

Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), marzo-abril 2024,
Volumen 8, Número 2.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i2

**MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DEL SÍNDROME
BLUEBERRY MUFFIN EN TUMORES SÓLIDOS Y
HEMATOLÓGICOS EN PEDIATRÍA,
REPORTE DE DOS CASOS**

**CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF BLUEBERRY
MUFFIN SYNDROME IN SOLID AND HEMATOLOGICAL
TUMORS IN PEDIATRICS, REPORT OF TWO CASES**

Lorena Loraine Molinares Diaz
Universidad del Norte, Colombia

William Alejandro Quessep Mendoza
Universidad Simon Bolivar, Colombia

Jenny Magdalena Ricardo Aaron
Universidad Simon Bolivar, Colombia

Gabriel Jesus David Tarud
Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Luis Daniel Rodriguez
Universidad Libre, Colombia

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i2.10626

Manifestaciones Cutáneas del Síndrome Blueberry Muffin en Tumores Sólidos y Hematológicos en Pediatría, Reporte de dos Casos

Lorena Loraine Molinares Diaz¹

llmolinares02@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-3098-5760>

Universidad del Norte
Colombia

Jenny Magdalena Ricardo Aaron

yennyricardo@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-9983-9305>

Universidad Simon Bolivar
Colombia

Luis Daniel Rodriguez

luisdanielrgz@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-4992-6894>

Universidad Libre
Colombia

William Alejandro Quessep Mendoza

wiqueme@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-7936-8362>

Universidad Simon Bolivar
Colombia

Gabriel Jesus David Tarud

Gabrieldavidtarud@yahoo.com.co

<https://orcid.org/0000-0003-0566-7990>

Instituto Nacional de Cancerología
Colombia

RESUMEN

El síndrome de "blueberry Muffin" es un síndrome cutáneo que se caracteriza por la presencia de múltiples lesiones nodulares purpúricas o azuladas en la piel, con etiología variada, dentro de las cuales las neoplasias sólidas y hematológicas hacen parte, principalmente se diagnostica en etapas neonatales y en la gran mayoría de casos asociados a tumores malignos, presentamos dos reportes de casos en pacientes pediátricos con síndrome blueberry muffin asociados a leucemia cutis y sarcoma de Ewing.

Palabras claves: *leucemia cutis, sarcoma de Ewing, blueberry muffin, neoplasias*

¹ Autor principal

Correspondencia: llmolinares02@gmail.com

Cutaneous Manifestations of Blueberry Muffin Syndrome in Solid and Hematological Tumors in Pediatrics, Report of two Cases

ABSTRACT

"Blueberry Muffin" syndrome is a skin syndrome characterized by the presence of multiple purpuric or bluish nodular lesions on the skin, with varied etiology, among which solid and hematological neoplasms are part, mainly diagnosed in neonatal stages. and in the vast majority of cases associated with malignant tumors, we present two case reports in pediatric patients with blueberry muffin syndrome associated with leukemia cutis and Ewing sarcoma.

Keywords: *leukemia cutis, ewing sarcoma, blueberry muffin, neoplasms*

Artículo recibido 28 febrero 2024

Aceptado para publicación: 25 marzo 2024



INTRODUCCIÓN

El síndrome de “Blueberry muffin baby” (SBM), es una presentación clínica rara e inespecífica en neonatos (1,2), se produce como manifestación cutánea de la hematopoyesis extramedular, caracterizado por un rash maculopapular generalizado de color azul-violáceo (3,4,5), inicialmente fue descrito como hallazgo incidental en pacientes con rubéola durante la epidemia de 1960 (6,7), posteriormente se describe en pacientes con infecciones virales del grupo TORCH, discrasias hematológicas y procesos neoplásicos como leucemias, histiocitosis, neuroblastoma, sarcomas, entre otros (3). Son pocos los reportes en la literatura donde se describe una causa neoplásica maligna hematológica o sólida asociado a este tipo de rash (8,9), debido a su rareza en ocasiones no se realiza una praxis médica adecuada generando demoras en el diagnóstico y tratamiento (3,4), sin embargo, siempre se debe de sospechar cuando las manifestaciones cutáneas se presenten; especialmente en el periodo neonatal (10). Es importante conocer esta entidad para realizar oportunamente diagnósticos y alternativas terapéuticas, además de un manejo multidisciplinario de la patología. Se presenta reporte de dos casos, donde la clínica inicial de las neoplasias neonatales se asocia con blueberry muffin.

METODOLOGÍA

La metodología de este informe de caso implica una revisión integral de los registros clínicos de dos pacientes en periodo neonatal con manifestaciones cutáneas del síndrome blue berry muffin y asociación con neoplasias malignas, combinada con una revisión relevante de la literatura en bases de datos como PubMed, Medline, Embase, para explicar los hallazgos en los pacientes.

Reporte de Casos

Caso 1

Recién nacida femenina, de 38 semanas por Ballard, nace por cesárea iterativa con buen control prenatal y sin complicaciones durante el embarazo, nace con lesiones cutáneas tipo placa eritematosa con superficie costrosa de aspecto melicérico además de nódulos azul - violáceo palpables en región poplíteo y pierna derecha en forma de “blueberry muffin” (ver figura 1), por lo cual ingresa a la unidad de cuidados intensivos neonatal, al examen físico no se encontró adenomegalias ni hepatoesplenomegalia.



Hemograma inicial con leucocitos: 6.840, recuento absoluto de neutrófilos: 1.790, hemoglobina: 8.3 VCM: 91, HCM: 30 y plaquetas: 482.000. Sin embargo, se realiza aspirado de médula ósea por citometría de flujo en donde no se evidencia población neoplásica. Función hepática, renal, electrolitos, radiografía de tórax y ecografía de abdomen dentro de límites normales para la edad. Se realiza biopsia de nódulo cutáneo descrito en región poplítea en donde se observa dermis con proliferación de células pequeñas e intermedias de escaso citoplasma eosinófilo y núcleos uniformes. La marcación por inmunohistoquímica muestra positividad marcada de mieloperoxidasa siendo este hallazgo a favor de sarcoma granulocítico (ver figura 2), se decide repetir inmunomarcación por un segundo examinador, esta vez, se identifica una población celular dérmica y neoplásica que revela positividad fuerte para CD45 y mieloperoxidasa los cuales confirman el diagnóstico de leucemia cutis de linaje mieloide.

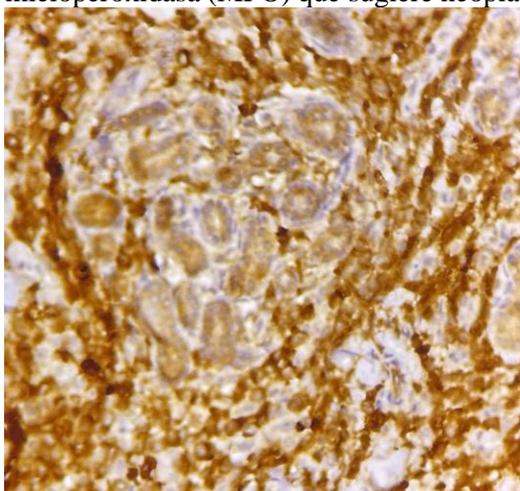
Por parte de hemato-oncología pediátrica, a pesar de presentar solo compromiso cutáneo se decidió iniciar quimioterapia protocolo HOMI por alto riesgo de progresión sistémica de la enfermedad. Posterior a la fase de consolidación las lesiones cutáneas presentaron regresión completa. Sin embargo, la paciente fallece por complicaciones asociadas a colocación de catéter central.

Figura 1 Fotografías de paciente caso 1



- A) Lesión nodular palpable azul - violácea en región poplítea y lesiones papulares satélites en miembro inferior derecho
B) Lesión nodular palpable azul - violácea en región poplítea

Figura 2: Inmunohistoquímica de biopsia de lesión nodular poplítea con positividad para mieloperoxidasa (MPO) que sugiere neoplasia de origen mieloide (sarcoma granulocítico)

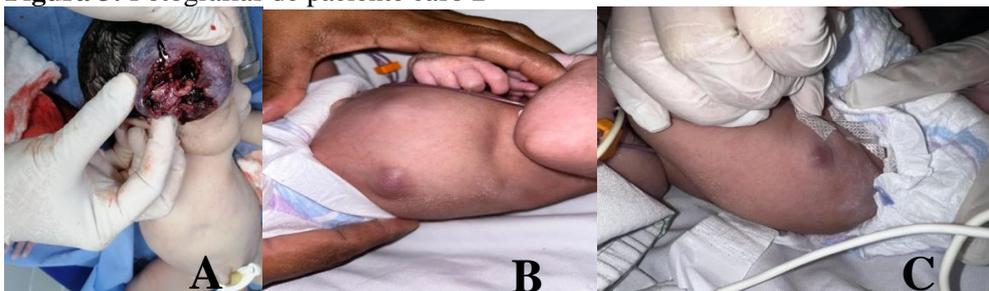


Caso 2

Recién nacido masculino, a término, producto de tercer embarazo, madre de 28 años con buen control prenatal y perfil infecciosos negativo, nace con masa en región frontoparietal derecha, vascularizada, con sagrado abundante, acompañado de salida de material serohemático, requirió de transfusión de glóbulos rojos con recuento de hemoglobina más bajo en 6.7 mg/dl, al examen físico se evidencian numerosas lesiones nodulares induradas de color azul - violáceo en extremidades, abdomen y tronco en patrón de “Bluberry Muffin”, (Ver Figura 3). Se realiza Tomografía computarizada de cráneo que evidencia masa extracraneal isodensa dependiente de tejidos blandos en hemicráneo derecho y tomografía de abdomen con hepatomegalia homogénea. Tomografía de tórax y aspirado de médula ósea se encontraban normales.

El paciente fue intervenido quirúrgicamente por neurocirugía para resección de lesión tumoral dependiente de cuero cabelludo y es llevado a estudio histopatológico. En la muestra analizada se observa piel comprometida por tumoración maligna de células redondas, ligeramente fusiformes de núcleos hipercromáticos, alta actividad mitótica y zonas de necrosis. Perfil de Inmunohistoquímica con KI67 del 100% y marcación positiva para Vimentina, Citoqueratina, AE1/AE3 y CD45 los cuales orientan el diagnóstico a sarcoma de Ewing. Se inicia primer ciclo de quimioterapia con Ifosfamida-Etopósido para sarcomas. Sin embargo, posteriormente el paciente fallece por deterioro respiratorio secundario a sepsis de foco pulmonar.

Figura 3: Fotografías de paciente caso 2



A) Sarcoma de Ewing manifestado como masa tumoral congénita exofítica y friable en región frontoparietal del cráneo

B) Lesiones nodulares violáceas induradas de distribución difusa en región abdominal

C) Lesión nodular violácea en región del muslo izquierdo.

DISCUSIÓN

Desde la epidemia de rubéola en 1960, se está hablando del síndrome “Blueberry Muffin Baby” (6,7), caracterizado por lesiones dérmicas que asemejan un ponqué de arándanos (3), a ciencia cierta no hay una causa específica del síndrome (4,10), sin embargo es la hematopoyesis extramedular una de las teorías que más auge ha tenido para la descripción causal de la patología (2,3), con la aparición de focos de células hematopoyéticas en órganos distintos a la médula ósea (1,3,4), se categoriza según las distintas patologías asociadas al síndrome como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1

Etiología	
Infeciosas	TORCH Rubéola CMV Sífilis Toxoplasmosis Parvovirus B19 Virus Coxsackie B2 Virus Herpes simple (VHS)
Discrasias sanguíneas	Incompatibilidad Rh o ABO Transfusión fetofetal Esferocitosis hereditaria
Neoplasias Sólidas	Neuroblastoma Rabdomiosarcoma Sarcoma de Ewing
Neoplasias hematológicas	Mastocitosis Histiocitosis de células de Langerhans Leucemias

Fuente: Elaboración propia

La topografía de esta dermatosis es habitualmente generalizada con predominio en tronco, cabeza, cuello (3,4,10); en cuanto a la morfología, puede ser inespecífica y estar compuesta por máculas, pápulas firmes o neoformaciones rojo-violáceas (3,4). Según Kang et al (11), en un estudio retrospectivo de 75 casos con leucemia cutis los 3 tipos más comunes de lesiones fueron en un 33% nódulos, el 30% pápulas y placas en un 17%, comenta en su escrito que el diagnóstico suele preceder las manifestaciones cutáneas en un 95%.

En nuestro caso #1, el rash cutáneo fue la primera manifestación de la enfermedad y permitió realizar un diagnóstico oportuno, cabe resaltar que el diagnóstico realizado en nuestro paciente de leucemia cutis es una enfermedad rara, de mal pronóstico y con mortalidad alta pese al tratamiento con quimioterapia, con una supervivencia global menor al 20% (12), sin embargo como describe E. Eberest et al (13), en su reporte de caso, dependiendo de características genéticas como un cariotipo normal el pronóstico suele mejorar, e incluso tener remisión espontánea de la condición neoplásica.

En el caso #2 se describen las manifestaciones cutáneas, secundario a sarcoma de Ewing (SE) congénito, se sabe que las alteraciones más frecuentes de SE, van ligadas a mutaciones del gen EWSR1 (3,9,14), que codifica proteínas de unión a ARN, específicamente las translocación (11;22)(q24;q12), todas las neoplasias de las familias tumorales de Ewing provienen del mismo tipo de célula madre (9,14), la asociación con el blueberry muffin ha sido documentada con alta mortalidad de los pacientes y secuelas graves (14). Krenova et al (15), en su reporte de caso de un sarcoma de Ewing asociado a SBM a nivel retroperitoneal, demuestra que las manifestaciones de SE y SBM pueden ser extraóseas por lo que es pertinente realizar búsqueda de extensión tumoral en otros compartimientos orgánicos, además de realizar diagnósticos específicos y oportunos de la patología.

Aunque el desenlace de los pacientes presentados fue el fallecimiento, destacamos la importancia de haber realizado un diagnóstico clínico e histológico oportuno y dar a conocer la asociación de neoplasias malignas con el síndrome blueberry muffin, que si bien ha sido documentada, son pocos los reportes en la literatura mundial de esta coexistencia.



CONCLUSIONES

El síndrome de “Blueberry muffin baby, es una rara enfermedad que en algunos casos va asociadas a distintas etiologías, como las infecciosas, discrasias sanguíneas, neoplasias sólidas y hematológicas; reconocer la condición desde el nacimiento para la individualización de diagnósticos asociados y abordaje terapéutico específico es de suma importancia, siempre apoyado de un equipo multidisciplinario, así mismo preparar al personal de atención en salud para enfocar de manera óptima este tipo de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Orozco-Pichardo EA, González-Montalvo PM, Negroe-Ocampo NC, Hernández de los Santos IM, Murillo-García AA. Síndrome de Blueberry Muffin Baby, abordaje diagnóstico urgente: A propósito de un caso por Leucemia Congénita. Revista Homeostasis.
- Holland KE, Galbraith SS, Drolet BA. Neonatal violaceous skin lesions: expanding the differential of the "blueberry muffin baby". Adv Dermatol 2005;21:153-92.
- Mehta V, Balachandran C, Lonikar V. Blueberry muffin baby: a pictorial differential diagnosis. Dermatol Online J. 2008 Feb 28;14(2):8. PMID: 18700111.
- Martínez Hernández , R. (2023). Blended Learning en el aprendizaje de idiomas: Una revisión de la literatura académica. Estudios Y Perspectivas Revista Científica Y Académica , 3(2), 113-138. <https://doi.org/10.61384/r.c.a.v3i2.36>
- Kaleta K, Kłosowicz A, Juško N, Kapińska-Mrowiecka M. Blueberry muffin baby syndrome. A critical primary sign of systemic disease. Postepy Dermatol Alergol. 2022 Apr;39(2):418-420. doi: 10.5114/ada.2022.115895. Epub 2022 May 9. PMID: 35645662; PMCID: PMC9131948.
- Pérez-Cavazos Samantha, Ochoa-Correa Erika del Carmen, Pérez-Barragán Edgar, Hinojosa-Ramos Adrián. “Blueberry muffin”: Manifestación atípica de una infección congénita frecuente. Rev. chil. infectol.
- Da Silva Santos , F., & López Vargas , R. (2020). Efecto del Estrés en la Función Inmune en Pacientes con Enfermedades Autoinmunes: una Revisión de Estudios Latinoamericanos. Revista Científica De Salud Y Desarrollo Humano, 1(1), 46-59. <https://doi.org/10.61368/r.s.d.h.v1i1.9>
- Barnett HL, Einhorn AH. Pediatría. 14ª edición. Appleton-Century-Crofts, Nueva York: 1968; 742.



- Mehta V, Balachandran C, Lonikar V. Bebé muffin de arándanos: un diagnóstico diferencial pictórico . *Dermatol en línea J* 2008; 14 : 8.
- Osmola M, Gierej B, Kłosowicz A, Waszczuk-Gajda A, Basak GW, Jędrzejczak WW, Jurczyszyn A, Ziarkiewicz-Wróblewska B. Leukaemia cutis for clinicians, a literature review. *Postepy Dermatol Alergol.* 2021 Jun;38(3):359-365. doi: 10.5114/ada.2021.107923. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34377113; PMCID: PMC8330858.
- Yang C, Chen W, Han P. Congenital soft tissue Ewing's sarcoma: A case report of pre- and postnatal magnetic resonance imaging findings. *Medicine (Baltimore).* 2022 Jan 14;101(2):e28587.
- Chyżyński B, Matysiak M. Síndrome del bebé muffin de arándanos: artículo de revisión . *Nova Pediatr* 2019; 23 : 34-9.
- Chavarría Oviedo, F., & Avalos Charpentier, K. (2022). Material Designing for English Language Learners With ASD, Visual Impairments and Muteness. *Sapiencia Revista Científica Y Académica* , 2(2), 71–91. Recuperado a partir de <https://revistasapiencia.org/index.php/Sapiencia/article/view/23>
- Kang YS, Kim HS, Park HJ, Lee JY, Kim HO, Cho BK, et al. Clinical characteristics of 75 patients with Leukemia Cutis. *J Korean Med Sci.* 2013;28:614-9.
- Fender A, Gust A, Wang N, Scott GA, Mercurio MG. Congenital Leukemia Cutis. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:34-7.
- Eberst E, Michel B, Stoeber P, Dandurand M, Meunier L. Lésions cutanées à type de leucémie congénitale "aleucémique" de rémission spontanée [Spontaneous remission of congenital leukemia cutis]. *Ann Dermatol Venereol.* 2011 Aug-Sep;138(8-9):586-90.
- Akçalı M, Yapıcıoğlu H, Akay E, Özlü F, Kozanoğlu B, Erdoğan K, Gönlüşen G, Satar M. A congenital soft tissue Ewing sarcoma in a newborn patient. *Turk J Pediatr.* 2017;59(1):76-79.
- Andreou, A. Generative AI Could Help Solve the U.S. Mental Health Crisis. *Psychology Today.* Available online: <https://www.psychologytoday.com/au/blog/the-doctor-of-the-future/202303/generative-ai-could-help-solve-the-us-mental-health-crisis>
- Krenova Z, Vargas, C. (2023). La Gestión de la Información Personal en el Ámbito Digital. *Emergentes - Revista Científica*, 3(1), 58–76. <https://doi.org/10.60112/erc.v3i1.21> ,



Kren L, Blatny J, Falk M, Kazakov DV, Grossmann P, Shimada H, Sterba J. Extraosseal Ewing sarcoma as a rare cause of the blueberry muffin baby syndrome: a case report and the review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2011 Oct;33(7):73

