

Linfoma cutáneo de células B de la zona marginal tratado con rituximab

Javier Pedraz^a, Yolanda Delgado^a, Maximiliano Aragüés^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 B de la zona marginal (LCBZM) es probablemente el más frecuente de los linfomas cutáneos primarios de células B, que son entidades de comportamiento indolente. Clínicamente aparece en pacientes de edad media en forma de pápulas, nódulos o placas eritematosas, solitarias o múltiples, en tronco y parte proximal de extremidades. El pronóstico es excelente a pesar de las frecuentes recurrencias cutáneas.

Se presenta el caso de un varón de 40 años que, tras presentar varias recidivas de un LCBZM durante 10 años, fue tratado con rituximab por presentar múltiples lesiones cutáneas. El paciente presentó una remisión completa después de 4 semanas de tratamiento y desarrolló un síndrome de liberación de citocinas después de la primera infusión del medicamento.

Palabras clave: LCBZM, rituximab.

CUTANEOUS MARGINAL ZONE B-CELL LYMPHOMA TREATED WITH RITUXIMAB

Abstract.—Marginal zone B-cell lymphoma (MZL) is probably the most frequent of the primary cutaneous B-cell lymphomas, which are entities with indolent behavior. Clinically, it appears in middle-aged patients as papules, nodules or erythematous plaques, solitary or multiple, on the trunk and proximal part of the limbs. The prognosis is excellent despite frequent cutaneous recurrences.

We present the case of a 40-year-old male who, after having several recurrences of MZL over a ten-year period, was treated with rituximab for multiple skin lesions. The patient showed full remission after four weeks of treatment, and developed cytokine-release syndrome after the first infusion of the drug.

Key words: MZL, rituximab.

INTRODUCCIÓN

El linfoma primario de células B de la zona marginal (LCBZM) es el linfoma cutáneo primario de células B más frecuente junto con el linfoma centrofolicular. La *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) lo incluye conjuntamente con la Organización Mundial de la Salud (OMS) dentro de los linfomas de comportamiento indolente, dado que su pronóstico es excelente, con una supervivencia a los 5 años de aproximadamente el 100 %¹. Este tipo de linfoma afecta predominantemente a pacientes de edad media y no muestra clara predilección por ningún sexo. Clínicamente suele cursar con pápulas, nódulos o placas eritematovioláceas asintomáticas, infiltradas, solitarias o múltiples, que suelen localizarse en tronco o extremidades superiores². En ocasiones estas lesiones se rodean de un halo eritematoso³. Su diseminación extracutánea es rara. A pesar de su curso clínico favorable, con cierta frecuencia desarrollan recurrencias cutáneas.

En algunos casos la *Borrelia burgdorferi* puede desempeñar un papel en la patogenia de este tipo de linfoma. En una región de Austria con infecciones por *Borrelia* endémicas, se detectaron secuencias específicas de *Borrelia* en el 18 % de los linfomas cutáneos primarios de células B⁴. En Escocia⁵ se obtuvieron resultados similares. El tratamiento de elección en el caso de lesiones aisladas sería la radioterapia y/o cirugía. Otras alternativas terapéuticas serían los corticoides sistémicos o intralesionales, interleucina-2 e interferón alfa-2a, en administración intralesional o subcutánea⁶. Desde hace aproximadamente 8 años se está utilizando el rituximab en monoterapia como alternativa terapéutica o incluso como terapia de primera elección⁷.

Se presenta el caso de un paciente diagnosticado de un LCBZM con múltiples lesiones que presentó remisión del cuadro después del tratamiento con infusión intravenosa de rituximab.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un varón de 40 años, sin antecedentes de interés, acudió a consulta en noviembre de 1994 por un cuadro de 2 años de evolución consistente en la aparición de una placa eritemato-rosácea asintomática en costado izquierdo, que había aumentado de tamaño lenta pero progresivamente, hasta alcanzar 1,5 × 1 cm

Correspondencia:

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

Recibido el 26 de julio de 2005.

Aceptado el 19 de septiembre de 2005.



Fig. 1.—Placa eritematosa localizada en el costado izquierdo que presenta morfología anular, límites mal definidos y superficie lisa.

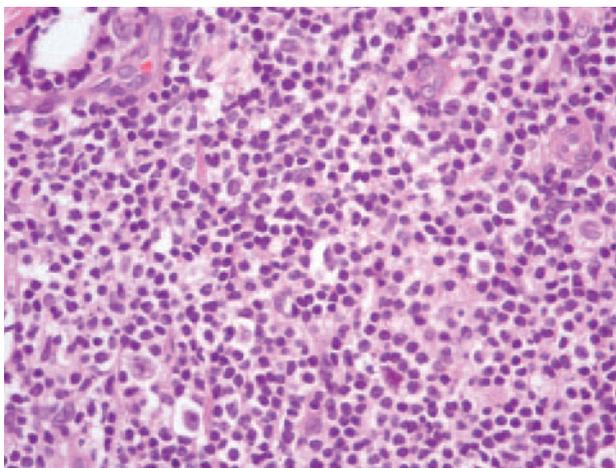


Fig. 2.—Proliferación linfoide de células pequeñas con ocasionales células blásticas. (Hematoxilina-eosina, ×200.)

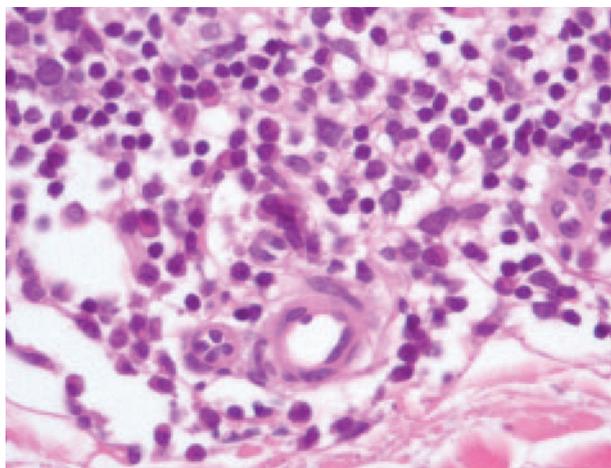


Fig. 3.—Agregados de células plasmáticas maduras en la parte periférica de los nódulos linfoides. (Hematoxilina-eosina, ×400.)

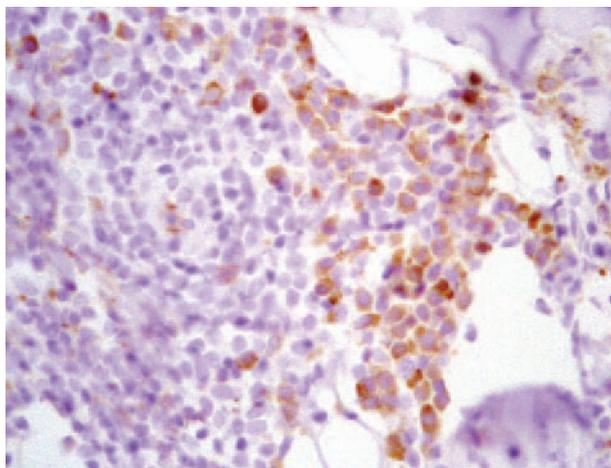


Fig. 4.—Restricción de cadenas ligeras κ . (Hematoxilina-eosina, ×400.)

(fig. 1). Se hizo una biopsia que podía resultar compatible con linfoma cutáneo de bajo grado y la lesión remitió tras la administración de corticoides intralesionales. Se realizó un estudio de extensión que incluía hemograma, bioquímica con proteinograma, cuantificación de inmunoglobulinas, marcadores linfocitarios y tomografía computarizada (TC) toracoabdominal sin encontrarse ningún hallazgo patológico. El paciente acudió de nuevo a la consulta en septiembre de 2001 por la aparición un año antes de una lesión nodular eritematosa, pruriginosa e indurada en glúteo izquierdo que había ido aumentando progresivamente de tamaño hasta alcanzar 3×2 cm. En la exploración se objetivaron otras dos lesiones: una lesión redondeada de similares características y adyacente a la previa de 0,5 cm y una segunda consistente en una placa eritematosa de 0,6 cm, infiltrada a la palpación, en superficie de extensión del codo derecho. Ambas lesiones presentaban una evolución descono-

cida por el paciente. Se realizó biopsia de la lesión localizada en el glúteo izquierdo y el estudio histológico mostró un infiltrado linfoide de patrón nodular con afectación más marcada en dermis profunda y sin afectación epidérmica. La celularidad predominante correspondía a linfocitos de pequeño tamaño de aspecto maduro (fig. 2), entre los que se observaba, con intensidad variable en los diferentes nódulos, linfocitos de citoplasma claro con núcleo discretamente hendido. En menor cuantía se observaban linfocitos de aspecto transformado. También destacaba con mucha frecuencia la presencia de células plasmáticas en la parte periférica de los nódulos linfoides (fig. 3).

El estudio inmunohistoquímico resultó positivo para marcadores de linfocitos B (CD20, CD79a) y negativo para bcl-2, bcl-6, CD10 y CD30. Se observaron abundantes linfocitos T (CD3) acompañantes. Se comprobó monoclonalidad en las células plasmáticas con las cadenas ligeras *kappa* (fig. 4).

Dentro de las pruebas complementarias realizadas, el estudio de imagen con TC cervicotoracoabdominopélvica resultó normal, al igual que el aspirado y la biopsia de médula ósea. El reordenamiento resultó negativo en sangre periférica y médula ósea y el inmunofenotipo fue normal. El estudio con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detección de reordenamiento clonal linfoide sobre material congelado no detectó reordenamiento de IgH. En el estudio bioquímico presentaba β_2 -microglobulina y lactato deshidrogenasa (LDH) normales. Las pruebas para la detección de *B. burgdorferi* resultaron negativas, tanto la serología como la realización de PCR sobre muestra de biopsia congelada, al igual que las distintas serologías para virus linfotropos del grupo herpes como el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y virus herpes humano-8 (VHH-8). Las serologías para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis C (VHC) resultaron a su vez negativas, al igual que la detección de anticuerpos autoinmunes (ANA, SSA, SSB, Sm, RNP y Jo-1). Los valores de complemento estaban dentro de los límites de la normalidad. Con todos estos datos se realizó el diagnóstico clínico-copatológico de LCBZM.

Desde el año 2001 le fueron apareciendo ocasionalmente lesiones similares a las descritas en distintas localizaciones anatómicas, entre ellas región dorsal de la espalda, extremidades superiores, glúteos y las fosas ilíaca y poplíteas. Estas lesiones fueron bien controladas mediante extirpación quirúrgica hasta el año 2004, momento en el que el paciente presentó un brote de lesiones de forma diseminada. La exploración física mostraba numerosas lesiones consistentes en placas, tumores y nódulos subcutáneos de tamaño variable entre 1 y 4 cm localizados en abdomen, glúteos, superficie de extensión de codo y hombro derechos, flancos y extremidades inferiores (fig. 5). La mayor parte de las lesiones eran de morfología circular u ovalada y estaban infiltradas al tacto. Los estudios complementarios mostraron hallazgos semejantes a los encontrados en el año 2001.

Se decidió iniciar tratamiento con rituximab dada la extensión del cuadro y la imposibilidad de poderlo controlar mediante cirugía y/o radioterapia. El rituximab se pautó en infusión intravenosa con una dosis de 375 mg/m² (850 mg/infusión), una vez a la semana durante 4 semanas consecutivas. Durante la primera infusión, a las 1,5 h del inicio de la misma (ritmo 250 ml/h), el paciente comenzó con prurito y tumefacción únicamente en zonas de presencia de lesiones y en las cicatrices de lesiones extirpadas previamente (fig. 6) con formación de un halo eritematoso circundante, con pequeños nódulos en periferia que no clareaban a la presión. En las posteriores infusiones no se objetivó una reacción urticariforme similar a la previa. El paciente presentó buena tolerancia al resto del tratamiento aunque esporádicamente presentó náuseas, vómitos, fiebre y subidas discretas de presión arterial tras las infusiones.



Fig. 5.—Placas y nódulos eritematosos distribuidos de forma diseminada por el abdomen.



Fig. 6.—Se aprecia la presencia de un nódulo eritematoso, infiltrado al tacto sobre una cicatriz de una extirpación previa localizada en el flanco derecho.

El paciente alcanzó la remisión completa después de la primera infusión. No obstante, se completó el tratamiento hasta realizar un total de 4 infusiones.

COMENTARIOS

Los linfomas cutáneos de células B constituyen el 20-25 % de los linfomas cutáneos primarios y presentan de forma general mejor pronóstico que sus homólogos de origen ganglionar. La gran mayoría de los linfomas cutáneos primarios B son linfomas centrofolliculares y linfomas de zona marginal y probablemente sea este último grupo el que se presenta con mayor frecuencia⁸. El concepto de LCBZM define un subtipo de linfomas formado por células de tipo centrocito (pequeñas con núcleo hendido), células B monocitoides y con cierto grado de diferenciación plasmocitoides (células plasmáticas y linfoplasmocitarias). Los LCBZM suelen expresar CD20, CD22 en el caso de los linfocitos B y CD79a las células plasmáticas y plasmocitoides. La detección del reordenamiento del gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IgH) mediante PCR demuestra una población clonal lin-

foide B en el 50-70 % de los casos de LCBZM⁹. Ocasionalmente en la patogenia del LCBZM se han implicado virus linfotropos (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, VIH, VHH-8), VHC y *B. burgdorferi*. En este paciente el reordenamiento y las serologías realizadas resultaron negativas. Excepcionalmente, los LCBZM se asocian a enfermedades autoinmunes, pero en este caso se descartó razonablemente dicha asociación.

El rituximab, anteriormente conocido como IDEC-C2B8, es el primer anticuerpo monoclonal aprobado en 1997 por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de linfomas no hodgkiniano de células B de bajo grado o foliculares CD20+¹⁰. Es una molécula quimérica anti-CD20 que presenta dos regiones: una región variable de origen murino y una región constante de origen humano IgG₁κ¹¹. La duración de la respuesta media de este anticuerpo es aproximadamente de 12 meses aunque en ocasiones se requieren reinfusiones para conseguir un periodo mayor libre de enfermedad¹². En líneas generales, la terapia con rituximab es bien tolerada. Como efectos secundarios, se observan con mayor frecuencia fiebre, escalofríos, náuseas, astenia y cefalea. Habitualmente estos síntomas ocurren entre los primeros 30 y 120 min tras el inicio de la primera infusión y suelen limitarse a la duración de la misma. En menor medida se observa hipotensión, neutropenia y trombocitopenia¹³. De forma anecdótica se han descrito casos de reacción de hipersensibilidad en forma de síndrome de liberación de citocinas¹⁴ o formación de anticuerpos humanos antimurinos en menos del 1 % de los casos¹⁰. Además, se ha descrito en raras ocasiones una reacción urticariforme relacionada con la administración de rituximab en infusión intravenosa^{13,15,16}. Heinzerling et al¹⁶ publicaron 10 pacientes con linfomas B cutáneos primarios tratados con rituximab. Uno de ellos presentó dolor punzante localizado en las lesiones cutáneas tras la infusión y otro paciente sufrió una reacción urticariforme en las mismas. En este último paciente las lesiones urticariformes se localizaron en los nódulos tumorales y en las cicatrices de los tumores previamente extirpados, al igual que ocurrió en nuestro caso. Heinzerling et al no refirieron el tiempo transcurrido entre el inicio de la infusión y el comienzo de la reacción, que en nuestro caso fue de aproximadamente 1,5 h y sólo durante la primera infusión. Este cuadro es autolimitado y no requiere tratamiento. McLaughlin et al¹² presentaron un estudio multicéntrico de 166 pacientes con linfomas foliculares o de bajo grado tratados con rituximab en infusión intravenosa, de los cuales 22 (13 %) presentaron prurito y 10 (6 %), una reacción urticariforme similar a la de nuestro caso. Este tipo de reacciones se pueden prevenir aunque no evitar con la administración de premedicación con antihistamínicos y esteroides. Nuestro paciente presentó, a su vez, náuseas, vómitos, fiebre y subidas discretas de presión arterial que se

fueron acentuando desde la primera hasta la última infusión. Sin embargo, la tolerancia del fármaco fue buena y no se requirió la suspensión de la medicación en ninguna de las infusiones.

En la revisión de la literatura médica podemos encontrar diversos casos de linfomas B de zona marginal tratados con rituximab, pero en pocas ocasiones corresponden a LCBZM tratado con rituximab en infusión intravenosa¹⁷. Nuestro caso de LCBZM consiguió una remisión tumoral tras 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. Al finalizar el tratamiento sólo se apreciaba una pigmentación residual. La aparición de una reacción urticariforme como la descrita en nuestro caso es un hecho que se constata en aproximadamente el 7 % de los casos.

Rituximab podría ser considerado como tratamiento de primera elección en este tipo de linfomas, en el caso de lesiones diseminadas, ya que la eficacia es alta y los efectos secundarios escasos y, por lo general, bien tolerados. Además, el rituximab se ha considerado como tratamiento en múltiples patologías hematológicas (mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, enfermedad linfoproliferativa postrasplante, enfermedad de Hodgkin) y autoinmunes (lupus eritematoso sistémico o pénfigo vulgar) entre otros¹⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-85.
2. Gallardo F, Pujol RM. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células B. *Actas Dermosifiliogr*. 2004;95:537-47.
3. Servitje O, Gallardo F, Estrach T, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: clinical, histopathological, immunophenotypic and genetic study of 22 cases. *Br J Dermatol*. 2002;147:1147-58.
4. Cerroni L, Zöchling N, Pütz B, Kerl H. Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphoma. *J Cutan Pathol*. 1997;24:457-61.
5. Goodlad JR, Davidson MM, Hollowood K, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma and *Borrelia burgdorferi* infection in patients from the highlands of Scotland. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:1279-85.
6. Zenahlik P, Fink-Puches R, Kapp KS, Kerl H, Cerroni L. Therapy of primary cutaneous B-cell lymphomas. *Hautarzt*. 2000;51:19-24.
7. Hainsworth JD, Burris III HA, Morrissey LH, et al. Rituximab monoclonal antibody as initial systemic therapy for patients with low-grade non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2000;95:3052-6.
8. Gronbaeck K, Moller PH, Nedergaard T, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma: a clinical, histological, phenotypic and genotypic study of 21 cases. *Br J Dermatol*. 2000;142:913-23.

9. Tierens A, Delabie J, Pittaluga S, Driessen A, De Wolf-Peeters C. Mutation analysis of the rearranged IgH genes of marginal zone cell lymphomas indicates an origin from different marginal zone B lymphocyte subsets. *Blood*. 1998;91:2381-6.
10. Rai KR. New biologic therapies. *Semin Hematol*. 1999;36:12-7.
11. Cantonetti M. Rituximab therapy for primary cutaneous B-cell lymphomas. *Haematologica*. 2003;88:75-8.
12. 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.
13. 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.
14. Winkler U, Jensen M, Manzke 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.
15. Igarashi T, Kobayashi Y, Ogura M, et al. Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: a Japanese phase II study. *Ann Oncol*. 2002;13:928-43.
16. 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.
17. Soda R, Constanzo A, Cantonetti M, Orlandi A, Bianchi L, Chimenti S. Systemic therapy of primary cutaneous B-cell lymphoma, marginal zone type, with rituximab, a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody. *Acta Derm Venereol*. 2001;81:207-8.
18. Boye J, Elter T, Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann Oncol*. 2003;14:520-35.