

CASO CLÍNICO

Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas primario de mama con infiltración de la piel

Sonia Amoza Pais*, Ana Calvo Benito, Alicia Córdoba Iturriagagoitia,
Maite Mellado Rodríguez, Francisco Vicente García y José Miguel Lera Tricas

Unidad de Patología Mamaria, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Recibido el 16 de enero de 2013; aceptado el 9 de abril de 2013

Disponible en Internet el 7 de noviembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Linfoma;
Linfoma de tejido
linfoide asociado a
mucosa;
Mama;
Rituximab

KEYWORDS

Lymphoma;
Mucosa-associated
lymphoid tissue
lymphoma;
Breast;
Rituximab

Resumen El linfoma de células B extranodal de la zona marginal del tejido asociado a mucosas es de bajo grado de malignidad y representa el 0,04-0,53% de todos los tumores malignos de la mama y el 2,2% de los linfomas malignos extranodales. Se asocia a enfermedades autoinmunes. En la mama se presenta habitualmente como un tumor único, indoloro y de rápido crecimiento. En algunos casos existe compromiso de la piel y adenopatías axilares.

Presentamos el caso de una mujer de 39 años con artritis reumatoide de 20 años de evolución, que presenta desde hace 5 meses una tumoración palpable en la mama izquierda de 4 cm y lesiones eritematosas cambiantes en la piel de ambas mamas. Los hallazgos radiológicos fueron similares a los del resto de las tumoraciones malignas, por lo que para su diagnóstico fue necesario un estudio anatomopatológico, inmunohistoquímico y molecular.

© 2013 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the breast with cutaneous involvement

Abstract Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a low-grade malignant tumor representing 0.04 to 0.53% of all malignant breast tumors and 2.2% of extranodal malignant lymphomas. This entity is associated with autoimmune diseases. In the breast, mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas usually appear as a single, painless, and fast growing tumor. Some patients also have cutaneous involvement and axillary lymphadenopathy.

We present a case of a 39-year-old woman with a 20-year history of rheumatoid arthritis and a 5-month history of a palpable 4 cm lump in the left breast and erythematous skin lesions on both breasts. Radiological findings were similar to those of other malignant tumors. Consequently, histopathological, immunohistochemical and molecular studies were required for diagnosis.

© 2013 SESPM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: s.amoza@hotmail.com, amozapais@gmail.com (S. Amoza Pais).

Introducción

El linfoma de mama es una afección poco frecuente. Representa entre el 0,04-0,5% de todos los tumores malignos de la mama¹ y el 2,2% de los linfomas extranodales². La forma habitual de presentación en la mama es un tumor único, indoloro y de rápido crecimiento. En algunos casos existe compromiso de la piel y adenopatías axilares.

Las características radiológicas no difieren del resto de las tumoraciones malignas de la mama, por lo que para su diagnóstico es necesario un estudio anatomopatológico, inmunohistoquímico y molecular. Los criterios para el diagnóstico de linfoma primario de mama definidos por Wiseman y Liao³, y modificados por Hugh et al.⁴, aceptados actualmente son: descartar la existencia de linfoma sistémico por técnicas estándar de estadificación o linfoma extramamario previo, aunque pueden existir adenopatías axilares ipsilaterales, y observar, en una muestra adecuada, una estrecha relación del tejido mamario y linfóide maligno. Existen 3 subtipos reconocidos de linfomas de la zona marginal de células B^{5,6}: linfoma de la zona marginal extranodal (linfoma MALT), linfoma de la zona marginal nodal y linfoma de la zona marginal esplénico.

Presentamos el caso de un linfoma de mama con afectación cutánea, una neoplasia de muy baja frecuencia y con una buena respuesta al tratamiento con quimioterapia.

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 39 años con artritis reumatoide de 20 años de evolución, tratada con AINE (Celebrex®) y metotrexato (desde agosto de 2002 a junio de 2004). Consultó por una tumoración palpable, desde hacía 4 meses, en el cuadrante superointerno de la mama izquierda, y lesiones eritematosas cambiantes en la piel de ambas mamas desde hacía unos 2 años (fig. 1). En la exploración física se palpaba un aumento de densidad en el cuadrante superointerno de la mama izquierda de unos 4 cm de diámetro mayor, y se observaba la piel eritematosa en esa zona.

Se le realizaron una mamografía y una ecografía mamaria que confirmaban la existencia de dicho nódulo en el

cuadrante superointerno de la mama izquierda, con engrosamiento del tejido celular subcutáneo (fig. 2). En la ecografía axilar se observaron, en ambas axilas, ganglios con cortical engrosada, más llamativos en la axila izquierda. Se tomó una biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía de una adenopatía axilar izquierda, con resultado de hiperplasia folicular linfóide compatible con linfadenopatía por artritis reumatoide, y otra biopsia con aguja fina de la mama izquierda y de la piel, que fueron informadas como linfoma B de tipo extranodal de la zona marginal del tejido asociado a mucosas (MALT). En las muestras remitidas del parénquima mamario se observaba un denso infiltrado inflamatorio constituido por células de hábito linfóide de talla media, con un citoplasma amplio claro y núcleo redondeado u ovoide. Aparecían entremezcladas con algunos linfocitos de pequeño tamaño, de aspecto maduro. Entre el infiltrado de células claras persistían algunos restos de folículos linfoides. El infiltrado linfóide se localizaba alrededor de las unidades terminales rodeándolas, sin evidenciarse lesiones linfopiteliales, y alrededor de los vasos en un patrón multinodular. Se observaban también, entre los nódulos, las células linfoides de citoplasma amplio que se extendían en un patrón intersticial. Se acompañaban de algunas células plasmáticas maduras. Todo el infiltrado linfóide resultó positivo para CD20, marcador de linfocitos B. Así mismo, se observó positividad para Bcl-2 en la periferia de los folículos linfoides descritos y también en los linfocitos de célula clara. Se observó, además, que esta población de células claras coexpresaban Bcl-2 y CD43 (fig. 3). Se observó también una población de células positivas para CD138 en las áreas correspondientes a las plasmáticas maduras que no mostraban restricción de cadenas ligeras. Se realizó también el estudio de reordenamiento de las cadenas pesadas por PCR con ausencia de monoclonalidad B.

Para descartar la existencia de linfoma sistémico o leucemia se realizó el estudio de extensión con un medulograma, cuyo aspirado medular fue normocelular y con representación de todas las series hematopoyéticas, con presencia del 21,4% de linfocitos, una citometría de flujo con porcentaje normal de linfocitos B, una biopsia coxal con médula ósea sin tumor, y una tomografía computarizada cervicotoracoabdominal, que no evidenció afectación de otros órganos.



Mama derecha

Mama izquierda

Figura 1 Lesiones cutáneas eritematosas no pruriginosas en mama derecha y mama izquierda.

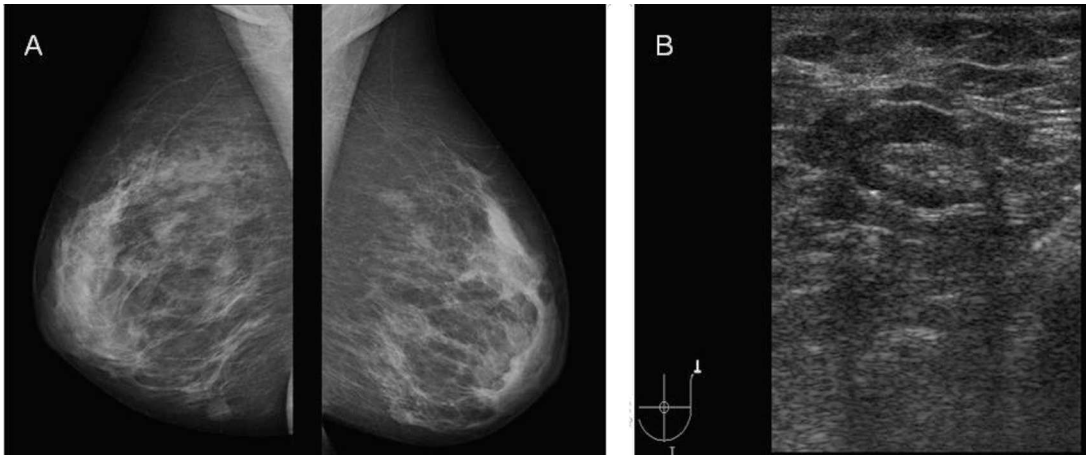


Figura 2 Pruebas complementarias. A. Mamografías. B. Ecografía de la mama izquierda, que muestra engrosamiento del tejido celular subcutáneo.

Con el diagnóstico de linfoma MALT primario de la mama y con afectación de la piel, estadio I-EA, la paciente fue tratada por el Servicio de Hematología recibiendo tratamiento quimioterápico con rituximab 375 mg/m^2 /una vez por semana durante 4 semanas, con resolución de las lesiones cutáneas y reducción del nódulo mamario a 16 mm. Actualmente está en remisión completa tras 20 meses de seguimiento.

Discusión

El linfoma de mama es una entidad rara y cuando se presenta suele ser como una afectación secundaria de una enfermedad extramamaria. Representa el 0,38-0,7% de todos los linfomas no Hodgkin y el 1,7-2,2% de los linfomas no Hodgkin extranodales². Para el diagnóstico de linfoma primario de mama hay que descartar la presencia de linfoma sistémico o de leucemia.

El caso presentado es un linfoma MALT, que es un linfoma de bajo grado de malignidad asociado a mucosas. En la mama, al igual que en otros órganos, a través de procesos autoinmunes se puede desarrollar tejido linfoide a partir del cual se originarían este tipo de linfomas. Los lobulillos mamarios son infiltrados por células B que invaden el epitelio acinar y, si el estímulo continúa, suelen generarse neofolículos que en un futuro desarrollarán los linfomas MALT; su escasa frecuencia es debida a la poca estimulación del tejido mamario.

La edad de presentación es muy variable, siendo más frecuente a partir de los 60 años⁷. Clínicamente se presentan como un tumor indoloro, único, de rápido crecimiento, o como un aumento difuso de la consistencia de la mama. La afectación bilateral primaria es excepcional. Puede existir compromiso de la piel y adenopatías axilares. Se suelen asociar a enfermedades autoinmunes^{8,9}, como el síndrome de Sjögren, la tiroiditis de Hashimoto o la artritis reumatoide, como en nuestro caso. Ante una masa mamaria palpable de

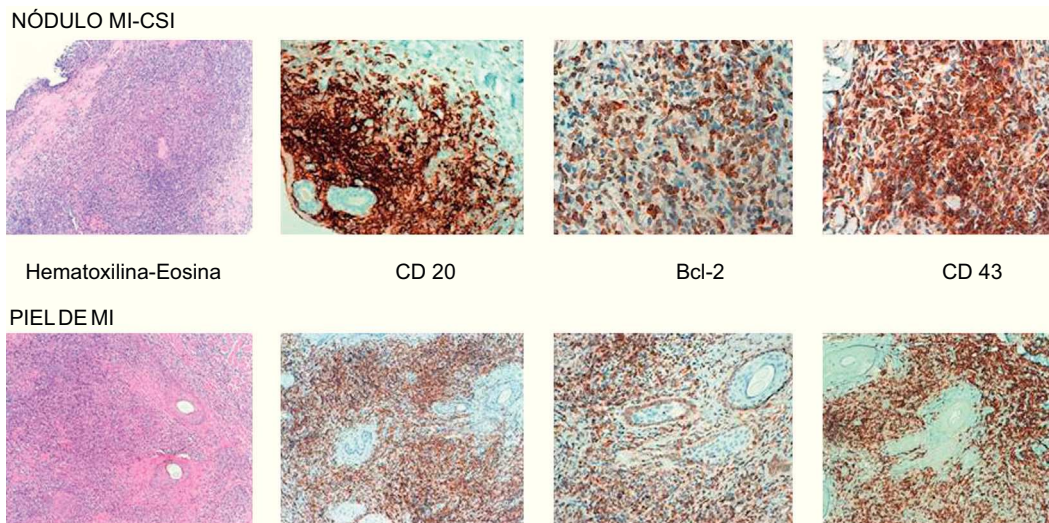


Figura 3 Estudio anatomopatológico de la mama izquierda (MI) y piel. Estudio inmunohistoquímico: infiltrado linfoide positivo para CD20, Bcl-2 y CD43.

rápido crecimiento y grandes adenopatías axilares se debe considerar su diagnóstico. No tiene características radiológicas específicas, incluso está descrito que la mamografía puede ser normal¹⁰, o verse un nódulo único o múltiples, sin calcificaciones, con bordes bien o mal definidos, o simplemente aparecer un aumento difuso de la densidad mamaria. Por todo esto, radiológicamente es indistinguible del resto de afecciones mamarias malignas, y para su diagnóstico es necesario el estudio anatomopatológico, junto con el inmunohistoquímico y el molecular. En nuestro caso, en las biopsias de mama y piel se observó un infiltrado linfoide que fue positivo para CD20 y Bcl-2 (marcadores de linfocitos B), así como para CD43 (marcador de linfocitos T), una característica aberrante de los linfomas MALT¹¹. El marcador CD10 resultó positivo en los folículos linfoides y negativo en los linfocitos marginales, lo cual permite eliminar la posibilidad de un linfoma folicular, y CD5 y CD23 fueron negativos, lo que permite diferenciarlo de un linfoma linfocítico B (leucemia linfática crónica). El tratamiento del linfoma de mama no difiere del de otras localizaciones, el estándar es la quimioterapia y/o radioterapia¹². Actualmente se administra Rituximab¹³ que es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que ha demostrado eficacia en el tratamiento de diversos tumores malignos linfoides, incluyendo formas indolentes y agresivas de linfoma de células B no Hodgkin (NHL) y células B de leucemia linfocítica crónica (CLL). El tratamiento con rituximab en monoterapia está indicado incluso en los casos de recidiva, con una tasa de éxito del 45%. Actualmente el papel de la cirugía en esta enfermedad debe limitarse a obtener un diagnóstico definitivo, es decir, solo está indicada en el caso de requerir una biopsia excisional¹⁴.

De los linfomas de células B grandes, el linfoma MALT es el que tiene mejor pronóstico. La supervivencia a 5 años¹⁵ es muy variable de unos estudios a otros, del 50 al 80% en estadios I y II. El 80% de las recurrencias de los linfomas son a distancia y frecuentemente en las estaciones ganglionares cervicales, supraclaviculares e inguinales.

En conclusión, el linfoma MALT de la mama es poco frecuente y tiene un buen pronóstico, pues responde al tratamiento quimioterápico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Mattia AR, Ferry JA, Harris NL. Breast lymphoma: A B-cell spectrum including low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Surg Pathol.* 1993;17:574-87.
2. Arber DA, Simpson JF, Weiss LM, Rappaport H. Non-Hodgkin's lymphoma involving the breast. *Am J Surg Pathol.* 1994;18:288-95.
3. Wiseman C, Liao KT. Primary lymphoma of the breast. *Cancer.* 1972;29:1705-12.
4. Hugh JC, Jackson FI, Hanson J, Poppema S. Primary breast lymphoma. An immunohistologic study of 20 new cases. *Cancer.* 1990;66:2602-11.
5. Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, Byrd JC, Czuczman MS, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-Hodgkin's lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8:288-334.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H., et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
7. Aviles A, Delgado S, Nambo J, Neri N, Murillo E, Cleto S. Primary breast lymphoma: Results of a controlled clinical trial. *Oncology.* 2005;69:256-60.
8. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, Cortelazzo S, Motta T, Gospodarowicz MK, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood.* 2003;101:2489-95.
9. Kambouchner M, Godmer P, Guillevin L, Raphaël M, Droz D, Martin A. Low grade marginal zone B cell lymphoma of the breast associated with localised amyloidosis and corpora amyloacea in a woman with long standing primary Sjögren's syndrome. *J Clin Pathol.* 2003;56:74-7.
10. Mason HS, Johari V, March DE, Crisi GM. Primary breast lymphoma: Radiologic and pathologic findings. *Breast J.* 2005;11:495-6.
11. Rawal A, Finn WG, Schnitzer B, Valdez R. Site-specific morphologic differences in extranodal marginal zone B-cell lymphomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:1673-8.
12. Caon J, Wai ES, Hart J, Alexander C, Truong PT, Sehn LH, et al. Treatment and outcomes of primary breast lymphoma. *Clin Breast Cancer.* 2012;12:412-9.
13. Cvetković RS, Perry CM. Rituximab: A review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs.* 2006;66:791-820.
14. Avenia N, Sanguinetti A, Cirocchi R, Bistoni G, Trastulli S, D'Ajello F, et al. Primary breast lymphomas: A multicentric experience. *World J Surg Oncol.* 2010;8:53.
15. Huang DZ, He XH, Yang S, Shi YK. Clinical and pathological analysis of 15 cases of primary breast lymphoma. *Ai Zheng.* 2004;23:939-42.