

"Anatomy Lesson of Dr. Willem van der Meer", 1617. Michiel Jansz Miereveld.



Linfoma no Hodgkin Difuso de Células Grandes B, de Fenotipo no Centrogerminal, EBER (+), Primario Retroperitoneal en un paciente senil

Alex R. Capellino Gambetta¹

RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente de 77 años, con el diagnóstico de Linfoma no Hodgkin Difuso de Células Grandes de estirpe B, Fenotipo no Centrogerminal, EBER (+) Primario Retroperitoneal en EC IIB con enfermedad Bulky. IPI 3/5 (Riesgo intermedio-alto).

Se trata de un paciente senil, sin antecedentes de comorbilidad de importancia ni inmunodeficiencia conocidos, con cuadro clínico agresivo, presencia de síntomas B e IPI intermedio-alto. Recibió tratamiento de poliquimioterapia con esquema CHOP al 75%, por el Zubrod y la hipoalbuminemia, con apoyo de factor estimulante de colonias. El paciente presentó una evolución tórpida y posteriormente falleció.

¹ Médico asistente de Oncología Médica, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

El presente caso forma parte de los Desórdenes Linfoproliferativos de Célula B asociados al virus Epstein Barr (VEB) relacionados a la edad, entidad reconocida recientemente por la clasificación de OMS. Por lo cual, nuevos esfuerzos orientados al mejor entendimiento y tratamiento de esta naciente patología son necesarios que se lleven a cabo.

Palabras clave:

EBER, Inmunosenescencia, Linfoma no Hodgkin.

ABSTRACT

We present the case of a 77 year-old patient, with the diagnosis of Primary Retroperitoneal C.S. IIB-Bulky, Diffuse Large B cell Non Hodgkin's Lymphoma, phenotype Non Germinal Center, EBER (+), IPI 3/5 (Intermediate High Risk).

The patient is an elderly man with no other diseases nor immunodeficiency, with B symptoms and intermediate-high IPI score, who received treatment with CHOP regimen at 75% of the dosage due to Zubrod status and hypoalbuminemia, with colony stimulating factor support, with torpid evolution and subsequent death of the patient.

This case is now included in age related Epstein Barr Virus (EBV) associated B cell lymphoproliferative disorder, of the WHO Classification. It is important to better understand this disease to improve the knowledge and treatment for it.

Key Words:

EBER, Inmunosenescence, Non Hodgkin's Lymphoma.

INTRODUCCIÓN

En el 2003, Oyama *et al.* describieron por primera vez un grupo de Desórdenes Linfoproliferativos de estirpe B, en pacientes inmunocompetentes (mayores de 60 años) asociados al Virus Epstein Barr (VEB) y los denominaron Desórdenes Linfoproliferativos de células B VEB (+) Senil. La morfología anátomo-patológica de estos casos mostraban un espectro amplio, que estribaba desde la proliferación polimórfica, algunas veces sugestivas de procesos reactivos, hasta linfomas de células grandes, asemejándose a estados linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencias¹.

La principal característica de este nuevo subtipo de linfoma, reconocida recientemente por la clasificación de OMS², es la presencia del VEB en el linfocito B tumoral: este virus, a través de la codificación de proteínas virales, transforma a esta célula malignizándola. Se presume que tenga relación con el deterioro inmunológico derivado del proceso de envejecimiento¹⁻⁵.

A continuación se describe el caso clínico de un paciente anciano, sin antecedentes de inmunodeficiencia conocidos, con un cuadro clínico agresivo, quien recibió tratamiento de poliquimioterapia con esquema CHOP. Mantuvo una evolución tórpida, que concluye con el fallecimiento del paciente, cuya patología cumple los criterios establecidos para ser incluido en esta nueva clasificación.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 77 años, natural de Cajamarca, procedente de Lima, con antecedentes de litiasis renal y tratamiento de litotripsia hace 4 años.

El paciente ingresó con un tiempo de enfermedad de 4 meses aproximadamente, con un cuadro de inicio insidioso y curso progresivo, caracterizado por astenia, hiporexia y baja de peso (10 kilogramos aproximadamente). Refiere que 15 días antes de su ingreso presentó aumento de volumen de región inguinal izquierda, no doloroso; concomitantemente aumento de volumen de miembros inferiores. Esta sintomatología aumentó de intensidad. Por tal motivo es admitido en nuestra institución y fue hospitalizado para estudio y tratamiento.

Al examen clínico se evidenció paciente en regular estado general, regular estado de nutrición, regular estado de hidratación; ECOG PS: 3.

Sus signos vitales fueron: FC: 86/min, FR: 18/min, T°: 37 °C, PA: 110/70 mm/Hg.

Piel algo pálida y tibia con elasticidad conservada. El aparato respiratorio, cardiovascular y abdomen no presentaron anormalidades. Asimismo, la evaluación neurológica mostró características normales. En la región inguinal izquierda se palpó una adenopatía de aproximadamente 3x2 centímetros semidura, móvil, no adherida a planos profundos, no dolorosa, no ulcerada. Otra adenopatía en región inguinal derecha de aproximadamente 1 centímetro de similares características. El paciente presentó, además, aumento de volumen de ambos miembros inferiores, a predominio del izquierdo, con signo de fóvea (+) ++/+++

Los exámenes hematológicos mostraron:

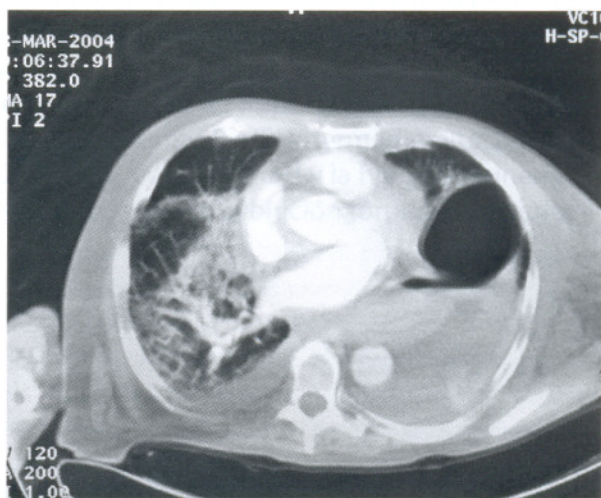
Hemograma. Leucocitos: 7,59/mm³ (neutrófilos: 5,91/mm³, linfocitos: 0,60/mm³, monocitos: 0,32/mm³), hemoglobina: 8,6 g/dl, plaquetas: 64000/mm³.

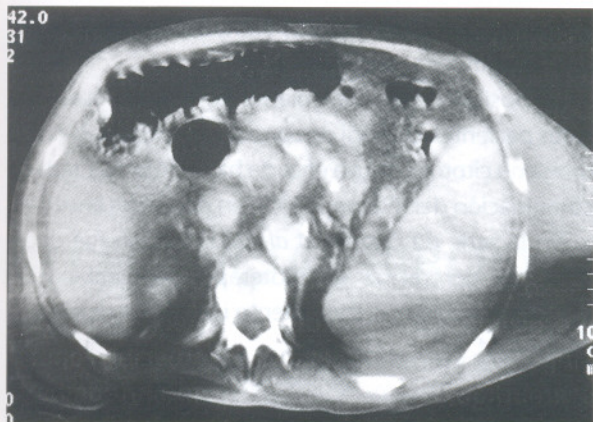
Bioquímico. Glucosa: 110 mg/dl, urea: 47 mg/dl, creatinina: 1,10 mg/dl, TGO: 42 U/l, TGP: 35 U/l, bilirrubina: BT: 0,9 mg/dL (B.D.: 0,45-B.I.: 0,45), DHL: 1 132 U/l, proteínas: PT: 5,33 - Alb: 2,22 - Glob: 3,11 g/dL, electrolitos: Na: 137 - K: 4,55 - Ca: 4,58 mEq/L.

El paciente presentó un perfil de coagulación dentro de parámetros normales.

Los exámenes inmunológicos mostraron: Hepatitis: negativo, TORCH: negativo, Elisa HIV: negativo, HTLV 1 - 2: negativo.

Los exámenes radiológicos mostraron: TAC cerebro: sin alteraciones. TAC tórax, abdomen y pelvis: mostró un patrón intersticial incrementado. Derrame pleural bilateral a predominio izquierdo con atelectasia pasiva. Esplenomegalia homogénea de ángulos romos de DL: 154 mm. x DAP: 78 mm.





En el hipogastrio se observó una formación sólida hipocóica heterogénea irregular mamelonada de ubicación retroperitoneal de aproximadamente 15x12x7 cm de diámetro.



DIAGNÓSTICO

Linfoma no Hodgkin Difuso de Células Grandes de estirpe B, Fenotipo no Centrogerminal, EBER(+) Primario Retroperitoneal EC IIB – Bulky. IPI 3/5 (Riesgo intermedio-alto).

Diagnóstico diferencial

Debido a que el presente caso clínico tiene un diagnóstico confirmado y caracterizado por la determinante presencia del virus Epstein Barr (VEB) en la célula tumoral, el diagnóstico diferencial que nos planteamos es con aquellos Síndromes Linfoproliferativos de Inmunofenotipo B asociado al VEB, los cuales son descartados por sus características clínicas y anatómo-patológicas.

1. Linfoma de Hodgkin.
2. Linfoma de Burkitt.
3. Desórdenes Linfoproliferativos Post-trasplante.
4. Linfomas asociados al VIH.
5. Linfoma asociado a Piotorax.

EVOLUCIÓN

Realizado el diagnóstico, al paciente se le ofreció tratamiento de poliquimioterapia con el esquema CHOP al 75% por el Zubrod y la hipoalbuminemia, además la administración de factor estimulante de colonias.

El paciente desarrolló un cuadro clínico agresivo, con mala evolución. Fue evaluado por la Unidad de Cuidados Intensivos, a los cinco días post quimioterapia, por presentar un cuadro clínico de shock séptico con foco respiratorio. El paciente fallece a los nueve días post quimioterapia, a pesar de recibir tratamiento con antibióticos y de soporte intenso.

DISCUSIÓN

En la última edición, la cuarta, de la Clasificación de Tumores de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en cuanto a la Patología y Genética de Tumores de Tejidos Hematopoyéticos y Linfoides, se reconoce por primera vez una nueva entidad, denominándola Des-

Se realizaron los siguientes procedimientos diagnósticos:

Toracocentesis de hemitórax izquierdo: Citología de líquido pleural: negativo para células neoplásicas.

Biopsia de médula ósea: mostró leve aumento de la celularidad de las tres series, pero libre de neoplasia maligna.

Biopsia por excéresis de tumoración inguinocrural izquierda: los hallazgos mostraron tumoración inguinocrural izquierda de 3x2 cm, friable.

Anatomía patológica: Linfoma no Hodgkin Difuso de Células Grandes B.

Inmunohistoquímica: CD20+, CD3-, CD30-, CD15-, CD10-, Bcl-6-, MUM-1+, Ciclina D1-, ALK-, PAK-5+, LMP-1+

Hibridación in situ cromogénica (CISH): EBER(+).

órdenes Linfoproliferativos de Célula B asociados a VEB relacionados a la Edad³. Es definida como una proliferación linfoide de células B VEB (+) que ocurre en pacientes mayores de 50 años y sin inmunodeficiencia conocida. Raros casos pueden ocurrir en pacientes jóvenes, sin embargo, la posibilidad de inmunodeficiencia debe ser fuertemente descartada.

En los países asiáticos, los LDCGB VEB (+) representan el 8%-10% del total de los LDCGB, entre los pacientes ancianos inmunocompetentes, con una ligera diferencia respecto a los países occidentales. La edad media de presentación es de 71 años (rango 45-92 años), con una relación hombre: mujer de 1,4:1.

Las células neoplásicas son usualmente positivas para CD20 y/o CD79a., con la presencia de célula Reed-Sternberg like (RS-like). Usualmente, CD10 y BCL6 son negativos, mientras que comúnmente MUM1 es positivo, lo cual según Hans y col., de acuerdo a su trabajo sobre la "Confirmación de la Clasificación Molecular de los Linfomas Difusos de Células Grandes B por Inmunoquímica", estaríamos frente más comúnmente a un inmunofenotipo No Centro Germinal. Además, las células grandes atípicas son LMP1 y EBNA-2 positivas en el 94% y 28%, respectivamente. Las células son variablemente CD30 positivas, pero son CD15 negativas⁵.

Además, presenta positividad del DNA viral en las células linfoides tumorales mediante la prueba de Hibridación In Situ para Epstein-Barr Virus RNA asociado a latencia (EBER), mediante técnica fluoroscópica o cromogénica.

Se presume que en la patogénesis de esta nueva entidad existe una estrecha relación con la presencia del virus Epstein Barr (VEB) en la célula tumoral linfoide y con el deterioro clínico o senescencia en la inmunidad derivada del proceso de envejecimiento, fenómeno conocido como inmunosenescencia.

El pronóstico de esta entidad es significativamente más pobre que los tumores VEB negativos. En el análisis multivariable, el IPI y el status VEB fueron factores pronósticos independientes^{3,17}. Además, en el análisis multivariable dos factores relacionados al huésped como la edad mayor a 70 años y la presencia de síntomas B, fueron variables estadísticamente significativos como factores pronóstico. Asimismo, la presencia de 0, 1 o 2 de estos factores de riesgo, conlleva a una supervivencia de aproximadamente 56, 25 y 9 meses respectivamente⁴.

No existe a la fecha un tratamiento estandarizado para esta nueva entidad. La inmunoterapia contra el VEB debería ser explorado para el tratamiento de esta enfermedad ya que la quimioterapia convencional de

combinación tiene un efecto limitado cuando se analizan las grandes series^{4,18}.

La posibilidad de trasplante de médula ósea para estos pacientes es difícil de considerar. Rituximab es una droga no citotóxica cuya eficacia ha sido demostrada en combinación del régimen CHOP en pacientes ancianos.

En la serie de Oyama *et al*, solo un caso fue documentado por recibir quimioterapia de combinación con Rituximab como tratamiento inicial con una buena evolución⁴.

CONCLUSIONES

El caso clínico que reportamos cumple con los criterios para ser incluido en este nuevo Desorden Linfoproliferativo, reconocido recientemente en la cuarta edición, 2008, de la Clasificación de Tumores de la Organización Mundial de la Salud, en cuanto a la Patología y Genética de los Tumores de Tejidos Hematopoyéticos y Linfoides, denominados Desorden Linfoproliferativo de Célula B, asociado al virus Epstein Barr, relacionado a la edad.

En la patogénesis de esta entidad es necesario un contexto similar a un cuadro de inmunodeficiencia, que permita al VEB codificar las proteínas virales, en pacientes ancianos inmunocompetentes. Este contexto es dado por el proceso de envejecimiento inmunológico, conocido como inmunosenescencia, que explicaría, en parte, el cuadro clínico y evolución desfavorable de esta patología, tal como se presentó en nuestro caso.

La edad avanzada, el curso clínico agresivo y las características anatómo-patológicas de este desorden Linfoproliferativo son claves para la sospecha de esta entidad en la práctica médica, donde el clínico y el anatómo-patólogo deben trabajar articuladamente.

La presencia de edad mayor de 70 años y síntomas B son para esta nueva entidad los índices pronósticos más confiables. Ni el Índice Pronóstico Internacional ni el subtipo histopatológico afectan el pronóstico. Nuestro paciente presentaba los dos factores pronósticos, lo que ciertamente contribuyó a su mala evolución.

Esta nueva entidad no responde al tratamiento convencional, por lo que nuevas terapias deben ser investigadas, como son el uso de antivirales contra el VEB, anticuerpos monoclonales y Rituximab principalmente.

Finalmente, para enfrentar a esta nueva entidad se debe tener presente su existencia, y a partir de este conocimiento mancomunado esfuerzos que orienten a una mejor supervivencia de nuestros pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Oyama T, Ichimura K, Suzuki R *et al.* Senile EBV+ B-Cell Lymphoproliferative Disorders. *The American Journal of Surgical Pathology*, 27(1): 16-26, 2003.
- Jaffe Elaine S, Lee Harris Nancy, Stein Harald, Vardiman James. EBV positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. World Health Organization Classification of Tumours. 4^o edition, 2008; 243.
- Shimoyama Y, Oyama T, Asano N, *et al.* Senile Epstein-Barr Virus-Associated B-Cell Lymphoproliferative Disorders: a Mini Review. *J. Clin. Esp. Hematopathol*, Vol. 46, N^o 1, Mar. 2006.
- Park S, Lee J, Hye Ko Y, *et al.* The Impact of the Epstein-Barr Virus Status on Clinical Outcome in Difusse Large B Cell Lymphoma. *Blood First Edition Paper*, Mar. 2007.
- Oyama T, Yamamoto K, Asano N, *et al.* Age Related EBV-Associated B-Cell Lymphoproliferative Disorders Constitute a Distinct Clinicopathologic Group: A Study of 96 Patients. *Clin Cancer Res* 2007; 13(17), September 1, 2007.
- Hans C, Welsenburger D, Greiner T, *et al.* Confirmation of the Molecular Classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using tissue microarray. *Blood* 2004;103:275-82.
- Solidoro, A. *Apuntes de Cancerología. Linfomas Malignos*. Editorial Hozlo S.R.L. 2005. pág. 357.
- De Vita V, Hellman S, Rosemberg S. *Cancer principles and practice of oncology*. Lippincot Raven Publischer, Philadelphia, New York, 1996.
- Cortés Funés H, Díaz-Rubio E, *et al.* *Oncología Médica*. Libros Princeps, Madrid, España. 1999.
- Thorley-Lawson D, Gross A. Persistence of the Epstein-Barr Virus and the Origins of Associated Lymphoma. *NEJM* 2004; 350: 1328-1337.
- Klein E, Kis L, Takahara M. Pathogenesis of Epstein Barr Virus (EBV) Carrying Lymphomas. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2006; 53:441-457.
- Beltrán B, Morales D. Desorden Linfoproliferativo de Célula B asociado al Virus Epstein Barr y relacionado a la edad: Reporte de 9 casos y revisión de la literatura. *Acta Méd. Peruana* 2008;25:42-45.
- Thompson M, Kurzrock R. Epstein-Barr Virus and Cancer. *Clinical Cancer Research* 2004; 10:803-821.
- Cohen, J. Epstein-Barr Virus Infection. *NEJM* 2006;343:481-489.
- Kutok J.L, Wang F. Spectrum of Epstein-Barr Virus-Associated Diseases. *Ann Rev Pathol* 2006;1: 375-404.
- Iglesias M. Inmunosenescencia y Autoinmunidad. *Reumatología* 2003; 19:61-67.
- Shimoyama Y, Yamamoto K, Asano N, *et al.* Age-related Epstein-Barr virus-associated B-cell Lymphoproliferative disorders: Special references to lymphomas surrounding this newly recognized clinicopathologic disease. *Cancer Sci* 2008; 99:1085-91.
- Carbone a, Gloghini A, Giampietro D. EBV-Associated Lymphoproliferative Disorders: Classification and Treatment. *Oncologist* 2008; 13:577-85.
- Abeloff M, Armitage J, *et al.* *Oncología Clínica. Linfoma no Hodgkiniano*. Tercera edición. 2005. Pág. 3015-3076.
- Takegawa S, Jin Z, Nakayama T, *et al.* Expression of CCL17 and CCL22 by latent membrane protein 1-positive tumor cells in age-related Epstein-Barr virus-associated B-cell Lymphoproliferative disorder. *Cancer Sci*, 2008; 99:296-302.