

Linfoma Cutâneo de Células B

Cutaneous B-Cell Lymphoma

JADER FREIRE SOBRAL FILHO¹

LÍVIA MELO CARONE²

RESUMO

O linfoma cutâneo de células B (LCCB) é uma entidade clínica subdiagnosticada, pois muitas vezes é confundido com processos inflamatórios não neoplásicos. Isto ocorre porque este é um tipo de linfoma indolente, que apresenta baixa agressividade e pouca capacidade de disseminação. Um linfoma cutâneo pode ser originário de células B ou T, sendo o linfoma cutâneo de células T (LCCT) o mais freqüente. A imunohistoquímica é de grande valia para o diagnóstico, pois esta é capaz de diferenciar as células B e T, além de evidenciar a replicação desordenada das células. O LCCB pode ser classificado como primário ou secundário, sendo o primário aquele que tem sua origem na pele, enquanto o secundário se origina em outro sítio e depois acomete a pele. Neste trabalho os autores apresentam um caso clínico de LCCB primário, cujo tratamento utilizado para a regressão do mesmo foi a radioterapia. Os resultados foram satisfatórios, visto que o tumor regrediu e, num período de três anos, não houve recidiva do mesmo. O objetivo deste trabalho é, portanto, aumentar o número de casos diagnosticados corretamente e incentivar a utilização da radioterapia como tratamento de escolha para lesões localizadas.

DESCRITORES

Linfoma de células B. Neoplasias Cutâneas. Linfoma não Hodgkin.

SUMMARY

Cutaneous B-cell Lymphoma (CBCL) is a subdiagnosed clinical entity, because many times it is confused with non-neoplastic inflammatory processes. It happens because this is a kind of indolent lymphoma, which has low aggressiveness and low capacity of dissemination. A cutaneous lymphoma can be originated from B-cells or T-cells, and the most frequent one is the T-cell lymphoma (CTCL). The immunohistochemistry is of great importance for the diagnosis, because it is able to differentiate B and T cells, besides evidencing the disordered replication of cells. The CBCL can be classified as primary or secondary, being the primary the one which has its origin in the skin, while the secondary is originated in another place and then affects the skin. In this work, the authors present a clinical case of primary CBCL, whose treatment used for regression was radiotherapy. The results were satisfactory, once the tumor regressed and, in a period of three years, there was no recurrence of it. The objective of this work is, therefore, to raise the number of correctly diagnosed cases and encourage the utilization of radiotherapy as an appropriate treatment for localized lesions.

DESCRIPTORS

B-cell lymphoma. Cutaneous Neoplasm. Non-Hodgkin Lymphoma.

1 Professor do Departamento de Promoção da Saúde do Centro de Ciências da Saúde – Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa – Paraíba – Brasil.

2 Estagiária de Iniciação Científica do curso de Graduação em Medicina da UFPB.

O linfoma de células B origina-se pela replicação de clones de linfócitos B, consistindo, portanto, em uma neoplasia do tecido linfóide. Enquadra-se no grupo dos linfomas não Hodgkin e representa 80 a 90% deste. A etiologia dos linfomas não Hodgkin ainda é desconhecida, porém, alguns fatores de risco são associados a esta doença, como por exemplo, a terapia com imunossuppressores (principalmente após transplantes), infecções crônicas (pelo HIV, *Helicobacter pylori*), doenças auto-imunes (tiroidite de Hashimoto, Síndrome de Sjögren), dentre outros.

O Linfoma Cutâneo de Células B (LCCB) pode ter localização originária na pele (primário) ou não (secundário). Não havendo sinais de manifestação tumoral extracutânea no diagnóstico e seis meses após o mesmo, então, classifica-se como linfoma cutâneo primário; do contrário, classifica-se como linfoma secundário. Os LCCB primários possuem melhor prognóstico, dado que no linfoma secundário a disseminação para outros órgãos já aconteceu (NUNES *et al.*, 2004).

O diagnóstico final do LCCB é dado pela imunohistoquímica, com o uso de anticorpos monoclonais.

RELATO

Paciente negra, sexo feminino, 42 anos, doméstica, natural e procedente de João Pessoa – Paraíba – Brasil, procurou o serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley, da Universidade Federal da Paraíba – João Pessoa – Paraíba – Brasil) no dia 23 de maio de 2001, com queixas de lesão tumoral na face há mais ou menos três meses. Relata evolução da lesão com rápido crescimento, sem queixas de prurido ou dor no local.

Ao exame físico, paciente apresentava lesão nodular com aproximadamente três centímetros de diâmetro, de consistência endurecida, aderida aos planos profundos, com superfície lisa, localizada na região facial esquerda (Figura 1). Os exames laboratoriais revelaram hemograma normal, VDRL, anti-HIV e anti-HTLV1 negativos, além de FTA Abs IgG e IgM negativos. Os exames de imagem, como radiografia e tomografia computadorizada do tórax e ultrassonografia do abdome total, também foram normais.

Foi realizada biópsia incisional da lesão, que ao exame histopatológico mostrou presença de infiltrado celular denso na derme, separado da epiderme por uma faixa de colágeno. O infiltrado é formado por células

The B-cell lymphoma is originated by the replication of clones of B- lymphocytes, consisting, therefore, of a neoplasm of lymphoid tissue. It is categorized in the group of the non-Hodgkin lymphomas and represents 80% or 90% of them. The etiology of the non-Hodgkin lymphomas is still unknown, however, some risk factors are associated to this disease, such as the therapy with immunosuppressive drugs (mainly after transplant), chronic infections (by HIV, *Helicobacter pylori*), autoimmune diseases (Hashimoto thyroiditis, Sjögren), among others.

The cutaneous B-cell lymphoma (CBCL) can have localization originated in the skin (primary) or not (secondary). In the lack of signs of extracutaneous tumorous manifestation and six months after that, the CBCL is classified as being primary; on the contrary, it is classified as secondary. The primary CBCL have better prognosis, once in the secondary lymphoma the dissemination to other organs has already happened (NUNES *et al.*, 2004).

The final CBCL diagnosis is given by immunohistochemistry, with the use of mononuclear antibodies.

REPORT

A 42-year-old black female patient, who is a housewife, natural and precedent from João Pessoa – PB – Brazil, looked for the service of Dermatology of Hospital Universitário Lauro Wanderley, of Universidade Federal da Paraíba – João Pessoa – Paraíba – Brasil on May 23rd, 2001, with complaints about a tumorous lesion on her face for around three months. She reported the evolution of the lesion to have rapid growth, and did not complain about itching or pain in that place.

In the physical examination, the patient had nodular lesion of approximately three centimeters in diameter, with a hardened consistency, fixed to deeper layers, with smooth surface, located in the left region of the face (Figure 1). The laboratory exams reveal normal blood count, negative VDRL, anti-HIV and anti-HTLV1, as well as negative FTA Abs IgG and IgM. The image exams, such as radiography and computed tomography of the chest and ultrasonography of the total abdomen were also normal.

An incisional biopsy of the lesion was done, which showed in the histopathologic exam the presence of a dense cellular infiltration in the dermis, separated from the epidermis by a layer of collagen. The Infiltration



Figura 1 - Lesão nodular com aproximadamente três centímetros de diâmetro, de superfície lisa, evidenciada na região facial esquerda da paciente em estudo.

Figure 1 – Nodular Lesion with approximately three centimeters in diameter, with a smooth surface, evidenced in the left region of the patient's face.

mononucleares, de morfologia variada, com núcleos grandes e hipercoreados (Figura 2). A imunohistoquímica utilizou como marcador de atividade neoplásica o Ki-67, e para marcar as células da linhagem linfóide B o marcador utilizado foi o CD-20. Os resultados foram positivos para ambos os marcadores (Figura 3), esclarecendo o diagnóstico deste caso.

Como tratamento, radioterapia local foi realizada, havendo regressão completa da lesão e ausência de recidiva num período de três anos de acompanhamento clínico-laboratorial.

is formed by mononuclear cells, of varied morphology, with large and brightly-colored nuclei (Figure 2). The immunohistochemistry used as a marker of neoplastic activity the Ki-67, and to mark the B-lymphoid cells the marker used was the CD-20. The results were positive for both markers (Figure 3), clarifying the diagnosis of the case.

As a treatment, localized radiotherapy was done, and there was complete regression of the lesion as well as no recurrence in a period of three years of clinical-laboratorial guidance.

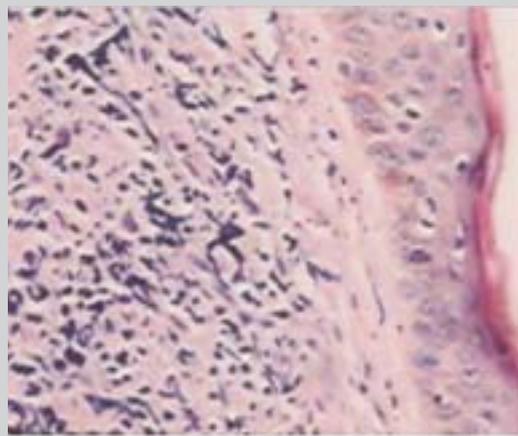
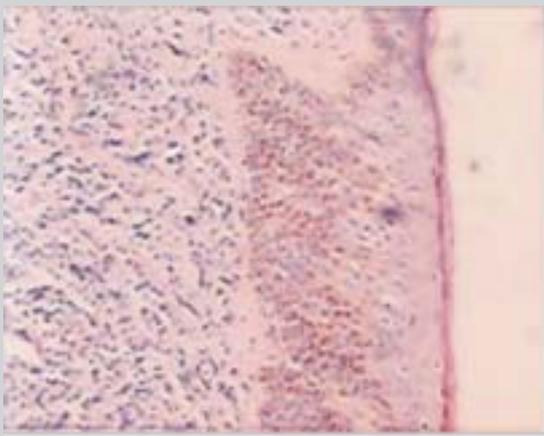


Figura 2 - Exame histopatológico mostrando a presença de infiltrado celular denso na derme, separado da epiderme por uma faixa de colágeno. Observam-se células com morfologia variada, núcleos grandes e hipercoreados.

Figure 2 – Histopathologic exam showing the presence of dense cellular infiltration in the dermis, separated from the epidermis by a collagen layer. Cells with varied morphology, large and brightly colored nuclei are observed.

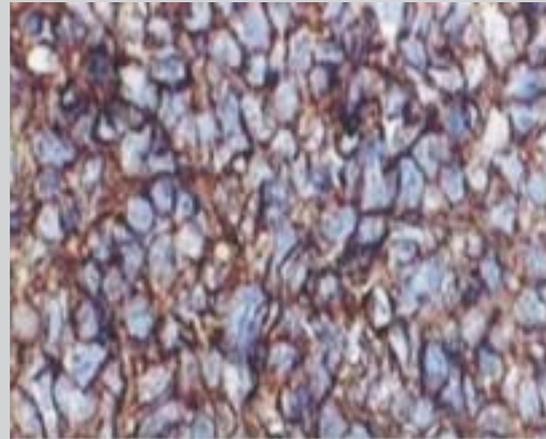
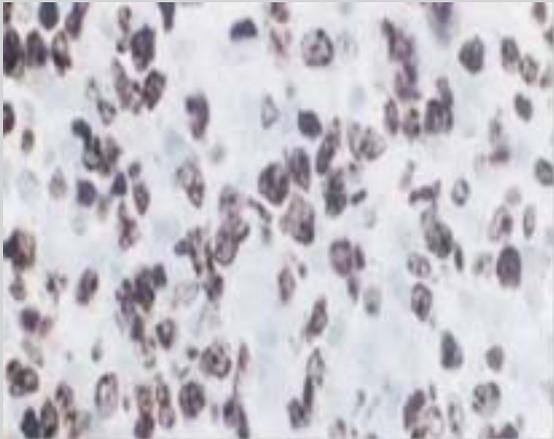


Figura 3 – Imunohistoquímica mostrando expressão de Ki-67 (à esquerda) e CD-20 (à direita).
Figure 3 – Immunohistochemistry showing expression of Ki-67 (to the left) and CD-20 (to the right).

COMENTÁRIOS

O LCCB apenas recentemente foi reconhecido como uma entidade clínica, devido ao advento da imunofenotipagem, aumentando o número de casos diagnosticados. Contudo, ainda não há consenso quanto à sua classificação (SANTUCCI, PIMPINELLI, 2004). Possuem progressão indolente e bom prognóstico, permanecendo no mesmo local por muitos anos. A disseminação para órgãos internos é rara (SANTUCCI, PIMPINELLI, 2004; PANDOLFINO *et al.*, 2000), mas pode ocorrer para locais como linfonodos e medula óssea.

Os LCCB primários correspondem a apenas 20-25% dos linfomas cutâneos, enquanto os LCCT são responsáveis pela grande maioria destes. Clinicamente, o LCCB se caracteriza por um pequeno número de lesões, que podem ser nódulos ou infiltrações, com crescimento relativamente rápido e, diferentemente do linfoma cutâneo de células T, não apresenta prurido (NUNES *et al.*, 2004). Na histopatologia, O LCCB apresenta células monomórficas e é separado da epiderme pela faixa de colágeno de Unna, não atingindo a porção mais superficial da pele.

Quanto ao diagnóstico, é necessário frisar a importância dos exames complementares, como a tomografia de tórax e a ultrassonografia abdominal, além da biópsia, para detectar alguma lesão neoplásica existente em sítio extracutâneo. Estes exames são usados para

COMMENTS

The CBCL has been recognized as a clinical entity only recently, due to the creation of the immunophenotyping. However, there has not been a consensus regarding its classification (SANTUCCI, PIMPINELLI, 2004). It has an indolent progression and a good prognosis, staying in the same place for many years. The dissemination to internal organs is rare (SANTUCCI, PIMPINELLI, 2004; PANDOLFINO *et al.*, 2000), but it can disseminate to other places such as lymph nodes and bone marrow.

The primary CBCLs correspond to only 20-25% of the cutaneous lymphomas, while the CTCLs are responsible for the majority of these. Clinically, the CBCL is characterized by a small number of lesions, which can be nodules or infiltrations, with relatively rapid growth, and differently from Cutaneous T-cell lymphomas, do not present itching (NUNES *et al.*, 2004). In the histopathology, the CBCL presents monomorphic cells and is separated from the epidermis by an Unna collagen layer, not reaching the most superficial layer of the skin.

Concerning the diagnosis, it is necessary to highlight the importance of the complementary exams, such as tomography of the chest and abdominal ultrasonography, besides biopsy, in order to detect some neoplastic lesion existent in the extracutaneous region. Those exams are used to differentiate a primary from a

diferenciar um LCCB primário de um secundário, uma vez que eles são clínica e histopatologicamente indistinguíveis. Essa diferenciação deve ser feita para que o tratamento correto seja instituído.

O diagnóstico diferencial de LCCB deve ser feito com pseudolinfoma, linfomas malignos plasmocitóides (imunocitomas) e linfoma de células B marginal (ARAÚJO *et al.*, 2002). Destes, se destaca o pseudolinfoma, pois o diagnóstico diferencial com o LCCB pode ser difícil. Estas duas doenças se confundem, podendo ser consideradas como dois momentos de uma mesma doença (ARAÚJO *et al.*, 2002). Reforçando esta hipótese, existem relatos de lesões consideradas como pseudolinfomas de células B, que eram na realidade, linfomas de células B de baixo grau de malignidade.

O pseudolinfoma é uma proliferação linfocítica benigna (linfócitos bem diferenciados) causada por estímulos antigênicos, associada a picadas de insetos, vacinação e fenitoína. Macroscopicamente se assemelha bastante ao LCCB. A diferenciação com o LCCB é feita histologicamente: nos pseudolinfomas os infiltrados se localizam na derme papilar, enquanto nos LCCB, se localizam na derme reticular.

O LCCB apresenta boa resposta aos tratamentos, principalmente à radioterapia, embora ocorra recorrência local em 25% a 68% dos pacientes (SANTUCCI, PIMPINELLI, 2004; PANDOLFINO *et al.*, 2000). As taxas de sobrevida em cinco anos tipicamente variam de 89% a 96% (PANDOLFINO *et al.*, 2000).

O tratamento radioterápico local para os LCCB primários é o tratamento de escolha para lesões localizadas, pois é bastante efetivo e pode levar a longos períodos de remissão, além de ser geralmente bem tolerado (KIROVA *et al.*, 1999). A poliquimioterapia deve ficar restrita a pacientes com envolvimento de vários sítios anatómicos não contíguos, aos LCCB refratários ou recorrentes após radioterapia, ou ainda, àqueles com disseminação extracutânea (SANTUCCI, PIMPINELLI, 2004; RIJLAARSDAM *et al.*, 1996).

secondary CBCL, once they are clinically and histopathologically undistinguishable. The differentiation should be done for the correct treatment to be applied.

The differential diagnosis of CBCL should be done with pseudolymphoma, malign plasmocytes (immunocytes) and marginal B-cell lymphomas (ARAÚJO *et al.*, 2002). From those, the pseudolymphoma stands out because the differential diagnosis of CBCL may be difficult. Those two diseases may be confused, having a probability of being occasionally considered as two moments of the same disease (ARAÚJO *et al.*, 2002). Reinforcing this hypothesis, there are reports of lesions which are considered to be B-cell pseudolymphomas, when they are actually B-cells below the degree of malignity.

The pseudolymphoma is a benign lymphocyte proliferation (well-differentiated lymphocytes) caused by antigenic stimuli, associated to insect biting, vaccination and phenytoin. It is macroscopically very similar to CBCL. The differentiation with the CBCL is done histologically: in the pseudolymphomas, the infiltrations are located in the papillary dermis, while in the CBCL, they are located in the reticular dermis.

The CBCL presents a good answer to treatment mainly to radiotherapy, although there is local recurrence in 25% to 68% of the patients (SANTUCCI, PIMPINELLI, 2004; PANDOLFINO *et al.*, 2000). The survival rates in five years typically vary from 89% to 96% (PANDOLFINO *et al.*, 2000).

The local radiotherapeutic treatment for the primary CBCL is the appropriate treatment for localized lesions, once it is very effective and it can lead to long periods of remission, besides being generally well-tolerated (KIROVA *et al.*, 1999). The combined chemotherapy should be restricted to the patients with involvement of many non-contiguous anatomic regions, to the CBCL cases which are refractory or recurrent after radiotherapy, or yet, those with extracutaneous dissemination (SANTUCCI, PIMPINELLI, 2004; RIJLAARSDAM *et al.*, 1996).

REFERÊNCIAS

References

1. NUNES MG, PIERRO APSM, COUTINHO MFV, MORAIS JCO, CARNEIRO SCS e AZULAY DR. Linfoma cutâneo de células B: relato de caso. *An bras Dermatol*, 79(6):715-720, 2004.
2. SANTUCCI M, PIMPINELLI N. Primary cutaneous B-cell lymphomas. Current concepts. I. *Haematologica*, 89(11):1360-1371, 2004.

3. PANDOLFINO TL, SIEGEL RS, KUZEL TM, ROSEN ST, GUITART J. Primary cutaneous B-cell lymphoma: review and current concepts. *J Clin Oncol*, Review 18(10):2152-2168, 2000.
4. ARAÚJO PAFF, SANTOS SNMB e SAVI D. Linfoma Cutâneo de Células B. Relato de Caso. *An bras Dermatol* 77(2):197-201, 2002.
5. KIROVA YM, PIEDBOIS Y, LE BOURGEOIS JP. Radiotherapy in the management of cutaneous B-cell lymphoma. Our experience in 25 cases. *Radiother Oncol*, 52(1):15-18, 1999.
6. RIJLAARSDAM JU, TOONSTRA J, MEIJER OW, NOORDIJK EM, WILLEMZE R. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas of follicle center cell origin: a clinical follow-up study of 55 patients treated with radiotherapy or polychemotherapy. *J Clin Oncol* 14(2):549-555, 1996.

CORRESPONDÊNCIA
Correspondence

Lívia Melo Carone
Rua Pedro de Franca Macedo, 517 – Edifício Paulo Miranda.
Bloco B, apto.103.
58.051-540 João Pessoa – Paraíba – Brasil

E-mail
livia_carone@yahoo.com.br
rebrasa@ccs.ufpb.br