

# Retos diagnósticos y hallazgos clinicopatológicos en linfoma tipo pierna: análisis retrospectivo de una serie de nueve casos

## **Autores:**

M. Mansilla-Polo<sup>1,2\*</sup>, A. Agüera-Sánchez<sup>3</sup>, C. Godoy-Alba<sup>3</sup>, and I. Torres-Navarro<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Dermatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe,  
Valencia, Spain.

<sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe), Valencia, Spain.

<sup>3</sup>Departamento de Patología. Hospital Universitario Reina Sofía, Murcia,  
Spain.

## **\*Autor para correspondencia:**

Miguel Mansilla-Polo ([miguel\\_yecla96@hotmail.com](mailto:miguel_yecla96@hotmail.com)).

**Sr. Director:**

El linfoma primario tipo pierna de células grandes cutáneas difusas (PCDCLCL-LT) supone aproximadamente el 3-4% de los linfomas cutáneos primarios (LCP) y hasta el 20% de los LCP de células B. El PCDCLCL-LT afecta predominantemente a los pacientes mayores, y se presenta en forma de lesiones agresivas, normalmente en los miembros inferiores. Sin embargo, hasta el 15-20% de los casos puede presentarse en otros sitios, demorando el diagnóstico y complicando el diagnóstico diferencial [1].

Nosotros realizamos un análisis retrospectivo de nueve casos diagnosticados en dos centros de referencia españoles terciarios. Incluimos todos los casos diagnosticados de PCDCLCL-LT entre 2016 y 2023, confirmados mediante histopatología e inmunohistoquímica, no excluyendo ningún caso. Las lesiones fueron evaluadas a nivel clínico, histológico e inmunofenotípico, realizándose prueba molecular en seis de los nueve casos. Los estudios moleculares fueron realizados mediante secuenciación de siguiente generación (NGS) utilizando un panel de linfomas de 50 genes objetivados. Se realizó hibridación *in situ* fluorescente (FISH) en casos seleccionados para detectar reordenamientos en MYC, BCL-2 y BCL-6.

La serie (**Tabla 1**) incluyó nueve pacientes (8 hombres y 1 mujer), con una media de edad de 79 años y un seguimiento medio de 9 meses (rango, 2-36 meses). La duración media de las lesiones antes del diagnóstico fue de 6 semanas (rango, 2-14 semanas). Casi todos los pacientes tenían múltiples lesiones, localizándose 7/9 (77,8%) en las piernas. Dos casos (22,2%) reflejaron compromiso extracutáneo. Conforme a la clasificación TNM de ISCL/EORTC (International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organization for Research and Treatment of Cancer), tres pacientes fueron clasificados como estadio T2b, cuatro como estadio T3a y dos como estadio IV, debido a compromiso extracutáneo

(casos 3 y 6). En los pacientes con lesiones solitarias o dos localizadas, se priorizó el tratamiento local con cirugía o radioterapia. Específicamente, los pacientes #2 y #4 exhibieron lesiones solitarias y fueron considerados para tratamiento local: el paciente #4 fue sometido a extirpación quirúrgica, y el paciente #2 no fue tratado debido a sus comorbilidades significativas, y murió poco después del diagnóstico. El paciente #5, que tenía dos lesiones localizadas y fue sometido a extirpación quirúrgica completa, sigue en remisión completa a los 14 meses de seguimiento.

En todos los casos, el examen histopatológico mostró una proliferación difusa y monótona de células centroblásticas e inmunoblasticas. El perfil inmunofenotípico fue consistente: positividad para CD20, PAX5, BCL-2, BCL-6 y MUM1, y negatividad para CD5, CD10 y CD30. El índice proliferativo medido por Ki-67 fue superior al 75% en todos los casos. El análisis molecular identificó algunas alteraciones comunes tales como reordenamientos en BCL2 y BCL6 y, en menor medida, en c-MYC. El paciente #5 reflejó MYD88 L265P, NFKBIE p.Y28fs, y una mutación por pérdida de función en ARID1B. Además, se encontró un reordenamiento monoclonal en la cadena pesada de inmunoglobulina en las biopsias cutáneas de los casos #1, #2, #3, #4 y #6. No se encontraron otras alteraciones moleculares significativas en los pacientes restantes a los que se realizaron pruebas moleculares.

El tratamiento de elección fue poliquimioterapia con R-CHOP o mini-R-CHOP en muchos pacientes, lo cual es consistente con las recomendaciones actuales para linfomas agresivos de células B. Sin embargo, en los casos con enfermedad localizada, y en particular lesiones solitarias, se consideró la extirpación quirúrgica o la radioterapia como terapia de primera línea. Para los pacientes con enfermedad recidivante o refractaria, se debatió el manejo en un comité multidisciplinar tumoral que incluyó a dermatología y hematología, individualizándose el tratamiento sobre la base del estado clínico,

comorbilidades y terapias previas. El paciente #5, que albergo mutaciones en MYD88, NFKBIE y ARID1B, fue sometido a extirpación quirúrgica de dos lesiones localizadas y siguió en remisión completa. Tres pacientes murieron durante el seguimiento: uno debido a progresión de la enfermedad (paciente 3), tras la terapia CAR-T de segunda línea (paciente 4), y uno de infarto de miocardio agudo no relacionado con el linfoma (paciente 2). Entre los seis pacientes supervivientes, todos estaban vivos sin evidencia clínica o radiológica de la enfermedad en el último seguimiento, y no requirieron tratamiento adicional.

En nuestra serie, quisiéramos destacar a los pacientes #2 (**Figura 1A**) y #8 (**Figura 1B y Figura 2**) debido a su presentación en localizaciones atípicas. El paciente #2 acudió con un tumor en el vertex y el paciente #8 con lesiones a nivel genital. Específicamente, el último fue diagnosticado basándonos en la presencia de un edema masivo en el escroto que ocupaba una gran parte del tejido celular subcutáneo (TCS). A pesar del diagnóstico inicial de celulitis escrotal (Figura 1B), la mala evolución clínica del paciente propició una biopsia incisional (Figura 2), que reveló infiltración difusa en la dermis y el tejido subcutáneo de neoplasia compuesta de células linfoides de células B altamente atípicas de tamaño medio a grande. Las células exhibieron pleomorfismo nuclear destacado, abundante cariorrexis, y patrón de crecimiento difuso dispuesto en formaciones sueltas, trabeculares y en forma de hoja.

PCDCLCL-LT comporta un pronóstico reservado debido a su alta agresividad, en particular en pacientes mayores. Sin embargo, se han reportado en la literatura casos atípicos raros de remisión espontánea<sup>2</sup>. En nuestra serie, muchos pacientes tuvieron resultado favorable.

Aunque el sitio más común son las piernas, las localizaciones atípicas tales como el escroto o el cuero cabelludo de nuestra serie, aunque raras, destacan la necesidad de

incluir G-CSCL-PT en el diagnóstico diferencial de lesiones linfoproliferativas con compromiso cutáneo secundario. En el paciente 8, aunque las pruebas estaban exentas de infiltración neoplásica, el caso destaca similitudes entre linfoma de tipo pierna y compromiso cutáneo secundario de linfoma de células B grandes difusas, que puede ser indistinguible a nivel histopatológico e inmunofenotípico de PCDCLCL-LT [3].

La identificación precisa de PCDCLCL-LT mediante técnicas histológicas e inmunofenotípicas es esencial para un manejo adecuado: las células neoplásicas se expresan característicamente en BCL2 y MUM1. Aunque menos frecuente, la positividad para BCL6 (y raramente para CD10) indica un origen de centro germinal. Además, la positividad por Ki67 de más del 70% nos permite excluir más dermatosis inflamatorias y nos ayuda a evaluar anisocariosis debido a su tinción nuclear característica.

Aunque las mutaciones en MYD88 L265P han estado asociadas al comportamiento clínico agresivo en los linfomas de células B [4-7], el paciente #5 de nuestra serie, que albergó esta mutación, logró la remisión completa únicamente con cirugía. Este hallazgo sugiere que la presencia de mutaciones en MYD88 puede no indicar invariablemente un mal pronóstico de PCDCLCL-LT, destacando la importancia de interpretar las alteraciones moleculares en el contexto más amplio de la presentación clínica, características histopatológicas y sitio anatómico a la hora de evaluar el pronóstico e individualizar las estrategias terapéuticas.

Nuestros hallazgos son consistentes con la serie de mayor tamaño publicada hasta la fecha, realizada por Grange et al. en Francia, que analizó un total de 60 casos de PCDCLCL-LT en un contexto multicéntrico. En su estudio, la tasa de supervivencia específica de la enfermedad a cinco años fue del 41%, identificándose tanto el compromiso en las piernas como las múltiples lesiones cutáneas durante el diagnóstico como factores pronósticos adversos independientes [8]. Aunque nuestra serie incluye

menos pacientes, la tasa de supervivencia específica de la enfermedad estimada a cinco años fue de aproximadamente el 55%. Nosotros observamos también que las múltiples lesiones y el compromiso extracutáneo estuvieron asociados a peores resultados, mientras que las lesiones solitarias o atípicamente localizadas (pacientes #2 y #8) no confirieron un mal pronóstico. A nuestro saber, esta es una de las series de casos española de mayor tamaño que se centra específicamente en PCDLBCL-LT, y complementa la literatura existente ofreciendo una caracterización clinicopatológica y molecular contemporánea de este subtipo de linfoma raro.

En conclusión, esta serie de casos destaca dos contribuciones principales: la presencia de presentaciones anatómicas atípicas y la caracterización molecular de un caso de mutación en MYD88 con resultado favorable. Dichos hallazgos destacan la importancia del enfoque multidisciplinar y la evaluación individualizada basados en las características clínicas, histopatológicas y moleculares.

## Referencias

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid Tumours. In WHO Classification of Tumours, 5th ed.; IARC Publications: Lyon, France, 2024; Volume 11.
2. Alcántara-González J, González-García C, Fernández-Guarino M, Jaén-Olasolo P. Linfoma cutáneo primario difuso de células grandes-tipo pierna con regresión espontánea. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2014;105(1):78-83.
3. Muniesa C, Pujol RM, Estrach MT, Gallardo F, García-Muret MP, Climent J, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type and secondary cutaneous involvement by testicular B-cell lymphoma share identical clinicopathological and immunophenotypical features. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(4):650-4.

4. Pham-Ledard A, Beylot-Barry M, Barbe C, Leduc M, Petrella T, Vergier B, et al. High frequency and clinical prognostic value of MYD88 L265P mutation in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type. *JAMA Dermatol.* 2014;150:1173–9.
5. de Groen RAL, Schrader AMR, Kersten MJ, Pals ST, Vermaat JSP. MYD88 in the driver's seat of B-cell lymphomagenesis: from molecular mechanisms to clinical implications. *Haematologica.* 2019;104(12):2337-2348.
6. Nishimura N, Takeuchi K, Asaka R, Tuyama N, Inoue N, Kusano Y, et al. MYD88 L265P mutation detected by digital PCR as a prognostic factor in pacientes with diffuse large B-cell lymphoma in rituximab era. *Leuk Res.* 2020;97:106426.
7. Schrader AMR, de Groen RAL, Willemze R, Jansen PM, Quint KD, Cleven AHG, et al. Genetic Stability of Driver Alterations in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type and Their Relapses: A Rationale for the Use of Molecular-Based Methods for More Effective Disease Monitoring. *Cancers (Basel).* 2022;14(20):5152.
8. Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, Maubec E, Bagot M, Vergier B, 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.

**Tabla 1.** Características de la muestra

Caso Nº	Edad	Sexo	Lesión elemental	Nº de lesiones	Tamaño de la lesión principal, cm	Localización	Compromiso extracutáneo	Características moleculares	Tratamiento	Evolución	Tiempo de seguimiento (meses)
1	81	V	Nódulo	5	3	Pierna izquierda	No	Ausencia de MYC, y no traslocación de BCL-2 y BCL6	Mini R- CHOP X6	RC	36
2	89	V	Tumor	1	5	Cuero cabelludo	No	Ausencia de MYC, no traslocación de BCL-2 y traslocación de BCL-6	Muerte a los dos meses tras el diagnóstico (IMA)	No tratado	2
3	88	M	Nódulo	8	4	Ambas piernas	Ganglios linfáticos hiliares, hueso de la pierna	No traslocación de C-MYC, BCL-2 y BCL- 6	mini R- CHOP X6	Progresión tumoral y muerte por progresión a los 14 meses	14
4	64	V	Nódulo	1	3	Pierna izquierda	No	No traslocación de C-MYC, BCL-2 y BCL- 6	R-CHOP	Recidiva a los 3 meses con tratamiento CAR-T subsiguiente y muerte tras CAR-T	12

										(infección) a los 12 meses.	
5	70	V	Tumor	2	3	Pierna izquierda, brazo izquierdo	No	No traslocación de C-MYC, BCL-2 y BCL-6	Cirugía (extirpación)	RC	14
6	75	V	Tumor	7	4	Pierna derecha	Hueso de la pierna	Indeterminado	R-CHOP	RC	6
7	88	V	Nódulo	1	4	Pierna derecha	No	Indeterminado	Radioterapia	Recidiva tras 1 mes con tratamiento CPR subsiguiente y respuesta completa	5
8	73	V	Placa	No aplicable	Indeterminado	Escroto, hipogastrio	No	Indeterminado	R-CHOP	Recidiva tras 2 meses con retratamiento con R-CHOP y respuesta completa	11
9	82	V	Nódulo	>10	5	Pierna derecha	No	Indeterminado	R-CP	RC	9

BCL-2: gen 2 de linfoma de células B; BCL-6: gen 6 de linfoma de células B; CAR-T: terapia de células T del receptor de antígenos químérico; C-MYC: oncogén MYC; IMA: infarto de miocardio agudo; M: mujer; V: varón; Mini R-CHOP: mini rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vinblastina, prednisona; RC: respuesta completa; R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vinblastina, prednisona; R-CP: rituximab, ciclofosfamida, prednisona.

- **Figura 1. A.** La lesión en el cuero cabelludo del paciente número 2 se presentó como tumor parcialmente ulcerado. **B.** Pruebas ecoestructuralmente normales y epididimitis en el paciente número 8, sin lesiones focales, aunque con edema escrotal notable.



- **Figura 2. Histopatología del paciente número 8.** **A.** Proliferación linfocítica difusa de crecimiento tipo hoja con presencia de centroblastos (flecha verde) e inmunoblastos (flecha roja). **B, C y D.** La celularidad neoplásica fue positiva para CD20, BCL-2 y MUM1, entre otros. **E.** Se observó un índice proliferativo alto (Ki-67).

