

Linfoma difuso de células B grandes tipo piernas de presentación facial

Diffuse large B-cell lymphoma-leg type, facial presentation

Rolig Aliaga-Chávez¹ y Melanie Castro-Mollo²

RESUMEN

El linfoma difuso de células B grandes es el subtipo más común de los linfomas no Hodgkin. La presentación clínico-patológica es heterogénea, los exámenes de inmunohistoquímica y moleculares genéticas son pieza clave en el diagnóstico. Entre las presentaciones cutáneas de este linfoma, la más común es la tipo piernas. Sin embargo, en el presente artículo se reporta un caso de una mujer con presentación facial y compromiso grave. El diagnóstico definitivo se da por suma de criterios patológicos y por inmunohistoquímica. La paciente recibió esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), y en los dos primeros meses presentó una excelente respuesta.

PALABRAS CLAVE. *Linfoma no Hodgkin, linfoma de células B cutáneo primario, linfoma difuso de células B grandes.*

ABSTRACT

Diffuse large B-cell lymphoma is the most common subtype of non-Hodgkin lymphomas. The clinical-pathological presentation is heterogeneous, immunohistochemistry and molecular genetics test are so important in diagnosis. Among the cutaneous presentations of this lymphoma, the most common is in the leg, however, on this occasion we reported a case of facial presentation with severe compromise. The definitive diagnosis is given by the sum of pathological and immunohistochemical criterias, the patient received CHOP scheme, which in the first two months had an excellent response.

KEY WORDS. *Lymphoma non-Hodgkin, primary cutaneous B-cell lymphoma, primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma.*

INTRODUCCIÓN

El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) es un tipo de linfoma agresivo, de presentación clínico-patológica heterogénea.¹ Representa de 30 % a 40 % de los linfomas no Hodgkin.² La piel, después del tracto digestivo, es el sitio más común de presentación extranodal.¹

Las distintas clasificaciones han ido incorporándose o modificándose de acuerdo a criterios patológicos, inmunohistoquímicos, moleculares, genéticos u otros. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2008, en su última clasificación sobre linfomas, modifica sus anteriores criterios e incluye dentro de los linfomas de células B, un tipo (NOS: *not otherwise specified*), dentro del cual clasifica al linfoma cutáneo primario difuso de células B, tipo piernas. Se ha propuesto una subclasificación de acuerdo a alteraciones moleculares, un perfil de expresión del gen (GEP, por sus siglas en inglés), la cual identifica dentro de LDCBG dos subtipos: células de centro germinal (GCB) y células B activadas (ABC), que hace énfasis en su origen. Esta diferenciación toma importancia en el momento del tratamiento.²

1. Médico oncólogo.
Jefe del servicio de Oncología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
2. Estudiante de Medicina, Universidad San Martín de Porres.

La etiología del LDCBG, enfermedad neoplásica de células B presente en dermis, es desconocida, pero se la relaciona con enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico) y procesos infecciosos (por virus de inmunodeficiencia humana –VIH–, herpes virus tipo 8 –VHH-8–, virus de la hepatitis C –VHC– y *Borrelia burgforferi*).³

Si bien la presentación tiene una preferencia por los miembros inferiores, existe de 10 % a 15 % de pacientes que presentan lesiones fuera de esta zona.⁴ De presentarse en forma simultánea en la pierna y otras lesiones dérmicas, el pronóstico empeora. La presentación clínica va desde nódulos cutáneos hasta tumores o placas infiltrativas profundas.⁵ El diagnóstico se realiza a partir de una biopsia, porque son necesarios estudios histopatológicos, inmunohistoquímicos y

genético-moleculares para tener un diagnóstico más certero. El tratamiento para linfomas cutáneos de células B puede ser localizado, para las formas indoloras (centro-folicular y zona marginal) o sistémico, para las formas más agresivas (linfoma cutáneo primario de células B difusas).⁶

CASO CLÍNICO

Paciente mujer, de 64 años, mestiza, natural y procedente de Cerro de Pasco, Perú. Presentaba desde hace nueve meses una masa de 2 x 2 cm, de ubicación preauricular izquierda, dolorosa, que limitaba la masticación. La masa fue aumentando de tamaño, hasta comprometer toda la hemicara izquierda, con presentación de edema y eritema en la zona, desviación del tabique nasal hacia la derecha y



Figura 1. Presentación clínica: paciente con compromiso de la hemicara izquierda, marcado edema, eritema y masa amplia; presencia de fístula de 1 x 2,2 cm en región preauricular izquierda, con secreción seropurulenta.

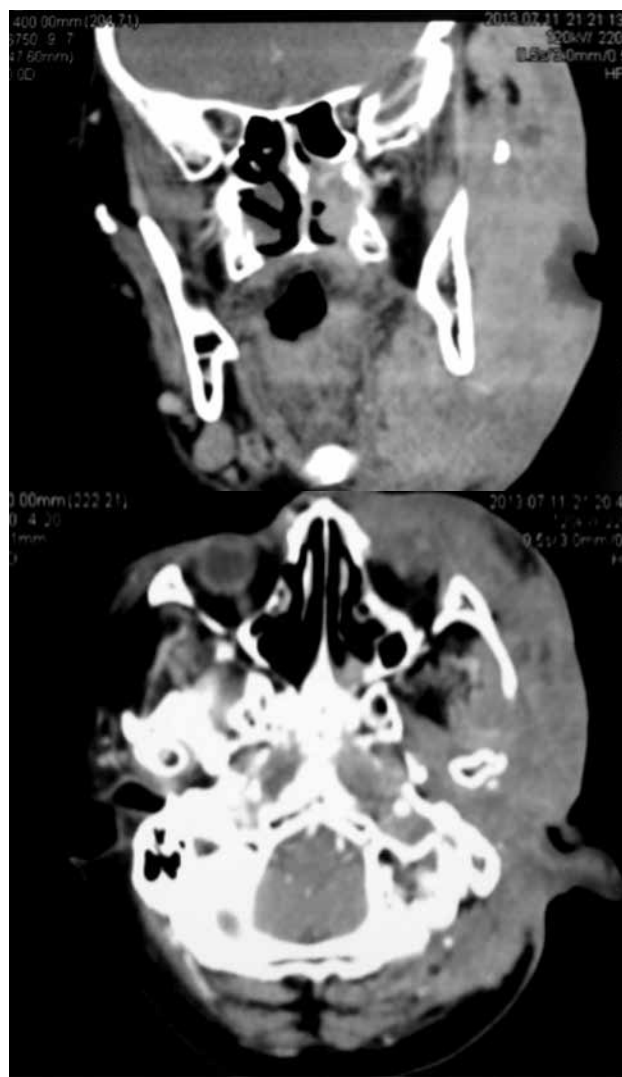


Figura 2. Tomografía espiral multicorte (TEM): lesión infiltrativa de partes blandas (auricular y ocular izquierdas) de densidad homogénea, pero presenta zona de aparente necrosis.

oclusión completa del párpado izquierdo. Además, presentó una fístula de 1 x 2,2 cm en la región preauricular izquierda, con secreción seropurulenta escasa y sin mal olor (Figura 1). Acude a Emergencias del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, por presentar disfagia a alimentos sólidos y disnea. Refiere una pérdida de peso de 3 kg en los últimos ocho meses. No tiene antecedentes patológicos relevantes. Presentó niveles elevados de lactato deshidrogenasa (769 U/L).

Se realizaron estudios microbiológicos a la secreción de la fístula y se encontraron estafilococos coagulasa negativo y actinobacterias. En una tomografía espiral multicorte (TEM), se informó una lesión infiltrativa de partes blandas (auricular y ocular izquierdas), de densidad homogénea pero con zona de aparente necrosis (Figura 2).

Ante la sospecha de un proceso infiltrativo agresivo, se realiza una biopsia. Los resultados histopatológicos describen un componente dérmico superficial con infiltrado linfocitario difuso, linfocitos reactivos bien distribuidos a nivel intersticial (Figura 3). En la inmunohistoquímica, se halló CD45 y CD20 positivos, CD3 y CD10 negativos y Ki-67 presente en 90 %. (Figura 4).

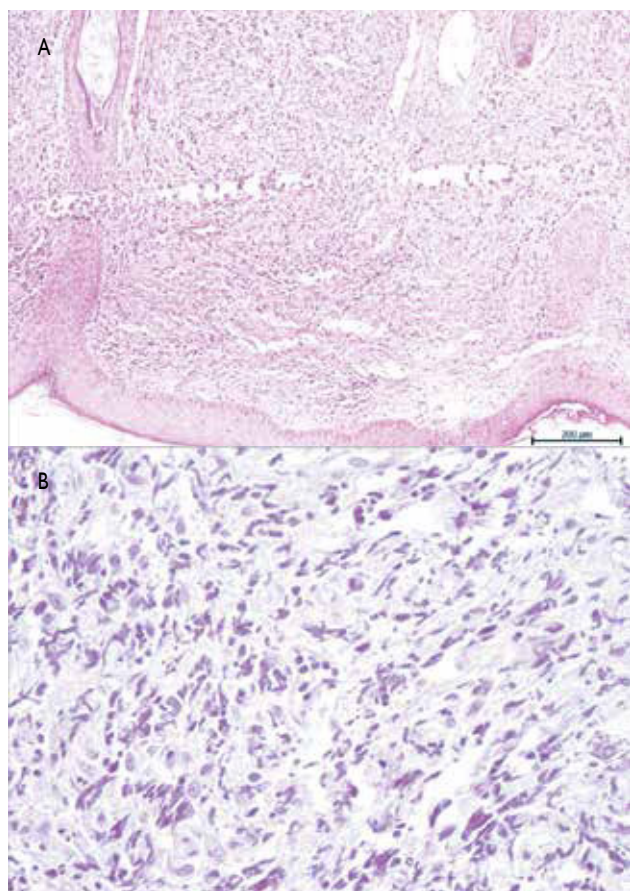


Figura 3. Estudios histopatológicos.

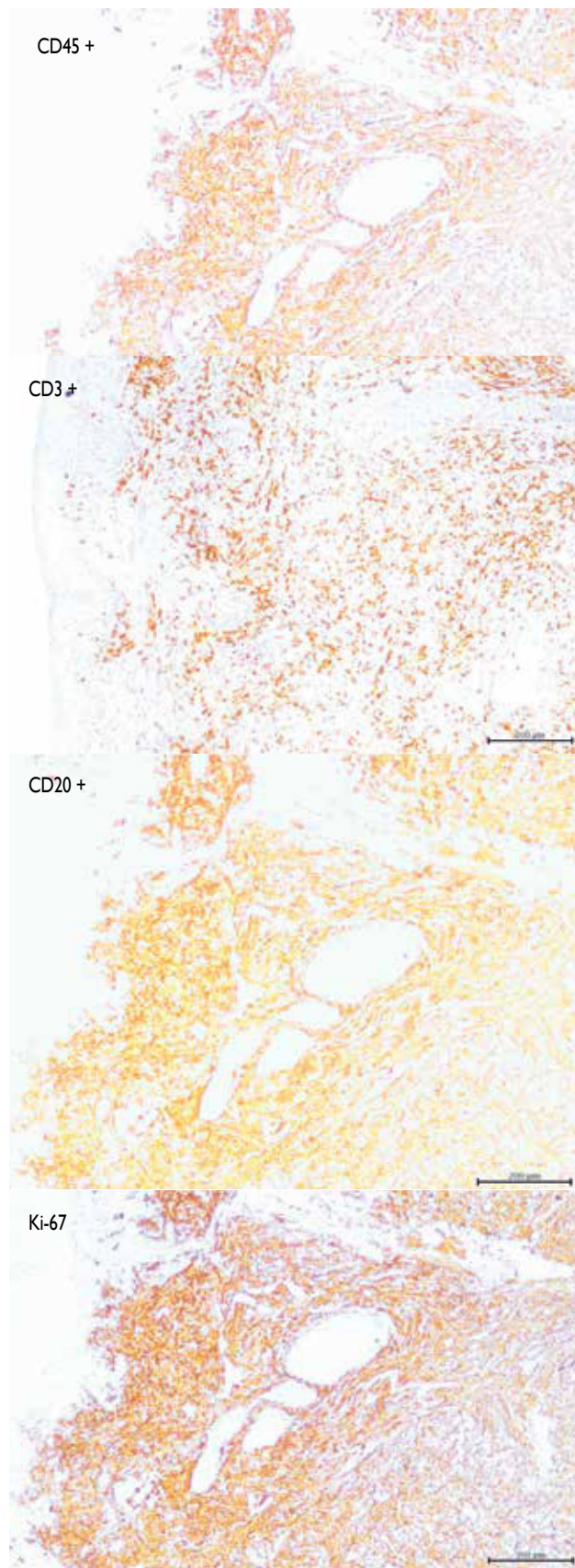


Figura 4. Resultados de la inmunohistoquímica.



Figura 3. Postratamiento. Paciente después de dos meses de tratamiento inicial, esquema CHOP.

El diagnóstico anatomopatológico fue linfoma de células B grandes de presentación cutánea. Con los hallazgos clínicos y exámenes patológicos, se concluyó que era un linfoma no Hodgking, tipo células B grandes difusas, estratificación IE (sitio extranodal); con ausencia de síntomas (sudoración nocturna, fiebre, pérdida de peso significativa); un índice pronóstico internacional (IPI) 3; riesgo intermedio alto y 43 % de supervivencia a los cinco años.

Se inició esquema terapéutico CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), y, a los dos meses, se observó evolución favorable. (Figura 4). Después de dos ciclos, se añadió rituzimab, con mejora respecto al tratamiento inicial.

DISCUSIÓN

Es importante hacer la distinción entre un linfoma cutáneo primario y una presentación secundaria debida a un linfoma sistémico. En la publicación conjunta de la OMS y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC), en 2005, se eliminó criterios antiguos que requerían una ausencia de seis meses de enfermedades extracutáneas antes del diagnóstico para ser clasificado como linfoma primario cutáneo. La clasificación se basó en el subtipo histológico e incluyó cuatro categorías.⁷ Debido

Tabla 1. Linfoma difuso de células B grandes, tipo piernas¹⁰

▲ Características clínicas	Placas o tumores solitarios o múltiples, con tendencia a la coalescencia. Pacientes ancianos (\pm 76 años); más común en mujeres (2:1) Presentación en piernas de 80 % a 90 %
▲ Hallazgos histopatológicos	Proliferación difusa dérmica de centroblastos e inmunoblastos. Núcleo redondo del linfocito puede verse duplicado en tamaño, con presencia de un nucléolo prominente. Figuras mitóticas son fáciles de identificar.
▲ Inmunofenotipo	CD20 (+) CD79a (+) Bcl-2 (+), Bcl-6 (\pm), CD10 (-) MUM1/IRF4 (+) FOXP1 (+)
▲ Estudios moleculares	Translocación de myc, BCL-6 y gen IgH
▲ Cromosomas:	
– Ganancia en	1,2,3,7 y 12
– Pérdidas en:	6q, 13, 14
– ADN amplificado	18q21.31-q21.31

a la variada presentación clínica, los distintos patrones histopatológicos y el aumento de las investigaciones con marcadores de inmunohistoquímica y trastornos genéticos implicados en estos linfomas, en 2008, la OMS modificó la clasificación de linfomas. Esta clasificación, entre las neoplasias de células B maduras, considera a los linfomas de células B difuso (NOS), incluido el linfoma cutáneo primario tipo piernas.

Mediante la expresión de un perfil genético (GEP) se ha dividido a los LDCBG en células B de centro germinal (GCB) y células B activas (ABC). Estos subtipos están asociados a diferentes vías de señalización alteradas y, además, son de importancia en el abordaje clínico. En el subtipo ABC existe una alteración en la activación constitutiva de NFkB, debida a una estimulación crónica del receptor de células B (BCR). El uso de bortezomib, un proteosoma inhibidor de la señalización de NFkB, ha demostrado mejorar la respuesta media y la supervivencia en este subtipo.⁸ Otro estudio sobre el uso del esquema tradicional CHOP con introducción de rituzimab ha demostrado tener mejor pronóstico en el subtipo GCB que en el ABC.⁹ Se han realizado múltiples algoritmos para tratar de identificar el subtipo del LDCBG, mediante estudios de inmunohistoquímica, sin embargo, no se ha encontrado concordancia.

Tabla 2. Recomendaciones para el tratamiento de un linfoma cutáneo agresivo de células B.⁶

	Terapia inicial	Terapia de continuación
▲ Solitario/localizado	R-CHOP con radioterapia	R-CHOP Rituximab
▲ Generalizado	R-CHOP con o sin radioterapia	Radioterapia paliativa Radioinmunoterapia

R-CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona con rituximab.

Sin duda, el campo de investigación sobre los linfomas es muy amplio y seguirá ampliándose, pues nuevos métodos y técnicas moleculares están siendo aplicadas. Estos avances cobran una gran importancia en el abordaje clínico y en el mejor pronóstico de los pacientes.

No existe un estándar de oro para la definición de un caso y, en muchos como el del presente caso, no se tiene los recursos para hacer múltiples estudios de inmunohistoquímica, debido a su costo, y mucho menos para la realización de estudios moleculares. Teniendo en cuenta estas limitaciones, se define el caso como un linfoma difuso de células B grandes, tipo piernas (Tabla 1). Además de la consideración de estos criterios, es importante tener en cuenta la experiencia del clínico, el cual ha podido observar otros tipos de presentación de neoplasias de presentación cutánea y un caso con una presentación muy similar a este. Muchos de los casos que se atienden en el servicio de Oncología se presentan como casos avanzados, donde la rápida progresión de la enfermedad, como en este caso, la falta de accesibilidad de la población a centros especializados y la ausencia de sospecha clínica en centros de atención primaria contribuyen al diagnóstico y al tratamiento tardíos. En el caso presentado, se evidencia esta situación, pues una pequeña lesión de 2 cm evoluciona

y afecta toda la hemicara izquierda, y, además, presenta una complicación de tipo infecciosa, la que pudo remitir satisfactoriamente.

Respecto al tratamiento y de acuerdo a las recomendaciones para el tratamiento inicial y de continuación (Tabla 2), la paciente siguió quimioterapia con el esquema inicial CHOP, que en los dos primeros meses presentó una evolución favorable. El rituximab se añade después de dos ciclos de tratamiento, su uso presentó mejorías respecto al tratamiento inicial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Menon MP, Pittaluga S, Jaffe ES. The histological and biological spectrum of diffuse large B-cell lymphoma in the World Health Organization classification. *Cancer J*. 2012;18(5):411-420.
- Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103:275-282.
- Barragan ZF, Pulido N, Lopez M, Quintal MJ. Linfoma cutáneo primario de células grandes inmunofenotipo B (CD20+). *Dermatol Rev Mex*. 2012;56(5):327-331.
- Vibha T, Dobson R, Mennel R. Primary cutaneous large B cell lymphoma, leg type. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2011;24(4):350-353.
- Kodama K, Massone C, Chott A, Metzger D, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. *Blood*. 2005;106:2491-7.
- Suarez AL, Querdel C, Horwitz S, Pulitzer M, Moskowitz A, Myskowski PL. Primary cutaneous B-cell lymphomas: Part II. Therapy and future directions. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(3):343.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-85.
- Menon MP, Pittaluga S, Jaffe ES. The histological and biological spectrum of diffuse large B-cell lymphoma in the WHO classification. *Cancer J*. 2012;18(5):411-420.
- Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2313-2323.
- Suarez AL, Querdel C, Horwitz S, Pulitzer M, Moskowitz A, Myskowski PL. Primary cutaneous B-cell lymphomas: Part I. Clinical features, diagnosis, and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(3):329.

CORRESPONDENCIA: Rolig Aliaga Chávez
oncoesperanza@hotmail.com

FECHA DE RECEPCIÓN: 3 de setiembre de 2013.

FECHA DE APROBACIÓN: 25 de setiembre de 2013.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO: autofinanciado.

CONFLICTO DE INTERESES: los autores no declaran conflicto de intereses.