

Linfoma cutáneo primario de células B centrofolicular: reporte de un caso

Mariana J. Martínez¹, Carla A. Romanello², Ariel A. Samper³, Mónica Martínez Bernal⁴ y María P. Papailiuo⁵

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. Comunicamos el caso de un paciente de 56 años con un linfoma cutáneo de células B centrofolicular, localizado en cabeza.

Palabras clave: linfoma B, linfoma primario cutáneo, linfoma cutáneo centrofolicular

ABSTRACT

Primary cutaneous follicle center B-cell lymphoma: 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 56-year-old male patient with cutaneous follicle center B-cell lymphoma localized on the head is reported.

Key words: B-cell lymphoma, primary cutaneous lymphoma, primary cutaneous follicle center lymphoma

► INTRODUCCIÓN

El **linfoma primario cutáneo centrofolicular** es un trastorno linfoproliferativo de carácter indolente que afecta más frecuentemente a hombres de mediana edad. Se presenta como placas, nódulos o tumores eritematosos, solitarios o agrupados, que predominan en cabeza, cuello y tronco. El examen histológico muestra una infiltración de patrón predominantemente nodular constituido por centrocitocitos y centroblastos, con fenotipo inmunohistoquímico para linaje B y ausencia de expresión para Bcl-2. La diseminación

a órganos extracutáneos es rara. El tratamiento de primera línea para lesiones solitarias consiste en radioterapia local y/o escisión quirúrgica y, en caso de compromiso multifocal, se plantean como opciones terapéuticas el rituximab endovenoso, esteroides intralesionales y otras modalidades tópicas.

► CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, de 56 años de edad, con antecedentes de tabaquismo actual.

¹ Médica residente

² Médica Jefa de residentes

³ Médico de planta

⁴ Médica Jefa de Sección Hematopatología. Servicio de Anatomía Patológica

⁵ Médica Jefa del Servicio de Dermatología

Servicio de Dermatología. Hospital Central de Mendoza, Mendoza, República Argentina

Conflictos de interés: no declarados

Correo electrónico: dermatología.hcmza@gmail.com

Concurrió a nuestro servicio por presentar una lesión tumoral de 6 meses de evolución localizada en región temporo-parietal izquierda.

Al **examen dermatológico**, el tumor presentaba un color eritematovioláceo, de consistencia firme, de 5 cm de diámetro mayor, con bordes definidos y aspecto abollonado. Además se destacaba a nivel superficial la presencia de anexos y telangiectasias periféricas. La lesión era asintomática. A nivel de cuero cabelludo se apreciaban tres lesiones tumorales pequeñas, menores a 1 cm de diámetro, de características similares (Figs. 1 y 2). Al examen físico, el estado general era bueno y no se palpaban adenopatías regionales ni a distancia, así como tampoco visceromegalias.

Se realizó una **biopsia incisional** con técnica losange. La misma mostró, con técnica de hematoxilina y eosina, una epidermis adelgazada y desplazada por una proliferación neoplásica, constituida por elementos celulares linfoproliferativos anaplásicos que se disponían a modo de nódulos infiltrativos, disociando la totalidad de la dermis y las fibras musculares y que se extendían en profundidad hacia el tejido celular subcutáneo (Figs. 3 y 4). Las células neoplásicas mostraban escaso citoplasma, núcleos hiper cromáticos, predominantemente de pequeño tamaño y pleomórficos (Fig. 5).

El **estudio inmunohistoquímico** expresó positividad para CD45, CD19, CD20, CD10, Bcl-6 y negatividad para CD21, Bcl-2, con un índice de proliferación dado por el Ki67 del 10% (Fig. 6).

El laboratorio inicial de rutina, LDH, $\beta 2$ microglobulina, se encontraba dentro de límites normales. La punción aspiración y biopsia de medula ósea no presentó anormalidades. Con respecto a los estudios por imágenes, se realizó tomografía axial computada de cabeza, cuello, tórax, abdomen y pelvis, sin particularidades.

El paciente fue evaluado por el servicio de hematología y se decidió iniciar quimioterapia con rituximab endovenoso a dosis de 375 mg/m² administrado de manera semanal por un período de dos meses, con buena respuesta, sin evidencia de recidiva clínica hasta la fecha luego de un año de seguimiento. Continúa con controles por ambos servicios.

► COMENTARIO

Los **linfomas cutáneos primarios de células B** son proliferaciones clonales de linfocitos B. Se originan en piel sin tener compromiso extracutáneo al momento del diagnóstico. Pertenecen a los linfomas no Hodgkin extranodales, entre los cuales la piel es el segundo órgano más afectado luego del tracto gastrointestinal.

Los linfomas cutáneos primarios de células B representan el 20-25% de todos los linfomas cutáneos^{1,2}. La clasificación de la WHO-EORT los divide en linfoma de la zona marginal, linfoma del centrofoliular, linfoma de células grandes de las piernas y linfoma de células grandes (otros tipos)². La variante centrofoliular es un tumor indolente y representa el 55% de todos los linfomas cutáneos primarios de células B¹. Es más frecuente en hombres, con una edad de presentación promedio de 60 años³.

Tienen una **presentación clínica característica** con la aparición de tumores solitarios, nódulos o placas eri-

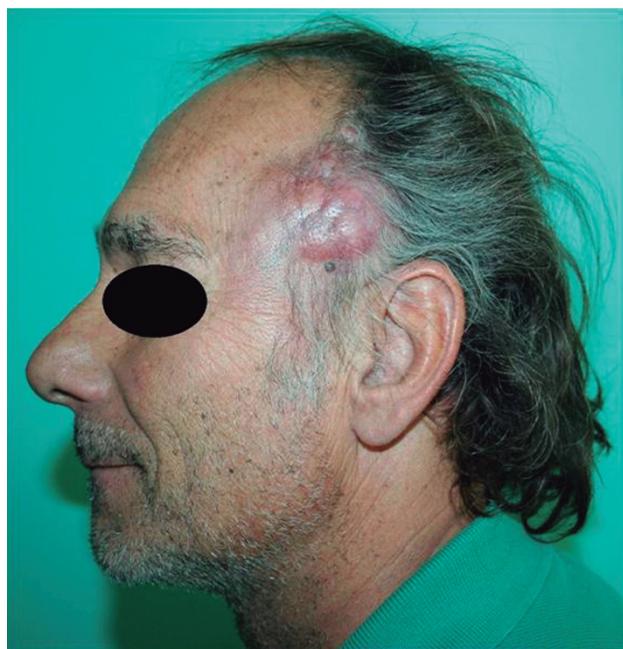


Fig. 1: Lesión tumoral eritematoviolácea en región temporo-parietal izquierda, de 5 cm de diámetro.



Fig. 2: Tumor con bordes escasamente definidos, superficie irregular con presencia de pelos y telangiectasias en la periferia.

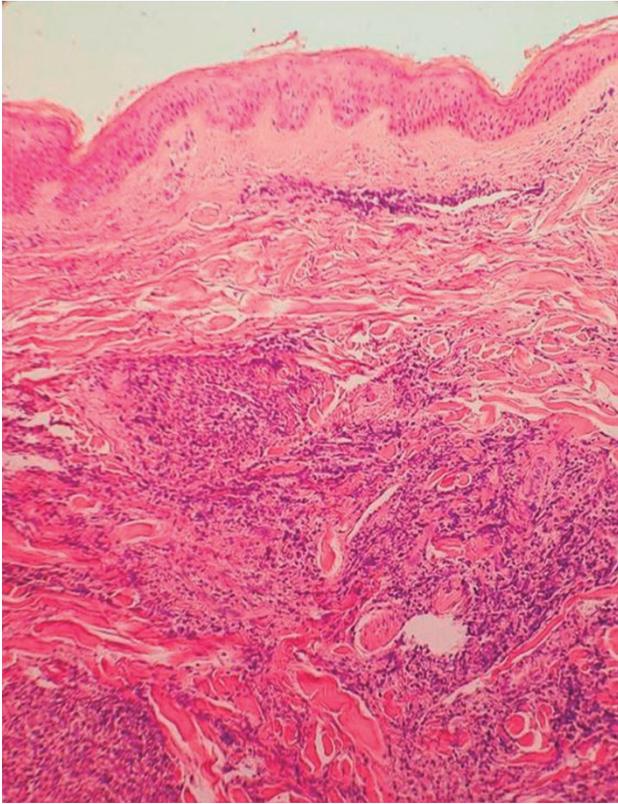


Fig. 3: (Tinción HE) epidermis adelgazada y desplazada por una proliferación neoplásica localizada en dermis.

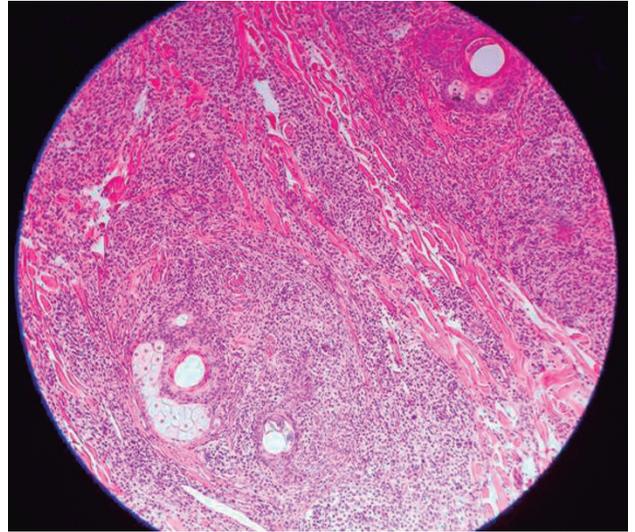


Fig. 4: Dermis con proliferación de células linfoides, con patrón predominantemente nodular. Dichas células se extienden en profundidad al tejido celular subcutáneo.

tematosas que se localizan frecuentemente en el cuero cabelludo, la cara, el tronco y raramente en piernas. Las lesiones multifocales son menos frecuentes y, cuando se presentan, no están asociadas con un peor pronóstico^{3,4}. Cabe destacar que en el caso clínico descrito tanto la epidemiología y la localización de las lesiones fueron típicas, distinguiéndose como infrecuente la multiplicidad de lesiones.

Desde el **punto de vista histológico** presentan un patrón nodular o difuso con respeto de la epidermis. Los nódulos se hallan constituidos por centrocitos (células linfoides pequeñas de núcleo hendido) que alternan con centroblastos (células linfoides grandes no clivadas con núcleo prominente). El número de centroblastos es variable y el incremento de los mismos se relaciona a la transformación a alto grado de agresividad biológica⁵.

La **inmunoquímica** demuestra positividad para CD19, CD20, CD22, CD79a, expresan positividad consistente para Bcl-6 y CD10, especialmente cuando se presenta el patrón de crecimiento folicular; sin embargo, cuando el patrón de crecimiento es difuso, CD10 tiende a ser negativo. La expresión de Bcl-2 es variable, pudiendo ser positiva o negativa³.

Los estudios genéticos pueden demostrar monoclonalidad a través del análisis de cadenas livianas y pesadas de

inmunoglobulinas. Todos los linfomas B son monoclonales, es decir que la mayoría de sus células poseen un mismo tipo de cadena liviana kappa o lambda. Esto resulta de gran utilidad para diferenciarlos de las infiltraciones inflamatorias y los pseudolinfomas, siendo estos últimos policlonales. Se destaca también la ausencia de translocación t(14-18)^{5,6}.

Los **diagnósticos diferenciales** deben realizarse con pseudolinfomas y linfomas de células T principalmente. Otras entidades son: lepra, leishmaniasis, lupus eritematoso, granulomatosis disciforme, rosácea, leucemia cutánea, sarcoma reticular y linfosarcoma⁴.

La sobrevida a los 5 años es del 95%, independientemente del patrón de crecimiento nodular o difuso, o de la presentación solitaria o múltiple. Aquellos que presentan una fuerte expresión de Bcl-2 con infiltrado de células grandes difuso tendrían peor pronóstico⁵.

Para la estadificación se debe solicitar análisis de laboratorio que debe incluir LDH (lactato deshidrogenasa) y dosaje de $\beta 2$ microglobulina. La tomografía axial computada resulta fundamental como estudio de imágenes. Las zonas a evaluar son tórax, abdomen y pelvis; el cuello se incluirá siempre y cuando exista lesión en esta localización. Si bien la ISCL/EORTC (Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos y Organización Europea para el Estudio y Tratamiento del Cáncer) no recomiendan la punción aspiración y biopsia de médula ósea como estudio de rutina, otros autores creen oportuna la realización de la misma, debido a que el 10% de los pacientes con linfoma cutáneo primario centrofolicular tienen compromiso medular y éste confiere una menor sobrevida⁷⁻¹⁰.

La diseminación hacia ganglios linfáticos y órganos internos es rara y ocurre en menos del 5% al 10% de los casos⁹.

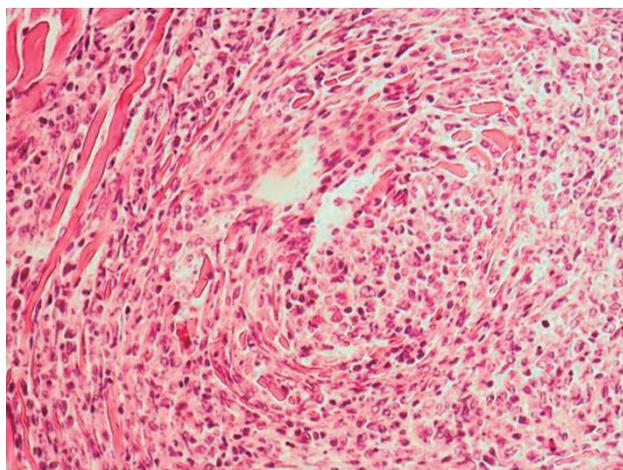


Fig. 5: Linfocitos de pequeño y mediano tamaño, con escaso citoplasma, núcleos hiper cromáticos y pleomórficos. Escaso estroma con delicadas bandas conectivo-vasculares.

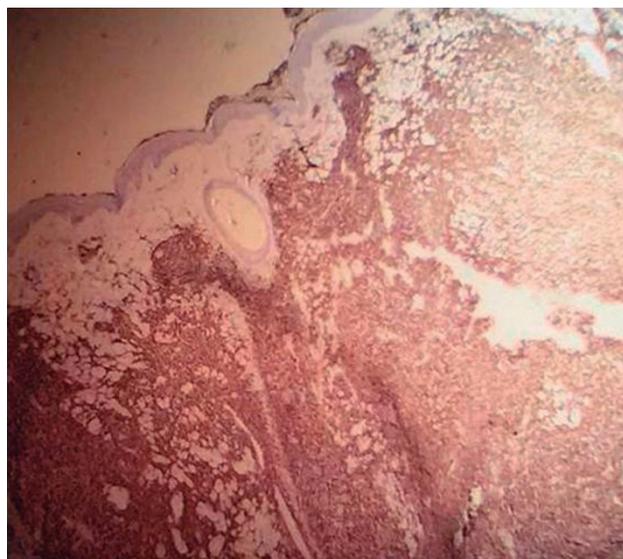


Fig. 6: Técnica de inmunohistoquímica. Infiltrado de células B intensamente positivo para CD20.

Se considera tanto a la radioterapia local como la escisión quirúrgica **tratamientos** de primera línea para lesiones solitarias o localizadas, mientras que para lesiones generalizadas se describen terapias con rituximab endovenoso (anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20) esteroides intralesionales o regímenes tópicos con imiquimod, mostaza nitrogenada, bexarotene y esteroides^{7,10}. En el caso clínico descrito, al tratarse de lesiones multifocales, se decidió tratamiento con rituximab endovenoso

a dosis de 375 mg/m² semanalmente por ocho semanas. Dicha práctica presenta efectos adversos como fiebre, cefalea, hipotensión arterial, disnea, broncoespasmo, urticaria, angioedema, trombocitopenia y linfopenia. Si bien estos efectos no son frecuentes y se observan sobre todo durante la primera infusión, suelen administrarse previa y posteriormente fármacos como hidrocortisona diclorhidrato y analgésicos por vía oral. Cabe mencionar que el paciente no presentó efectos colaterales durante la administración de la medicación⁷.

Sólo en casos excepcionales los pacientes con linfomas cutáneos centrofolicular desarrollan lesiones diseminadas o tumores de gran tamaño, requiriendo quimioterapia con RCHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona)¹⁰.

Las recurrencias luego del tratamiento son comunes: oscilan en un 46.5%, no afectan el pronóstico y normalmente están confinadas a la piel^{9,10}.

► CONCLUSIÓN

En conclusión, el diagnóstico de linfoma cutáneo debe hacerse en base a criterios clínicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos. Para confirmar su origen en piel se debe llevar a cabo un examen dermatológico completo, así como también un examen físico que abarque palpación de ganglios y órganos internos para descartar visceromegalias, completando la evaluación con estudios por imágenes.

► BIBLIOGRAFÍA

1. Wanczinski, M.I.; Pinto, C.A.L.; Trevisan, F.; Cunha, P.R.; Grohs, L.M.H.: Primary cutaneous follicle center lymphoma simulating basal-cell carcinoma on the nasal ala. **An Bras Dermatol** 2015; 90: S111-S114.
2. 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.
3. Díaz, S.C.; Ariza, S.A.; Rueda, X.: Linfoma cutáneo de células B centrofolicular: reporte de un caso. **Rev Asoc Col Dermatol** 2008; 16: 162-164
4. Fernández Bussy (h), R.; Salerni, G.; Gorosito, M.; Fernández Bussy, R.A.: Lesiones nodulares en rostro y dorso. Linfoma cutáneo de células B de tipo centrofolicular, CD20+. **Dermatol Argent** 2014; 20: 133-136.
5. Abeldaño, A.; Azcune, R. et al.: Sociedad Argentina de dermatología. Consenso linfomas cutáneos primarios. 2007; págs.: 3-45.
6. Tous, V.; Burgos, G.; Sevinsky, L.; Sehtman, A.; Casas, G.; Allevato, M.A.: Linfoma cutáneo primario de células B centrofolicular. A propósito de un caso con respuesta favorable a la radioterapia. **Act Terap Dermatol** 2005; 28: 94-101.
7. Gamo, R.; Calzado, L.; Pinedo, F.; López-Esteban, J.L., Linfoma cutáneo de células B del centrofolicular tratado con rituximab intralesional. **Actas Dermosifiliogr** 2008; 99: 291-296.
8. Wilcox, R.A.: Cutaneous B-cell lymphomas: 2015 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **Am J Hematol** 2015; 90: 73-76.
9. 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.
10. 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.