

INFORME DE CASO

Linfoma difuso de células B grandes cutáneo primario. Informe de caso

Mabel González Escudero^{1*} , Sergio Morales Piñeiro¹ , Hanuarys Lázaro Sosa Estebanez¹ 

¹Hospital Provincial General Universitario “Mártires del 9 de Abril”, Sagua la Grande, Villa Clara, Cuba

*Mabel González Escudero. noelpa@infomed.sld.cu

Recibido: 30/09/2021 - Aprobado: 01/12/2021

RESUMEN

Introducción: el linfoma cutáneo primario de células B es una proliferación neoplásica poco frecuente de linfocitos de inmunofenotipo B; sus mecanismos patogénicos se desconocen.

Información del paciente: se presenta un paciente masculino de 77 años de edad, que hace aproximadamente tres meses comenzó con placas eritemato-violáceas, infiltradas, multifocales, localizadas en el tronco posterior, además de una tumoración violácea, con vasos de neoformación en su superficie, lo que se acompañó de pérdida de peso. Fue valorado multidisciplinariamente y tras biopsia de la lesión y estudios de estadaje se concluyó como linfoma difuso de células B grandes cutáneo primario. Se indicó como tratamiento poliquimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona y anticuerpo monoclonal: rituximab, con evolución favorable.

Conclusiones: esta enfermedad, aun siendo poco frecuente, de buen pronóstico y de relativamente fácil manejo terapéutico, debe ser sospechada y diagnosticada a tiempo; no se deben olvidar las connotaciones que su diagnóstico y su tratamiento implican para el paciente.

Palabras clave: linfoma de células B; linfoma difuso de células B grandes; rituximab

ABSTRACT

Introduction: primary cutaneous B-cell lymphoma is a rare neoplastic proliferation of immunophenotype B lymphocytes; its pathogenic mechanisms are unknown.

Patient information: a 77-year-old male patient is presented, who approximately three months ago started with erythematous-violaceous, infiltrated, multifocal plaques, located on the posterior trunk, in addition to a violaceous tumor, with neoformation vessels on its surface, which was accompanied by weight loss. He was evaluated multidisciplinary and after biopsy of the lesion and staging studies it was concluded as Diffuse lymphoma of primary cutaneous large B-cell. Polychemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone and monoclonal antibody: rituximab was indicated as treatment, with favorable evolution.

Conclusions: this disease, even being unfrequent, with a good prognosis and relatively easy therapeutic management, should be suspected and diagnosed in time; the connotations that its diagnosis and treatment imply for the patient should not be forgotten.

Key words: B-cell lymphoma; diffuse large B-cell lymphoma; rituximab

INTRODUCCIÓN

Identificado inicialmente en los ganglios linfáticos, el linfoma no Hodgkin (LNH) fue descrito por primera vez en 1832 y, desde entonces, se han investigado ampliamente sus características clínicas, histopatológicas, inmunopatológicas y de genética molecular, las que han derivado en diversas clasificaciones.^(1,2)

Después del tracto gastrointestinal, la piel es el sitio más frecuente de localización extranodal de LNH. Estos linfomas son considerados como linfomas cutáneos primarios (LCP) si no existen manifestaciones extracutáneas en el momento del diagnóstico inicial, a pesar de que se encuentren en un estadio avanzado de su desarrollo. Son un grupo heterogéneo de LNH que, según su estirpe, se dividen en LCP de células T, LCP de células B y linfomas derivados de células *natural killer*.^(3,4)

Específicamente el LCP de células B (LCPCB) es una proliferación neoplásica de linfocitos de inmunofenotipo B que, por lo general, se manifiesta en adultos de mediana edad como una neoformación de localización cutánea exclusiva y de buen pronóstico.⁽¹⁾

En el año 2017 fueron estimados 72 000 casos de LNH en el mundo, menos del 5% corresponden a LCP. La incidencia total de los LCP en países occidentales es baja, se estima en de 0,5 a 1 caso por 100 000 personas al año y, de estos, solo del 25% al 30% se diagnostican como LCPCB.^(4,5)

Los tipos de LCPCB definidos en la clasificación de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (OMS/EORTC) se subdividen en los con comportamiento indolente (linfoma primario cutáneo de células B de la zona marginal y el linfoma primario cutáneo centrofolicular) y los de comportamiento agresivo (linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes -tipo pierna- y otros linfomas primarios cutáneos difusos de células B grandes de localizaciones específicas).^(5,6)

Se desconocen los mecanismos implicados en la presentación y la persistencia de células B malignas en la dermis. En contados casos se ha relacionado con una estimulación antigénica persistente secundaria a la acción de agentes infecciosos, incluidos virus (herpes humano tipo 8, inmunodeficiencia humana [VIH], hepatitis C), bacterias (*Borrelia burgdorferi*) y en el contexto de enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico).^(1,7)

El cuadro clínico consiste en placas o tumores solitarios, aunque algunos pueden ser múltiples, casi siempre localizados y de color eritematoso-violáceo; sin embargo, debido a las características inespecíficas de la dermatosis, es necesario recurrir a la histología y a los estudios inmunohistoquímicos para determinar su etiología. De acuerdo a la variante que se diagnostique los tratamientos y el

seguimiento pueden variar pero, de forma general, todos estos pacientes requieren un abordaje multidisciplinario.^(1,5)

En las últimas décadas se ha verificado un incremento del conocimiento en el tema porque generó gran interés en las ciencias básicas y en la epidemiología⁽⁸⁾ lo que, unido a la baja frecuencia de esta enfermedad, motivó a los autores a presentar un paciente diagnosticado con linfoma difuso de células B grandes cutáneo primario.

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Paciente masculino, blanco, de 77 años de edad, con antecedentes de salud aparente, que hace aproximadamente tres meses comenzó con aumento de volumen en la región posterior del hombro derecho, lesiones que se extendieron a la región posterior del hemitórax derecho y hacia el cuello, lo que se acompañó de prurito y pérdida de peso. Fue valorado multidisciplinariamente por las Especialidades de Ortopedia, Cirugía general, Dermatología y Oncología y se decidió su estudio para definición del diagnóstico y el tratamiento; tras biopsia de la lesión y estudios de estadaje se concluyó como linfoma difuso de células B grandes cutáneo primario.

Al examen físico se constataron placas eritemato-violáceas, infiltradas, multifocales, localizadas en el tronco posterior, además de una tumoración violácea, con vasos de neoformación en su superficie (Figura 1).

Impresión diagnóstica: linfoma cutáneo primario o secundario.



Figura 1. Placas eritemato-violáceas, infiltradas, multifocales, localizadas en tronco posterior, además de una tumoración violácea (flecha).

Se tomó muestra de las lesiones cutáneas para biopsia que mostró: linfoma no Hodgkin anaplásico, de células gigantes, probablemente T. Se envían las láminas al Centro Nacional de Referencia de Anatomía Patológica que concluyó: linfoma

maligno, nodular, no epidermotrópico, difuso de células grandes, de alto grado tipo B.

Se realiza inmunohistoquímica: muestra reactividad para CD20 y CD79a. El índice de proliferación celular calculado con KI67 es de más del 70%. Las células tumorales son negativas para CK, CD4, CD8, CD15, CD30 y ALK.

Otros estudios complementarios realizados:

- Hemoglobina: 12,4 g/l
- Leucograma: $10,0 \times 10^9/l$ (polimorfonucleares neutrófilos: 0,48; linfocitos: 0,34; eosinófilos: 0,08)
- Plaquetas: $370 \times 10^9/l$
- Velocidad de sedimentación globular (VSG): 45 mm/h
- Glicemia: 3,8 mmol/l
- Creatinina: 103 $\mu\text{mol/l}$
- Ácido úrico: 384 $\mu\text{mol/l}$
- Colesterol: 5,4 mmol/l
- Triglicéridos: 1,9 U/l
- Transaminasa glutámico pirúvica (TGP): 7,3 U/l
- Transaminasa glutámico oxalacética (TGO): 23,6 U/l
- Ultrasonido abdominal: hígado, vesícula, bazo, páncreas y ambos riñones normales.
- Rayos X (Rx) de tórax pósterio anterior: no hay lesiones pleuro-pulmonares, mediastino normal, índice cardio-torácico normal.
- Medulograma con biopsia de médula ósea: presencia de megacariocitos, linfocitos maduros, células del gránulo y del sistema eritropoyético. No células ajenas al parénquima.
- Ecocardiograma: corazón de pequeño tamaño, buena función, no trombos, no derrames, aparatos valvulares competentes.
- Tomografía axial computadorizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis: no se observan alteraciones tomográficas en el tórax, abdomen y pelvis.
- Virus de inmunodeficiencia humana (VIH), prueba serológica para la sífilis, antígeno para hepatitis B, anticuerpo para hepatitis C: negativos.

El paciente fue valorado en la Consulta multidisciplinaria del Hospital Universitario "Celestino Hernández Robau"; el diagnóstico fue linfoma difuso de células B grandes cutáneo primario. Se indicó como tratamiento poliquimioterapia con terapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) y anticuerpo monoclonal: rituximab. Evolucionó favorablemente, con regresión de las lesiones cutáneas. Actualmente se mantiene en seguimiento por la Consulta de Oncología.

DISCUSIÓN

El linfoma difuso de células B grandes es el subtipo anatomopatológico más común de los LNH,⁽⁷⁾ pero no representa más del 20 al 30% de los infrecuentes casos de linfomas de piel de todos los tipos y aún menos frecuente es como LCP.^(1,5)

El diagnóstico de LCP se confirma cuando no hay evidencia de diseminación extracutánea en un período de seis meses desde la aparición del primer síntoma

pues la infiltración a un órgano hematopoyético se clasifica como linfoma cutáneo secundario.⁽¹⁾ En el paciente que se presenta, tras realizar los estudios complementarios para estadiaje (ultrasonido, Rx, TAC y medulograma, fundamentalmente), y hasta el momento, no hubo evidencia de infiltración extracutánea, de ahí que se considere como LCP.

El linfoma difuso de células grandes surge de una célula B madura que normalmente está compuesta por células que se asemejan a centroblastos o inmunoblastos. La patogénesis molecular es un proceso complejo de múltiples etapas e incluye gran cantidad de lesiones genéticas específicas de esta enfermedad y alteraciones moleculares que se comparten con otras variantes de LNH. El proceso resulta en la transformación y la expansión de un clon maligno de células B germinales o posgerminales.⁽⁹⁾

Se puede evidenciar también la evolución no poco común del linfoma de bajo grado (incluidos la leucemia linfocítica crónica de células B y los linfomas linfoplasmocitario, folicular, de zona marginal y esplénico de la zona marginal) a linfoma difuso de células grandes B.^(9,10)

Esta es una malignidad que define el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. La patogénesis en el contexto de la infección por VIH es poco conocida, pero se cree que la estimulación crónica de células B y la inmunodeficiencia de células T conducen a la pérdida de control de virus transformadores, en particular el virus de Epstein-Barr;⁽⁹⁾ por tanto, se hace de obligada necesidad indicar el estudio de VIH a los pacientes diagnosticados con este tumor.

La edad media de presentación es de 60 años, por lo que un 25 a un 35% de los pacientes son añosos, lo que plantea un escenario terapéutico peculiar; no presenta distinción de género.⁽¹¹⁾ En la exploración clínica se observan placas solitarias o múltiples, localizadas, de color eritematoso-violáceo, dolorosas en ocasiones, así como tumores de iguales características que incluso pueden llegar a ulcerarse. Las lesiones comúnmente se localizan en la parte superior de los brazos, los muslos y las piernas, así como la parte inferior del abdomen y superior del tórax.^(1,5)

En estos pacientes pueden manifestarse los síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso) que se asocian con linfoma de Hodgkin y no Hodgkin. La anemia, la leucopenia y la trombocitopenia son hallazgos de laboratorio frecuentes, así como los niveles elevados de lactato deshidrogenasa (factor pronóstico desfavorable) y de beta2-microglobulina. La VSG se informa acelerada en el 43% de los casos; en el 14% una gammapatía monoclonal y en el 16% disfunción hepática, renal y tiroidea.^(5,7)

De los síntomas, signos y hallazgos de laboratorio frecuentemente asociados al linfoma difuso de células B grandes primario cutáneo el paciente que se presenta manifestó placas eritemato-violáceas, una tumoración violácea, pérdida de peso y VSG acelerada.

Las enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial son diversas, las principales incluyen: hiperplasia folicular linfoide, linfocitomacutis, pseudolinfomas, enfermedad de Kimura, picadura por artrópodos e incluso eritema *elevatum diutinum*,^(1,12) por lo que es indispensable obtener una biopsia

de piel y recurrir a técnicas de inmunohistoquímica para determinar la estirpe de las neoformaciones.

Desde un punto de vista histológico las lesiones de LCPCB muestran un infiltrado linfoide nodular o de características parcheadas en distribución perivascular y perianexial que se extiende desde la dermis al tejido celular subcutáneo, con folículos linfoides reactivos o sin ellos. Puede existir una infiltración masiva y una destrucción de las estructuras anexiales (lesión linfoepitelial). La epidermis se halla característicamente preservada y suele existir una zona de colágeno normal (zona grenz) que separa el infiltrado linfoide de la epidermis normal. El linfoma difuso de células B grandes se caracteriza por el borramiento parcial o total de la arquitectura normal del área afectada debido a la infiltración difusa de células neoplásicas de estirpe linfoide de gran talla (células grandes transformadas) y de distinta morfología: centroblasticas, inmunoblasticas, anaplásicas o las tres.^(6,7)

En cuanto a la inmunohistoquímica todos los pacientes expresan antígenos de línea B como CD19, CD20 y CD22, con o sin inmunoglobulinas de superficie; en general, no suelen expresar CD5 o CD10.⁽¹⁾ El resultado del estudio inmunohistoquímico en el presente caso fue semejante al realizado a un paciente⁽¹⁰⁾ con igual diagnóstico.

El tratamiento de elección para lesiones aisladas es la intervención quirúrgica o la radioterapia; en lesiones múltiples y recidivantes se consideran como opciones terapéuticas de primera línea la quimioterapia CHOP asociada con rituximab, con o sin radioterapia agregada; sin embargo, este enfoque terapéutico está aún poco documentado. En casos en que el estado del paciente no permita un tratamiento agresivo se pueden considerar monoterapias con rituximab o radioterapia.^(1,4) En el caso que se presenta, al tener lesiones múltiples, se empleó como tratamiento la quimioterapia CHOP asociada con rituximab, sin radioterapia adyuvante, y ante su evolución satisfactoria, se puede considerar una evidencia más de la efectividad de este tratamiento ante este tipo de LNH poco frecuente.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano y murino, específico para el antígeno de superficie de las células B y CD20+, su administración produce depleción de los linfocitos B, efecto que se obtiene por tres mecanismos: citotoxicidad, mediación celular e inducción de apoptosis.⁽¹⁾

De forma general, el tratamiento depende de las características de cada paciente y de la existencia de otras condiciones preexistentes que puedan afectar la tolerancia al régimen de quimioterapia,⁽⁵⁾ incluso al rituximab, pues se ha informado intolerancia al mismo.⁽¹⁰⁾ Por estos motivos, en la valoración integral del paciente, siempre es muy importante el estudio de la situación actual de sus comorbilidades y la búsqueda de otras posibles, sobre todo desde el punto de vista cardiovascular, debido a la cardiotoxicidad que se puede presentar secundaria a estos fármacos.⁽¹³⁾

Identificar el riesgo de cardiotoxicidad precozmente resulta imprescindible para promover el inicio precoz de tratamientos cardioprotectores y evitar interrupciones del tratamiento oncológico, lo que resulta aún más importante teniendo en cuenta que la afectación cardiovascular se asocia a un mal pronóstico.⁽¹⁴⁾

Los pacientes con la variante primaria cutánea de linfoma difuso de células B grandes tienen mejor pronóstico, con índices de supervivencia más altos; índice que a los cinco años es de, aproximadamente, el 50%.^(1,5)

Los LCPCB, son procesos poco frecuentes, de buen pronóstico y de relativamente fácil manejo terapéutico, que deben ser sospechados y diagnosticados a tiempo, sin olvidar las connotaciones que su diagnóstico y su tratamiento implican para el paciente; es una enfermedad linfoproliferativa maligna, incurable, a la que hay que hacerle seguimiento de por vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barragán Estudillo ZF, Pulido Díaz N, Quintal Ramírez MJ, López Ibarra MM. Linfoma cutáneo primario de células grandes B: informe de un caso. *Dermatol Cosmet Med Quir* [Internet]. 2013 [citado 20/04/2020];11(3):213-216. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2013/dcm133i.pdf>
2. Richards T, Boccalatte LA, Gómez NL, Nasiff MG. Linfoma primario difuso de células B grandes de mucosa gingival, en paciente VIH y EBV negativos. *Rev Hosp Ital B Aires* [Internet]. 2017 [citado 20/04/2020];37(4):146-148. Disponible en: https://www1.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachs/47/documentos/39149_146-148-HI4-3-Richards-B.pdf
3. Peñate Y, Servitje O, Machan S, Fernández-de-Misa R, Estrach MT, Acebo E, et al. Registro de linfomas cutáneos primarios de la AEDV: primer año de funcionamiento. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2018 [citado 20/04/2020];109(7):610-616. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-pdf-S0001731018301364>. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.03.006>
4. Morales C, Damiano S, Bertini D, De Boni D. Linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes tipo pierna: primer reporte de presentación como úlcera de Marjolin sobre úlcera venosa crónica. *Rev Méd Urug* [Internet]. 2015 [citado 20/04/2020];31(1):58-63. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v31n1/v31n1a09.pdf>
5. Chen ST, Barnes J, Duncan L. Primary cutaneous B-cell lymphomas- clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg* [Internet]. 2018 [citado 21/04/2020];37(1):49-55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29719020/>. <https://doi.org/10.12788/j.sder.2018.014>
6. Mengana Medina M, Fuentes Liens EE, Parra Mengana PG. Linfoma cutáneo primario de células B. Presentación de un caso. *Multimed* [Internet]. 2020 [citado 01/02/2021];24(6):1377-1386. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182020000601377
7. Caravaca-García A, Elhendi-Halawa W, Caravaca-Gámez C, Vázquez-Muñoz IM. Úlcera de paladar como forma de manifestación de un linfoma difuso de células B grandes. *An Orl Mex* [Internet]. 2017 [citado 20/4/2020];62(1):65-70. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaotomex/aom-2017/aom171h.pdf>
8. Pineda S, Araya I, Morales C. Linfoma cutáneo primario de células B centrofolicular: un desafío diagnóstico. *Rev Chil Dermatol* [Internet]. 2016 [citado 01/02/2021];32(2):26-29. Disponible en: <https://rcderm.org/index.php/rcderm/article/view/100>. <http://dx.doi.org/10.31879/rcderm.v32i2.100>

9. Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M, Báez-Islas PE, Bates-Martín RA, et al. Linfomas no Hodgkin de estirpe B. Rev Hematol Méx [Internet]. 2018 [citado 20/04/2020];19(4):189-214. Disponible en: <https://revistadehematologia.org.mx/article/linfomas-no-hodgkin-de-estirpe-b/>
10. Areán C, Córdoba A, García J, Larumbe A. Transformation of a primary cutaneous marginal zone lymphoma into a cutaneous diffuse large B-cell lymphoma. Piel [Internet]. 2017 [citado 20/04/2020];32(5):314-316. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213925116303422>. <http://dx.doi.org/10.1016/j.piel.2016.11.009>
11. Zerga ME. Linfoma difuso de células grandes B de mal pronóstico. Desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas. Hematología [Internet]. 2015 [citado 20/04/2020];19(Número Extraordinario):183-193. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/26-vol%2019-extraordinario.pdf>
12. Faúndez E, de la Fuente R, Morales C, Valbuena J. Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal. Rev Chilena Dermatol [Internet]. 2015 [citado 20/04/2020];31(4):395-398. Disponible en: <https://www.rcderm.org/index.php/rcderm/article/view/19/19>
13. Velásquez CA, González M, Berrouet MC, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. Rev Colomb Cardiol [Internet]. 2016 [citado 20/04/2020];23(2):104-111. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332016000200006. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2015.10.002>
14. Pedraza-Rodríguez EM, González-Velázquez VE, Rodríguez-Rodríguez LL. Factores asociados a la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en pacientes con cáncer de mama. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2020 [citado 20/04/2020];16(1):e383. Disponiben: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/383>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declararan no tener conflicto de intereses.