Dermatología Argentina Vol. 24 Nº 2 Junio de 2018: 76-80 ISSN 1515-8411 (impresa) ISSN 1669-1636 (en línea)

TRABAJOS ORIGINALES

Linfoma cutáneo T paniculítico en la infancia. Experiencia en un hospital pediátrico

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in children. Experience in a pediatric hospital

María Celeste Di Matteo[1], Andrea Bettina Cervini[2], Adriana Natalia Torres Huamani[3], Cristian Germán Sánchez La Rosa[4], Myriam Guitter[5], Laura Galluzzo[6] y Verónica Solernou[6]

RESUMEN

El linfoma cutáneo T paniculítico (LCTP) es una entidad poco frecuente y representa menos del 1% de los linfomas no Hodgkin (LNH) de células T cutáneos.
Si bien afecta a ambos sexos en un amplio rango de edad, rara vez se observa en los niños.
Clínicamente se presenta como nódulos en los miembros y el tronco, pero puede comprometer otras localizaciones.
Desde el punto de vista histológico, suele observarse una infiltración difusa del tejido subcutáneo por linfocitos atípicos dispuestos alrededor de los adipocitos, con abundantes macrófagos de aspecto vacuolado, necrosis grasa y cariorrexis.
La inmunohistoquímica y los estudios de biología molecular son fundamentales para su diagnóstico y, además, tienen valor pronóstico.
Se presentan los casos de 6 pacientes con diagnóstico de LCTP evaluados en el Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan en el período comprendido entre agosto de 1988 y abril de 2017.
Palabras clave: linfoma cutáneo primario, linfoma cutáneo T paniculítico, niños.

Dermatol. Argent. 2018, 24 (2): 76-80

ABSTRACT

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (SPTCL) is a rare entity that preferentially involves the subcutaneous tissue and represents < 1% of cutaneous T-cell lymphomas.
SPTCL has no predilection of gender and could affect people of all ages but is rarely seen in children.
Patients present subcutaneous nodules that affect extremities and trunk but may compromise other locations.
Histologically we may observe a diffuse subcutaneous tissue infiltration by atypical lymphocytes arranged around the adipocytes, abundant vacuolated-looking macrophages, fat necrosis and karyorrhexis.
Immunohistochemistry and genetic studies are important for diagnosis and prognosis.
We present 6 patients diagnosed with SPTCL admitted to our pediatric hospital (Hospital Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan) between August 1988 and April 2017.
Key words: *primary cutaneous lymphoma, subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, children.*

Dermatol. Argent. 2018, 24 (2): 76-80

[1] Médica Residente del Servicio de Dermatología
[2] Jefa del Servicio de Dermatología
[3] Médica Asistente del Servicio de Dermatología
[4] Médico Asistente del Servicio de Hemato-Oncología
[5] Jefa del Servicio de Hemato-Oncología
[6] Médica Asistente del Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: María Celeste Di Matteo
E-mail: celestedimatteo@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 5/10/2017
Fecha de trabajo aceptado: 19/4/2018
Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

El linfoma cutáneo T paniculítico (LCTP) es una entidad poco frecuente, descrita por primera vez por González *et ál.* en 1991[1]. Representa menos del 1% de los linfomas T cutáneos primarios[2]. Afecta a ambos sexos, con una ligera prevalencia en las mujeres, distribuido en un amplio rango de edad y es infrecuente en los niños[3].

Según la clasificación de la WHO-EORTC de 2008, la enfermedad se subdividió en dos entidades basadas en el fenotipo del receptor de células T (α/β o γ/δ), con diferentes características clínicas, fenotípicas y pronósticas[4].

El linfoma T paniculítico α/β, que ahora corresponde al LCTP, suele presentarse como nódulos localizados principalmente en los miembros y el tronco, pero puede también comprometer otras áreas[5,6].

Histológicamente suele observarse una infiltración difusa del tejido subcutáneo por linfocitos atípicos dispuestos alrededor de los adipocitos, con abundantes macrófagos de aspecto vacuolado, necrosis grasa y cariorrexis.

La inmunohistoquímica y los estudios genéticos son elementos importantes para poder diferenciar estos dos tipos de linfomas paniculíticos debido a que su evolución y su pronóstico difieren en ambas entidades[7].

A continuación se presentan los casos de 6 pacientes con diagnóstico de LCTP evaluados en el Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan.

SERIE DE CASOS

Se incluyeron 6 pacientes con diagnóstico histopatológico de LCTP evaluados en el Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan durante el período comprendido entre agosto de 1988 y abril de 2017.

En la Tabla 1 se describen las características demográficas, clínicas e histopatológicas, el tratamiento y la evolución de los pacientes. La media de edad en el momento del diagnóstico fue de 7,3 años (rango de 3 a 11 años). La distribución por sexo fue igual en hombres y mujeres.

El tiempo promedio de evolución hasta el momento del diagnóstico fue de 7,6 meses, con un rango de 1 a 18 meses. En ningún caso el diagnóstico inicial fue LCTP.

Clínicamente, los pacientes presentaron placas induradas, nódulos o tumores localizados en el tronco (4 de 6), los miembros (4 de 6), la cara (3 de 6) o el cuello (1 de 6). Las lesiones fueron solitarias en 2 pacientes (Fotos 1 A, B y C y 2 A y B).

Un paciente presentó síndrome hemofagocítico en el momento del diagnóstico.

De acuerdo con el sistema de clasificación TNM para los linfomas cutáneos primarios no micosis fungoide, 3 pacientes tenían afectación cutánea generalizada (T3N0M0) y solo uno, afectación ganglionar y extracutánea (N1M1)[8].

Todos presentaron hallazgos histopatológicos típicos, con una afectación difusa del tejido subcutáneo por linfocitos atípicos alrededor de los adipocitos (Foto 3).

En cuanto a los estudios de inmunohistoquímica, en todos los pacientes CD4 fue negativo y CD8, positivo (Foto 4). Se pudo realizar CD56 en dos muestras, que fueron negativas. Los marcadores citotóxicos (granzima, perforina, TIA-1) en 4 pacientes fueron positivos (Fotos 5 y 6).

En ningún paciente se pudo realizar un estudio para la detección de reordenamientos clonales del receptor de células T (RCT).

Todos los pacientes fueron tratados con poliquimioterapia. Un niño requirió, además, radioterapia y trasplante de médula ósea debido a una recaída en el timo.

Un paciente murió por un episodio de sepsis luego de la quimioterapia. Otro falleció después de 16 meses de finalizada la quimioterapia por falla multiorgánica posterior a una resección colónica por un vólvulo intestinal. Este óbito no tuvo relación con la enfermedad de base. Los 4 pacientes restantes permanecen sin enfermedad.

COMENTARIOS

Los linfomas cutáneos conforman un amplio grupo de LNH que pueden presentarse como linfomas cutáneos primarios o como afectación secundaria en la piel de un LNH sistémico. En la población adulta representan el segundo grupo de linfomas extraganglionares más frecuentes, después de los linfomas gastrointestinales primarios, con una incidencia anual estimada de 0,5-1:100.000[9].

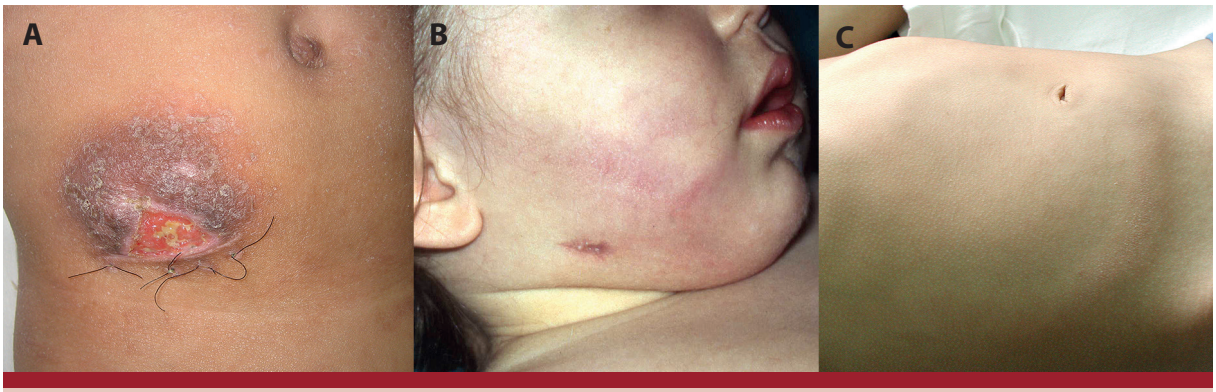


FOTO 1: A) Paciente 2. Tumoración violácea en la fosa ilíaca derecha. **B)** Paciente 4. Placa eritematosa en la región submaxilar. **C)** Paciente 5. Tumor anular violáceo en el abdomen.

N	S/E	Diagnóstico clínico inicial	TE	Manifestaciones cutáneas	Localización	Estado inicial	Compromiso extracutáneo posterior al diagnóstico	Inmunofenotipo	Estadio	Tratamiento	Evolución
1	M/10	Eritema nodoso	1	Nódulos	Cuello, tronco y miembros	Primario	Compromiso mediastínico	$CD3^+$, $CD4^-$, $CD8^+$, $CD20^-$, $CD30^-$, $CD45RO^+$	T3b N0 M0	LNH BFM-90 Radioterapia TMO	Recaída en el timo: linfoma linfoblástico T (provisional) Sin enfermedad después de TMO
2	M/5	Granuloma cuerpo extraño	18	Tumor violáceo	Abdomen	Primario	Adenopatías cervicales, axilares e inguinales	$CD4^-$, $CD8^+$, $CD15^-$, $CD20^-$, $CD30^-$, $CD68^-$,granzima$^+$, perforina$^+$, MPO^-	T1b N0 M0	LNH BFM-94	Óbito (debido a sepsis luego de quimioterapia)
3	F/11	Eritema *elevatum diutinum*	1	Nódulos	Mejillas y miembro	Primario	No	$CD3^+$, $CD4^-$, $CD8^+$, $CD20^-$, $CD43^+$, $CD56^-$, $CD68^-$,TDT^-, TIA-1$^+$, granzima$^+$, perforina$^+$	T3a N0 M0	LNH BFM-90	Óbito (no relacionado con el linfoma)
4	F/4	Celulitis Adenoflemón	3	Celulitis en la región submaxilar Placas y pápulas eritematosas	Cara, tronco y miembros	Secundario (síndrome hemofagocítico)	Sí	$CD3^+$, $CD4^-$, $CD8^+$, $CD20^-$	T2b N1 M1	LNH BFM-90	Sin enfermedad
5	M/3	Malformación linfática	12	Tumor anular violáceo	Tronco	Primario	No	$CD3^+$, $CD4^-$, $CD8^+$, $CD20^-$, granzima$^+$, perforina$^+$	T1a N0 M0	LNH BFM-90	Sin enfermedad
6	F/11	Celulitis Adenoflemón	11	Placa	Mejilla y brazo izquierdo	Primario	Adenopatías cervicales	$CD3^+$, $CD4^-$, $CD8^+$, $CD30^-$, $CD45^+$, $CD56^-$, CD 68$^+$ difuso,TIA-1$^+$, perforina$^+$	T3a N0 M0	CHOP	Sin enfermedad

N: número de identificación del paciente.
S/E: sexo y edad (en años). M: masculino. F: femenino.
TE: tiempo de evolución desde el diagnóstico (en meses).
TMO: trasplante de médula ósea.
LNH BFM-90: Prednisona, dexametasona, vincristina, daunorrubicina, L-asparaginasa, ciclofosfamida, citarabina, metotrexato, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina (con radioterapia o sin ella).
LNH BFM- 94: Prednisona, vincristina, L-asparaginasa, ciclofosfamida, citarabina, doxorrubicina, 6-mercaptopurina, metotrexato.
CHOP: Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona.

TABLA 1: Serie de casos. Manifestaciones clínicas e histopatológicas y estadificación.

Dermatología Argentina Vol. 24 Nº 2 Junio de 2018: 76-80 ISSN 1515-8411 (impresa) ISSN 1669-1636 (en línea)

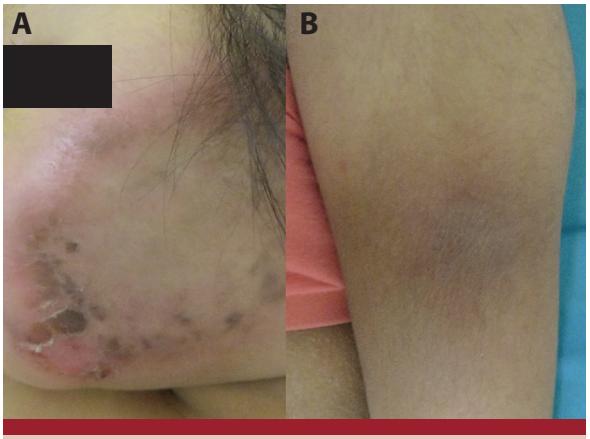


FOTO 2: Paciente 6. **A)** Placa indurada en la mejilla. **B)** Placa indurada en el brazo izquierdo.

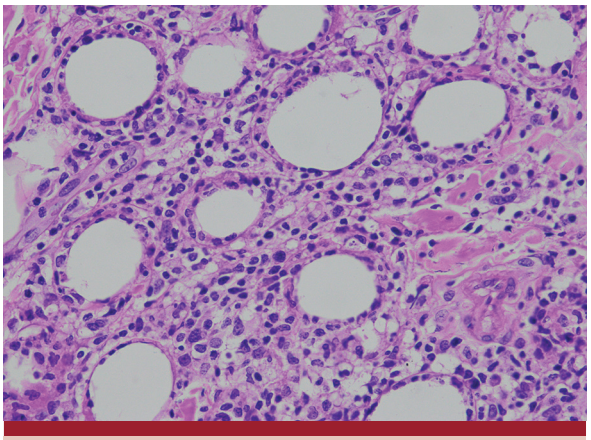


FOTO 3: Infiltrado de linfocitos atípicos que compromete la hipodermis rodeando los adipocitos (HyE, 40X).

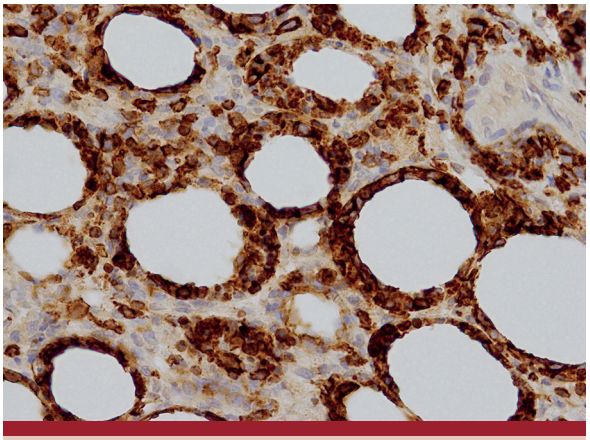


FOTO 4: Inmunomarcación CD8 positiva en toda la proliferación.

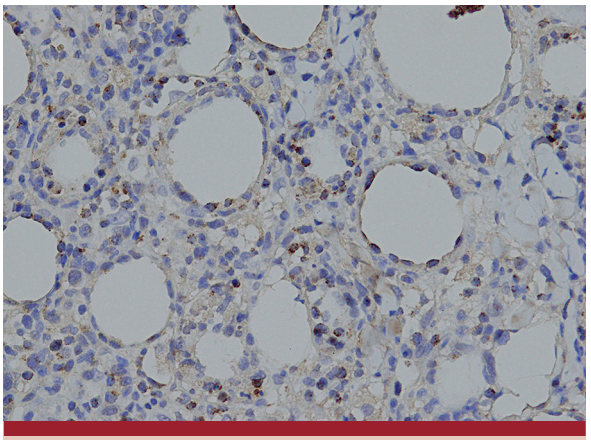


FOTO 5: Inmunomarcación TIA-1 positiva.

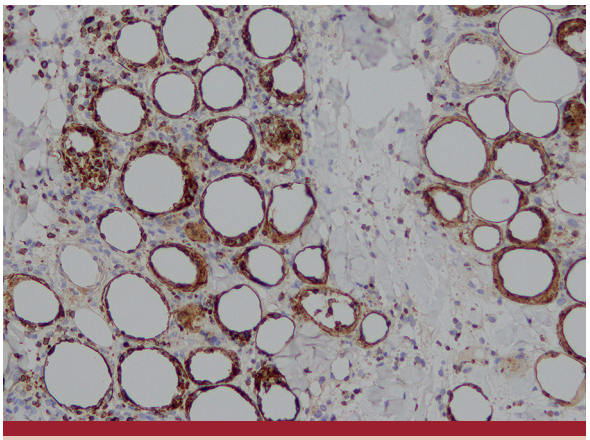


FOTO 6: Inmunomarcación perforina positiva.

El LCTP es una entidad poco frecuente, ya que representa menos del 1% de los linfomas T cutáneos[2].

En general, afecta a adultos jóvenes. Hay pocas referencias en los niños y la mayoría corresponden a informes de casos. En 2015, Hu *et ál.* efectuaron una revisión de 25 casos publicados en la literatura médica. La media de edad de presentación fue de 8 años, con una distribución semejante en ambos sexos. Los hallazgos de nuestra casuística fueron similares en sexo y edad[3,10].

Al igual que lo referido por otros autores, nuestros pacientes desarrollaron placas, nódulos o tumores, únicos o múltiples, localizados en el tronco y los miembros y, con menor frecuencia, en la cabeza y el cuello[6,10].

En ninguno de ellos el diagnóstico inicial fue LCTP. Los procesos infecciosos fueron el primer diagnóstico presuntivo. Willemze *et ál.* describieron un tiempo promedio de evolución de 7 meses hasta el momento del diagnóstico en su análisis de 83 casos, similar al de nuestro trabajo[7]. En 2008, la *World Health Organization* (WHO, 'Organización Mundial de la Salud'), junto con la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC, 'Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer'), diferenciaron, de acuerdo con los estudios de biología molecular del RCT, el linfoma paniculítico α/β, con un fenotipo $CD4^-$, $CD8^+$ y $CD56^-$ y con un pronóstico favorable, al que denominaron LCTP, del linfoma paniculítico

γ/δ, con un fenotipo $CD4^-$, $CD8^-$ y $CD56^+$ y con un curso clínico agresivo y de mal pronóstico debido a la asociación frecuente con el síndrome hemofagocítico. Este último se denomina actualmente linfoma cutáneo primario de células T γ/δ como entidad diferenciada. En nuestros pacientes, no se realizaron estudios para la detección de reordenamientos clonales del RCT; sin embargo, los datos obtenidos de la inmunomarcación sugieren un fenotipo α/β.

El LCTP presenta una supervivencia a los 5 años del 80%, mientras que el linfoma cutáneo primario de células T γ/δ tiene un curso más agresivo y una supervivencia a los 5 años del 10%[4,7].

Si bien el síndrome hemofagocítico es más frecuente en el linfoma cutáneo primario de células T γ/δ, el LCPT también puede presentarlo en menor proporción. La frecuencia es mayor en los niños que en los adultos. En nuestra serie de casos, solo un paciente presentó síndrome hemofagocítico en el momento del diagnóstico, con buena evolución luego de la poliquimioterapia[11].

En la actualidad no hay protocolos estandarizados de tratamiento; se han empleado múltiples esquemas, con tasas de respuesta variables. Los corticosteroides sistémicos, otros inmunosupresores (como ciclosporina, tacrolimus y metotrexato en dosis bajas), la poliquimioterapia y hasta la conducta expectante son algunos de los tratamientos informados. Recientemente, Michonneau *et ál.* publicaron una cohorte de 27 pacientes con diagnóstico de LCTP y encontraron una mejor tasa de respuesta en el grupo tratado con inmunosupresores (corticosteroides, dosis bajas de metotrexato, ciclosporina e hidroxicloroquina) respecto del grupo que recibió poliquimioterapia. Sin embargo, en los pacientes con síndrome hemofagocítico y síntomas sistémicos fue necesario un tratamiento más intensivo[6,7,12,13].

En conclusión, el LCTP es un LNH poco frecuente, excepcional en la infancia, cuyo diagnóstico es dificultoso en la etapa inicial. Es fundamental la correlación clínica e histopatológica junto con los estudios de biología molecular para caracterizar correctamente la entidad, ya que de esto depende el pronóstico. En la actualidad, debido al reducido número de casos en la infancia, no es posible determinar un protocolo de tratamiento específico para este grupo etario.

BIBLIOGRAFÍA

1. González CL, Medeiros LJ, Braziel RM, Jaffe ES. T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue: a clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome. *Am J Surg Pathol* 1991;15:17-27.
2. Ceppi F, Pope E, Ngan B, Abla O. Primary cutaneous lymphomas in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:1886-1894.
3. Go RS, Wester SM. Immunophenotypic and molecular features, clinical outcomes, treatments, and prognostic factors associated with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a systematic analysis of 156 patients reported in the literature. *Cancer* 2004;101:1404-1413.
4. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, *et ál*. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117:5019-5032.
5. Abeldaño A, Azcune R. Consenso Linfomas Cutáneos Primarios. [en línea], *Dermatol Argent* 2007;13(1). <http://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/260/115>, [consulta: 20 de octubre de 2017], ISSN 1669-1636.
6. Huppmann AR, Xi L, Raffeld M, Pittaluga S, *et ál*. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in the pediatric age group: A lymphoma of low malignant potential. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1165-1170.
7. Willemze R, Jansen P, Cerroni L, Berti E, *et ál*. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC cutaneous lymphoma group study of 83 cases. *Blood* 2008;111:838-845.
8. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, *et ál*. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:479-484.
9. Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1240-1251.
10. Hu ZL, Sang H, Deng L, Li Z. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in children: a review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2015;32:526-532.
11. Gupta V, Arava S, Bakhshi S, Vashisht KR, *et ál*. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with hemophagocytic syndrome in a child. *Pediatr Dermatol* 2016;33:e72-e76.
12. Johnston EE, LeBlanc RE, Kim J, Chung J, *et ál*. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: pediatric case series demonstrating heterogeneous presentation and option for watchful waiting. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:2025-2028.
13. Michonneau D, Petrella T, Ortonne N, Ingen-Housz-Oro S, *et ál*. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: immunosuppressive drugs induce better response than polychemotherapy. *Acta Derm Venereol* 2017;97:358-364.