

Linfoma cutáneo de células grandes B de las piernas

Javier Pedraz^a, Yolanda Delgado^a, Marta Ballester^a, Javier Fraga^b,
Amaro García-Díez^a y Jesús Fernández-Herrera^a

^aServicio de Dermatología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

Resumen.—El linfoma de células grandes B de las piernas (LCCBP) constituye el 2% de los linfomas cutáneos primarios y está considerado por la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) como de pronóstico intermedio. Se suele presentar en pacientes de edad avanzada y manifestarse clínicamente como nódulos o tumores eritematosos, con frecuencia unilaterales, en el tercio distal de las piernas. En raras ocasiones presenta diseminación extracutánea. Se presenta el caso de un varón de 77 años que consultó por una pápula eritematosa indurada asintomática que había aparecido un mes antes en su pierna izquierda y había ido aumentando rápida y progresivamente de tamaño. A la vez habían ido apareciendo otras lesiones similares en el muslo y la cara posterior de dicha pierna. La histología detectó un infiltrado linfocítico de células grandes positivo para CD20 y para bcl-2 en toda la dermis. El estudio de extensión resultó normal. Se instauró tratamiento con rituximab en infusión intravenosa durante 4 semanas consecutivas, con remisión completa de las lesiones.

Palabras clave: linfoma cutáneo de células grandes B de las piernas, rituximab.

CUTANEOUS LARGE B-CELL LYMPHOMA OF THE LEG

Abstract.—Large B-cell lymphoma of the leg (LBCLL) accounts for 2% of primary cutaneous lymphomas, and the EORTC considers it to be of intermediate prognosis. It usually presents in elderly patients, and manifests clinically as erythematous nodules or tumors, often unilateral, on the lower third of the legs. On rare occasions, it presents with extracutaneous dissemination.

We present the case of a 77-year-old male who consulted his physician because of an asymptomatic indurated erythematous papule which had appeared one month earlier on his left leg and had quickly and progressively increased in size. Concurrently, other similar lesions had been appearing on the thigh and back of the same leg. Histological analysis detected a large cell lymphoid infiltrate positive for CD20 and bcl-2 throughout the dermis. The extension study was normal. The patient was treated with an intravenous infusion of rituximab for four consecutive weeks, with full remission of the lesions.

Key words: large B-cell lymphoma of the leg, rituximab.

INTRODUCCIÓN

El linfoma de células grandes B de las piernas (LCCBP) es una proliferación clonal que constituye el 2% de los linfomas cutáneos primarios. La European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) lo incluye dentro de los linfomas de pronóstico intermedio, con una supervivencia media a los 5 años de aproximadamente el 50 al 60%. Dentro de la clasificación de la OMS se incluiría dentro de los linfomas de células grandes B difusos¹. Este tipo de linfoma se presenta preferentemente en pacientes de edad avanzada, con un ligero predominio en las mujeres. Clínicamente suele cursar clínicamente con nódulos o tumores eritematosos asintomáticos, con frecuencia unilaterales, que suelen asentar en el tercio distal de las piernas² y con tendencia a la necrosis. El pronóstico de este tipo de linfomas es intermedio, ya que su supervivencia a los 5 años es de apro-

ximadamente el 50%. El tratamiento de elección en el caso de lesiones aisladas es la cirugía o la radioterapia. En caso de lesiones múltiples o recidivantes la quimioterapia sería el tratamiento de elección, principalmente con CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona). Sin embargo, recientemente se ha empezado a utilizar el rituximab como alternativa terapéutica en este último grupo de pacientes o en casos con pluripatología de base.

Se presenta el caso de un paciente diagnosticado de un LCCBP que presentó remisión completa tras tratamiento con rituximab en infusión intravenosa durante 4 semanas.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un varón de 77 años que acude a nuestro servicio en junio de 2004 por un cuadro de un mes de evolución consistente en la aparición de una pápula eritematosa asintomática que había aumentado de tamaño rápidamente. Inicialmente se localizaba en la cara interna de la pierna izquierda, pero después habían ido apareciendo nuevas lesiones similares en el muslo y la cara posterior de la misma pierna. Como antecedentes patológicos destacaban hipertensión arterial, hi-

Correspondencia:

Javier Pedraz. Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario de La Princesa.
Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.
javierpedraz@aedv.es

Recibido el 24 de febrero de 2005.
Aceptado el 24 de febrero de 2005.



Fig. 1.—Placas eritematosas localizadas en muslo y pierna izquierda.



Fig. 2.—Detalle de una de las placas: se aprecia la morfología anular, la superficie lisa y un nódulo satélite en la periferia.

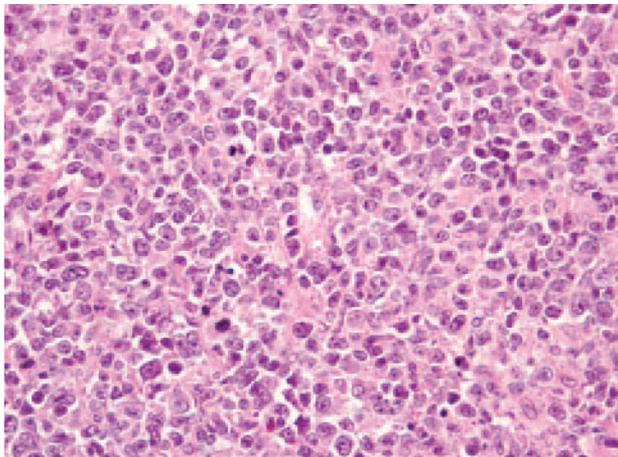


Fig. 3.—Infiltrado densamente celular en el que predominan los linfocitos de tamaño grande que recuerdan a los centroblastos; entre ellas que se objetivan frecuentes figuras de mitosis. (Hematoxilina-eosina, $\times 200$.)

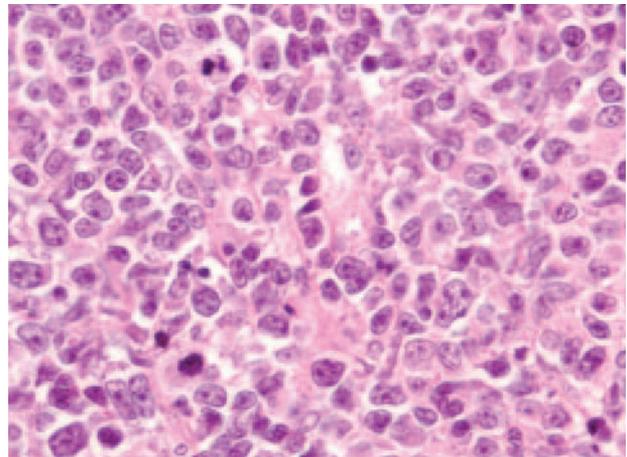


Fig. 4.—Detalle del infiltrado formado principalmente por células grandes de núcleos redondeados y nucléolo excéntrico que recuerdan a centroblastos. Se observan abundantes figuras de mitosis (Hematoxilina-eosina, $\times 400$.)

percolesterolemia, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular previo sin secuelas, bronquitis crónica e insuficiencia renal crónica. La exploración física mostraba placas y tuberosidades localizadas en la cara interna del muslo izquierdo y en cara interna y posterior de la pierna del mismo lado (fig. 1). Algunas de las placas tenían una morfología arciforme y estaban infiltradas al tacto (fig. 2).

Se realizaron dos biopsias de las lesiones y el estudio histopatológico mostró un infiltrado masivo multinodular, confluyente en dermis superficial que llegaba hasta el tejido celular subcutáneo. La epidermis estaba conservada y se observó la existencia de una banda libre de lesión que separaba el infiltrado linfoide de la epidermis normal.

Dentro del infiltrado, densamente celular, predominaban los linfocitos de tamaño grande con núcleos redondeados, nucléolo excéntrico y cromatina fina-

mente dispersa, que recordaban a los centroblastos; entre ellas se observaban frecuentes figuras de mitosis (fig. 3), así como una población de células de menor tamaño con núcleos más hiper cromáticos y contornos más irregulares que corresponderían también a linfocitos aunque su número era menor (fig. 4). Se realizó tinción para CD20 que resultó intensamente positiva en la membrana de las células tumorales. El infiltrado resultó positivo para CD10 y bcl-2, y negativo para CD30 y bcl-6 (figs. 5 y 6).

Dentro de los estudios complementarios realizados destacaba una β_2 -microglobulina de 6.217 (normal, 700-3.500). El estudio de extensión con TC cervicotoracoabdominopélvica resultó normal, al igual que el aspirado y la biopsia de médula ósea. En sangre periférica y en médula ósea el reordenamiento resultó negativo y el inmunofenotipo normal. En el estudio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para

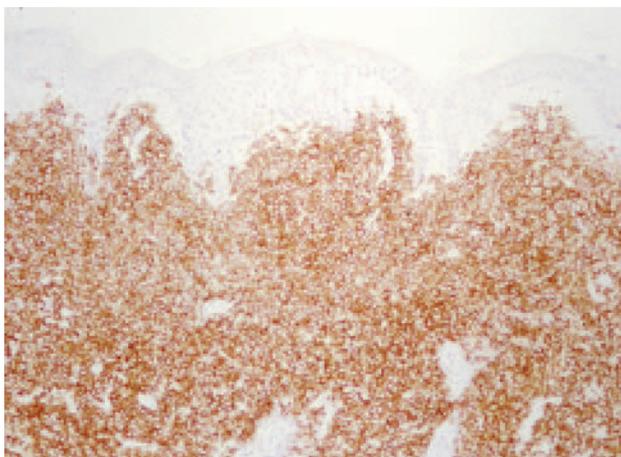


Fig. 5.—Tinción intensamente positiva de las células tumorales para CD-20.

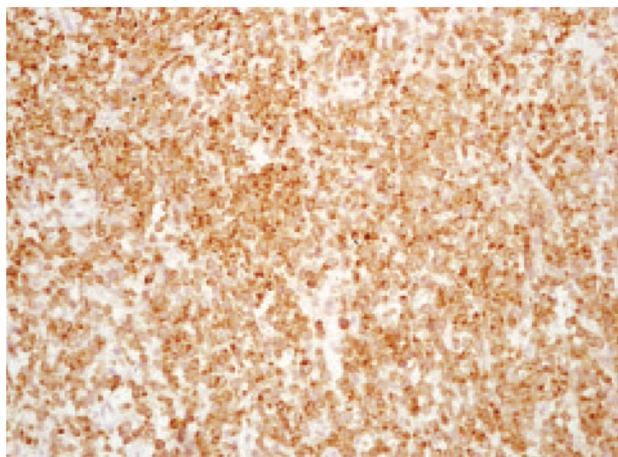


Fig. 6.— Tinción positiva para bcl-2.

detección de reordenamiento clonal linfoide sobre material congelado no se detectó reordenamiento de inmunoglobulina H. La determinación de la translocación t(14;18), mediante técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) sobre material parafinado, resultó negativa.

Con el diagnóstico clinicopatológico de LCCBP y dada la edad avanzada y la enfermedad de base del paciente, se decidió iniciar tratamiento con rituximab. El rituximab se pautó en infusión intravenosa a una dosis de 375 mg/m², una vez a la semana, durante 4 semanas. Como régimen de acondicionamiento se utilizó paracetamol, dexclorfeniramina e hidrocortisona, esta última sólo durante la primera infusión. El paciente sólo presentó ligera astenia y cefalea leve a lo largo del tratamiento. Inmediatamente después de finalizar el tratamiento se apreció que las lesiones tumorales habían desaparecido, dejando una pigmentación residual sin pruebas de infiltración clínica (fig. 5). Tras 6 meses de seguimiento no se han encontrado signos ni síntomas de recidiva tumoral.

COMENTARIOS

Los linfomas cutáneos de células B constituyen el 20-25 % de los linfomas primariamente cutáneos. La gran mayoría de los linfomas cutáneos B son centrofoliculares y linfomas de zona marginal-inmunocitomas. El LCCBP se presenta con mucha menor frecuencia y tiene una presentación y/o comportamiento clínico diferente a las dos entidades previamente citadas. Los LCCBP suelen expresar CD19, CD20, CD22 y CD79a. En nuestro caso la tinción para CD20 resultó intensamente positiva. Un número significativo de linfomas cutáneos difusos, entre los que se incluye el LCCBP, suelen expresar CD10 y/o bcl-6³. Las células tumorales en nuestro paciente se teñían

con CD10 pero no con bcl-6. La expresión del oncogén bcl-2, encontrada con frecuencia en los LCCBP, reduce la supervivencia libre de enfermedad y dota de peor pronóstico a los linfomas que lo expresan frente a los que no lo hacen^{4,6}. Algunos autores consideran incluso la expresión de la proteína bcl-2 como el factor pronóstico independiente de supervivencia más importante en los linfomas cutáneos de células grandes B⁷. La sobreexpresión de la proteína bcl-2 puede resultar de la translocación inter cromosómica (14;18) que se observa aproximadamente en el 80 al 100 % de los linfomas foliculares y en el 15 al 20 % de los linfomas difusos de células grandes, aparte de otros mecanismos⁵. Se observa con frecuencia sobreexpresión de la proteína bcl-2 en las células grandes de los LCCBP, pero no se suele asociar con t(14;18)⁸. La presencia de t(14;18) en un linfoma cutáneo primario suele sugerir la presencia de enfermedad sistémica⁹. En el caso que hemos presentado había positividad intensa para bcl-2 pero no se pudo observar la presencia sobre material parafinado de la biopsia de una t(14;18).

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 que presenta dos regiones, una región variable de origen murino que al unirse al CD20 incentiva la apoptosis e inhibe la proliferación celular y una región constante de origen humano IgG₁κ que activa la respuesta inmunitaria provocando lisis celular mediante citotoxicidad mediada por anticuerpos y complemento¹⁰. El CD20 es una proteína transmembrana hidrofóbica presente en el 100 % de los linfocitos B maduros y en el 90 al 95 % de los linfomas B¹¹. No se encuentra en las células *stem*, pro-B ni en las células plasmáticas¹². *In vivo* provoca una depleción transitoria de linfocitos B en sangre periférica, que se suelen regenerar en el plazo de 6 a 12 meses¹³. Las inmunoglobulinas están conservadas, ya que las células plasmáticas no resultan afectadas. La respuesta

media de este anticuerpo es de aproximadamente 12 meses, aunque en ocasiones se requieren reinfusiones del mismo para mantener al paciente libre de enfermedad¹⁴. Los efectos secundarios que pueden aparecer a lo largo del tratamiento son generalmente leves y, en el caso de producirse, suelen ceder tras la administración del mismo. Se observan con mayor frecuencia fiebre, escalofríos, náuseas, astenia y cefalea. En menor medida se observan hipotensión, neutropenia y trombocitopenia, entre otros¹⁴. En menos del 1 % de los casos se puede producir una reacción de hipersensibilidad en forma de síndrome de liberación de citocinas, que suele suceder en la primera infusión durante las primeras 2 h. Suele manifestarse con disnea, fiebre, escalofríos, hipotensión, enrojecimiento facial, rigidez, urticaria y angioedema. El tratamiento en estos casos es únicamente sintomático¹⁵. Algunos pacientes refieren dolor punzante en la localización de las lesiones tras la infusión y una reacción urticarial en estas¹⁶. Nuestro paciente presentó astenia y cefalea leve a lo largo del tratamiento principalmente tras la primera infusión.

En la literatura médica se recogen diversos casos de linfomas primariamente cutáneos de células grandes B en las piernas tratados con éxito mediante rituximab en infusión intravenosa^{13,16-18}.

Hemos presentado un caso de LCCBP en el que se consiguió una remisión de las lesiones tras un ciclo de cuatro infusiones intravenosas de rituximab. La mejoría se produjo de forma notable ya desde la primera infusión, momento desde el cual se observaban lesiones menos infiltradas que progresivamente fueron evolucionando hasta desaparecer completamente. Una pigmentación residual fue lo único que se apreciaba tras el tratamiento completo.

El rituximab ha sido el primer anticuerpo introducido por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de linfomas no hodgkinianos de bajo grado¹⁹. Al igual que se están utilizando nuevas terapias biológicas en el tratamiento de la psoriasis, el rituximab podría considerarse en enfermedades diferentes a los linfomas como el lupus²⁰ o el pénfigo²¹.

BIBLIOGRAFÍA

- Willenze R. Classification of primary cutaneous lymphomas. *Haematologica*. 2003;88:6-9.
- Vermeer MH, Geelen FA, Van Haselen CW, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group. *Arch Dermatol*. 1996;132:1304-8.
- Goodlad JR, Krajewski AS, Batstone PJ, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma. Prognostic significance of clinicopathological subtypes. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:1538-45.
- Hermine O, Haioun C, Lepage E, et al. Prognostic significance of bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1996;87:265-72.
- Hill ME, MacLennan KA, Cunningham DC, et al. Prognostic significance of bcl-2 expression and bcl-2 major break point region rearrangement in diffuse large cell non-Hodgkin's lymphoma: A British National Lymphoma Investigation study. *Blood*. 1996;88:1046-51.
- Kramer MHH, Hermans J, Parker J, et al. Clinical significance of bcl-2 and p53 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma: A population-based study. *J Clin Oncol*. 1996;14:2131-8.
- Grange F, Petrella T, Beylot-Barry M, et al. Bcl-2 protein expression is the strongest independent prognostic factor of survival in primary cutaneous large B-cell lymphomas. *Blood*. 2004;103:1662-8.
- Wechsler J, Bagot M. Primary cutaneous large B-cell lymphomas. *Semin Cutan Med Surg*. 2000;19:130-2.
- Child FJ, Russell-Jones R, Woolford AJ, et al. Absence of the t(14;18) chromosomal translocation in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2001;144:735-44.
- Cantonetti M. Rituximab therapy for primary cutaneous B-cell lymphomas. *Haematologica*. 2003;88:75-8.
- Anderson KC, Bates MP, Slaughenhaupt BL, et al. Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. *Blood*. 1984;63:1424-33.
- Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, Schmid MH, Burg G. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2000;136:374-8.
- Sabroe RA, Child FJ, Woolford AJ, et al. Rituximab in cutaneous B-cell lymphoma: a report of two cases. *Br J Dermatol*. 2000;143:157-61.
- McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol*. 1998;16:2825-33.
- Winkler U, Jensen M, Mancke O, Schulz H, Diehl V, Engert A. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood*. 1999;94:2217-24.
- Heinzerling L, Urbanek M, Funk J, et al. Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma. *Cancer*. 2000;89: 1835-44.
- Aboulafia DM. Primary cutaneous large B-cell lymphoma of the legs: a distinct clinical pathologic entity treated with CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Am J Clin Oncol*. 2001;24:237-40.
- Bonnekoh B, Schulz M, Franke I, Gollnick H. Complete remission of a primary cutaneous B-cell lymphoma of the lower leg by first-line monotherapy with the CD20-antibody rituximab. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002;128:161-6.
- Massengale WT, McBurney E, Gurtler J. CD20-negative relapse of cutaneous B-cell lymphoma after anti-CD20 monoclonal antibody therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46: 441-3.
- Looney RJ, Anolik J, Sanz I. Treatment of SLE with anti-CD20 monoclonal antibody. *Curr Dir Autoimmun*. 2005;8: 193-205.
- Morrison LH. Therapy of refractory pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody (rituximab). *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:817-9.