

# Linfoma cutáneo primario de células B, tipo pierna: reporte de un caso

Mariana J. Martínez<sup>1</sup>, Marina S. Meneses<sup>2</sup>, Ana L. Vannetti<sup>2</sup>, Ariel A. Samper<sup>3</sup> y Mónica Martínez Bernal<sup>4</sup>

## RESUMEN

Los linfomas cutáneos de células B son un grupo heterogéneo de linfomas que se presentan en piel sin evidencia de compromiso extracutáneo al momento del diagnóstico y corresponden entre 20% al 25% de los linfomas cutáneos primarios. Presentamos un caso de un linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes, tipo pierna en una anciana, con mala respuesta al tratamiento.

**Palabras clave:** linfoma primario cutáneo, linfoma difuso de células B grandes, tipo pierna

## ABSTRACT

### Primary cutaneous B-cell lymphoma, leg type: a case report

Primary cutaneous B-cell lymphomas are a heterogeneous group of lymphomas occurring in the skin without extracutaneous involvement at time of diagnosis and constitute about 20-25% of primary lymphomas. A case of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in an elderly woman with a poor response to treatment is reported.

**Key words:** primary cutaneous lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, leg type

## ► INTRODUCCIÓN

El **linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes, tipo pierna** es un trastorno linfoproliferativo de mal pronóstico que afecta principalmente a mujeres ancianas y se presenta como placas, nódulos o tumores rojo azulados, solitarios o agrupados, siendo la pierna su localización habitual. El examen histológico muestra células grandes, como centroblastos o inmunoblastos, con fenotipo para linaje B y fuerte expresión para Bcl-2. Se disemina a órganos extracutáneos en el 43% de los casos. El tra-

tamiento para lesiones solitarias consiste en radioterapia y en caso de compromiso multifocal se plantea la poliquimioterapia. En la mitad de los casos, las lesiones recidivan tras su correcto tratamiento.

## ► CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 77 años de edad, con antecedentes de anexohisterectomía e hipertensión arterial en tratamiento. Consultó a nuestro servicio por presentar múltiples pápulas y placas eritematosas confluentes,

<sup>1</sup> Médica residente

<sup>2</sup> Médica asociada

<sup>3</sup> Médico de planta

<sup>4</sup> Médica Jefa de Sección Hematopatología. Servicio de Anatomía Patológica Servicio de Dermatología. Hospital Central de Mendoza, Mendoza, República Argentina

Conflictos de interés: no declarados

Correo electrónico: dermatologia.hcmza@gmail.com

asintomáticas, localizadas en pierna derecha; además se destacaba la presencia de una lesión tumoral de dos centímetros de diámetro, de ocho meses de evolución.

**Examen físico:** múltiples pápulas y placas eritematosas, confluentes, algunas de configuración anular, induradas a la palpación (Fig. 1) y una lesión tumoral cupuliforme de dos centímetros de diámetro de borde bien definido y superficie irregular (Fig. 2), asintomáticas, de ocho meses de evolución

**Exámenes complementarios:** se solicitaron estudios de laboratorio de rutina, LDH y  $\beta 2$  microglobulina, los cuales se encontraban dentro de límites normales. Radiografía de tórax, gammagrafía ósea, ecodoppler de miembro inferior, biopsia de médula ósea y tomografía axial computada de tórax, abdomen y pelvis, sin particularidades.

El **estudio histopatológico** de lesión tumoral informó epidermis sin alteraciones, dermis con infiltrado di-

fuso de células medianas a grandes con ribete citoplasmático visible, núcleos irregulares y ovoides, cromatina inmadura vesicular y nucléolos evidentes. Numerosas mitosis (Fig. 3).

El **estudio inmunohistoquímico** expresó positividad para CD45, CD19, CD20, MUM-1 y Bcl-2 con Ki-67: índice de proliferación estimativo del 80% (Fig. 4).

**Evolución:** la paciente fue evaluada por el servicio de hematología y se decidió iniciar poliquimioterapia con R-CHOP (rituximab- ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). El tratamiento no fue bien tolerado, por lo que se debió suspender y comenzar con radioterapia sobre el área comprometida con una dosis total de 3000 cGy. Luego de diez meses, las lesiones en piel recidivaron y aparecieron de manera concomitante adenomegalias inguinales, por lo que se decidió tratamiento paliativo con radioterapia (Fig. 5). A los 17 meses del diagnóstico de la enfermedad se produjo su deceso.

## ► COMENTARIO

Los linfomas cutáneos primarios se definen como tal cuando se originan en la piel sin evidencia de compromiso extracutáneo en el momento del diagnóstico. Pertenecen a los linfomas no Hodgkin extranodales, entre los cuales la piel es el segundo órgano más frecuentemente afectado luego del tracto gastrointestinal<sup>1</sup>.

Los **linfomas cutáneos de células B** (LCCB) corresponden al 20-25% de todos los linfomas cutáneos. En 2008, la WHO-EORTC define al **linfoma cutáneo difuso de células grandes, tipo de la pierna** como una entidad clínica aparte.

Su **etiopatogenia** es desconocida. Se postula que puede representar una respuesta linfoproliferativa a un estímulo antigénico crónico del tejido linfoide asociado a la piel. Existe evidencia que vincula a la infección por *Borrelia burgdorferi* con el desarrollo de este linfoma<sup>2</sup>.

Afecta principalmente a pacientes mayores de 70 años, con predominio en mujeres 3-4:1<sup>1</sup>. **Clínicamente** se presentan como nódulos o tumores eritematovioláceos, de consistencia firme, rápido crecimiento, localizado en una o ambas piernas, aunque también de manera infrecuente pueden asentar en otras regiones tales como cabeza, cuello, tronco y extremidades superiores<sup>3-5</sup>.

**Histológicamente** presentan infiltrados difusos de células B grandes, no epidermotropo, con proporciones variables de centroblastos típicos, centrocitos e inmunoblastos, que comprometen la dermis, extendiéndose hacia el tejido celular subcutáneo<sup>2</sup>.

Las células neoplásicas expresan marcadores de linaje B como CD19, CD20, CD22 y CD79a, fuerte expresión de Bcl-2, positividad para MUM1 y FOXP1, variable para Bcl-6 y negatividad para CD10 y CD138.

Los **exámenes complementarios** para estadificación incluyen: estudios de laboratorio que comprendan hemograma, LDH,  $\beta 2$  microglobulina y dosaje de inmunoglobulinas (disminuyen en estadios avanzados, ya que la célula B pierde la capacidad de formarlas). Los estudios



Fig. 1: Múltiples pápulas y placas eritematosas confluentes, asintomáticas, localizadas en pierna derecha de mujer anciana.



Fig. 2: Lesión tumoral eritematosa de dos centímetros de diámetro.

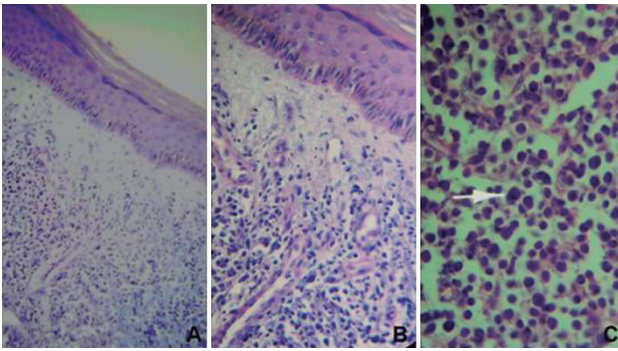


Fig. 3: A. (H/E 10x) Epidermis adelgazada con hiperqueratosis. B. (H/E 40x) Dermis infiltrada por linfocitos atípicos. C. (H/E 60x) Células medianas a grandes con ribete citoplasmático visible, núcleos irregulares y ovoides, cromatina inmadura vesicular y nucleólos evidentes.

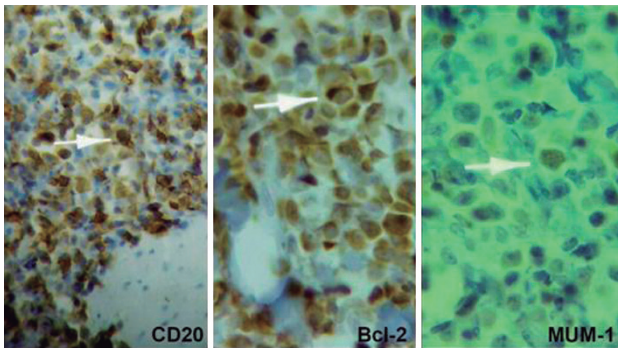


Fig. 4: Técnica de inmunohistoquímica. CD20 positivo patrón membrano-citoplasmático. Bcl-2 positivo patrón nuclear y/o citoplasmático. MUM-1 positivo patrón nuclear.

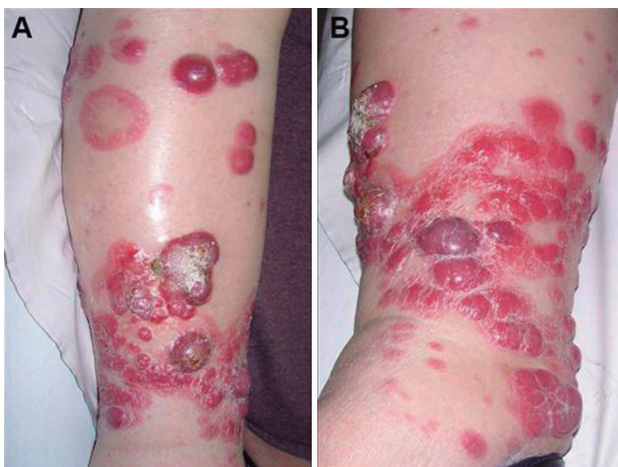


Fig. 5: A-B. Múltiples lesiones tumorales eritematosas confluentes, nótese la ausencia de ulceración.

por imagen comprenden: tomografía axial computada de tórax, abdomen y pelvis; se incluirá la de cuello siempre y cuando exista lesión en cabeza o cuello. Además se debe llevar a cabo una punción aspiración y biopsia de médula ósea<sup>4,6,7</sup>. En el caso descrito, con los exámenes complementarios solicitados, se descartó la extensión de la enfermedad.

El **pronóstico** de estos linfomas es desfavorable con mayor tendencia a la diseminación extracutánea. La tasa de supervivencia a los 5 años es de aproximadamente del 57-67%<sup>3</sup>. La expresión de Bcl-2 se reconoce como factor de mal pronóstico en linfomas cutáneos de células grandes<sup>3</sup>.

De acuerdo a un estudio de 60 pacientes con LCCB, tipo pierna, Grange *et al* mostró que aquellos enfermos con lesiones localizadas en pierna tenían peor pronóstico comparado con aquellos pacientes con lesiones en otras áreas, observándose una supervivencia a los 3 años de 43% vs 77% respectivamente. Otros factores de mal pronóstico analizados fueron la edad mayor a 75 años, la presencia de múltiples lesiones, la rápida progresión, las recaídas numerosas y la presencia de diseminación extracutánea<sup>7,8</sup>. Cabe destacar que cada uno de éstos factores descritos estuvieron presentes en el caso clínico presentado.

En el 43% de los casos se extiende hacia tejidos extracutáneos en un promedio de 20 meses desde el diagnóstico, siendo los principales órganos afectados los ganglios linfáticos y el sistema nervioso central. Además también puede comprometer hueso, riñón, hígado y bazo, en orden de frecuencia, entre otros<sup>1</sup>.

Las recidivas son frecuentes aun luego del tratamiento adecuado, presentándose aproximadamente en un 58% si se las sometió a radioterapia y 54% si el tratamiento fue la poliquimioterapia<sup>1,5</sup>. En el caso clínico descrito las lesiones recidivaron a los diez meses de iniciado el tratamiento.

El **tratamiento**, en caso de lesiones solitarias o localizadas, consta de radioterapia local; por el contrario, cuando las lesiones son múltiples, se prefiere quimioterapia con R-CHOP<sup>1-3,9</sup>.

Se sugiere la elección del tratamiento de forma individualizada, adaptado a la edad del paciente y se considera la opción de rituximab intravenoso como tratamiento paliativo<sup>10</sup>.

## ► CONCLUSIÓN

El interés del caso clínico radica en presentar una patología infrecuente que requiere un alto grado de sospecha clínica para realizar un tratamiento multidisciplinario precoz. En nuestro caso, la presentación clínica fue típica, afectando la pierna de una mujer adulta, las lesiones exhibieron rápida progresión, con recaída y diseminación extracutánea precoz, aun con tratamiento agresivo. Esto refuerza el concepto de que el LCCB, tipo pierna presenta un pronóstico desfavorable con tendencia a la recaída y a la propagación a otros órganos.

## ► BIBLIOGRAFÍA

1. Azcune, R.; Barbarulo, A.; Gavazza, S., Fontana M.I., Spelta, M.G.; Barrera, M.; Lado Jurjo, L.; Vanzulli, S.I.; Zeitlin, E.: Linfomas B primitivos cutáneos: nuestra experiencia a propósito de 22 casos. **Dermatol Argent** 2008; 14: 35-45.
2. Lozano, I.; Ríos, A, Della, Giovanna., P.; García., S.: Linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes, tipo pierna. **Dermatol Argent** 2014; 20: 119-122.
3. Vilchez, M.E.; Villareal, M.A.; Valente, E.; Ruiz Lascano, A.; Kurpis, M.: Linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes, tipo pierna, localizado en tronco. **Arch Argent Dermatol** 2011; 61: 100-103.
4. Abeldaño, A.; Azcune, R. et al.: Sociedad Argentina de dermatología. Consenso linfomas cutáneos primarios. 2007; págs.: 3-45.
5. Campoy, M.V.; Matamoras, E.; Michelena, M.A.; Garritano, M.V.; Maradeo, R.; Arena, G.; Gómez Sierra, S.; Chiavassa, A.M.: Linfoma B primitivo cutáneo difuso de células grandes de la pierna localizado en antebrazo. **Arch Argent Dermatol** 2015; 65: 86-89.
6. Wilcox, R.A.: Cutaneous B-cell lymphomas: 2015 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **Am J Hematol** 2015; 90: 73-76.
7. Grange, F; Beylot-Barry, M.; Courville, P; Maubec, E.; Bagot, M.; Vergier, B.; Souteyrand, P; Machet, L.; Dalac, S.; Esteve, E.; Templeier, I.; Delaporte, E.; Avril, M.F.; Robert, C.; Dalle, S.; Laroche, L.; Delaunay, M.; Joly, P; Wechsler, J.; Petrella, T.: Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. **Arch Dermatol** 2007; 143: 1144-1150.
8. Suárez; A.L.; Pulitzer; M.; Horwitz; S.; Moskowitz; A.; Querfeld; C.; Myskowski, P.L.: Primary cutaneous B-cell lymphomas: part I. Clinical features, diagnosis, and classification. **J Am Acad Dermatol** 2013; 69: 329. e1-13.
9. Suárez; A.L.; Pulitzer; M.; Horwitz; S.; Moskowitz; A.; Querfeld; C.; Myskowski, P.L.: Primary cutaneous B-cell lymphomas: part II. Therapy and future directions. **J Am Acad Dermatol** 2013; 69: 343. e1-11.
10. Fernández-Guarino, M.; Ortiz Romero, P.L.; Fernández Misa, R.; Montalbán, C.: Rituximab en el tratamiento de los linfomas cutáneos B primarios: revisión. **Actas Dermosifiliogr** 2013; 105: 438-445.