

Linfoma cutáneo primario de células grandes B: informe de un caso

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma: Case report

Zamira Faride Barragán Estudillo¹, Nancy Pulido Díaz², Marissa de Jesús Quintal Ramírez², Ma. Magdalena López Ibarra³

¹ Residente II, Servicio de Dermatología

² Médica adscrita, Servicio de Dermatología

³ Jefa del Servicio de Dermatología

Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social

RESUMEN

El linfoma cutáneo primario de células B es una proliferación neoplásica de linfocitos con inmunofenotipo B cuya presentación clínica corresponde a neoformaciones con localización exclusivamente cutánea. Aún no se esclarece el mecanismo de génesis de este tipo de neoplasias. Se describe el caso de un hombre de 68 años de edad con lesión en tórax de 18 meses de evolución y crecimiento progresivo.

PALABRAS CLAVE: Linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo primario de células B, CD 20+, Rituximab.

ABSTRACT

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphomas are neoplastic proliferations of B-lymphocytes manifesting as exclusively cutaneous tumors. Their genesis is still unknown. This is the case report of a 68 year-old-male presenting with a thoracic growth 18 months in evolution.

KEYWORDS: Non-Hodgkin lymphoma, primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, CD 20+, Rituximab

Introducción

Identificado inicialmente en los ganglios linfáticos, el linfoma no Hodgkin fue descrito por primera vez en 1832 y desde entonces, se han investigado ampliamente sus características clínicas, histopatológicas, inmunopatológicas y de genética molecular, las cuales han derivado en diversas clasificaciones. Por definición, es una entidad que afecta los ganglios linfáticos, pero primariamente y en orden de frecuencia, involucra sistema nervioso central, aparato gastrointestinal, aparato genitourinario y piel.¹

El linfoma primario cutáneo de células B (LPCCB) es una proliferación neoplásica de linfocitos de inmunofenotipo B que, típicamente, se presenta como una neoformación de localización cutánea exclusiva, no dolorosa y de buen pronóstico, pese a que su incidencia, clasificación y origen celular son controvertidos.

Se desconocen los mecanismos implicados en la presentación y persistencia de células B malignas en la dermis. En contados casos se ha relacionado con una estimulación

antigénica persistente secundaria a la acción de agentes infecciosos, incluidos virus (herpes humano tipo 8 [VHH-8]; inmunodeficiencia humana [VIH; hepatitis C [VHC]), bacterias (*Borrelia burgdorferi*) y en el contexto de enfermedades autoinmunes (Lupus Eritematoso Sistémico).²⁻⁷

LPCCB constituye cerca de 20 a 25% de todos los linfomas primarios de piel, siendo los más comunes las variedades "B" centrofoliculares y de zona marginal.⁴

Según la clasificación 2008 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Linfoma no Hodgkin de células "B" cutáneo primario se clasifica como: linfoma folicular, linfoma difuso de células grandes y linfoma MALT (siglas en inglés de tejido linfoide asociado con mucosas).^{1,3} El cuadro clínico consiste de placas o tumores solitarios – aunque algunos pueden ser múltiples –, casi siempre localizados y de color eritematoso-violáceo. Sin embargo, debido a las características inespecíficas de la dermatosis, es necesario recurrir a la histología para determinar su etiología. El tratamiento dependerá de que sean lesiones

CORRESPONDENCIA

Zamira Faride Barragán Estudillo ■ zamira_barragan@hotmail.com

Servicio de Dermatología, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional "La Raza", Seris/Zaachila s/n, Col. La Raza, CP 02990, Delegación Azcapotzalco, México, D.F. Teléfono: 5724-5900 Ext 24085.

aisladas o múltiples. En el primer caso, se optará por cirugía o radioterapia; en tumores múltiples o recidivantes, se recurrirá a la quimioterapia. El pronóstico a largo plazo es bueno, con una supervivida a 5 años de aproximadamente del 50%.⁹

Caso clínico

Paciente masculino de 68 años de edad, previamente sano, acude a consulta por una dermatosis localizada en línea axilar anterior derecha de 18 meses de evolución, de crecimiento progresivo y lento, acompañada de prurito y dolor intermitente, sin intervención médica previa. A la exploración dermatológica se observa una dermatosis constituida por dos neoformaciones nodulares eritematoso-violáceas de 8,5x7,9cm y 2,5x2cm, con bordes mal definidos y múltiples pápulas en su superficie, firmes, sobre base eritematosa y datos de infiltración a la palpación (Figura 1).

Se realiza biopsia en huso de la lesión. Los cortes histológicos con tinción de hematoxilina y eosina revelan epidermis normal. Dermis superficial, profunda e hipodermis presentan infiltración difusa de células linfoides con citoplasma eosinófilo amplio, parcialmente definido, núcleos ovoides con nucléolo evidente y cromatina fina granular espaciada; focos de hemorragia reciente y acompañados de linfocitos pequeños de aspecto reactivo aislado. Los marcadores de inmunohistoquímica son positivos

para CD20, CD10, BCL-2 y BCL-6, con Ki-67 de 70%, lo que lleva a la conclusión diagnóstica de linfoma no Hodgkin difuso de células grandes inmunofenotipo "B", CD20 positivo (Figura 2).

Establecido el diagnóstico, se decide enviar al paciente para valoración por el servicio de Hematología, donde se realiza biopsia y aspirado de médula ósea (sin datos de afección): la tomografía axial computarizada no arroja evidencia de lesión en ganglios linfáticos u órganos hematopoyéticos. Se instaura tratamiento con ciclofosfamida (1,400 mg), epirrubicina (113 mg), vincristina (2 mg) y prednisona (100mg) en seis ciclos. La respuesta es buena y a la fecha, el paciente se encuentra en remisión y evolucionando satisfactoriamente (Figura 3).

Comentario

El linfoma B difuso de células grandes representa entre 30 y 40% de los linfomas no Hodgkin del adulto, mas la proporción es mayor en países en desarrollo, donde su incidencia es de 45%. Constituye 1-3% de la totalidad de linfomas, pero no representa más de 20-30% de los casos de linfomas de piel de todos los tipos.

El linfoma primario cutáneo (LPC) ha sido documentado durante décadas, pero hasta hace pocos años, LPC de células "B" (LPCCB) fue reconocido como una categoría distinta dentro de los Linfomas no Hodgkin de piel.¹³ Su diagnóstico sólo se confirma cuando no hay evidencia de



Figura 1. a) Dermatosis localizada en línea axilar anterior, constituida por dos neoformaciones nodulares eritematoso-violáceas. b) Se observan dos neoformaciones nodulares eritematoso-violáceas de 8,5x7,9cm y 2,5x2cm, respectivamente, de superficie irregular, bordes mal definidos y con múltiples pápulas en su superficie; firmes, sobre base eritematosa ya con datos de infiltración a la palpación.

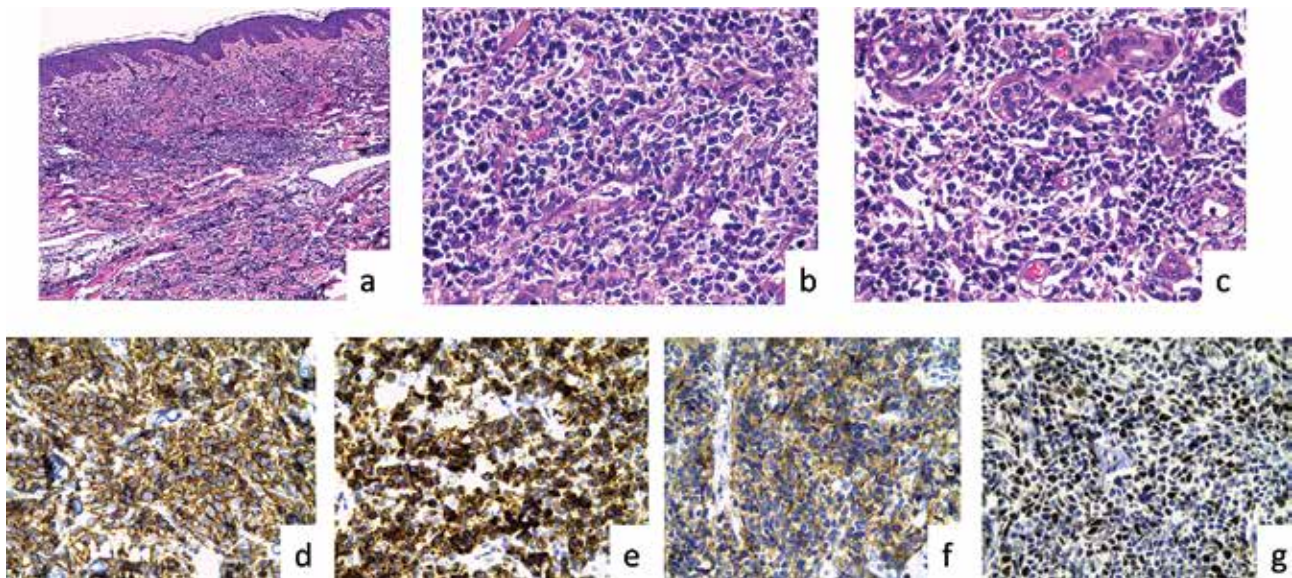


Figura 2. a) Vista panorámica con epidermis normal y lesión infiltrante difusa en dermis (HE, 10X). b) y c) Acercamiento: se observa infiltrado de linfocitos con citoplasma eosinófilo amplio, mal definido, con núcleos ovoides de cromatina regular y nucléolo prominente, disecando fibras de colágena y anexos de forma difusa. Se observan, además, focos de hemorragia reciente acompañados de linfocitos pequeños de aspecto reactivo asilado (HE, 40X). d) CD20. e) BCL-2. f) CD10. g) Ki-67 (marcadores de inmunohistoquímica 40X).



Figura 3. Dermatitis residual, posterior a quimioterapia, conformada por mancha hiperpigmentada con zonas aisladas de atrofia.

diseminación extracutánea en un período de seis meses desde la aparición del primer síntoma, pues la infiltración a un órgano hematopoyético se clasifica como linfoma cutáneo secundario.⁵

En general, la enfermedad se manifiesta en adultos de mediana edad, sin predominio de género.² En la exploración se observan placas o tumores solitarios o múltiples, localizados, de color eritematoso-violáceo. En una proporción importante de casos, no es posible establecer un diagnóstico definitivo basado, únicamente, en la clínica, porque el diagnóstico diferencial es tan amplio y variado que plantea grandes retos diagnósticos. Las entidades

principales a considerar en el diagnóstico diferencial incluyen: hiperplasia folicular linfoide, linfocitoma cutis, pseudolinfomas, picadura por artrópodos e incluso eritema *elevatum diutinum*,⁵ por lo que es indispensable obtener una biopsia de piel y recurrir a técnicas de inmunohistoquímica para determinar la estirpe de las neoformaciones.

Se han desarrollado varios sistemas para clasificar los tumores linfoides cutáneo, entre ellos la Clasificación Revisada Europea-Americana de las Neoplasias Linfoides (REAL), que combina hallazgos clínicos, histológicos, biológicos, inmunohistoquímicos y citogenéticos; la clasificación de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC), que sólo contempla linfomas primarios cutáneos y pone énfasis en las características clínicas; y la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual se emplea de manera cotidiana y simplifica la clasificación de estas neoplasias (Cuadro 1).

Cuadro 1. Clasificación de la OMS-EORTC de los linfomas cutáneos primario de células B

- | |
|---|
| 1. Linfoma de células B de zona marginal, primario cutáneo |
| 2. Linfoma del centro folicular, primario cutáneo |
| 3. Linfoma B de células grande difuso, primario cutáneo de pierna |
| 4. Otros tipos de linfoma B de células grandes difuso |
| a. Linfoma B de célula grande intravascular |

Los cortes histológicos de este tipo de tumoraciones contienen grandes células linfoides transformadas, las cuales han sido clasificadas en variantes morfológicas denominadas: centroblastica, inmunoblastica, rica en células T e histiocitos, y anaplásica. El tipo celular predominante es una célula grande no hendida, un inmunoblasto o una mezcla de ambos; otros tipos de células que se pueden observar son las multilobuladas grandes hendidas. En algunos casos puede haber predominio de linfocitos T pequeños o histiocitos, hallazgo evocador de linfoma T o enfermedad de Hodgkin de predominio linfocítico⁸.

Todos los pacientes expresan antígenos de línea "B" como CD19, CD20 y CD22, con o sin inmunoglobulinas de superficie. En general, no suelen expresar CD5 o CD10, mientras que BCL-2 se encuentra reordenado en casi 30% de los casos.^{5,8}

El tratamiento de elección para lesiones aisladas es la cirugía y/o la radioterapia; en lesiones múltiples y recidivantes se utiliza, principalmente, la quimioterapia con ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (CHOP).^{1,3} Se ha postulado que, en estadios iniciales, LPCCB puede tratarse con pulsos breves de quimioterapia CHOP o equivalente, en tres ciclos, seguidos de radiación local.⁸

Algunos investigadores han propuesto la monoterapia con Rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico humano y murino, específico para el antígeno de superficie de las células B y CD20, cuya administración produce depleción de los linfocitos B.^{8, 10} Esta sustancia reduce eficazmente el recuento de células B circundantes en pacientes con linfoma, efecto que se obtiene por tres mecanismos: citotoxicidad, mediación celular e inducción de apoptosis. Rituximab se une directamente al componente del complemento C1q e inicia la vía clásica de activación del complemento; de esa manera, actúa como intermediario en la lisis directa de las células B por toxicidad dependiente del complemento.¹⁰

La tasa de recurrencia de LPCCB es muy elevada: casi 58% con tratamiento de radioterapia y 54% cuando se administra poliquimioterapia. No obstante, el pronóstico a largo plazo es bueno con una supervivida a 5 años de, aproximadamente, del 50%.⁹

Conclusión

El objetivo de comunicar este caso fue destacar la manifestación clínica de LPCCB, en presentación atípica, en un paciente inmunocompetente de la séptima década de la vida, debido a la infrecuencia de los linfomas cutáneos primarios. Así mismo, se pretendió destacar la relevancia del diagnóstico clínico e histopatológico precoz para la evolución favorable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Introcaso C, et al. "Cutaneous Hodgkin's disease". *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(2): 295-298.
2. Pedraz J, et al. "Linfoma cutáneo de células grandes B de las piernas". *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96(4): 237-240.
3. Serra Guillén C, et al. "Afectación cutánea específica por enfermedad de Hodgkin". *Actas Dermosifiliogr* 2004; 95(9): 571-573.
4. Ferreira F, et al. "Linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes, tipo pierna (LPCDCBG-TP), localizado en cuero cabelludo". *Rev Med Electrón* 2010; 32(3): 66-72.
5. Barthe A, et al. "Linfomas cutáneos primarios de células B". *Monografías de Dermatología* 2001; 4(7): 472-476.
6. Willemze R, et al. "EORTC classification for primary cutaneous lymphoma: a proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European Organization for Research and Treatment of cancer". *Blood* 1997; 90: 354-371.
7. Fung M, et al. (2002). "Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma". *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(2): 325-357.
8. Gallardo F, et al. "Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células B". *Actas Dermosifiliogr* 2004; 95(9): 537-547.
9. Vences-Carranza M, et al. "Linfoma B cutáneo de células grandes de la pierna". *Dermatol Rev Mex* 2012; 56 (1): 66-70.
10. Morales V, et al. "Indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: Experience using systemic Rituximab". *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(6): 953-957.