

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Dirección regional Huetar Atlántica, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSa). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSa), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinerгия@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Societaddemedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>





Pacientes víctimas de los imitadores, linfoma cutáneo difuso primario de células B, tipo pierna

Patient victims of imitators, primary diffuse cutaneous B-cell lymphoma, leg type



¹**Dra. Erika Núñez Picado**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-3797-1236>

²**Dra. Génesis Chaverri Padilla**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-4454-3969>

³**Dr. José Rodolfo Elizondo Valverde**

Investigador Independiente, Alajuela, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-2922-859X>

RECIBIDO

24/04/2020

CORREGIDO

24/05/2020

ACEPTADO

10/06/2020

RESUMEN

El linfoma cutáneo primario difuso de células grandes B, tipo pierna es una patología rara y poco conocida, suele presentar como síntoma principal lesiones en piel de las piernas, estas lesiones varían desde nódulos, tumores o placas de color violáceo, frecuentemente se presentarse en mujeres de edad avanzada. A diferencia de otras entidades de este grupo se caracteriza por ser agresivo con la capacidad de infiltrar otros órganos, su base de tratamiento son los quimioterapéuticos asociado a radioterapia y en ocasiones cirugía.

PALABRAS CLAVE: linfoma, úlcera de la pierna, radioterapia, rituximab.

ABSTRACT

Primary diffuse large B-cell lymphoma of the leg type is a rare and little-known pathology, as the main symptom of skin lesions on the legs, these lesions range from purplish-colored nodules, tumors or plaques, frequently occurring in women of advanced age. Unlike other entities in this group, it is characterized by being aggressive with the ability to infiltrate other organs, its treatment base is chemotherapeutics associated with radiotherapy and sometimes surgery.

KEYWORDS: lymphoma, leg ulcer, radiotherapy, rituximab.

¹ Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED) cod. [MED15313](#) eka91@me.com

² Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED) cod. [MED15236](#) genesisc10@gmail.com

³ Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED) cod. [MED15332](#) ir10_04@hotmail.com



INTRODUCCIÓN

Existen 7 tipos de linfomas cutáneos descritos en la actualidad, los cuales representan el 90% de todos los linfomas cutáneos, esta revisión será enfocada en el linfoma primario cutáneo difuso de células grandes B, tipo pierna, que representa alrededor del 20% de los linfomas cutáneos de células B, el cual es un tumor agresivo, raro y poco frecuente, difícil de diagnosticar por su similitud con otras patologías y ausencia de otros síntomas mas que una lesión en piel al inicio de la enfermedad. El linfoma B, tipo pierna era antiguamente considerado como una patología separada por la organización mundial de la salud incluso durante el año 2008(1). En la actualidad es parte del grupo de linfomas primarios de células B (LPCCB), el cual, según The 2015 World Health Organization-European for Reserch and Treatment of Cancer (WHO-EORTC) entidad que clasifica estos linfomas según su linaje, morfología, inmunofenotipo, características genéticas y síndromes clínicos, lo incluye en la nueva clasificación de linfomas cutáneos y neoplasias linfoides en el 2016 (1,2). Los Linfomas de células B tipo pierna, suelen presentarse en la piel cuando aun no hay evidencia de enfermedad extracutánea en el momento del diagnostico (3). Es una patología que suele presentarse en pacientes femeninas después de los 60 o 70 años y se presenta en uno o ambos miembros inferiores habitualmente (4). Histológicamente presentan infiltrados difusos de células B grandes, no epidermotropo, con proporciones variables de centroblastos típicos, centrocitos e inmunoblastos, que comprometen la dermis, extendiéndose

hacia el tejido celular subcutáneo, posteriormente con el potencial de infiltrar a otras partes del cuerpo (5). El linfoma de células B, tipo pierna responde bien al tratamiento brindado de manera oportuna, lamentablemente al ser una enfermedad tan infrecuente, su diagnóstico suele retrasarse o nunca efectuarse, la mayoría de reportes de casos revisados concuerdan con esto, ya los pacientes fueron diagnosticados de manera errada con patologías mas frecuentes como los son: úlceras venosas crónicas o tromboflebitis ya que suele presentar lesiones en piel similares en un inicio.

El objetivo de está revisión es brindar información actualizada que permita un diagnostico oportuno del linfoma cutáneo primario de células B grande, tipo pierna, permitiendo tener en mente esta patología como diagnostico diferencial de otras patologías mucho mas frecuentes con las que suele confundirse, para así mejorar el pronóstico y sobrevida de estos pacientes.

MÉTODO

La metodología de esta revisión consta de 4 etapas:

- **Primera etapa:** es la estructuración y formalización del artículo, se definirá el objetivo de esta revisión, el cual es proveer al lector un documento con la ultima evidencia sobre el Linfoma cutáneo difuso primario de células B, tipo pierna. En esta etapa tendrá como propósito diseñar la estructura y el contenido que se colocará en cada sección de la revisión.
- **Segunda etapa:** consiste en una revisión bibliográfica en las

bibliotecas de MEDLINE, PUBMED y CINAHL con las palabras claves: “cutaneous B-cell lymphoma AND leg type” publicados desde el año 2015 a marzo del 2020 en humanos, esta búsqueda dio como resultado un total de 67 artículos, de los cuales se selecciona manualmente publicaciones de alta relevancia y nivel de evidencia para el propósito de esta revisión, cabe mencionar se utilizaron algunos artículos de reportes de casos un poco mas antiguos por la escases de los mismos.

- **La tercera etapa:** se elaboro un análisis y extracción de información de las publicaciones obtenidas en la segunda etapa, obteniéndose detalles como valores, porcentajes, niveles de evidencia de los contenidos en el desarrollo, tratamientos disponibles, entre otros.
- **La cuarta etapa:** se realizó una extracción de la información más relevante y posteriormente se elaboro la redacción de esta revisión, proporcionando al lector información de calidad, basado en la evidencia actualizada, para así aportar al lector el conocimiento mínimo para el manejo de esta patología tan engañosa y poco frecuente.

DEFINICIÓN

Linfoma primario cutáneo difuso de células grandes B, tipo pierna, se ha identificado como una entidad clínica distinta debido a su mal resultado percibido en comparación con los subtipos. Se caracteriza por tumores múltiples compuestos por células B

grandes que se presentan por lo general en una o ambas piernas, pero también pueden aparecer en otras zonas.

La mayoría de los pacientes con Linfoma primario difuso de células B, tipo pierna, tienen aberraciones en el cromosoma 9p21, y la pérdida de esta región, que contiene el gen CDKN2A, se asocia con un peor pronóstico (6,7).

EPIDEMIOLOGIA

Los linfomas cutáneos primarios son poco frecuentes, son un grupo de linfomas extranodales no Hodgkin caracterizados por la acumulación de células mononucleares atípicas en la piel, sobre todo linfocitos, sin evidencia de enfermedad extracutánea en el momento del diagnóstico (1).

Esta es una patología que se presenta con una incidencia estimada general de los linfomas cutáneos primarios en los países occidentales de 0,8 a 1 caso por 100,000 personas anualmente, de los cuales aproximadamente el 20% representa el linfoma primario de células B cutáneas, constituyendo parte de 3.2% a 7.7% de todos los linfomas difusos de células grandes B en la literatura estadounidense, con un pronostico de sobrevivida de 75% en 5 años, variando según el progreso de la enfermedad, la bibliografía coincide en que un pronto diagnóstico y un adecuado tratamiento mejora su pronostico a cinco años en al menos un 60% (8,9).

La enfermedad afecta predominantemente a pacientes de edad avanzada, suelen ser pacientes entre 60 a 70 años de edad, principalmente mujeres, con una proporción hombre / mujer que varía de 1: 2 a 1:4 (10).

HISTOPATOLOGÍA

La fisiopatología del linfoma, tipo de pierna no es claro por el momento, se cree inicia con procesos linfoproliferativos inflamatorios reactivos lo que hace difícil su diagnóstico debido a su proceso pautado de crecimiento, este linfoma tiene un perfil de expresión génica similar a otros linfomas de células B grandes, sin embargo, esta patología muestra una evolución intermedia a agresiva, muy diferente de la presentación indolente de otros linfomas de células B grandes.

Al tomar muestras de lesiones es posible encontrara infiltrados difusos de inmunoblastos y centroblastos, células neoplásicas que expresan CD20 y CD79a, es positivas para Bcl2, IRF4-MUM1 y FOXP, Bcl6 se expresa en la mayoría de los casos, mientras que CD10 generalmente está negativo, estudios describen pérdida de CDKN2a en aproximadamente el 40% de los pacientes.

La transformación de una lesión preneoplásica a una neoplásica se cree esta definido por el desequilibrio entre la proliferación y la apoptosis celular. Histopatológicamente, el linfoma de células B grandes, tipo de pierna habitualmente muestra características claramente malignas, con afectación difusa de la dermis completa y a menudo infiltra tejido subcutáneo se pueden observar láminas de inmunoblastos, centroblastos (células redondas) y figuras mitóticas fácilmente reconocibles, la epidermis puede presentar ulceraciones en la superficie, además puede presentar patrones de crecimiento que expresan esclerosis extensa, áreas de necrosis o angioinvasión (11,12,13).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Lo que hace al linfoma de células B, tipo pierna una patología difícil de sospechar es su ausencia de síntomas asociados al inicio de la enfermedad y sus lesiones en piel poco específicas, ya que la mayoría de los pacientes presentan tumoraciones o nódulos de color rojo-azulado, eritematosos o violáceo, localizado en uno o ambos miembros inferiores, además las lesiones logran variar desde nódulos cutáneos hasta grandes infiltraciones profundas, placas y tumores compuestos (14), como se muestra en la (**FIGURA 1**), en algunos casos puede llegar a presentar úlceras, muy similares a las causadas por enfermedad venosa con las que es fácil confundirlas, por ejemplo podemos discutir 2 reportes de casos clínicos descritos en la literatura, el primero publicado por Victoria L Billero et al, 2017(15) en Estados Unidos, que describe una femenina de 91 años, la cual presento durante varios años en el área pretibial de su pierna izquierda úlceras crónicas y celulitis, las cuales fueron tratadas como tal con mejoría pero que al poco tiempo recurrían, en el año 2017 su lesión no solo no mejoraba con el tratamiento habitual, sino que además aumentaba de tamaño constantemente, se le realizo una biopsia la cual mostro un linfoma cutáneo primario difuso de células grandes B, tipo pierna, se realizó el diagnóstico por patología y falleció durante la quimioterapia debido a edad, comorbilidades y posiblemente por lo tardado del diagnóstico. La segunda por Süss A et al, 2007(16) en Alemania, describe una femenina de 83 años, con historia de úlcera en miembro inferior

FIGURA 1. Linfoma cutáneo primario de células B, tipo pierna.



Fuente: foto de la autora Génesis chaverri padilla.

derecho de 3 años de evolución, manejado como úlceras por estasis venosa, con pobre respuesta al tratamiento y aumento de tamaño de la lesión, la paciente rechazó quimioterapia por lo que únicamente fue tratada con radioterapia con buena respuesta. Es importante mencionar que si bien su localiza habitual es la piel de los miembros inferiores existen reportes de casos en otras zonas del cuerpo, como en piel del rostro, hombro, espalda entre otros, por lo que se debe hacer diagnóstico diferencial con otros linfomas de células B ya que su ubicación es más frecuente en estas zonas del cuerpo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los linfomas cutáneos primarios de células B, tipo pierna es un diagnóstico sumamente difícil debido a su clínica pobre, su ausencia de síntomas y sus lesiones en piel poco

específicas. Siendo la biopsia la mejor opción para su diagnóstico y su diagnóstico diferencial. Se requiere una biopsia representativa de la lesión, ya que la histología es uno de los factores más importantes para la estratificación del riesgo del paciente, por lo que se prefieren las biopsias por escisión a las biopsias por punción, el diámetro debe ser de al menos 4 milímetros, la muestra es estudiada por morfología y inmunohistoquímica. Estos linfomas se caracterizan por láminas difusas de centroblastos e inmunoblastos que evitan la epidermis, aunque con frecuencia se extienden invadiendo profundamente la dermis y el tejido subcutáneo para posteriormente diseminarse a otros órganos, podemos encontrar varios reportes de casos con diseminación a testículo, sistema nervioso central y ojos, aún no está claro el mecanismo de diseminación de este linfoma, sin embargo, se tiene la hipótesis de que estos órganos al ser inmunoprivilegiados,

esto quiere decir que son capaces de resistir la presencia de antígenos sin desencadenar una respuesta inmune inflamatoria contribuya a su invasión, otra explicación podría ser la interacción entre un bajo número de células tumorales que emigraron al torrente sanguíneo con quimiocinas específicas o moléculas de adhesión de tejido del cerebro, ojo y testículo (órganos inmunoprivilegiados) que puede facilitar la localización y el crecimiento de estas células B clonales más fácilmente desde la piel, también existen reportes donde 9 pacientes sufrieron invasión de médula ósea como única manifestación extracutánea con un desenlace bastante peor, por lo que se recomienda tomar muestras de la misma, lo que esta claro es que son necesarias más investigaciones al respecto ya que es imposible en este momento definir un mecanismo de diseminación como tal o dar conclusiones al respecto (17-20).

Los marcadores de células B que son típicamente positivos incluyen CD20, CD79a, Bcl-6 y Bcl-2, hasta en el 90% de los casos, también suele presentar MUM-1, FOX-P, expresión citoplasmática de IgM ± IgD y p63 (21).

Todo paciente con diagnóstico de linfoma de células B, demanda una biopsia de médula ósea para diagnóstico diferencial. Los ganglios linfáticos sospechosos que se encuentran durante el examen clínico y los estudios de imágenes deben extirparse y ser enviados para estudio histológico con el objetivo de descartar otros linfomas difusos de células B (18, 22).

El sistema de estratificación establecido por la EORTC para linfomas cutáneos no incluye el linfoma cutáneo primario difuso tipo pierna, sin embargo, en algunos

estudios retrospectivos han aplicado el sistema (TNM) de linfomas cutáneos y síndrome de Sézary en el linfoma tipo pierna obteniendo como resultado cierta utilidad pronóstica, por lo que se recomienda los estudios de imagen como la tomografía computarizada con y sin medio de contraste, para tórax, abdomen y pelvis, otras pruebas de estratificación descritas para linfomas cutáneos incluyen: examen físico completo, estudios de laboratorio como recuento sanguíneo completo, química sanguínea, nivel de lactato deshidrogenasa, electroforesis en suero para excluir la gammapatía monoclonal y citometría de flujo en sangre periférica podrían utilizarse (13), sin embargo no existe literatura al momento que indique fueran de utilidad para la estratificación del linfoma tipo pierna, sin embargo, son mencionadas ya que son utilizadas para la estratificación de otros linfomas cutáneos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Esta claro de debe realizarse diagnóstico diferencial entre los diferentes linfomas, de células B, especialmente con el linfoma primario centrofolicular con el que suele ser difícil, ya que ambas entidades pueden tener una disposición difusa de células grandes. La distinción clave es el predominio de células irregulares, centrocitos angulados o multilobulados con un menor número de centroblastos o inmunoblastos mezclados o si predominan las células redondas ya sea centroblastos o inmunoblastos, además de el inmunofenotipo (20). No debemos olvidar el diagnóstico diferencial con las enfermedades vasculares en especial

con la enfermedad venosa crónica, con las que suele confundirse y mal diagnosticarse como úlceras crónicas que no curan, tromboflebitis y dermatitis por estasis (15,16).

- **Linfoma sistémico**

Alrededor del 10% de los pacientes con linfoma de tipo no Hodgkin desarrollan enfermedades o lesiones cutáneas eventualmente en algún momento de su enfermedad, pudiendo presentar lesiones parecidas difíciles de diferenciar, por lo que su mayor diferencia radica en la presencia de síntomas sistémicos como lo son pérdida de peso, sudoración nocturna, escalofríos, inflamación de ganglios linfáticos, tos, dolor abdominal, cefalea entre otros los cuales se encuentran ausentes en el linfoma cutáneo tipo pierna (20).

- **Linfoma cutáneo primario centrofolicular**

Este linfoma puede presentar lesiones con un patrón de crecimiento folicular y difuso, las lesiones entre este linfoma y el tipo pierna son sumamente parecidas por lo que el diagnóstico diferencial a simple vista resulta completamente imposible, pero es de suma importancia debido a que existen variaciones terapéuticas. La diferenciación debe basarse en una combinación de criterios histológicos, inmunofenotípicos y clínicos, su mayor diferencia es que afecta a pacientes relativamente más jóvenes con una media de 58 años y que este presenta positividad para CD10 el cual es generalmente negativo en el

linfoma tipo pierna, además de presentar positividad para CD19 (22).

- **Linfoma cutáneo primario de la zona marginal**

Este linfoma presenta lesiones clínicamente muy similares por lo que es muy difícil diferenciarlas solo por exploración física, pero histológicamente se pueden diferenciar muy bien debido a que el linfoma marginal presenta células pequeñas con núcleos irregulares, mientras que el linfoma tipo pierna presenta células grandes con características de centroblastos tienen núcleos redondos más del doble del tamaño de los linfocitos normales, y con frecuencia revelan prominentes nucléolos (23).

- **Linfoma cutáneo de células T**

Los linfomas cutáneos de células T, pueden presentar lesiones cutáneas semejantes a los linfomas de células B, aunque se pueden distinguir de los linfomas de células B cutáneos por la expresión de marcadores de células T como CD2, CD3 y CD5, que no los presenta los linfomas de células B (24).

TRATAMIENTO

Las recomendaciones de tratamiento para el linfoma primario cutáneo de células grandes B, tipo pierna se basan en las recomendaciones WHO- EORTC, el pronóstico de supervivencia con este tratamiento a 5 años suele ser alrededor del 50%, la mayoría de estudios y reporte de casos concuerda en el uso de terapia R-CHOP ya que es el que posee mejores

resultados el cual consiste en: ((Rituximab un anticuerpo anti-CD20), doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida, prednisona) como poliquimioterapia con excelentes resultados, la radioterapia suele utilizarse junto con la terapia R-CHOP cuando la enfermedad se encuentra localizada, no se recomienda el uso de radioterapia como manejo único, sin embargo existen reportes de casos donde se utilizó con éxito como monoterapia. El Ibrutinib (inhibidor de la Tirosina kinasa) se utiliza para enfermedad sistémica recidivante con muy buenos resultados, el interferón alfa2 es una citosina capaz de modular la progresión del ciclo celular e inducir apoptosis con una actividad antitumoral es utilizada como una alternativa terapéutica cuando con buena respuesta (1,11,18,25).

La cirugía suele utilizarse en lesiones solitarias, áreas limitadas o lesiones donde exista la posibilidad de retirar la lesión por completo, el tejido retirado es enviado siempre a patología para su estudio (26).

CONCLUSIÓN

El Linfoma cutáneo difuso primario de células B, tipo pierna se encuentra entre los linfomas cutáneos más raros y difíciles de diagnosticar, sin mencionar la

escasa literatura del mismo, es de carácter agresivo y de mal pronóstico sin tratamiento. Es asintomático en la mayoría de los casos y los pocos síntomas que presenta son muy similares a otros linfomas cutáneos y a otras patologías mucho más frecuentes en la práctica médica diaria, como lo son las úlceras crónicas por enfermedad venosa que suelen presentarse en el mismo grupo etario, rango de edad y con lesiones en piel muy parecidas, casi como si imitara la enfermedad. Su diagnóstico definitivo es por medio del análisis patológico de una muestra tomada por biopsia de la lesión, por lo que es de suma importancia su sospecha clínica, para esto es fundamental tener el conocimiento básico y actualizado sobre este tema, recordemos que es muy difícil diagnosticar una patología si no se tiene conocimiento de la misma. Así podemos concluir que, ante un paciente, especialmente de sexo femenina con una edad entre los 60 a 70 años, la cual presenta lesiones en piel de miembros inferior como las descritas anteriormente, que no mejoraran a pesar del tratamiento, recidiva o aumenta de tamaño se debe considerar hacer diagnóstico diferencial con Linfoma cutáneo difuso primario de células B, tipo pierna.

REFERENCIAS

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow S et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood [Internet]. 2019 [cited 27 February 2020];133(16):1703-1714. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-881268>
2. Campollo I, Socarrás M, Castro A. Linfoma cutáneo de células B grande de las piernas: presentación de un caso. AMC [Internet]. 2011 Dic [citado 2020 Mar 03] ; 15(6): 1037-1045. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552011000600011&lng=es

3. Morales C, Damiano S, Bertini D, et al. Linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes tipo pierna: primer reporte de presentación como úlcera de Marjolin sobre úlcera venosa crónica. *Rev. Méd. Urug.* [Internet]. 2015 Mar [citado 2020 Mar 04] ; 31(1): 58-63. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902015000100009&lng=es
4. Decousus H, Frappé P, Accassat S, Bertoletti L, Buchmuller A, Seffert B et al. Epidemiology, diagnosis, treatment and management of superficial-vein thrombosis of the legs. *Best Practice & Research Clinical Haematology* [Internet]. 2012 [cited 27 February 2020];25(3):275-284. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2012.07.005>
5. Lozano., I.; Ríos., A, Della, Giovanna., P.; García., S.: Linfoma pri- mario cutáneo difuso de células B grandes, tipo pierna. *Dermatol Argent* 2014; 20: 119-122. <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/09/913718/01martinez-linfoma-cutaneo-primario-de-celulas-b-tipo-pierna.pdf>
6. Van Galen J, Hoefnagel J, Vermeer M, Willemze R, Dijkman R, Tensen C et al. Profiling of apoptosis genes identifies distinct types of primary cutaneous large B cell lymphoma. *The Journal of Pathology* [Internet]. 2008 [cited 6 May 2020];215(3):340-346. <https://doi.org/10.1002/path.2374>
7. Senff N, Hoefnagel J, Jansen P, Vermeer M, van Baarlen J, Blokk W et al. Reclassification of 300 Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas According to the New WHO-EORTC Classification for Cutaneous Lymphomas: Comparison With Previous Classifications and Identification of Prognostic Markers. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2007 [cited 6 May 2020];25(12):1581-1587. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6396>
8. Mondal S, Roy S, Mandal P, Biswas P. Primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type: Report of two cases and review of literature. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology* [Internet]. 2012 [cited 11 March 2020];33(1):54. <https://doi.org/10.4103/0971-5851.96973>
9. Matina M, Gianpaolo T, Chiara C. Incidence and ten-year follow-up of primary cutaneous lymphomas: a single-centre cohort study. *Eur J Dermatol* [Internet]. 2018 [cited 11 March 2020];28(1):44-49. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29171395>
10. A Patsatsi, A Kyriakou, V Karavasilis, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, with multiple local relapses: case presentation and brief review of literature. *Hippokratia* [Internet]. 2013 [cited 11 March 2020];17(2):174-176. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3743626/>
11. Lima M. Cutaneous primary B-cell lymphomas: from diagnosis to treatment. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [Internet]. 2015 [cited 11 April 2020];90(5):687-706. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153638>
12. Hope C, Pincus L. Primary Cutaneous B-cell Lymphomas. *Clinics in Laboratory Medicine* [Internet]. 2017 [cited 11 April 2020];37(3):547-574. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2017.05.009>
13. Bargout M, Stalder R. Cutaneous lymphoma. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz SI. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 9ma ed. Nueva York: McGraw-Hill. 2018. p. 2072-2100.
14. Nicolay J, Wobser M. Cutaneous B-cell lymphomas - pathogenesis, diagnostic workup, and therapy. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* [Internet]. 2016 [cited 21 March 2020];14(12):1207-1224. <https://doi.org/10.1111/ddg.13164>

15. Billero V, LaSenna C, Romanelli M, Giubellino A, Brenes R, Romanelli P. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma presenting as chronic non-healing ulcer. *International Wound Journal* [Internet]. 2017 [cited 11 April 2020];14(5):830-832. <https://doi.org/10.1111/iwj.12716>
16. Süß A, Simon J, Sticherling M. Primary Cutaneous Diffuse Large B-cell Lymphoma, Leg Type, with the Clinical Picture of Chronic Venous Ulceration. *Acta Dermato-Venereologica* [Internet]. 2007 [cited 11 April 2020];87(2):169-170. <https://doi.org/10.2340/00015555-0202>
17. Brouillard C, Granel-Brocard F, Montagne K, Bastien C, Barbaud A, Schmutz J. Une présentation atypique de lymphome cutané B primitif à grandes cellules de type jambe. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* [Internet]. 2011 [cited 11 April 2020];138(8-9):601-604. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2011.02.020>
18. Wilcox R. Cutaneous B-cell lymphomas: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology* [Internet]. 2016 [cited 11 April 2020];91(10):1052-1055. <https://doi.org/10.1002/ajh.24462>
19. Rozati S, Kempf W, Ostheeren-Michaelis S, Bode-Lesniewska B, Zimmermann D, Dummer R et al. Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type, With Bilateral Intraocular Involvement and Infiltration to the CNS. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2016 [cited 11 April 2020];34(11):e93-e96. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.6559>
20. Muniesa C, Pujol R, Estrach M, Gallardo F, García-Muret M, Climent J et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type and secondary cutaneous involvement by testicular B-cell lymphoma share identical clinicopathological and immunophenotypical features. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2012 [cited 11 April 2020];66(4):650-654. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.03.031>
21. Hope C, Pincus L. Primary cutaneous B-cell lymphomas with large cell predominance-primary cutaneous follicle center lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, leg type and intravascular large B-cell lymphoma. *Seminars in Diagnostic Pathology* [Internet]. 2017 [cited 11 April 2020];34(1):85-98. 22. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2016.11.006>
22. Swerdlow S, Quintanilla-Martinez L, Willemze R, Kinney M. Cutaneous B-Cell Lymphoproliferative Disorders. *American Journal of Clinical Pathology* [Internet]. 2013 [cited 21 March 2020];139(4):515-535. <https://doi.org/10.1309/AJCPNLC9NC9WTQYY>
23. Brenner I, Roth S, Puppe B, Wobser M, Rosenwald A, Geissinger E. Primary cutaneous marginal zone lymphomas with plasmacytic differentiation show frequent IgG4 expression. *Modern Pathology* [Internet]. 2013 [cited 21 March 2020];26(12):1568-1576. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.106>
24. S, Campo E, Pileri S, Harris N, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* [Internet]. 2016 [cited 22 March 2020];127(20):2375-2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
25. Haverkos B, Tyler K, Gru A, Winardi F, Frederickson J, Hastings J et al. Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: Management and Patterns of Recurrence at the Multimodality Cutaneous Lymphoma Clinic of The Ohio State University. *The Oncologist* [Internet]. 2015 [cited 12 April 2020];20(10):1161-1166. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0175>

26. Hamilton S, Wai E, Tan K, Alexander C, Gascoyne R, Connors J. Treatment and Outcomes in Patients With Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: The BC Cancer Agency Experience. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics* [Internet]. 2013 [cited 21 March 2020];87(4):719-725. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.07.019>