



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CONTROVERSIAS EN DERMATOLOGÍA

¿Está siempre indicada la biopsia de médula ósea en los pacientes con linfoma primario cutáneo de células B de la zona marginal?

C. Muniesa^{a,*} y B. Hernández-Machín^b

^a Servicio de Dermatología, Hospital de Viladecans, Barcelona, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Nuestra Señora de Los Reyes, El Hierro, España

Recibido el 30 de septiembre de 2012; aceptado el 27 de enero de 2013

Disponible en Internet el 3 de abril de 2013

PALABRAS CLAVE

Linfoma primario
cutáneo de células B
de la zona marginal;
Biopsia de médula
ósea;
Afectación
extracutánea

KEYWORDS

Primary cutaneous
marginal zone B-cell
lymphoma;
Bone marrow biopsy;
Extracutaneous
involvement

Resumen En los pacientes con linfoma primario cutáneo de células B de la zona marginal (LPCBZM), la afectación de la médula ósea en el momento del diagnóstico es poco frecuente. Además, es raro en estos pacientes detectar afectación de la médula ósea al diagnóstico de forma aislada. Los pocos casos de LPCBZM y afectación inicial de la médula ósea habitualmente presentan también afectación secundaria nodal o visceral que son detectadas con otras pruebas de estadificación (normalmente con la TAC). Por dicho motivo, en los últimos años ha sido tema de controversia si debe realizarse la biopsia de médula ósea al diagnóstico de forma sistemática en todos los casos de LPCBZM dado el buen pronóstico y la baja incidencia de infiltración medular y/o afectación extracutánea por parte de este tipo de linfoma.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Is Bone Marrow Biopsy Always Indicated in Patients With Primary Cutaneous Marginal Zone B-Cell Lymphoma?

Abstract Bone marrow involvement at the time of diagnosis is uncommon in patients with primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma (PCMZL). Moreover, in these patients such involvement is rarely found in isolation on diagnosis. Typically the few patients with PCMZL who have early bone marrow involvement also present secondary nodal or visceral involvement, which is detected by other staging studies (usually computed tomography). In recent years, this has given rise to some debate about whether a bone marrow biopsy should be routinely performed in patients diagnosed with PCMZL in view of the good prognosis and low incidence of bone marrow infiltration and/or extracutaneous involvement in this type of lymphoma.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cristinamuniesa@hotmail.com (C. Muniesa).

Introducción

El linfoma primario cutáneo de células B de la zona marginal (LPCBZM) o linfoma de células B de la zona marginal extranodal asociado al tejido linfoide de mucosas (linfoma tipo MALT) con presentación en la piel se define como un linfoma indolente de células B que se presenta inicialmente en la piel sin enfermedad extracutánea en el momento del diagnóstico, y es uno de los principales subtipos de linfomas de células B cutáneos^{1,2}. Se presentan clínicamente como nódulos o placas infiltradas solitarias o múltiples, a menudo localizadas en el tronco o en la parte proximal de las extremidades (fig. 1). Afecta a pacientes de edad mediana y muestra una cierta predisposición por el sexo masculino. Su comportamiento es indolente, permaneciendo localizados en la piel, aunque son frecuentes las recidivas cutáneas localizadas en las zonas iniciales y/o a distancia. En una minoría de casos puede presentarse afectación extracutánea en el momento del diagnóstico o a lo largo de la evolución, tanto en otros territorios MALT (el tubo digestivo, las glándulas salivales, el tiroides, la mama, el pulmón, la órbita), como en los ganglios linfáticos o la médula ósea. No obstante, el pronóstico es en general excelente con una supervivencia a los 5 años próxima al 100%³⁻⁷.

Estudio de extensión del linfoma primario cutáneo de células B de la zona marginal

La valoración inicial de un paciente con sospecha de LPCBZM debe incluir, con el objetivo de descartar una posible afectación sistémica, una historia clínica y una exploración física detallada (presencia de síntomas B, examen cutáneo completo y palpación de ganglios linfáticos y visceromegalias). El estudio de extensión debe incluir analítica con recuento y fórmula de células en sangre periférica; perfil bioquímico convencional con niveles de lactatodeshidrogenasa (LDH) y de beta-2 microglobulina; y serologías de virus de la hepatitis C, virus herpes tipo 8, citomegalovirus, virus Epstein Barr y *Borrelia burgdorferi*. Como prueba de imagen debe realizarse una tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal que incluya ventana pélvica. Además, los estudios pioneros proponían incluir sis-



Figura 1 Paciente con LPCBZM que presenta un nódulo único en el brazo.

temáticamente la biopsia de médula ósea dentro del estudio de extensión inicial⁶.

Biopsia de médula ósea

La biopsia de médula ósea se considera una prueba diagnóstica invasiva que consiste en la extracción de un pequeño fragmento de hueso que contiene en su interior una pequeña cantidad de médula ósea mediante el uso de una aguja de biopsia. Habitualmente la realizan los hematólogos y la muestra suele obtenerse de la cresta ilíaca. Aunque se utiliza anestesia local, el estudio es molesto y en algunas ocasiones doloroso para el paciente. En algunos casos el médico deberá realizar una fuerte presión al introducir la aguja de biopsia y el paciente puede sentir un dolor agudo y momentáneo cuando la aguja atraviesa el hueso. Después del procedimiento el paciente puede experimentar molestia o dolor en la zona, que generalmente cede en las horas siguientes con la ayuda de analgésicos habituales. Otros efectos secundarios del proceso son el hematoma local o el sangrado en la zona de punción y el riesgo de infección local o del hueso biopsiado, lo cual hoy en día es muy excepcional por las condiciones de asepsia con las que se realiza la prueba. Desde el punto de vista histológico, la infiltración del linfoma B de la zona marginal (LBZM) extranodal no adopta un patrón de infiltración específico, pudiendo observarse infiltración de la médula ósea con un patrón nodular, intersticial, paratrabecular, difuso o sinusoidal. La mediana de la superficie de extensión medular infiltrada por parte del LBZM extranodal es del 5%, lo que supone en ocasiones un reto diagnóstico para el patólogo⁸⁻¹⁰.

A diferencia de los LBZM esplénicos y nodales, que tienden a infiltrar la médula ósea en el 67-100% y 30-40% de los casos respectivamente, los LBZM extranodales infiltran la médula ósea con mucha menor frecuencia y de forma global lo hacen alrededor del 10% de los casos⁸.

Linfoma primario cutáneo de células B de la zona marginal y afectación de la médula ósea al diagnóstico

En los pacientes con LPCBZM la afectación de la médula ósea en el momento del diagnóstico es poco frecuente. Además, es raro en estos pacientes detectar afectación de la médula ósea al diagnóstico de forma aislada. Los pocos casos de LPCBZM y afectación inicial de la médula ósea habitualmente presentan también afectación secundaria nodal o visceral, que son detectadas con otras pruebas de estadificación (normalmente con la TAC). Por dicho motivo, en los últimos tiempos se considera un tema controvertido si es o no necesaria la realización de la biopsia de médula ósea al diagnóstico en todos los casos de sospecha de LPCBZM. Kim et al.¹¹, en un artículo de consenso entre el grupo de linfoma cutáneo de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y la Sociedad Internacional del Linfoma Cutáneo (ISCL), proponen una nueva clasificación para la estadificación TNM de los linfomas cutáneos diferentes de la micosis fungoide y el síndrome de Sézary. En este artículo se recogen las pruebas recomendadas para la estadificación inicial de dichos linfomas (tabla 1). Respecto

Tabla 1 Recomendaciones de la EORTC/ISCL para la estadiación inicial en los linfomas cutáneos diferentes de MF/SS¹¹

<i>Historia clínica y exploración física completas</i>
<i>Estudios de laboratorio</i>
Hemograma y bioquímica completos, incluyendo niveles de LDH
Siempre que esté indicado, estudio de citometría de flujo de células mononucleares de sangre periférica
<i>Pruebas de imagen</i>
TAC de tórax, abdomen y pelvis con contraste; incluir TAC o ecografía de cuello si adenopatías cervicales
PET corporal total (como prueba de imagen alternativa a la TAC con contraste)
<i>Aspirado y biopsia de médula ósea</i>
Requerida en los linfomas de comportamiento clínico intermedio o agresivo según la clasificación de la WHO-EORTC
Debe ser considerada en los linfomas cutáneos de comportamiento clínico indolente, pero no obligada a menos que otras pruebas de estadificación resulten positivas

EORTC: Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer; ISCL: Sociedad Internacional del Linfoma Cutáneo; TAC: tomografía axial computarizada; MF: micosis fungoide; SS: Síndrome de Sezary.

a la realización de la biopsia de médula ósea, es importante señalar que la consideran imprescindible en aquellos casos de linfomas con riesgo de diseminación extracutánea y de comportamiento intermedio o agresivo según la clasificación WHO-EORTC (tabla 2) (el linfoma *natural killer*, el linfoma de células T CD8+, el linfoma de células T gamma-delta y el linfoma B difuso de células grandes tipo de las piernas). Por el contrario, en los linfomas de comportamiento clínico indolente, entre los que se incluye el LPCBZM, además del linfoma primario cutáneo B centrofoliolar (LPCBCF) y del linfoma anaplásico de células T CD30+, la biopsia de médula ósea se plantea como optativa, a menos que otras pruebas de estadificación resulten positivas. Analizando exhaustivamente la literatura hemos comprobado que existen muy pocos artículos¹²⁻¹⁵ que revisen de forma específica la afectación de la médula ósea al diagnóstico en los LPCBZM, y menos aún que aborden el tema acerca de si la biopsia de médula ósea deba realizarse o no en los LPCBZM de manera rutinaria. Estos estudios¹²⁻¹⁴ confirman la baja frecuencia de afectación inicial de la médula ósea en los LPCBZM y también sugieren que la biopsia de médula ósea no estaría justificada de forma rutinaria en la evaluación inicial de estos linfomas. El artículo más relevante al respecto es el de Senff et al.¹², donde tras revisar 275 resultados de biopsias de médula ósea en 193 LPCBCF y 82 LPCBZM, encuentran afectación de la misma en el momento del diagnóstico del linfoma en 22 LPCBCF (11%), de los cuales solo 9 muestran implicación de la médula ósea como signo único de diseminación extracutánea; y en 2 LPCBZM (2%), siendo solo en uno de ellos la única afectación extracutánea. Sin embargo, en otras guías, entre las que se incluye la del grupo de Hemato-Oncología de Holanda y Bélgica siguen

Tabla 2 Clasificación de la WHO-EORTC de los linfomas primarios cutáneos

Linfomas cutáneos de células T
<i>Comportamiento clínico indolente</i>
Micosis fungoides
MF foliculotropa
Reticulosis pagetoide
Piel laxa granulomatosa
Linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes
Papulosis linfomatoide
Linfoma de células T subcutáneo <i>paniculitis-like</i>
Linfoma primario cutáneo de células T CD4+ pequeñas/medianas pleomórfico
<i>Comportamiento clínico agresivo</i>
Síndrome de Sézary
Linfoma primario cutáneo de células T/NK, tipo nasal
Linfoma primario cutáneo de células T CD8+ agresivo
Linfoma primario cutáneo de células T gamma/delta
Linfoma primario cutáneo de células T periférico, inespecificado
Linfomas cutáneos de células B
<i>Comportamiento clínico indolente</i>
Linfoma primario cutáneo de células B de la zona marginal
Linfoma primario cutáneo de células B de células centrofoliulares
<i>Comportamiento clínico intermedio</i>
Linfoma primario cutáneo de células B difuso de células grandes, tipo de las piernas
Linfoma primario cutáneo de células B difuso de células grandes, otros
Linfoma primario cutáneo de células B intravascular de células grandes

manteniendo la biopsia de médula ósea como parte de la estadificación rutinaria en todos los pacientes con linfoma no-Hodgkin¹⁶. Los criterios de realización de la biopsia de médula ósea varían en las diferentes guías clínicas de los grupos de trabajo. Revisando la literatura puede observarse que la mayoría de los grupos (austriaco, holandés e italiano) solicitan la biopsia de médula ósea en todos los casos, si bien es cierto que son trabajos previos al artículo de consenso publicado en 2007^{3,5,17}. Por otro lado, el grupo de Chicago, Gerami et al., revisa 30 casos de LPCBZM y encuentra que solamente se realizó la biopsia de médula ósea en la mitad de los mismos⁴.

Consecuencias de realizar o no la biopsia de médula ósea en los linfomas primarios cutáneos de células B de la zona marginal

De todos modos, en el caso de los LPCBZM, el hecho de no realizar la biopsia de médula ósea va a tener unas consecuencias clínicas muy limitadas. Si durante la estadificación inicial a un paciente con lesiones cutáneas de LBZM (incluida la biopsia de médula ósea) aquel resulta negativo, de acuerdo con la clasificación de la WHO-EORTC, este paciente quedaría clasificado como LPCBZM. Si, por

el contrario, fuese posible identificar la infiltración tumoral a distancia a través de la biopsia de médula ósea u otra fase la estadificación, el paciente no tendrá un linfoma primario cutáneo y, según esto, debería ser clasificado según la clasificación de la WHO como un LBZM extranodal con presentación inicial en la piel y afectación del tejido MALT correspondiente. Por último, si no realizamos la biopsia de médula ósea y los otros métodos de estudio de extensión son negativos, desde un punto de vista semántico tampoco podríamos confirmar que se trate de un LPCBZM. Se trataría de un LBZM extranodal con lesiones cutáneas. Cambia el modo de clasificarlos, pero en todos los casos se trata de linfomas con comportamiento indolente y el tratamiento y el pronóstico no varían sustancialmente. El tratamiento de un LBZM extranodal con lesiones cutáneas y afectación aislada de la médula ósea no difiere del de un LPCBZM. En ambos casos, la primera opción terapéutica es el tratamiento dirigido a la piel con radioterapia local, aunque con un seguimiento más estrecho de los primeros¹².

Por otro lado, si el LPCBZM por definición debe estar limitado a la piel en el momento del diagnóstico, para su correcto diagnóstico es por tanto necesario realizar una estadificación oncológica que descarte la presencia de linfoma sistémico con participación cutánea secundaria. Por consiguiente, si de ahora en adelante no se va a practicar de forma rutinaria la biopsia de médula ósea en estos pacientes, tampoco se podrá realizar el diagnóstico de linfoma primario cutáneo con certeza. Esto último dificultaría el conocimiento de las diferencias patogénicas entre los distintos tipos de linfomas MALT según su localización, en términos de translocaciones y estímulos antigénicos involucrados en su desarrollo.

Conclusión

En nuestra opinión, la biopsia de médula ósea sería necesaria para el diagnóstico y la clasificación del linfoma cutáneo desde un punto de vista teórico, si bien es cierto que desde el punto de vista clínico su aportación es limitada, y si no se realiza, solo se dejaría de diagnosticar muy pocos casos con afectación aislada de la médula ósea. Creemos que serían necesarios más estudios prospectivos y con mayor número de pacientes donde se estudie la afectación aislada de la médula ósea en los pacientes con LPCBZM que permitan indagar sobre el significado, las implicaciones terapéuticas y el pronóstico de esta infiltración medular con el fin de poder concluir en un futuro si la biopsia de médula ósea en la estadificación inicial es o no necesaria realizarla de forma rutinaria en este tipo de linfomas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes

incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses

Bibliografía

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768–85.
2. Turner J, Morton LM, Linet MS, Clarke CA, Kadin ME, Vajdin CM, et al. InterLymph hierarchical classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research based on the WHO classification (2008): Update and future directions. *Blood*. 2010;116:90–8.
3. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, Heule F, van Voorst 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.
4. Gerami P, Wickless SC, Rosen S, Kuzel TM, Ciurea A, Havey J, et al. Applying the new TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome in primary cutaneous marginal zone lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:245–54.
5. Zinzani PL, Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E, Baliva G, Rupoli S, et al., Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. Prognostic factors in primary cutaneous B cell lymphoma: The Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *J Clin Oncol*. 2006;24:1376–82.
6. Gallardo F, Pujol RM. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células B. *Actas Dermosifiliogr*. 2004;95:537–47.
7. Gómez-de la Fuente E, Villalón LB, Calzado-Villarreal L, Pinedo-Moraleda F, López-Estebanz JL. Linfoma B esplénico de la zona marginal con afectación cutánea epidermotropa. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103:427–31.
8. Kent SA, Varia Kojis D, Peterson LC. Comparative study of marginal zone lymphoma involving bone marrow. *Am J Clin Pathol*. 2002;117:698–708.
9. Boveri E, Arcaini L, Merli M, Passamonti F, Rizzi S, Vanelli L, et al. Bone marrow histology in marginal zone B-cell lymphomas: correlation with clinical parameters and flow cytometry in 120 patients. *Ann Oncol*. 2009;20:129–36.
10. Inamdar KV, Medeiros LJ, Jorgensen JL, Amin HM, Schlette EJ. Bone marrow involvement by marginal zone B-cell lymphomas of different types. *Am J Clin Pathol*. 2008;129:714–22.
11. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110:479–84.
12. Senff NJ, Kluijn-Nelemans HC, Willenze R. Results of bone marrow examination in 275 patients with histological features that suggest an indolent type of cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2008;142:52–6.

13. Quereux G, Frot AS, Brocard A, Leux C, Renaut JJ, Dreno B. Routine bone marrow biopsy in the initial evaluation of primary cutaneous B-cell lymphoma does not appear justified. *Eur J Dermatol.* 2009;19:216–20.
14. Bathelier E, Thomas L, Balme B, Coiffier B, Salles G, Berger F, et al. Asymptomatic bone marrow involvement in patients presenting with cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 2008;159:498–500.
15. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, 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;112:1600–9.
16. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol.* 1999; 17:1244.
17. Cerroni L, Signoretti S, Höfler G, Annessi G, Pütz B, Lackinger E, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a recently described entity of low-grade malignant cutaneous B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 1997;21:1307–15.