

Linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes, tipo pierna

Primary cutaneous diffuse large B-cell Lymphoma, leg type (PCLBCL-LT)

Lozano Ivonne¹, Rios Amanda², Della Giovanna Patricia², García Sandra³

RESUMEN

El PCLBCL-LT es un trastorno linfoproliferativo infrecuente de mal pronóstico, que afecta principalmente a ancianos con fuerte predominio en mujeres, caracterizado por nódulos o tumores rojo azulados, solitarios o agrupados en las piernas. El examen histopatológico presenta células grandes como centroblastos e inmunoblastos, con fenotipo para linaje B y fuerte expresión para Bcl-2. El tratamiento para lesiones solitarias o poco numerosas consiste en radioterapia, y en casos de compromiso multifocal poliquimioterapia.

Comunicamos un caso de una paciente de 74 años con PCLBCL-LT, con antecedente de leucemia linfocítica crónica (LLC), que consultó por tumores eritematosos de rápida evolución en las piernas y el brazo izquierdo. Se planteó como diagnóstico un linfoma cutáneo primario de células B, así como también se estableció diagnóstico diferencial con el síndrome de Richter, linfomas cutáneos CD 30 + y leucemia cutis.

(*Dermatol Argent. 2014; 20 (2): 119-122*)

Palabras clave:

linfoma primario cutáneo, linfoma difuso de células B grandes, tipo pierna.

ABSTRACT

The PCLBCL-LT is a rare lymphoproliferative disorder with a poor prognosis, mainly affecting elderly people with strong female preponderance, characterized by bluish red nodules or tumors, solitary or grouped in the legs. Histopathologic examination has typically large cells as centroblasts and immunoblasts, with B-lineage phenotype and strong expression for Bcl-2. Treatment for solitary lesions or few in number is radiation therapy, and in multifocal cases chemotherapy.

We reported a 74 year old patient with PCLBCL-LT, with a history of chronic lymphocytic leukemia (CLL), consulting for rapidly developing erythematous tumors in the legs and left arm. Diagnosis is proposed as primary cutaneous B-cell lymphoma, as well as establishing a differential diagnosis with Richter's syndrome, CD30+ cutaneous lymphomas and leukemia cutis. (*Dermatol Argent. 2014; 20 (2): 119-122*)

Keywords:

primary cutaneous lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, leg type.

Fecha de recepción: 30/12/2013 | Fecha de aprobación: 10/1/2014

¹ Becaria extranjera.

² Médico de planta.

³ Jefe de sección Dermatopatología del Servicio de Anatomía Patológica.

Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas.

Correspondencia: Dra. Ivonne Lozano, J.D. Peron 3589 4to - 27. CABA, República Argentina. E-mail: ivonnelozano@hotmail.com

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 74 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial, carcinoma gástrico en el año 2004 que requirió gastrectomía, y LLC diagnosticada en el año 2010 que evolucionó con resolución completa, como se constató en la última biopsia de médula ósea realizada 1 mes previo a la consulta.

Concurrió a nuestro servicio por presentar lesiones tumorales de 3 semanas de evolución localizadas en extremidades superiores e inferiores.

Al examen dermatológico presentaba 5 tumores eritematosos de consistencia firme de hasta 2 cm de diámetro, 2 en brazo izquierdo y 3 en cara posterior de piernas de similares características, levemente dolorosos. (Fotos 1 y 2)

No presentaba adenopatías, ni refería síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso).

El estudio histopatológico de una lesión tumoral del brazo izquierdo informó epidermis sin alteraciones, dermis infiltrada por neoplasia que distorsiona la histoarquitectura, compuesta por células linfoides grandes con núcleos vesiculosos claros, de escaso citoplasma eosinófilo que se disponen en nódulos en dermis superficial y difusamente en dermis profunda. (Fotos 3 y 4)

El estudio inmunohistoquímico expresó positividad para CD19, CD20, BCL-2, MUM-1 y negatividad para CD10.

El laboratorio inicial de rutina, LDH y β 2 microglobulina, se encontraba dentro de límites normales. TAC con y sin contraste de cuello, tórax, abdomen y pelvis sin particularidades.

Se realizó biopsia de médula ósea luego de 3 meses de aparición de las lesiones cutáneas, (indicada por el servicio de hematología por elevación de LDH: 667 y β 2 microglobulina: 4.5 mg) que informó una proliferación neoplásica compuesta por células pequeñas y medianas, con núcleos hiper cromáticos de bordes irregulares y escaso citoplasma que compromete el 60% del volumen celular compatible con infiltración por PCLBCL-LT.

La paciente fué evaluada por el servicio de oncología y se decidió iniciar poli quimioterapia con R-CHOP (Rituximab - Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona). Evolucionó con buena respuesta y desaparición completa de las lesiones luego de 4 meses de tratamiento. Continúa en seguimiento por hematología, oncología y dermatología.

Comentario

Se definen como linfomas cutáneos primarios los que se originan en la piel sin tener 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



FOTO 1: Tumores eritematosos firmes en brazo izquierdo

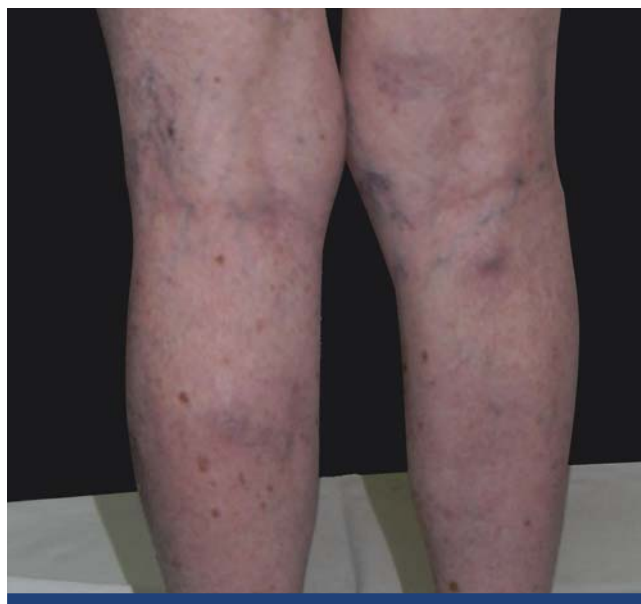


FOTO 2: Tumores eritematovioláceos firmes en cara posterior de piernas

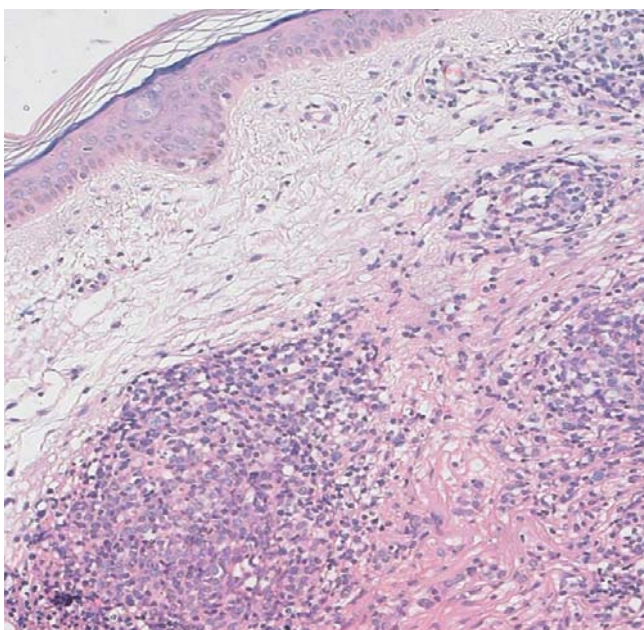


FOTO 3: (H-E 10x). Nódulos linfoides en dermis superficial.

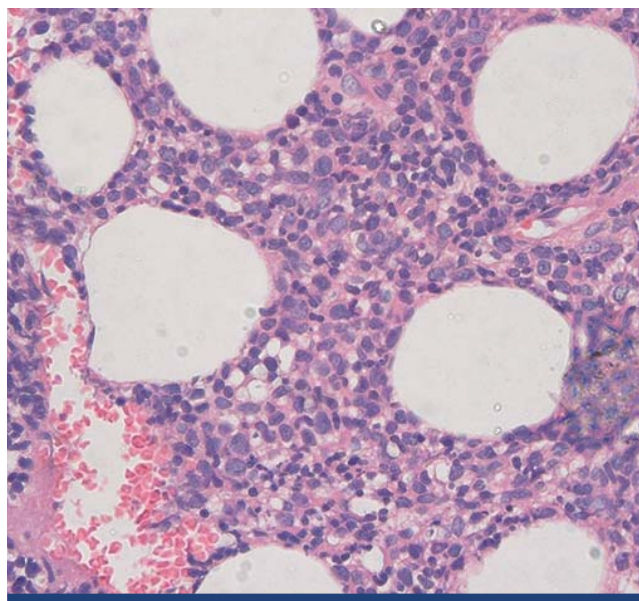


FOTO 4: (H-E 40x). Células linfoides grandes con núcleos vesiculosos claros, de escaso citoplasma eosinófilo.

gastrointestinal. Los linfomas extranodales corresponden al 25% de los linfomas no Hodgkin, y los linfomas cutáneos primarios de células B representan el 25% de todos los linfomas cutáneos.^{1,2}

El PCLBCL-LT es un desorden linfoproliferativo que representa aproximadamente el 4% de todos los linfomas cutáneos y el 20% de los linfomas cutáneos primarios de células B,¹ afecta principalmente a pacientes mayores de 70 años, con predominio en mujeres.^{1,3,4}

La etiopatogenia es desconocida, se postula que puede representar una respuesta linfoproliferativa a un estímulo antigénico crónico del tejido linfoide asociado a la piel. Entre los factores desencadenantes se proponen agentes infecciosos como *Borrelia burgdorferi*,¹ y enfermedad vascular de miembros inferiores.⁵

Clínicamente se caracteriza por presentar nódulos o tumores rojo azulados de crecimiento rápido, de consistencia firme, algunas veces ulcerados,³ solitarios o agrupados en las piernas, aunque pueden afectar otras localizaciones como tronco y miembros superiores.² En el caso de esta paciente se destaca la presentación clínica inusual por el compromiso de miembros superiores.

El examen histopatológico muestra infiltrados difusos de células B grandes con proporciones variables de centroblastos típicos, centrocitos, e inmunoblastos, que comprometen la dermis, se extienden hasta el tejido celular

subcutáneo, y respetan la epidermis. Las células neoplásicas expresan marcadores de linaje B como CD19, CD20, CD22, y CD79a, fuerte expresión de Bcl- 2, positividad para MUM-1 y FOXP1, variable para Bcl-6, y negatividad para CD10 y CD138.¹

La expresión de Bcl-2 en linfomas cutáneos de células grandes es un marcador de mal pronóstico.^{2,6}

El interés de la presentación de este caso de PCLBCL-LT se destaca por el antecedente de LLC, lo cual conduce a plantearse diferentes diagnósticos, entre los cuales se considera una infiltración cutánea a partir de su enfermedad de base, o una transformación de LLC a un linfoma de células B más agresivo como en el caso del síndrome de Richter; así como también leucemia cutis y linfomas cutáneos CD 30 +.

La mayoría de las lesiones cutáneas en pacientes con LLC son inespecíficas.⁷ La infiltración cutánea por células B secundaria a LLC conocida como leucemia cutis es muy rara, la prevalencia es del 1% y se presenta casi siempre en estadios avanzados y en formas de estirpe T.^{7,8}

El síndrome de Richter se trata de una transformación de LLC clasificada como un trastorno de células B de bajo grado de malignidad, hacia un linfoma de células B más agresivo, frecuentemente un linfoma de células B grandes difuso; entre los factores de riesgo se destaca la asociación con el virus Epstein Barr y el antecedente de tratamiento

previo con análogos de purinas en combinación con agentes alquilantes.⁹ Se caracteriza por ser quimiorresistente y por la progresión rápida de la enfermedad con severo compromiso del estado general por la presencia de síntomas B, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías generalizadas; entre los hallazgos de laboratorio se encuentra aumento del recuento de leucocitos y LDH.⁹

En el caso de esta paciente se descartó el síndrome de Richter y el compromiso cutáneo a partir de la LLC, ya que ésta se encontraba resuelta en el momento del diagnóstico, como se constató en la biopsia de médula ósea previa a la aparición de lesiones cutáneas. Además la paciente no requirió esquema de quimioterapia previo teniendo en cuenta el factor de riesgo para la transformación, y no presentaba compromiso extracutáneo en el momento del diagnóstico, por lo que se considera un linfoma cutáneo primario.

Ante la presencia de lesiones tumorales en miembros, la histopatología e inmunohistoquímica compatible, se confirmó el diagnóstico de PCLBCL-LT, y se descartaron otras entidades como linfomas cutáneos CD30+ y leucemia cutis. Durante la evolución la paciente presenta progresión de la enfermedad, con infiltración de médula ósea confirmada en la biopsia realizada 3 meses posteriores al diagnóstico.

La falta de disponibilidad de estudios clínicos por la escasa frecuencia de la enfermedad, dificulta la posibilidad de establecer guías de tratamiento, por lo cual se recomienda tratar estos pacientes de forma similar a los linfomas de células B grandes difusos sistémicos por presentar el mismo comportamiento clínico agresivo, con poli quimioterapia.¹

El tratamiento para lesiones solitarias o poco numerosas consiste en radioterapia,^{2,3} y en casos de compromiso multifocal R-CHOP (rituximab - ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).²

El pronóstico es malo comparado con el linfoma centrofoliolar y el linfoma de la zona marginal, se disemina a órganos extracutáneos en el 43% de los casos en un promedio de 20 meses, principalmente a ganglios linfáticos y sistema nervioso central; además hueso, riñón, hígado y bazo en orden de frecuencia, entre otros.⁶ Se han asociado factores con mayor mortalidad como la localización en piernas, la distribución diseminada y la presencia de múltiples lesiones cutáneas. La supervivencia es de 41% a 5

años y se presentan recidivas luego del tratamiento aproximadamente en la mitad de los pacientes.⁶ En el caso de esta paciente se destaca la extensión a médula ósea como lo hallado en la literatura entre las formas de localización más frecuente.

Actualmente se encuentran en marcha estudios de terapia experimentales con trasplante autólogo combinado con Rituximab, terapia génica, inmunoterapia con IL2 y radioinmunoterapia, para pacientes con recaídas y enfermedad refractaria.¹

Comunicamos un caso de una entidad poco frecuente, con presentación clínica inusual por el compromiso de miembros superiores, de comportamiento agresivo por su extensión a médula ósea, y con adecuada respuesta terapéutica.

Bibliografía

1. Thomas V., Dobson R., Mennel R. Primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2011;24: 350-353.
2. Vilchez M.E., Villarreal M.A., Valente E., Ruiz A. *et ál.* Linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes, tipo pierna, localizado en tronco. *Arch Argent Dermatol*. 2011; 61:100-103.
3. Rueda X., Cortés C. Linfomas cutáneos. *Rev Asoc Col Dermatol*. 2008; 16: 143-158.
4. Azcune R., Barbarulo A., Gavazza S., Fontana M.I. *et ál.* Linfomas B primitivos cutáneos: nuestra experiencia a propósito de 22 casos. *Dermatol Argent*. 2008;14: 35-45.
5. Brogan BL., Zic JA., Kinney MC., Hu JY., *et ál.* Large B-cell lymphoma of the leg: clinical and pathologic characteristics in a North American series. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49: 223-228.
6. Grange F., Beylot-Barry M., Courville P., Maubec E. *et ál.* Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol*. 2007;143: 1144-1150.
7. Tapia G., Mate J., Fuente M., Navarro J. *et ál.* Cutaneous presentation of chronic lymphocytic leukemia as unique extramedullar involvement in a patient with normal peripheral blood lymphocyte count (monoclonal B-cell lymphocytosis). *J Cutan Pathol*. 2013; 40: 740-744.
8. De Luca D., Vaglio A. C., Torre P., Enz M. F. *et ál.* Leucemia cutis. *Dermatol Argent*. 2011; 17:123-127.
9. Sameer A., Kari G., Timothy G., Clive S. *et ál.* Diffuse large B-cell lymphoma (Richter syndrome) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a cohort study of newly diagnosed patients. *Br J Haematol*. 2013; 162: 774-782.