

# Reporte de un caso: presentación cutánea de leucemia B madura en un paciente pediátrico e inmunocompetente

Case report: a cutaneous presentation of mature B cell leukemia in a pediatric immunocompetent patient

Verón D<sup>1</sup>, Sobrero V<sup>1</sup>, Lucero G<sup>2</sup>, Ziembar MI<sup>3</sup>, Anaya J<sup>4</sup>, Domínguez M<sup>5</sup>, Reyes P<sup>6</sup>, Ferrucci L<sup>7</sup>, Domínguez AL<sup>8</sup>, Chantada G<sup>1</sup>, Varela M<sup>1</sup>, Rocca Rivarola M<sup>9</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Hemato-oncología Pediátrica, <sup>2</sup>Citometría de flujo, <sup>3</sup>Citogenética, <sup>4</sup>Servicio de Patología, <sup>5</sup>Servicio de Dermatología, <sup>6</sup>Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, <sup>7</sup>Servicio de Neurocirugía, <sup>8</sup>Servicio de Oftalmología, <sup>9</sup>Director del Departamento Materno Infantil, Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina

daveron@cas.austral.edu.ar

Fecha recepción: 23/04/2018

Fecha aprobación: 27/04/2018



IMÁGENES EN  
HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA  
Volumen 22 n° 1: 106-110  
Enero - Abril 2018

**Palabras claves:** leucemia Burkitt, compromiso cutáneo.

**Keywords:** Burkitt leukemia, skin involvement.

## Resumen

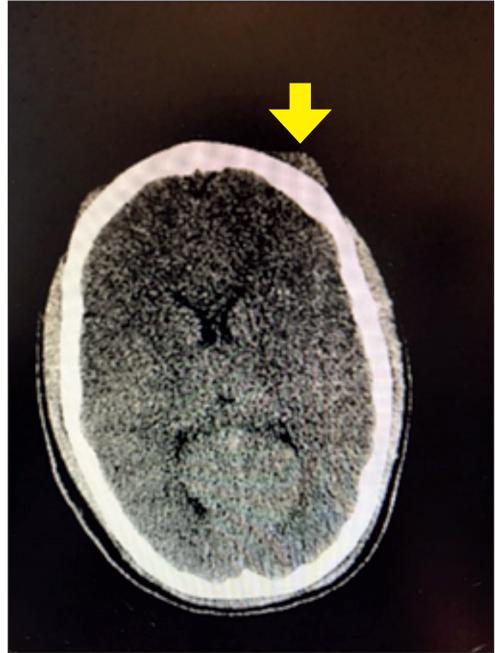
Presentamos el caso clínico de un varón de 14 años, oriundo de La Pampa, previamente sano e inmunocompetente. Ingresa por fiebre, cefaleas y vómitos. Al examen físico evidencia nódulos subcutáneos en cuero cabelludo. Un hemograma detiene una punción lumbar. El frotis de sangre periférica permite sospechar el diagnóstico que se confirma por punción de médula ósea y biopsia de piel.

## Abstract

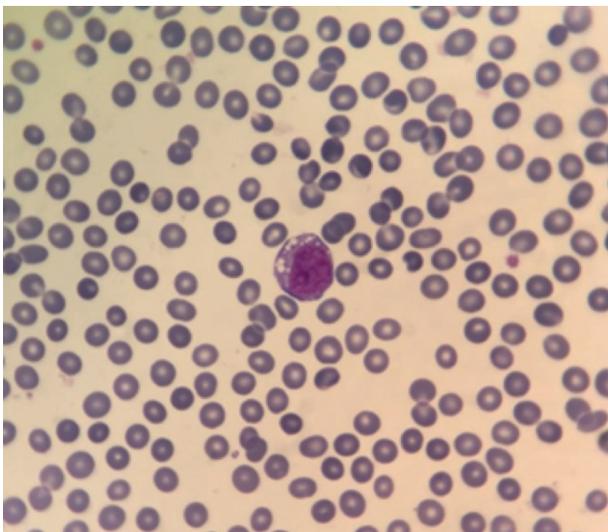
We report the case of a 14-year-old male, native of La Pampa, previously healthy and immunocompetent. He is admitted due to fever, headache and vomiting. Physical examination shows subcutaneous nodules on the scalp. A complete blood count stops a lumbar puncture. Peripheral blood smear makes it possible to suspect the diagnosis confirmed by bone marrow puncture and skin biopsy.



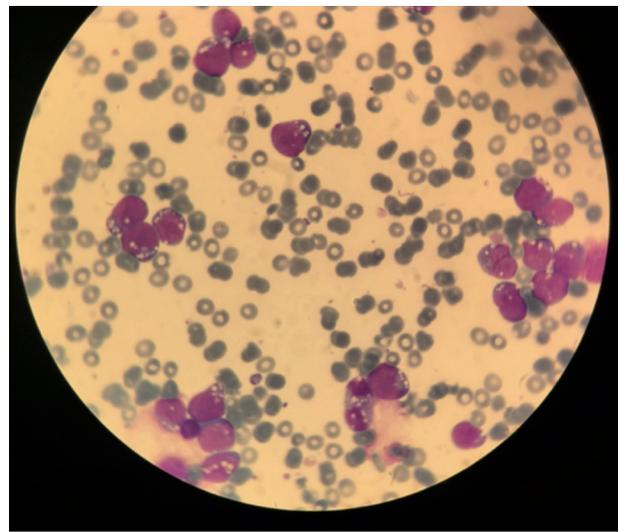
**Foto 1.** Nódulo subcutáneo visible y palpable en región frontoparietal.



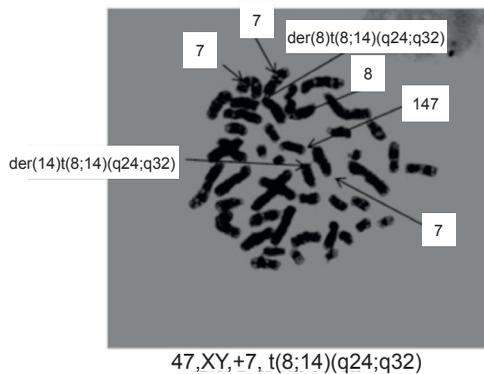
**Foto 2.** TC de cerebro con contraste (ver descripción en el texto)



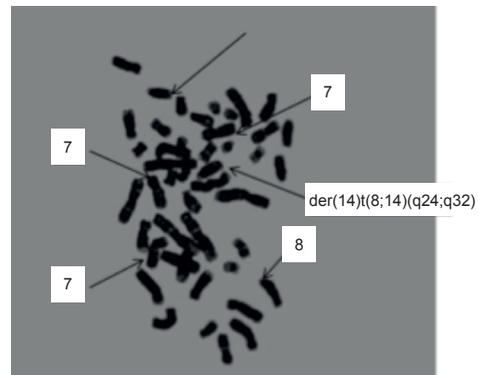
**Foto 3.** Frotis de sangre periférica



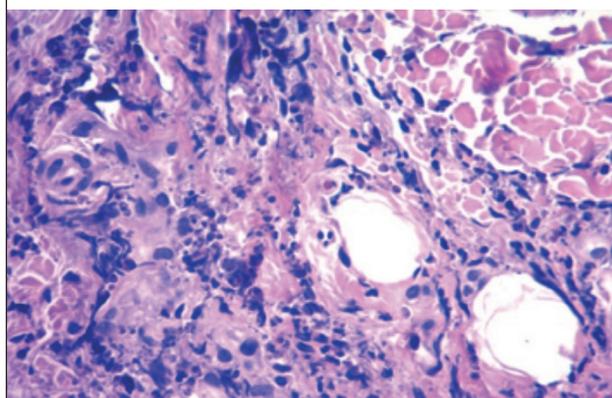
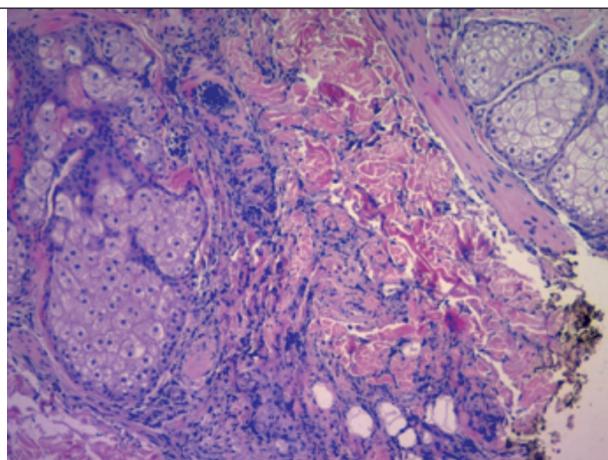
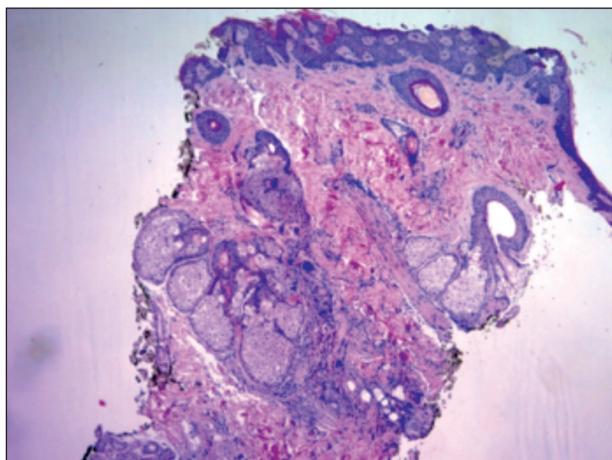
**Foto 4.** Extendido de médula ósea



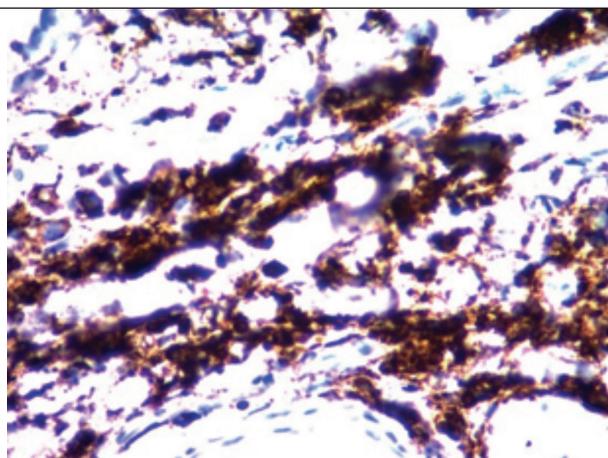
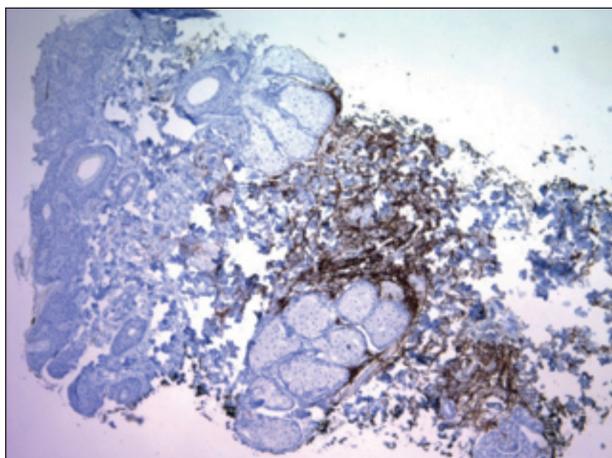
47,XY,+7,t(8;14)(q24;q32)



**Foto 5.** Estudio citogenético.



**Fotos 6, 7 y 8.** Panorámica de biopsia cutánea. Se observan elementos linfoides que infiltran las áreas perivascular y perianexiales dérmicas y que se acompañan de abundante material de fragmentación nuclear (de destaca que la muestra fue tomada luego de 2 días se citorreducción).



**Fotos 9 y 10.** Inmunohistoquímica CD20. Los infiltrados linfoides perivascular y perianexiales expresan uniformemente CD20.

### Reporte del caso

Paciente de sexo masculino y 14 años, previamente sano e inmunocompetente. Comienza 15 días previos al diagnóstico con cefalea y dolor facial que se atribuye a una infección de causa odontógena, por lo que es sometido a una exodoncia que tolera sin complicaciones hemorrágicas. A pesar de ello, la cefalea persiste, opresiva, holocraneana, cada vez con

mayor intensidad, entorpece el sueño y se agregan vómitos. Progres a con la aparición de nódulos palpables y visibles en el cuero cabelludo. Estas lesiones son blandas, móviles y asintomáticas de entre 1 y 2 cm de diámetro predominantemente en la región parietal. Dos días antes de su ingreso evoluciona con fiebre vespertina, palidez, púrpura y enantema

conjuntival. Desde el principio consultó en varias oportunidades destacándose que presentaba un hemograma normal al inicio del cuadro. Sin embargo, al evolucionar con fiebre, en su lugar de origen es admitido pensando en una infección del sistema nervioso central (SNC). El resultado de un nuevo hemograma detiene el procedimiento invasivo diagnóstico y lleva a su derivación a nuestro centro.

Hemograma: hemoglobina: 5 g/dL, hematocrito: 16.5%, 21900 leucocitos/mm<sup>3</sup>, 5000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. Frotis de sangre periférica: 2% de células de gran tamaño, con alta relación núcleo citoplasmática, con vacuolas citoplasmáticas, con nucléolos evidentes. Se interpretan como blastos L3. Laboratorio: urea: 80 mg/dL, creatinina: 1,9 mg/dL, Na<sup>+</sup>: 129mEq/L, K<sup>+</sup>: 5,2mEq/L, Cl<sup>-</sup>: 102mEq/L, calcemia: 6,9 mg/dL, LDH: 3950 UI/L, ác. úrico: 29 mg/dL, fosforemia: 7,8 mg/dL, GOT: 90UI/L, GPT: 110 UI/L, EAB (venoso): pH:7,30 / bicarbonato: 15 mEq/L. Se asume como síndrome de lisis tumoral (SLTA). Testículos s/p. Sin adenomegalias. Hepatomegalia. Evaluación oftalmológica: OD quemosis hemorrágica en casi 360°/ OI hemorragia subconjuntival temporal. Oftalmoscopia binocular indirecta: en ambos ojos papilas rosadas, se ven los bordes, pero algo hiperémicas, excavación fisiológica. Máculas de ambos ojos s/p. Árbol vascular levemente tortuoso en ambos ojos. Retinas periféricas OD: s/p. OI: hemorragia redonda intrarretinial < a un diámetro de la papila por fuera de la arcada temporal inferior, hacia nasal. Este último hallazgo se interpretó como compromiso de SNC. HIV negativo. Se descartó la posibilidad de una inmunodeficiencia primaria. Imagen: en topografía del tejido celular subcutáneo del cuero cabelludo se observan múltiples imágenes nodulares focales con densidad de partes blandas, de distribución bilateral a predominio parietal alto izquierdo, con tenue realce luego de la administración del contraste. Cisternas axiales de la base, cisternas silvianas y surcos corticales de la convexidad no visualizados. Ventriculos cuarto, tercero y laterales reducidos de tamaño. Línea media centrada. No se identifican lesiones en las estructuras óseas. Hallazgos compatibles con edema cerebral difuso. Por estos hallazgos asociados a la clínica de síndrome de hipertensión endocraneana se solicitó la valoración por neurocirugía para la realización de la punción lumbar diagnóstica y administración de quimioterapia intratecal. Se realiza PAMO. Médula ósea: hi-

percelular con 90% de la celularidad constituida por blastos L3. Citoquímica: mieloperoxidasa negativa. Citometría de flujo de médula ósea: 88,4% de células grandes y de baja complejidad con el siguiente fenotipo inmunológico: CD19+, CD20++, CD22+, CD5-, CD10+/-, CD23-, CD38+, CD44-, FMC-7+, bcl-2-, e IgS+ de fuerte intensidad de fluorescencia con expresión monotípica de cadena kappa. Hallazgos inmunofenotípicos y morfológicos compatibles con leucemia B madura. Citogenético: todas las metafases analizadas (10 diez) presentaron trisomía del cromosoma 7 y la traslocación t(8;14) (q24q32). Cariotipo: 47, XY, 7+, t(8;14) (q24q32). Se realiza biopsia de piel por técnica de *punch*: Se observan elementos linfoides que infiltran las áreas perivasculares y perianexiales dérmicas y que se acompañan por abundante material de fragmentación nuclear (se destaca que la muestra fue tomada luego de 2 días de citorreducción). Dichas células son CD20 positivas. Punción lumbar (PL) diagnóstica: 20 elementos. 100% blastos en el citospin. Citometría de flujo del LCR y piel: hallazgos inmunofenotípicos compatibles con compromiso de SNC y piel por leucemia B madura. Inicia prefase citoreductora (dexametasona 5 mg/m<sup>2</sup> día 1 y 2 y a 10 mg/m<sup>2</sup> días 3, 4 y 5, ciclofosfamida 200 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 2) y recibe rasburicase para el manejo del SLTA, a continuación, y sin demora se indicó rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> (día 0) y bloque de quimioterapia tipo BFM R-AAz (dexametasona 10 mg/m<sup>2</sup> x 5 días, vincristina 1,5 mg/m<sup>2</sup> día 1, metotrexate 5 g/m<sup>2</sup> día 1, ifosfamida 800 mg/m<sup>2</sup> cada 12 h x 5 dosis, días 2,3,4, citarabina 150 mg/m<sup>2</sup> cada 12 h días 4 y 5, etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> días 4 y 5) según estrategia GATLA BFM 2017. Se realizan PL con quimioterapia intratecal triple (dexametasona, citarabina, metotrexate) cada 5 días. Negativiza el LCR en la segunda PL. Evolucionan rápidamente con notable mejoría clínica, desaparición de los nódulos subcutáneos y de los síntomas neurológicos. En la recuperación hematológica a 21 días del inicio del tratamiento se realiza nueva PAMO de revaloración encontrándose el paciente en remisión completa. Debe continuar hasta completar los seis bloques de quimioterapia precedidos cada uno por rituximab y radioterapia craneal al finalizar.

## Discusión

Las neoplasias de células B maduras están asociadas de manera uniforme con la traslocación del

proto-oncogen c-myc. Este evento lleva a que los mecanismos que regulan celosamente la expresión genética del gen c-myc se pierdan. Existen tres diferentes variantes clínicas: 1) la forma endémica, íntimamente relacionada con la infección por el virus de Epstein Barr y que generalmente afecta la mandíbula, otros huesos de la cara, ovarios, mama o riñones de niños africanos entre los 4 y 7 años, 2) la forma esporádica que ocurre en niños entre los 5 y 15 años y en adultos jóvenes y 3) la asociada a inmunodeficiencia. Estas dos últimas formas se presentan con compromiso extranodal, más frecuentemente del tubo digestivo. La inmunodeficiencia con la que más frecuentemente se asocia es la infección por VIH y ocurre sobre todo en pacientes con un recuento de CD4+ menor a 200/mm<sup>3</sup>. La forma de presentación cutánea en el linfoma/leucemia de células B maduras es rara. El compromiso cutáneo no solamente es extremadamente infrecuente, sino que la mayoría de los pocos reportes de casos ocurren en pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA<sup>(1,2)</sup>. El compromiso cutáneo puede ocurrir por la diseminación hematológica de las células malignas, por invasión local desde una adenopatía subyacente o aun más excepcionalmente por la siembra de células malignas durante un procedimiento quirúrgico<sup>(3,4)</sup>. El caso publicado en un individuo inmunocompetente se originó en la siembra de células malignas durante un procedimiento quirúrgico<sup>(5)</sup>.

La anomalía cromosómica más frecuentemente descrita en asociación con las neoplasias de células B maduras es la alteración estructural originada por la t(8;14) que yuxtapone el oncogen c-myc, que normalmente se localiza en la región 8q24, con el gen que codifica para las cadenas pesadas de inmunoglobulinas localizado en la región 14q32. A pesar de que la t(8;14) se encuentra en el 80% de los casos, en un 20% de los pacientes la traslocación del gen c-myc puede ocurrir con los genes kappa o lambda correspondientes a las cadenas livianas de inmunoglobulinas localizados en los cromosomas 2 y 22 respectivamente.

Este caso es extremadamente inusual por tratarse de un paciente inmunocompetente y pediátrico que se presenta con síntomas neurológicos y progresa rápidamente con compromiso cutáneo que se ha documentado en el momento del diagnóstico sin lesión subyacente que amerite pensar en el compromiso por contigüidad ni biopsia previa que justifique una

siembra cutánea, por lo que se asume por diseminación hematológica.

En el tratamiento de las neoplasias de células B maduras se registran dos momentos importantes que han logrado mejorar la pobre expectativa que tenían estos pacientes en un principio. Estos hitos fueron primero, la modalidad de tratamiento con antimetabolitos en ciclos cortos, en combinación con otros antineoplásicos sin mecanismos de resistencia cruzada y con intensidad de dosis repetidos cada 21 días. Luego, la introducción del rituximab. Aun así, la experiencia del grupo médico tratante en manejar las complicaciones metabólicas que surgen en el momento del diagnóstico es de vital importancia para que estos pacientes puedan no morir en inducción y tomar su chance de curación sin postergar el tratamiento, hecho que constituiría un riesgo altísimo de recaer con chances prácticamente nulas para ser rescatados.

#### **Declaración de conflictos de interés:**

**David Verón** declara haber recibido honorarios de parte de Takeda y Novartis en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

#### **Bibliografía**

1. Jacobson MA, Hutcheson ACS, Hurray DH et al. Cutaneous involvement by Burkitt lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:1111–1113.
2. Zaatari GS, Chan WC, Kim TH et al. Malignant lymphoma of the skin in children. *Cancer.* 1987;59:1040–1045.
3. Fuhrmann TL, Ignatovich YV, Pentland A. Cutaneous metastatic disease: Burkitt lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:1196–1197.
4. Berk DR, Cheng AC, Lind AC et al. Burkitt lymphoma with cutaneous involvement. *Dermatol Online J.* 2008;14:14.
5. Bachmeyer C, Bazarbachi A, Rio B et al. Specific cutaneous involvement indicating relapse of Burkitt's lymphoma. *Am J Hematol.* 1997;54:176.