

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v26i1.4

Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B primario cutáneo tipo pierna

Cutaneous or leg-type diffuse large B-cell lymphoma.

Lena Grissel Simental Legarda,¹ Rafael Silva Flores,² Gustavo Armando Gómez Meléndez,³ Fernando Pérez Jacobo⁴

Resumen

ANTECEDENTES: El linfoma difuso de células grandes B tipo pierna pertenece a un grupo de linfomas no Hodgkin que afectan la piel sin evidencia de enfermedad extracutánea al diagnóstico; representa el 4% de todos los casos de linfomas cutáneos.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 70 años con una tumoración única en el miembro pélvico derecho, que recibió tratamiento con quimioterapia y radioterapia.

CONCLUSIONES: El linfoma difuso de células grandes B tipo pierna se considera un linfoma agresivo, con supervivencia a 5 años menor al 60%. El tratamiento se basa en quimioterapia sistémica con o sin radioterapia y el pronóstico es peor en comparación con el de otros linfomas cutáneos.

PALABRAS CLAVE: Linfoma no Hodgkin; linfoma difuso de células grandes B; pronóstico.

Abstract

BACKGROUND: Diffuse large B cell lymphoma leg type belongs to a group of non-Hodgkin lymphomas that involve skin without evidence of extracutaneous disease at diagnosis; it represents 4% of all cases of cutaneous lymphomas.

CLINICAL CASE: A 70-year-old female patient with a single tumor in the right pelvic limb which received treatment with chemotherapy and radiotherapy.

CONCLUSIONS: Diffuse large B cell lymphoma leg type is considered an aggressive lymphoma, with a reported 5-year survival lesser than 60%. Treatment is based on systemic chemotherapy with or without radiotherapy, and the prognosis is worse compared to that of other cutaneous lymphomas.

KEYWORDS: Non-Hodgkin lymphoma; Diffuse large B cell lymphoma; primary lymphoma; prognosis.

¹ Departamento de Hematología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Ciudad de México.

² Departamento de Patología.

³ Departamento de Dermatología.

⁴ Departamento de Hematología. Hospital Central Norte Pemex, Ciudad de México.

Recibido: 16 de julio 2024

Aceptado: 8 de enero 2025

Correspondencia

Fernando Pérez Jacobo
luis.fernando.perez@pemex.com

Este artículo debe citarse como:

Simental-Legarda LG, Silva-Flores R, Gómez-Meléndez GA, Pérez-Jacobo F. Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B primario cutáneo tipo pierna. Hematol Méx 2025; 1: 1-7.

ANTECEDENTES

Los linfomas de células B primarios cutáneos representan un grupo de linfomas con afectación de la piel sin evidencia de enfermedad en ninguna otra región anatómica al diagnóstico.¹ Constituyen el 25% de todos los casos de linfomas primarios cutáneos y se clasifican en tres subgrupos principales de acuerdo con la clasificación de 2018 de la Organización Mundial de la Salud (OMS)-Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC): linfoma cutáneo primario de zona marginal, linfoma cutáneo primario de centro folicular y linfoma de células grandes B tipo pierna.^{2,3}

El linfoma difuso de células grandes B tipo pierna es un tipo de linfoma raro y agresivo. Representa el 4% de todos los casos de linfoma cutáneo y, por lo general, afecta a mujeres mayores (séptima década de la vida) con una relación 2:1 entre mujeres y hombres.⁴

Los primeros reportes de esta enfermedad se remontan a 1987; se reconoció como una afección única con afectación exclusiva de la pierna y pronóstico intermedio una década después.⁵

Sin embargo, el concepto actual del linfoma difuso de células grandes B tipo pierna lo establecieron en 2005 la OMS y la EORTC con base en las características clínicas, la morfología de las células B y su repercusión en la supervivencia.⁶

Se caracteriza por lesiones eritemato-cianóticas, nódulos o placas de crecimiento rápido, localizadas en una o ambas piernas. Entre el 15 y 20% de los pacientes pueden manifestar lesiones en sitios diferentes a los miembros pélvicos. Los pacientes pueden o no padecer síntomas B, y la enfermedad tiende a extenderse de forma extracutánea.⁷

Diagnóstico

Para el diagnóstico se requiere una biopsia incisional o en sacabocados de piel con análisis histológico e inmunohistológico, además de descartar enfermedad sistémica asociada.⁸

En términos microscópicos, se encuentran infiltrados difusos dérmicos compuestos por centroblastos e inmunoblastos, con células T reactivas relativamente escasas y confinadas a áreas perivasculares. Muestra un fenotipo con alta expresión de BCL2, IRF4/MUM1, BCL6 (en 60%), FOXP1, MYC e IgM citoplásmica, con coexpresión de IgD en el 50% de los casos. CD10 habitualmente es negativo.^{7,8}

Su expresión genética es similar a la observada en el linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B de tipo células B activadas, con mutaciones en CD79B, CARD11, BLIMP1 y MYD88 reportadas en un 70-75% de los casos. Éstas se asocian con una activación constitutiva de la vía del factor nuclear kappa B (NF-κB), que promueve la supervivencia y proliferación celular.^{9,10}

Dentro del estudio y estadiaje inicial se recomienda practicar tomografía por emisión de positrones (PET-CT) de cuerpo completo con 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG) y biopsia de médula ósea porque los ganglios linfáticos regionales y la médula ósea son los sitios más comunes de infiltración extracutánea.^{11,12}

El linfoma difuso de células grandes B tipo pierna, en general, se asocia con una supervivencia específica para la enfermedad a cinco años de aproximadamente el 50%.^{3,6} La coexpresión de BCL-2 y c-MYC, expresión de FOXP1, pérdida de CDKN2A (cromosoma 9p21), mutación somática de MYD88^{L265P}, así como lesiones en múltiples sitios, se han asociado con supervivencias global y específica de la enfermedad inferiores.⁷

La evidencia de tratamiento en esta enfermedad en nuestra población es limitada y se basa en radioterapia exclusivamente o quimioterapia acompañada en ocasiones de radioterapia. En México no existen reportes epidemiológicos de este tipo de linfomas.

Se comunica un caso de linfoma difuso de células grandes B tipo pierna que recibió tratamiento sistémico con quimioterapia y radioterapia, así como su respuesta clínica posterior.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 70 años, con antecedentes de diabetes tipo 2, hipertensión arterial, obesidad grado I e hipotiroidismo. Inició su padecimiento actual 12 meses antes del diagnóstico, con la aparición de una lesión cutánea eritematoviolácea elevada de 11 x 8 cm, localizada en la región lateral superior del glúteo derecho (**Figura 1A**). La lesión era dolorosa y mostró un crecimiento acelerado en seis meses posterior a la administración de fármaco por vía intramuscular. No había otros síntomas ni alteraciones a la exploración física.

El estudio de la biopsia incisional de la lesión evidenció una neoplasia con afectación de la totalidad de la dermis, con ausencia de epidermotropismo y constituida por células medianas y grandes con núcleos hendidos, cromatina granular y nucléolos evidentes (**Figura 1B**). La inmunohistoquímica reportó CD20 positivo difuso e intenso (**Figura 1C**), BCL-2 positivo difuso (**Figura 1D**), BCL-6 positivo, MUM-1 positivo, Ki-67 positivo en el 30%; CD10 negativo. No se estudió C-MYC.

La tomografía por emisión de positrones (PET-CT) con 18-FDG de cuerpo completo mostró una lesión sólida con densidad de tejidos blandos en la región glútea derecha de aproximadamente 76 x 36 x 85 mm en longitudinal, anteroposterior y transversal, respectivamente con SUVmax de 6.7, así como hipercaptación en el tejido celular

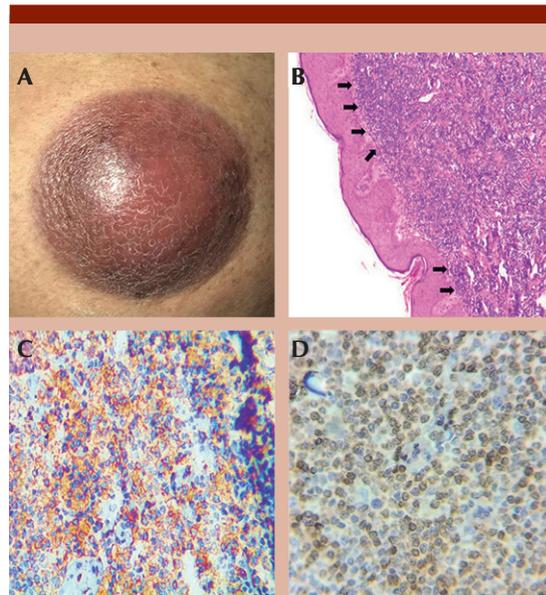


Figura 1. Características macroscópicas y microscópicas de la lesión. **A.** Aspecto macroscópico, lesión glútea derecha. **B.** Biopsia cutánea que muestra infiltración de la dermis por células neoplásicas (flechas negras; tinción hematoxilina-eosina, aumento 10X). **C.** Inmunohistoquímica que muestra CD20 positivo (aumento 40X). **D.** Inmunohistoquímica que muestra BCL-2 positivo difuso en las células neoplásicas (aumento 40X).

subcutáneo de la región interglútea, con SUVmax de 4.2 (**Figura 2A y B**). De acuerdo con lo anterior, se concluyó el diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B tipo pierna (estadio clínico I-Ae, R-IPI de un punto).

Se inició tratamiento con esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) por seis ciclos en total. Al término de los ciclos de quimioterapia se encontró alivio de la lesión, con hiperpigmentación cutánea residual. La paciente fue sometida a radioterapia dirigida al glúteo derecho como consolidación con una dosis total de 30 Gy en 15 sesiones.

El PET-CT con 18-FDG, al término del tratamiento, se reportó como Deauville 3, por engrosamiento subcutáneo en la región glútea sin lesión tumoral de 33 x 21 mm, con SUVmax de 2.4 (fondo mediastinal 2.1; fondo hepático de 2.4). **Figura 2C y D**

Una nueva biopsia del sitio de engrosamiento reportó únicamente fibrosis e inflamación crónica, por lo que se consideró en respuesta completa. La paciente se ha mantenido en vigilancia clínica durante los últimos 12 meses, sin evidencia clínica de recaída de la enfermedad.

DISCUSIÓN

El linfoma difuso de células grandes B tipo pierna es una afección poco frecuente, por lo que no están disponibles ensayos clínicos controlados con evidencia que establezca una estrategia terapéutica óptima y la mayor parte de las recomendaciones se basan en estudios retrospectivos y reportes de experiencia institucional.

Este tipo de linfoma representa un reto terapéutico y su tratamiento generalmente se basa en quimioterapia con o sin radioterapia, de acuerdo

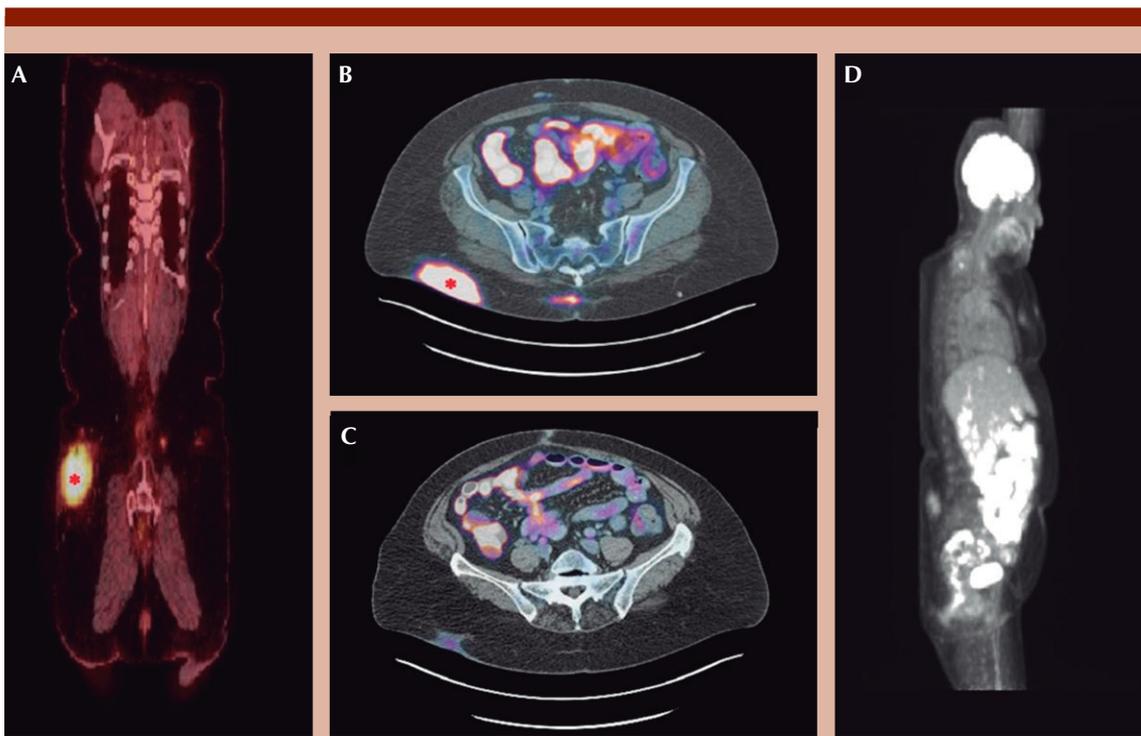


Figura 2. Tomografía por emisión de positrones CT durante el transcurso de la enfermedad. **A y B.** Planos coronal y transversal de estudio al diagnóstico que muestran lesión con hipercaptación (*) en la región glútea derecha. **C y D.** Planos transversal y sagital de estudio posterior a la quimioterapia, con engrosamiento subcutáneo y aumento de la captación, en escala de Deauville 3 (equipo Biograph Vision 600/LSO, 8 anillos/CT de 64 detectores, previa administración de 177.6 MBq de 18F-FDG).

con recomendaciones de grupos internacionales como el EORTC y la ESMO (*European Society for Medical Oncology*) porque la historia natural de la enfermedad se asemeja a la de su contraparte sistémica.¹²

Aunque la bibliografía respecto del tratamiento de esta enfermedad es limitada, la administración de esquemas de tratamiento, como R-CHOP en primera línea, se ha asociado con tasas de supervivencia libre de enfermedad similares a lo reportado en pacientes con linfoma de células grandes B de riesgo alto.⁵

En un estudio retrospectivo que analizó el tratamiento y desenlaces en 136 pacientes con linfomas primarios cutáneos, 25 casos (18%) correspondieron a linfoma difuso de células grandes B tipo pierna. De estos 25, 13 recibieron quimioterapia (10 esquemas tipo CHOP, 6 con rituximab) seguida de radioterapia, 6 solo quimioterapia, 5 solo radioterapia y 1 paciente recibió tratamiento quirúrgico. La supervivencia libre de enfermedad a cinco años para todos los pacientes fue del 61%; al analizar los diferentes grupos, en los pacientes que recibieron rituximab ésta fue del 100% en comparación con el 67% de quienes no recibieron rituximab ($p = 0.13$).¹³

Otros estudios con mayor cantidad de pacientes también han demostrado poblaciones heterogéneas con respecto a características clínicas (edad, estadio, comorbilidades) y al tratamiento administrado, lo que modifica los desenlaces reportados.

En un estudio retrospectivo multicéntrico del Grupo Francés de Estudio en Linfomas Cutáneos que incluyó 60 pacientes con linfoma difuso de células grandes B tipo pierna 23 recibieron únicamente radioterapia y 22 casos esquemas de quimioterapia con antracíclicos (como CHOP) con o sin rituximab. La supervivencia global reportada a dos años fue superior en los pacientes que recibieron quimioterapia y rituximab en

comparación con las otras modalidades de tratamiento (81 vs 59%); sin embargo, no alcanzó significación estadística.²

De manera similar, en otro análisis retrospectivo de 58 pacientes clasificados como linfoma difuso de células grandes B tipo pierna de acuerdo con los criterios de la OMS y la EORTC, 32 casos fueron tratados únicamente con radioterapia y 12 con quimioterapia con o sin radioterapia, con una supervivencia global a cinco años del 37%.¹²

En las tres series mencionadas, las tasas de evolución extracutánea (ganglionar, al sistema nervioso central, a la médula ósea, pulmonar, entre otras) se encontraron entre el 29 y el 46%.

Lo anterior muestra que el tratamiento local no es adecuado para este grupo de pacientes, lo que favorece la indicación de inmunquimioterapia sistémica con o sin radioterapia como una mejor estrategia terapéutica. En pacientes no aptos al tratamiento sistémico, la radioterapia local o rituximab como monoterapia puede considerarse el tratamiento inicial.¹³

El tratamiento de la enfermedad resistente o en recaída continúa siendo un desafío. Entre las opciones de tratamiento para este grupo de pacientes están los inmunomoduladores, como la lenalidomida e inhibidores de cinasa de tirosina de Bruton, como el ibrutinib.¹⁴

En un ensayo fase II con una cantidad limitada de participantes ($n = 19$), la tasa de respuesta a 6 meses fue del 26% con la administración de lenalidomida como monoterapia en pacientes con enfermedad resistente. La tasa de respuesta fue mejor en sujetos con mutación MYD88^{L265P}.^{7,14,15}

Respecto de ibrutinib, se han reportado respuestas a este fármaco al administrarse como monoterapia en pacientes con mutación MYD88; sin embargo, éstas han sido de corta duración (4 a 40 semanas).¹⁵

Por la alta expresión de BCL2, la administración de venetoclax (inhibidor selectivo de BCL-2) para el tratamiento del linfoma de células grandes B se ha explorado en diferentes ensayos clínicos. En general, ha demostrado escasas tasas de respuesta como monoterapia (~ 20%, incluidos casos con “alta expresión” de BCL2), con resultados prometedores en combinación con inmunoterapia en ensayos clínicos en pacientes dobles expresores (MYC y BCL2 o BCL6).^{16,17} A pesar de lo anterior, su eficacia en linfoma de células grandes B tipo pierna aún no se ha evaluado.

Otras moléculas, como dacetuzumab (un anticuerpo monoclonal anti-CD40), tafasitamab (anticuerpo humanizado anti-CD19), anticuerpos biespecíficos, como mosunetuzumab y epcoritamab y células CAR-T requieren mayor estudio en este escenario y podrían representar una opción terapéutica en el futuro.^{17,18}

Por último, la administración de inhibidores de la vía de muerte celular programada 1 (PD-1) se ha sugerido en los últimos años como una opción potencialmente eficaz, con base en un par de series de casos en las que se ha reportado sobreexpresión del ligando de PD-1 y PD-2 en células tumorales de, incluso, el 50% de los casos, así como en células del microambiente tumoral.¹⁹ En un estudio retrospectivo de 28 casos con linfoma de células grandes B tipo pierna, 5 pacientes con enfermedad resistente o en recaída recibieron inhibidores de PD-1 (pembrolizumab principalmente) con respuestas durables en tres de los cinco casos.²⁰

Respecto del caso descrito en esta comunicación, con enfermedad confinada a un solo sitio, el tratamiento es similar al de un linfoma de células grandes B sistémico de estadio limitado, con R-CHOP y radioterapia al sitio afectado. En el estudio retrospectivo mencionado que incluyó 58 pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes B tipo pierna, la supervivencia

global a 5 años para los pacientes con un tumor solitario fue del 70%, comparado con 27 y 0% de quienes manifestaron enfermedad localizada o multifocal, respectivamente. En pacientes con enfermedad localizada (como la paciente del caso), el sexo y la expresión de BCL2, MUM-1 y FOXP1 no tuvieron significación pronóstica.¹¹

CONCLUSIONES

El linfoma de células grandes B tipo pierna es una enfermedad poco frecuente y con un pronóstico inferior al compararse con otros tipos de linfomas primarios cutáneos. Debido a su baja incidencia, las recomendaciones actuales para su tratamiento provienen de datos limitados obtenidos a través de estudios retrospectivos. Este caso destaca la relevancia del diagnóstico clínico e histopatológico temprano, el estadiaje y la identificación de factores asociados con un pronóstico desfavorable, con el objetivo de personalizar el tratamiento y mejorar el desenlace de la enfermedad. De acuerdo con la evidencia disponible, así como con lo mostrado en este caso, la mejor estrategia terapéutica inicial es la inmunoterapia, con o sin radioterapia, de acuerdo con la extensión de la enfermedad. En pacientes con enfermedad resistente o en recaída, y de no contar con ensayos clínicos disponibles, la administración de terapias blanco, inmunomoduladores o inhibidores de PD-1 podría considerarse una alternativa.

REFERENCIAS

1. Kabashima K. Immunology of the skin: Basic and clinical sciences in skin immune responses [Internet]. Springer; 2016.
2. Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, Maubec E, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol* 2007; 143 (9): 1144-50. <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.143.9.1144>
3. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019; 133 (16): 1703-14. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-11-881268>

4. Cerroni L. Past, present and future of cutaneous lymphomas. *Semin Diagn Pathol* 2017; 34 (1): 3-14. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semdp.2016.11.001>
5. Hristov AC. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: diagnostic considerations. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136 (8): 876-81. <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2012-0195-RA>
6. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105 (10): 3768-3785. <http://doi.org/10.1182/blood-2004-09-3502>
7. Vitiello P, Sica A, Ronchi A, Caccavale S, et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas: An update. *Front Oncol* 2020; 10: 651. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.00651>
8. Hope CB, Pincus LB. Primary cutaneous B-cell lymphomas. *Clin Lab Med* 2017; 37 (3): 547-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2017.05.009>
9. Koens L, Zoutman WH, Ngarmleertsirichai P, Przybylski GK, et al. Nuclear factor- κ B pathway-activating gene aberrancies in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type. *J Invest Dermatol* 2014; 134 (1): 290-2. <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2013.265>
10. Pham-Ledard A, Prochazkova-Carlotti M, Andrique L, Cappellen D, et al. Multiple genetic alterations in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type support a common lymphomagenesis with activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol* 2014; 27 (3): 402-11. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2013.156>
11. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, Vermeer MH, et al. Re-classification 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. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6396>
12. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, et al. 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 (5): 1600-9. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-04-1528501>
13. Hamilton SN, Wai ES, Tan K, Alexander C, et al. Treatment and outcomes in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma: the BC Cancer Agency experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87 (4): 719-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.07.019>
14. Gupta E, Accurso J, Sluzevich J, Menke DM, Tun HW. Excellent outcome of immunomodulation or Bruton's tyrosine kinase inhibition in highly refractory primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *Rare Tumors* 2015; 7 (4): 6067. <http://dx.doi.org/10.4081/rt.2015.6067>
15. Johannes B, Stephanie E, Anca S, Stefan S, et al. Ibrutinib can induce complete remissions and sustained responses in refractory cutaneous or leg-type diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2018; 132 (Supplement 1): 4237. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-117032>
16. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, et al. Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: post-treatment follow-up of the MURANO phase III study. *J Clin Oncol* 2019; 37 (4): 269-77. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.18.01580>
17. Khan N, Kahl B. Targeting BCL-2 in hematologic malignancies. *Target Oncol* 2018; 13 (3): 257-67. <http://dx.doi.org/10.1007/s11523-018-0560-7>
18. Advani R, Forero-Torres A, Furman RR, Rosenblatt JD, et al. Phase I study of the humanized anti-CD40 monoclonal antibody dacetuzumab in refractory or recurrent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27 (26): 4371-7. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.21.3017>
19. Zhou XA, Louissaint A Jr, Wenzel A, Yang J, et al. Genomic analyses identify recurrent alterations in immune evasion genes in diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *J Invest Dermatol* 2018; 138 (11): 2365-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2018.04.038>
20. Kraft RM, Ansell SM, Villasboas JC, Bennani NN, et al. Outcomes in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *Hematol Oncol* 2021; 39 (5): 658-63. <http://dx.doi.org/10.1002/hon.2919>