Caso clínico

Linfoma cutáneo primario de células grandes inmunofenotipo B (CD20+)

Zamira Faride Barragán Estudillo,* Nancy Pulido Díaz,** María Magdalena López Ibarra,*** Marissa de Jesús Quintal Ramírez****

RESUMEN

El linfoma cutáneo primario de células B es una proliferación neoplásica de linfocitos con inmunofenotipo B con presentación clínica que corresponde a neoformaciones con localización exclusivamente cutánea. Aún permanece incierto el mecanismo de génesis de este tipo de neoplasias. Se comunica el caso de un hombre de 68 años de edad, previamente sano y con lesión en el tórax, de 18 meses de evolución y de crecimiento progresivo.
Palabras clave: linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo primario de células B, CD20+, rituximab.

ABSTRACT

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphomas are a neoplastic proliferation of B lymphocytes that presents as a neoformation with cutaneous exclusive localization. The genesis of this neoplasim is still unknown. We report the case of a 68-year-old male, previously healthy, who presents an 18-months evolution slow growth neoformation in thorax.
Key words: non-Hodgkin lymphoma, primary cutaneous lymphoma B cells, CD20+, rituximab.

El linfoma no Hodgkin fue descrito por primera vez en 1832 y fue identificado inicialmente en los ganglios linfáticos; desde entonces, sus manifestaciones clínicas, histopatológicas, inmunopatológicas y de genética molecular se han investigado ampliamente y se han clasificado en varias ocasiones. Por definición, constituye una entidad que afecta los ganglios linfáticos de manera primaria; daña, por orden de frecuencia, el sistema nervioso central, el aparato gastrointestinal, el aparato genitourinario y la piel.[1]

Los linfomas cutáneos primarios de células B se definen como una proliferación neoplásica de linfocitos con inmunofenotipo B y comúnmente aparecen como neoformaciones con localización exclusivamente cutánea, no dolorosas y generalmente de buen pronóstico; sin embargo, su incidencia, su clasificación y su origen celular son controvertidos.

Se desconocen los mecanismos implicados en la presencia y persistencia de estas células B neoplásicas malignas de la dermis. Sólo en algunos casos se han relacionado con estimulación antigénica persistente debida a agentes infecciosos, como virus (herpes humano tipo 8 [VHH-8], de la inmunodeficiencia humana [VIH] y de la hepatitis C [VHC]), bacterias (*Borrelia burgdorferi*) y en el contexto de enfermedades autoinmunitarias (lupus eritematoso sistémico).[2,3]

El diagnóstico exige que en un periodo de seis meses, desde que inicia el primer síntoma en la piel, haya únicamente afectación cutánea, y a los linfomas de infiltración secundaria se les reserva el nombre de *linfoma cutáneo secundario*. Los linfomas cutáneos primarios de células B constituyen cerca de 20 a 25% de todos los linfomas

* Residente de segundo año de Dermatología.
** Médica adscrita al Servicio de Dermatología.
*** Jefa del Servicio de Dermatología.
**** Médica adscrita al servicio de Anatomía Patológica.
Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, DF.

Correspondencia: Dra. Zamira Faride Barragán Estudillo. Servicio de Dermatología, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza. Seris y Zaachila s/n, colonia La Raza, CP 02990, México, DF. Correo electrónico: zamira_barragan@hotmail.com
Recibido: mayo, 2012. Aceptado: julio, 2012.

Este artículo debe citarse como: Barragán-Estudillo ZF, Pulido-Díaz N, López-Ibarra MM, Quintal-Ramírez MJ. Linfoma cutáneo primario de células grandes inmunofenotipo B (CD20+). Dermatol Rev Mex 2012;56(5):327-331.

www.nietoeditores.com.mx

primarios de la piel y los más comunes son: los "B", los centrofoliculares y los de la zona marginal.[4]

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2008) clasificó a los linfomas de células B en tres tipos de linfoma no Hodgkin cutáneo primario de células B: linfoma folicular, linfoma difuso de células grandes y linfoma MALT (tejido linfoide asociado con mucosas).[1,5] En términos clínicos, se manifiestan como placas o tumores solitarios, y en algunos casos son múltiples, generalmente localizados y de color eritematovioláceo; sin embargo, por las características inespecíficas de la dermatosis, se recurre cotidianamente a la histología para determinar su origen. En cuanto al tratamiento, éste depende de si son lesiones aisladas o numerosas; cuando se trata de las primeras, se prefiere la intervención quirúrgica o la radioterapia, y cuando son múltiples o recidivantes, se prefiere la quimioterapia. El pronóstico a largo plazo es bueno, con supervivencia de cinco años en aproximadamente 50% de los pacientes.[6]

COMUNICACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 68 años de edad, previamente sano. Tenía una dermatosis en la línea axilar anterior derecha del tórax, de 18 meses de evolución, con crecimiento progresivo y lento, con prurito y dolor intermitente, y sin tratamiento médico previo. En la exploración dermatológica se observó una dermatosis, constituida por dos neoformaciones nodulares eritematovioláceas, de 8.5 × 7.9 cm y de 2.5 × 2 cm, de bordes mal definidos, con múltiples pápulas en su superficie (firmes y sobre base eritematosa) y con datos de infiltración a la palpación (Figura 1).

Se realizó biopsia en huso de la lesión y en los cortes histológicos con tinción de hematoxilina y eosina se observó epidermis normal; en las dermis superficial y profunda y en la hipodermis se observaron infiltración en forma difusa por células linfoides de citoplasma eosinófilo amplio y parcialmente definido, núcleos ovoides con nucléolo evidente y cromatina fina granular espaciada, con focos de hemorragia reciente y con linfocitos pequeños de aspecto reactivo asilado. Se realizaron marcadores de inmunohistoquímica, que resultaron positivos para CD20, CD10, BCL-2, BCL-6 y Ki-67 en 70%; por tanto, se determinó el diagnóstico de linfoma no Hodgkin difuso de células grandes inmunofenotipo B, positivo para CD20 (Figura 2).

Figura 1. **A**. Dermatosis localizada en la línea axilar anterior del tórax, constituida por dos neoformaciones nodulares eritematovioláceas. **B**. Se observan dos neoformaciones nodulares eritematovioláceas de 8.5 × 7.9 cm y de 2.5 × 2 cm, de superficie irregular, de bordes mal definidos, con múltiples pápulas en su superficie, firmes, sobre base eritematosa y con datos de infiltración a la palpación.

Una vez establecido el diagnóstico, se decidió enviar al paciente al servicio de Hematología para valoración,

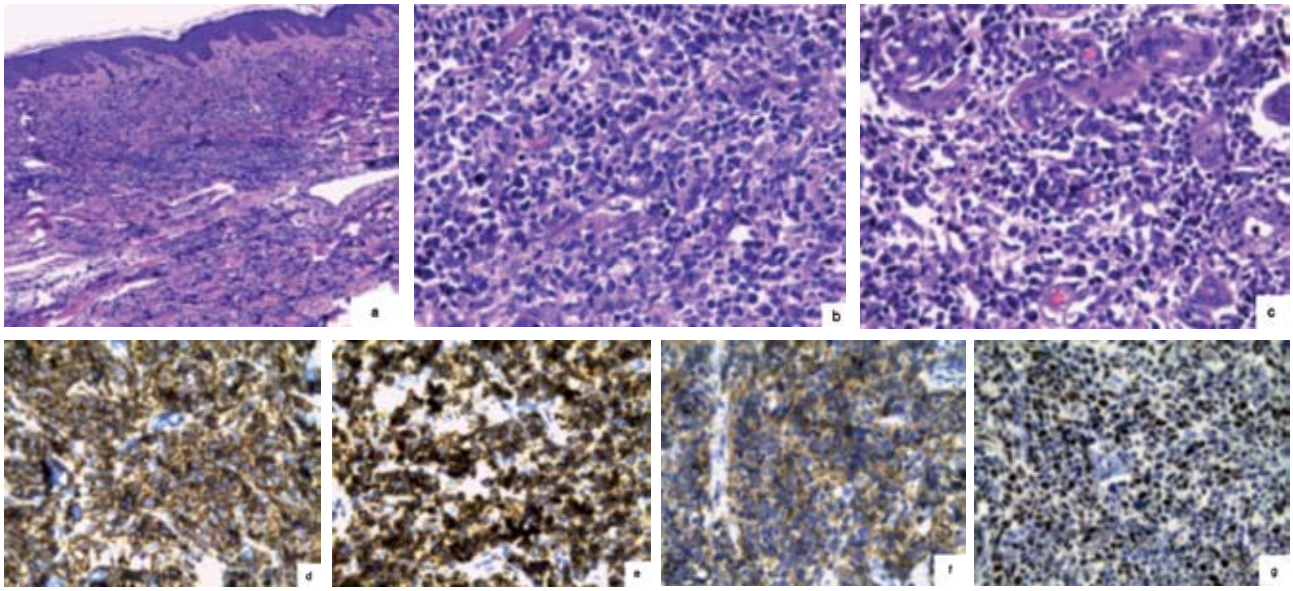

Figura 2. **A**. Vista panorámica con epidermis normal y lesión infiltrante en la dermis (H y E, 10X). **B** y **C**. Acercamiento en el que se observa infiltrado de linfocitos de citoplasma amplio eosinófilo, mal definido, de núcleos ovoides, de cromatina regular y con nucléolo prominente, que disecan en forma difusa fibras de colágeno y anexos; se observan, además, focos de hemorragia reciente, acompañados de linfocitos pequeños de aspecto reactivo asilado (H y E, 40X). **D**. CD20. **E**. BCL-2. **F**. CD10. **G**. Ki-67 (marcadores de inmunohistoquímica, 40X).

donde le realizaron una biopsia y aspirado de médula ósea (sin datos de afección), además de una TAC, que no evidenció lesión en los ganglios linfáticos y los órganos hematopoyéticos. Se inició tratamiento con ciclofosfamida (1,400 mg), epirubicina (113 mg), vincristina (2 mg) y prednisona (100 mg) en seis ciclos, con buena respuesta. Actualmente el paciente cursa con remisión de la lesión y con evolución satisfactoria (Figura 3).

Figura 3. Dermatosis residual, conformada por mancha hiperpigmentada y zonas de atrofia aisladas posteriores al tratamiento con quimioterapia.

COMENTARIO

El linfoma difuso de células grandes B constituye 30 a 40% de los linfomas no Hodgkin en adultos; en países no industrializados la proporción es más grande, porque llegan a encontrarse hasta en 45% de los casos. Constituye 1 a 3% de los linfomas en general, aunque se sabe que no constituye más de 20 a 30% de los casos de linfomas de piel de todos los tipos.

El linfoma primario cutáneo se ha reportado en la bibliografía médica por décadas, pero hace pocos años el linfoma cutáneo primario de células B se reconoció como una categoría independiente entre los linfomas no Hodgkin encontrados en esta localización.[1,5] Su diagnóstico exige que no haya evidencia de diseminación extracutánea en un periodo de seis meses, desde que inicia el primer síntoma en la piel, y al linfoma de infiltración cutánea de un órgano hematopoyético se le reserva el nombre de *linfoma cutáneo secundario*.[7]

Esta enfermedad se manifiesta en adultos de mediana edad, sin predominio de género.[2] En términos clínicos, aparece como placas o tumores solitarios o múltiples, localizados y de color eritematovioláceo, y en una proporción importante de casos no es posible establecer un diagnóstico

claro únicamente con los datos clínicos; el diagnóstico diferencial representa un reto diagnóstico para el clínico debido a que es muy amplio y variado. Los principales diagnósticos clínicos diferenciales son: hiperplasia folicular linfoide, linfocitoma cutis, pseudolinfomas, picadura por artrópodos e –incluso– eritema elevatum diutinum,[7] por lo que es indispensable tomar una biopsia de piel, además de usar técnicas de inmunohistoquímica para determinar la estirpe de estas neoformaciones.

Existen varios sistemas de clasificación de tumores linfoides cutáneos, como la Clasificación Europea Americana Revisada de Neoplasias Linfoides (REAL, que combina hallazgos clínicos, histológicos, biológicos, inmunohistoquímicos y citogenéticos), la clasificación de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC, que incluye sólo linfomas cutáneos primarios y que hace hincapié en las características clínicas) y la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS, que se utiliza de manera cotidiana y que simplifica la clasificación de este tipo de neoplasias) [Cuadro 1].[8]

Cuadro 1. Clasificación de la OMS-EORTC de linfomas cutáneos primarios de células B[8]

1. Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal
2. Linfoma cutáneo primario del centro folicular
3. Linfoma cutáneo primario difuso de células grandes B de la pierna
4. Otros tipos de linfoma difuso de células grandes B

Los cortes histológicos de este tipo de neoplasia se encuentran conformados por grandes células linfoides transformadas, cuyas variantes morfológicas se clasifican como centroblástica, inmunoblástica, rica en células T e histiocitos y anaplásica. La célula predominante representa una célula grande no hendida, un inmunoblasto o una mezcla de ambos tipos celulares; otros tipos de células que pueden observarse son las multilobuladas grandes hendidas. En algunos casos puede haber predominio de linfocitos T pequeños o histiocitos, que semejan un linfoma T o una enfermedad de Hodgkin de predominio linfocítico.[4]

Todos los casos expresan antígenos de línea B, como CD19, CD20 y CD22, con o sin inmunoglobulinas de superficie; normalmente no suelen expresar CD5 o CD10; el BCL-2 se encuentra reordenado en aproximadamente 30% de los casos.[4,7]

En lesiones aisladas el tratamiento de elección es la operación o la radioterapia; en lesiones múltiples y recidivantes se aplica quimioterapia, principalmente con ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (CHOP).[1,5] Un linfoma difuso de células grandes B en estadios iniciales puede tratarse con pulsos breves de quimioterapia con CHOP, o un equivalente, durante tres ciclos, seguidos de radiación local.[9] Sin embargo, recientemente se describió que el rituximab es útil en forma de monoterapia.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino, que es específico del antígeno de superficie de las células B y CD20 y que produce disminución de los linfocitos B tras su administración.[9,10] En pacientes con linfoma este fármaco reduce eficazmente el recuento de células B circundantes mediante, al menos, tres mecanismos: citotoxicidad, mediación por células e inducción de la apoptosis. Se une directamente al componente del complemento C1q e inicia, con ello, la vía clásica de activación del complemento, y por consiguiente, logra funcionar como intermediario en la lisis directa de las células B mediante toxicidad dependiente del complemento.[10]

Estos tumores tienen alta tasa de recurrencia, que puede ser cercana a 58% cuando se aplica radioterapia y a 54% cuando se administra poliquimioterapia. Sin embargo, el pronóstico a largo plazo es bueno, con supervivencia a cinco años de aproximadamente 50% de los pacientes.[6]

CONCLUSIÓN

El objetivo de esta comunicación fue destacar, por la poca frecuencia de presentación de los linfomas cutáneos primarios, la manifestación clínica de esta neoplasia atípica en un paciente inmunocompetente en la séptima década de la vida, así como subrayar la importancia de un diagnóstico clínico e histopatólgico temprano en el curso favorable de la evolución.

REFERENCIAS

1. Introcaso CE, Kantor J, Porter DL, Junkins HJM. Cutaneous Hodgkin's disease. J Am Acad Dermatol 2008;58(2):295-298.
2. Pedraz J, Delgado Y, Ballestero M, Fraga J y col. Linfoma cutáneo de células grandes B de las piernas. Actas Dermosifiliogr 2005;96(4):237-240.

3. Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. J Am Acad Dermatol 2002;46(3):325-327.
4. Fereira F, Oristel I, Leonardo E, Hernández VJ. Linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes, tipo pierna (LPCDCBG-TP), localizado en cuero cabelludo. Rev Med Electrón 2010;32(3):66-72.
5. Serra-Guillén C, Herrero J, Requena C, Alfaro A y col. Afectación cutánea específica por enfermedad de Hodgkin. Actas Dermosifiliogr 2004;95(9):571-573.
6. Vences CM, Navarrete FG, González GM, Ramos GA y col. Linfoma B cutáneo de células grandes de la pierna. Dermatol Rev Mex 2012;56(1):66-70.
7. Barthe AA, Soler Sánchez T. Linfomas cutáneos primarios de células B. Disponible en: http://www.elmedicointeractivo.com/ap1/emiold/publicaciones/dermocosmeticaoct/472-476.pdf
8. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Blood 1997;90(1):354-371.
9. Gallardo F, Pujol RM. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células B. Actas Dermosifiliogr 2004;95(9):537-547.
10. Morales AV, Advani R, Horwitz SM, Riaz N, et al. Indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: experience using systemic rituximab. J Am Acad Dermatol 2008;59(6):953-957.

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOPATOLOGÍA

SERVICIO DE DERMATOPATOLOGÍA,
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO OD

Requisitos para presentar la solicitud como candidato al curso de especialización y residencia en Dermatopatología:

1. Ser dermatólogo con reconocimiento universitario o estar cursando el último año de la especialidad de Dermatología.
2. Presentar solicitud por escrito dirigida a la Dra. Patricia Mercadillo Pérez, profesora titular del Curso Universitario de Especialidad en Dermatopatología, Jefa del Servicio de Dermatopatología, Hospital General de México OD. Tel-fax: 5004-3845 y 5543-3794.
3. Anexar a la solicitud curriculum vitae.
4. Entrevista con el profesor titular del curso. La documentación debe entregarse en el periodo del 1 de septiembre al 30 de octubre de 2012.
5. Se seleccionan dos candidatos.
6. El curso tendrá una duración de dos años, iniciando el 1 de marzo y concluyendo el último día de febrero. El curso es de tiempo completo con una duración diaria de ocho horas.
7. Se extenderá diploma Universitario de la Especialización en Dermatopatología por la Universidad Nacional Autónoma de México.