

LINFOMA CUTANEO DE CELULAS B

Lesmes R, Blanca Lilia

RESUMEN

El linfoma cutáneo concierne solamente a linfomas presentes en la piel, en ausencia de cualquier lesión extracutánea detectable. El inmunofenotipo sería el principal criterio para el diagnóstico de linfoma, especialmente cuando las características histológicas no son conclusivas. La inmunohistoquímica es el método más difundido para la determinación de clonalidad y linaje en los linfomas.

Se presenta un caso de linfoma cutáneo de células B (LCCB), su histología, inmunofenotipo, curso clínico y tratamiento.

Es incurable y requiere seguimiento, pues con el tiempo progresa a leucemia linfocítica crónica.

Palabras Clave: Linfoma cutáneo de células B, Inmunofenotipo, Leucemia linfocítica crónica.

INTRODUCCION

Debido a que la piel no es el sitio preferencial para la localización de los linfocitos B, son mandatorios exhaustivos procedimientos diagnósticos en todos los linfomas malignos de células B presentes en la piel, para descartar cualquier lesión extracutánea por lo menos seis meses después del diagnóstico.

Son exámenes obligatorios: frotis de sangre periférica; inmunoglobulinas séricas (cuantitativas); biopsia de nódulo linfático aumentado; biopsia de médula ósea; Rx de tórax; ecografía de hígado y bazo y tomografía abdominal computarizada.

Son exámenes opcionales: Linfangiografía y biopsia de nódulos linfáticos periféricos no aumentados de tamaño.

Hay que tener en cuenta que el linfoma de células B que muestra tempranas o tal vez primarias manifestaciones en piel, tiene relativamente buen pronóstico, a diferencia de la diseminación cutánea de un linfoma, que sería consistente con el pobre pronóstico de un estado IV.¹

Blanca Lilia Lesmes R., MD Dermatóloga. CAPRECOM
Correspondencia: Carrera 14 No. 98-95 C 202. Centro Médico Chicó 99.
Tel.: 610 89 05 - 610 88 19. Santafé de Bogotá, D.C.
Presentado en el XX Congreso Colombiano de Dermatología,
Cali Noviembre de 1994.

HISTORIA CLINICA

Se presenta el caso de un hombre de 87 años, que consulta por lesiones de dos años de evolución. Presenta en pómulos, dorso de nariz y región ciliar placas eritematovioláceas infiltradas. En espalda, pápulas eritematosas brillantes que confluyen para formar extensas lesiones. No hay adenopatías, ni visceromegalias. Antecedentes: Artrosis cervical, síndrome vertiginoso, gastritis, insuficiencia aórtica y mitral y bronquitis crónica.

Las lesiones de la cara recordaban la sarcoidosis y la rosácea granulomatosa, pero las lesiones de la espalda parecían sugerir liquen amiloide o LED; el cuadro clínico no era característico (Figs. Nos. 1 y 2), por lo cual tomé una biopsia de la cara y otra de la espalda.



Fig. No. 1. Lesiones violáceas infiltradas en pómulo y punta de nariz.

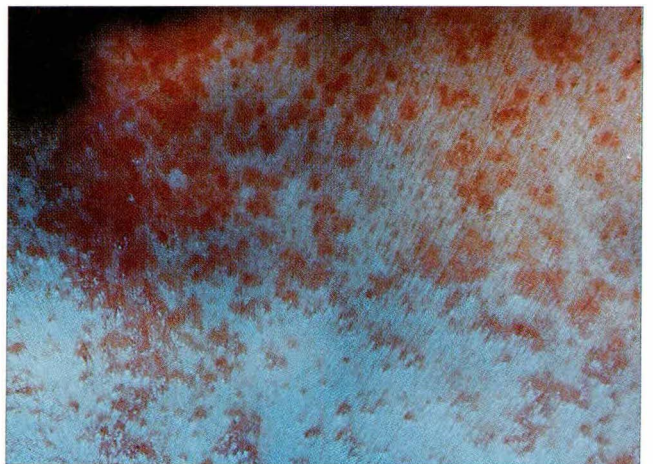


Fig. No. 2. Lesiones eritemato-papulosas infiltradas en espalda.

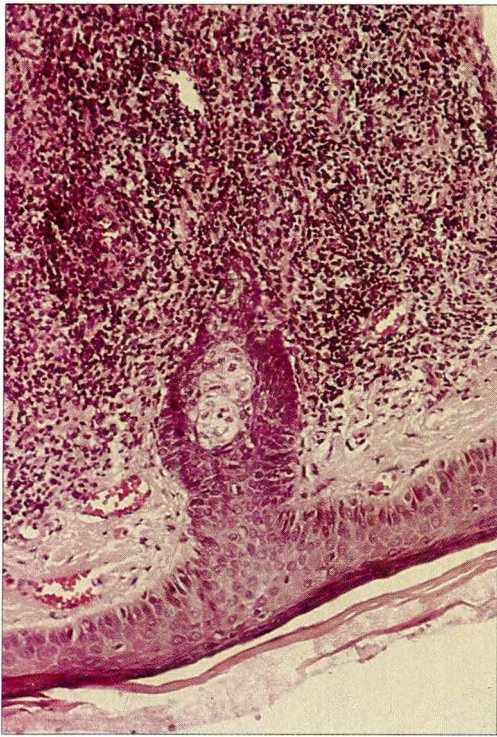


Fig. No. 3. LCCB. Infiltración linfóide en dermis. Banda subepidérmica respetada. No hay epidermotropismo.

Patología

Infiltrados nodulares confluentes y difusos constituidos por linfocitos de mediano tamaño, algunos de núcleo hiper cromático e irregular; ocupan la mayor parte de la dermis y respetan la banda subepidérmica (Fig. No. 3). ID: Infiltración linfóide cutánea en ambas biopsias. Nota: La imagen sugiere linfoma cutáneo en primer lugar. Es compatible con pseudolinfoma. Aquí hay monomorfismo celular² y el infiltrado linfóide dérmico no muestra el epidermotropismo que se ve en el linfoma cutáneo de células T.³

Pruebas Inmunohistoquímicas

Por ser más frecuente el linfoma T se usaron marcadores para células T: CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8: fueron negativos.

Entonces se usaron los marcadores B: CD19, CD21, CD35, IgM: fueron positivos.

Además tiene: CD14, Leu10, CD25, CD30, negativos. Leu8, positivo.

Kappa: positiva.

Lambda: negativa.

Ki67(+): una cruz. Nos muestra que la proliferación celular es baja, y con el bajo índice mitótico observado en la histología, nos induce a pensar en bajo grado de malignidad.

De acuerdo con esto se determina la monoclonalidad de la proliferación celular B, por lo cual se hace un diagnóstico de LCCB de bajo grado de malignidad.

Exámenes Paraclínicos

Sangre periférica, médula ósea, DHL: normales; TAC tórax: condensación parenquimatosa neumónica segmentaria de lóbulo medio; TAC abdominal: esplenomegalia sin lesiones focales, ni adenomegalias retroperitoneales ni pélvicas.

Curso Clínico

Depende del estadio en el que se clasifique. Como los "linfomas cutáneos B" son raros, no se encuentra una clasificación específica para ellos; se clasifican clínicamente como los T cutáneos, donde T es el compromiso cutáneo, N el compromiso ganglionar y M el compromiso visceral. Este paciente correspondería al estadio I.

T1: Placas eritematosas en piel de ~10%.

No: No adenopatías.

Mx: Esplenomegalia: ¿Reactiva? ¿Neoplásica? (médula ósea normal). Si consideramos que no hay compromiso ganglionar; que no podemos confirmar si la esplenomegalia es reactiva o neoplásica; que no tiene otras manifestaciones sistémicas; la médula ósea es normal; no hay linfocitosis y es de bajo grado de malignidad, podemos clasificar este paciente en estadio I.

Esta enfermedad se presenta en la vejez, es indolente, incurable, y es un proceso dinámico que progresa a leucemia linfóide crónica, por lo que es indispensable el seguimiento del paciente para detectar la agravación del proceso.

Tratamiento

Debido a la avanzada edad del paciente y su estadio clínico, se acordó, junto con los departamentos de hematología y oncología, observar la evolución del paciente para ver cuándo se justificaba una terapia más o menos agresiva; la otra opción contemplada fue el tratamiento tóxico con mostaza nitrogenada, pero el paciente no ha vuelto, pues se está recuperando de una fractura de fémur postraumática.

COMENTARIO

Marcadores inmunohistoquímicos

Permiten clasificar las células, incluso morfológicamente más primitivas y relativamente indiferenciadas, dentro de las series mielóide, monocítica, linfóide B o linfóide T.

Estos métodos permiten asentar los conceptos de monoclonalidad y policlonalidad de una población linfóide en crecimiento, así como reconocer numerosos signos de valor diagnóstico. El concepto de monoclonalidad implica que una población linfóide productora de inmunoglobulinas, que contiene una sola cadena ligera -kappa o lambda- está originada a partir de una clona celular expandida que, por definición, es de origen neoplásico. En la actualidad, este hecho sigue siendo válido en biología molecular, donde la demostración de reordenación genómica en sentido idéntico al de los genes de las inmunoglobulinas o del receptor para el antígeno de los linfocitos T, dentro de una población linfóide problema, indica su origen clonal y por tanto neoplásico. A medida que se han introducido nuevos anticuerpos monoclonales capaces de reconocer distintos antígenos leucocitarios de membrana, ha surgido la necesidad de crear una terminología unificada para designar con la misma denominación a anticuerpos monoclonales que reconocen a idénticos antígenos. Esta nomenclatura se conoce como *designación de grupo o clasificación CD*. Tras la cuarta conferencia sobre antígenos de diferenciación leucocitaria celebrada en Viena (1989), se reconocían 78 designaciones de grupo para los diferentes antígenos y anticuerpos. Hoy ya se conocen 104.

Con la batería de anticuerpos monoclonales se ha obtenido gran información funcional sobre los marcadores que caracterizan a cada uno de los tipos celulares existentes en los tejidos hematopoyético y linfóide. Mediante anticuerpos monoclonales básicos, se ve la evolución fenotípica de las células linfóides B

y T durante su proceso madurativo, así como las principales neoplasias que se derivan de ellas. Puede observarse que para cada célula normal existe una contrapartida neoplásica.

La inmunohistoquímica representa actualmente el método más difundido para la determinación de clonalidad y linaje de los linfomas. En los linfocitos B se basan en la detección de una sola de las cadenas livianas kappa y lambda; en los linfocitos T, en la pérdida o expresión anómala de antígenos. Los marcadores Pan B son muy útiles para confirmar el linaje B. La actividad proliferativa cuantificada mediante el anticuerpo Ki67 también se ha encontrado útil para adjudicar el grado de malignidad ya que éste se ha encontrado (+) en los linfomas de bajo grado y (++++) en los de alto grado de malignidad.⁴

Clínica

El linfoma linfocítico pequeño es una enfermedad diseminada que se presenta en la edad media y vejez; la naturaleza localizada del proceso es materia de especulación. Es indolente, incurable y es un proceso dinámico que progresa a leucemia linfoide crónica. Los pacientes con linfoma, y aquellos con leucemia, son todos parte de un espectro de la enfermedad. Más de la mitad de los pacientes con linfoma linfocítico pequeño localizado permanecen libres de enfermedad tanto como 10 años después de irradiación local. Parece que la transformación en un tumor más maligno es un evento infrecuente.

Diagnóstico Diferencial

1. *Con pseudolinfomas*: El diagnóstico de Linfoma Cutáneo⁵ y su diferenciación de los desórdenes reactivos linfoproliferativos (pseudolinfomas) se establece por inmunofenotipos y genotipos. La linfadenosis benigna cutis (enf. de Bafverstedt) y la infiltración linfocítica de Jessner y Kanof, son los pseudolinfomas cutáneos más importantes para diferenciar del linfoma maligno de células B. El término pseudolinfoma sería restringido a lesiones de piel histológicamente semejantes a un linfoma, pero caracterizadas por poblaciones policlonales de células T o B y/o relacionadas claramente con estímulos ambientales, como picaduras de insectos, infecciones, drogas etc.⁶

2. *Con linfoma cutáneo de células T*: El LCCB suele tener una historia de 1-2 años, con un nódulo solitario o pocos tumores sin ulceración en una área restringida, por ejemplo una extremidad, o el tórax. El compromiso de los nódulos linfáticos es una característica común y ocurre tempranamente en el curso de la enfermedad; en un estudio efectuado en Bogotá, se encontró que el 95% de los linfomas de bajo grado ocurrían en ganglios linfáticos en forma primaria.⁴ No es frecuente que los linfomas de células B se originen o se manifiesten primariamente en piel, como sí lo hace el linfoma cutáneo de células T. El caso que se presenta, siendo un linfoma de células B, tiene sus primeras manifestaciones en piel y no presenta hasta el momento compromiso ganglionar.

En contraste, el linfoma cutáneo de células T tiene una historia más larga, de 5-20 años, tiene lesiones múltiples diseminadas y pueden ser ulceradas y no es frecuente el compromiso ganglionar; generalmente hay compromiso primario de la piel antes de invadir otros órganos; es epidérmico, siendo por supuesto la micosis fungoide el ejemplo típico.

3. *Con otras entidades*: Lepra, sarcoidosis, lupus vulgar, leishmaniasis lupoide, leishmaniasis difusa, lupus eritematoso, gra-

nulomatosis disciforme, rosácea, leucemia cutánea, sarcoma reticular, linfosarcoma.

Tratamiento

En variantes con células pequeñas, suele realizarse tratamiento con radioterapia. Las lesiones son muy radiosensibles. En los linfomas de células grandes, el tratamiento dependerá del grado de afectación sistémica y en general requerirá de poliquimioterapia. En casos seleccionados, la escisión de lesiones nodulares aisladas puede ser suficiente. Podrá preferirse un tratamiento conservador según la edad, evolución y factor de riesgo del paciente. En lesiones de poca extensión se puede usar mostaza nitrogenada o carmustina, tópicas, valorando sus efectos colaterales. La luz solar natural puede disminuir las lesiones de piel.

Otras opciones de tratamiento en el estadio I: TSED (irradiación total de la piel con haz de electrones): penetra solamente a la dermis, sin efectos sistémicos; requiere pericia, no está ampliamente disponible, respuesta del 80%; PUVA, psoralenes y ultravioleta A: 62-90% de eficacia; se aplica en pacientes que fracasan con mostaza nitrogenada tópica. Están en ensayo clínico: PUVA complementado con interferón, retinoides, o irradiación total corporal y UVB; y TSEB complementado con quimioterapia tópica o sistémica o con irradiación corporal total.

SUMMARY

Cutaneous lymphoma refers only to those lymphomas present at skin level, without any other location outside the skin. The most important criteria, are the findings of immunophenotyping, particularly when the histopathologic findings are not conclusive. The diagnostic method that has the most widespread application in order to determine the clone and lineage in lymphomas is the immunohistochemical techniques.

A case of cutaneous B-cell lymphoma is presented. Comments are made on the histologic findings, immunophenotyping, clinical evolution and treatment.

The possibility of progression to a chronic lymphocytic leukemia is emphasized.

Key words: Cutaneous B-cell lymphoma, immunophenotyping, Chronic lymphocytic leukemia.

AGRADECIMIENTOS: A la doctora Elvira Castro del Servicio de Patología del Instituto Nacional de Cancerología.

BIBLIOGRAFIA

1. Gunter Burg, MD, et al. Cutaneous B-cell lymphoma. *Dermatologic Clinics*. 1985; 689-703.
2. Soshamma George, MD, et al. Cutaneous lymphoma. *Int J Derm* 1992; 789.
3. Rona M. Mackie. Linfomas cutáneos. Linfomas B. *Rook tratado de dermatología*. Barcelona. 1989; 1880-1882.
4. Carlos Fernando García y Col. Linfomas no Hodgking. Estudio morfológico, inmunológico y de biología molecular. *Fundames*. 1992; 13-59.
5. Nicola Pimpinelli et al. Cutaneous lymphoma: a clinically relevant classification. *Int J of Derm* 1993; 695-699.
6. Alan C. Aisenberg MD. PhD. *Malignant lymphoma*. Lea Febiger, Philadelphia London 1991.