagnóstico se presentan con lesiones cutáneas sin enfermedad sistémica identificable. La enfermedad tiene un comportamiento agresivo y el tratamiento debe basarse en protocolos derivados de manejo de las leucemias linfoblásticas agudas con lo que se ha demostrado buenas tasas de supervivencia.

Los autores presentan el caso de una niña con un linfoma linfoblástico de células precursoras B primario cutáneo localizado en cara manejado con protocolo basado en BFM para leucemias linfoblásticas con buena evolución.

Abstract

Primary cutaneous lymphoblastic lymphomas are an infrequent disease that occurs predominantly in the pediatric age; and they present with cutaneous lesions without identifiable systemic disease at the time of diagnosis. The disease has an aggressive behavior and the treatment must be based on protocols derived from the management of acute lymphoblastic leukemia, which has shown good survival rates.

The authors present the case of a girl with a lymphoblastic lymphoma of cutaneous primary precursor B cells localized on the face managed with a BFM-based protocol for lymphoblastic leukemia with good evolution.

Introducción

Los linfomas no Hodgkin de células precursoras (linfomas linfoblásticos) representan aproximadamente entre el 25% y el 30% de todos los linfomas en niños (1-3); se originan de células T tímicas (75%) o de células B precursoras en la médula ósea (25%).

Típicamente se presentan con aumento de volumen de ganglios linfáticos de crecimiento rápido, la mayoría de las veces en cuello y mediastino, pero existen otros sitios que pueden comprometerse como: médula ósea, sistema nervioso central, hueso, testículo, hígado, bazo y piel. Respecto al compromiso de piel, en la mayoría de los casos, las lesiones cutáneas son secundarias o concomitantes con

enfermedad en la médula ósea o de los ganglios linfáticos y en una minoría son el primer signo de enfermedad (4, 5). Los linfomas linfoblásticos primarios cutáneos son una enfermedad infrecuente que ocurre predominantemente en la edad pediátrica y se presentan con lesiones cutáneas sin enfermedad sistémica identificable al momento del diagnóstico (3).

Los linfomas cutáneos sin compromiso sistémico son más frecuentes en niños y adultos jóvenes y se ha reportado series donde existe un predominio del sexo femenino (3, 4). El sitio más comúnmente afectado en la población pediátrica es la región de cabeza y cuello. En raras ocasiones se ha informado el compromiso del tronco y de las extremidades proximales (6,7). La presentación clásica en los niños son nódulos subcutáneos duros, azulados e indolores (3,8). La enfermedad tiene un comportamiento agresivo y el tratamiento debe basarse en protocolos derivados de manejo de las leucemias linfoblásticas agudas con lo cual se ha demostrado tener buenas tasas de supervivencia (4,7).

En Colombia no se encontraron publicaciones de linfomas linfoblásticos primarios cutáneos de células precursoras (LILACS y PubMed). Esto motivó la presentación de un caso de linfoma no Hodgkin primario cutáneo de células precursoras B diagnosticado tempranamente para concientizar a los profesionales que participan en la atención de los niños de la existencia de enfermedades graves como el cáncer que se expresan con signos o síntomas inespecíficos y recurrentes en la edad pediátrica (9).

Reporte del caso

Se trata de una lactante de 1 año de edad quien consultó a la Unidad de atención de cáncer infantil del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia por la presencia de un nódulo único eritematoso, calor local y endurecimiento en la mejilla izquierda de dos meses de evolución, crecimiento progresivo y ulceración en la región central sin síntomas constitucionales, que fue confundida con una lesión por picadura de insecto y posteriormente manejada como una micosis cutánea; al examen físico se palpaba un nódulo firme no doloroso, sin compromiso ganglionar ni visceromegalias (fig. 1a).

Laboratorios e imágenes: el frotis de sangre periférica con recuento celular y morfología normal, ácido úrico: 3,2 mg/dl, LHD: 623 U/L, radiografía del tórax y ecografía abdominopélvica normales. Estudio del LCR: citología negativa para infiltración por células neoplásicas; el estudio de mielograma mostró una población linfoide correspondiente a precursores linfoides B (hematogonias) de 4% y población mieloides sugestiva de precursores mieloides de 0,9%, con hematopoyesis normal de las tres líneas. La biopsia de piel no mostró cambios en la epidermis. En la dermis presentaba infiltrado difuso de células de aspecto inmaduro con cromatina densa y muy escaso citoplasma con abundante actividad mitótica que descienden hasta la hipodermis. Se realizaron estudios de inmunohistoquímica que muestran reactividad fuerte y difusa de las células tumorales para PAX-5 y CD79a con expresión en menor proporción para CD20, hay además reactividad con HLA-DR, CD43 y CD10. Los marcadores

para CD34, CD117, MPO, CD68, Lisozima y CK AE1/AE3 son negativos. El índice de proliferación celular Ki-67 es cercano al 90% (fig. 2). El diagnóstico histopatológico fue de leucemia/linfoma linfoblástico de precursores B.



Fig. a



Fig. b

Figura 1. a) Imagen al diagnóstico de nódulo único eritematoso en la mejilla izquierda con ulceración en la región central. b) Ausencia de enfermedad al final de quimioterapia de inducción.

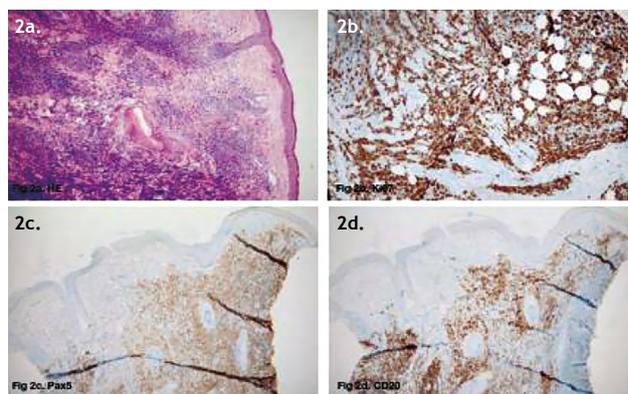


Figura 2. a) Biopsia de piel con infiltrado difuso de células de aspecto inmaduro en la dermis. b) Ki-67 positivo. c) Radioactividad difusa de las células tumorales para PAX-5. d) CD20 positivo.

Utilizando el sistema de estadificación de Murphy se clasificó como una enfermedad localizada en estadio I (10). Recibió tratamiento con Protocolo LNH-LB INC 2002 basado en BFM 95 (tabla 1) con respuesta histopatológica completa al final de la inducción probada por biopsia de piel del sitio primario (fig. 1b). Actualmente la paciente se encuentra en seguimiento y libre de enfermedad.

Tabla 1. Esquema BFM-90/95 para LNH linfoblástico de precursores B estadio I y II

MEDICAMENTO	DOSIS
Protocolo I	
Prednisona	60 mg/m ² VO días 1 a 28 y reducción hasta suspender.
Vincristina	1,5 mg/m ² IV (dosis máxima 2 mg) días 8 - 15 - 22 - 29.
Daunorrubicina	30 mg/m ² IV en bolo de una hora días 8 - 15 - 22 - 29.
L-Asparaginasa	10.000 ui/m ² IV en 1 hora ó IM días 12 - 15 - 18 - 21 - 24 - 27 - 30 - 33.
Ciclofosfamida	1 g/m ² IV en una hora días 36 y 64 con mesna 450 mg/m ² IV hora 0 - 3 - 6 de aplicada la ciclofosfamida.
Cytarabina	75 mg/m ² IV días 38 a 41 - 45 a 48 - 52 a 55 - 59 a 62.
6 MP QT-IT (MTx)	60 mg/m ² VO diario del día 36 a 63. Ajustada para la edad días 1 - 15 - 29 - 45 - 59 (para pacientes con LCR positivo se aplican dos dosis adicionales el día 8 y 22).
Protocolo M	
6 MP Metotrexate	25 mg/m ² VO diario del día 1 a 56 de la fase M.
Leucovorin	5 g/m ² IV en infusión de 24 horas (10% de la dosis en 30 minutos y 90% en infusión de 23,5 horas) los días 8 - 22 - 36 - 50 de la fase M.
QT-IT (MTx)	30 mg/m ² IV a la hora 36 y continuar con 15 mg/m ² IV a la hora 42 - 48 y 54 horas. Con cada aplicación de metotrexate IV, con dosis ajustada para edad, iniciando una o dos horas después de iniciar la infusión de metotrexate.
Mantenimiento	
6 MP Metotrexate	50 mg/m ² VO diario. 20 mg/m ² VO semanal.

Discusión

El linfoma linfoblástico es una proliferación neoplásica de células linfoides inmaduras en el mismo espectro de enfermedad que la leucemia linfoblástica aguda, que se manifiesta a diferencia de la leucemia aguda como afectación nodal o extranodal, con menos del 25% de compromiso de la médula ósea. Los linfomas linfoblásticos pueden ser de linaje de células B o células T. Su presentación clínica es muy variable. Los linfomas linfoblásticos de células T son más comunes y se manifiestan en niños generalmente como masas mediastinales anteriores, mientras que los B-LBL representan del 10% al 25% de todos los linfomas linfoblásticos y frecuentemente presentan compromiso cutáneo, óseo o de ganglios linfáticos (2).

El diagnóstico de linfoma linfoblástico cutáneo de precursores B ofrece dificultades a médicos generales, pediatras y a especialistas en dermatología para su sospecha diagnóstica debido a que inicialmente puede confundirse con una afección dermatológica común, como eccema, psoriasis, micosis cutánea, reacción de hipersensibilidad a una picadura de insectos o pseudolinfoma cutáneo. Con frecuencia los pacientes son tratados con esteroides, antibióticos y antimicóticos, pero por la persistencia de los síntomas y ante la no respuesta a los tratamientos instaurados es necesario la toma de una biopsia aun sin que se sospeche un linfoma cutáneo. Otra dificultad que retrasa el diagnóstico es la localización en sitios sensibles (como la cara) por la demora en realizar el procedimiento por razones estéticas (8). En este caso, el diagnóstico se realizó dos meses después del inicio de la enfermedad

que había sido confundida con un eccema cutáneo por insectos y por infección micótica sin que se sospechara la malignidad.

La morfología en la tinción con hematoxilina-eosina de la biopsia de un linfoma linfoblástico es indistinguible a la de las leucemias linfoblásticas agudas, con linfoblastos de tamaño pequeño o mediano, escaso citoplasma, núcleos redondos, cromatina fina y nucleolo indistinguible. Generalmente expresan TdT y las inmunoglobulinas de superficie están ausentes (11,12), por lo que es necesaria la inmunohistoquímica para descartar diagnósticos diferenciales, como: los infiltrados leucémicos de las leucemias linfoblásticas y mieloides agudas, o algunos tumores sólidos en pediatría que están constituidos de células azules pequeñas redondas, incluido: sarcoma de Ewing y tumor neuroectodérmico primitivo periférico, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, tumor de Wilms y el linfoma de Burkitt. Característicamente la histología de las neoplasias de células precursoras muestra infiltrado difuso de la dermis sin compromiso de la epidermis por células tumorales de tamaño mediano o pequeñas con cromatina densa y nucléolos pequeños o indistinguibles. En los casos de linfomas linfoblásticos de precursores B la confirmación del origen linfóide se establece por la identificación de fenotipos pro-B o pre-B con la expresión de CD 10, CD 19, TdT y expresión variable de CD 20, CD 22 y HLA- DR (13). En el caso presentado la histología corresponde a lo informado a la literatura y pudimos confirmar el diagnóstico por la expresión de los marcadores por inmunohistoquímica para PAX-5 y CD79a con expresión en menor proporción para CD20.

En general los protocolos de tratamiento de los linfomas linfoblásticos de células precursoras B son derivados de las estrategias de tratamientos para las leucemias linfoblásticas agudas, con lo que la probabilidad de supervivencia a cinco años es de 96% para los estadios I a III y del 72% para la enfermedad en estadio IV. En el caso que se presenta, la paciente recibió tratamiento con el protocolo institucional LNH-LB INC 2002, que está basado en el protocolo original para linfomas linfoblásticos del grupo BFM (Berlin-Frankfurt-Munster). El protocolo original NHL-BFM-95 en pacientes con estadios I y II consiste en la administración de una fase de inducción (protocolo I), una consolidación con cuatro bloques de metotrexate y mantenimiento oral hasta completar dos años de tratamiento, como se muestra en la tabla 1 (14). La paciente presentada terminó tratamiento y se encuentra en seguimiento libre de enfermedad y con una mínima secuela cosmética en la mejilla izquierda por efecto de la cicatrización en el sitio de las biopsias (fig. 1b).

El diagnóstico de los linfomas cutáneos es un gran reto para los clínicos debido a su baja frecuencia de presentación y a que sus manifestaciones clínicas son comunes a enfermedades más frecuentes y menos agresivas de la piel. Así mismo, el tratamiento es un desafío debido a que puede ir desde una conducta conservadora hasta requerir tratamiento con poliquimioterapia similar a las leucemias linfoblásticas agudas.

Por lo anterior, se invita a los profesionales médicos que se enfrentan a niños con lesiones de la piel cuya evolución clínica sobrepasa la evolución natural de enfermedades y ocasiona consultas recurrentes a incluir en el diagnóstico diferencial los linfomas cutáneos de células precursoras.

Financiación

Estudio financiado por el Instituto Nacional de Cancerología.

Bibliografía

- Ducassou S, Ferlay C, Bergeron C, Girard S, Laureys G, Pacquement H, et al. Clinical presentation, evolution, and prognosis of precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in trials LMT96, EORTC 58881, and EORTC 58951. *Br J Haematol*. 2011;152(4):441-51. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08541.x>
- Song H, Todd P, Chiarle R, Billett AL, Gellis S. Primary Cutaneous B-Cell Lymphoblastic Lymphoma Arising from a Long-Standing Lesion in a Child and Review of the Literature. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(4):e182-6. <https://doi.org/10.1111/pde.13169>
- Muljono A, Graf NS, Arbuckle S. Primary cutaneous lymphoblastic lymphoma in children: Series of eight cases with review of the literature. *Pathology*. 2009;41(3):223-8. <https://doi.org/10.1080/00313020902756246>
- 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(6):868-75. <https://doi.org/10.1309/Q5GV-3K00-WAC6-BBUB>
- Ceppi F, Pope E, Ngan B, Ablu O. Primary Cutaneous Lymphomas in Children and Adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(11):1886-94. <https://doi.org/10.1002/pbc.26076>
- Boccaro O, Laloum-Grynberg E, Jeudy G, Aubriot-Lorton MH, Vabres P, De Prost Y, et al. Cutaneous B-cell lymphoblastic lymphoma in children: A rare diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(1):51-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.10.040>
- Lee WJ, Moon HR, Won CH, Chang SE, Choi JH, Moon KC, et al. Precursor B- or T- lymphoblastic lymphoma presenting with cutaneous involvement: A series of 13 cases including 7 cases of cutaneous T-lymphoblastic lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):318-25. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.020>
- Vezzoli P, Novara F, Fanoni D, Gambini D, Balice Y, Venegoni L, et al. Three cases of primary cutaneous lymphoblastic lymphoma: Microarray-based comparative genomic hybridization and gene expression profiling studies with review of literature. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(10):1978-87. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.618233>
- Allen-Rhoades W and Steuber Ch. Diagnosis and evaluation of the child with cancer. In: Pizzo PA, Poplack DC, editors. *Principles and Practices of Pediatric Oncology*. Seventh edition. Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016. p. 101-12.
- Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol*. 1980;7(3):332-9.
- 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(5):525-33. <https://doi.org/10.1111/j.0736-8046.2004.21500.x>
- Allen C, Kamdar K, Bollard C et al. Malignant non-Hodgkin lymphomas in children. In: Pizzo PA, Poplack DC, editors. *Principles and Practices of Pediatric Oncology*. Seventh edition. Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016. p. 587-603.
- Gross TG, Perkins S. Malignant non-Hodgkin lymphomas in children. In: Pizzo PA, Poplack DC, editors. *Principles and Practices of Pediatric Oncology*. Sixth edition. Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2011. p. 663-82.
- Reiter A, Schrappe M, Ludwig W, Tiemann M, Parwaresch M, Zimmermann M, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood*. 2000;95(2):416-21.