

Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana

Volumen **32**
Volume

Número **5**
Number

Septiembre-Octubre **2004**
September-October

Artículo:




Una visión de los linfomas cutáneos primarios de células B

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

Una visión de los linfomas cutáneos primarios de células B

Primary Cutaneous B-cell Lymphomas

Adriana García Herrera^a, Teresa Estrach Panella^b

^aServicio de Dermatología. Hospital Clínic. ^bServicio de Dermatología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universitat de Barcelona. España.

Correspondencia:

Adriana García Herrera

Villarroel 170

CP 08036 Barcelona. España

Tel: (+34) 932 275 447

Fax: (+34) 934 546 033

e-mail: adrigarciah@hotmail.com

Resumen

Los linfomas cutáneos primarios de células B (LCPCB) forman parte del grupo de linfomas no Hodgkin y representan un grupo heterogéneo de neoplasias con un tropismo especial por la piel. La etiopatogenia y el curso clínico de estos linfomas difieren de lo descrito para las neoplasias nodales correspondientes desde el punto de vista morfológico, y esto ha justificado la clasificación órgano-específica propuesta por la EORTC. Sin embargo, la falta de consenso con los criterios diagnósticos para las diferentes entidades que componen el grupo de los LCPCB ha supuesto que su clasificación sea un tema de continuo debate y base de las discrepancias en la terminología empleada entre anatomopatólogos, hematólogos, oncólogos y dermatólogos.

A pesar del excelente pronóstico que presentan la mayoría de estos linfomas, las recidivas ocurren en un 30 a 60% de los casos, lo que hace indispensable un protocolo de seguimiento periódico y pautas de tratamiento acordes con la historia natural de estas neoplasias, estos aspectos se describen en el presente artículo.

(García Herrera A, Estrach Panella T. Una visión de los linfomas cutáneos primarios de células B. *Med Cutan Iber Lat Am* 2004; 32(5): 187-200)

Palabras clave: linfoma cutáneo de células B, etiopatogenia, diagnóstico, protocolo terapéutico.

Summary

Primary cutaneous B-cell lymphoma (PCBCL) represent a heterogeneous group of disease entities, they form part of the group of non-Hodgkin lymphomas and often have highly characteristics clinical and histological features, and a clinical behavior and prognosis, that are different from the primary nodal lymphomas of the same histologic subtype. In addition, differences in the pathogenesis, suggesting that primary cutaneous lymphomas should be considered as a distinctive group. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group has suggested a new organ-specific classification, however, the lack of consensus with the diagnostic criteria for the different entities that compose the group of the PCBCL has supposed that their classification will be a topic of continuous discussion and may lead to confusion among pathologists, hematologists, oncologists and dermatologists.

In spite of the excellent forecast that present most of these lymphomas, the relapses occur frequently (30 to 60%), and thus ongoing follow-up is required and agreed treatment standards with the natural history of these malignances, these aspects are described in the present article.

Key words: primary cutaneous B-cell lymphoma, pathogenesis, diagnostic, therapeutic protocol.

Los linfomas cutáneos primarios (LCP) son neoplasias originadas en la piel, sin evidencia de enfermedad extracutánea en el momento del diagnóstico y en los 6 primeros meses de evolución de la enfermedad tras el estudio de extensión[1]. Forman parte del grupo de linfomas no Hodgkin (LNH) extraganglionares y ocupan el segundo lugar en frecuencia después de los linfomas gastrointestinales. Su incidencia anual es de 0,5 x 100.000 habitantes, de los cuales un 20 a 40% corresponden a linfomas cutáneos de células B (LCCB)[2-4].

Desde que Thomas Hodgkin describió las neoplasias linfoides en 1832, más de una decena de clasificaciones

han intentado caracterizarlas[5-7], sin embargo, el reconocimiento de los LCCB sólo se inicia a mediados de la década de los 80s con la aplicación de las técnicas de inmunohistoquímica, que identifican a la célula B como el origen de tumores previamente considerados como proliferaciones linfoides reactivas, reticulohistiocitosis malignas o linfomas T[8-12]. La falta de consenso con los criterios diagnósticos para las diferentes entidades que componen el grupo de los LCCB, ha supuesto que su clasificación sea un tema de continuo debate[13-18].

La premisa por la cual la patogénesis de una neoplasia depende en gran medida de la naturaleza de la célula nor-

mal, es la base de la clasificación REAL (Revised European-American classification for Lymphoid neoplasm)[19] y de la realizada por la WHO (World Health Organization classification of hematopoietic and lymphoid malignancies)[20] (Tabla 1); en ellas cada una de las categorías de malignidad de la célula B ha sido equiparada con un estado particular de diferenciación (Figura 1). Una de las limitaciones de este tipo de esquemas taxonómicos es que se soslayan eventos de la oncogénesis dependientes del microambiente donde la transformación se desarrolla, y se termina por situar dentro de una misma categoría diagnóstica a pacientes con evolución y respuestas distintas frente al mismo tratamiento. Por ello la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC)[1] apuesta por la descripción de entidades órgano-específicas, agrupadas de acuerdo a su curso clínico en LCCB de curso indolente, LCCB de curso clínico intermedio y entidades provisionales (Tabla 1).

Como resultado de la falta de consenso se generan discrepancias en los términos empleados entre anatomopatólogos, hematólogos, oncólogos y dermatólogos, lo que en ocasiones conlleva a tratamientos excesivos o insuficientes. La presente revisión ofrece una visión panorámica de las formas más frecuentes de linfomas cutáneos primarios de células B (LCCB) como una guía hacia a un correcto diagnóstico histopatológico y clínico.

Generalidades

Para comprender el origen de los linfomas y su clasificación es importante conocer el proceso de diferenciación de los linfocitos B. El modelo actual del desarrollo contempla dos estadios: uno inicial denominado antígeno independiente que ocurre en el hígado fetal y en la médula ósea fetal y adulta, y un estadio antígeno dependiente en los órganos linfoides secundarios[21]; en este proceso gran parte de las células

Tabla 1. Clasificación de los Linfomas B: Organización Mundial de la Salud (WHO) y Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC).

WHO (Neoplasias B)	EORTC - Linfoma cutáneo de células B (LCCB)
<i>Neoplasias de precursores de célula B</i>	<i>LCCB de curso clínico indolente</i>
— Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores B (leucemia linfoblástica aguda de precursores de célula B)	— Linfoma de células centro foliculares
	— Inmunocitoma (linfoma de células B de la zona marginal)
<i>Neoplasias de célula B madura (periféricas)</i>	<i>LCCB de curso clínico intermedio</i>
— Leucemia linfocítica crónica de célula B/linfoma linfocítico de célula pequeña	— Linfoma de células B grandes de la pierna
— Leucemia prolinfocítica de célula B	<i>Entidades provisionales</i>
— Linfoma linfoplasmocitoide	— Linfoma intravascular de célula B grande
— Linfoma esplénico de la zona marginal	— Plasmocitoma
— Leucemia de células peludas	
— Mieloma plasmocitario/ plasmocitoma	
— Linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal tipo MALT	
— Linfoma ganglionar de células B de la zona marginal	
— Linfoma folicular	
— Linfoma de células del manto	
— Linfoma B difuso de células grandes	
— Linfoma de célula B grande mediastinal	
— Linfoma primario de cavidades	
— Linfoma intravascular de célula B grande	
— Linfoma de Burkitt/leucemia de célula de Burkitt	

linfoides no logran diferenciarse de forma completa y mueren por apoptosis[22].

Durante el primer estadio los genes de inmunoglobulinas (Ig) sufren un proceso de reordenamiento V(D)J de los segmentos variables (V), de diversidad (D) y de unión (J), mediante recombinación somática[23], dando origen a células B inmaduras IgM+IgD- con capacidad para migrar hacia el bazo. En este órgano una proporción de linfocitos expresa niveles altos de IgD y CD23 y niveles intermedios de CD21 constituyendo el grupo de células B foliculares nativas (IgDhiIgMloCD23+CD21int), y otra subpoblación presenta niveles altos de CD21 y CD1d originando las células de la zona marginal (ZM) (IgMhiIgDloCD23-CD21hiCD1hi)[21].

En la segunda fase de maduración, el reconocimiento de un antígeno T dependiente supone la formación del centro germinal (CG) y la correspondiente transición de células B foliculares vírgenes a células efectoras[24]. El CG es un microambiente celular complejo constituido por centroblastos, centrocitos, células dendríticas foliculares (CDF) y linfocitos T antígeno-dependientes[25], cuya finalidad es la generación de respuestas humores de alta afinidad. Estos cambios se deben a la activación del proceso de hipermutación somática que afecta el segmento V y el cambio de clase por recombinación que reemplaza la región constante μ [26]. Posteriormente algunas de las células de memoria y de los plasmocitos de vida larga resultantes, permanecen en las

zonas B de los órganos linfoides secundarios mientras otras recirculan o migran a la médula ósea[27, 28].

Las células B de la ZM que se localizan en órganos linfoides secundarios con alto influjo antigénico; juegan un papel importante en la respuesta frente a antígenos T independientes e intervienen en la fase inicial de respuesta a antígenos T dependientes (captación, procesamiento y presentación antigénica), diferenciándose rápidamente en plasmocitos de vida corta[29-32].

El concepto ampliado de SALT (*Skin-associated lymphoid-tissue*) al que pertenecen de forma directa los ganglios linfáticos relacionados con el drenaje cutáneo, la expresión de moléculas órgano específicas encargadas de controlar el tráfico leucocitario, su interacción directa con los receptores endoteliales y la producción de quimioquinas por parte de los dendrocitos dérmicos, explican la existencia de los LCPCB[4, 27, 33-36], a pesar del hecho que las células B no estén presentes en ninguna de las capas de la piel en condiciones normales[37, 38].

En cuanto al estadio de diferenciación de los LCPCB se ha descrito que las células neoplásicas presentan mutaciones de los genes VH con patrones que recuerdan los procesos de selección antigénica de los CG[39-42], sin embargo, estudios recientes han comprobado que existen eventuales procesos de hipermutación somática en células de la ZM en ausencia de formación de CG[43]. Se puede concluir por tanto que los LCPCB se originan en linfocitos del CG, sus descendientes o células de la ZM, siendo común en cualquier caso la activación antigénica previa.

Estos hallazgos podrían relacionarse con los perfiles de expresión genética observados por Storz M. et al.[44] que describen dos patrones de diferenciación: uno del CG en casos diagnosticados de LCCB centrofoliculares, linfomas foliculares ganglionares con compromiso cutáneo y linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), y otro de diferenciación plasmática en casos de LCCB de ZM y en algunos LDCG sistémicos con afección cutánea.

Etiopatogenia

Aunque se han realizado avances considerables en el conocimiento de la genética molecular de los LCPCB, su patogenia permanece aún desconocida. Se han descrito reordenamientos en los genes *bcl-1*, *bcl-2* y *bcl-6* reguladores de la apoptosis; en genes implicados en la síntesis de factores de transcripción como NFkB2; en el gen codificante para el receptor Fas/CD95 vinculado con la activación extrínseca de la apoptosis y en algunos genes supresores de tumores[45-51].

Las translocaciones cromosómicas que se generan tras la ruptura de la doble hélice de ADN durante la recombi-

nación V(D)J y que representan el principal mecanismo de activación de proto-oncogenes en los LNH[52-55] (Tabla 2), no suelen detectarse en los LCPCB. La t(14; 18) presente en el 80 a 90% de los casos de linfomas foliculares ganglionares y en algunas formas de LDCG sistémicos, se describe sólo en un 0 a 40% de los linfomas centro foliculares cutáneos[3, 56-60]; las interpretaciones de esta discordancia de datos van desde ratificar la existencia del LCP de células centro foliculares como una entidad independiente de los linfomas foliculares ganglionares[1], hasta algunos autores que cuestionan la existencia de los LCP foliculares verdaderos[61] y otros que sugieren una relación con los linfomas de la ZM[62]. Tampoco han sido reproducibles los hallazgos descritos en linfomas MALT de mutaciones en *Bcl-10*, t(1; 14), o t(11; 18) en los LCP de la zona marginal[48, 63].

Tabla 2. Translocaciones cromosómicas de los linfomas B no Hodgkin (LB-NH)

Subtipo histológico	Translocación	Proto-oncogén y función
Linfoma folicular	t(14; 18) t(2; 18) t(18; 22)	BCL-2: regulador negativo de la apoptosis
Linfoma MALT	t(11; 18) t(1; 14)	API2: antiapoptosis BCL-10: antiapoptosis
Linfoma linfoplasmocitoide	t(9; 14)	PAX-5: factor de transcripción regulador de proliferación y diferenciación de la célula B
Linfoma células del manto	t(11; 14)	BCL1/ciclina D1: regulador de ciclo celular

Se especula sobre el papel de factores infecciosos, inmunológicos, cromosómicos y genéticos en la aparición de los LCCB[4]. Agentes infecciosos como la *Borrelia burgdorferi* y los virus: EBV, VHC y HTLV-1, al igual que ocurre en los linfomas MALT gástricos y el *Helicobacter pilory*, favorecen la hipótesis del estímulo antigénico persistente en el desarrollo de los LCCB[4, 64-75]. Estos hallazgos están sujetos a variaciones geográficas, en especial la asociación *Borrelia*-linfoma B que se describe en algunas poblaciones europeas, pero no ha sido encontrada en poblaciones americanas[76].

La asociación de linfomas y autoinmunidad constituye el factor inmunológico citado con más frecuencia, especialmente en casos de síndrome de Sjögren, tiroiditis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune y síndrome linfoproliferativo con cuadros de linfomas B[77]. En la piel existen pocas evidencias de esta asociación, los trabajos existentes son descriptivos y en ningún caso permiten establecer una relación de causalidad[48, 78-82].

Se han descrito inestabilidades cromosómicas hasta en un 41% de los casos de LCPCB; siendo lo más frecuente la ganancia en el cromosoma 18/18q, seguido por la pérdida de 6q y la ganancia 7/7p. Estos cambios se encontraron

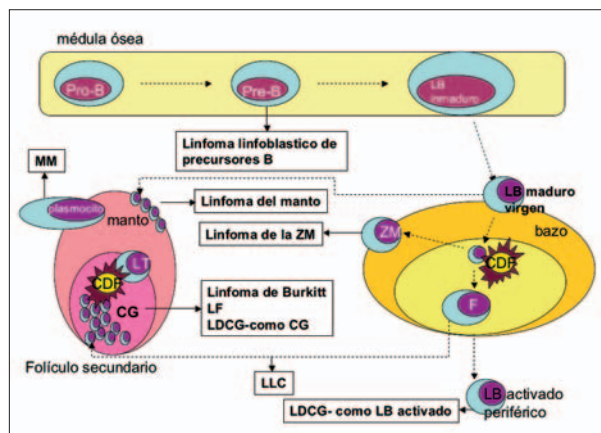


Figura 1. Estadios de diferenciación de la célula B y linfomas derivados de cada uno de ellos.

El desarrollo y la maduración de los linfocitos B se inicia en la médula ósea, aquí los progenitores Pro-B después de realizar el reordenamiento de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas (Ig) dan origen a las células Pre-B. La finalización del reordenamiento de las cadenas livianas y su expresión en membrana como receptor antigénico permiten la identificación de los linfocitos B inmaduros, que a su vez viajan por el torrente circulatorio hacia los órganos linfoides secundarios donde expresan IgM+IgD+ (linfocitos B vírgenes maduros). El contacto con antígenos permitirá la activación de estas células y la formación de los centros germinales, con la consecuente producción de células plasmáticas, células de la zona marginal y linfocitos B activados periféricos. Cada uno de los estadios de maduración da origen a uno o varios subtipos de linfomas B. CDF, célula dendrítica folicular; LB, linfocito B; LDCG, linfoma difuso de células grandes; LF, linfoma folicular; LLC, leucemia linfocítica crónica; LT, linfocito T; MM, mieloma múltiple; ZM, zona marginal.

de forma mayoritaria en linfomas difusos de célula grande (50%), pero carecen de reproducibilidad que permita su uso como método de cribaje o como criterio diagnóstico[83].

En conclusión los LCPCB serían neoplasias linfoides originadas en células expuestas a antígenos, bien sea a nivel del CG o de reconocimiento T-independiente, con alteraciones genéticas y cromosómicas propias no correspondientes a las descritas en linfomas extracutáneos, lo que apoya la visión de que además de los procesos de mutación y selección, la organización tisular determina la dinámica de la tumorigénesis (Figura 2)

Diagnóstico

En este apartado presentamos los aspectos clínicos, histopatológicos, inmunohistoquímicos y moleculares de las

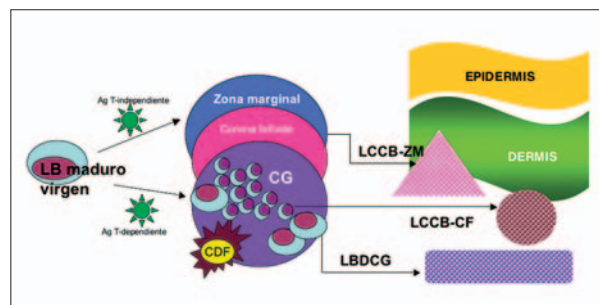


Figura 2. Modelo de patogénesis e histogénesis de los linfomas cutáneos primarios de células B más frecuentes

El linfocito B maduro virgen tras la exposición a antígenos (Ag) T independientes originaria células de la zona marginal con tropismo especial por la piel, la perpetuación del estímulo antigénico favorecería el proceso de oncogénesis y la formación de infiltrados dérmicos "bottom. heavy" correspondientes a linfoma cutáneo de células B de la zona marginal (LCCB-ZM); por otra parte el reconocimiento de Ag T dependientes guiaría a la formación de centros germinales (CG) células B blásticas, centroblastos y centrocitos que podrían originar el linfoma cutáneo de células B- centro foliculares (LCCB-CF) de distribución nodular clásica, o el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG).

entidades más frecuentes, separándolas de acuerdo a su comportamiento clínico. Hacemos énfasis en los "sinónimos" según las diferentes clasificaciones y se discuten los puntos de convergencia y divergencia de cada una de ellas. Para una mayor comprensión se sugiere revisar la (Tabla 3) en donde se definen particularidades histopatológicas de cada célula.

Tabla 3. Nomenclatura y aspectos histopatológicos de los diferentes estadios de maduración de la célula B.

Centroblasto	Linfocito de gran tamaño (3-4 veces más que un linfocito normal en reposo), con citoplasma escaso y claro, núcleo regular con nucleolo prominente y cromatina vesiculosa.
Centrocito	Linfocito pequeño de núcleo irregular o hendido, cromatina condensada y gruesa y nucleolo mal definido.
Célula B de la zona marginal (célula B-ZM)	Caracterizada por poseer un citoplasma abundante, claro y un núcleo irregular pálido con nucleolo de localización central.
Inmunoblasto	Linfocito interfolicular activado por antígeno, de núcleo grande redondeado o multilobulado, vesiculoso, con 1 ó 2 nucleolos centrales prominentes y citoplasma abundante.
Linfocito plasmocitoide	Célula con abundante citoplasma basofílico y núcleo similar al de un linfocito no activado.



Figura 3. Linfoma cutáneo de células B de tipo centrofolicular, variedad reticulohistiocitoma de Crosti.

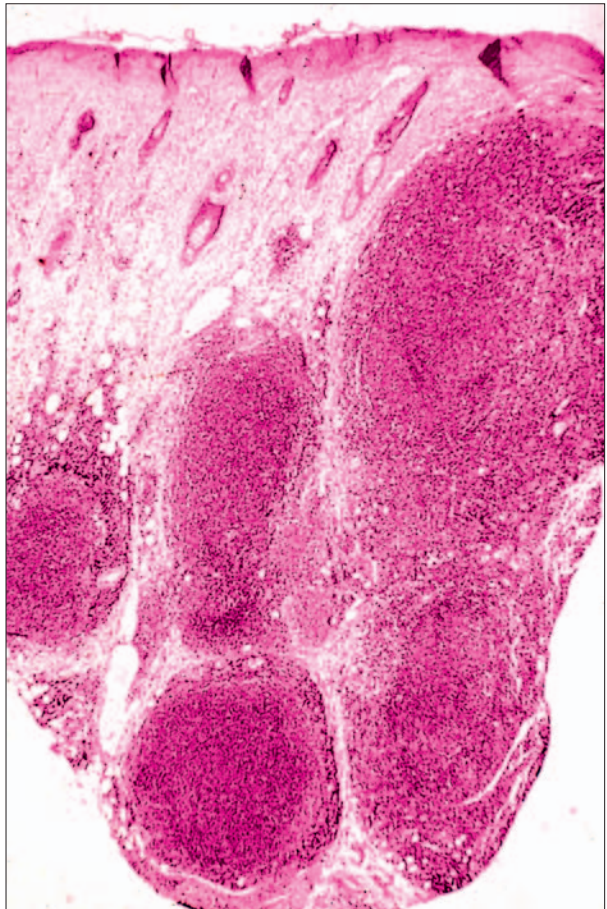


Figura 4. Imagen histológica. Linfoma cutáneo de células B de tipo centrofolicular.



Figura 5. Linfoma cutáneo de células B de la zona marginal.

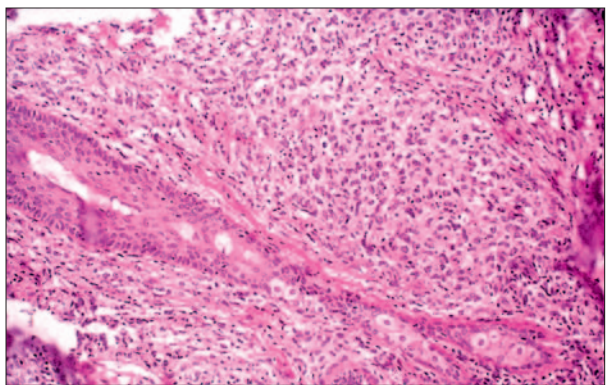


Figura 6. Imagen histológica. Linfoma cutáneo de células B de la zona marginal.

Linfomas de curso clínico indolente:

LCCB de células centrofoliculares (LCCB-CF)-EORTC-

Sinónimos: se incluyen dentro de esta categoría los linfomas foliculares (LF) cutáneos -WHO-[20], formas de linfoma B difuso de células grandes LBDCG -WHO-[20] excluyendo el de presentación en la piernas, y algunas formas del llamado reticulohistiocitoma de Crosti[4, 11, 84, 85].

El término de LF utilizado en la clasificación de WHO indica que el linfoma reproduce el centro folicular, encontrándose centrocitos (frecuentemente con un patrón mixto: de linfocitos pequeños y grandes) y centroblastos, con alguna CDF en el interior de las áreas foliculares; mientras que el grupo de la EORTC contempla dentro de una misma categoría hallazgos histopatológicos variables en relación con la evolución de la lesión: existencia de infiltrados nodulares y difusos con extensión al tejido celular subcutáneo y predominio de centrocitos en las lesiones de pequeño tamaño o iniciales, y en las lesiones más evolucionadas una mayor presencia de centroblastos y linfocitos T reactivos[2]. Los folículos neoplásicos no son un criterio diagnóstico y por esta razón LCCB-CF son clasificados como LBDCG por WHO.

Estudios recientes han descrito dos entidades molecularmente diferentes dentro de la clasificación de LBDCG -WHO-: un subtipo de LBDCG derivado del centro germinal, con mejor pronóstico y buena respuesta al tratamiento; y otro subtipo derivado de células B activadas con pobre respuesta a los regímenes quimioterapéuticos convencionales y por tanto peor pronóstico[86-88]. Estos hallazgos podrían explicar la tendencia de la EORTC a agrupar en una sola categoría como LCCB-CF a neoplasias con diferente morfología, pero igual sustrato biológico de CG.

Asimismo el criterio diagnóstico basado en la inmunotipificación dado por el grupo de la EORTC para LCCB-CF: CD20+, con expresión monotípica de inmunoglobulinas (Ig), Bcl-2-, t(14; 18)-, CD5- y CD10-, permite incluir formas de LDCG y linfomas de la ZM[89].

Aspectos clínicos e histopatológicos

[11, 62, 84, 85, 89-96]

Esta variante de linfoma cutáneo se expresa con lesiones únicas o múltiples, localizadas, regionales o generalizadas, en forma de pápulas, placas, nódulos, o tumores eritemato-violáceos, generalmente no ulcerados, localizados preferentemente en cabeza, cuello y tronco. Se presentan entre la 5ª y 6ª décadas de la vida, con una distribución por sexo ligeramente mayoritaria en hombres sobre mujeres (1,5:1). La forma clínica denominada reticulohistiocitoma del dorso o linfoma de Crosti se caracteriza por la presencia de placas y tumores en la espalda rodeados por máculas o pápulas eritematosas de distribución centrífuga (Figura 3).

Los linfomas foliculares tienen patrones de crecimiento que recuerdan a los observados en el CG, son infiltrados de células dendríticas, linfocitos T y células tumorales que en su mayoría expresan la metaloendoproteinasa de membrana CD10; aunque algunos tumores muestran un espectro de diferenciación morfológica que va desde células tipo CG hasta células plasmáticas, lo cual indica que el bloqueo en la diferenciación no es completo[97].

En la histopatología se observan tres patrones: nodular, difuso y mixto. La neoplasia respeta la epidermis y se presenta una zona de Grenz, hay compromiso de la dermis y con frecuencia del tejido celular subcutáneo. Lo más característico es la presencia de folículos linfoides que en ocasiones se definen por la presencia de redes de CDF CD21+, debido a la des-estructuración que ocasiona la proliferación maligna (Figura 4). Las células neoplásicas suelen ser centrocitos y centroblastos, generalmente grado II según REAL con un número variable de células T CD3+ inter e intrafoliculares.

Claves histopatológicas en el diagnóstico de LCCB-CF

- 1 reducción o ausencia de la zona del manto folicular;
- 2 disminución o pérdida de los cuerpos “tingibles” macrofágicos;
- 3 pérdida de la diferenciación de áreas claras (predominio centrocitos) y oscuras (predominio centroblastos) del CG reactivo;
- 4 índice de proliferación reducido: Ki-67 menor del 50%, en comparación con el CG reactivos donde se observa Ki-67 en más del 90% de las células.

Las células tumorales expresan marcadores pan-B CD20, CD79a, CD19 y son positivas en un porcentaje variable para CD10 y Bcl-6. La expresión de Bcl-2 y t(14, 18) como se señaló anteriormente es variable, aunque su presencia obliga a descartar en primer término una neoplasia cutánea secundaria a LF ganglionar. Los estudios moleculares demuestran reordenamiento del gen IgH en un 20 a 90% de los casos, que característicamente presenta cambios por hipermutación somática variables dentro de un mismo clon[98, 99].

LCCB de la ZM (LCCB-ZM) -EORTC-

Sinónimos: linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal tipo MALT -WHO-[19], SALToma[100], y linfoma linfoplasmocitoide o inmunocitoma[4, 101, 102].

Estos linfomas se originan en las células de la ZM del manto folicular, reconocidas especialmente en la pulpa blanca del bazo, en las placas de Peyer y en las amígdalas[30, 53]; la clasificación de WHO reconoce 3 variantes: linfoma

B de la ZM esplénica, linfoma B de la ZM extranodal (linfoma MALT) y linfoma B de la ZM nodal monocitoide.

Debido a que los linfomas de la ZM presentan de forma casi constante CG reactivos y están constituidos por una población celular heterogénea con presencia de "centrocitos-like", linfocitos pequeños, células plasmáticas y escasas células grandes blásticas[53], el diagnóstico diferencial con la hiperplasia linfoide reactiva (HLR) y con LCCB-CF constituye un problema en dermatopatología[17, 62, 93, 101, 103-108]. El término de inmunocitoma e inmunocitoma plasmocítico, de la clasificación de Kiel considerado una categoría de LB asociado a una paraproteína monoclonal tipo IgM, ha sido utilizado para referirse a LCCB-ZM con diferenciación linfoplasmocitaria, obviando la descripción clínica del inmunocitoma.

Aspectos clínicos e histopatológicos

[48, 53, 62, 104, 109, 110]

Los LCCB-ZM clínicamente se manifiestan como pápulas, placas, nódulos o tumores solitarios o agrupados, rodeados por un halo eritematoso anular o difuso, aparecen principalmente durante la 6ta década de la vida, y se localizan en extremidades y tronco (Figura 5).

El examen histopatológico demuestra la presencia de infiltrados nodulares o difusos de base amplia (bottom heavy), sin cambios epidérmicos asociados y de citología heterogénea (Figura 6). Se han descritos tres patrones de los folículos: CG benigno, con colonización folicular por células neoplásicas y folículos expandidos y altamente colonizados. La población T reactiva es variable, aunque en ocasiones es prominente lo que da origen a la nomenclatura de linfoma B rico en células T, en el cual se presenta una población mayoritaria T (>80%) acompañando una población monoclonal B atípica que generalmente corresponde a LCCB-ZM[111].

Claves histopatológicas en el diagnóstico de LCCB-ZM

1. Presencia de folículos reactivos: identificados por el marcaje de CD21 y/o CD23, con una expansión marcada de la ZM;
2. Proliferación neoplásica heterogénea: mezcla de células B-ZM, linfocitos pequeños, células plasmáticas (en hileras o grupos), células B monocitoides y células blásticas escasas;
3. Presencia de cuerpos de Dutcher: inclusiones nucleares PAS positivas;
4. Formación de lesiones linfoepiteliales: descritas originalmente como agregados de 3 o más células B dentro del epitelio anexial, generando distorsión en su arquitectura[104]. En ocasiones es necesario utilizar marcadores de citoqueratinas para visualizar los restos anexiales[53].

Las células son CD20, CD19 y CD79a positivas, CD5 y CD10 negativas, con un patrón periférico Ki67+. Con frecuencia las células malignas son bcl2+ y un alto porcentaje presenta restricción de cadenas ligeras, aunque este hallazgo es menos frecuente que en los linfomas ganglionares[95]. Hay positividad para Ig en superficie (IgM>IgA e IgG) y de forma característica ausencia o mínima expresión de IgD[53].

Linfomas de curso clínico intermedio

Linfoma B de células grandes de las piernas (LBCG de las piernas)

Sinónimos: Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG)-WHO-[20].

Esta entidad propuesta por la EORTC y definida como un LCP con predominio de célula grande (centroblastos e inmunoblastos) limitado a las piernas, es ampliamente cuestionada debido a la exclusión que se hace basándose en la localización anatómica de una neoplasia que por lo demás cumple con los criterios de diagnóstico de los LDGCG dados por WHO. Estudios epidemiológicos que analizan factores pronósticos describen como factor independiente la localización anatómica de la lesión, y este es el argumento de la EORTC[18, 112-115]. Sin embargo, estos resultados no han sido reproducidos en todos los estudios[116-118] lo que reafirma la condición heterogénea observada en fenotipo y comportamiento clínico de los LBDCG no cutáneos (Ver apartado de discusión LCCB-CF).

Aspectos clínicos e histopatológicos[1, 20, 112, 119, 120]

Estos linfomas predominan en pacientes mayores de 70 años y afectan más a mujeres que a hombres (3-4:1). Aparecen como nódulos o tumores en una o ambas extremidades inferiores (Figura 7). En la anatomía patológica se observan infiltrados difusos no epidermotropos compuestos por centroblastos, centrocitos grandes e inmunoblastos en proporción variable, con una población acompañante inflamatoria generalmente escasa (Figura 8).

Claves histopatológicas en el diagnóstico de LBCG de las piernas:

1. Patrón difuso no epidermotropo, con predominio de células grandes: núcleo al menos dos veces más grande que un linfocito pequeño y generalmente mayor que el de un macrófago tisular;
2. Presencia de más de 15-20 centroblastos por campo de gran aumento.

Las células expresan Ig de superficie y/o citoplasmáticas monotípicas, marcadores pan-B positivos (CD19, CD20,



Figura 7. Linfoma B de células grandes de las piernas.

CD79a) y mayor proporción de bcl-2 positivo en comparación con los LCCB-CF.

En todas las neoplasias debe realizarse un estudio de extensión de la enfermedad: presencia de síntomas B y un examen físico completo (adenopatías o visceromegalias), además se debe incluir: hemograma, deshidrogenasa láctica (LDH), $\beta 2$ microglobulina, radiografía de tórax, TAC abdomino-pélvico y biopsia de médula ósea, con el fin de descartar afectación sistémica[121, 122].

Pronóstico y tratamiento

La supervivencia a los 5 años en las formas de LCCB de curso indolente es mayor del 90%, aunque las recidivas ocurren en un 30 a 60% de los casos, siendo en su mayoría cutáneas, por ello es recomendable un seguimiento periódico. La supervivencia estimada a 5 los años en los casos de

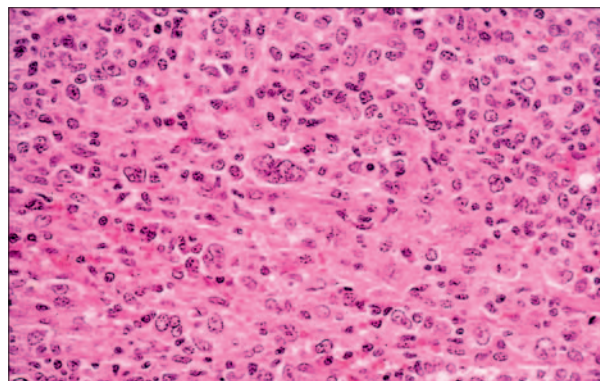


Figura 8. Imagen histológica. Linfoma B difuso de células grandes.

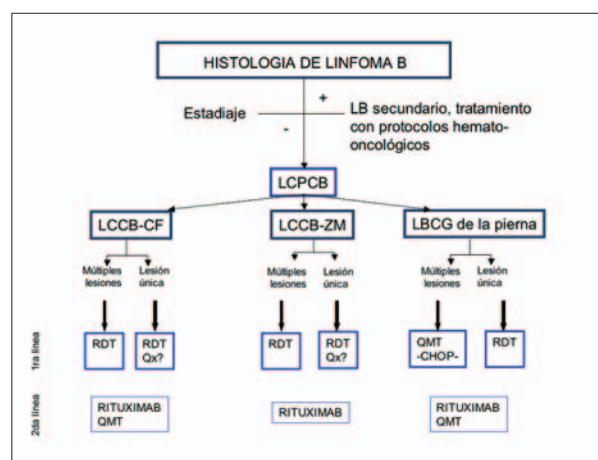


Figura 9. Esquema terapéutico en linfomas cutáneos de células B.

LBCG-de las piernas varía entre un 57 a 67%[1, 11, 18, 114, 123-126]; se reconocen como factores pronósticos además de la localización anatómica, la morfología de célula redonda y la presencia de lesiones múltiples, aunque este último factor no ha sido demostrado[114, 115].

En pacientes con lesiones únicas o localizadas de LCP-CB la radioterapia es el tratamiento de elección[123, 124, 127-130], aunque las ventajas de este tratamiento sobre la cirugía en las lesiones localizadas de tamaño pequeño se desconocen. Se han señalado tasas de recidiva de 20 a 65% con el uso de la radioterapia, según la dosis total administrada[127, 130].

La poliquimioterapia se ha recomendado para lesiones múltiples que no pueden ser incluidas dentro de un campo de radiación, en los casos de LCCB-de las piernas multifocales como primera elección, o en recaídas después de radioterapia[131, 132]. Los protocolos que incluyen ciclo-

fosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona (CHOP) han demostrado menores recidivas, en comparación a los regímenes sin antraciclinas[133].

Estudios recientes[134-137] han valorado la acción del anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 (Rituximab) en casos de LCCB-CF y LBDCG con buenos resultados.

Como *conclusión* los LCPCB son un grupo heterogéneo de neoplasias con un tropismo especial por la piel, que se manifiesta incluso durante las recidivas o la progresión de

la enfermedad; tienen una historia natural menos agresiva en comparación con los linfomas ganglionares, por lo que requieren esquemas de tratamiento particulares (Figura 9); sin embargo, es necesaria la unificación de los criterios de las diferentes clasificaciones. El futuro en el diagnóstico de los linfomas tiene como punto de mira el análisis genómico o proteómico que permita una mejor clasificación ligada a la terapia de estos pacientes.

Bibliografía

1. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997; 90: 354-71.
2. Prince HM, Yap LM, Blum R, McCormack C. Primary cutaneous B-cell lymphomas. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 8-12.
3. Yang B, Tubbs RR, Finn W, Carlson A, et al. Clinicopathologic reassessment of primary cutaneous B-cell lymphomas with immunophenotypic and molecular genetic characterization. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 694-702.
4. Pandolfino TL, Siegel RS, Kuzel TM, Rosen ST, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma: review and current concepts. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2152-68.
5. Norton AJ. Classification of cutaneous lymphoma: a critical appraisal of recent proposals. *Am J Dermatopathol* 1999; 21: 279-87.
6. Duncan LM. Cutaneous lymphoma. Understanding the new classification schemes. *Dermatol Clin* 1999; 17: 569-92.
7. Willemze R, Meijer CJ. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: the best guide to good clinical management. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Am J Dermatopathol* 1999; 21: 265-73.
8. Braun-Falco O, Burg G, Schmoeckel C. Recent advances in the understanding of cutaneous lymphoma. *Clin Exp Dermatol* 1981; 6: 89-109.
9. Knowles DM, Halper JP, Jakobiec FA. The immunologic characterization of 40 extranodal lymphoid infiltrates: usefulness in distinguishing between benign pseudolymphoma and malignant lymphoma. *Cancer* 1982; 49: 2321-35.
10. Wood GS, Burke JS, Horning S, Doggett RS, et al. The immunologic and clinicopathologic heterogeneity of cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides. *Blood* 1983; 62: 464-72.
11. Pimpinelli N, Santucci M, Bosi A, Moretti S, et al. Primary cutaneous follicular center-cell lymphoma--a lymphoproliferative disease with favourable prognosis. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 12-9.
12. Burg G, Kaudewitz P, Klepzig K, Przybilla B, et al. Cutaneous B-cell lymphoma. *Dermatol Clin* 1985; 3: 689-704.
13. Sander CA, Kind P, Kaudewitz P, Raffeld M, et al. The Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL): a new perspective for the classification of cutaneous lymphomas. *J Cutan Pathol* 1997; 24: 329-41.
14. Willemze R, Meijer CJ. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: the best guide to good clinical management. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Am J Dermatopathol* 1999; 21: 265-73.
15. Russell-Jones R. Primary cutaneous B-cell lymphoma: how useful is the new European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) classification? *Br J Dermatol* 1998; 139: 945-9.
16. Russell-Jones R. World Health Organization classification of hematopoietic and lymphoid tissues: implications for dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 93-102.
17. Kerl H, Cerroni L. Controversies in cutaneous lymphomas. *Semin Cutan Med Surg* 2000; 19: 157-60.
18. Fink-Puches R, Zenahlik P, Back B, Smolle J, et al. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood* 2002; 99: 800-5.
19. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-92.
20. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-49.
21. Cariappa A, Pillai S. Antigen-dependent B-cell development. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 241-9.
22. Rathmell JC, Thompson CB. Pathways of apoptosis in lymphocyte development, homeostasis, and disease. *Cell* 2002; 109: 97-107.
23. Besmer E, Gourzi P, Papavasiliou FN. The regulation of somatic hypermutation. *Curr Opin Immunol* 2004; 16: 241-5.
24. McHeyzer-Williams MG. B cells as effectors. *Curr Opin Immunol* 2003; 15: 354-61.
25. Han S, Zheng B, Takahashi Y, Kelsø G. Distinctive characteristics of germinal center B cells. *Semin Immunol* 1997; 9: 255-60.
26. Hollowood K, Goodlad JR. Germinal centre cell kinetics. *J Pathol* 1998; 185: 229-33.
27. Bleul CC, Schultze JL, Springer TA. B lymphocyte chemotaxis regulated in association with microanatomic localization, differentiation state, and B-cell receptor engagement. *J Exp Med* 1998; 187: 753-62.
28. McHeyzer-Williams MG, Ahmed R. B-cell memory and the long-lived plasma cell. *Curr Opin Immunol* 1999; 11: 172-9.
29. Fagarasan S, Honjo T. T-Independent immune response: new aspects of B-cell biology. *Science* 2000; 290: 89-92.
30. Martin F, Kearney JF. Marginal-zone B cells. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 323-35.
31. Martin F, Kearney JF. CD21high IgMhigh splenic B cells enriched in the marginal zone: distinct phenotypes and functions.

- Curr Top Microbiol Immunol 1999; 246: 45-50.
32. Martin F, Kearney JF. B-cell subsets and the mature preimmune repertoire. Marginal zone and B1 B cells as part of a "natural immune memory". Immunol Rev 2000; 175: 70-9.
33. Streilein JW. Circuits and signals of the skin-associated lymphoid tissues (SALT). J Invest Dermatol 1985; 85: 10-3.
34. Streilein JW. Skin-associated lymphoid tissues (SALT): origins and functions. J Invest Dermatol 1983; 80: 12-6.
35. Driltenburg P, Pals ST. Cell adhesion receptors in lymphoma dissemination. Blood 2000; 95: 1900-10.
36. Nihal M, Mikkola D, Wood GS. Detection of clonally restricted immunoglobulin heavy chain gene rearrangements in normal and lesional skin: analysis of the B-cell component of the skin-associated lymphoid tissue and implications for the molecular diagnosis of cutaneous B-cell lymphomas. J Mol Diagn 2000; 2: 5-10.
37. Bos JD, Zonneveld I, Das PK, Krieg SR, et al. The skin immune system (SIS): distribution and immunophenotype of lymphocyte subpopulations in normal human skin. J Invest Dermatol 1987; 88: 569-73.
38. Spetz AL, Strominger J, Groh-Spies V. T cell subsets in normal human epidermis. Am J Pathol 1996; 149: 665-74.
39. Aarts WM, Willemze R, Bende RJ, Meijer CJ, et al. VH gene analysis of primary cutaneous B-cell lymphomas: evidence for ongoing somatic hypermutation and isotype switching. Blood 1998; 92: 3857-64.
40. Aarts WM, Bende RJ, Steenbergen EJ, Kluin PM, et al. Variable heavy chain gene analysis of follicular lymphomas: correlation between heavy chain isotype expression and somatic mutation load. Blood 2000; 95: 2922-9.
41. Stamatopoulos K, Belessi C, Papadaki T, Stavroyianni N, et al. Somatic hypermutation patterns in germinal center B-cell malignancies. Hematology 2003; 8: 319-28.
42. Gellrich S, Rutz S, Golembowski S, Jacobs C, et al. Primary cutaneous follicle center cell lymphomas and large B-cell lymphomas of the leg descend from germinal center cells. A single cell polymerase chain reaction analysis. J Invest Dermatol 2001; 117: 1512-20.
43. Weller S, Faili A, Garcia C, Braun MC, et al. CD40-CD40L independent Ig gene hypermutation suggests a second B-cell diversification pathway in humans. Proc Natl Acad Sci 2001; 98: 1166-70.
44. Storz MN, van de RM, Kim YH, Mraz-Gernhard S, et al. Gene expression profiles of cutaneous B-cell lymphoma. J Invest Dermatol 2003; 120: 865-70.
45. Garatti SA, Roscetti E, Trecca D, Fracchiolla NS, et al. Bcl-1, bcl-2, p53, c-myc, and lyl-10 analysis in cutaneous lymphomas. Recent Results Cancer Res 1995; 139: 249-61.
46. Gronbaek K, Moller PH, Nedergaard T, Thomsen K, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma: a clinical, histological, phenotypic and genotypic study of 21 cases. Br J Dermatol 2000; 142: 913-23.
47. Neri A, Fracchiolla NS, Roscetti E, Garatti S, et al. Molecular analysis of cutaneous B- and T-cell lymphomas. Blood 1995; 86: 3160-72.
48. Gronbaek K, Ralfkiaer E, Kalla J, Skovgaard GL, et al. Infrequent somatic Fas mutations but no evidence of Bcl10 mutations or t(11; 18) in primary cutaneous MALT-type lymphoma. J Pathol 2003; 201: 134-40.
49. Zoi-Toli O, Meijer CJ, Oudejans JJ, de Vries E, et al. Expression of Fas and Fas ligand in cutaneous B-cell lymphomas. J Pathol 1999; 189: 533-8.
50. Franco R, Camacho FI, Fernandez-Vazquez A, Algara P, et al. IgV(H) and bcl6 somatic mutation analysis reveals the heterogeneity of cutaneous B-cell lymphoma, and indicates the presence of undisclosed local antigens. Mod Pathol 2004.
51. Child FJ, Scarisbrick JJ, Calonje E, Orchard G, et al. Inactivation of tumor suppressor genes p15(INK4b) and p16(INK4a) in primary cutaneous B-cell lymphoma. J Invest Dermatol 2002; 118: 941-48.
52. Stamatopoulos K, Kosmas C, Belessi C, Stavroyianni N, et al. Molecular insights into the immunopathogenesis of follicular lymphoma. Immunol Today 2000; 21: 298-305.
53. Maes B, Wolf-Peters C. Marginal zone cell lymphoma--an update on recent advances. Histopathology 2002; 40: 117-26.
54. Falini B, Mason DY. Proteins encoded by genes involved in chromosomal alterations in lymphoma and leukemia: clinical value of their detection by immunocytochemistry. Blood 2002; 99: 409-26.
55. Harris NL, Stein H, Coupland SE, Hummel M, et al. New approaches to lymphoma diagnosis. Hematology 2001; 194-220.
56. Cerroni L, Volkenandt M, Rieger E, Soyer HP, et al. Bcl-2 protein expression and correlation with the interchromosomal 14; 18 translocation in cutaneous lymphomas and pseudolymphomas. J Invest Dermatol 1994; 102: 231-5.
57. Child FJ, Russell-Jones R, Woolford AJ, Calonje E, et al. Absence of the t(14; 18) chromosomal translocation in primary cutaneous B-cell lymphoma. Br J Dermatol 2001; 144: 735-44.
58. Hsi ED, Mirza I, Gascoyne RD. Absence of t(14; 18) chromosomal translocation in primary cutaneous B-cell lymphoma. Br J Dermatol 2002; 146: 1110-1.
59. Sen F, Vega F, Medeiros LJ. Molecular genetic methods in the diagnosis of hematologic neoplasms. Semin Diagn Pathol 2002; 19: 72-93.
60. Triscott JA, Ritter JH, Swanson PE, Wick MR. Immunoreactivity for bcl-2 protein in cutaneous lymphomas and lymphoid hyperplasias. J Cutan Pathol 1995; 22: 2-10.
61. Slater DN. Primary cutaneous B-cell lymphoma: how useful is the new European Organisation for Research and Treatment of Cancer Classification? Br J Dermatol 1999; 141: 352-3.
62. De Leval L, Harris NL, Longtine J, Ferry JA, et al. Cutaneous B-cell lymphomas of follicular and marginal zone types: use of Bcl-6, CD10, Bcl-2, and CD21 in differential diagnosis and classification. Am J Surg Pathol 2001; 25: 732-41.
63. Akagi T, Motegi M, Tamura A, Suzuki R, et al. A novel gene, MALT1 at 18q21, is involved in t(11; 18) (q21; q21) found in low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Oncogene 1999; 18: 5785-94.
64. Wagner M, Rose VA, Linder R, Schulze HJ, et al. Human pathogenic virus-associated pseudolymphomas and lymphomas with primary cutaneous manifestation in humans and animals. Clin Infect Dis 1998; 27: 1299-308.
65. Garbe C, Stein H, Dienemann D, Orfanos CE. Borrelia burgdorferi-associated cutaneous B-cell lymphoma: clinical and immunohistologic characterization of four cases. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 584-90.
66. Garbe C, Stein H, Gollnick H, Taud W, et al. Cutaneous B-cell lymphoma in chronic Borrelia burgdorferi infection. Report of 2 cases and a review of the literature. Hautarzt 1988; 39: 717-26.
67. Cerroni L, Zochling N, Putz B, Kerl H. Infection by Borrelia burgdorferi and cutaneous B-cell lymphoma. J Cutan Pathol 1997; 24: 457-61.
68. Kutting B, Bonsmann G, Metze D, Luger TA, et al. Borrelia burgdorferi-associated primary cutaneous B-cell lymphoma: complete clearing of skin lesions after antibiotic pulse therapy or intralesional injection of interferon alfa-2a. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 311-4.
69. Grange F, Wechsler J, Guillaume JC, Tortel J, et al. Borrelia burgdorferi-associated lymphocytoma cutis simulating a primary cutaneous large B-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 530-4.

70. Jelic S, Filipovic-Ljeskovic I. Positive serology for Lyme disease borrelias in primary cutaneous B-cell lymphoma: a study in 22 patients; is it a fortuitous finding? *Hematol Oncol* 1999; 17: 107-16.
71. Goodlad JR, Davidson MM, Hollowood K, Batstone P, et al. Borrelia burgdorferi-associated cutaneous marginal zone lymphoma: a clinicopathologic study of two cases illustrating the temporal progression of B. burgdorferi-associated B-cell proliferation in the skin. *Histopathology* 2000; 37: 501-8.
72. Goodlad JR, Davidson MM, Hollowood K, Ling C, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma and Borrelia burgdorferi infection in patients from the Highlands of Scotland. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1279-85.
73. McKiernan S, Pilkington R, Ramsay B, Walsh A, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma: an association of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 669-72.
74. Morand P, Buisson M, Collandre H, Chanzy B, et al. Human herpesvirus 8 and Epstein Barr-virus in a cutaneous B-cell lymphoma and a malignant cell line established from the blood of an AIDS patient. *Leuk Lymphoma* 1999; 35: 379-87.
75. Nagore E, Ledesma E, Collado C, Oliver V, et al. Detection of Epstein-Barr virus and human herpesvirus 7 and 8 genomes in primary cutaneous T- and B-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2000; 143: 320-3.
76. Wood GS, Kamath NV, Guitart J, Heald P, et al. Absence of Borrelia burgdorferi DNA in cutaneous B-cell lymphomas from the United States. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 502-7.
77. Mackay IR, Rose NR. Autoimmunity and lymphoma: tribulations of B-cells. *Nat Immunol* 2001; 2: 793-5.
78. Jubert C, Cosnes A, Clerici T, Gaulard P, et al. Sjogren's syndrome and cutaneous B-cell lymphoma revealed by anetoderma. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 133-4.
79. Fam AG, Perez-Ordóñez B, Imrie K. Primary cutaneous B-cell lymphoma during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1546-9.
80. Landa NG, Zelikson BD, Kurtin PJ, Winkelmann RK. Primary B-cell lymphoma with histologic features of a T-cell neoplasm. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 288-92.
81. Selva-O'Callaghan A, Perez-Lopez J, Solans-Laqué R, Lopez-Peig C, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphoma of the legs in a patient with primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 672.
82. Michaelis S, Kazakov DV, Schmid M, Dummer R, et al. Hepatitis C and G viruses in B-cell lymphomas of the skin. *J Cutan Pathol* 2003; 30: 369-72.
83. Mao X, Lillington DM, Child FJ, Russell-Jones R, et al. Comparative Genomic Hybridization Analysis of Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas: Identification of Common Genomic Alterations in Disease Pathogenesis. *Genes, Chromosomes & Cancer* 2002; 35: 144-55.
84. Cerroni L, Kerl H. Primary cutaneous follicle center cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2001; 42: 891-900.
85. Berti E, Alessi E, Caputo R, Gianotti R, et al. Reticulohistiocytoma of the dorsum. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 259-72.
86. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503-11.
87. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1937-47.
88. Pan Z, Shen Y, Du C, Zhou G, et al. Two newly characterized germinal center B-cell-associated genes, GCET1 and GCET2, have differential expression in normal and neoplastic B cells. *Am J Pathol* 2003; 163: 135-44.
89. Mirza I, Macpherson N, Paproski S, Gascoyne RD, et al. Primary cutaneous follicular lymphoma: an assessment of clinical, histopathologic, immunophenotypic, and molecular features. *J Clin Oncol* 2002; 20: 647-55.
90. Pimpinelli N, Santucci M, Mori M, Vallecchi C, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma: a clinically homogeneous entity? *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 1012-6.
91. Franco C, Sazunic I, Martinez V, Benavides MI, et al. Primary cutaneous lymphoma: experience with 10 cases. *Rev Med Chil* 1990; 118: 512-21.
92. Aguilera NS, Tomaszewski MM, Moad JC, Bauer FA, et al. Cutaneous follicle center lymphoma: a clinicopathologic study of 19 cases. *Mod Pathol* 2001; 14: 828-35.
93. Leinweber B, Colli C, Chott A, Kerl H, et al. Differential diagnosis of cutaneous infiltrates of B lymphocytes with follicular growth pattern. *Am J Dermatopathol* 2004; 26: 4-13.
94. Bergman R, Kurtin PJ, Gibson LE, Hull PR, et al. Clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular characterization of primary cutaneous follicular B-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001; 137: 432-9.
95. Garcia CF, Weiss LM, Warnke RA, Wood GS. Cutaneous follicular lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 454-63.
96. Goodlad JR, Krajewski AS, Batstone PJ, McKay P, et al. Primary cutaneous follicular lymphoma: a clinicopathologic and molecular study of 16 cases in support of a distinct entity. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 733-41.
97. Shaffer AL, Rosenwald A, Staudt LM. Lymphoid malignancies: the dark side of B-cell differentiation. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 920-32.
98. Nihal M, Mikkola D, Wood GS. Detection of clonally restricted immunoglobulin heavy chain gene rearrangements in normal and lesional skin: analysis of the B-cell component of the skin-associated lymphoid tissue and implications for the molecular diagnosis of cutaneous B-cell lymphomas. *J Mol Diagn* 2000; 2: 5-10.
99. Child FJ, Woolford AJ, Calonje E, Russell-Jones R, et al. Molecular analysis of the immunoglobulin heavy chain gene in the diagnosis of primary cutaneous B-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 984-9.
100. Pimpinelli N, Santucci M. The skin-associated lymphoid tissue-related B-cell lymphomas. *Semin Cutan Med Surg* 2000; 19: 124-9.
101. LeBoit PE, McNutt NS, Reed JA, Jacobson M, et al. Primary cutaneous immunocytoma. A B-cell lymphoma that can easily be mistaken for cutaneous lymphoid hyperplasia. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 969-78.
102. Duncan LM, LeBoit PE. Are primary cutaneous immunocytoma and marginal zone lymphoma the same disease? *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1368-72.
103. Nihal M, Mikkola D, Horvath N, Gilliam AC, et al. Cutaneous lymphoid hyperplasia: a lymphoproliferative continuum with lymphomatous potential. *Hum Pathol* 2003; 34: 617-22.
104. Baldassano MF, Bailey EM, Ferry JA, Harris NL, et al. Cutaneous lymphoid hyperplasia and cutaneous marginal zone lymphoma: comparison of morphologic and immunophenotypic features. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 88-96.
105. Burg G, Schmid MH, Kung E, Dommann S, et al. Semimalignant ("pseudolymphomatous") cutaneous B-cell lymphomas. *Dermatol Clin* 1994; 12: 399-407.
106. Cerroni L, Goteri G. Differential diagnosis between cutaneous lymphoma and pseudolymphoma. *Anal Quant Cytol Histol* 2003; 25: 191-8.
107. Gilliam AC, Wood GS. Cutaneous lymphoid hyperplasias. *Semin Cutan Med Surg* 2000; 19: 133-41.
108. Magro C, Crowson AN, Porcu P, Nuovo GJ. Automated kappa and lambda light chain

- mRNA expression for the assessment of B-cell clonality in cutaneous B-cell infiltrates: its utility and diagnostic application. *J Cutan Pathol* 2003; 30: 504-11.
109. Cerroni L, Signoretti S, Hofler G, Annessi G, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a recently described entity of low-grade malignant cutaneous B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1307-15.
110. Servitje O, Gallardo F, Estrach T, Pujol RM, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a clinical, histopathological, immunophenotypic and molecular genetic study of 22 cases. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1147-58.
111. Sander CA, Kaudewitz P, Kutzner H, Simon M, et al. T-cell-rich B-cell lymphoma presenting in skin. A clinicopathologic analysis of six cases. *J Cutan Pathol* 1996; 23: 101-8.
112. Vermeer MH, Geelen FA, van Haselen CW, Voorst Vader PC, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1304-8.
113. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, Fleuren GJ, et al. Bcl-2, Bcl-6 and CD10 expression in cutaneous B-cell lymphoma: further support for a follicle centre cell origin and differential diagnostic significance. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1183-91.
114. Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, Meijer CJ, et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3602-10.
115. Goodlad JR, Krajewski AS, Batstone PJ, McKay P, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma: prognostic significance of clinicopathological subtypes. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1538-45.
116. Hembury TA, Lee B, Gascoyne RD, Macpherson N, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 574-80.
117. Paulli M, Viglio A, Vivenza D, Capello D, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphoma of the leg: histogenetic analysis of a controversial clinicopathologic entity. *Hum Pathol* 2002; 33: 937-43.
118. Fernandez-Vazquez A, Rodriguez-Peralto JL, Martinez M, Platon E, et al. Primary Cutaneous Large B-cell Lymphoma. The Relation Between Morphology, Clinical Presentation, Immunohistochemical Markers, and Survival. *Am J Surg Pathol* 2004; 25: 307-15.
119. Brogan BL, Zic JA, Kinney MC, Hu JY, et al. Large B-cell lymphoma of the leg: clinical and pathologic characteristics in a North American series. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 223-8.
120. Slater DN. The new World Health Organization classification of haematopoietic and lymphoid tumours: a dermatopathological perspective. *Br J Dermatol* 2002; 147: 633-9.
121. Quercfeld C, Guitart J, Kuzel TM, Rosen ST. Primary cutaneous lymphomas: a review with current treatment options. *Blood Rev* 2003; 17: 131-42.
122. Estrach T. ¿Qué debe saber el dermatólogo "práctico" de la evaluación y tratamiento de los linfomas cutáneos? *Piel* 2001; 16: 149-55.
123. Santucci M, Pimpinelli N, Arganini L. Primary cutaneous B-cell lymphoma: a unique type of low-grade lymphoma. Clinicopathologic and immunologic study of 83 cases. *Cancer* 1991; 67: 2311-26.
124. Willemze R, Meijer CJ, Sentis HJ, Scheffer E, et al. Primary cutaneous large cell lymphomas of follicular center cell origin. A clinical follow-up study of nineteen patients. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 518-26.
125. Cerroni L, Signoretti S, Hofler G, Annessi G, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a recently described entity of low-grade malignant cutaneous B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1307-15.
126. Sah A, Barrans SL, Parapia LA, Jack AS, et al. Cutaneous B-cell lymphoma: pathological spectrum and clinical outcome in 51 consecutive patients. *Am J Hematol* 2004; 75: 1959.
127. Smith BD, Smith GL, Heald PW, Cooper D, et al. Effectiveness of radiotherapy as initial treatment for cutaneous B-Cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 290.
128. Smith BD, Glusac EJ, McNiff JM, Smith GL, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma treated with radiotherapy: a comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the WHO classification systems. *J Clin Oncol* 2004; 22: 634-9.
129. Eich HT, Eich D, Micke O, Suttzer H, et al. Long-term efficacy, curative potential, and prognostic factors of radiotherapy in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 899-906.
130. Rijlaarsdam JU, Toonstra J, Meijer OW, Noordijk EM, et al. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas of follicle center cell origin: a clinical follow-up study of 55 patients treated with radiotherapy or polychemotherapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 549-55.
131. Bekkenk MW, Vermeer MH, Geerts ML, Noordijk EM, et al. Treatment of multifocal primary cutaneous B-cell lymphoma: a clinical follow-up study of 29 patients. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2471-8.
132. Sarris AH, Braunschweig I, Medeiros LJ, Duvic M, et al. Primary cutaneous non-Hodgkin's lymphoma of Ann Arbor stage I: preferential cutaneous relapses but high cure rate with doxorubicin-based therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 398-405.
133. Fierro MT, Quaglino P, Savoia P, Verrone A, et al. Systemic polychemotherapy in the treatment of primary cutaneous lymphomas: a clinical follow-up study of 81 patients treated with COP or CHOP. *Leuk. Lymphoma* 1998; 31: 583-8.
134. Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, Schmid MH, et al. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2000; 136: 374-8.
135. Heinzerling LM, Urbanek M, Funk JO, Pekar S, et al. Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma. *Cancer* 2000; 89: 1835-44.
136. Sabroe RA, Child FJ, Woolford AJ, Spittle MF, et al. Rituximab in cutaneous B-cell lymphoma: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2000; 143: 157-61.
137. Fierro MT, Savoia P, Quaglino P, Novelli M, et al. Systemic therapy with cyclophosphamide and anti-CD20 antibody (rituximab) in relapsed primary cutaneous B-cell lymphoma: a report of 7 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 281-7.

Cuestionario de autoevaluación

1. Las células B vírgenes han realizado los siguientes cambios en el genoma:
 - a) Reordenamiento V(D)J por recombinación
 - b) Hipermutación somática
 - c) Cambio de clase por recombinación
 - d) Ninguno
2. El principal mecanismo de activación de proto-oncogenes en los linfomas no Hodgkin es:
 - a) Mutaciones puntuales
 - b) Inserciones
 - c) Translocaciones cromosómicas
 - d) Deleciones
3. La t(14; 18) presente en el 80 a 90% de los casos de linfomas foliculares ganglionares se presenta en el linfoma cutáneo centrofolicular en:
 - a) En más del 50%
 - b) En ningún caso
 - c) En menos del 50%
 - d) En el 100%
4. Dentro de los factores asociados con la etiopatogenia de los linfomas cutáneos de células B, se han estudiado los siguientes excepto:
 - a) Infeccioso
 - b) Inmunológico
 - c) Genético
 - d) Físico-químico
5. El hallazgo de infección por *Borrelia burgdorferi* en pacientes con linfoma cutáneo de células B se describe:
 - a) Siempre y su positividad es criterio diagnóstico
 - b) Es un hallazgo sujeto a variaciones geográficas
 - c) Se encuentra sólo en poblaciones americanas
 - d) Es un dato anecdótico sin importancia en la actualidad
6. Con respecto a los estadios de diferenciación de las células B que dan origen a los linfomas cutáneos primarios de células B podemos afirmar:
 - a) Corresponden a células B expuestas a antígenos T dependientes
 - b) Corresponden a células B expuestas a antígenos T independientes
 - c) Son células vírgenes o activadas
 - d) a y b son correctas
7. Dentro de la categoría de LCCB-centrofolicular (EORTC) se incluyen los siguientes tipos excepto:
 - a) Algunas formas de LBDCG (WHO)
 - b) El reticulohistiocitoma de Crosti
 - c) Algunos linfomas Bcl-2-, t(14; 18)-, CD5- y CD10- que podrían corresponder realmente a LCCB de la zona marginal
 - d) El inmunocitoma
8. Son claves histopatológicas para el diagnóstico de LCCB-centrofolicular las siguientes excepto:
 - a) Índice proliferativo alto (Ki-67 mayor del 90%)
 - b) Reducción o ausencia de la zona del manto folicular
 - c) Pérdida de diferenciación de las áreas claras y áreas oscuras del CG reactivo
 - d) Disminución o pérdida de los cuerpos "tingible" de macrófagos
9. La expresión por parte de las células tumorales de los marcadores CD10 y Bcl-6 es más frecuente en:
 - a) LBDCG
 - b) LCCB-ZM
 - c) LCCB-CF
 - d) Linfoma linfoplasmocitoide
10. La positividad para la t(14; 18) en una lesión cutánea nos obliga a:
 - a) Establecer sin lugar a dudas el diagnóstico de LCPCB
 - b) Diagnosticar LBDCG
 - c) No debe cambiar la conducta
 - d) Descartar en primer término una neoplasia cutánea secundaria a linfoma folicular ganglionar.
11. Si hablamos de un "SALToma" nos estamos refiriendo a:
 - a) Un LCCB-ZM
 - b) Una hiperplasia linfoide reactiva
 - c) Un LCCB-CF
 - d) Un LBDCG
12. El término linfoma B rico en células T es:
 - a) Un término descriptivo usado en casos de linfomas B que presentan una población T asociada mayor del 80%
 - b) Un término usado cuando no se puede establecer si el linfoma es B o T
 - c) Es lo mismo que un linfoma mixto
 - d) Es un linfoma asociado a paraproteinemia monoclonal tipo IgM
13. Son características histopatológicas del LCCB-ZM todas excepto:
 - a) Presencia de folículos reactivos
 - b) Proliferación neoplásica homogénea
 - c) Formación de lesiones linfoepiteliales
 - d) Presencia de cuerpos de Dutcher
14. El linfoma B de células grandes de las piernas corresponde a:
 - a) Cualquier tipo de linfoma que aparezca en las extremidades inferiores
 - b) Un subtipo de LBDCG con un pronóstico marcado por la localización anatómica de la lesión, según lo descrito por algunos investigadores
 - c) Una forma de LCCB-CF
 - d) Una forma de LCCB-ZM
15. La supervivencia a los 5 años en las formas de LCCB de curso indolente es:
 - a) Menor del 50%
 - b) Del 30 al 60%
 - c) Mayor del 90%
 - d) Del 100%
16. Las recidivas en las formas de LCCB de curso indolente ocurren:
 - a) De forma muy infrecuente, en menos del 10% de los casos
 - b) De forma frecuente entre un 30 a 60%
 - c) No ocurren nunca
 - d) Recurren siempre

17. El tratamiento de elección para las lesiones únicas o localizadas de LCCB es:

- a) Quirúrgico
- b) Poliquimioterapia
- c) Rituximab
- d) Radioterapia

18. El protocolo de quimioterapia que ha demostrado tener mejor efecto en el tratamiento de lesiones múltiples de LCCB y formas de LBDCG es:

- a) Metotrexato
- b) Fludarabina
- c) COP
- d) CHOP

19. El anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 (Rituximab) está indicado en:

- a) Cualquier forma de LCCB como primera línea
- b) En recidivas de LCCB
- c) Como primera línea en los linfomas cutáneos secundarios
- d) Como primera línea en los LCCB multifocales

20.Cuál de las siguientes clasificaciones de los linfomas B está considerada como órgano específica?

- a) WHO
- b) REAL
- c) KIEL
- d) EORTC

Respuestas del cuestionario

1a 2c 3c 4d 5b 6d 7d 8a 9c 10d 11a 12a 13b 14b 15c 16 b 17d 18d 19b 20d