

Revisión Temática

Linfoma Cutáneo de Células B de la Zona Marginal, una patología al alza.

Primary Cutaneous Marginal Zone B-Cell Lymphoma, a rising pathology.

López de Cenarruzabeitia Í, de la Cuesta de la Llave C, Pastor Fuente E, Rodríguez Sanz B, González González D, Benito Fernández C, Pacheco Sánchez D

Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

RESUMEN

El hecho de que un agente infeccioso pueda iniciar una inflamación crónica y constituir el motivo esencial en la transformación de los linfocitos B y la posterior linfomagénesis ha recuperado interés en la comunidad científica en los últimos años.

Presentamos un Caso Clínico con el fin de reflejar la necesidad de concienciación en la consideración del Linfoma Linfocitos B Primario Cutáneo de la Zona Marginal (PCMZL) como posible diagnóstico dentro de lesiones indolentes de evolución tórpida, con buen pronóstico, y que actualmente han mostrado una mayor incidencia en la edad pediátrica y juvenil. El paciente presentaba antecedentes de infección faringotonsilar recurrente con una fuerte asociación con el desarrollo de PCMZL.

Es posible, al igual que se ha demostrado la asociación de la etiopatogenia en algunos casos de PCMZL con la infección por

Borrelia Burgdorferi y otras infecciones bacterianas, que la infección crónica por *Streptococcus Pyogenes* pudiera inducir la aparición de una transformación de los linfocitos B de la zona marginal en una célula neoplásica, desarrollando así un linfoma de células B de la zona marginal. Este proceso de agresión crónica por un antígeno (estreptolisina O), produciría una selección monoclonal de células plasmáticas que serían las responsables de la producción de Ig/estreptolisina O, esta estirpe monoclonal sufriría una transformación neoplásica a lo largo de esta estimulación sostenida, logrando escapar a mecanismos de regulación, y manteniendo títulos de ASLO continuamente elevados, como en el caso que presentamos.

Palabras clave: linfoma cutáneo primario de células b de zona marginal, incidencia, diagnóstico, tratamiento, pronóstico, paciente joven.

ABSTRACT

The fact that an infectious agent can initiate chronic inflammation and constitute the essential motive in the transformation of B lymphocytes and subsequent lymphomagenesis has regained interest in the scientific community in recent years.

CORRESPONDENCIA

Íñigo López de Cenarruzabeitia
Hospital Universitario Río Hortega
47012 Valladolid
ilopezdec@saludcastillayleon.es

XREF

CITA ESTE TRABAJO

López de Cenarruzabeitia Í, de la Cuesta de la Llave C, Pastor Fuente E, Rodríguez Sanz B, González González D, Benito Fernández C, Pacheco Sánchez D. Linfoma Cutáneo Primario de Células B de la Zona Marginal, una patología al alza. *Cir Andál.* 2023;34(1):31-44. DOI: 10.37351/20213415.

We present a Clinical Case in order to reflect the need for awareness in the consideration of Primary Cutaneous B-Lymphocyte Lymphoma of the Marginal Zone (PCMZL) as a possible diagnosis within indolent lesions of torpid evolution, with good prognosis, and that currently have shown a higher incidence in children and adolescents. The patient had a history of recurrent pharyngotonsillar infection with a strong association with the development of PCMZL.

It is possible, just as the association of the etiopathogenesis in some cases of PCMZL with infection by *Borrelia Burgdorferi* and other bacterial infections has been shown, that chronic infection by *Streptococcus Pyogenes* could induce the appearance of a transformation of the B lymphocytes of the marginal zone into a neoplastic cell, thus developing marginal zone B-cell lymphoma. This process of chronic aggression by an antigen (streptolysin O), would produce a monoclonal selection of plasma cells that would be responsible for the production of Ig/streptolysin O, this monoclonal lineage would undergo a neoplastic transformation throughout this sustained stimulation, managing to escape to regulatory mechanisms, and maintaining continuously high ASLO titles, as in the case we present.

Key words: primary cutaneous b-cell lymphoma of the marginal zone, incidence, diagnosis, treatment, prognosis, young patient.

INTRODUCCIÓN

El Linfoma Cutáneo Primario de Linfocitos B de la zona Marginal (PCMZL) se define como un linfoma de curso indolente compuesto por Células B originarias de la piel que provienen de los centros memoria de linfocitos B post germinales. Afecta generalmente a adultos en la década de los 50 y más frecuente en hombres que en mujeres (2:1). Clásicamente debuta, o bien, como una lesión única (28-58%), o bien, como varias en el mismo área (24-72%) y que cursan asintomáticamente. Más infrecuentemente, se diagnostican como lesiones múltiples diseminadas por toda la piel (0-17%). Estas lesiones presentan forma de pápula, placa o nódulo con un color, que puede variar del rojo al violáceo, y localizándose normalmente en tronco (40-60%), especialmente en su parte superior, y extremidades superiores (17%); menos frecuente, en cara y cuero cabelludo (13%)¹.

El diagnóstico correcto del PCMZL se realiza en base a la historia clínica, el examen físico, histológico e inmunohistoquímico y el análisis de sangre y orina. Su pronóstico es excelente, estimándose una supervivencia a los 5 años de casi el 100%, con respuesta completa al tratamiento del 93% en pacientes con lesión única y 75% con lesiones multifocales. Sin embargo, la recurrencia tumoral cutánea es frecuente apareciendo a los 5 años en el 39% de los pacientes con lesión única y especialmente en pacientes con afectación multifocal en la piel (77%), observándose esta recurrencia en el 40-50% de los casos, tras conseguir tratamiento curativo, aunque también se han descrito casos de regresión espontánea. Es extremadamente inusual tanto la recidiva extracutánea como la transformación en linfoma de alto grado o blástica, ensombreciendo en estos casos el pronóstico. Cuando acontece una recidiva cutánea, la nueva o nuevas lesiones aparecen alejadas de la original, sin que esta suponga un peor pronóstico, aunque cabe destacar que los pacientes con lesión única tienen mejor supervivencia que aquellos con enfermedad multifocal².

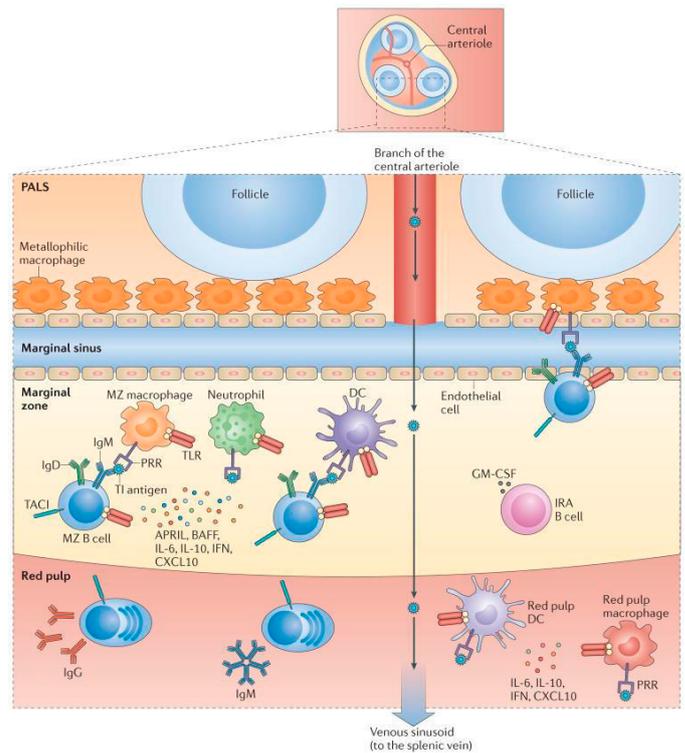


Figura 1

Con permiso de, Andrea Cerutti, Montserrat Cols, and Irene Puga. Marginal zone B cells: virtues of innatelike antibody-producing lymphocytes. *Nat Rev Immunol.* 2013 February; 13(2): 118–132. doi:10.1038/nri3383.

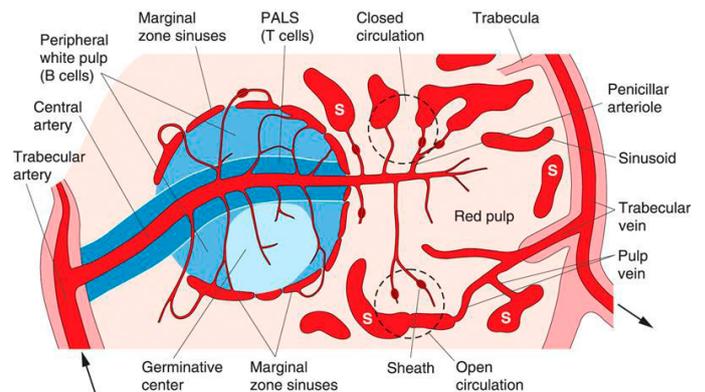


Figura 2

Microcirculación Sanguínea Esplénica Abierta y Cerrada. Con permiso de, Andrea Cerutti, Montserrat Cols, and Irene Puga. Marginal zone B cells: virtues of innatelike antibody-producing lymphocytes. *Nat Rev Immunol.* 2013 February; 13(2): 118–132. doi:10.1038/nri3383.

Los Linfomas Cutáneos Primarios de Linfocitos B de la Zona Marginal (PCMZL) se caracterizan por presentar una proliferación asintomática de linfocitos B pequeños, linfocitos B de la Zona Marginal (Figuras 1 y 2) con tropismo hacia la piel, células linfoplasmocíticas y plasmáticas maduras con restricción de cadenas ligeras de inmunoglobulinas (kappa o lambda). En los linfomas B cutáneos un indicador de monoclonalidad, que se descubre con frecuencia mediante inmunohistoquímica, es la presencia de una expresión monotípica de cadenas ligeras de inmunoglobulinas, kappa o lambda. En los procesos reactivos, la proporción habitual es 2:1. Un

ratio superior a 5-10:1 (restricción) o una proporción inferior a 0,5-1:1 (restricción) indican monoclonalidad. Histológicamente aparece afectación de la dermis por infiltrados linfocitarios que confluyen en nódulos compuestos por Linfocitos de pequeño tamaño, células linfoplasmocíticas, plasmáticas maduras y centros germinales con macrófagos. Desde el punto de vista histopatológico, el infiltrado celular está formado por linfocitos pequeños (De acuerdo con su tamaño, los linfocitos pueden ser pequeños (8-10 µm de diámetro), medianos (12-15 µm) o grandes (15-18 µm), aunque los dos últimos son mucho menos numerosos), linfocitos B de hábito centrocítico, linfocitos de aspecto linfoplasmacitoide, células plasmáticas maduras y linfocitos T activados. La presencia de eosinófilos se observa en el 25% de los casos. Los folículos diseminados con sus centros germinales activados se encuentran rodeados por linfocitos B de la zona marginal con núcleos irregulares, discretos nucleolos y un profuso citoplasma pálido (Figuras 3 y 4)³.

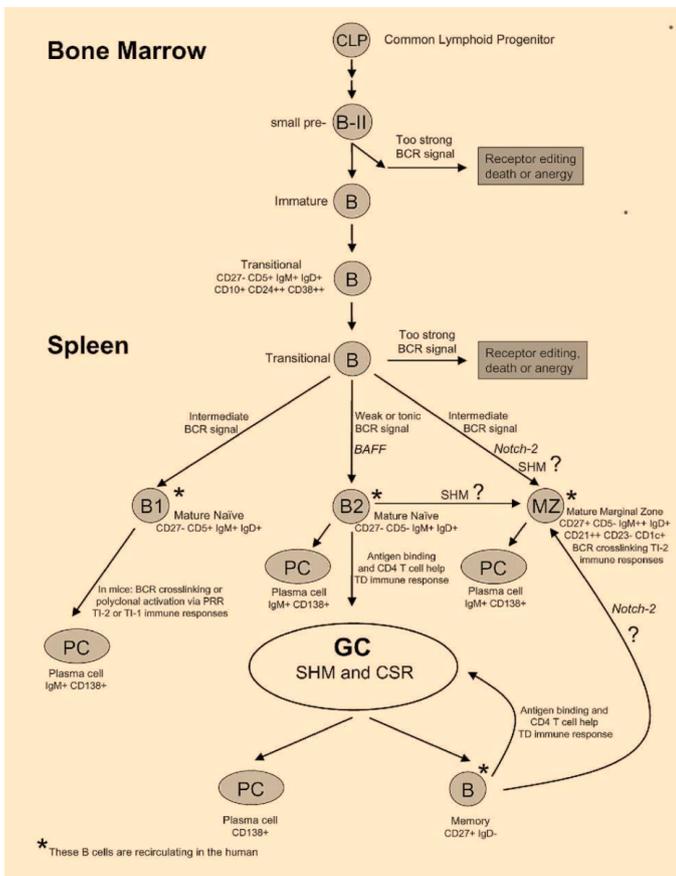


Figura 3 Con permiso de, Bende RJ, van Maldegem F, and van Noesel CJM. Chronic inflammatory disease, lymphoid tissue neogenesis and extranodal marginal zone B cell lymphomas. *Haematologica* 2009;94:1109-1123. doi:10.3324/haematol.2009.005983.

Histopatológicamente, la mayoría, si no todas las variantes de linfomas cutáneos de células B (PCBCL), se caracterizan por un infiltrado dérmico nodular y/o difuso con una "zona de grenz" suprayacente. Aunque se puede observar una "zona de grenz" bien definida en los diferentes tipos de linfomas primarios de células B, se observa con mayor frecuencia en el linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal (PCMZL) (tipo MALT) y la afectación cutánea secundaria a trastornos linfoproliferativos de células B,

como el linfoma linfoblástico de células B precursoras y la leucemia linfocítica crónica /linfoma de linfocitos pequeños (Figura 5). Las razones para la formación de la zona de grenz en algunos linfomas de linfocitos B no están completamente definidas, pero parecen ser las mismas que sustentan su aparición en la Hiperplasia Linfoide Cutánea (CLH)⁴.

Históricamente, el uso del término "grenz", una palabra alemana que significa "frontera", se remonta al siglo XVIII, cuando se utilizaba para referirse a la infantería Grenz o Grenzers, tropas constituidas por infantería ligera provenientes de la frontera militar croata y transilvana en la monarquía de los Habsburgo.

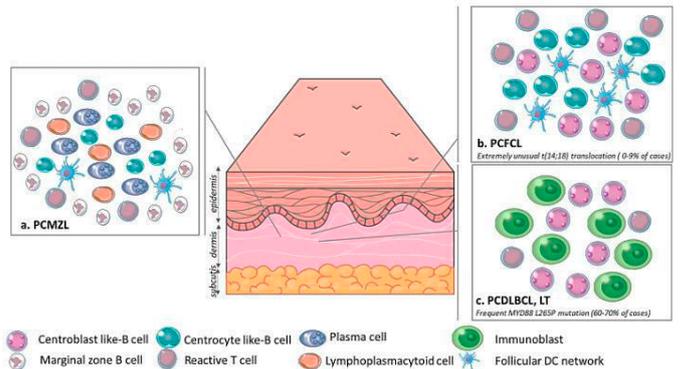


Figura 4 Organización de las células tumorales y microambiente tumoral en: (a) PCMZL: Infiltrado formado por pequeñas células B de aspecto centrocítico, células linfoplasmocitoides, células plasmáticas y células T reactivas mezcladas con una red de células dendríticas foliculares (FDC) rodeada de células B de la zona marginal; (B) PCFCL: infiltrado hecho de centrocitos y centroblastos a menudo con una red de FDC y células T reactivas dispersas; (C) PCDLBCL, LT: población monomórfica de células atípicas grandes que se asemejan a centroblastos e inmunoblastos. La translocación t (14; 18) es extremadamente rara en PCFCL, a diferencia del linfoma folicular ganglionar primario. El PCDLBCL, LT se caracteriza por mutaciones frecuentes en MYD88 L265P, lo que ayuda a discriminar PCDLBCL, LT de PCFCL con células grandes, en las que la mutación MYD88 L265P está ausente. Abreviaturas: PCMZL, linfoma cutáneo primario de la zona marginal; PCFCL, linfoma cutáneo primario centrofolicular; PCDLBCL, LT, linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes, tipo pierna; DC, célula dendrítica.

Con permiso de, Maëlle Dumont, Maxime Battistella, Caroline Ram-Wol, Martine Bagot, and Adèle de Masson. *Diagnosis and Treatment of Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas: State of the Art and Perspectives. Cancers* 2020, 12, 1497; doi:10.3390/cancers12061497.

En cuanto a la etiopatogenia de estos Linfomas parece estar asociada a la estimulación antigénica de forma crónica en una determinada área de la piel, que conduce primeramente a una hiperplasia Linfoide cutánea para finalmente dar lugar a un linfoma. Se han llegado a describir asociaciones con diferentes antígenos tanto biológicos, *Borrelia Burgdorferi*, *Helicobacter Pilory*, *Clamidea Psittaci*, Virus Herpes, Virus de Hepatitis A, Virus de Hepatitis C, Varicela Zoster, Virus de Epstein-Barr, Citomegalovirus, Vacunas antivirales, Enfermedades Autoinmunes (Artritis Reumatoidea, Púrpura de Schönlein-Henoch, Enfermedad de Kawasaki, Síndrome

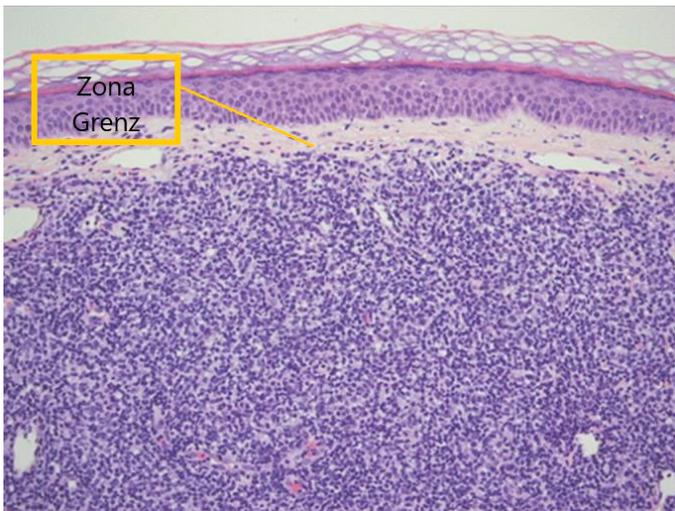


Figura 5

Aspecto Microscópico, Muestra de PCMZL teñida con H-E, x 20. Sección de 5 µm de espesor de tejido cutáneo proveniente de paciente afectado por PCMZL, fijada en parafina y teñida con hematoxilina y eosina (H-E), magnificada 20 veces. Linfoma cutáneo primario de la zona marginal, el infiltrado dérmico está separado de la epidermis por un área estrecha, zona de grenz, en la dermis superficial. La zona de grenz es la dermis papilar no afectada situada justo por debajo de la unión dermoepidérmica.

de Sjögren, Lupus Eritematoso, Tiroiditis de Hashimoto, Vasculitis de Takayasu, Enfermedades Inflamatorias Intestinales). Así como antígenos inorgánicos, como en el caso de Picaduras de Artrópodos, Tatuajes, Cicatrices quirúrgicas y colocación de Material Sintético como mallas de polipropileno⁵. Los virus, como EBV, HTLV-1, HIV, HCV y parásitos, como Plasmodium falciparum, se han relacionado con el desarrollo de linfomas. La asociación de infección crónica por Helicobacter pylori con linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) gástrico, Borrelia burgdorferi con linfoma MALT cutáneo y Chlamydomphila psittaci con linfoma MALT aneal ocular están bien documentadas. Estudios recientes han indicado que otros agentes infecciosos también pueden ser relevantes en la linfomagénesis de células B, como Coxiella burnettii, Campylobacter jejuni, Achromobacter xylosoxidans y Escherichia coli.

La necesidad de un diagnóstico ágil basado en la concordancia de los datos Clínicos con Analíticos, Histológicos, Inmunoquímicos y Genéticos, evaluados desde la perspectiva conjunta de un Comité Multidisciplinar, es esencial para la creación tanto de un Plan Terapéutico como del seguimiento del paciente de una manera eficaz. La extremada baja incidencia del PCMZL en la edad pediátrica y adolescente, su curso indolente, y en no pocos casos, su difícil diagnóstico, hace que sea conveniente el estudio de cada caso de manera individualizada y abordado conjuntamente por un Comité Multidisciplinar compuesto por un Dermatólogo, Cirujano, Histopatólogo, Anatomopatólogo, Oncólogo Radioterápico y Médico. La identificación Clínica, Inmuno-histológica y Genética de su forma de presentación infrecuente y atípica de esta entidad permite una rápida y efectiva actitud terapéutica, que en los casos de lesiones únicas incluyen tratamientos como Exéresis Quirúrgica y/o Radioterápico, con un excelente pronóstico⁶.

PACIENTE Y MÉTODOS

Varón joven caucásico de 24 años remitido a nuestro servicio en octubre de 2021 por nódulo asintomático en antebrazo izquierdo de más de 3 años de evolución. Una Ecografía de la lesión, realizada en su Centro de Salud, impresionaba de Quiste Sebáceo. Por lo demás, el paciente estaba asintomático y negaba cualquier síntoma constitucional (Índice de Karnofsky del 100%), excepto infecciones de la lesión en varias ocasiones. Negó mordeduras, traumatismos, medicamentos recientes, o síntomas B (fiebre, sudores nocturnos abundantes, "Fiebre de Pel-Ebstein", y pérdida de más del 10 % del peso corporal durante 6 meses). En la anamnesis, el paciente refiere historia de Faringoamigdalitis de repetición desde la infancia, con aislamiento de Estreptococo del Grupo A en el frotis faringoamigdal que precisó de tratamiento con Penicilina G-Benzatina en varias ocasiones, manteniendo elevación de los títulos de ASLO (rango 1000-2000 kUI/L, VN: 1-200 kUI/L) durante los últimos 5 años, continuando actualmente en estudio. Presentaba hiperreactividad atópica, en forma de rinoconjuntivitis extrínseca por hipersensibilidad al polen de gramíneas y olivo, así como Síndrome de Alergia Oral por frutas (plátano, melocotón, melón y sandía) en tratamiento médico. Respecto a su historial por infecciones virales refiere infección por Herpes Zoster afectando a la rama frontal del nervio Trigémino y Papiloma Plantar en talón derecho, a los 22 años, recientemente ha padecido una infección por SARS-CoV-2 que ha cursado con síntomas leves. Presenta al día su Calendario Vacunal. Su historial de contacto reciente, historial de viajes, y la historia de intoxicación alimentaria no fueron notables, mostrando una posibilidad de infección improbable. Presentó Fractura Supracondílea de Codo Izquierdo en marzo de 2000. Refiere también balanitis y parafimosis de repetición, por lo que se le realizó intervención quirúrgica de fimosis a los 22 años. El nódulo había presentado un crecimiento paulatino a lo largo de los años, por lo que se decidió su exéresis quirúrgica, obviando una biopsia previa de la lesión, puesto que la sospecha diagnóstica era de Quiste de Inclusión Epidérmica. Al examen físico, se observó un nódulo eritemato-violáceo de 1-2 cm en el borde lateral del antebrazo izquierdo, sin observarse ninguna otra lesión ni adenopatías axilares acompañantes, descartando masas en la exploración física general. Con el diagnóstico de probable Quiste de Inclusión Epidérmica se indicó su exéresis quirúrgica, siendo remitido el espécimen al Departamento de Anatomía Patológica para su estudio histopatológico. El examen histológico de la lesión reveló una epidermis normal sobre una dermis con un infiltrado linfoplasmocitario perianexal. La inmunohistoquímica mostró que el infiltrado linfocitario era positivo para CD20, BCL-2, CD138 y negativo para CD10, BCL-6. Con restricción de cadena ligera kappa. Los cortes histológicos muestran piel que presenta una epidermis sin lesiones relevantes. Se identifica en dermis reticular, con extensión a tejido celular subcutáneo, un infiltrado linfoplasmocitario denso perivascular y con afectación de anejos cutáneos. Está formado por células de hábito centrocitoide de pequeño tamaño y abundantes células plasmáticas acompañados de linfocitos T reactivos (CD3 +, CD5 +). El estudio inmunohistoquímico fue positivo para CD20 (+), CD79 (+), BCL-2 (+), mostrando negatividad para los antígenos de diferenciación BCL-6 (-), CD10 (-); en las células plasmáticas mostró ser CD 138 (+), con restricción de cadenas Kappa (+), cadenas Lambda (-/aisladamente +) y con un grado de mitosis bajo mostrando un ki67 del 5-10%. Los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos de la lesión definieron las características propias de un Linfoma No-Hodgkin de Linfocitos B de bajo grado de la zona marginal con diferenciación plasmocítica.

Como reactivos empleados para el estudio inmunohistoquímico, utilizamos Ac monoclonales frente a diferentes estructuras celulares e inmunoglobulinas como se destacan en las tablas de Paneles de Marcadores Celulares, a continuación (Figuras 6 y 7). Estos marcadores nos sirvieron para desarrollar el estudio histopatológico de la lesión realizando el diagnóstico diferencial con otros procesos y confirmar el diagnóstico definitivo.

Con el diagnóstico de Linfoma Cutáneo Primario de Linfocitos B de la Zona Marginal (PCMZL), tras el examen inmunohistológico de la lesión, se remitió el paciente a las Consultas de Hematología/Oncología, donde se solicitó un estudio de extensión mediante "Body TAC" y analítica con determinación de Hematimetría que fue normal y Bioquímica con PCR, Fibrinógeno Derivado y niveles de LDH fueron normales. Los títulos de ASLO seguían manteniéndose en niveles muy altos, 968 kU/L, Ac/Nucleares (ANAs) fueron negativos, IgG, IgA, IgM, Beta2 microglobulina normales, Albúmina, Alfa 1 y 2 Globulinas, Beta Globulinas y Gammaglobulinas también normales. La Serología para VHB (HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc) negativos, VHC (Anti-VHC) negativo, VIH (Ag y Ac) negativos, CMV (Anti-CMV IgG e IgM) negativos, VHS 1 y 2 (Anti-VHS 1 y 2 IgG e IgM) negativos, Virus Varicela-Zoster o VHH-3 (Anti-VHH-3 IgG e IgM) IgG positivo e IgM negativo, Mononucleosis Infecciosa o Virus de Epstein-Barr VEB o VHH-4 (Anti-EBNA IgG) positivo, PCR SARS-CoV-2 negativo. El estudio serológico para Treponema Pallidum (Anticuerpos Totales) negativo, Chlamydia Pneumoniae (Anticuerpos IgG e IgM) negativos, Borrelia Burgdorferi (Anticuerpos IgG e IgM) negativos, Helicobacter Pilory en heces, negativo. El Estudio de Anemias, Perfil Lipídico y Hepático con Estudio de Coagulación, así como Función Renal, fueron normales. El "Body TAC" (Cervical, Torácico y Abdomino-pélvico) no mostró invasión ganglionar ni metástasis a distancia, ratificando que el PCMZL estaba confinado solamente a la lesión cutánea.

Una vez confirmado que no existía afectación a distancia o sistémica, fue remitido el paciente, por el Servicio de Hematología, al Servicio de Oncología Radioterápica para la valoración de posible Terapia Adyuvante. El paciente fue programado para tratamiento mediante radioterapia externa con intención adyuvante sobre el lecho quirúrgico. Se realizó puesta directa en máquina, administrándosele radioterapia externa, con intención radical, mediante acelerador lineal según el siguiente esquema:

- Volumen de tratamiento: lecho quirúrgico con margen de seguridad.
- Técnica: un campo directo de electrones de 6MeV.
- Dosis y fraccionamiento: 30Gy, con un fraccionamiento de 2Gy por fracción, 5 sesiones a la semana, durante 3 semanas.

La tolerancia fue buena, sin precisar suspensiones del procedimiento por toxicidad. Una vez finalizado el régimen radioterápico, el paciente padeció una infección por SARS-CoV-2 que cursó con síntomas leves, remitiendo con reposo domiciliario y tratamiento sintomático.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las células neoplásicas en el PCMZL son CD20+, CD79a+ y BCL-2+ y negativas para BCL-6 y CD10. Las células plasmáticas expresan CD138

Panel de Marcadores Celulares empleados I

PAX-5



PAX-5 codifica para un factor de transcripción específico de células B que se expresa en las células pro-B y subsecuentemente en todos los estadios de desarrollo de las células B hasta célula plasmática, en la cual se encuentra regulado negativamente. Esta proteína se detecta por inmunohistoquímica en las células B de los linfomas no-Hodgkin, en los linfomas de Hodgkin y en los carcinomas neuroendocrinos, excepto en los bien diferenciados como los tumores carcinoides. Tampoco se expresa PAX-5 en los Linfomas anaplásicos de célula grande. La expresión de PAX-5 también ha sido demostrada en tejidos mesenquimales, y focalmente, en tejidos derivados del ducto Mülleriano, así como en los tumores derivados de éstos.

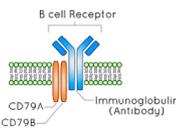
En diagnóstico hematopatológico, éste marcador resulta útil para diferenciar células B prefoliculares.

L26 / CD20



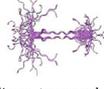
Marcador de células B. Se expresa en la mayoría de células B de sangre periférica y en los centros germinales y la zona del manto de los tejidos linfoides, así como en la mayoría de linfomas derivados.

CD79a



Marcador de células B. Heterodímero de transmembrana de 82.95 KDa, asociado de forma no covalente a la superficie de las Ig formando el complejo receptor de células B, requerido para el reconocimiento antigénico. Se expresa en células B y tumores derivados, también se coexpresa con CD3 en una proporción de células de linfomas y leucemias linfoblásticas de tipo T.

CD138/Syndecan-1



CD138/Syndecan-1 es un proteoglicano transmembrana que se compone de un núcleo proteico y cinco glicosaminoglicanos. Su función es en gran parte desconocida, pero parece jugar un papel en la adhesión celular, en la proliferación y en la muerte programada. La expresión de CD138 está restringida en las fases tardías de la diferenciación de las células B. Se expresa en la superficie de células pre-B y células plasmáticas, pero está ausente en las células B maduras. Junto a MUM-1 y BCL-6, puede resultar útil para el diagnóstico de linfomas no Hodgkin asociados a SIDA y linfomas de Hodgkin relacionados con el VIH. CD138 es un marcador selectivo para la leucemia linfoblástica de células B y leucemia linfoplasmocitoide. Se pierde en las células de mieloma apoptóticas, por lo que es un marcador útil para las células de mieloma viables.

Figura 6

Panel de Marcadores Celulares empleados I.

y CD79a y tienen una expresión monoclonal de la cadena ligera kappa o lambda (Ver Paciente y Métodos, Panel de Marcadores Celulares I y II)¹⁴. A continuación, exponemos los resultados obtenidos del análisis histológico (Figura 8) e inmunohistoquímico (Figuras 9-14) de la lesión cutánea del paciente, que nos conduce al diagnóstico definitivo de Linfoma No-Hodgkin de Linfocitos B de bajo grado de la Zona Marginal con diferenciación plasmocítica. Una entidad de curso insidioso que, por sus manifestaciones clínicas, se encontraría lejos de considerarse una entidad maligna, como así era.

DISCUSIÓN

Epidemiología y Clasificación

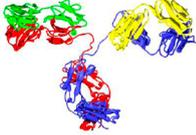
La información que poseemos actualmente sobre la epidemiología de los linfomas cutáneos es aún escasa⁸. En Estados Unidos se calcula una incidencia, según estudios, de entre 0,64-0,77 o 0,87/100.000 habitantes y año, según series⁹⁻¹³. Mientras que en Europa occidental se han descrito incidencias más bajas, alrededor de 0,29-0,39/100 000 habitantes y año (en Noruega y Gales)^{14,15}, apuntando, en todos ellos, un aumento progresivo a lo largo de los años. Según datos obtenidos de un estudio observacional francés, realizado a escala nacional, se halló una incidencia de 0,96/ 100.000 habitantes y año en los linfomas cutáneos. Parece ser que se subestima la incidencia real de PCTCL y PCBCL, debido a razones metodológicas y organizativas. Esta infravaloración se refleja muy bien en un reciente estudio

Panel de Marcadores Celulares empleados II

BCL-2
 Oncoproteína de la membrana mitocondrial interna, codificada por el gen BCL-2 implicado en la translocación cromosómica t(14;18), que actúa como inhibidor del proceso de apoptosis (muerte celular programada). Se expresa en diferentes enfermedades linfoproliferativas, como la leucemia de células peludas, los linfomas B de célula grande, los linfomas foliculares y de células del manto. En centros germinales reactivos es siempre negativo. También se emplea en el panel de diagnóstico diferencial de tumores de partes blandas. Se expresa en el lipoma fusocelular, tumores fibroblásticos y fibrohistiocitos, tumores del estroma gastrointestinal, tumor fibroso solitario, sarcoma de Kaposi, tumor maligno de vainas nerviosas periféricas y en más del 75% de sarcomas sinoviales monofásicos. Es siempre negativo en tumores de músculo liso extra genital.



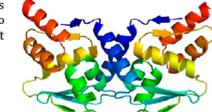
Cadenas Ligeras Kappa y Lambda
 Marcador de células plasmáticas y células linfoides relacionadas. Útil para la clasificación de gammapatías monoclonales y amiloidosis. También es útil para distinguir proliferaciones neoplásicas monoclonales de hiperplasia reactivas de células B.



MIB-1/Ki67
 Proteína nuclear que participa en la fase activa del ciclo celular (G1, S, G2 y M) por lo que es indicador de proliferación celular. Se emplea como marcador de actividad proliferativa en neoplasias malignas, con valor pronóstico.



BCL-6
 Proto-oncogén que codifica una proteína de 95 KDa, expresada en las células B de los centros germinales normales de la amígdala y en linfomas relacionados. Está implicado en el reordenamiento 3q27 de los linfomas no Hodgkin, así como en linfomas de célula grande de tipo B, linfomas de Burkitt y en Hodgkin de predominio linfocítico nodular.



CD10
 Metalopeptidasa de superficie de 100 KDa, identificada en primer lugar en las leucemias linfocíticas agudas (CALLA). Se observa también positividad en el centro germinal de los linfomas foliculares, en linfomas de Burkitt y en linfomas linfoblásticos. También se detecta en la leucemia mielocítica crónica y en neoplasias no hematopoyéticas. Es característica y útil para el diagnóstico diferencial su positividad en tumores de estroma endometrial, en carcinoma de células renales y en algunos tipos de neoplasias pancreáticas como el carcinoma acinar o el tumor sólido pseudopapilar. Con menor frecuencia puede observarse expresión en hepatomas, carcinomas de próstata o vejiga, liposarcoma, neuroepitelioma y melanoma.

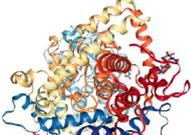
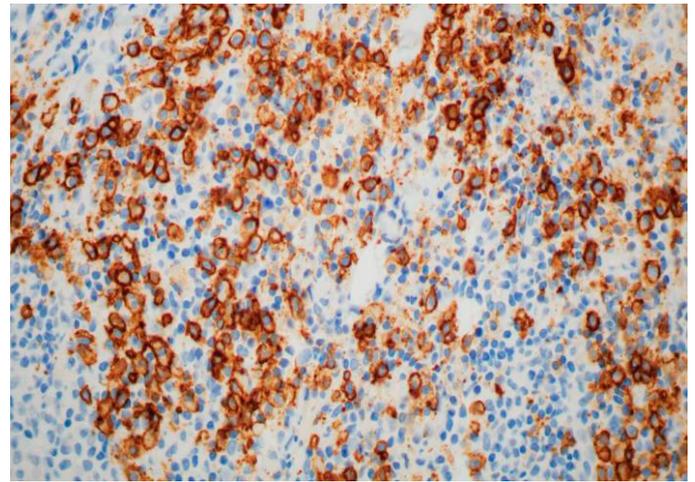



Figura 9
 Aspecto Microscópico, Lesión Cutánea del Paciente teñida con Ac/CD138, x 100. Sección de 5 µm de espesor de tejido cutáneo proveniente de la lesión del paciente, fijada en parafina y teñida con Anticuerpo Monoclonal anti-CD138 magnificada 100 veces. En esta preparación se observa la infiltración celular formada por Células Plasmáticas acompañando a los Linfocitos B, como muestra la positividad al CD138.

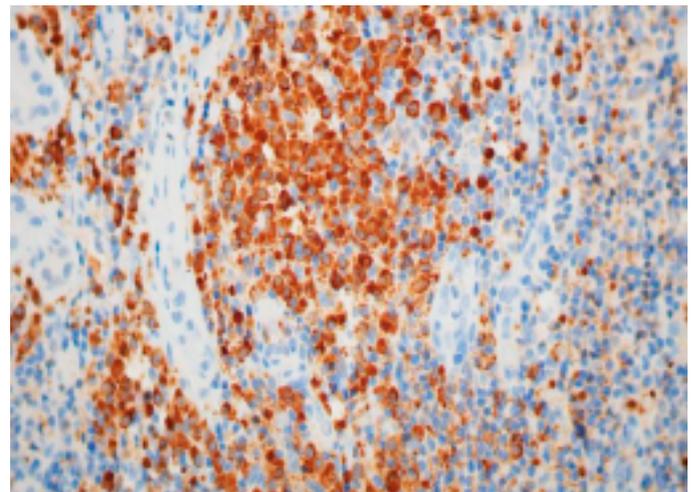


Figura 10
 Aspecto Microscópico, Lesión Cutánea del Paciente teñida con Ac/CL kappa, x 100. Sección de 5 µm de espesor de tejido cutáneo proveniente de la lesión del paciente, fijada en parafina y teñida con Ac Mo/CL kappa, magnificada 100 veces. Se observan las cadenas ligeras kappa. Pone de manifiesto que estas células plasmáticas segregan esta cadena, puesto que es positiva la tinción. La expresión de cadenas ligeras lambda vemos que es negativa, no producen (ver Figura 11), por tanto, hay una restricción de cadenas kappa indicando patología, puesto que lo normal es que produzca las dos. En personas sanas sin enfermedad renal se puede detectar cierta cantidad de cadenas ligeras libres en sangre, y los valores normales de el cociente kappa/lambda está comprendido entre 0.26 y 1.65. Cuando se produce un exceso de cadenas ligeras kappa, o restricción de cadenas kappa, estas aumentan en sangre en su forma libre, aumentando el cociente kappa/lambda.

Figura 7
 Panel de Marcadores Celulares empleados II.

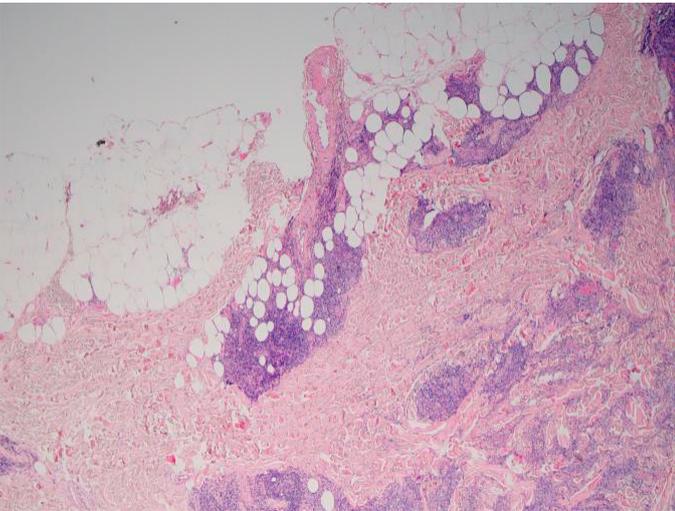


Figura 8
 Aspecto Microscópico, Lesión Cutánea del Paciente teñida con H-E, x 20. Sección de 5 µm de espesor de tejido cutáneo proveniente de la lesión del paciente, fijada en parafina y teñida con hematoxilina y eosina (H-E), magnificada 20 veces. Se observa la infiltración celular que se extiende desde la dermis reticular hasta el tejido celular subcutáneo, respetando epidermis, debido al proceso linfoproliferativo.

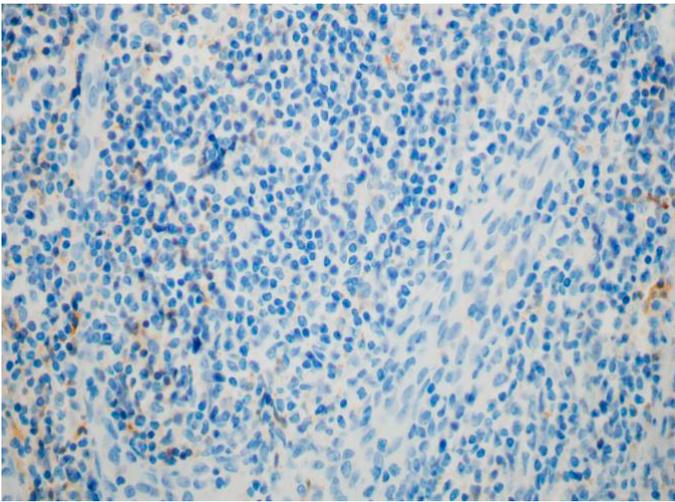


Figura 11

Aspecto Microscópico, Lesión Cutánea del Paciente teñida con Ac/CL lambda, x 100.
Sección de 5 µm de espesor de tejido cutáneo proveniente de la lesión del paciente, fijada en parafina y teñida con Ac Mo/CL Lambda, magnificada 100 veces. En esta preparación se observa la infiltración de la dermis por Células Plasmáticas con supresión de la síntesis de Cadenas Ligeras Lambda apareciendo la tinción negativa para Cadenas Lambda, propio de procesos neoplásicos.

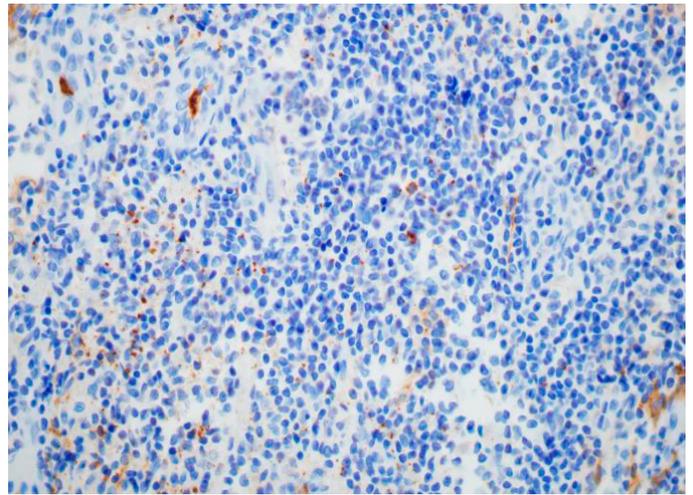


Figura 13

Aspecto Microscópico, Lesión Cutánea del Paciente teñida con Ac/CD10, x 100.
Sección de 5 µm de espesor de tejido cutáneo proveniente de la lesión del paciente, fijada en parafina y teñida con Ac Mo/CD10, magnificada 100 veces. Siendo la negatividad para Ac Mo/CD10 prueba de su diagnóstico como Linfoma de Células B de la Zona Marginal y diagnóstico diferencial con otros procesos linfoproliferativos.

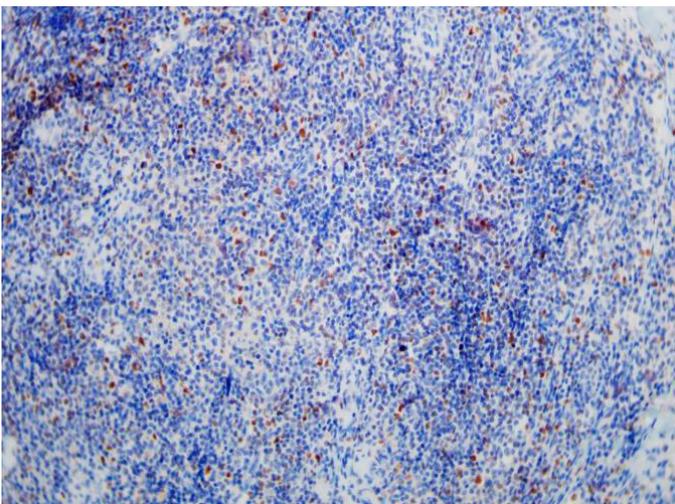


Figura 12

Aspecto Microscópico, Lesión Cutánea del Paciente teñida con Ac/BCL-6, x 40.
Sección de 5 µm de espesor de tejido cutáneo proveniente de la lesión del paciente, fijada en parafina y teñida con Ac Mo/BCL-6, magnificada 40 veces. Mostrando la negatividad para BCL-6 que nos sirve de diagnóstico diferencial entre Linfoma de Células B de la Zona Marginal con otros procesos linfoproliferativos.

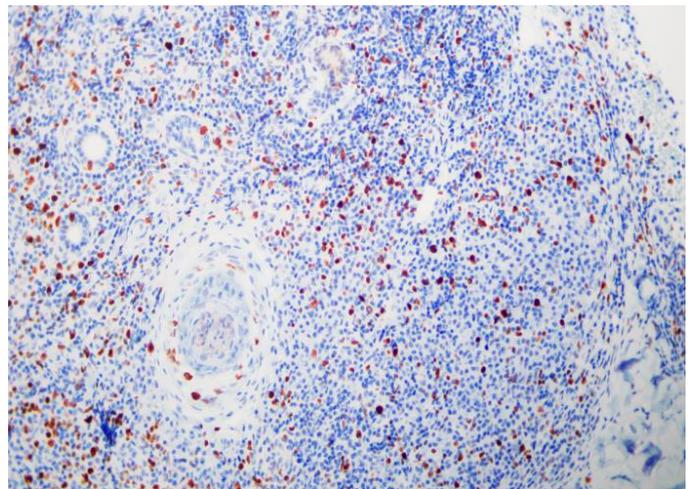


Figura 14

Aspecto Microscópico, Lesión Cutánea del Paciente teñida con Ac/Ki67, x 40.
Sección de 5 µm de espesor de tejido cutáneo proveniente de la lesión del paciente, fijada en parafina y teñida con Ac Mo/Ki67, magnificada 40 veces. Ki67 es generalmente bajo en el linfoma de células B de la zona marginal poniendo de manifiesto su baja replicación celular y comportamiento indolente. En la tinción inmunohistoquímica de Ki67, la muestra mostró un índice Ki67 bajo, de 5-10%. Un bajo índice de proliferación en la tinción inmunohistoquímica Ki67 es otra característica del linfoma de células B de la zona marginal, puesto que se trata de un PCBCL de bajo grado

alemán, basado en datos de compañías de seguros de salud, donde se descubre una incidencia aún mayor, de hasta 3,9 a 4,3/100.000 habitantes y año¹⁶.

Los linfomas de células B No-Hodgkin (NHL) son las neoplasias hematológicas malignas más frecuentes y se sitúa en el quinto

puesto del ranking de incidencia de cáncer en el mundo. Es un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides, en los que se incluyen los tipos indolentes como los linfomas de la zona marginal (MZL), así como, los linfomas centrofoliculares y enfermedades agresivas como el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y el linfoma de Burkitt,

todos ellos con etiopatología compleja, sintomatología y cursos clínicos de gran variabilidad y, en consecuencia, diferentes enfoques terapéuticos. Los MZL son enfermedades indolentes que surgen de las células B pequeñas de la zona marginal, que rodea al Centro Germinal y se dispone externamente a la Zona del Manto. Según la última clasificación de la OMS, existen tres subtipos de MZL, a saber, MZL extranodal (EMZL), MZL nodal (NMZL) y MZL esplénico (SMZL). Los EMZL, denominados linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), representan el 70% de los MZL, las lesiones más comunes se localizan en el estómago (aproximadamente 30%-50%) afectando, aunque menos frecuentemente, al pulmón, piel, anexos oculares, glándulas salivales, tiroides, mama y otros sitios (que constituyen el 8 % de todos los NHL)¹⁷. El NHL cutáneo primario representa la segunda localización más frecuente de los NHL, precedidos por los linfomas del tracto gastrointestinal. Los NHL son linfomas de células B y representan el 25%-30% de todos los linfomas cutáneos.

Si observamos concretamente los PCBCL, vemos que la proporción de los linfomas centrolímbicos permanecieron casi inalterados mientras que el linfoma de la zona marginal aumentó del 5,1% al 12%, y, participando también, en este crecimiento, el linfoma difuso de células B grandes, tipo pierna, que ha elevado su frecuencia de 0,1% al 3%¹⁸.

Hasta hace relativamente poco tiempo se han utilizado, en el diagnóstico de los linfomas cutáneos, esquemas de clasificación muy dispares. El sistema de clasificación actual se basa principalmente en la arquitectura, la morfología celular y las características inmunofenotípicas para distinguir entre las diferentes neoplasias e infiltrados reactivos de células B que afecten a la piel, todo ello acompañado por la correlación clinicopatológica, que es esencial. Es importante destacar que ninguna característica morfológica, inmunológica o molecular puede diferenciar de manera fiable un linfoma cutáneo primario de una afectación cutánea secundaria por enfermedad ganglionar o extraganglionar no cutánea. El diagnóstico de exclusión es, por tanto, el primer paso antes de llegar al diagnóstico del linfoma cutáneo primario.

Al menos, en algunos casos, se ha encontrado una asociación entre el linfoma cutáneo de la zona marginal e infección, al igual que ocurre con algunos casos de linfomas MALT del tracto gastrointestinal y de los anexos del globo ocular. Sin embargo, existen diferencias entre los linfomas de la zona marginal de la piel y los linfomas MALT en otros órganos, entre otras, el pronóstico de los linfomas cutáneos de la zona marginal es significativamente mejor que los linfomas MALT extracutáneos.

Los linfomas cutáneos primarios de células B (PCBCL) son un grupo heterogéneo de linfomas No-Hodgkin extraganglionares que afectan principalmente a la piel. Los PCBCL representan alrededor del 25% de los linfomas cutáneos primarios. La comprensión de los PCBCL ha evolucionado sustancialmente con el tiempo debido a los avances en los estudios moleculares y la inmunobiología, de modo que, su clasificación fue innovada por la declaración de consenso entre la Organización Mundial de la Salud (OMS)-Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC)¹⁹.

Según esta Clasificación conjunta de 2018, se clasifican en tres entidades principales: linfoma cutáneo primario de la zona marginal (PCMZL), linfoma cutáneo primario centrolímbico (PCFCL) y el linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes, tipo pierna (PCDLBCL,

LT). El linfoma intravascular de células B grandes (IVLBCL) también se incluye con los linfomas de células B porque se diagnostica generalmente con una biopsia de piel, aunque no sea, "ad stricto sensu", una afectación propiamente cutánea. La incidencia de PCBCL ha seguido aumentando en las últimas décadas. Basado en los datos obtenidos del Estudio de Vigilancia, Epidemiología, y Registro de resultados (SEER), la incidencia actual de PCBCL se sitúa alrededor de 4 casos por millón de personas, siendo los hombres, blancos no hispanos y adultos mayores de 50 años, el grupo de población que posee mayor tasa de incidencia. En general, estos linfomas son más comunes en hombres que en mujeres (2/1) y son más frecuentes a medida que aumenta la edad del paciente. La mediana de edad de los pacientes con PCMZL es de 50 a 53 años, con un rango comprendido entre 6 años y 93 años²⁰. Los linfomas indolentes incluyen al PCMZL y PCFCL, mientras que el PCDLBCL, LT y IVLBCL son de intermedios a agresivos. Los PCMZL aparecen en la clasificación revisada de linfomas de la OMS en la categoría de Linfoma extraganglionar de la zona marginal del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), siendo la piel el segundo territorio más común para linfomas tipo MALT, después del tracto gastrointestinal. Este linfoma No-Hodgkin indolente representa aproximadamente el 25% de todos los PCBCL y alrededor del 2-9% de todos los linfomas cutáneos primarios diagnosticados.

En el PCBCL pediátrico su incidencia es aproximadamente 40 veces menor que en adultos, afectando principalmente a los adolescentes. En el caso que presentamos es un varón de 24 años. A diferencia de los adultos, la mayoría de los casos pediátricos de PCBCL se clasifican como PCMZL (77,1%). Aun así, la incidencia de PCMZL en la población pediátrica sigue siendo extremadamente rara. El estudio más grande de PCMZL pediátrico incluyó a 11 pacientes y concluyó que los PCMZL tienen una presentación y un curso similar al de los adultos. Tres series europeas han descrito 10 PCMZL de 151 casos de procesos linfoproliferativos cutáneos en edad pediátrica, que no mostró predisposición de género y fue más frecuente en adolescentes²⁰.

Etiopatogenia

El posible papel de la contaminación industrial como factor predisponente en la patogénesis del PCL, se encuentran abalados por varios estudios en América del Norte, donde se han encontrado agrupamientos geográficos de aparición de nuevos casos de PCTCL apreciándose mayores tasas de incidencia en áreas industriales y núcleos urbanos^{21,22}. Litvinov et al. fueron uno de los primeros grupos en hacer esta observación en base a datos de la población de Texas²³. Ghazoui et al. informó de un volumen mucho mayor de PCTCL en regiones industrializadas de Canadá, obteniendo los datos durante un período de observación de 19 años²¹. Moreau encontró un agrupamiento similar en el área de Pittsburgh²⁴. Sin embargo, comprobó que esto podía tratarse de un sesgo al comprobar que estaba asociado a una mayor densidad de dermatólogos, suponiendo un diagnóstico más temprano en estos casos. Un estudio reciente en Georgia ha apuntado un papel relevante de las toxinas ambientales benceno y tricloroetileno en el aumento de la incidencia de PCL²⁵. Aunque, otros trabajos han encontrado agrupaciones de casos, como en Florida, sin ninguna relación con entornos industriales²⁶. En resumen, si bien estos trabajos sugieren que la exposición a factores ambientales, en áreas con mayor contaminación industrial, pueden jugar un papel importante en la patogenia de los linfomas cutáneos, se necesita todavía de estudios más amplios para poder obtener conclusiones firmes⁸.

Diferentes agentes infecciosos se han asociado con el NHL de células B mostrando un importante papel en la linfomagénesis, pero debemos destacar la interacción que se crea entre los agentes infecciosos, los factores del huésped y el entorno tumoral, para su consecución. En particular, los linfomas MALT asocian su etiología con inflamaciones crónicas, secundarias a enfermedades autoinmunes o infecciones. Como ocurre en particular, debido a infecciones por *Helicobacter Pylori* (linfomas gástricos), *Borrelia Burgdorferi* (PCMZL), *Campylobacter Jejuni* (linfoma MALT intestinal, denominado enfermedad inmunoproliferativa intestinal), *Chlamydia Psittaci* o *Chlamydothila Psittaci* (linfoma de la zona marginal de los anexos oculares) y el virus de la hepatitis C (linfoma de la zona marginal del bazo). Así mismo, algunos padecimientos autoinmunes presentan un elevado riesgo de desarrollar un linfoma MALT, como en el caso del síndrome de Sjögren (linfoma de glándula salival), y la tiroiditis de Hashimoto (linfoma tiroideo).

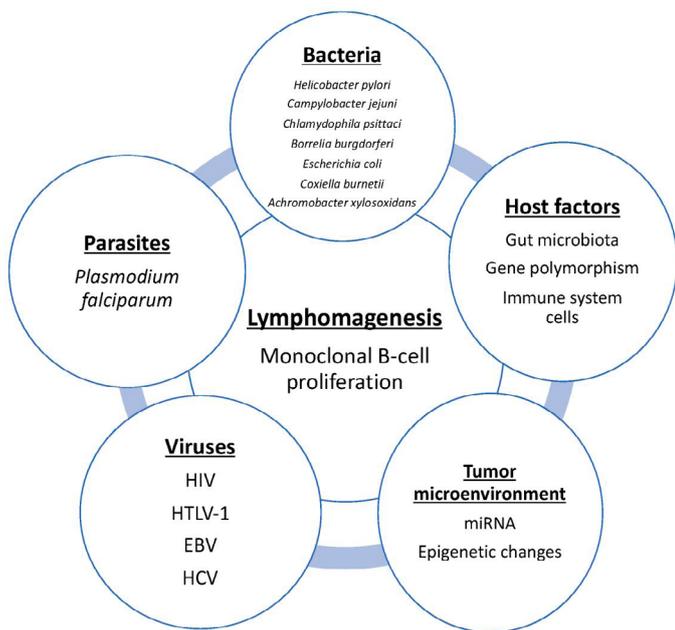


Figura 15 Factores, conocidos, que juegan un papel decisivo en la linfomagénesis²⁷.

En nuestro caso, durante la anamnesis, el paciente refiere una historia de faringoamigdalitis de repetición desde la infancia, con aislamiento de *Streptococo* del Grupo A en el frotis faringoamigdal, que precisó de tratamiento con Penicilina G-Benzatina en varias ocasiones, manteniendo elevados los títulos de ASLO (rango 1000-2000 kUI/L, VN: 1-200 kUI/L) durante los últimos 7 años, continuando actualmente en estudio. Merece la pena reseñar que el paciente mostrado presentaba hiperreactividad atópica, en forma de rinoconjuntivitis extrínseca por hipersensibilidad al polen de gramíneas y olivo, así como Síndrome de Alergia Oral por frutas (plátano, melocotón, melón y sandía) en tratamiento médico. Como hemos comentado anteriormente, el PCMZL puede surgir más fácilmente en personas con historia de alergias o “diátesis atópica”. Así mismo, estudios recientes han demostrado la existencia de una mayor incidencia de trastornos autoinmunes y gastrointestinales en pacientes con PCMZL en comparación con el grupo control.

Presentación y Manifestaciones Clínicas

La edad media de los pacientes adultos, en el momento del diagnóstico, es de aproximadamente 50-60 años, siendo casi todos los PCTCL y PCBCL dos veces más frecuentes en hombres que en mujeres, independientemente de la región geográfica. El linfoma subcutáneo de células T tipo paniculitis es la única entidad 2-4 veces más frecuente en mujeres y, generalmente, comienza en la década de los 50. Las características de los pacientes con PCBCL son similares a la de los pacientes con PCTCL. Solo los pacientes con linfoma difuso de células B grandes tipo pierna (PCDLBCL-LT) tienen una edad media más alta, alrededor de 70-80 años y aparecen con mayor frecuencia en pacientes femeninos^{3,27,29}.

En el momento del diagnóstico, el PCMZL aparece como pápulas o nódulos pequeños, de color rojo-púrpura, únicos o múltiples. Por lo general, las manifestaciones clínicas consisten en lesiones solitarias (28%-58%) o grupos de lesiones limitadas a la misma región (24%-72%), solo del 0% al 17% de los pacientes presentan lesiones cutáneas diseminadas. Son lesiones asintomáticas y de color, que abarca del marrón al rojizo, pudiendo presentar alrededor un eritema anular o difuso, apareciendo en forma de pápulas, nódulos y placas violáceas o purpúreas que suelen medir de 1 a 10 cm de diámetro. Los PCMZL ocurren principalmente en el tronco (46%-60%) y las extremidades superiores (17%), aunque pueden aparecer también, con menos frecuencia, en el cuello y la cabeza (13%). En el caso clínico presentado, el PCMZL debutó dentro del grupo de EE.SS., como un nódulo de 1-2 cm en borde radial del antebrazo izquierdo. Los PCMZL se diagnostican con mayor frecuencia en adultos de mediana edad, y su incidencia es mayor en hombres que en mujeres. El pronóstico del PCMZL es favorable, con una tasa de supervivencia a los 5 años superior al 95%, existiendo casos publicados que presentaron regresión espontánea³⁰.

Las características clínicas pueden diferir, pero en general PCMZL ocurre en adultos de edad media, particularmente en los hombres más que en mujeres. Clásicamente, PCMZL se presenta como una lesión única (más raramente múltiple) en forma de pápula, placa o nódulo, de color rojo a marrón en color, principalmente en la parte superior del tronco y/o extremidades superiores. Con menos frecuencia, PCMZL puede presentarse como lesiones agrupadas o como pápulas y nódulos dispersos en la cara, imitando a la rosácea, aunque estos patrones son más comunes en PCFCL. La variante linfoplasmocítica ocurre típicamente en la población de edad avanzada, afectando igualmente a ambos sexos, y se presenta con mayor frecuencia en las extremidades inferiores como un nódulo en forma de cúpula que varía del color rojo al marrón. Otras veces, como lesiones miliares restringidas a un único territorio anatómico. Esta variante se asocia más a menudo con la infección por *Borrelia Burgdorferi* y tienden a resolverse dejando anetodermia (dermatosis poco frecuente, caracterizada por áreas circunscritas de atrofia cutánea por pérdida de fibras elásticas. Se clasifica en primaria cuando ocurre en piel sana y se asocia a enfermedades autoinmunes, y es secundaria cuando la precede alguna dermatosis inflamatoria). A pesar de que está asociado con un pronóstico excelente, los PCMZL tienen una alta tasa de recurrencias, reapareciendo a menudo distantes de las zonas de afectación original³¹.

Diagnóstico y Estadificación

El Linfoma cutáneo primario de linfocitos B de la zona marginal (PCMZL) es uno de los tres tipos principales de Linfoma cutáneo de

células B. El diagnóstico de PCMZL puede ser un desafío, ya que el diagnóstico diferencial incluye procesos linfoproliferativos cutáneos benignos, así como otros linfomas cutáneos de linfocitos B o linfocitos T primarios o secundarios.

Una propuesta relativamente reciente de la Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos (ISCL), Corporación de los linfomas Cutáneos de los Estados Unidos (USCLC) y la EORTC aboga por la estadificación de estos pacientes. Esto incluye una historia y un examen físico, investigaciones de laboratorio y estudios de imágenes, incluida la tomografía computarizada. La necesidad de una biopsia de médula ósea es algo debatida en la literatura, aunque la mayoría de los estudios sugieren que probablemente no es necesario, debido a que en el caso del PCMZL, presenta una bajísima incidencia de afectación medular. Se sugiere que el clínico siga el estándar de cuidado de su práctica regional (ver **Figura 16**, a continuación)^{32,33}.

El PCMZL se diagnostica esencialmente a través de estudios histopatológicos y exámenes inmunohistoquímicos de una biopsia cutánea de la lesión, obtenida por escisión, generalmente en sacabocados. El rasgo característico de PCMZL, en un examen histopatológico, es la infiltración linfoide dérmica, pudiendo presentar un patrón nodular o difuso. Este infiltrado está compuesto por linfocitos B pequeños, células B de la zona marginal, células linfoplasmocíticas y células plasmáticas. Las células B de la zona marginal están rodeadas de células de tamaño pequeño a mediano con núcleos irregulares y discretos apareciendo como células pálidas con un amplio citoplasma claro. En la tinción con ácido periódico de Schiff se pueden observar inclusiones intranucleares o intracitoplasmáticas, "Cuerpos de Dutcher", junto con un predominio de células linfoplasmocitarias. Otra característica del linfoma de células B de la zona marginal es poseer un índice de proliferación bajo, como consecuencia presenta un crecimiento lento e indolente, que se manifiesta con una tinción inmunohistoquímica pobre para Ki-67 [6, 34]. Ki-67 es una proteína nuclear expresada en todas las fases del ciclo celular. Debido a su asociación con la proliferación celular, su detección a través de la inmunohistoquímica se ha convertido en una herramienta útil para evaluar el índice de proliferación de un tumor. En el caso clínico que hemos presentado nuestro paciente también mostró un índice de proliferación bajo en la lesión, expresando un Ki-67 de entre el 5% al 10%.

En el examen inmunohistoquímico del PCMZL las células neoplásicas que lo conforman son CD20+, CD79a+ y BCL-2+ y negativas para BCL-6 y CD10. Es importante tener en cuenta que la expresión de CD20 puede perderse tras el tratamiento con rituximab (AcMo/CD20). Las células plasmáticas expresan CD138 y CD79a y reflejan una producción monoclonal de la cadena ligera kappa o lambda. En nuestro caso el análisis inmunohistoquímico demostró que la infiltración de los linfocitos y de las células plasmáticas en la dermis estaba formada por linfocitos B CD79a+ y BCL-2+ que se encontraban acompañados por un gran número de células plasmáticas CD138+ y CD79a+ que presentaban restricción de cadena ligera kappa, demostrando su monoclonalidad. A ello se le unió la negatividad para CD10, BCL-6 y para cadenas ligeras lambda [35]. En el estudio inmunohistoquímico se demostró la positividad de las células neoplásicas al CD79a, indicando la estirpe B de los linfocitos que componen el infiltrado celular. Como ocurre con los linfocitos B de la zona marginal, los linfomas de células B de la zona marginal presentan positividad para los antígenos BCL-2, como en este caso. Se observa, también, la infiltración celular formada por células plasmáticas predominantes

ISCL/EORTC Recommendations for Staging Evaluation in Cutaneous Lymphomas Other Than Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome²⁵

Complete history, review of systems, and physical examination

Laboratory

Complete blood count, comprehensive serum chemistries, serum LDH
Whenever indicated, relevant flow cytometric studies of peripheral blood mononuclear cells

Imaging^a

CT of chest, abdomen, and pelvis with contrast alone or with whole-body PET; include CT or ultrasound of neck if clinically indicated

Whole-body integrated PET/CT (as alternative imaging study to contrast-enhanced CT)

Bone marrow biopsy and aspirate^b

Required in cutaneous lymphomas with intermediate to aggressive clinical behavior, as categorized in the WHO-EORTC classification

Should be considered in cutaneous lymphomas with indolent clinical behavior but not required unless indicated by other staging assessments

Additional studies as indicated clinically

CT, computed tomography; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; ISCL, International Society for Cutaneous Lymphomas; LDH, lactate dehydrogenase; PET, positron emission tomography; WHO, World Health Organization

^aLymph nodes that are >1.0 cm in short axis and/or have significantly increased PET activity should be sampled for tissue examination (an excisional biopsy is preferable whenever possible).

^bAt the time of this writing, there is not a unified standard for bone marrow examination as part of the clinical staging evaluation in cutaneous lymphomas with indolent clinical behavior. The clinician should follow the standard of care of his or her regional practice.

Figura 16

acompañando a los linfocitos B, como muestra su positividad al CD138, otorgándole el carácter de "diferenciación plasmocítica" al PCMZL (ver Resultados, **Figura 9**).

La Tomografía computarizada de cuello/tórax/abdomen/pelvis no reveló ninguna adenopatía ni afectación local o a distancia. El estudio de la lesión en nuestro paciente fue compatible con linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal (PCMZL) con diferenciación plasmocítica sin afectación sistémica en el momento del diagnóstico, como mostró el estudio mediante "Body TAC". Con estos datos se desestimó la realización de PET-TAC y/o biopsia de médula ósea, como lo aconseja las Guías de la "ISCL/USCLC/EORTC Recommendations for Staging Evaluation in Cutaneous Lymphoma", dado su bajo rendimiento, puesto que la infiltración de la médula ósea en el caso de PCMZL, como hemos visto, es prácticamente inexistente^{32,33}.

Microscópicamente, esta condición a menudo se presenta a bajo aumento como un infiltrado dérmico con patrón nodular y/o difuso, que en algunos casos se extiende hasta el tejido subcutáneo. A veces se presenta un patrón de infiltración perivascular o perianexal. El infiltrado es a menudo polimorfo, compuesto por "células de la zona marginal neoplásicas" de tamaño pequeño a mediano. (células tipo centrocítico), con núcleos dentados y abundante citoplasma claro, junto con unas escasas células neoplásicas más grandes (similares a centroblastos o plasmablastos) y un número variable de linfocitos plasmocitoides y células plasmáticas, mezclados, y distribuidos en la periferia del infiltrado. Las células plasmáticas también pueden observarse normalmente en la dermis superficial, alineándose a lo

Tabla 1. Primary cutaneous marginal zone lymphoma: characteristic features contrasting with conditions on the differential diagnosis

Morphology: Lymphoid follicles		
Marginal zone lymphoma	Cutaneous lymphoid hyperplasia	Primary cutaneous follicle center lymphoma
Monoclonal plasma cells at periphery	Lacks monoclonal plasma cells	Monoclonal plasma cells
Shows reactive follicle morphology: <ul style="list-style-type: none"> •Well-formed, well-spaced follicles •Well-formed mantle zones •Tingible body macrophages •Normal polarity (light and dark zones) <ul style="list-style-type: none"> •Low proliferation rate •Bcl-6 within CD21 + follicular networks only 	Shows reactive follicle morphology: <ul style="list-style-type: none"> •Well-formed, well-spaced follicles •Well-formed mantle zones •Tingible body macrophages •Normal polarity (light and dark zones) <ul style="list-style-type: none"> •High proliferation rate •Bcl-6 within CD21 + follicular networks only 	Shows abnormal/neoplastic follicle morphology: <ul style="list-style-type: none"> •Irregular, overlapping follicles •Attenuated mantle zones •Few/absent tingibile body macrophages •Absent polarity •Low proliferation rate •Bcl-6 within and beyond CD21 +follicular networks
Morphology: Nodular or diffuse without obvious lymphoid follicles		
Marginal zone lymphoma	T-cell pseudolymphoma	Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder
Monoclonal plasma cells at periphery	Lacks monoclonal plasma cells	Lacks monoclonal plasma cells
<i>Potential pitfall: Reactive T cells may predominate in primary cutaneous marginal zone lymphoma</i>		

largo de una zona de grenz, junto con linfocitos T reactivos que suelen estar presentes y llegando a ser, en ocasiones, muy numerosos. También pueden estar presentes otras células inflamatorias, incluidos histiocitos y eosinófilos. Este infiltrado polimorfo respeta la epidermis normalmente, aunque se ha informado casos de PCMZL que han mostrado epidermotropismo, aunque es extremadamente excepcional. Una explicación a este comportamiento infrecuente del PCMZL, si se encuentra, se cree que es debido a la existencia de una “micosis fungoide” concurrente, siendo el razonamiento más factible para argumentar el epidermotropismo del PCMZL, en estos casos inusuales.

Los folículos linfoides reactivos a menudo son evidentes a bajo aumento, se encuentran rodeados de una zona de apariencia pálida, constituida por “células de la zona marginal” difusamente. A veces, los folículos linfoides reactivos se encuentran colonizados por células plasmáticas neoplásicas, en otros casos, el infiltrado puede ser más monomorfo y difuso, que polimorfo y nodular. En algunos casos, el infiltrado está compuesto, casi exclusivamente, por células plasmáticas, en tales casos se denomina “variante plasmocítica” del linfoma cutáneo primario de la zona marginal. Las Células plasmáticas con inclusiones intranucleares de ácido peryódico de Schiff (PAS) están ocasionalmente presentes, “cuerpos de Dutcher”. Muchos ejemplos de la variante plasmocítica en el pasado fueron clasificados como plasmacitomas. En otros casos, el infiltrado difuso está compuesto por una combinación de linfocitos,

células linfoplasmocitoides y células plasmáticas, refiriéndose a esto casos como “variante linfoplasmocítica”, sugiriendo que esta variante se asocia comúnmente con algunas características clínicas distintas, en comparación con los PCMZL en conjunto, como un debut de la enfermedad a mayor edad, una presentación más común en la extremidad inferior y una asociación más fuerte con la infección por *Borrelia*. Con menos frecuencia, se produce una “diferenciación blástica”. En estos casos se puede observar una variante en la que la mayoría de las células neoplásicas, son grandes y se asemejan a células blásticas plasmáticas, aunque también suelen estar presentes células plasmáticas neoplásicas y células reactivas mezcladas (Ver Diagnóstico Diferencial en [Tabla 1](#), arriba)^{32,33}.

Estrategias Terapéuticas

Las recomendaciones de tratamiento para el PCMZL incluyen cirugía y/o radioterapia en el caso de enfermedad local. El tratamiento está menos establecido para la enfermedad multifocal. Los casos de PCMZL, si bien su patogenia se cree que se debe a un estado inflamatorio crónico, la patogenia exacta, la relación temporal y el efecto sobre la respuesta al tratamiento son desconocidos.

El tratamiento suele ser terapia local dirigida a la piel, que incluye escisión quirúrgica, radioterapia y esteroides intralesionales, entre otros. Como la enfermedad es indolente la vigilancia evolutiva, “wait and see”, mediante controles en CEX cada 6 meses, puede

ser una opción en algunos casos. También se han publicado casos de tratamientos de esta afección con inmunomoduladores, como interferón alfa intralesional y rituximab sistémico o intralesional, cuando las lesiones son múltiples y generalizadas. En los casos que existe una asociación documentada con la infección por *Borrelia*, algunos grupos han usado antibióticos sistémicos en monoterapia con éxito, observando una remisión completa. En alguna serie, sin asociación con *Borrelia*, se ha observado sorprendentemente, una respuesta parcial al tratamiento con antibióticos (Doxiciclina), lo que indica que otras bacterias, además de *Borrelia sp*, pueden estar involucradas en la patogenia de PCMZL³⁶.

Con respecto al tratamiento de PCMZL, el manejo preferido de lesiones aisladas en adultos incluye radiación de haz de electrones a dosis baja y/o escisión quirúrgica, con tasas de respuesta completa del 97,6% y 97,4%, respectivamente³⁷. Sin embargo, dada la naturaleza indolente de la enfermedad en pacientes pediátricos la terapia tópica (como esteroides, con pomada tópica de clobetasol al 0,05% dos veces al día, de lunes a viernes, durante 3 meses; imiquimod, bexaroteno o mostaza nitrogenada) o esteroides intralesionales como triamcinolona a una concentración de 40 mg/ml, se pueden contemplar como esquema terapéutico³⁸.

En el caso que presentamos en este artículo, el tratamiento indicado fue la exéresis quirúrgica de la lesión, con la sospecha diagnóstica de benignidad. Tras el diagnóstico histológico de PCMZL y una vez confirmado que el paciente no presentaba afectación a distancia o sistémica, se programó tratamiento adyuvante mediante radioterapia externa sobre el lecho quirúrgico. Se realizó puesta directa en máquina, administrándosele radioterapia externa, con intención radical, mediante acelerador lineal. La Dosis y fraccionamiento empleada fue de 30Gy, con un fraccionamiento de 2Gy por sesión, 5 sesiones a la semana, durante 3 semanas. Sin presentar, a los 10 meses de la exéresis quirúrgica de la lesión, recidiva local o a distancia.

Pronóstico y Evolución

Las recurrencias sobrevienen en el 40-50% de los pacientes después de un tratamiento exitoso, pero no se asocian con un peor pronóstico. A pesar de los esfuerzos para identificar algún biomarcador útil para identificar los infrecuentes casos con diseminación extracutánea secundaria, los datos disponibles en la literatura no parecen tener la solidez necesaria para ser de algún beneficio clínico. Se ha propuesto que la expresión de BCL-10 podría estar asociada con una enfermedad local más agresiva y que los casos de IgM+ podría tener una mayor probabilidad de diseminación secundaria extracutánea, pero estos datos deben confirmarse en cohortes más grandes³⁹.

Los intervalos de seguimiento de los pacientes con PCMZL indolente, en los que se decide una actitud de estrecha vigilancia en consultas externas, suelen ser de 6 meses para realizarse un examen cutáneo y una exploración completa de ganglios linfáticos. Cualquier lesión nueva que sea consistente con el linfoma original del paciente a menudo se somete a una biopsia para confirmar el diagnóstico⁴⁰.

informado por escrito, para la publicación de los detalles clínicos y de las imágenes clínicas, aceptado y firmado por el paciente.

- Declaración de disponibilidad de datos: Debido a la naturaleza de este trabajo, Caso Clínico y Revisión, no se adjuntan otros datos en este manuscrito, más allá de los presentados en Paciente y datos clínicos.
- Conflicto de intereses: Ninguno de los autores que firman este artículo tiene conflicto de interés con el mismo.
- Declaración de financiación: Este estudio no recibió ningún tipo de financiación de ninguna forma.
- Número de registro de ensayo clínico: Debido a la naturaleza de este trabajo, Presentación de un solo Caso Clínico y Revisión además de Consideración de su estado actual, no se adjunta Número de Registro de Ensayo Clínico a este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bende RJ, van Maldegem F, van Noesel CJ. 'Chronic inflammatory disease, lymphoid tissue neogenesis and extranodal marginal zone B-cell lymphomas'. *Haematologica*. 2009 Aug;94(8):1109-23. doi: 10.3324/haematol.2009.005983. Epub 2009 Jul 16. PMID: 19608670; PMCID: PMC2719034.
2. Dumont M, Battistella M, Ram-Wolff C, Bagot M, de Masson A. 'Diagnosis and Treatment of Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas: State of the Art and Perspectives'. *Cancers (Basel)*. 2020 Jun 8;12(6):1497. doi: 10.3390/cancers12061497. PMID: 32521744; PMCID: PMC7352758.
3. Cerutti A, Cols M, Puga I. 'Marginal zone B cells: virtues of innate-like antibody-producing lymphocytes'. *Nat Rev Immunol*. 2013 Feb;13(2):118-32. doi: 10.1038/nri3383. PMID: 23348416; PMCID: PMC3652659.
4. Abbas O, Mahalingam M. 'The grenz zone'. *Am J Dermatopathol*. 2013 Feb;35(1):83-91. doi: 10.1097/DAD.0b013e31824feb4e. PMID: 23348142.
5. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. 'Cutaneous B-cell lymphomas: 2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management'. *Am J Hematol*. 2020 Aug 20. doi: 10.1002/ajh.25970. Epub ahead of print. PMID: 32815650.
6. Lee CL, Lee IS, Jung SG. 'A case of nodal marginal zone B-cell lymphoma of the lower eyelid'. *Arch Craniofac Surg*. 2020 Aug;21(4):249-252. doi: 10.7181/acfs.2020.00241. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32867415; PMCID: PMC7463130.
7. Gibson SE, Swerdlow SH. 'How I Diagnose Primary Cutaneous Marginal Zone Lymphoma'. *Am J Clin Pathol*. 2020 Sep 8;154(4):428-449. doi: 10.1093/ajcp/aqaa116. PMID: 32808967.
8. Dobos G, Miladi M, Michel L, Ram-Wolff C, Battistella M, Bagot M, de Masson A. 'Recent advances on cutaneous lymphoma epidemiology'. *Presse Med*. 2022 Jan 11;51(1):104108. doi: 10.1016/j.lpm.2022.104108. Epub ahead of print. PMID: 35026392.
9. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. 'Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases'. *Blood*. 2009 May 21;113(21):5064-73. doi: 10.1182/blood-2008-10-184168. Epub 2009 Mar 11. PMID: 19279331; PMCID: PMC2686177.

CONSENTIMIENTOS Y DECLARACIONES

- Consentimiento Informado: Se obtuvo el consentimiento

10. Dores GM, Anderson WF, Devesa SS. 'Cutaneous lymphomas reported to the National Cancer Institute's surveillance, epidemiology, and end results program: applying the new WHO-European Organisation for Research and Treatment of Cancer classification system'. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):7246-8. doi: 10.1200/JCO.2005.03.0395. PMID: 16192622.
11. Wilson LD, Hinds GA, Yu JB. 'Age, race, sex, stage, and incidence of cutaneous lymphoma'. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2012 Oct;12(5):291-6. doi: 10.1016/j.clml.2012.06.010. PMID: 23040434; PMCID: PMC3475508.
12. Hamada T, Iwatsuki K. 'Cutaneous lymphoma in Japan: a nationwide study of 1733 patients'. *J Dermatol*. 2014 Jan;41(1):3-10. doi: 10.1111/1346-8138.12299. PMID: 24438138.
13. Han JH, Ko YH, Kang YK, Kim WS, Kim YJ, Kim I, Kim HJ, Min SK, Park CK, Park CS, Shin BK, Yang WI, Oh YH, Lee JS, Lee J, Lee TH, Lee H, Lee HJ, Jeon YK, Cha HJ, Choi YD, Kim CW; 'Hematopathology Study Group of the Korean Society of Pathologists. Characteristics of Cutaneous Lymphomas in Korea According to the New WHO-EORTC Classification: Report of a Nationwide Study'. *Korean J Pathol*. 2014 Apr;48(2):126-32. doi: 10.4132/KoreanJPathol.2014.48.2.126. Epub 2014 Apr 28. PMID: 24868225; PMCID: PMC4026803.
14. Saunes M, Nilsen TI, Johannesen TB. 'Incidence of primary cutaneous T-cell lymphoma in Norway'. *Br J Dermatol*. 2009 Feb;160(2):376-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08852.x. Epub 2008 Sep 19. PMID: 18808419.
15. Abbott RA, Aldridge C, Dojcinov S, Píguet V. 'Incidence of primary cutaneous T-cell lymphoma in Wales'. *Br J Dermatol*. 2013 Dec;169(6):1366-7. doi: 10.1111/bjd.12516. PMID: 23855741.
16. Assaf C, Dobos G, Zech IM, Doess A, Hibbe T, Jadasz JJ. 'Care structure of patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome in Germany - Care research based on SHI claims data'. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022 May;20(5):643-651. doi: 10.1111/ddg.14725. Epub 2022 May 2. PMID: 35499207.
17. Delsol G. Classification OMS 2008 des lymphomes [The 2008 WHO lymphoma classification]. *Ann Pathol*. 2008 Nov;28 Spec No 1(1):S20-4. French. doi: 10.1016/j.annpat.2008.09.002. Epub 2008 Oct 15. PMID: 18984289.
18. Dobos G, de Masson A, Ram-Wolff C, Beylot-Barry M, Pham-Ledard A, Ortonne N, Ingen-Housz-Oro S, Battistella M, d'Incan M, Rouanet J, et al; French Study Group on Cutaneous Lymphomas (GFELC). 'Epidemiological changes in cutaneous lymphomas: an analysis of 8593 patients from the French Cutaneous Lymphoma Registry'. *Br J Dermatol*. 2021 Jun;184(6):1059-1067. doi: 10.1111/bjd.19644. Epub 2020 Nov 29. PMID: 33131055.
19. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, Jaffe ES. 'The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas'. *Blood*. 2019 Apr 18;133(16):1703-1714. doi: 10.1182/blood-2018-11-881268. Epub 2019 Jan 11. Erratum in: *Blood*. 2019 Sep 26;134(13):1112. PMID: 30635287; PMCID: PMC6473500.
20. Bomze D, Sprecher E, Goldberg I, Samuelov L, Geller S. 'Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas in Children and Adolescents: A SEER Population-Based Study'. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021 Dec;21(12):e1000-e1005. doi: 10.1016/j.clml.2021.07.021. Epub 2021 Jul 25. PMID: 34417159.
21. Ghazawi, F.M., Netchiporouk, E., Rahme, E., Tsang, M., Moreau, L., Glassman, S., Provost, N., Gilbert, M., Jean, S.-E., Pehr, K., Sasseville, D. and Litvinov, I.V. (2017), 'Comprehensive analysis of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) incidence and mortality in Canada reveals changing trends and geographic clustering for this malignancy'. *Cancer*, 123: 3550-3567. <https://doi.org/10.1002/cncr.30758>
22. Henry, K.A., Wiese, D., Maiti, A. et al. 'Geographic clustering of cutaneous T-cell lymphoma in New Jersey: an exploratory analysis using residential histories'. *Cancer Causes Control* 32, 989-999 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10552-021-01452-y>
23. Litvinov, I.V., Tetzlaff, M.T., Rahme, E., Habel, Y., Risser, D.R., Gangar, P., Jennings, M.A., Pehr, K., Prieto, V.G., Sasseville, D. and Duvic, M. (2015), 'Identification of geographic clustering and regions spared by cutaneous T-cell lymphoma in Texas using 2 distinct cancer registries'. *Cancer*, 121: 1993-2003. <https://doi.org/10.1002/cncr.29301>
24. Moreau JF, Buchanich JM, Geskin JZ, Akilov OE, Geskin LJ. 'Non-random geographic distribution of patients with cutaneous T-cell lymphoma in the Greater Pittsburgh Area'. *Dermatol Online J*. 2014 Jul 15;20(7):13030/qt4nw7592w. PMID: 25046454.
25. Clough L, Bayakly AR, Ward KC, Khan MK, Chen SC, Lechowicz MJ, Flowers CR, Allen PB, Switchenko JM. 'Clustering of cutaneous T-cell lymphoma is associated with increased levels of the environmental toxins benzene and trichloroethylene in the state of Georgia'. *Cancer*. 2020 Apr 15;126(8):1700-1707. doi: 10.1002/cncr.32665. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31943154; PMCID: PMC7328827.
26. Malachowski SJ, Moy A, Messina J, Chen YA, Sun J, Sokol L, Seminario-Vidal L. 'Mapping cutaneous T-cell lymphoma in the state of Florida: A retrospective exploratory spatial analysis of incidence patterns'. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Jan;86(1):186-188. doi: 10.1016/j.jaad.2021.01.041. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33476732.
27. Biernat MM, Wróbel T. 'Bacterial Infection and Non-Hodgkin B-Cell Lymphoma: Interactions between Pathogen, Host and the Tumor Environment'. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 9;22(14):7372. doi: 10.3390/ijms22147372. PMID: 34298992; PMCID: PMC8305669.
28. Chen ST, Barnes J, Duncan L. 'Primary cutaneous B-cell lymphomas- clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment'. *Semin Cutan Med Surg*. 2018 Mar;37(1):49-55. doi: 10.12788/j.sder.2018.014. PMID: 29719020.
29. Hope CB, Pincus LB. 'Primary Cutaneous B-cell Lymphomas'. *Clin Lab Med*. 2017 Sep;37(3):547-574. doi: 10.1016/j.clL.2017.05.009. PMID: 28802500.
30. Goyal A, LeBlanc RE, Carter JB. 'Cutaneous B-Cell Lymphoma'. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019 Feb;33(1):149-161. doi: 10.1016/j.hoc.2018.08.006. PMID: 30497672.
31. Ronchi A, Sica A, Vitiello P, Franco R. 'Dermatological Considerations in the Diagnosis and Treatment of Marginal Zone Lymphomas'. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021 Mar 8;14:231-239. doi: 10.2147/CCID.S277667. PMID: 33727844; PMCID: PMC7954031.

32. Golling P, Cozzio A, Dummer R, French L, Kempf W. 'Primary cutaneous B-cell lymphomas - clinicopathological, prognostic and therapeutic characterisation of 54 cases according to the WHO-EORTC classification and the ISCL/EORTC TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome'. *Leuk Lymphoma*. 2008 Jun;49(6):1094-103. doi: 10.1080/10428190802064925. PMID: 18569636.
33. Olsen EA, Whittaker S, Willemze R, Pinter-Brown L, Foss FM, Geskin LJ, Schwartz LH, Horwitz SM, Guitart J, Zic J, Kim YH et al. 'Primary Cutaneous Lymphoma: Recommendations for Clinical Trial Design and Staging Update from the ISCL, USCLC, and EORTC'. *Blood*. 2021 Nov 10:blood.2021012057. doi: 10.1182/blood.2021012057. Epub ahead of print. PMID: 34758074.
34. Lima M. 'Cutaneous primary B-cell lymphomas: from diagnosis to treatment'. *An Bras Dermatol*. 2015 Sep-Oct;90(5):687-706. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153638. PMID: 26560215; PMCID: PMC4631235.
35. Oschlies I, Wehkamp U. 'Cutaneous B cell lymphomas: standards in diagnostic and clinical work-up. Hints, pitfalls and recent advances'. *Histopathology*. 2022 Jan;80(1):184-195. doi: 10.1111/his.14556. PMID: 34958501.
36. Jothishankar B, Di Raimondo C, Mueller L, Zain J, Parekh V, Abdulla F. 'Primary cutaneous marginal zone lymphoma treated with doxycycline in a pediatric patient'. *Pediatr Dermatol*. 2020 Jul;37(4):759-761. doi: 10.1111/pde.14165. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32323885.
37. Oertel M, Elsayad K, Weishaupt C, Steinbrink K, Eich HT. 'De-escalated radiotherapy for indolent primary cutaneous B-cell lymphoma'. *Strahlenther Onkol*. 2020 Feb;196(2):126-131. English. doi: 10.1007/s00066-019-01541-7. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31758232.
38. Xu Z, Margolskee E, Villaseñor-Park J, Rubin AI, Khurana MC. 'A healthy 16-year-old boy presenting with multifocal asymptomatic subcutaneous nodules'. *Pediatr Dermatol*. 2022 Jan;39(1):e8-e10. doi: 10.1111/pde.14854. PMID: 35106821.
39. Mian M, Marcheselli L, Luminari S, Federico M, Cantonetti M, Sarris AH, Rossi A, Rambaldi A, Frontani M, Devizzi L, et al. 'CLIP: a new prognostic index for indolent cutaneous B cell lymphoma proposed by the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG 11)'. *Ann Hematol*. 2011 Apr;90(4):401-8. doi: 10.1007/s00277-010-1083-1. Epub 2010 Sep 25. PMID: 2087200
40. Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, Meijer CJ, Cerroni L, Bernengo M, Bosq J, Hedelin G, Fink Puches R, van Vloten WA, Joly P, Bagot M, Willemze R. 'Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study'. *J Clin Oncol*. 2001 Aug 15;19(16):3602-10. doi: 10.1200/JCO.2001.19.16.3602. PMID: 11504742.