

Paniculitis como manifestación de síndrome febril prolongado en pediatría. Caso clínico

Paniculitis as manifestation of prolonged febrile syndrome: Case report

Alexa Puchi Silva^a, Paulina López Radrigán^b, Montserrat Zapico Lafuente^b,
Sergio Tapia Carrere^c, Sergio González Bombardiere^d

^a Médico cirujano, Pediatra. Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Andres Bello, sede Viña del Mar, Chile; Nutrición Clínica Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Gustavo Fricke. Viña del Mar, Chile

^b Internas Carrera de Medicina, Universidad Andres Bello, sede Viña del Mar, Chile

^c Médico cirujano, Hemato-oncólogo pediatra. División de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile

^d Médico Cirujano, Dermatopatólogo. Departamento Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Recibido el 27 de julio de 2016; aceptado el 14 de noviembre de 2016

Resumen

Introducción: El síndrome febril prolongado (SFP) se define en pediatría como la presencia de un episodio febril de al menos 7-10 días de evolución sin diagnóstico etiológico pese a un estudio inicial completo. La etiología más frecuente es la infecciosa, seguida por causas inmunoreumatológicas y neoplásicas. En la mayoría de los casos la evolución suele ser benigna y autolimitada, sin embargo una minoría presenta una causa subyacente con pronóstico sombrío, determinando necesidad de un estudio sistematizado. **Objetivo:** Presentar caso clínico de un escolar con SFP asociado a paniculitis y enfatizar importancia de estudio secuencial de SFP para pesquisar pacientes que requieren intervención oportuna. **Caso clínico:** Escolar de sexo masculino, 10 años de edad, previamente sano, quien consultó por cuadro de 2 meses de evolución, caracterizado por aparición de lesiones nodulares en abdomen y extremidades, poco sintomáticas, asociado a fiebre prolongada. Se hospitalizó para estudio, descartando causa infecciosa y reumatológica. Se confirmó diagnóstico de linfoma paniculítico de células T mediante biopsia y análisis histológico e inmunohistoquímico de las lesiones. **Conclusiones:** Al diagnosticar SFP se debe descartar causas más prevalentes (infecciosa) y luego plantear como diagnóstico diferencial etiología reumatológica y neoplásica. Si SFP se asocia a lesiones elementales nodulares, plantear precozmente la biopsia de modo de pesquisar potencial causa maligna y evitar retraso terapéutico.

Palabras clave:

Síndrome febril prolongado; paniculitis; linfoma paniculítico de células T; niños.

Abstract

Introduction: Fever of unknown origin (FUO) is defined as fever over 7 to 10 days without a diagnosis despite a complete initial study. The most frequent causes are infections, autoimmune and tumors. Even though most cases are self-limited there is a minority that has an underlying etiology with an ominous forecast, encouraging a systematized study. **Objective:** To report a rare case of a boy who presented fever of unknown origin associated to panniculitis and was diagnosed of subcutaneous panniculitis-like-T cell lymphoma and to emphasize the importance of a sequential study of FUO, in order to reach a diagnosis in patients who need a timely intervention. **Clinical case:** A ten year old boy, previously healthy, presented subcutaneous nodular lesions of 2 month of evolution, located in abdominal region and extremities, given few symptoms, associated with prolonged fever. He was hospitalized for proper study, in first instance infectious and immune causes were discarded and through lesions biopsy the diagnose of subcutaneous panniculitis-like-T cell lymphoma was reached. **Conclusion:** When FUO is diagnosed, most prevalent causes must be discarded. Then, differential diagnosis, such as immune and neoplastic etiologies, have to be considered. If FUO is associated to elemental nodular lesions, biopsy must be indicated early, in order to find potential malignant cases, avoiding therapeutic delay.

Keywords:

Fever of unknown origin;
panniculitis;
panniculitis like T cell lymphoma;
children.

Introducción

En la década de los sesenta, Petersdorf y Beeson efectuaron un estudio prospectivo en la Universidad de Yale con una muestra de 100 pacientes con temperatura corporal mayor a 38,3°C durante más de 3 semanas, carentes de diagnóstico, pese a una semana de estudio etiológico hospitalizado, acuñando el término “fiebre de origen desconocido” (FOD)^{1,2}; la FOD es equivalente al concepto de síndrome febril prolongado (SFP) que en adultos mantiene el criterio de temporalidad de 3 semanas, pero en pediatría se define actualmente como un episodio febril de al menos 7-10 días de evolución, sin diagnóstico etiológico, a pesar de un estudio inicial que consta de anamnesis y examen físico completo junto a exámenes de laboratorio básicos²⁻⁴.

En cuanto a la etiología de este síndrome, se distinguen causas infecciosas, inmuno-reumatológicas, neoplásicas y misceláneas¹⁻⁴. Tras efectuar un estudio exhaustivo, en 10-32% de los casos, según localización geográfica, no se determina etiología²⁻⁹. Cabe mencionar que identificar el diagnóstico etiológico puede resultar complejo, debido a presentaciones atípicas de cuadros frecuentes^{3,5}.

La situación epidemiológica del SFP pediátrico en Chile, evidencia una gran preponderancia de causa infecciosa, describiéndose en un 68% de los casos, dentro de los cuales destaca arañazo de gato, fiebre tifoidea, infección urinaria y mononucleosis infecciosa. En segundo lugar se encuentran las etiologías neoplásicas e inmuno-reumatológicas, importantes en el diagnóstico diferencial, describiéndose una prevalencia de 4,8% cada una^{2,4}. Aunque la mayoría evoluciona favorablemente, uno de cada diez pacientes presenta un diagnóstico etiológico final con pronóstico ominoso². De

ahí la importancia de realizar un seguimiento cercano del paciente hasta la resolución de sus síntomas.

Estableciendo que el SFP supone un desafío diagnóstico para el equipo médico, es necesario llevar a cabo un estudio sistematizado, siguiendo un orden lógico que permita optimizar recursos y evitar retrasos diagnósticos, en beneficio del paciente^{3,4,10}.

Es relevante efectuar una anamnesis dirigida y completa a los padres o cuidadores, poniendo énfasis en antecedentes epidemiológicos y un examen físico minucioso, evaluando al paciente al menos diariamente, especialmente durante las alzas febriles, debido a la posible aparición de nuevos signos clínicos que pudiesen orientar al diagnóstico³.

Se describe la paniculitis dentro de las causas poco frecuentes de SFP en pediatría. Esta entidad corresponde a un grupo heterogéneo de enfermedades que cursan con inflamación de la grasa subcutánea¹¹⁻¹³. Existen paniculitis propias de la infancia, tales como la necrosis grasa subcutánea neonatal, esclerodermia neonatal, paniculitis post esteroidea y paniculitis fría. Además se han descrito casos de presentaciones pediátricas de paniculitis descritas en adultos, como es el eritema nodoso^{12,13}.

El objetivo de este trabajo es presentar el caso clínico de un escolar con SFP asociado a paniculitis y enfatizar importancia de estudio secuencial de SFP para pesquisar pacientes que requieren intervención oportuna.

Caso clínico

Paciente varón de 10 años 10 meses de edad, sin antecedentes mórbidos de importancia, consultó por

cuadro de dos meses de evolución caracterizado, inicialmente, por lesiones aisladas tipo nódulos subcutáneos, sin signos inflamatorios, localizados en región epigástrica. Al mes de presentar estas lesiones, presentó cuadro autolimitado de diarrea aguda sin elementos patológicos, posterior a transgresión alimentaria. Permaneció 5 días asintomático iniciando luego cuadro febril, con temperaturas de hasta 40°C axilar, con compromiso del estado general y dolor corporal principalmente en cara posterior de piernas. Al tercer día aparecieron nuevas lesiones nodulares palpables, sensibles, con signos inflamatorios locales, de coloración violácea, más evidentes en relación a alzas térmicas, localizándose predominantemente en cara anterior de piernas y antebrazos, pero también en muslos, abdomen y brazos (figura 1). Al examen físico no presentó signos inflamatorios articulares, adenopatías, exantema ni visceromegalia.

Tenía antecedentes de vacunación al día, sin administración de vacunas recientes; un gato de 3 años de edad como mascota e ingesta de azitromicina 250 mg/día por tres días, al inicio de cuadro febril actual, automedicado.

Consultó a pediatra al séptimo día de fiebre, indicándose hospitalizar, con diagnóstico de SFP y paniculitis, observación de eritema nodoso. Dentro de los exámenes realizados destacó anemia leve normocítica-normocrómica, serie blanca y plaquetaria normales, VHS 39 mm/h, PCR y procalcitonina normales, glicemia, calcemia, fosfemia, magnesemia, perfil hepático, albuminemia normales; microalbuminuria negativa, función renal y examen de orina completa, normales. Radiografía torácica y ecografía abdominal sin hallazgos patológicos. Estudio infeccioso: Serología para *Bartonella henselae*, *Mycoplasma pneumoniae*, Virus Epstein-Barr, Citomegalovirus, Parvovirus, *Toxoplasma gondii*, *Brucella* spp., VIH, quantiferon-TBC y anticuerpos antiestreptolisina negativos, hemocultivos y coprocultivo negativos; El ecocardiograma mostró una estructura cardíaca normal, con mínima insuficiencia mitral. Estudio con autoanticuerpos (Anti-nucleares, Anti-DNA, Anti-citoplasma de neutrófilo, Anticuerpos extraíbles del núcleo (ENA) y Factor Reumatoideo) negativo.

El paciente evolucionó con estado general conservado, palidez de piel y mucosas, dos *peaks* febriles diarios hasta 38°C, que cedían con metamizol endovenoso y acetaminofeno oral, asociado a sudoración nocturna, sin baja de peso, edema bimalleolar discreto, persistencia de nódulos sensibles y lumbalgia a la palpación. Se realizó cintigrama óseo, informado como normal y resonancia magnética (RM) de columna lumbar, destacando múltiples lesiones nodulares en subcutáneo profundo (figura 2). Al tercer día de hospitalización dermatóloga efectuó biopsia de piel y lesiones subcu-



Figura 1. Se aprecian zonas eritematosas en cara anterior de antebrazo sobre lesiones nodulares palpables, sin ulceración ni atrofia de la piel.

táneas, para estudio corriente, inmunofluorescencia y PCR para bacilo de Koch, cuyo informe, recibido después de avanzar en su estudio, reveló hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos (figura 3) concordantes con linfoma T paniculítico tipo gama, demostrado por test de clonalidad linfocitaria T, mediante reordenamiento de cadena gama en receptores. El paciente fue derivado a centro de referencia para patología oncológica.

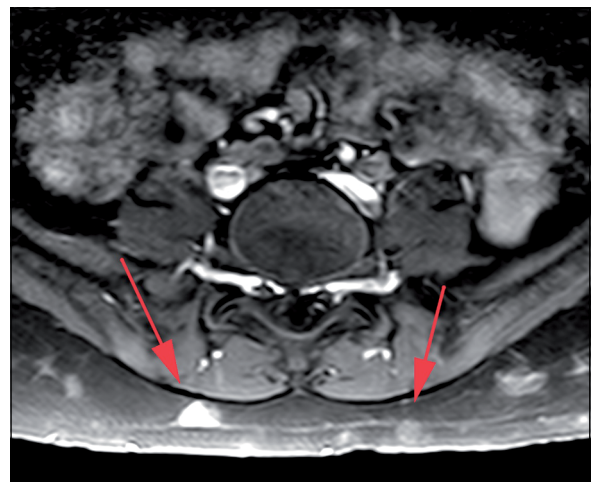


Figura 2. Corte axial de RMN de columna con contraste. Flechas rojas indicando presencia de nódulos subcutáneos (T1-FAT SATgd).

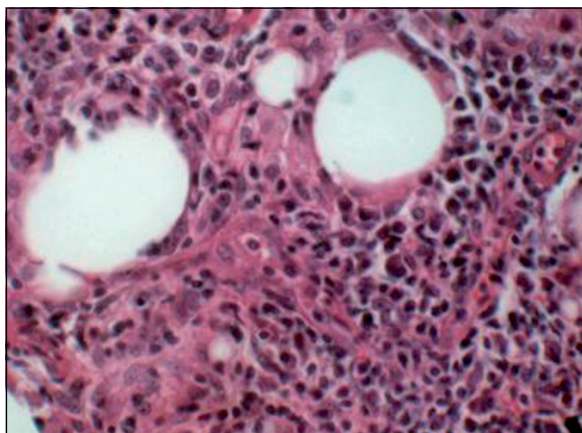


Figura 3. Microfotografía que muestra linfocitos atípicos, de núcleos irregulares, rodeando adipocitos maduros; tinción Hematoxilina-Eosina (HE), Ampliación 200x

Discusión

A partir del caso presentado, enfrentamos inicialmente un SFP con paniculitis, sin una clara causa después de una anamnesis prolija, examen físico y laboratorio inicial. Refiriéndonos al caso en particular, inicialmente se realizó una cuidadosa evaluación clínica, seguida de laboratorio e imagenología básica, descartando probables causas infecciosas y autoinmunes. Simultáneamente se solicitó la biopsia de piel y celular subcutáneo. Basado en clínica de dolor en región lumbar y por sospecha de discitis, se indicó exámenes de mayor complejidad: cintigrama óseo y RM columna, evidenciando esta última la presencia de múltiples nódulos en tejido subcutáneo de región dorsolumbar, lo que confirmó que este hallazgo era parte de la paniculitis del paciente.

Esta última es una entidad muy poco frecuente en pediatría, que corresponde a un grupo heterogéneo de enfermedades que cursan con inflamación de la grasa subcutánea¹¹⁻¹³.

La tabla 1 muestra la clasificación de paniculitis según etiología. Se describen paniculitis propias de la infancia, tales como la necrosis grasa subcutánea neonatal, la esclerodermia neonatal, paniculitis postesteroide y paniculitis fría¹²⁻¹⁶.

Existen reportes muy infrecuentes sobre presentaciones pediátricas de paniculitis bien descritas en adultos, siendo la más frecuente el eritema nodoso, una paniculitis septal sin vasculitis caracterizada clínicamente como la aparición de nódulos cutáneos inflamatorios y dolorosos que comprometen principalmente la región pretibial de las extremidades inferiores, que habitualmente se resuelven en forma espontánea en 1 a 6 semanas, sin ulceración ni atrofia cutánea. Es un síndrome plurietiológico que ocurre con frecuencia secundario a

Tabla 1. Etiología de paniculitis

<i>Paniculitis propias de la infancia</i>
Necrosis grasa del recién nacido
Esclerodermia neonatal
Paniculitis fría
Paniculitis post-esteroide
<i>Presentaciones pediátricas de paniculitis propias del adulto</i>
Eritema nodoso
Paniculitis enzimática
Paniculitis pancreática
Paniculitis infecciosa
Bacterias, Hongos, <i>Mycobacterias</i>
Paniculitis en enfermedades del tejido conectivo
Lupus, Dermatomiositis, Poliarteritis nodosa
Paniculitis granulomatosa
Sarcoidosis
Paniculitis física
Facticia, traumatismo cerrado
Paniculitis maligna
Linfoma de células T subcutáneo tipo Paniculitis
Paniculitis histiocítica citofágica
Paniculitis idiopática

Adaptada de Torrelo³.

una reacción de hipersensibilidad asociada a enfermedad estreptocócica, tuberculosa o entérica en niños y al uso de betalactámicos y macrólidos^{12,13}.

Debido a que la paniculitis, independiente de la causa, se presenta clínicamente como placas o nódulos profundos, es necesario complementar con estudio histopatológico para aproximarse al diagnóstico correcto¹¹. Aun así, la histología es compleja de interpretar, considerando la limitada capacidad del tejido adiposo de reaccionar con distintos patrones^{12,13}. La mejor herramienta diagnóstica es la biopsia de piel y es rol del médico determinar el momento oportuno para efectuarla, siendo recomendable en estadios precoces para evitar evolución a lesiones con cambios histológicos menos específicos¹³.

Para identificar la causa específica de la paniculitis en estudio, es fundamental un dermatólogo entrenado en la toma de biopsias así como una buena correlación clínicopatológica. Para una buena aproximación diagnóstica es esencial obtener una muestra representativa de tejido subcutáneo, por lo cual la biopsia debe ser profunda y en losanjo¹³.

Además se describe la paniculitis asociada a patología maligna que, si bien muy infrecuente, es relevante considerarla en caso de presentación de lesiones atípicas o asociadas a síntomas constitucionales¹².

En este caso se llegó al diagnóstico de Linfoma No Hodgkin de células T tipo paniculitis a través de la

biopsia. Éste representa menos del 1% de los linfomas no Hodgkin^{13,17}, describiéndose casos en niños sólo de manera excepcional, existiendo según Vishal et al¹⁸, 26 casos. No se han reportado casos en Chile.

El linfoma de células T Paniculítico se define como la infiltración primaria del tejido celular subcutáneo por células T pleomórficas de pequeño, mediano y gran tamaño. Se presenta habitualmente en adultos jóvenes, media 36 años, con leve tendencia femenina¹⁹, como uno o más nódulos o placas subcutáneos, usualmente no ulcerados, predominando en piernas, pudiendo comprometer tronco, extremidades superiores y cara^{17,18}. Hasta en la mitad de los casos se asocia a compromiso constitucional con síntomas B (fiebre, diaforesis nocturna y baja de peso) y posibles alteraciones hematológicas^{20,21}. A nivel histológico se observan típicamente linfocitos con atipia formando un anillo alrededor de adipocitos necróticos en forma de lazo^{13,17-21}. En la inmunohistoquímica se distinguen 2 subtipos, el alfa/beta, con un curso indolente y pronóstico favorable y el gamma/delta, el cual tiene un curso agresivo y mayor asociación con síndrome hematofagocítico. La sobrevida estimada del primero es 80% y el segundo 10% a 5 años²¹.

Tras revisar la presentación clínica de 9 casos pediátricos descritos en la literatura¹⁷⁻²³, las semejanzas con el caso presentado fueron la aparición de lesiones nodulares eritemato-violáceas poco sensibles no ulceradas en pared abdominal anterior, dorso y extremidades, de instalación insidiosa y evolución en brotes. En 6 de los 9 casos hubo concomitancia con SFP y en 7 de ellos peso conservado^{17,18,22,23}. En todos se describió la ausencia de adenopatías y visceromegalia. Con respecto a la edad, sólo 2 de los casos se presentaron en escolares^{18,23}. Del laboratorio destacó la presencia de anemia leve y elevación de VHS en 4 de los casos tal como se evidenció en el presente caso^{17,18,23}. La biopsia reveló presencia de paniculitis compatible con linfoma subcutáneo de células T, observándose asociación con hematofagocitosis en 1 solo paciente, lo cual no ocurrió en el presente caso¹⁸.

Conclusión

Una vez diagnosticado el SFP, es fundamental seguir un orden en el estudio, descartando inicialmente causas infecciosas, planteando luego patología reumatólogica y neoplásica. En caso de coexistir SFP con lesiones elementales, sin diagnóstico etiológico establecido, debe procederse de manera precoz a la biopsia de lesiones, para no retardar el diagnóstico y manejo de una potencial causa maligna.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecimientos: se agradece su valiosa participación profesional, en el proceso inicial de evaluación del paciente, a los médicos interconsultores: Dra Marcela González Leyton (pediatra infectóloga), Dra Lybeny Rivera Luna (dermatóloga), Dra Ángela Castillo Mandujano (inmunóloga).

Referencias

- Petersdorf R, Beeson P. Fever of unexplained origin: report of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1-30.
- Sandoval C, Pinochet C, Peña A, Rabello M, Prado A, Viviani T. Síndrome febril prolongado: un desafío para el infectólogo pediatra. *Rev Chilena Infectol*. 2014;31(1):87-91.
- Rigante D, Esposito S. A roadmap for fever of unknown origin in children. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26(2):315-26.
- Peredo M, Viviani T, Peña A. Etiología del síndrome febril prolongado en niños. *Rev Chil Pediatr*. 2007;78(5):472-6.
- Tezer H, Ceyhan M, Kara A, Cengiz AB, Devrim I, Secmeer G. Fever of unknown origin in children: the experience of one center in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2012;54:583-9.
- Pasic S. Fever of unknown origin in 185 paediatric patients: a single-centre experience. *Acta Paediatr* 2006;95(4):463-6.
- Pizzo P, Lovejoy F Jr, Smith D. Prolonged Fever in Children: Review of 100 cases. *Pediatrics*. 1975; 55:468.
- Cogulu O, Koturoglu G, Kurugol Z, Ozkinay F, Vardar F, Ozkinay C. Evaluation of 80 children with prolonged fever. *Pediatrics International* 2003;45:564-9.
- Cho CY, Lai CC, Lee ML, et al. Clinical analysis of fever of unknown origin in children: A 10-year experience in a northern Taiwan medical center. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2015.01.001>.
- Chow A, Robinson J. Fever of unknown

- origin in children: a systematic review. *World J Pediatr* 2011;7(1):5-10.
11. Díaz C, Borghi S, Weyers W. Panniculitis: Definition of Terms and Diagnostic Strategy. *Am J Dermatopathol* 2000;22(6):530-49.
 12. Polcari I, Stein S. Panniculitis in childhood. *Dermatologic Therapy* 2010;23:356-67.
 13. Torreló A, Hernández A. Panniculitis in children. *Dermatol Clin* 2008;26:491-500.
 14. Burden AD, Krafchik BR. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: a review of 11 cases. *Pediatr Dermatol* 1999;16(5):384-7.
 15. Zeb A, Darmstadt GL. Sclerema neonatorum: a review of nomenclature, clinical presentation, histological features, differential diagnoses and management. *J Perinatol*. 2008;28:453-60.
 16. Quesada A, Campos M, Díaz RM, Casado-Jiménez M. Cold panniculitis. *Dermatol Clin* 2008;26(4):485-9.
 17. Yim JH, Kim MY, Kim HO, Cho B, Chung NG, Park YM. Subcutaneous panniculitis-like T-Cell Lymphoma in a 26-Month-Old Child with Review of the Literature. *Pediatr Dermatol*. 2006;23(6):537-40.
 18. Gupta V, Arava S, Bakhshi S, Vashisht KR, Reddy R, Gupta S. Subcutaneous Panniculitis-Like T-Cell Lymphoma with Hemophagocytic Syndrome in a Child. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(2):72-6.
 19. Tomasini D, Berti E. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Gital Dermatol Venereol*. 2013;148:395-411.
 20. Magliano J, Mazzei ME, DeBoni D, Martínez M. Linfoma cutáneo de células T paniculítico. *Med Cutan Iber Lat Am* 2011;39(5):220-5.
 21. Imaizumi M, Ichinohasama R, Sato A, et al. Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma Involving the Cheek: An infant Case with a Unique Clinicopathologic Feature. *Leuk Lymphoma*. 1998;31(1-2):225-9.
 22. Johnston E, LeBlanc R, Kim J, Chung J. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: Pediatric case series demonstrating heterogeneous presentation and option for watchful waiting. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(11):2025-8.
 23. Koh MJ, Sadarangani SP, Chan YC, et al. Aggressive subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with hemophagocytosis in two children (Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma). *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(4):875-81.