

DERMATOLOGÍA

LINFOMA CUTANEO PRIMARIO TIPO DIFUSO DE CELULAS B GRANDES DE MIEMBRO INFERIOR

-PRESENTACION DE CASO CLINICO-

Jhairo López Castro*
Dary Sánchez Montero**
Randall Siles Briceño**

SUMMARY

Primary cutaneous diffuse B-cell lymphoma leg type is a very uncommon form of primary cutaneous lymphoma, approximately between 2 and 4% of the total. It constitutes a clonal proliferation of malignant lymphocytes, belonging to extranodal non-Hodgkin lymphoma. It presents itself mainly in elderly patients, with a peak in the seventh decade of life, predominantly affecting women. Clinically, it often presents itself with nodules and/or erythematous tumors, or violaceous plaques, normally appearing on the lower third of one or both legs. When it is clinically suspected, a biopsy is

the first step for diagnosis. The growth pattern (follicular or diffuse), the cellular morphology of the tumoral cells and the immunohistochemistry are key for an appropriate diagnosis of primary cutaneous B-cell lymphomas.

Palabras clave: Linfoma cutáneo primario, linfoma cutáneo primario difuso de células B de miembro inferior.

Key words: Primary cutaneous lymphoma, Primary cutaneous diffuse B-cell lymphoma leg type.

Abreviaturas: EORTC: Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del

Cáncer. WHO: Organización mundial de la salud. LCPB: Linfoma cutáneo primario de células B.

DESCRIPCION DEL CASO

Masculino 95 años, vecino de Heredia, acude al servicio de Dermatología del Hospital México en enero de 2012, referido de la consulta de geriatría con historia de 3 meses de evolución de una tumoración en miembro inferior izquierdo (tobillo), violácea, exofítica, infiltrada, friable, con lesiones satélites en el mismo miembro. Asociado a pérdida de peso de 5 kg en un

*Médico Especialista en Dermatología y Patología, Laboratorio de Dermatopatología, Servicio de Dermatología y Alergología Hospital México.

**Médico General, Hospital Clínica Santa Catalina.

***Médico Especialista en Dermatología, Hospital México.

mes. Sin palparse adenopatías, ni visceromegalias al examen físico. Como antecedentes personales patológicos destacan gastritis crónica, enfermedad arterial coronaria, e insuficiencia cardiaca congestiva. Se le realiza biopsia incisional de la lesión, y el estudio histológico mostró un denso infiltrado de células de aspecto anaplásico con núcleos visibles, mitosis atípicas, que comprimen anexos cutáneos y estructuras vasculares, la inmunohistoquímica muestra que corresponde a una estirpe celular de linfocitos B, CD 20 (+), que expresan CD 5 y en un porcentaje mayor del 60% expresan Ki67. Para un diagnóstico clínicopatológico de linfoma cutáneo de células B grandes tipo difuso de miembro inferior.

INTRODUCCION

El término linfoma cutáneo primario se refiere a los linfomas cutáneos de células T y a los linfomas cutáneos de células B que se presentan en la piel sin evidencia de enfermedad extracutánea al momento del diagnóstico. Después del tracto gastrointestinal, la piel es el segundo sitio más común de linfoma no-Hodgkin extraganglionar¹².

Los linfomas cutáneos primarios, tienen un comportamiento clínico, pronóstico y tratamiento considerablemente diferente sus equivalentes ganglionares⁵. La mayoría de los linfomas cutáneos

primarios, son linfomas de células T (75%), y un 20-25 % se originan a partir de los linfocitos B⁴. Gracias a los esfuerzos de los grupos de linfoma, tanto de la Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés), como de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC por sus siglas en inglés), han propuesto una clasificación conjunta WHO-EORTC para los linfomas cutáneos primarios en el año 2005. La clasificación de la WHO de 2008, de los tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides, presenta cambios mínimos respecto a la anterior mencionada, incluyendo por primera vez, a los linfomas cutáneos primarios como subtipos distintos de linfomas extraganglionares en una clasificación general de linfomas².

INCIDENCIA

De acuerdo a la base de datos Surveillance Epidemiology and End Results (SEER por sus siglas en inglés) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, en un estudio realizado 3884 casos de Linfoma Cutáneo en un período de 5 años, el 71% representaron Linfomas cutáneos de células T y el 29% de células B. Para una tasa de incidencia anual ajustada a edad de 7.7 casos/1.000.000 de habitantes versus 3.1 casos/1.000.000 de habitantes, respectivamente¹.

PRONÓSTICO

Como se indicó anteriormente los linfomas cutáneos primarios de células B (LCPB) constituyen formas menos comunes de linfomas cutáneos primarios,

TABLA 1

Linfomas cutáneos primarios de células B según la clasificación de la WHO para los trastornos hematopoyéticos y linfoproliferativos (2008) comparada con la WHO-EORTC (2005)

CLASIFICACION WHO-EORTC 2005	CLASIFICACION WHO 2008
LCPB de zona marginal	Linfoma de zona marginal extraganglionar(Tipo MALT)
LCPB centrofolicular	LCPB centrofolicular
LCPB difuso de células grandes “de miembro inferior”	LCPB difuso de células grandes “de miembro inferior”
LCPB difuso de células grandes “otros”	LCPB difuso de células grandes “No especificado”
	LCPB de la tercera edad asociado a Virus del Ebstein Barr
LCPB difuso de células grandes intravascular	LCPB difuso de células grandes intravascular

Fuente: Kempf W, Denisjuk N, Kerl K, et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas. Journal of the German Society of Dermatology. 2012; 10:12-23.

aproximadamente entre un 2% a 4% del total^{1,5}. A su vez, dentro de los LCPB, el tipo centrofolicular y el de zona marginal representan la mayoría de los casos; estas dos entidades tienen un desarrollo lentamente progresivo, indolente y con buen pronóstico⁴. En contraste, el LCPB difuso de células grandes de miembro inferior es más agresivo, diseminándose más a menudo a sitios extracutáneos¹¹. El LCPB centrofolicular y el LCPB de zona marginal representan formas de menor malignidad con tasas de sobrevida a 5 años sobre 90% a 95%, mientras el LCPB difuso de células grandes de miembro inferior, constituye una forma de mayor malignidad mostrando una tasa de sobrevida a 5 años de 55%⁵.

PRESENTACION CLINICA

El LCPB se presenta principalmente en pacientes de edad avanzada, con un pico en la séptima década de vida (edad promedio: 78 años), siendo las mujeres predominantemente afectadas⁵. Clínicamente suele cursar con nódulos y/o tumores eritematosos, o placas violáceas, en una o ambas piernas, que se suelen presentar en el tercio distal de las mismas⁸.

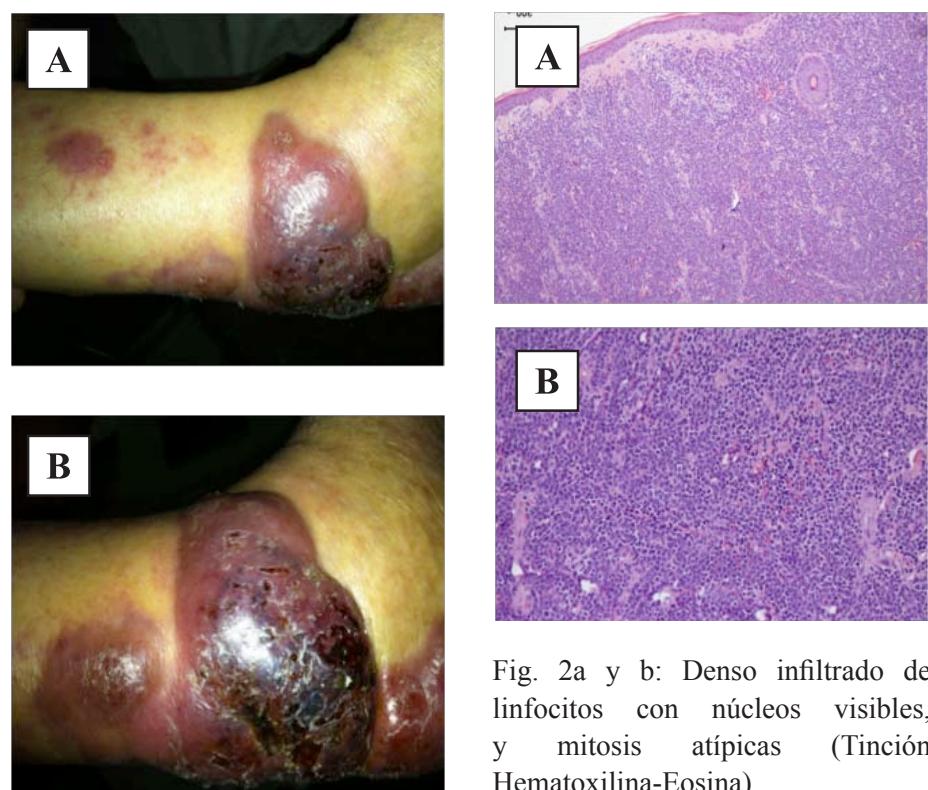


Fig. 1 a y b: Detalle de la lesión presentada en el paciente a nivel de tobillo externo de miembro inferior izquierdo: Tumoración violácea, exofítica, infiltrada, friable, con lesiones satélite en mismo miembro.

DIAGNOSTICO

Cuando es sospechado clínicamente el LCPB, la biopsia es el primer paso en el diagnóstico, debe incluir tejido celular subcutáneo, y un tamaño representativo de al menos 5 mm de diámetro⁴. El patrón de crecimiento (folicular, difuso), la citomorfología de las células tumorales, y la inmunohistoquímica son claves para el adecuado diagnóstico de los LCPB⁷.

Fig. 2a y b: Denso infiltrado de linfocitos con núcleos visibles, y mitosis atípicas (Tinción Hematoxilina-Eosina)

Desde el punto de vista histopatológico estos linfomas muestran un infiltrado difuso que con frecuencia alcanza el tejido celular subcutáneo. El infiltrado está compuesto por una población celular de predominio centroblástico o inmunoblastico¹²; u ocasionalmente, células anaplásicas⁵. Con expresión de marcadores de células B (CD20 y CD 79a)³.



Fig. 3: Tinción positiva de las células tumorales para CD-20

El CD-20 es una proteína transmembrana hidrofóbica presente en el 100% de los linfocitos B maduros, y en el 90 al 95 % de los linfomas B9.

TRATAMIENTO

Existen varias opciones terapéuticas locales y sistémicas, inmunomoduladoras o citotóxicas, para los linfomas cutáneos primarios de células B y T. No obstante, las terapias convencionales hasta el momento, sólo consiguen una remisión transitoria sin resultados curativos, incapaces, por tanto, de prolongar la supervivencia global, especialmente en fases avanzadas⁷. No existen estudios comparativos entre los distintos tratamientos sistémicos en pacientes con linfomas cutáneos primarios avanzados, por lo que el tratamiento en estos pacientes no está en absoluto protocolizado y hay todavía mucha controversia⁶. La siguiente tabla resume las recomendaciones del manejo de LCPB, de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del cáncer¹⁰:

Tabla 2

Recomendaciones de la EORTC para el manejo inicial de los principales 3 tipos de Linfomas Cutáneos Primarios de Células B (LCPB).

TIPO LCPB/ Extensión	1 ^{ra} Línea de tratamiento	Tratamiento alternativo
LCPB -Zona Marginal- Solitario/Localizado	Radioterapia local Excisión Antibióticos ^a	IFN- α i.l Rituximab i.l Corticoides i.l
Multifocal	Esperar y ver Radioterapia Local Clorambucil ^b Rituximab i.v Antibióticos ^a	IFN- α i.l Rituximab i.l Corticoides i.l ó Tópicos
LCPB –Centro Folicular – Solitario/Localizado	Radioterapia local Excisión	IFN- α i.l Rituximab i.l
Multifocal	Esperar y ver Radioterapia local Rituximab i.v	Quimioterapia R-CVP/ CHOP (en casos excepcionales o enfermedades extracutánea)
LCPB –De Miembro inferior– Solitario/Localizado	R-CHOP + radioterapia	Radioterapia local Rituximab i.v
Multifocal	R-CHOP	Rituximab i.v

CHOP: ciclofosfamida, vinristina, prednisona y doxorrubicina; **CVP:** ciclofosfamida, vinristina y prednisona; **IFN- α :** interferón alfa; i.l: intralesional; i.v: intravenoso.

^a En caso de evidencia de infección por Borrelia Burgdorferi.

^b U otras quimioterapias simples o combinadas apropiadas para linfomas B de bajo grado.

Fuente: Senff N, Noordijk E, Kim H et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. Blood. 2008; 112:1600-1609.

RESUMEN

El linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes de miembro inferior es una forma poco común de presentación de linfoma cutáneo primario, aproximadamente entre un 2% a 4% del total. Constituye una proliferación clonal de linfocitos B malignos perteneciente a los linfomas no-Hodgkin extraganglionares. Se presenta principalmente en pacientes de edad avanzada, con un pico en la séptima década de la vida, de predominio en mujeres. Clínicamente se presenta con nódulos y/o tumores eritematosos, o placas violáceas, que suelen presentarse en el tercio distal de una o ambas piernas. Cuando

es sospechado clínicamente, la biopsia es el primer paso para el diagnóstico. El patrón de crecimiento (folicular o difuso), la citomorfología de las células tumorales, y la inmunohistoquímica son claves para el adecuado diagnóstico de los linfomas cutáneos primarios de células B.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bradford P, Devesa S, Anderson W, et al. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood*. 2009; 113:5064-5073.
2. Cerroni L, Wiesner T, Cutaneous Lymphomas: from morphology to chip technology. *Actas Dermosifiliogr*. 2009; 100: Supl 1:3-17.
3. Felcht M, Booken N, Stroebel P et al. The value of molecular diagnostics in primary cutaneous B-cell lymphomas in the context of clinical findings, histology, and inmunohistochemistry. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011; 64: 135-143.
4. Izu-Belloso RM, García-Ruiz JC. Actualización terapéutica en linfomas cutáneos. *Actas Dermosifiliográficas*. 2012.; 10.1016/j.ad.2012.01.011.
5. Kempf W, Denisjuk N, Kerl K, et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas. *Journal of the German Society of Dermatology*. 2012; 10:12-23.
6. Mestel D, Beyer M, Steinhoff M, Treatment of Cutaneous Lymphomas: Today and Tomorrow. *Actas Dermosifiliogr*. 2009; 100: Supl 1:18-32.
7. Morris S.L. Skin Lymphoma. *Clinical Oncology*. 2012; 24: 371-385.
8. Muniesa C, Pujol R, Estrach M et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type and secondary cutaneous involvement by testicular B-cell lymphoma share identical clinicopathological and immunophenotypical features. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2012, Vol 66, Number 4: 650-654.
9. Pedraz J, Delgado Y, Ballester M et al. Linfoma cutáneo de células grandes B de las piernas. *Actas Dermosifiliogr*. 2005; 96(4):237-240.
10. Senff N, Noordijk E, Kim H et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*. 2008; 112:1600-1609.
11. Thomas V, Dobson R, Mennel R. Primary cutaneous B-cell lymphoma, leg type. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2011; 24 (4): 350-353.
12. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005; 105:3768-3785.