

# Linfoma B primario cutáneo difuso de células grandes

## Primary diffuse large B-cell lymphoma of the skin

María Laura Marchese,<sup>1</sup> María Clara de Diego,<sup>2</sup> Javier Anaya,<sup>3</sup> Marina Narbaitz<sup>4</sup> y Raúl Valdez<sup>5</sup>

### RESUMEN

Los linfomas B primarios cutáneos difusos de células grandes corresponden al 6% de los linfomas cutáneos, presentan un comportamiento agresivo y un pronóstico intermedio. La variante de las piernas es la más frecuente. Se presenta generalmente en los miembros inferiores, aunque puede presentarse en otros sitios. Existe un subgrupo de linfomas B difusos de células grandes que por sus características morfológicas no pueden ser incluido en el tipo de las piernas y se los llama la variante otros. Presentamos dos casos clínicos de pacientes con diagnóstico de linfoma B cutáneo difuso de células grandes, uno variante de las piernas con localización en la cara y otro variante no especificada localizada en el antebrazo. La clínica, la histopatología y la inmunohistoquímica son fundamentales para arribar al diagnóstico correcto e iniciar de manera temprana el tratamiento correspondiente (*Dermatol. Argent.*, 2015, 21 (2): 110-114).

### Palabras clave:

*linfoma cutáneo, linfoma B cutáneo primario, linfoma B cutáneo primario difuso de células grandes.*

### ABSTRACT

Primary cutaneous diffuse large B-Cell lymphomas constitute approximately 6% of cutaneous lymphomas; they exhibit aggressive behavior and an intermediate prognosis. The leg type is the most common, it usually occurs on the legs, but can develop elsewhere. The "other" type corresponds to primary cutaneous diffuse large B-Cell lymphomas that cannot be included within the leg type. We describe two patients diagnosed with primary cutaneous diffuse large B-Cell lymphoma, one corresponded to a leg type in the face and the other was a not specified type in the forearm. The clinical, the histopathology and the immunohistochemistry are essential for the correct diagnosis and the appropriate therapy (*Dermatol. Argent.*, 2015, 21 (2): 110-114).

### Keywords:

*primary lymphoma, primary cutaneous B cell lymphomas, primary cutaneous diffuse large B cell lymphomas.*

**Fecha de recepción:** 12/05/2015 | **Fecha de aprobación:** 12/05/2015

<sup>1</sup> Médica dermatóloga. Jefa de residentes de Dermatología del Hospital Universitario Austral

<sup>2</sup> Médica dermatóloga. Médica de planta de Dermatología del Hospital Universitario Austral

<sup>3</sup> Médico patólogo. Médico de planta del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Austral

<sup>4</sup> Médica patóloga. Médica de planta del Servicio de Anatomía Patológica de la Academia Nacional de Medicina

<sup>5</sup> Doctor en Medicina. Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Austral

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Austral/Universidad Austral.

Correspondencia: María Laura Marchese. mmarches@cas.austral.edu.ar

## Introducción

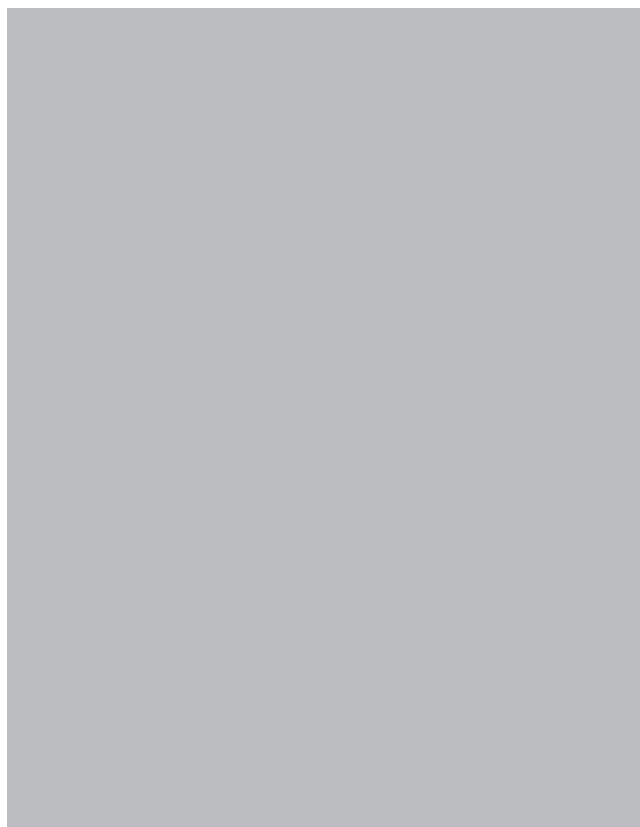
Los términos “linfoma cutáneo primario” se refieren a la presencia de un linfoma de estirpe T o B que se presenta a nivel de la piel, sin evidencia de enfermedad extracutánea al momento del diagnóstico luego de una adecuada estadificación. La piel es el segundo sitio más común en donde se presentan los linfomas no Hodgkin (LNH) extranodales, luego del tracto gastrointestinal, con una incidencia anual de 1:100.000.<sup>1</sup>

Los linfomas cutáneos B representan el 20-25% de los linfomas cutáneos primarios.<sup>2</sup> Según la última clasificación de linfomas B cutáneos propuesta por The World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer (WHO-EORTC),<sup>1,2</sup> se distinguen 4 tipos de linfomas B: linfoma B primario cutáneo de la zona marginal, linfoma B primario cutáneo centrofolicular, linfoma B primario cutáneo difuso de células grandes, de la pierna, y linfoma B primario cutáneo difuso de células grandes, variante otros. Clínicamente son tumores nodulares, de superficie lisa, sin tendencia a la ulceración. El linfoma B centrofolicular y el de la zona marginal se clasifican dentro de los linfomas B con comportamiento clínico indolente por presentar buen pronóstico; en cambio el linfoma B primario cutáneo difuso de células grandes (LBPCDCG) presenta un comportamiento más agresivo, con un pronóstico intermedio. Para estos últimos se calcula una supervivencia a los 5 años del 55% aproximadamente.<sup>1,3</sup>

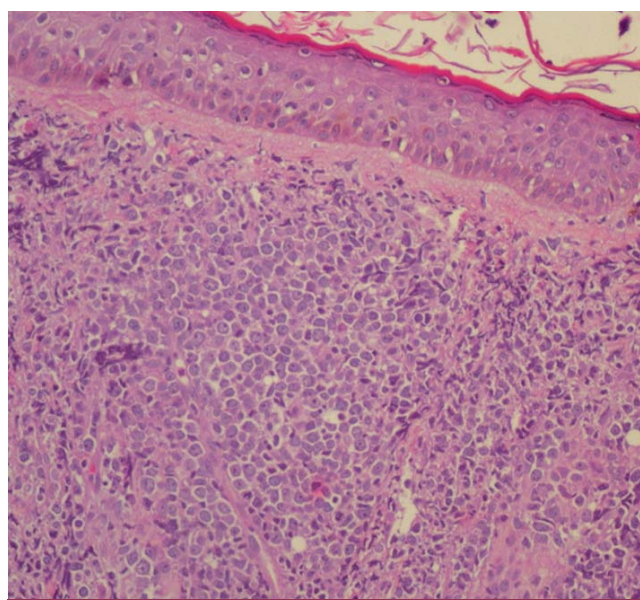
Presentamos dos casos clínicos de pacientes con diagnóstico de linfoma B primario cutáneo difuso de células grandes.

### Caso 1

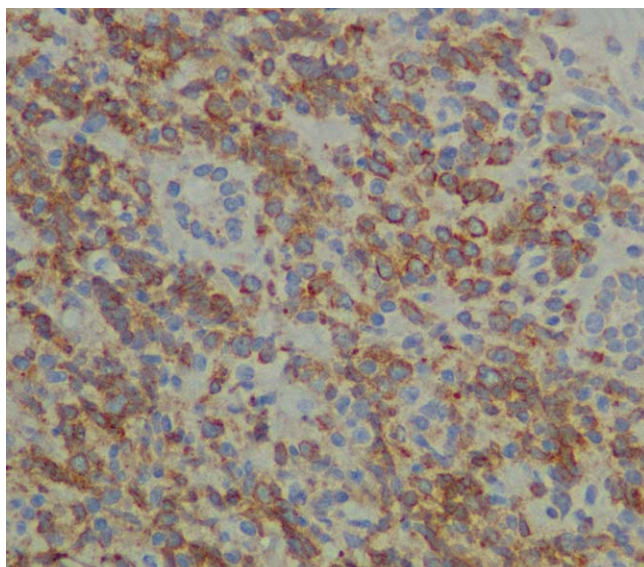
Paciente masculino de 85 años, con antecedentes de hipertensión arterial, que consultó por una tumoración en hemicara derecha, de crecimiento progresivo, de 3 meses de evolución. Se asociaba a pérdida de peso y a sudoración nocturna. Al examen físico presentó una tumoración dura, eritematoviolácea, de 4 x 4,5 cm, que ocupaba el párpado superior e inferior y la región malar derecha. Se constataron adenopatías duras, no móviles, adheridas a planos profundos en las regiones maxilar y submaxilar derecha (foto 1). La biopsia de piel con un sacabocado de 6 mm para histopatología e inmunohistoquímica (IHQ) informó: en dermis e hipodermis una proliferación difusa constituida por células de gran diámetro, con amplio citoplasma anfófilo y núcleos de contorno irregular con uno o



**FOTO 1.** Tumoración dura, eritematoviolácea, de 4 x 4,5 cm, en párpado superior e inferior y la región malar derecha. Adenopatías duras en la región maxilar y submaxilar derecha.



**FOTO 2.** En dermis, una proliferación difusa constituida por células de gran diámetro, con amplio citoplasma anfófilo y núcleos de contorno irregular.



**FOTO 3.** Inmunohistoquímica: Bcl-2 positivo.



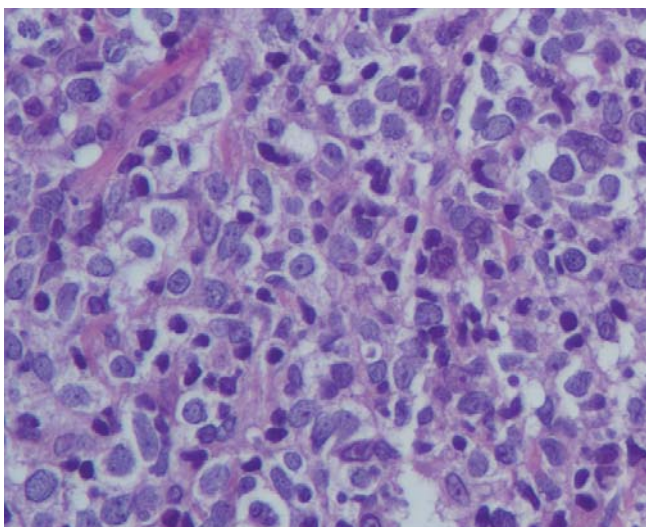
**FOTO 4.** Tumoración nodular, eritematoviolácea, de superficie lisa, de 2 x 2,3 cm, en el antebrazo izquierdo.

más nucléolos evidentes (foto 2). Mediante las técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) dichas células coexpresaban: CD45, CD20, MUM1, Bcl-2 y aislada expresión de BCL6. No se observaba expresión de CD10 (foto 3). Se interpretó como un linfoma difuso de células grandes B, fenotipo de tipo de la pierna. El laboratorio completo con hemograma, química, lactato deshidrogenasa (LDH) y beta2 microglobulina fue normal. Se estadificó al paciente con una tomografía axial computada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis, con contraste endovenoso, que fue normal. Se realizó una punción aspirativa de médula ósea (PAMO) que fue negativa para células neoplásicas. En interconsulta con el Servicio de Hematología se decidió iniciar meprednisona 120 mg/día por 5 días y un esquema de quimioterapia con rituximab-ciclofosfamida-meprednisona-vincristina (R-CHOP), 6 ciclos. No se realizó punción aspirativa de la adenopatía submaxilar derecha, ya que de existir compromiso ganglionar no se modificaba la conducta terapéutica. El paciente presentó una evolución favorable. Actualmente se encuentra en seguimiento por el Servicio de Hematología y de Dermatología sin evidencia de recaída.

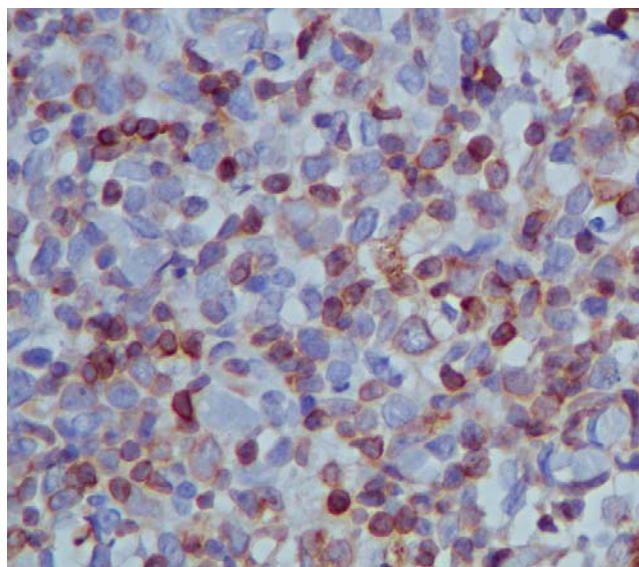
## Caso 2

Paciente de sexo masculino, de 46 años, sin antecedentes médicos de importancia, consultó por una lesión en el antebrazo izquierdo de aproximadamente 6 meses de evo-

lución, asintomática. Al examen físico presentaba una tumoración nodular, eritematoviolácea, de superficie lisa, de 2 x 2,3 cm, en el antebrazo izquierdo (foto 4). Negaba fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. No se palpaban adenopatías. Se realizó una biopsia de la lesión con un sacabocado de 6 mm para histopatología e IHQ que informó a nivel de la dermis superficial y profunda una proliferación de células de gran diámetro, con nucléolo evidente y moderada cantidad de citoplasma eosinófilo pálido. Las mismas se disponían o se distribuían de manera difusa (foto 5). Mediante técnicas de inmunomarcación dicha proliferación expresó CD20, Bcl-6, Bcl-2 débil y focal (foto 6). Aisladas células positivas con MUM-1 (menos del 10%). No se observó expresión de CD10. Con CD3 se observaron numerosos linfocitos T acompañantes. El índice de proliferación determinado con Ki-67 fue elevado, el 60%. Se interpretó como un linfoma cutáneo B difuso de células grandes, variante no especificada (NOS). El laboratorio completo con hemograma, química, LDH y beta2 microglobulina fue normal. Se estadificó al paciente con una TAC de tórax, abdomen y pelvis con contraste endovenoso que fue normal. Se realizó una PAMO que fue negativa para células neoplásicas. En interconsulta con el Servicio de Hematología se decidió realizar radioterapia. Realizó 25 sesiones de radioterapia local con muy buena respuesta. El paciente continúa en seguimiento con evolución favorable.



**FOTO 5.** En dermis, una proliferación difusa de células de gran diámetro, con nucléolo evidente y moderada cantidad de citoplasma eosinófilo pálido.



**FOTO 6.** Inmunomarcación: Bcl-2 débilmente positivo.

## Comentario

Dentro de los LBPCDCG, la variante de las piernas es la más frecuente. Se presenta generalmente en los miembros inferiores, aunque como en el primer caso descrito, del 10 al 15% de los casos puede presentarse fuera de las piernas. Generalmente afecta a mujeres adultas, mayores de 60 años. Clínicamente se presenta en forma de un tumor nodular, rojizo o violáceo, de crecimiento rápido, con posible afección extracutánea. En un reciente estudio europeo multicéntrico, 7 de los 17 pacientes con linfoma B cutáneo difuso de células grandes, variante de las piernas, presentaron enfermedad extracutánea.<sup>1,4-6</sup> Según un estudio austríaco y holandés, la supervivencia a los 5 años de 78 casos con LBPCDCG, de las piernas, fue del 55%.<sup>5</sup> La localización de las piernas y la presencia de múltiples lesiones son factores de mal pronóstico.<sup>3,5</sup>

Por otro lado existe un grupo de linfomas cutáneos difusos de células grandes, variante otros. Este grupo comprende casos de linfoma B difuso de células grandes que por sus características morfológicas no pueden ser incluidos en el tipo de la pierna. Las variantes son: el anaplásico, el plasmoblástico, el LBPCDCG rico en células T y el intravascular. Al mismo tiempo existe un grupo de casos más raros que según sus características clínicas e inmunohistoquímicas no pueden ser incluidos en ninguno de estos grupos y se los llama variante no especificada (NOS),<sup>7</sup> como en el segundo caso descrito, en donde el

paciente presentó un MUM 1 positivo pero en un porcentaje muy bajo, y un Bcl-2 positivo pero débil.<sup>3,8</sup>

La valoración de un paciente con un LBPCDCG, una vez establecido el diagnóstico, debe incluir una historia clínica completa y una exploración física detallada (presencia de síntomas B, palpación de ganglios linfáticos, visceromegalias). El análisis de laboratorio debe incluir recuento y fórmula de sangre periférica, perfil bioquímico convencional que incluye LDH y beta2 microglobulina, y para descartar compromiso sistémico se debe solicitar una PAMO y una TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis con contraste.<sup>7,9</sup>

En cuanto a la histología de los LBPCDCG, se evidencian infiltrados difusos, no epidermotropos; existe una zona del colágeno no afectada, denominada zona de Grenz. El infiltrado es monomorfo, confluyente, compuesto por centroblastos e inmunoblastos, y puede extenderse hasta el tejido celular subcutáneo. Hay mitosis frecuentes y escasa reacción estromal.<sup>10</sup>

El estudio inmunohistoquímico es fundamental para diferenciar las distintas entidades de los linfomas cutáneos. Este estudio pone de manifiesto células neoplásicas que expresan antígenos linfoides de células B: CD19, CD20, CD22, CD79a, y en el caso de los LBPCDCG, tipo de las piernas, se constata fuerte expresión de Bcl-2 y de MUM-1, mientras que el CD10 es negativo en la mayoría de los casos.<sup>7</sup> En la variante de los otros, tanto Bcl-2 como el

MUM-1 están ausentes o débilmente positivos. Según estudios publicados, el Bcl-2 se asocia a una mayor mortalidad, por lo que se interpreta como un factor de mal pronóstico.<sup>3,11</sup>

El tratamiento depende del tipo del tumor y de si el paciente tiene una o múltiples lesiones. En cuanto al LBPCDCG, variante de las piernas, por presentar pronóstico intermedio, con un alto índice de recaídas y posible diseminación extracutánea, el tratamiento de primera línea incluye quimioterapia con antraciclinos asociados a rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20) con o sin radioterapia local.<sup>12,13</sup> Según los estudios realizados, el índice de remisión completa (RC) con el esquema R-CHOP es del 92% (11 de 12 pacientes), con un índice de recaída del 9% (1 de 11); sin embargo, el tiempo de seguimiento de estos pacientes fue corto (menos de 2 años), por lo que no se han podido determinar diferencias estadísticamente significativas.<sup>2,14</sup> En un estudio multicéntrico retrospectivo francés<sup>15</sup> se definió que la localización de las piernas es el factor de peor pronóstico, seguido de la presencia de múltiples lesiones. La radioterapia, como único tratamiento, para estos linfomas es menos efectiva. El índice de RC registrado es del 88% (89 de 101 pacientes), con un índice de recaída del 58% (52 de 89 pacientes). En cambio para la variante otros, que presenta un mejor pronóstico, en el caso en que fueran lesiones únicas puede considerarse el tratamiento con radioterapia,<sup>2</sup> como lo que se realizó con el segundo paciente.

Consideramos que ante la presencia de lesiones nodulares, lisas, de crecimiento progresivo, es fundamental tener en cuenta como diagnóstico diferencial un linfoma primario cutáneo de células B. Para la confirmación es necesaria la biopsia para histopatología e IHQ. Ante el diagnóstico de un LBPCDCG, por presentar pronóstico desfavorable, es de suma importancia iniciar el tratamiento de manera temprana para así mejorar la sobrevida de los pacientes.

Agradecemos al Dr. Mariano Berro, médico hematólogo, miembro del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Austral.

## Bibliografía

1. Willemze R., Jaffe E., Burg G., Cerroni L. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas, *Blood*, 2005, 105: 3768-3785.
2. Senff N., Noordijk E., Kim Y., Bagot M. 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*, 2008, 112: 1600-1609.
3. Grange F., Beylot-Barry M., Courville P., Maubec E. et al. Primary cutaneous diffuse large B-Cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch. Dermatol.*, 2007, 143: 1144-1150.
4. Vermeer M.H., Geelen F.A., Van Haselen C.W., Van Voorst Vader P.C. et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs: a distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis, *Arch. Dermatol.* 1996, 132: 1304-1308.
5. Grange F., Bekkenk M.W., Wechsler J., Meijer C.J. et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study, *J. Clin. Oncol.*, 2001, 19: 3602-3610.
6. Goodlad J.R., Krajewski A.S., Batstone P.J., McKay P. et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma: prognostic significance and clinicopathologic subtypes, *Am. J. Surg. Pathol.*, 2003, 27: 1538-1545.
7. Abeldaño A., Azcune R. editores. Consenso linfomas cutáneos primarios, 2007, Sociedad Argentina de Dermatología.
8. Kodama K., Massone C., Chott A., Smolle J. et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients, *Blood*, 2005, 106: 2491-2497.
9. Gallardo F., Pujol R. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células B, *Actas Dermosifilogr.*, 2004, 95: 537-547.
10. Lorenzo Cerroni. B-Cell Lymphomas of the skin. Bologna Jean L., Jorizzo J., Schaffer J., Callen J.P. et al., editors, *Dermatology*, 3ª edición, Elsevier, China, 2012, 2003-2015.
11. Zinzani P., Quaglino P., Pimpinelli N., Berti E. et al. Prognostic factors in primary cutaneous B-Cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous lymphomas, *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24: 1376-1382.
12. Heinzerling L.M., Urbanek M., Funk J.O., Pekar S., et al. Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma, *Cancer*, 2000, 89: 1835-1844.
13. Brogan B.L., Zic J.A., Kinney M.C., Hu J.Y. et al. Large B-cell lymphoma of the leg: clinical and pathologic characteristics in a North American series, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2003, 49: 223-228.
14. Fierro M.T., Savoia P., Quaglino P., Novelli M. et al. Systemic therapy with cyclophosphamide and anti-CD20 antibody (rituximab) in relapsed primary cutaneous B-cell lymphoma: a report of 7 cases, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2003, 49: 281-287.
15. Suárez A.L., Pulitzer M., Horwitz S., Moskowitz A. et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2013, 69: 329.e1-13.