Linfoma cutáneo primario de células B grandes difuso de tipo pierna con extensa afectación cutánea. Informe de un caso

Primary cutaneous diffuse large B cell lymphoma leg type with an extensive cutaneous affection. Case report

Lucía Palmero^{1*}, Melisa V. Corball¹, Luciana Guainchale², Ana L. Basquiera², Maria Kurpis³ y Alejandro Ruiz-Lascano¹

¹Servicio de Dermatología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Universidad Católica de Córdoba; ²Servicio de Hematología y Oncología, Hospital Privado Universitario de Córdoba; ³Servicio de Patología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina

Resumen

El linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes de tipo pierna es un tipo agresivo de linfoma cutáneo primario de células B que afecta en particular a pacientes del sexo femenino de edad avanzada con lesiones tumorales de crecimiento rápido en miembros inferiores y posee un pronóstico desfavorable en comparación con la mayor parte de los linfomas cutáneos primarios de células B. Se presenta el caso de una paciente de 86 años de edad con lesiones tumorales en miembro inferior izquierdo y cara, y placas en abdomen. Con base en la clínica, histopatología e inmunohistoquímica se diagnosticó linfoma cutáneo primario de células B difuso de células grandes tipo pierna.

Palabras clave: Linfoma cutáneo primario. Células B. Tipo pierna.

Abstract

Primary cutaneous diffuse large B cell lymphoma leg type is an aggressive type of primary cutaneous B cell lymphoma, that commonly affects elderly females with rapidly growing tumors in low limbs and has an unfavorable prognosis compared to most of primary cutaneous B cell lymphomas. A 86 year-old patient with tumoral lesions in left lower limb, face, and abdominal plaques is presented. Clinical, histopathological and immunohistochemical examination was consistent with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type.

Key words: Primary cutaneous lymphoma. B-cell. Leg type.

Introducción

Los linfomas cutáneos primarios (LCP) son tumores cutáneos malignos derivados de linfocitos B o T, y menos a menudo de linfocitos citolíticos, que no se acompañan de compromiso extracutáneo al momento

del diagnóstico¹. La clasificación de los LCP se había relacionado con la de los linfomas sistémicos hasta el año 2005, cuando *The World Health Organization* (WHO) y *The European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORT) introdujeron un nuevo consenso en la clasificación de los linfomas cutáneos,

Correspondencia:

*Lucía Palmero
E-mail: luciapalmero20@gmail.com

0210-5187/© 2020 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 17-08-2020
Fecha de aceptación: 26-11-2020
DOI: 10.24875/MCUT.20000127

Disponible en internet: 01-09-2021
Med Cutan Iber Lat Am. 2021;49(3):163-167
www.MedicinaCutaneaLA.com

al separarlos del resto. Esta separación fue muy importante para definir las entidades cutáneas, dado que casi todas ellas tienen una evolución menos agresiva y requieren tratamientos de menor complejidad, muchas veces dirigidos de modo específico a la piel, con la posibilidad de evitar así los efectos más agresivos de los tratamientos quimioterapéuticos sistémicos². La clasificación de la WHO-EORT ha introducido sólo cambios mínimos en la clasificación de los tumores hematopoyéticos y linfáticos de la WHO publicados en 2008 y actualizada en 2018. Se han añadido algunas entidades nuevas, así como modificado otras².

Los linfomas primarios cutáneos se clasifican en LCP de células T (que constituyen el 75% de ellos) y los de células B (que representan 20%-25%). Dentro de estos últimos se pueden distinguir el LCP de la zona marginal, el LCP centrofolicular, el LCP de células B difuso de células grandes de tipo pierna, la úlcera mucocutánea relacionada VEB+ (provisional) y el LCP B de células grandes intravascular²⁻⁵. El LCP de células B de otro tipo se ha sustraído de la clasificación en la actualización de la WHO-EORT de 2018, debido a que este término suscitaba confusión. En esta entidad se incluían casos en los que Bcl2 era negativo o casos en que los LCP B de tipo pierna no podían clasificarse. En la actualidad, los casos que no pueden categorizarse en las entidades ya expuestas se deben incluir en los LCP de células B, NOS².

El LCP B de tipo pierna se diferencia del resto de LCP de células B por su evolución agresiva, su pronóstico regular y la necesidad de un tratamiento inicial sistémico. Lo característico es el compromiso de las piernas, pero en el 10% de los casos puede haber afectación de otras regiones cutáneas².

Se presenta el caso de una paciente con LCP de células B difuso de tipo pierna con afectación del miembro inferior izquierdo, abdomen y cara.

Caso clínico

Se informa el caso de una paciente de 86 años de edad, con fototipo Fitzpatrick I y antecedentes de hipotiroidismo y fibrilación auricular, medicada con levotiroxina y amiodarona.

La paciente se derivó al servicio de los autores por presentar lesiones en miembro inferior izquierdo de un año de evolución, a las cuales se agregaron progresivamente otras lesiones en los últimos tres meses antes de la consulta en abdomen y rostro. Dichas lesiones eran asintomáticas. Refería también pérdida de peso y malestar general leve.

Figura 1. Tumorações eritematosas induradas en hemicara izquierda que comprometen la apertura ocular.

La exploración física dermatológica reveló en la pierna izquierda múltiples tumores eritemato-violáceos, de 1 a 5 cm de diámetro, de bordes netos, superficie lisa y consistencia firme (Fig. 1). En rostro mostraba tumorações eritematosas, con áreas purpúricas e induradas iniciadas al parecer en la piel periorcular y extendidas hacia toda la hemicara izquierda, hasta afectar la apertura ocular (Fig. 2).

El laboratorio informó aumento de LDH (764 U/L), anemia y leucopenia sin neutropenia. Serología viral (HIV, VHB y VHC), proteinograma por electroforesis y citometría de flujo negativas. La radiografía de tórax y la ecografía abdominal no revelaron particularidades. No se realizaron estudios de estadificación de mayor complejidad, debido a la fase avanzada de la enfermedad y las intenciones paliativas.

Los diagnósticos iniciales determinados fueron LCP de células B y sarcoma de Kaposi. Se tomaron biopsias de las lesiones en tres zonas afectadas: pierna izquierda, abdomen y cara. El estudio histopatológico mostró una proliferación de células linfoides medianas a grandes, con cromatina vesicular y algunos nucleolos,

Figura 2. Múltiples tumores eritemato-violáceos de consistencia firme en la pierna izquierda.

Figura 3. Infiltrado difuso de células linfoides neoplásicas medianas a grandes en la dermis (H-E, 10x).

Figura 4. Inmunohistoquímica positiva para Bcl2 y Bcl6 (20x).

que comprometía la dermis con un patrón difuso. Se extendía hacia el tejido celular subcutáneo y respetaba epidermis. Asimismo, se reconocieron células pequeñas aisladas de cromatina compacta entremezcladas con la lesión (Fig. 3).

La inmunomarcación mostró positividad en las células grandes para los marcadores CD20, CD79a, Bcl2 y Bcl6 (suave). Sin embargo, se observó negatividad para MUM1, CD3 y CD4. El factor de proliferación Ki67 fue alto, de 80% (Fig. 4).

En la valoración conjunta con el servicio de hematología-oncología, y tras considerar la edad de la paciente y su estado general, se decidió iniciar terapéutica con esteroides sistémicos y poliquimioterapia R-mini-CHOP (rituximab, 375 mg/m²; ciclofosfamida, 400 mg/m²; doxorubicina, 25 mg/m²; vincristina, 1 mg dosis total; y metilprednisona, 40 mg/m², por cinco días). En la actualidad se halla bajo un cuarto ciclo del esquema y la paciente muestra excelente respuesta terapéutica con resolución completa de las lesiones en rostro, abdomen y disminución de tamaño de las lesiones en piernas (Figs. 5 y 6).

Discusión

De acuerdo con la clasificación de la WHO/EORT (2005), los LCP de células B son un grupo heterogéneo de linfomas no Hodgking extranodales que se manifiestan en la piel sin evidencia de afectación extracutánea al momento del diagnóstico^{2,5}. Representan 20% a 25% de los linfomas cutáneos y menos del 1% de los linfomas no Hodgking^{2,4,6,7}.

El LCP de células B de tipo pierna es un trastorno linfoproliferativo infrecuente que representa el 5% de

Figura 5. Mejoría de las lesiones en rostro tras el cuarto ciclo R-mini-CHOP.

Figura 6. Disminución de tamaño de los tumores en la pierna izquierda luego del tratamiento con cuatro ciclos de R-mini-CHOP.

los linfomas cutáneos primarios y el 20% de los linfomas cutáneos primarios de células B⁶. Afecta en particular a mujeres mayores de 70 años con una relación mujer: hombre de 3-4:1.^{3,6} La paciente tenía 86 años de edad.

En clínica se caracteriza por lesiones nodulares o tumorales, de rápido crecimiento, únicas o múltiples, localizadas sobre todo en el tercio inferior de uno o ambos miembros inferiores³⁻⁵. Sin embargo, casi el 10% puede afectar a otro sitio anatómico diferente de las piernas, como tronco, cabeza, cuello y miembros superiores^{2,3,8}. La diseminación extracutánea es frecuente (45% de los casos)². Los sitios más afectados son los ganglios linfáticos, médula ósea y sistema nervioso⁸. En el caso de esta paciente se destaca la extensión y localización de las lesiones, que comprometían además de forma unilateral la pierna izquierda y la totalidad de la hemicara izquierda y abdomen, sin evidencia de compromiso sistémico.

La histopatología de este tipo de linfomas se caracteriza por un infiltrado difuso denso de células grandes redondas con alta actividad mitótica compuesto por centroblastos e inmunoblastos, con nucleolos prominentes. El infiltrado compromete la dermis y puede

profundizarse hasta el tejido celular subcutáneo³. El epidermotropismo se ha notificado, pero es infrecuente. De manera característica no hay linfocitos pequeños reactivos, a diferencia del LCP centrofolicular que forma parte de los LCP de células B de evolución indolente, junto con el LCP de la zona marginal⁴.

En cuanto a la inmunohistoquímica, estas células neoplásicas poseen un inmunofenotipo de células B que corresponde a CD20+, CD79a+, Pax5+. Además, incluye positividad para Bcl2, FOX P1, MYC y MUM1. El marcador Bcl6 es variable, pero a menudo positivo y CD10 negativo. El factor de proliferación Ki-67 es positivo en más del 80% de las células³. Sin embargo, en 10% de los casos son negativos para Bcl2 y MUM1⁸. La inmunomarcación en la biopsia de esta paciente fue positiva para CD20, CD79a, Bcl2 y Bcl6 (débil), aunque negativa para el marcador MUM1.

Las alteraciones genéticas incluyen varias translocaciones (p. ej., Bcl6 y MYC), deleciones (p. ej., BLIMP1, CDKN2A) y mutaciones (p. ej., MYD88, PIM1)⁹. Estos últimos genes intervienen en la vía de señalización del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NFkB)¹⁰.

En contraste con los LCP B indolentes (LCP centro-folicular y de la zona marginal), el de tipo pierna tiene un pronóstico desfavorable, caracterizado por recaídas y diseminación extracutánea frecuentes^{5,8}. De acuerdo con un estudio de 60 pacientes con LCP B de tipo pierna, Grange, et al. mostraron que los enfermos con lesiones localizadas en pierna tenían peor pronóstico comparados con los pacientes con lesiones en otras áreas, con una supervivencia a tres años de 43% contra 77%, respectivamente. Otros factores de mal pronóstico analizados fueron la edad > 75 años, presencia de múltiples lesiones, rápida progresión, recaídas numerosas y diseminación extracutánea. Algunos estudios han señalado que la expresión del Bcl2 es un factor pronóstico negativo¹¹. Las mutaciones somáticas MYD88, la inactivación de 9p21.3 (vinculado con el gen *CDKN2A*) y la expresión de c-MYC parecen relacionarse con un peor pronóstico^{2,4}.

Debido a la ausencia de revisiones sistemáticas, las recomendaciones para el tratamiento de los LCP B se basan sobre todo en estudios retrospectivos pequeños y experiencias institucionales. La EORT y la *International Society for Cutaneous Lymphomas* (ISCL) publicaron un consenso de recomendaciones para el tratamiento que es consistente con las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)⁷. Para las lesiones solitarias o localizadas se sugiere como tratamiento inicial R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) y radioterapia. En las recidivas, en cambio, son preferibles el esquema R-CHOP o el rituximab. En las lesiones generalizadas está indicado R-CHOP junto o no con radioterapia como tratamiento de inicio. En las recidivas se administra radioterapia paliativa o radioinmunoterapia³. En la actualidad, la paciente se encuentra en tratamiento con este esquema y ha mostrado una excelente respuesta.

El interés de este caso radica en el extenso compromiso cutáneo y el polimorfismo lesional que sufría la paciente al momento del diagnóstico de esta rara anomalía. Se observa que no se limita tan sólo a las piernas, sino que puede afectar a otras áreas corporales, como rostro, abdomen y miembros superiores. Asimismo, esto refuerza la evolución agresiva del LCP de células B de tipo pierna y la necesidad de establecer un diagnóstico clínico-patológico temprano e instituir un tratamiento multidisciplinario con el fin de mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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

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

Bibliografía

1. Bagot M, Stadler R. In: Fitzpatrick, et al. *Dermatología en medicina general*. 9ª ed. Editorial Médica Panamericana, 2019:2072-2106.
2. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Fchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-1714.
3. Albedado A, Argerich C, Acosta AC, Alperovich M, Andrada-Miranda A, Arias M, et al. Consenso linfomas cutáneos primarios, actualización 2019. 2019. Sociedad Argentina de Dermatología. Disponible en: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2019/09/Consenso-Linfoma-abril-2019.pdf>
4. Hope CB, Pincus LB. Primary cutaneous B-cell lymphomas with large cell predominance-primary cutaneous follicle center lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, leg type and intravascular large B-cell lymphoma. *Seminars in diagnostic pathology*. 2017;34(1):85-98.
5. Kempf W, Kazakov DV, Mitteldorf C. Cutaneous lymphomas: an update. Part 2 B-cell lymphomas and related conditions. *The American Journal of Dermatopathology*. 2014;36(3):197-210.
6. Ducharme O, Beylot-Barry M, Pham-Ledard A, Bohers E, Vially PJ, Bandres T, et al. Mutations of the B-cell receptor pathway confer chemoresistance in primary cutaneous diffuse large b-cell lymphoma leg type. *Journal of Investigative Dermatology*. 2019;139(11):2334-2342.
7. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, 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, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;112(5):1600-1609.
8. La Selva R, Violett SA, Delfino C, Grandi V, Cicchelli S, Tomasini C, et al. A literature revision in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Indian journal of dermatology*. 2017;62(2):146.
9. Hamilton SN, Wai ES, Tan K, Alexander C, Gascoyne RD, Connors JM. Treatment and outcomes in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma: the BC cancer agency experience. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2013;87(4):719-725.
10. Fernández-Guarino M, Ortiz-Romero PL, Fernández-Misa R, Montalbán C. Rituximab en el tratamiento de los linfomas cutáneos B primarios: revisión. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2014;105(5):438-445.
11. Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, Maubec E, Bagot M, Vergier B, Templier I. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Archives of dermatology*. 2007;143(9):1144-1150.