

Linfoma B primitivo cutáneo difuso de células grandes de la pierna localizado en antebrazo

María Virginia Campoy¹, Evangelina Matamoros¹, María de los Ángeles Michelena², María Victoria Garritano², Roxana Maradeo², Gabriela Arena², Sara Gómez Sierra³ y Ana María Chiavassa⁴

RESUMEN

Dentro de la clasificación de linfomas cutáneos primarios de células B se encuentra el linfoma de células B tipo pierna. El mismo se presenta más frecuentemente en mujeres de edad avanzada. Existen diferentes opciones terapéuticas para este linfoma. Presenta regular pronóstico. Presentamos una paciente de 58 años con una lesión tumoral en antebrazo izquierdo. Con la clínica, la histopatología y la inmunohistoquímica se realizó el diagnóstico de linfoma B primitivo cutáneo difuso de células grandes de la pierna localizado en el antebrazo. Realizó tratamiento con quimioterapia con CHOP, pero debido a la mala respuesta al mismo, se decidió la amputación del antebrazo izquierdo.

Palabras clave: linfoma cutáneo primario de células B, tipo pierna, antebrazo

ABSTRACT

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, located on forearm

B-cell lymphoma, leg type, is within the classification of primary cutaneous B-cell lymphomas, being more common in older women. There are different treatment options and it has regular prognosis. A 58-year-old female patient with a tumor lesion on her left forearm is reported. Clinical, histopathological and immunohistochemical examination was consistent with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. CHOP treatment was undertaken, but due to the poor response, amputation of the left forearm was performed.

Key words: primary cutaneous B-cell lymphoma, leg type, forearm

► INTRODUCCIÓN

El linfoma no Hodgkin se describió por primera vez en 1832 y fue identificado en ganglios. Por definición, los linfomas cutáneos primarios son neoplasias originadas en la piel, sin evidencia de afectación extracutánea al momento del diagnóstico y en los primeros 6 meses de evolución de la enfermedad. Luego del tracto gastrointestinal, la piel es

el segundo sitio más común de afectación extraganglionar. A nivel cutáneo los linfomas presentan clínica, pronóstico y tratamiento diferentes a sus equivalentes ganglionares. El 75% de los linfomas cutáneos primarios se originan de células T y entre un 20-25% de células B. La Organización Mundial de la Salud (WHO) junto con la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) clasifica a los linfomas B en linfomas de la zona

¹ Médica Concurrente

² Médica de Planta

³ Médica Residente 3° año

⁴ Jefa de Servicio

Servicio de Dermatología. Hospital Interzonal General de Agudos "General San Martín", La Plata, Buenos Aires, República Argentina

Conflictos de interés: no declarados

Correo electrónico: vircampoy@hotmail.com

marginal, linfomas del centro folicular y linfomas de células grandes. Estos últimos se dividen en "de la pierna", centro-foliculares y otros¹⁻⁵.

Presentamos una paciente con linfoma B de la pierna en el antebrazo izquierdo.

► CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 58 años, boliviana, ama de casa. Sin antecedentes personales ni familiares de relevancia.

Fue derivada del Servicio de Cirugía Plástica de nuestro hospital por presentar una lesión en antebrazo izquierdo, donde se habían realizado toilettes quirúrgicas debido a que la misma había sido interpretada como una infección de piel y partes blandas. La paciente refería tener la enfermedad desde 2012 acompañada de malestar general y decaimiento.

Al **examen físico** presentaba, en cara postero-externa de antebrazo izquierdo, una lesión tumoral ulcerada de fondo fibrinoso y bordes irregulares de gran tamaño (Fig. 1). La paciente no refería síntomas, pero se acompañaba de importante edema y limitación de movilidad del miembro afectado. En el examen físico no se palpaban adenomegalias, ni visceromegalias. Los diagnósticos diferenciales que nos planteamos fueron: linfoma, pseudolinfoma, sarcoma y tumor maligno de la vaina periférica.

Se realizó **biopsia** del fondo y el borde de la tumoración. En los cortes con tinción de hematoxilina y eosina se observó, a menor aumento (4X), respeto de la epidermis y en dermis se observaba basofilia que borra la arquitectura. A mayor aumento (10X), se evidencia que la basofilia está dada por células de mediano a gran tamaño que disecan las fibras de colágeno (Fig. 2). Al aumento (40X), se encontró núcleo vesiculoso que evidenció pleomorfismo nuclear, con nucléolos prominentes y otros hiper cromáticos e irregulares.

Los marcadores de **inmunohistoquímica** resultaron positivos para CD45, CD20, bcl2 y ki67 (Fig. 3). Fueron negativos para CD3 y CD5.

Se solicitaron distintos **exámenes complementarios**. El laboratorio mostró una anemia microcítica e hipocrómica. El estudio hematológico de sangre periférica, la TAC de cerebro, tórax, abdomen y pelvis y biopsia de médula ósea, sin alteraciones.

Con la clínica, la histopatología y la inmunohistoquímica arribamos al **diagnóstico** de linfoma B primitivo cutáneo difuso de células grandes de la pierna, localizado en el antebrazo

Junto con el Servicio de Hematología se indicó comenzar **quimioterapia con CHOP** (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona). Luego de tres ciclos de poliquimioterapia, la lesión no presentó cambios relevantes y aparecieron nuevas lesiones tumorales eritematosas duroelásticas en muñeca izquierda (Figs. 4 y 5). Debido a la mala evolución, con los Servicios de Traumatología y de Hematología, se decidió la amputación del antebrazo izquierdo (Fig. 6).

Posterior a realizar 2 ciclos más de CHOP, aparecieron nuevas lesiones en región supraclavicular izquierda de características similares a las ubicadas en muñeca ipsilateral. Se reestadifica y se decide comenzar con radioterapia. Al finalizar las sesiones de radioterapia la paciente regresó a Bolivia y no continuó con el seguimiento médico.

► DISCUSIÓN

Es definido como linfoma cutáneo primario cuando se origina en la piel y no presenta compromiso extracutáneo por 6 meses, como mínimo, desde que se manifiesta a nivel cutáneo^{4,6}.



Fig. 1: tumor ulcerado en antebrazo izquierdo de 25 x 10 cm.

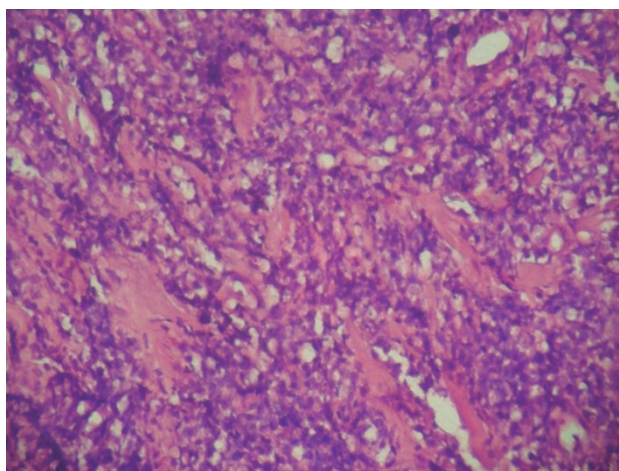


Fig. 2: (HE 10x) células dispersas entre fibras de colágeno formando grupos.

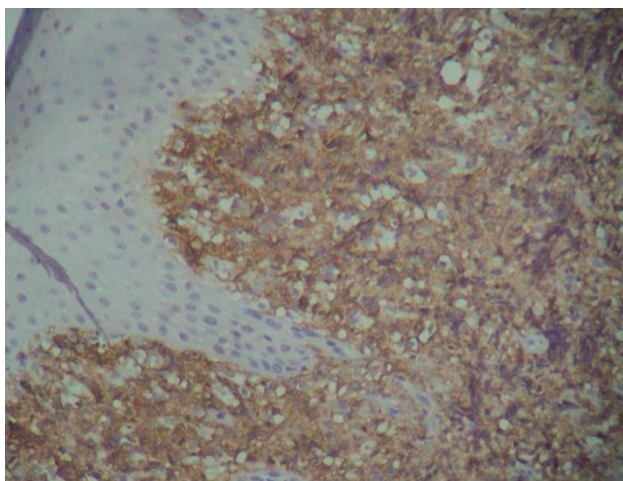


Fig. 3: (IHC) CD 20 positivo.



Fig. 5: nuevas lesiones en antebrazo izquierdo.



Fig. 4: lesión luego de quimioterapia.



Fig. 6: posterior a amputación de antebrazo izquierdo.

Los **linfomas cutáneos primarios de células B** se definen como una proliferación neoplásica de linfocitos con inmunofenotipo B⁴.

Los linfomas B de células grandes representan entre el 1 y 3% de los linfomas cutáneos, y los de la pierna, entre el 5 al 10 % de este grupo¹.

Los mecanismos involucrados en la presencia y persistencia de células B malignas en la piel aún permanecen desconocidos. En algunos casos se han encontrado asociaciones infecciosas como virus (herpes virus 8, inmunodeficiencia humana, hepatitis C, Epstein Barr), bacterias (*Borrelia burgdorferi*), enfermedades autoinmunes (síndrome de Sjögren, tiroiditis autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria) o enfermedad vascular de miembros inferiores^{1,3-5,7,8}.

El **linfoma B de la pierna** es más frecuente en el sexo femenino, con una relación 3 o 4:1 respecto al sexo masculino. La edad de presentación es en mayores de 70 años, sin diferencia de raza o zona geográfica^{1,7-10}.

Las lesiones se ubican en miembros inferiores en el 80% de los casos, principalmente en las regiones distales. La afectación de tronco es entre 7,5 y 13%. Otras localizaciones pueden ser cabeza y cuello. En la literatura se encontraron tres casos en antebrazo, por lo tanto, se des-

taca la ubicación infrecuente de este linfoma en miembros superiores en nuestra paciente^{1,5,8,11}.

Clínicamente se manifiesta con placas, pápulas, nódulos o tumores rojos o azulados, infiltrados, que pueden ulcerarse. Pueden estar localizados o diseminados. Aunque están descritos casos con dolor, generalmente los pacientes se presentan asintomáticos^{1,2,5,6,11}.

La **histopatología** muestra una epidermis sin alteraciones o atrofia con zona de Grenz (zona de colágeno no comprometido que separa la epidermis del infiltrado dérmico). En toda la dermis, pudiendo afectar a la hipodermis, se observa un infiltrado no epidermotropo, denso, difuso, formado por células grandes de nucléolos prominentes. Estas células son centoblastos, inmunoblastos y linfocitos de núcleos hiper cromáticos. Se observa múltiple mitosis^{1,3,5,9}.

La **inmunohistoquímica** es positiva para CD12, CD19, CD20, CD22, CD79a, Bcl-2 y MUM-1/IRF-4 (marcadores de linaje B) y es negativa para CD 5, CD10 y CD 138^{1,2,4,5,10}. En nuestra paciente resultaron positivos los marcadores para CD45, CD20, bcl2, y ki67, y negativos para CD3 y CD5.

Los **diagnósticos diferenciales** más importantes son: hiperplasia folicular linfoide, linfocitoma cutis, pseudolinfomas, picadura por artrópodos y eritema elevatum⁴.

Ante la sospecha clínica se debe realizar una biopsia. Ésta debe incluir TCS y el tamaño no debe ser menor a los 5 mm de diámetro. El patrón de crecimiento (folicular, difuso), la citomorfología de las células tumorales y la inmunohistoquímica son fundamentales para llegar al diagnóstico de un linfoma cutáneo primario B tipo pierna^{2,8}.

Se debe realizar una evaluación para descartar extensión de la enfermedad: presencia de signos y síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso) y examen físico completo, que debe incluir la palpación de ganglios y descartar visceromegalia.

También se debe solicitar hemograma, lactato deshidrogenasa (LDH), $\beta 2$ microglobulina, radiografía de tórax, TAC de abdomen y pelvis, y biopsia de médula ósea^{3,7,8}. En el caso descrito, con los exámenes complementarios solicitados, se descartó la extensión de la enfermedad.

Existen varias opciones terapéuticas. Según la EORTC, cuando se presenta en forma localizada o solitaria, el tratamiento de elección es la radioterapia asociada a R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona). Como tratamiento alternativo está indicada la radioterapia local o rituximab intravenoso. Si las lesiones son múltiples se recomienda utilizar R-CHOP y, como segunda opción, rituximab. Algunos autores indican que, en lesiones aisladas, el tratamiento de elección es la cirugía y como alternativa la radioterapia. En cambio, en las lesiones múltiples y recidivantes, quimioterapia con CHOP con o sin rituximab intravenoso^{1,2,4,5}. En el caso descrito se comenzó el tratamiento con poliquimioterapia y, por la mala respuesta, se decidió la amputación quirúrgica y luego radioterapia. Lamentablemente la paciente no continuó con los controles.

Estos linfomas se caracterizan por un pronóstico poco favorable, con recaídas y afectación extracutánea. La su-

pervivencia es de 55%-60% a cinco años. Se relaciona con peor evolución la expresión de bcl-2, localización en piernas, múltiples lesiones, y la ulceración. Las lesiones recidivan en un 58% si se las sometió a radioterapia y 54% si el tratamiento fue la poliquimioterapia. La afectación extracutánea es entre el 24% y 43%, se ubica más frecuentemente en ganglios linfáticos, también en sistema nervioso central, huesos, pulmones, bazo, riñones, tiroides, testículos y plexo braquial^{1,4,5,10,12}.

Se está investigando el trasplante autólogo combinado con rituximab, terapia génica, inmunoterapia con IL2 y radioinmunoterapia para pacientes con recaídas y enfermedad refractaria.⁵

► CONCLUSIÓN

El interés del caso radica en presentar una patología infrecuente, de mal pronóstico, que requiere un rápido diagnóstico para realizar el tratamiento adecuado en forma multidisciplinaria (dermatólogo, patólogo, cirujano y oncólogo). A su vez destacamos la presentación clínica inusual de este caso, como es la localización en miembros superiores.

Agradecimiento: Le agradecemos a la Dra. María Verónica Schiavina por su colaboración en el caso.

► BIBLIOGRAFÍA

- Vences Carranza, M.; Navarrete Franco, G.; González González, M.; Ramos Garibay, A.; Álvarez Gallegos, V.; Ortiz Ávalos, M.: Linfoma B cutáneo de células grandes de la pierna. **Dermatol Rev Mex** 2012; 56: 66-70.
- López Castro, J.; Sánchez Montero, D.; Siles Briceño, R.: Linfoma Cutáneo primario tipo difuso de células B grandes de miembro inferior. **Rev Med Cos Cen** 2012; 69: 417-421.
- García Herrera, A.; Estrach Panella, T.: Una visión de los linfomas cutáneos primarios de células B. **Med Cutan Iber Lat Am** 2004; 32: 187-200.
- Faride Barragán Estudillo, Z.; Pulido Díaz, N.; López Ibarra, M.M.; Quintal Ramírez, M.J.: Linfoma cutáneo primario de células grandes inmunofenotipo B (CD20+). **Dermatol Rev Mex** 2012; 56: 327-331.
- 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.
- Vilchez, M.E.; Villarreal, 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.
- Gallardon, F.; Pujol, R.: Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células B. **Actas Dermosifiliogr** 2004; 95:537-547.
- Thomas, V.; Dobson, R.; Mennel, R.: Primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type. **Proc (Bayl Univ Med Cent)** 2011; 24: 350-353.
- Felipe Ferreira, O.I.; Leonardo, E.; Hernández Vázquez, J.: Linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes, tipo pierna (LPCDCBG-TP), localizado en cuero cabelludo. **Rev Méd Electrón** <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v32n3/spu12310.pdf>
- Bonilla Jaramillo, L.M.; Calderón, J.E.; Chalela, J.E.; González, M.I.: Linfoma cutáneo primario de células B, del tipo de la pierna. **Revista Med** 2012; 20: 118-121.
- Belousova, I.E.; Vanecek, T.; Skreg, S.V.; Rodionov, A.N.; Samtsov, A.V.; Kazakov, D.V.: Unusual clinicopathological presentation of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, with multiple nodules and widespread garland-like lesions. **Am J Dermatopathol** 2009; 31: 370-374.
- Romagosa, V.: Linfomas cutáneos de células B. **Rev Esp Patol** 2004; 37: 173-180.