



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



CASO CLÍNICO

Linfoma B esplénico de la zona marginal con afectación cutánea epidermotropa

E. Gómez-de la Fuente^{a,*}, L.B. Villalón^b, L. Calzado-Villarreal^a, F. Pinedo-Moraleda^c
y J.L. López-Estebanz^a

^a Servicios de Dermatología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España

^b Servicios de Hematología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España

^c Servicios de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Linfoma B de la zona marginal;
Linfoma cutáneo de la zona marginal;
Linfoma esplénico;
Rituximab

KEYWORDS

Marginal zone lymphoma;
Cutaneous marginal zone lymphoma;
Splenic lymphoma;
Rituximab

Resumen El linfoma B de la zona marginal (LZM) se subdivide en LZM extraganglionar tipo MALT (incluye los cutáneos), esplénico y ganglionar. Presentamos el caso de un varón de 68 años con placas y nódulos eritematovioláceos. La biopsia cutánea mostró una infiltración linfocitaria epidermotropa con citología e inmunohistoquímica compatibles con LZM. El estudio de extensión mostró afectación de sangre periférica, médula ósea y esplenomegalia masiva. La esplenectomía confirmó el diagnóstico de LZM esplénico con desaparición de las lesiones cutáneas. Tras la recidiva cutánea se instauró quimioterapia/rituximab con desaparición de la misma, pero produciéndose una hepatitis letal por reactivación de virus de hepatitis B. La afectación cutánea por un LZM esplénico es un hallazgo infrecuente. Dicha afectación puede presentar epidermotropismo, hallazgo excepcional en los LZM cutáneos primarios. El tratamiento consiste en esplenectomía y/o quimioterapia y/o rituximab que pueden reactivar una hepatitis B inactiva, por lo que es preciso el *screening* de hepatitis antes de iniciarlos.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Splenic Marginal Zone B-Cell Lymphoma With Epidermotropic Skin Involvement

Abstract Marginal zone B-cell lymphoma (MZL) is subclassified into extranodal MZL of mucosa-associated lymphoid tissue (including cutaneous lymphomas), splenic MZL, and nodal MZL. We report the case of a 68-year-old man with erythematous-violaceous plaques and nodules. Skin biopsy showed an epidermotropic lymphocytic infiltration and cytology and immunohistochemistry were consistent with MZL. The workup revealed disease in the peripheral blood and bone marrow and massive splenomegaly. Splenectomy confirmed the diagnosis of splenic MZL and led to resolution of the skin lesions. Cutaneous recurrence was treated successfully with chemotherapy and rituximab but caused fatal hepatitis due to hepatitis B virus reactivation. Skin involvement by splenic MZL is uncommon; this form of the disease can present epidermotropism, a very rare finding in primary cutaneous MZL. Treatment consists of splenectomy, which

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: egomezf@fhalcorcon.es (E. Gómez-de la Fuente).

may be associated with chemotherapy and/or rituximab; this treatment may lead to reactivation of latent hepatitis B infection and screening for hepatitis should therefore be performed prior to starting therapy.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

El linfoma B de la zona marginal (LZM) es una neoplasia derivada de linfocitos de la denominada «zona marginal» (ZM). La ZM es un compartimento de los folículos linfoides, muy desarrollado en los órganos linfoides sometidos a un alto flujo de antígenos. Según la clasificación de la OMS los LZM se subdividen en extraganglionar de tejido linfóide asociado a mucosas (linfoma tipo MALT), esplénico y ganglionar¹. Etiopatogénicamente se han relacionado con un estímulo antigénico crónico por autoantígenos o microorganismos como *Borrelia burgdorferi* (LZM cutáneo), *Helicobacter pylori* (linfoma MALT gástrico) o virus hepatitis C (LZM esplénico), entre otros. Aunque pueden tener un comportamiento clínico diferente comparten una morfología e inmunofenotipo similares: CD19+, CD20+, CD79a+, CD5-, CD10-, CD23-, bcl6-, bcl2+. Más del 70% de los LZM corresponden al tipo MALT, incluyéndose aquí los cutáneos primarios, mientras que los esplénicos y ganglionares son muy raros y constituyen un 1% de los linfomas no Hodgkin. Mientras que se han descrito casos de afectación cutánea por LZM tipo MALT o ganglionar², la afectación cutánea en el seno de un LZM esplénico es excepcional. Presentamos un caso de LZM esplénico con afectación cutánea epidermotropa.

Caso clínico

Varón de 68 años con antecedentes de hipertensión arterial e hipertrofia benigna de próstata en tratamiento con doxazosina, que presentaba desde hacía 1 año placas y nódulos eritematovioláceos infiltrados. Dichas lesiones se iniciaron en abdomen afectando posteriormente el tronco y la raíz de extremidades (fig. 1). No presentaba fiebre o



Figura 1 Placas y nódulos infiltrados.

sintomatología asociada, excepto artralgias no inflamatorias. A la exploración física no se palpaban adenopatías. El hemograma mostró citopenia (2.000 leucocitos con 700 neutrófilos, 88.0000 plaquetas). Con el diagnóstico de sospecha de proceso linfoproliferativo se realizó una biopsia cutánea que mostró una infiltración de la dermis papilar y profunda, con epidermotropismo, constituida por linfocitos de tamaño intermedio, de apariencia centroide o monocitoide, de disposición perivascular e intersticial, entre los haces de colágeno y en relación con la capa basal de la epidermis. La inmunohistoquímica mostró positividad para CD20, CD79a, Bcl-2, e IgD, siendo negativa para CD3, CD5, CD10, Bcl6, CD23, ciclina D1, MUM-1 y mieloperoxidasa (figs. 2 y 3). Con el diagnóstico provisional de LZM cutáneo se procedió a realizar un estudio extensión. Tanto la biopsia de médula ósea

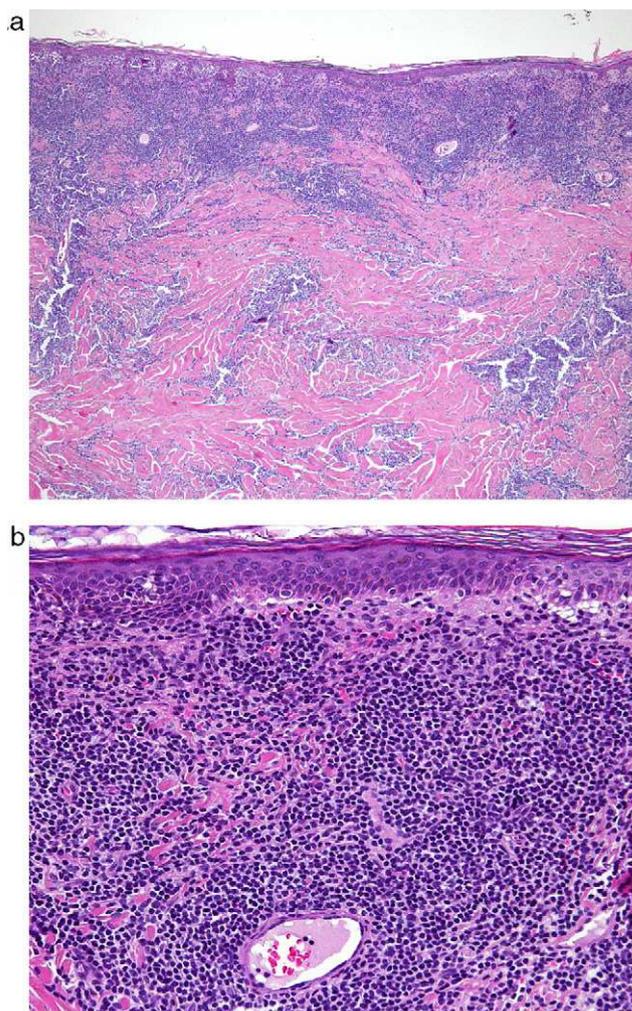


Figura 2 a. Biopsia cutánea con infiltrado pandérmico tumoral con epidermotropismo. HE x 40. 2 b. Detalle de la anterior HE x 200.

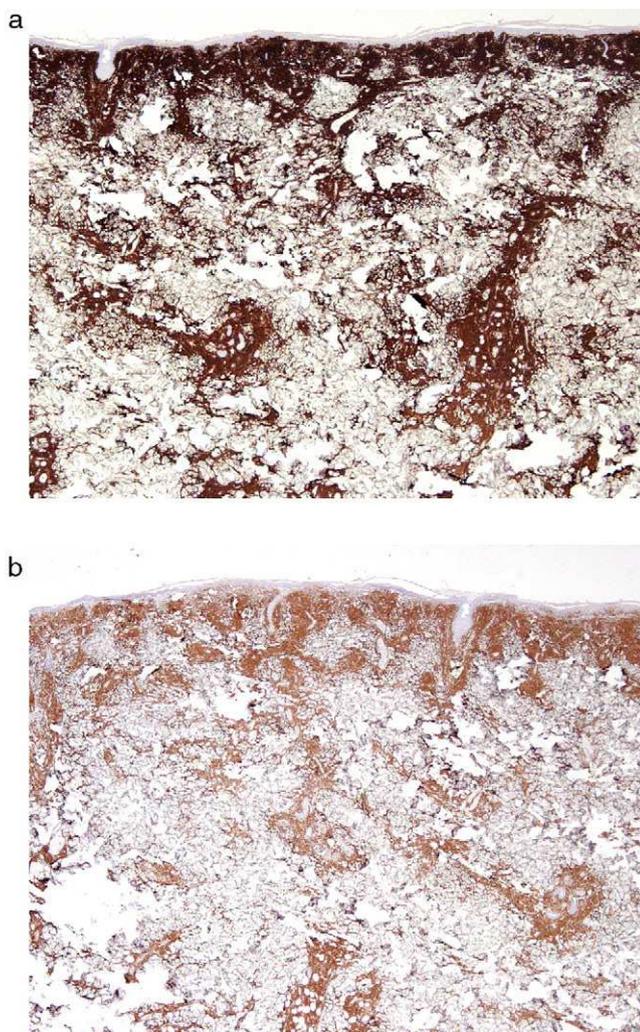


Figura 3 Inmunotinción con CD20 (a) y bcl-20 (b) (x20) donde se muestra la afectación de la totalidad de la dermis y el epidermotropismo.

como el estudio de sangre periférica mostraron afectación por el mismo proceso, hallándose en ambas reordenamiento monoclonal para el gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. Un estudio analítico con bioquímica completa, proteinograma, serología *Borrelia burgdorferi* y serología de virus hepatitis B y C, mostró un aumento de beta2 microglobulina (4,02 mg/L) y una hepatitis B pasada (HbsAg negativo, Ac antiHbC positivo, Ac antiHBs positivo), siendo el resto normal o negativo. Se realizó gastroscopia con biopsia gástrica que solo evidenció una gastritis superficial leve con ausencia de *Helicobacter pylori*. En el TAC toracoabdominal había una esplenomegalia masiva. Con el diagnóstico de posible LZM esplénico se realizó esplenectomía con desaparición de casi todas las lesiones y normalización de la bicitopenia tras 1 mes (fig. 4). El estudio histológico del bazo mostró una proliferación micronodular monomorfa con inmunofenotipo similar al cutáneo excepto la IgD que fue negativa. El estudio mediante hibridación *in situ* por fluorescencia para la translocación de MALT1 fue negativo y la PCR para IgH mostró monoclonalidad. Con dichos hallazgos se confirmó el diagnóstico de LZM esplénico. Cuatro meses después, debido a la reaparición de nuevas lesiones se administraron 6 ciclos de quimioterapia tipo R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) cada 3 semanas, con desaparición de todas las lesiones tras su finalización. No obstante, a los dos meses se produjo una hepatitis por reactivación del virus de la hepatitis B con fallecimiento del paciente a pesar de haber instaurado tratamiento con lamivudina.

Discusión

Aproximadamente el 25% de los linfomas cutáneos primarios son linfomas B, pero debido a las controversias en la clasificación de los linfomas cutáneos de células B (LCCB), la verdadera incidencia de los LZM cutáneos es desconocida^{3,4}. Para algunos autores son los LCCB más frecuentes, mientras que para otros son relativamente raros. Debido a las diferencias en el comportamiento y en el pronóstico en los diversos tipos de LZM es importante determinar cuando una infiltración cutánea por LZM es primaria o secundaria. Por definición un linfoma se considera cutáneo primario si en



Figura 4 Desaparición casi completa de las lesiones tras 1 mes de la esplenectomía.

el momento del diagnóstico y durante su estudio de extensión no se encuentra afectación en ningún otro órgano. Así pues, en el presente caso estaríamos ante un LZM en el que se ha demostrado afectación multiorgánica (piel, sangre periférica, médula ósea y bazo). Dichas características son encuadrables en los LZM esplénicos, que cursan de forma indolente y presentan esplenomegalia (casi en el 100%), junto a afectación de la médula ósea (95%) y de la sangre periférica (75%)⁵. En ocasiones se asocia a enfermedades autoinmunes, pudiendo ser la forma inicial de presentación, lo que no sucedió en este paciente en ningún momento de la evolución. En nuestro caso todas las zonas afectadas presentaban la misma morfología y el mismo inmunofenotipo, lo que sugiere que su origen estaría en un mismo clon. Además, la evolución clínica, con práctica desaparición inicial de las lesiones cutáneas y normalización de la citopenia tras la esplenectomía hablan a favor de un linfoma esplénico con afectación secundaria de la piel. La afectación cutánea por un LZM esplénico es excepcional, ya que se han descrito solo de forma aislada^{6,7}. Chiang et al describen un paciente con múltiples pápulas en tronco y muslos, cuya histología mostró un LZM que simulaba una micosis fungoide⁶. El estudio de extensión demostró afectación de médula ósea y esplenomegalia, aunque no se realizó estudio histopatológico del bazo. El paciente respondió favorablemente a fototerapia UVB de banda estrecha. En el otro trabajo, Mollejo et al, en su serie de 85 LZM esplénicos, diferencian 4 casos con un patrón difuso de infiltración, IgD negativa, 2 de los cuales presentaban afectación cutánea con epidermotropismo⁷. Los autores consideran dichos linfomas como una variante del LZM esplénico. No hacen referencia a la intensidad de la afectación cutánea, por lo que no sabemos si era tan florida como en este paciente. No obstante, comparte algunas similitudes con nuestro caso, como la intensa afectación de la pulpa roja en el bazo, la negatividad de IgD (el LZM esplénico suele expresar IgD) y la afectación cutánea con epidermotropismo. Dicho epidermotropismo es algo inusual y no referido en las grandes series de LZM cutáneos primarios^{8,9}, excepto en la serie de Bathelier et al¹⁰, donde describen afectación epidérmica en un 8% de los casos. Se trata de 49 casos de LZM, 29 primarios cutáneos y 20 con afectación sistémica, ninguno de ellos esplénico, no se hace referencia a la clínica, ni se especifica si los casos con epidermotropismo corresponden a LZM primarios o secundarios. Además del mencionado trabajo y de los artículos de Chiang y Mollejo (que hacen referencia a una afectación secundaria de la piel por LZM esplénico), solo hemos encontrado publicado un artículo de LZM cutáneo primario con epidermotropismo¹¹.

Al igual que sucede en el LZM cutáneo, su homónimo esplénico presenta un curso habitualmente indolente, pudiendo optarse por la observación como una posibilidad terapéutica. Cuando el tratamiento está indicado, clásicamente se ha considerado de elección la esplenectomía⁵, sin embargo, los nuevos fármacos biológicos como rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20), este punto es controvertido. Algunos autores abogan por el tratamiento con este fármaco, con o sin quimioterapia asociada, en función del estadio¹². No obstante, el empleo de rituximab no está exento de riesgos. Uno de ellos puede ser, como en nuestro caso, la reactivación de una hepatitis B que puede llegar a ser mortal. Esta complicación puede ocurrir durante o después del tratamiento, habiéndose descrito casos hasta

12 meses después de su finalización¹³. El primer paciente descrito fue en 1999, comunicándose posteriormente nuevos casos, casi siempre con rituximab asociado a quimioterapia, aunque también en monoterapia^{14,15}. Esto hace necesario el rastreo de virus hepatotóxicos, no solo con rituximab, sino también con otros fármacos biológicos ampliamente utilizados hoy en día en dermatología como los anti-TNF¹⁶. En los pacientes con hepatitis B pasadas (HbsAg -) deberían realizarse determinaciones de ADN vírico para descartar reactivación. En los pacientes con HbsAg positivo sería preciso realizar profilaxis, pues se ha visto que si se usa lamivudina profilácticamente no se produce ninguna muerte, aunque se reactive la hepatitis B (comparado con controles históricos)¹⁵. No obstante, no hay consenso en cuánto al fármaco (lamivudina, entecavir, tenofovir) y la duración de dicho tratamiento, por las reactivaciones tardías y por la aparición de resistencias en terapias prolongadas.

En resumen hemos presentado un caso de LZM con afectación cutánea secundaria a un LZM del bazo, lo cual es un hecho muy poco frecuente. Aunque la histología en general no permite distinguir entre un LZM primario y uno secundario querríamos destacar la alta frecuencia de epidermotropismo en el caso de infiltración cutáneas por LZM esplénico, al contrario que en los LZM cutáneos primarios. Por último quisiéramos, asimismo, hacer hincapié en la necesidad de *screening* de virus de hepatitis antes del uso de fármacos inmunosupresores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Jaffe ES, Harris N, Stein H, Vardiman J. World Health Organisation Classification of Tumours: Pathology and Genetics: Tumours of Haemopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IAR Press; 2008, 119–20.
2. Gerami P, Wickless SC, Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, Guitart J. Cutaneous involvement with marginal zone lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:142–5.
3. Kempf W, Kazakov DV, Burg G. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. En: Burg G, Kempf W, editores. *Cutaneous lymphomas*. Boca Raton: Taylor & Francis; 2005. p. 231–6.
4. Gallardo F, Pujol RM. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células B. *Actas Dermosifiliogr.* 2004;95:537–47.
5. Oscier D, Owen R, Johnson S. Splenic marginal zone lymphoma. *Blood Rev.* 2005;19:39–51.
6. Chiang S, Di Caudio DJ, Valdez R, Swanson DL. Cutaneous B-cell lymphoma with histologic features of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:320–3.
7. Mollejo M, Algara P, Mateo MS, Sánchez-Beato M, Lloret E, Medina MT, et al. Splenic small B-cell lymphoma with predominant red pulp involvement: a diffuse variant of splenic marginal zone lymphoma? *Histopathology.* 2002;40:22–30.
8. Servitje O, Gellardo F, Estrach T, Pujol RM, Blanco A, Fernández-Sevilla A, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a clinical, histopathological, immunophenotypic and molecular genetic study of 22 cases. *Br J Dermatol.* 2002;147:1147–58.

9. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, Heule F, van Voors Vader PC, Sanders CJ, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. Clinical and therapeutic features in 50 cases. *Arch Dermatol*. 2005;141:1139–45.
10. Bathelier E, Thomas L, Balme B, Coiffier B, Berger F, Ffrench M, et al. Marginal B-cell lymphoma affecting the skin: histological and phenotypic study of 49 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2008;135:748–52.
11. Pavlovic MD, Kamarachev J, Adamic M. Primary cutaneous epidermotropic marginal B-cell lymphoma: a role for anti-histamines in maintaining lymphoma cell growth? *J EADV*. 2008;22:1012–3.
12. Bennett M, Schechter GP. Treatment of splenic marginal zone lymphoma: splenectomy versus rituximab. *Semin Hematol*. 2010;47:143–7.
13. Perceau G, Diris N, Estines O, Derancourt C, Levy S, Berenard P. Late lethal hepatitis B virus reactivation after rituximab treatment of low-grade cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2006;155:1053–6.
14. Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, Saleh M, Gordon L, LoBuglio AF, et al. Treatment of patients with low grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1999;17:268–76.
15. Coiffier B. Hepatitis B virus reactivation in patient receiving chemotherapy for cancer treatment: role of lamivudine prophylaxis. *Cancer Invest*. 2006;24:548–52.
16. Wahie S, Alexandroff A, Reynolds NJ. Hepatitis: a rare, but important, complication of infliximab therapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:460–1.