

# Linfoma B cutáneo de la zona marginal

## Cutaneous marginal zone B-cell lymphoma

Paula González Campos<sup>1</sup>, Juan Pablo Valdivieso<sup>1</sup>, Ariel Sehtman<sup>2</sup>, Esteban Covian<sup>3</sup>, Dante Chinchilla<sup>2</sup>, Mario Marini<sup>4</sup>, Miguel Ángel Allevato<sup>5</sup> y María de los Ángeles Juárez<sup>6</sup>

### RESUMEN

El linfoma B cutáneo de la zona marginal es un trastorno linfoproliferativo de comportamiento benigno. Suele aparecer en el tronco y los miembros inferiores, aunque puede observarse en otras regiones, como la cabeza y el cuello. Los hallazgos dermatoscópicos, si bien son inespecíficos, pueden orientar la sospecha diagnóstica. El pronóstico de la enfermedad es favorable. Entre las opciones terapéuticas se cuenta con el uso de esteroides intralesionales, radioterapia y cirugía.

Se presentan los casos de 2 pacientes con diagnóstico de linfoma B cutáneo de la zona marginal. El primer caso, una mujer de 90 años, con una única lesión tumoral eritematoviolácea localizada en el brazo

derecho, con involución posterior a la biopsia incisional. El segundo caso, un varón de 28 años con tres tumoraciones eritematovioláceas localizadas en el flanco derecho y en las regiones lumbar y glútea homolaterales, con posterior aparición de nuevas lesiones de similares características en el dorso de los miembros inferiores, que desaparecieron con la administración de doxiciclina oral durante 21 días.

**Palabras clave:** linfoma cutáneo, linfoma de la zona marginal, doxiciclina.

Dermatol. Argent. 2018, 24 (4): 185-189

### ABSTRACT

*Cutaneous marginal zone B-cell lymphoma is a lymphoproliferative disorder with benign outcomes. Generally, it presents on the trunk and lower limbs. While unspecific, dermatoscopic findings can provide guidance within the suspected diagnosis. The disease has favorable prognosis. Therapeutic options include intralesional steroids, radiotherapy and surgery.*

*Two confirmed, cutaneous marginal zone B-cell lymphoma case studies are being presented. Case 1, a 90-year-old female subject with a single, purple erythematous tumoral lesion located on the right arm that*

*showed involution following an incisional biopsy. Case 2, a 28-year-old male subject with 3 purple erythematous growths located on the right side, lumbar and homolateral gluteus regions; he later presented with new lesions of similar characteristics on the back of his lower limbs that were treated successfully following a 21-day course of oral doxycycline.*

**Key words:** cutaneous lymphoma, cutaneous marginal zone lymphoma, doxycycline.

Dermatol. Argent. 2018, 24 (4): 185-189

<sup>1</sup> Médico Concurrente

<sup>2</sup> Médico de Planta

<sup>3</sup> Médico Jefe de Residentes

<sup>4</sup> Profesor Titular Consulto de Dermatología

<sup>5</sup> Jefe División Dermatología, Profesor Titular de Dermatología

<sup>6</sup> Médica de planta, Departamento de Patología Cátedra y División Dermatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Paula González Campos

E-mail: gonzalezcampos@gmail.com;

divisiondermatologia@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 7/4/2018

Fecha de trabajo aceptado: 8/10/2018

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos primarios de células B (LCPCB) son trastornos linfoproliferativos malignos que afectan principalmente la piel y representan un 20-25% de los linfomas cutáneos, menos frecuentes con respecto a los linfomas de estirpe T<sup>1</sup>. Los linfomas cutáneos primarios de células B de la zona marginal (LCPZM), o inmunocitomas, son una variante de los linfomas B extranodales y representan el 10% de todos los LCPCB<sup>2</sup>. Los LCPZM se han asociado a la infección por *Borrelia burgdorferi*; sin embargo, hasta la fecha, su patogenia permanece desconocida. Es una entidad de comportamiento clínico poco activo, con escasa tendencia a la diseminación sistémica y respuesta favorable a los diversos tratamientos, como la extirpación de la lesión en el caso de ser única, la radioterapia y los esquemas de quimioterapia y otros, por lo que tiene un pronóstico favorable, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 95%<sup>2,3</sup>.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso clínico 1

Una mujer de 90 años, con antecedentes de depresión, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica y anemia, polimedicada, consultó por presentar una lesión nodular única en el brazo derecho, asintomática, de un mes de evolución.

En el examen físico dermatológico se observó una lesión tumoral con aspecto nodular, solitaria, de 2 cm de diámetro, eritematosa, de superficie brillante, en el dorso del brazo derecho (Foto 1), sin adenopatías palpables. En la evaluación mediante dermatoscopia de luz polarizada, se observaron vasos lineales irregulares, borrosos, algunos helicoidales, sobre un fondo rojizo lechoso de límites difusos (Foto 2). Se decidió la realización de una biopsia incisional, cuya histopatología informó: epidermis de características conservadas, dermis reticular y papilar con infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos de tamaño pequeño a mediano que esbozaban nódulos y, a nivel intersticial, rodeaban los vasos y algunos filetes nerviosos. En la periferia del infiltrado se identificaron plasmocitos aislados. Mediante técnicas de inmunomarcación, las células linfoides descriptas mostraron positividad para CD20 y Bc-12, y negatividad para CD5, CD10 y CD23. Con CD138 se observó positividad a nivel de los plasmocitos, los cuales expresaban cadenas livianas lambda con restricción de cadenas kappa (Fotos 3 a 5).

Se solicitó una evaluación por el Servicio de Hematología, pero la paciente se negó a continuar con los estudios.

A los 2 meses de la toma de biopsia, la paciente evolucionó con remisión espontánea de la lesión.



FOTO 1: Lesión tumoral de aspecto nodular y superficie eritematosa en el dorso del brazo derecho.

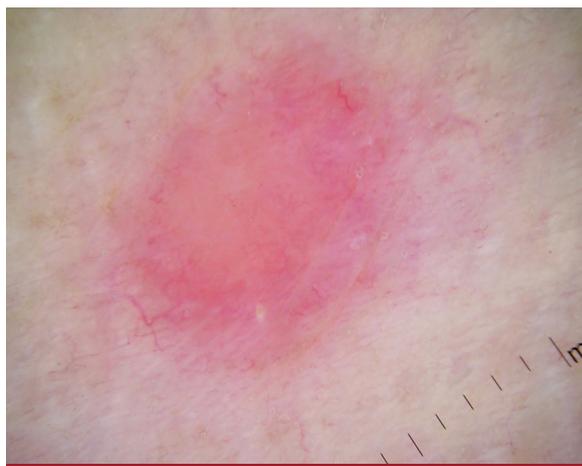


FOTO 2: Vasos lineales irregulares y borrosos sobre un fondo rojizo lechoso (dermatoscopia de luz polarizada).

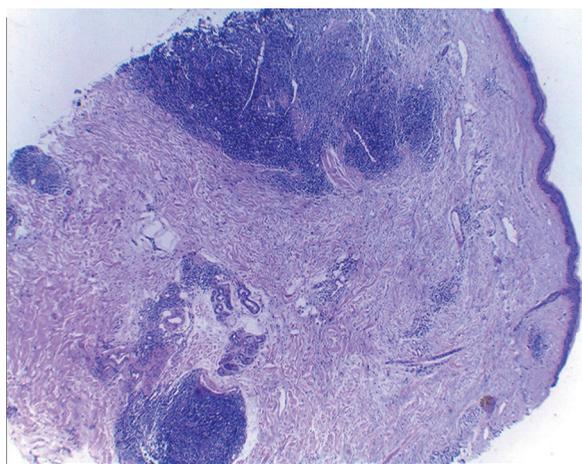
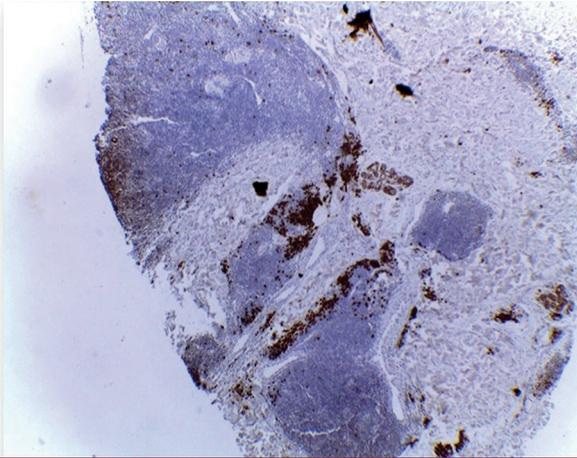
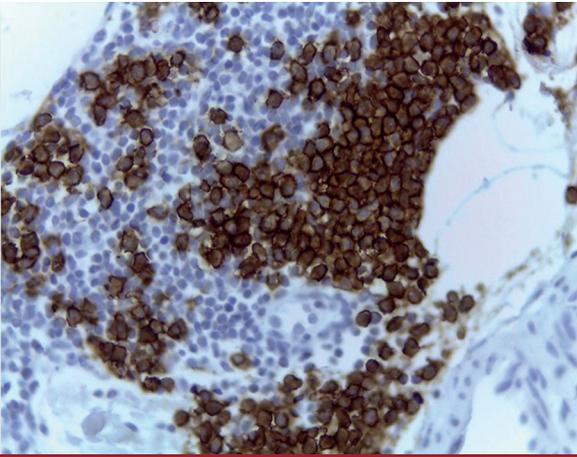


FOTO 3: Linfocitos de tamaño pequeño a mediano que esbozan nódulos en la dermis papilar y reticular. Aislados plasmocitos periféricos (HyE, 40X).



**FOTO 4:** CD138 positiva a nivel de los plasmocitos (HyE, 4X).



**FOTO 5:** Expresión de cadenas livianas lambda con restricción de cadenas kappa (HyE, 100X).

## Caso clínico 2

Un varón de 28 años, sin antecedentes de relevancia, consultó por presentar tres lesiones nodulares, asintomáticas, de 2 meses de evolución.

En el examen físico dermatológico se evidenciaron lesiones tumorales múltiples de aspecto nodular, de 0,5 cm de diámetro, eritematovioláceas y de superficie lisa (Fotos 6 y 7).

Se solicitaron múltiples estudios complementarios, por imágenes (tomografía de cuello, tórax, abdomen y pelvis) y de laboratorio, que no informaron hallazgos patológicos. Ante la sospecha de un proceso linfoproliferativo, se realizó una biopsia incisional de la lesión en la región lumbar derecha, cuya histopatología informó: epidermis de características conservadas, dermis superficial y profunda con infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos de tamaño pequeño a mediano que esbozaban nódulos, rodeados de numerosos plasmocitos. Estos se hallaban dispuestos entre los

haces de colágeno, anexos ecrinos, perineural y perivascular, con infiltración del músculo piloerector. Mediante técnicas de inmunomarcación, se observó que las células linfoides descritas presentaban positividad para CD20 y Bcl-2 y negatividad para CD10 y CD30. Con CD138 se identificaron plasmocitos, los cuales expresaban predominio de cadenas kappa y restricción de cadenas lambda. Con CD3 y CD45 se identificaron linfocitos T acompañantes y, con CD 68, histiocitos.

Se solicitó una evaluación por el Servicio de Hematología y se descartó el compromiso sistémico.

A los 2 meses de la aparición del cuadro, y sin tratamiento previo, el paciente retornó para el control. Se observaron nuevas lesiones de características similares en el miembro inferior derecho, por lo que se prescribió tratamiento antiinflamatorio con doxiciclina 100 mg/día por 21 días y se obtuvo la remisión de las lesiones.



**FOTO 6:** Lesión tumoral eritematoviolácea de aspecto nodular en la región lumbar derecha.



**FOTO 7:** Lesión tumoral eritematoviolácea de aspecto nodular en el dorso del muslo derecho.

## COMENTARIOS

El término linfoma cutáneo primario se refiere a los linfomas cutáneos de células T y B, con compromiso cutáneo y sin evidencia de enfermedad extracutánea en el momento del diagnóstico<sup>4</sup>. Los linfomas cutáneos primarios de células B (LCPCB) son mucho menos frecuentes que los linfomas cutáneos primarios de células T y representan un 20-25% de todos los linfomas cutáneos primarios<sup>5,6</sup>.

Los LCPZM son una variedad de linfomas no Hodgkin extranodales poco frecuentes dentro de los LCPCB (Tabla 1). Representan alrededor del 10% de los linfomas cutáneos primarios y tienen un comportamiento clínico poco activo debido a su escasa tendencia a la diseminación sistémica<sup>2</sup>. En su génesis, que aún no está del todo clara, se ven implicados virus linfotrópicos (citomegalovirus, VHH-8, HIV y virus de Epstein-Barr), virus de la hepatitis C e infecciones bacterianas por *Chlamydia psittaci*, *Helicobacter pylori* y *Borrelia burgdorferi* (localizados casi siempre en las zonas expuestas); excepcionalmente, se asocian a enfermedades autoinmunes<sup>1,7,8</sup>.

Desde el punto de vista clínico, se presentan como placas infiltradas, tumores o nódulos de coloración rojiza oscura o violácea, solitarios o múltiples, asintomáticos, localizados generalmente en el sector proximal de las extremidades y el tronco y, menos a menudo, la cabeza y el cuello. Son de crecimiento lento y, en algunos casos, se comprobó una resolución espontánea, con formación ocasional de anetodermia secundaria<sup>3,8</sup>. La paciente del caso 1 presentó una involución espontánea de la lesión posterior a la toma de biopsia, lo que llevó a plantearse si se trataba de un fenómeno de iatropismo (trauma por biopsia médica que puede inducir la resolución de la lesión) o de la propia evolución del tumor.

Recientemente, se describieron los hallazgos dermatoscópicos del linfoma B, que incluyen vasos polimorfos borrosos, lineales, irregulares y arboriformes sobre un fondo rojizo lechoso, con presencia ocasional de escamas y círculos blancos. Si bien este patrón dermatoscópico es inespecífico, constituye un signo de alerta, ya que se lo observó en el melanoma amelanótico, las metástasis cutáneas, el carcinoma espinocelular pobremente diferenciado y el carcinoma de células de Merkel<sup>9,10</sup>.

Según la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) y la *International Society for Cutaneous Lymphomas* (ISCL), la estadificación de los LCPCB debe incluir una historia clínica con examen físico completo, estudios de laboratorio (que incluyan LDH) y estudios por imágenes (tomografía computarizada, PET) del cuello (en caso de afectación de la cabeza y el cuello), el tórax, el abdomen y la pelvis. Dada su escasa tendencia a la diseminación

sistémica, la ISCL/EORTC no respalda el estudio de médula ósea de rutina en los casos de LCPZM<sup>11</sup>.

En el paciente del caso 2, se realizó una tomografía de cuello, tórax, abdomen y pelvis, que no informó hallazgos patológicos y, si bien el estudio de médula ósea no es de rutina, por indicación del Servicio de Hematología se realizó una punción aspirativa de médula ósea, que descartó el compromiso hematológico.

Para su diagnóstico, es necesaria la realización de una biopsia escisional o incisional que abarque gran parte de la lesión. La histopatología del LCPZM se caracteriza por la presencia de infiltrados linfocitarios dérmicos de disposición nodular que pueden comprometer el tejido celular subcutáneo, sin afectación de la epidermis. Debajo de esta y en la periferia de los infiltrados se observan células con diferenciación plasmocitoide<sup>1</sup>.

### European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

#### Poco activos

- Inmucitoma (linfoma B de la zona marginal)
- Linfoma centrofoliolar

#### Grado intermedio

- Linfoma B de células grandes de la pierna

#### Provisionales

- Linfoma B de células grandes intravascular
- Plasmocitoma

### World Health Organization (WHO) (excepto la enfermedad de Hodgkin)

- Neoplasia de células B precursoras
- Leucemia linfoblástica B precursora/linfoma (leucemia linfoblástica aguda del precursor de células B)
- Neoplasia de células B maduras (periféricas)
- Leucemia linfocítica crónica de células B/linfoma linfocítico pequeño
- Leucemia promielocítica de células B
- Linfoma linfoplasmocítico
- Linfoma de células B de la zona marginal esplénico
- Leucemia de células peludas
- Mieloma de células plasmáticas/plasmocitoma extraóseo y óseo solitario
- Linfoma B de la zona marginal extranodal asociado a mucosas
- Linfoma B de la zona marginal ganglionar
- Linfoma folicular (variante linfoma centrofoliolar cutáneo)
- Linfoma de células del manto
- Linfoma de células B grandes difuso (mediastino, linfoma por efusión primaria intravascular)
- Linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt
- Amiloidosis primaria
- Enfermedad de cadenas pesadas

TABLA 1: Linfomas cutáneos B. Clasificación 2005.

En la inmunohistoquímica se destaca positividad para CD19, CD20, CD79a y Bcl-2, y negatividad para CD5, CD10 y Bcl-64.

La terapéutica de los LCPZM está determinada por la extensión de la enfermedad. En el caso de las lesiones únicas o agrupadas, el tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica completa o la radioterapia local (dosis de 25-30 Gy). En el caso de la enfermedad diseminada, hay múltiples estrategias terapéuticas. Una de ellas consiste en el seguimiento del paciente y solo tratar las lesiones sintomáticas mediante escisión quirúrgica, corticosteroides tópicos o intralesionales, o dosis bajas de radiación<sup>5</sup>.

Una terapia alternativa es la utilización de rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20), intralesional o sistémico, en el momento del diagnóstico. Pedraz *et ál.* publicaron el caso de un varón de 40 años que, tras presentar varias recidivas de un LCPZM durante 10 años, fue tratado con rituximab

(por padecer múltiples lesiones cutáneas), lo que sería una alternativa para tener en cuenta en el paciente del caso 2, ya que aparecieron nuevas lesiones a pesar del tratamiento con doxiciclina<sup>8</sup>.

Azcune *et ál.* realizaron un estudio de 22 pacientes con antibioticoterapia con doxiciclina de los cuales 4 fueron LCPZM. De estos últimos se postuló que, en los que presentaban múltiples lesiones o afectación extracutánea con síntomas B o niveles altos de LDH, se podría instaurar tratamiento con clorambucilo o interferón alfa. Si se detecta *B. burgdorferi*, se debe instaurar antibioticoterapia. Al no encontrarse la bacteria en nuestro medio, decidimos incluir como alternativa el tratamiento antibiótico sin determinación del agente infeccioso y por la presencia de lesiones múltiples<sup>8,12,13</sup>. El pronóstico de este tipo de linfomas es excelente, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 95%, incluso luego de múltiples recurrencias cutáneas<sup>1-3,14</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Nicolay J, Marion W. Cutaneous B-cell lymphomas – pathogenesis, diagnostic workup, and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;1207-1224.
- Lima M. Cutaneous primary B-cell lymphomas: from diagnosis to treatment. *An Bras Dermatol* 2015;90:687-706.
- Romagosa V. Linfomas cutáneos de células B. *Rev Esp Patol* 2004;37:173-180.
- Williemze R, Jaffe E, Burg G, Cerroni L, *et ál.* WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-3785.
- Senff N, Noordijk E, Kim Y, Bagot M, *et ál.* 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.
- Hamada T, Iwatsuki K. Cutaneous lymphoma in Japan: a nationwide study of 1733 patients. *J Dermatol* 2014;41:3-10.
- Consenso Linfomas cutáneos primarios. Sociedad Argentina de Dermatología (SAD). Coordinadores Abeldaño A, *et ál.* Disponible en: <http://www.sad.org.ar/wp-content/uploads/2016/04/linfoma2009.pdf> [consulta: junio 2018].
- Pedraz J, Delgado Y, Aragüesa M, Fragab J, *et ál.* Linfoma cutáneo de células B de la zona marginal tratado con rituximab. *Actas Dermosifiligr* 2005;96:593-597.
- Mascolo M, Piccolo V, Argenziano G, Costa C, *et ál.* Dermoscopy pattern, histopathology and immunophenotype of primary cutaneous B-cell lymphoma presenting as a solitary skin nodule. *Dermatology* 2016;232:203-207.
- Piccolo V, Mascolo M, Russo T, Staibano S, *et ál.* Dermoscopy of primary cutaneous B-cell lymphoma (PCBCL). *J Am Acad Dermatol* 2016;75:137-139.
- Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2015 update on diagnosis, risk-estratification, and management. *Am J Hematol* 2015;90:73-76.
- Azcune R, Barbarulo AM, Gavazza S, Fontana MI, *et ál.* Linfomas cutáneos primarios de células B: nuestra experiencia con 22 casos. *Dermatol Argent* 2008;14:35-45.
- Kollipara R, Hans A, Hall J, Lisle A. A case report of primary cutaneous marginal zone lymphoma treated with intralesional steroids. [en línea]. *Dermatol Online J* 2015;21:8. Disponible en: <http://escholarship.org/uc/item/9s15929m> [consulta: enero 2017].
- Soda R, Constanzo A, Cantonetti M, Orlandi A, *et ál.* Systemic therapy of primary cutaneous B-cell lymphoma, marginal zone type, with rituximab, a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody. *Acta Derm Venereol* 2001;81:207-208.