

Linfoma cutáneo primario de células B centrofolicular: Un desafío diagnóstico

Sebastián Pineda¹, Irene Araya², Claudia Morales³.

RESUMEN

El linfoma cutáneo primario de células B (LCPCB) centrofolicular corresponde a una proliferación neoplásica infrecuente e indolente de células del centro germinal confinadas a la piel.

Se reporta y revisa un caso de LCPCB centrofolicular.

Paciente femenino de 76 años, con antecedentes de hipertensión arterial y resistencia a la insulina. Consultó por aumento de volumen frontal de dos años de evolución. Al examen físico destacaba un nódulo único en región frontal derecha. La ecografía de partes blandas fue compatible con quiste epidérmico. La histopatología demostró en dermis profunda, tejido adiposo subcutáneo y tejido muscular estriado una proliferación linfoide sólida dispuesta en patrón nodular y difuso. A la inmunohistoquímica (IHQ), los linfocitos fueron CD20 y BCL-6 positivo, con un Ki-67 de 60% y BCL-2, CD3, CD5 y CD10 negativo. El estudio de diseminación tumoral resultó negativo.

El LCPCB centrofolicular concentra el 60% de todos los LCP-CB. Se presenta en promedio a los 51 años. Se ha descrito asociación con *Borrelia burgdorferi*, VIH, virus hepatitis C y virus Epstein-Barr. Clínicamente corresponde a un nódulo eritematoso y asintomático, localizado preferentemente en cabeza, cuello y tronco. La IHQ es fundamental para diferenciarlo de otros tipos de LCPCB. Habitualmente, el tratamiento es con radioterapia o cirugía escisional. La supervivencia es de un 95% a 5 años.

Se presenta este caso dado que el LCPCB centrofolicular corresponde a un tumor cutáneo infrecuente, con múltiples diagnósticos diferenciales, que requiere de un alto índice de sospecha para lograr un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Palabras claves: Linfoma cutáneo primario de células B centrofolicular; Linfoma cutáneo primario de células B; Linfoma cutáneo primario centrofolicular; Inmunohistoquímica; Tratamiento.

SUMMARY

The primary cutaneous follicle center lymphoma (PCFCL) corresponds to an infrequent and indolent neoplastic proliferation of germinal center cells confined to the skin.

A case of PCFCL is reported and revised.

Results: A female patient, 76 years old, with arterial hypertension and insulin resistance. Sough attention for an increase in size of the frontal region over the course of two years. Upon physical examination, a single nodule was noted in the right frontal region. A soft tissue ultrasound identified results indicative of an epidermal cyst. The histopathology revealed a proliferation of solid lymphoid arrayed in a diffuse and nodular pattern in the deep dermis, subcutaneous adipose tissue, and striated muscular tissue. Immunohistochemistry (IHQ) revealed CD20 and BCL-6 positive lymphocytes, with 60% of Ki-67 and BCL-2, CD3, CD5, and CD10 negative. A study of tumor dissemination resulted negative.

The PCFCL concentrates 60% of all primary cutaneous B cell lymphomas (PCBCL). It presents at an average of 51 years of age. It has been described association with *Borrelia burgdorferi*, HIV, hepatitis C virus and Epstein-Barr virus. Clinically it corresponds to an erythematous and asymptomatic nodule, found frequently on the head, neck and trunk. The IHQ is essential to differentiate it from other types of PCBCL. It is usually treated with radiotherapy or excisional surgery. Survival is 95% over 5 years.

This case is presented because the PCFCL corresponds to an infrequent cutaneous tumor, with multiple differential diagnoses, requiring a high index of suspicion to achieve an opportune diagnostic and treatment.

Key words: Cutaneous lymphoma; Cutaneous B-cell lymphoma; Primary cutaneous follicle center lymphoma; Immunohistochemistry; Treatment.

¹Residente de Dermatología, Departamento de Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile. ²Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile. ³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Correspondencia: Sebastián Horacio Pineda Bordalí. Correo electrónico: pinedabordali@gmail.com Celular: +56 9 91389410. Dirección: Santos Dumont 999. Independencia, Chile. Código Postal: 8380456.

INTRODUCCIÓN

El linfoma cutáneo primario de células B (LCPCB) centrofolicular corresponde a una proliferación neoplásica infrecuente e indolente de células del centro germinal confinadas a la piel, conformado por una mezcla de centrocitos clonales y centroblastos.¹

REPORTE DEL CASO

Paciente femenino de 76 años, con antecedentes de hipertensión arterial y resistencia a la insulina. Consultó por cuadro de dos años de evolución caracterizado por aumento de volumen progresivo en la frente, sin síntomas asociados. Al examen físico destacaba un nódulo único de 1.5 cm de consistencia gomosa, móvil, con superficie lisa y eritematosa, localizado en región frontal derecha (Figura 1). Se realizó ecografía de partes blandas que resultó compatible con quiste epidérmico. Durante biopsia escisional se obtuvo tejido grisáceo, friable y sin presencia de cápsula. A la histopatología destacaba en dermis profunda, tejido adiposo subcutáneo y tejido muscular estriado una proliferación linfoide sólida dispuesta en patrón nodular y difuso (Figura 2). Se evidenciaron células grandes con núcleos vesiculosos, nucléolo prominente y algunas mitosis, con escaso citoplasma (Figura 3). La inmunohistoquímica (IHQ) resultó positiva para CD20 y BCL-6 (Figura 4), con un Ki-67 de 60% y negativa para BCL-2, CD3, CD5 y CD10. El estudio de diseminación tumoral resultó negativo. Se confirmó un LCPCB centrofolicular y la paciente fue derivada a oncología para iniciar radioterapia.

DISCUSIÓN

El origen del 90% de los linfomas es a partir de los ganglios linfáticos (linfomas nodales o sistémicos), mientras que el 10% restante ocurre en órganos que poseen tejido linfoide asociado (linfomas extranodales), siendo el tracto gastrointestinal (1^{er} lugar) y la piel (2^o lugar) los más afectados.²

Los linfomas cutáneos primarios (LCP) son aquellos linfomas que, al momento del diagnóstico y posterior a 6 meses, están presentes sólo en la piel sin evidencia de compromiso sistémico.² Corresponden a menos del 2% del total de linfomas, estimándose una incidencia anual de 0.5 a 1.3 casos por cien mil personas en países desarrollados.³ El 75% de los LCP son de estirpe T, mientras que aproximadamente un 23% son de estirpe B.² Los últimos presentan una tasa de incidencia anual de 3.3 casos por un millón de personas.³



Figura 1
Imagen lateral donde se aprecia nódulo único en región frontal con eritema en su superficie.

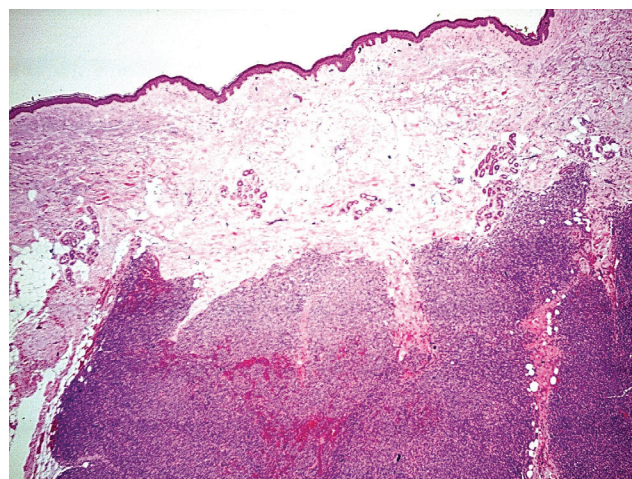


Figura 2
Histopatología de un LCPCB centrofolicular frontal. Epidermis conservada. HE 20x.

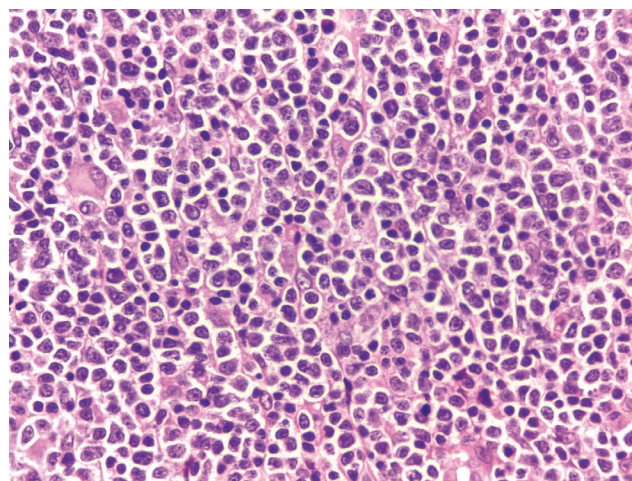


Figura 3
Histopatología de un LCPCB centrofolicular frontal. HE 400x.

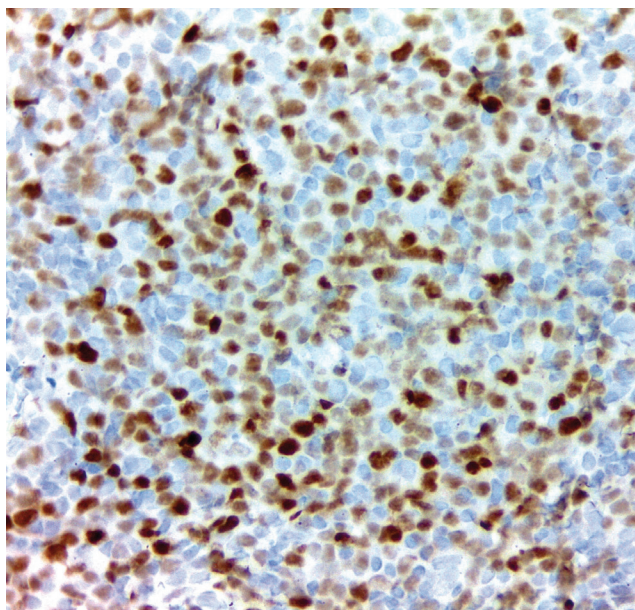


Figura 4
Inmunohistoquímica 400x. Positividad para BCL-6 en un LCPCB centrofoliular frontal.

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud en el año 2008, definió tres principales tipos de LCPCB: el LCPCB centrofoliular, el LCPCB de la zona marginal y el LCPCB grande tipo pierna.⁴ El LCPCB centrofoliular comprende el 60% de todos los LCPCB y el 11% de todos los LCP.² Se presenta en promedio a los 51 años, siendo 1.5 veces más frecuente en varones. La gran mayoría de los casos ocurren en pacientes blancos no hispanos.⁵

No existen factores de riesgo claramente definidos para el desarrollo de esta patología, ni tampoco se ha identificado alguna tendencia hereditaria que la favorezca. Si bien se ha descrito asociación con *Borrelia burgdorferi*, VIH, virus hepatitis C y virus Epstein-Barr, aún falta evidencia que la respalde.¹

Clínicamente, el LCPCB centrofoliular se presenta como pápulas, placas, nódulos o tumores solitarios o agrupados, asintomáticos, de superficie lisa y de crecimiento lento, que se localizan preferentemente en cuero cabelludo, frente y/o cuello. En el tronco es posible observar pápulas eritematosas y placas induradas que pueden preceder hasta 20 años el desarrollo de tumores, por lo que suele ocurrir una tardanza en el diagnóstico.⁶ Aproximadamente el 5% de los pacientes pueden presentar lesiones en las piernas, mientras que el 15% puede presentar lesiones cutáneas multifocales.⁷

El diagnóstico diferencial es muy amplio, destacando lesiones inflamatorias como acné y quistes epidérmicos, picaduras de artrópodos, tumores malignos como el carcinoma basocelular o el carcinoma de células de Merkel, hiperplasia linfoide cutánea, pseudolinfoma y otros linfomas cutáneos tanto de estirpe B como T, entre otros.¹

A nivel histopatológico, se aprecia un infiltrado difuso que afecta dermis y tejido subcutáneo, extendiéndose incluso hasta el tejido muscular subyacente, el que está constituido por una mezcla de centrocitos clonales (linfocitos centrofoliulares escindidos, pequeños y grandes) y centroblastos (linfocitos centrofoliulares grandes, con nucléolos prominentes) dispuestos en un patrón de crecimiento nodular, difuso o mixto.⁸ La epidermis usualmente no se ve afectada. Los tumores del cuero cabelludo suelen adoptar un patrón de crecimiento nodular y los del tronco un patrón de crecimiento difuso. Su arquitectura recuerda un centro germinativo ganglionar, pero con un manto más delgado.⁹

La IHQ es fundamental para diferenciarlo de otros tipos de LCPCB. El infiltrado de células tumorales es monotípico, es decir, existe expresión de cadenas kappa o lambda, pero no de ambas. La expresión de antígenos de linfocitos B es positiva, dentro de los cuales se encuentra CD19, CD20 y CD79a. La expresión siempre es negativa para CD5.⁸ El marcador BCL-6, un antígeno de centrocitos del centro foliular, es siempre positivo y la mayoría de los casos no expresan BCL-2.¹⁰

Una vez establecido el diagnóstico, la valoración de un paciente con un LCPCB debe incluir una historia clínica y una exploración física detallada con el objetivo de descartar una posible afectación sistémica (presencia de síntomas y signos B, palpación minuciosa de ganglios linfáticos o descartar la presencia de visceromegalias). El estudio de extensión debe incluir recuento y fórmula de sangre periférica, perfil bioquímico convencional, radiografía de tórax, tomografía computarizada toracoabdominal, y biopsia de médula ósea en todos los casos.¹

En pacientes que cursan con lesiones solitarias, la radioterapia y la cirugía son las terapias de elección. La inmunoterapia, como la administración de IFN- α o de anticuerpos monoclonales contra CD20, puede ser beneficiosa en casos de lesiones diseminadas. La quimioterapia está indicada en pacientes con lesiones cutáneas generalizadas y/o que cursen con enfermedad extracutánea.¹

La recurrencia ocurre aproximadamente en el 30% de los pacientes tratados inicialmente con radioterapia, siendo la mayoría limitadas a la piel. El pronóstico es favorable, estimándose una supervivencia superior a un 95% a 5 años.²

CONCLUSIÓN

Se presenta este caso dado que el LCPCB centrofolicular corresponde a un tumor cutáneo infrecuente, con múltiples diagnósticos diferenciales, que requiere de un alto índice de sospecha para lograr un diagnóstico oportuno. La mayoría de los pacientes pueden ser tratados mediante cirugía o radioterapia local, siendo el pronóstico excelente con una supervivencia a los 5 años próxima al 95%.

REFERENCIAS

1. Gallardo F, Pujol R. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células B. *Actas Dermosifiliogr*. 2004;95(9):537-47
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768-85
3. Payzin B, Ogretmen Z, Cidem Yildirim A, Ozturk Durur S, Sentekin S. Primary cutaneous lymphomas: single center experience of dermatology and hematology clinics. *J BUON*. 2014;19(1):171-7
4. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019-32
5. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood*. 2009;113(21):5064-73
6. Bergman R, Kurtin PJ, Gibson LE, Hull PR, Kimlinger TK, Schroeter AL. Clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular characterization of primary cutaneous follicular B-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2001;137(4):432-9
7. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, Vermeer MH, van Baarlen J, Blokk WA, et al. Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1581-7
8. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, 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):354-71
9. Swerdlow SH, Quintanilla-Martinez L, Willemze R, Kinney MC. Cutaneous B-cell lymphoproliferative disorders: report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology workshop. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(4):515-35
10. Gulia A, Saggini A, Wiesner T, Fink-Puches R, Argenyi Z, Ferrara G, et al. Clinicopathologic features of early lesions of primary cutaneous follicle center lymphoma, diffuse type: implications for early diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5):991-1000