

## Linfoma cutaneo non Hodgkin a immunofenotipo B: clinica, orientamento diagnostico e chirurgico

M. VERGINE, G. MARTINO, E. SANTUCCI, A. CARDARELLI, A. PALMIERI,  
G. LA GUMINA, N. MACRINA, V. PASTA<sup>1</sup>

**RIASSUNTO:** Linfoma cutaneo non Hodgkin ad immunofenotipo B: clinica, orientamento diagnostico e chirurgico.

M. VERGINE, G. MARTINO, E. SANTUCCI, A. CARDARELLI,  
A. PALMIERI, G. LA GUMINA, N. MACRINA, V. PASTA

*L'esperienza relativa all'osservazione e al trattamento chirurgico di un paziente affetto da linfoma cutaneo non Hodgkin immunofenotipo B ha spinto gli Autori a riconsiderare le problematiche inerenti l'inquadramento nosologico, le difficoltà diagnostiche, il trattamento e il ruolo del chirurgo in tale patologia.*

**SUMMARY:** Cutaneous B-cell non-Hodgkin lymphoma: clinic, diagnostic and surgical approach.

M. VERGINE, G. MARTINO, E. SANTUCCI, A. CARDARELLI,  
A. PALMIERI, G. LA GUMINA, N. MACRINA, V. PASTA

*By clinical observation and surgical treatment of a patient with cutaneous B-cell non-Hodgkin lymphoma, the Authors describe the nosological approach, the correct diagnosis and the surgical treatment in this disease.*

**KEY WORDS:** Linfoma non Hodgkin - Linfoma cutaneo a cellule B - Chirurgia.  
Non-Hodgkin's lymphoma - B-cell cutaneous lymphoma - Surgery.

### Introduzione

Nelle ultime decadi l'incidenza dei linfomi ha registrato un notevole aumento (5% di tutte le neoplasie umane)(1). Da una revisione di numerose casistiche relative alle ultime tre decadi, è stato rilevato un aumento dell'incidenza dei Linfomi non Hodgkin (LNH) di 3-4 punti percentuali l'anno, con un incremento maggiore per i linfomi extranodali (2, 3), che risultano essere più diffusi nei paesi industrializzati. Questo aumento sarebbe effettivo e non da attribuirsi unicamente al miglioramento delle metodiche diagnostiche. Il tasso di incidenza di queste patologie è assai

variabile in relazione all'area geografica e alla condizione socioeconomica della popolazione oggetto di studio (3), sebbene possa rilevarsi, in assoluto, una relativa maggior frequenza nelle donne in età compresa tra i 50 e i 60 anni (0,1% di tutte le lesioni maligne) (4).

Notevoli sono stati negli ultimi anni gli sforzi tesi a definire dei criteri univoci per la classificazione e la stadiazione dei linfomi. I progressi raggiunti di recente nelle tecniche diagnostiche strumentali hanno ormai rivoluzionato le attuali conoscenze su diagnosi, storia naturale, terapie e prognosi di questi tumori (5, 6), che traggono origine dal sistema immunocompetente. I linfomi di Hodgkin (LH) rappresentano circa il 40% di tutti i linfomi, i non Hodgkin (LNH) il rimanente 60%. Il LNH, in percentuale variabile tra il 20% al 40% dei casi, può manifestarsi primitivamente con l'interessamento extralinfonodale di vari organi quali, ad esempio, la cute, il tessuto osseo, l'encefalo o l'anello del Waldeyer (7).

L'osservazione clinica e il trattamento chirurgico di un paziente affetto da localizzazione cutanea di linfoma non Hodgkin ad alto grado e immunofenotipo B (CD20+, CD79/A+) ci ha dato modo di poter meglio

Università degli Studi di Roma, "La Sapienza"  
I Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Dipartimento di Scienze Chirurgiche  
(Direttore: Prof. A. Redler)  
U.O.C. Chirurgia Generale e Ricostruttiva  
(Dirigente: Prof. M. Monti)  
<sup>1</sup> U.O.C. Fisiopatologia Chirurgica  
(Dirigente: Prof. V. Pasta)

© Copyright 2008, CIC Edizioni Internazionali, Roma

definire le possibilità diagnostiche, le indicazioni, i limiti e il ruolo della chirurgia nel management di tale entità nosologica.

## Caso clinico

Nel giugno 2005 è giunto alla nostra osservazione, nel Dipartimento di Scienze Chirurgiche del Policlinico "Umberto I", U.O.C di Chirurgia Generale e Ricostruttiva (Dirigente: Prof. M. Monti), dell'Università degli Studi "La Sapienza" di Roma, un paziente (M.M.) che riferiva la comparsa da circa cinque mesi di multiple formazioni cutanee non pruriginose, di forma grossolanamente rotondeggiante, del diametro massimo di circa un centimetro e mezzo, lievemente rilevate a calotta, eritematose, di consistenza duro-parenchimatosa, localizzate in corrispondenza della parete toracica anteriore, a livello delle regioni parasternale e mammaria sinistra e della regione mammaria destra (Figg. 1 e 2).

Il paziente era stato riconosciuto affetto da epilessia all'età di quattro anni, per cui era in terapia farmacologica con carbamazepina; riferiva, inoltre, da circa dieci anni diagnosi di cardiopatia ipertensiva in trattamento cronico e, infine, intervento chirurgico per impianto di pacemaker circa otto mesi prima (Fig. 2).

Negativi gli esami ematochimici di routine e nulla di clinicamente rilevante all'esame radiologico del torace.

Il paziente veniva sottoposto ad intervento chirurgico in anestesia locale per asportazione di tre delle neoformazioni cutanee, mediante preparazione di altrettante losanghe di cute centrate sulle formazioni.

L'esame istologico deponiva per "localizzazione cutanea di linfoma non Hodgkin ad alto grado, a immunofenotipo B (CD20+, CD79/A+)".

Il paziente veniva quindi inviato allo specialista oncologo per le terapie e le cure del caso.

## Discussione

Il linfoma cutaneo non Hodgkin ad alto grado e immunofenotipo B (PCBCL) è una forma poco comune di linfoma extranodale, caratterizzato da cellule B maligne che durante lo stadio iniziale presentano esclusivo tropismo per la cute (6).

Al contrario dei linfomi cutanei a cellule T, non esistono specifici criteri di staging per i linfomi cutanei a cellule B se la malattia ha un interessamento sistemico (viscerale, linfonodale o del midollo osseo), spesso viene riclassificata come linfoma sistemico con interessamento secondario della cute (1).

Notevoli sono le controversie riguardo la classificazione dei PCBCL. Attualmente, abbiamo a disposizione tre classificazioni: REAL, EORTC e WHO. Le ultime due trovano maggior consenso tra i patologi, soprattutto la classificazione WHO, sebbene essa, a differenza della EORTC, non riconosca le manifestazioni cliniche come criterio di valutazione (6, 8). Una delle forme più comuni e controverse di PCBCL è il linfoma cutaneo centro-follicolare, caratterizzato clinicamente da lesioni che tendono ad esse-



Fig. 1 - Regioni parasternale e mammaria sinistra: multiple formazioni cutanee irregolarmente rotondeggianti, del diametro massimo di circa un centimetro e mezzo, lievemente rilevate a calotta, di aspetto eritematoso, di consistenza duro-parenchimatosa.



Fig. 2 - Regioni parasternale e mammaria sinistra: lateralmente alle multiple formazioni cutanee presenza di cicatrice chirurgica per pregresso impianto di pacemaker.

re solitarie o raggruppate in noduli o placche cianotico-eritematose, spesso localizzate in corrispondenza della cute del cranio e del collo ma anche a livello del tronco e degli arti (6, 9).

Le varianti istologiche indicate dai tre principali sistemi di classificazione si manifestano comunque con i medesimi sintomi e segni clinici. Di comune riscontro sono, infatti, le lesioni eritemato-papulose più o meno diffuse con noduli rilevati, l'ipercheratosi e l'eritrodermia; il prurito è spesso la prima manifestazione clinica (5).

La caratteristica istologica distintiva dei linfomi a cellule B è rappresentata da un infiltrato ben circoscritto, con estensione dal derma medio a quello profondo, chiamato "bottom heavy" (10). Il prelievo biptico della cute interessata e il successivo esame istologico diventano, pertanto, essenziali per una corretta dia-

gnosi e un corretto inquadramento della patologia tumorale, primo passo per definire un protocollo chemio-radioterapico mirato.

La prognosi è strettamente correlata all'estensione della malattia, migliore nei pazienti con localizzazione solo cutanea, sfavorevole nei casi di interessamento sistemico generalizzato. (6) La malattia, infatti, può interessare secondariamente i linfonodi, la milza e il fegato, con comparsa di sintomi "sistemici" come febbre e calo ponderale, mentre rara è l'invasione midollare (5). Fondamentale diventa quindi l'accurato staging del paziente mediante esame TC total body, con eventuale biopsia midollare, prima di instaurare il protocollo terapeutico (4).

Nelle forme a localizzazione esclusivamente cutanea ottimi risultati si ottengono con escissione chirurgica, radioterapia, chemioterapia sistemica e utilizzo del rituximab, in varia combinazione (6, 11-14). Buoni risultati sono stati anche ottenuti con l'uso dell'interferone- $\alpha$  ricombinante, a dosaggi medio-alti, ottenendo la scomparsa totale delle manifestazioni cutanee (15-17).

Al contrario, nella malattia con componente sistemica o generalizzata la terapia è di fatto quella dei LNH.

## Conclusione

I linfomi cutanei non Hodgkin ad alto grado e a cellule B rappresentano un'entità nosologica poco comune di linfoma extranodale e caratterizzata da cellule B maligne che almeno inizialmente presentano tropismo elettivo per la cute.

Numerose sono le varianti istologiche individuate, sebbene tutte siano caratterizzate dai medesimi sintomi e segni quali, ad esempio, le lesioni eritemato-papulose, i noduli rilevati, l'ipercheratosi e l'eritrodermia, la febbre e il calo ponderale, il prurito; sempre possibile è l'interessamento dei linfonodi, della milza, del fegato, del midollo.

Il prelievo biotico della cute interessata e il successivo esame istologico sono di fondamentale importanza per il corretto inquadramento diagnostico e la definizione del protocollo chemio- e radioterapico mirato.

Nelle forme a localizzazione esclusivamente cutanea, ottimi risultati sono stati ottenuti con il rituximab, anche in combinazione alle altre terapie, mentre nella malattia con componente sistemica o generalizzata la prognosi è strettamente correlata allo stadio e al tipo istologico.

## Bibliografia

1. Winer EP, Morrow M, Osborne CK, Harris JR. Cancer of the breast, Chapter 37 section 2, In: Cancer Principles and practice of oncology. 6° Ed By De Vit V.T. jr, Lippincott Williams & Wilkins 2001, pp. 1653-1706.
2. Dieters RS, Duque K. Enteropathy associated T-cell lymphoma: a case report and literature review, *WMJ* 2000; 99 (7): 28.
3. Swerdlo J. Epidemiology of Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30 (Suppl. 1): S3-S12.
4. André JM, Contesso G, Caillou B, Lacombe MJ, Spielmann M. Limphomes malins et autres ematosarcomes a localisation mammaire initiale, *Bull Cancer* 1998; 70: 401-409.
5. Hartge P, Devesa SS, Fraumeni JFJ. Hodgkin and non Hodgkin lymphomas. Trends in cancer incidence and mortality cancer survey. In: Doll R, Fraumeni JFF, Muir C. (eds), 1994; pp. 423-453, Cold Spring Harbour Laboratory press.
6. Smith BD, Smith GL, Cooper TL, Wilson LD. The cutaneous B-cell lymphoma prognostic index: a novel prognostic index derived from a population-based registry, *J Clin Oncol* 2005; 23 (15): 3390-3395.
7. Aster J, Kumar V. Malattie dei globuli bianchi, linfonodi, milza e timo. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T. Le basi patologiche delle malattie. 6° Ed. Piccin 2000; Vol. 1: pp 764-777.
8. Prince HM, O'Keefe R, McCormack C, Ryan G, Turner H, Waring P, Baker C. Cutaneous lymphomas: which pathological classification? *Pathology* 2002; 34 (1): 36-45.
9. Santucci M, Pimpinelli N. Primary cutaneous B-cell lymphomas. Current concepts. I. *Haematologica* 2004; 89 (11): 1360-1371.
10. Kazakov DV, Burg G, Dummer R, Palmedo G, Muller B, Kempf W. Primary subcutaneous follicular centre cell lymphoma with involvement of the galea: a case report and short review of the literature. *Br J Dermatol* 2002; 146 (4): 663-666.
11. Sarris AH, Braunschweig I, Medeiros LJ, Duvic M Ha CS, Rodriguez MA, Hagemister FB, McLaughlin P, Romaguera J, Cox J, Cabanillas F. Primary cutaneous non-Hodgkin's lymphoma of Ann Arbor stage I: Preferential cutaneous relapses but high cure rate with doxorubicin-based therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19 (2): 398-405.
12. Connors JM, Hsi ED, Foss FM. Lymphoma of the skin, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2002; : 263-282.
13. Eich HT, Eich D, Mücke O, Suttzer H, Casper C, Krieg T, Muller RP. Long-term efficacy, curative potential, and prognostic factors of radiotherapy in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55 (4): 899-906.
14. Horning SJ, Weller E, Kim K, Earle JD, O'Connell MJ, Habermann TM, Glick JH. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 2004; 22 (15): 3032-3038.
15. Tourani JM, Leaute JB, Lessana-Leibowitch M, Andrieu JM. Complete remission following recombinant interferon alpha-

- 2a in a patient with diffuse large B cell cutaneous lymphoma. *Nouv Rev Fr Hematol* 1989; 31 (4):315-316.
16. Wollina U, Mentzel T, Graefe T. Large B-cell lymphoma of the leg--complete remission with perilesional interferon alpha. *Dermatology* 2001; 203 (2):165-167.
17. Cozzio A, Kempf W, Schmid-Meyer R, Gilliet M, Michaelis S, Scharer L, Burg G, Dummer R. Intra-lesional low-dose interferon alpha2a therapy for primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006; 47(5): 865-869.
18. Kodama K, Massone C, Chott A, Metze D, Kerl H, Cerro-ni L. Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinico-pathological features, classification and prognostic factors in a large series of patients. *Blood* 2005; 106 (7): 2491-2497.
-