

LINFOMA DE HODGKIN EXTRANODAL.

REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

RORAYMA VALERO, BEATRIZ PERNALETE, LISBETH ZURITA, ANDRY RENDO, PEDRO JIMÉNEZ, DALILA ARANGUIBEL, FRANCISCO PIMENTEL, JOSÉ LUÍS MUJICA, JACINTO LARA

HOSPITAL MILITAR DR. "CARLOS ARVELO". CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVOS: Estudiar un paciente con diagnóstico de linfoma de Hodgkin extranodal, entre los subtipos extranodales esta el hepato-esplénico, frecuente en la 3ª y 4ª década de la vida, predomina en el sexo masculino, con supervivencia de 3 a 5 años. **RESULTADOS:** Paciente masculino 35 años, diagnóstico de endocarditis bacteriana de válvula aórtica nativa. Referido a nuestro centro por persistir fiebre después de tratamiento por 31 días y múltiples antibióticos. Al egreso presenta elevación de transaminasas rango de 2-3 veces el valor normal, BT: 9 mg %, FA: 1 200 UI/L, examen funcional: fiebre de 8 meses previos al diagnóstico de endocarditis y pérdida de peso 4 - 5 kg. Ultrasonido abdominal: lesión de ocupación de espacio lóbulo hepático derecho, segmento VII y esplénica. Alfa feto proteína, antígeno carcinoembrionario, CA 19.9; normales. Gastroscopia, colonoscopia, TAC de tórax y cuello normal. RMN: hepatomegalia, LOE hepático segmento VII de 6,5 cm. Esplenomegalia con LOE de 3,5 cm aspecto infiltrativo. RMN de columna lumbar: Lesiones multifocales en médula ósea de cuerpos vertebrales L1-L5. Biopsia hepática dirigida por tomografía: infiltración hepática por linfoma, diagnóstico corroborado por inmunohistoquímica, recibe tratamiento con quimioterapia normalizándose las pruebas hepáticas y desaparición de lesiones. **CONCLUSIONES:** El linfoma de Hodgkin hepato esplénico es infrecuente indica un curso clínico agresivo. A menudo es insuficiente el material diagnóstico de confirmación. La presentación clínica es variada. De evolución tórpida, en ocasiones diagnosticados post mortem ya que su baja incidencia no despierta sospecha en el clínico.

PALABRAS CLAVE: Linfoma de Hodgkin extranodal, linfoma hepatoesplénico.

Recibido 07/07/2006

Revisado 10/08/2006

Aceptado para publicación 20/11/2006

SUMMARY

OBJECTIVES: To study a patient with extranodal Hodgkin lymphomas in the extranodal subtypes there was hepato-splenic. It's frequent in 3rd and 4th decade of life predominates, in males, and they have an expectancy of life between 3-5 years. **RESULTS:** 35 years old male patient, with the diagnosis of bacterial endocarditis of native aortic valve. Referred to our hospital because persist fever after receiving treatment for 30 more days, with multiple antibiotics. Before the discharge the serum enzymes began to raise 2-3 times the normal value, TB: 9 mg %, AP: 1200 UI/L, he referred to have fever during approximately 8 months, lost of weight of 4 - 5 kg. Abdominal echo: Hepatic lesion LOE in splenic segment VII and LOE. Ca19.9 alpha fetoprotein, carcinoembryonic antigen were negative, upper and lower endoscopy, thorax and neck TAC abdominal reported normal MRI: Hepatomegaly, hepatic lesion in segment VII splenomegaly with a 3.5 cm mass. Lumbar column MRI: Multifocal bony marrow injuries of vertebral bodies L1 to L5. A percutaneous hepatic biopsy was made: Hepatic infiltration by Hodgkin lymphoma. The diagnosis was corroborated by Immunohistochemistry Patient received chemotherapy with normalization of liver tests and disappear the lesions. **CONCLUSIONS:** Hepato-splenic Hodgkin lymphoma is infrequent and indicates aggressive clinical courses, often it is insufficient the material of diagnosis confirmation. Has a varied clinic presentation. It has a bad development and in multiple occasions diagnosed post mortem since its low incidence does not wake up suspicion clinical.

KEY WORDS: Extranodal Hodgkin lymphoma, hepato-splenic lymphoma.

Correspondencia: Dra. Rorayma Valero
Hospital Militar Dr. "Carlos Arvelo"
Urbanización Artigas, Avenida José Ángel Lamas
San Martín. Caracas. Venezuela.
E-mail: roriv@cantv.net.

INTRODUCCIÓN

Eos linfomas extraganglionares constituyen el 20 % de los linfomas; sin embargo, existen indicadores que señalan un aumento en su incidencia⁽¹⁾.

Los linfomas extraganglionares son un grupo heterogéneo de enfermedades que pueden afectar cualquier órgano. Es indudable que el estímulo antigénico crónico a un sistema inmune no regulado, la inestabilidad genómica, la pérdida de control de la infección por organismos potencialmente oncogénicos, son componentes importantes en la etiología y patogénesis de estas enfermedades^(1,2). Los linfomas se presentan no solamente en nódulos linfáticos. Muchos en sitios no-linfoideos tales como la piel y el aparato gastrointestinal. El aparato gastrointestinal es el sitio adicional-nodal más común para los linfomas foliculares. Los tipos más comunes de linfomas extranodal son: cutáneo, hepático, ocular, óseo y oral.

LINFOMA DE HODGKIN EXTRANODAL CLASIFICACIÓN SEGÚN LA OMS⁽¹⁻⁵⁾

I: Leucemias

II: Nodales

III: Extranodales

- a. Linfoma de Hodgkin nasal
- b. Linfoma de Hodgkin enteropática
- c. Linfoma de Hodgkin cutáneo
- d. Linfoma de Hodgkin hepato-esplénico
- e. Linfoma de Hodgkin subcutáneo

El linfoma extranodal hepatoesplénico es una variante recientemente descrita de un linfoma agresivo. Pacientes con los síntomas B (fiebre, pérdida del peso, y sudoración nocturna), hepatoesplenomegalia masiva, sin adenopatías, anemia moderada, y trombocitopenia marcada.

Esto es un linfoma agresivo en la mayoría de los pacientes con una supervivencia no mayor de 2 años posterior al diagnóstico⁽³⁾.

El linfoma hepatoesplénico es una entidad en la cual las células del linfoma que llevan el receptor de la T- infiltran los sinusoides del hígado y los sinusoides del bazo sin la implicación de ganglios linfáticos⁽⁴⁻⁶⁾. Epidemiológicamente se dice que es más frecuente en la 2ª y 3ª décadas de la vida con predominio en el sexo masculino⁽⁷⁾.

TIPOS HISTOLÓGICOS. CARACTERÍSTICAS GENERALES

- Las células pequeñas del linfoma de tamaño intermedio infiltran preferencialmente las cuerdas y la pared de los sinusoides rojos esplénicos, sinusoides hepáticos, y sinusoides de la médula.
- La fase de leucemia puede convertirse mientras que la enfermedad progresa con las células del tumor que circulan generalmente agranular.
- Los gránulos citoplásmicos han sido detectados por microscopia electrónica en algunos casos.
- La infiltración esplénica es sobre todo en la pulpa roja, con prominencia en los sinusoides con reducción marcada frecuente o la pérdida de pulpa blanca.
- La implicación hepática era sinusoidal, con ahorro de zonas porta en la mayoría de los casos.
- Infiltración medular localizada generalmente localizada en los intersticios y los sinusoides con la implicación difusa ocasional y los agregados nodulares raramente.

VARIANTES

- Linfomas hepatoesplénico de células t al-

pha-beta

- Linfoma hepatoesplénico de células t gamma-delta
- Linfoma hepatoesplénico de células t gamma – delta con leucemia.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La enfermedad es agresiva, y la mayoría de los pacientes muere en el plazo de 2 años del diagnóstico, incluso si inicialmente se alcanza una remisión^(8,9).

Su comportamiento clínico casi siempre es fatal y por el momento ninguna quimioterapia ha demostrado conseguir una remisión estable y duradera.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 35 años, natural y procedente de Maracay, Estado Aragua, donde estuvo hospitalizado 1 mes con diagnóstico de endocarditis bacteriana de válvula aórtica nativa. Es referido a nuestro centro por persistir fiebre después de recibir tratamiento con penicilina (PNC) e imipenem por 31 días. Ingresa a cargo del servicio de cardiología por 1 mes más, recibe múltiples antibióticos, antes de su egreso, comienza a presentar elevación de transaminasas en un rango de 2-3 veces el valor normal, bilirrubina total: 9 mg, fosfatasa alcalina: 1 200 UI/L, por lo que se refiere al servicio de gastroenterología.

Antecedentes personales:

- Psoriasis diagnosticada a los 18 años.
- Diagnóstico de endocarditis bacteriana cultivo negativo en julio 2005.
- Alergia a vancomicina.

Hábitos psicobiológicos:

- Niega alcohólicos, tabáquicos, drogas, adaptógenos
- Medicamentos: ceftriaxona, gentamicina,

teicoplanina, vancomicina, imipenem, PNC, omeprazol, clorhidrato de difenhidramina, dipirona, acetaminofén, hidrocortisona, ketoprofeno, cetirizina

Examen funcional:

- Refiere haber presentado fiebre de aproximadamente 8 meses previos.
- Pérdida de peso de 4-5 kg.
- Lumbalgia mecánica desde 2002, en relación a soportar peso, que a veces se asocia con disminución de la fuerza muscular en miembros inferiores.

Examen físico:

Paciente en regulares condiciones generales febril al tacto con moderada palidez cutánea mucosa y leve tinte icterico en piel y escleras, cardiopulmonar estable. No se palpan adenopatías. Abdomen blando depresible no dolorosos no visceromegalias. Resto sin alteraciones.

ESTUDIOS REALIZADOS

Eco abdominal: LOE hepático en segmento VII y LOE esplénico, gastroscopia, colonoscopia: normal TAC de tórax y cuello normal.

Resonancia magnética nuclear (RMN) abdominal:

- LOE hepático segmento VII, hipointenso en T1, ligeramente hiperintenso en T2. Realce heterogéneo en fase contrastada. Hepatomegalia
- Bazo esplenomegalia. LOE de 3,5 cm aspecto infiltrativo. Otras lesiones de menor tamaño
- No adenomegalias. Resto sin alteraciones

RMN de columna lumbar:

- Lesiones multifocales en médula ósea de cuerpos vertebrales L1, L2, L4, L5.
- Hipointensidad con disminución de espesor del disco intervertebral L5- S1

Evaluación por hematología: realizó aspirado

LABORATORIO

Fecha	14/11/05	PT	10/11
Hemoglobina (g %)	13,5	TPT	29/28
Hematocrito (%)	39	FIBRINÓGENO	450
Glóbulos blancos mm	41 00	PCR	3,2
Plaquetas.(U/L)	235 000	VSG	81
AST (UI/L)	211	CEA	1,51 (VN: 0-34mg/mL)
ALT (UI/L)	264	CA 19-9	7,14 (VN: 0-34mg/mL)
Fosfatasa alcalina (UI/L)	1208	CA-125	19,75 (VN: 0-35mg/mL)
GGT(UI/L)	1479	Alfa-fetoproteína	0,2 (VN: <15ng/mL)
Deshidrogenada láctica (UI/L)	386		
Bilirrubina total (mg/dL)	4,18		
Bilirrubina directa (mg/dL)	2,35		
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	1,83		

de médula ósea donde no se observaron alteraciones de las tres series.

BIOPSIA HEPÁTICA GUIADA POR TOMOGRAFÍA

Corroborada por inmunohistoquímica

- Proteína S-100, EMA, P 53, CD 15, ciclina D1, mieloperoxidasa negativa.
- CD 20: Inmunorreacción (+++) en el 8 % de las células linfoides examinadas.
- CD 30 Inmunorreacción (++) de moderada intensidad en células mononucleadas y binucleadas atípicas.
- CD 79^a Escasas células linfoides con inmunorreacción +
- CD3: Inmunorreacción (+) en escasas células linfoides.
- CD 45ro. Inmunorreacción + en el 50 % de c. linfoides
- CD 68: inmunorreacción + en el 40 % de población celular infiltrativa de hígado.

Concluyen: infiltración hepática por linfoma Hodgkin. Luego del diagnóstico el paciente fue remitido al servicio de oncología quien inicia tratamiento con quimioterapia. El esquema de tratamiento indicado fue el de BEACOPP (básico): bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona, procarbazona al concluir el primer ciclo se realiza control ecográfico y de laboratorio observando normalización de las pruebas hepáticas y desaparición de los LOE tanto hepático como esplénicos.

DISCUSIÓN

El linfoma de extranodal es poco común. La tasa de diagnóstico equivocado es muy alta porque los sitios extranodales no proporcionan ninguna característica específica.

Es un subtipo de linfoma que indica un curso clínico muy agresivo, a menudo es insuficiente el material de diagnóstico de confirmación.

Con una presentación clínica variada que incluye: ictericia, hepato-esplenomegalia y fiebre: de evolución tórpida y en múltiples ocasiones diagnosticados post mortem ya que su baja incidencia no despierta sospecha en el clínico.

El tratamiento indicado por ser un estadio avanzado es el esquema BEACOPP (básico)

(bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona), con el cual, en el paciente que presentamos, se logró franca mejoría de las pruebas hepáticas y se observó desaparición de los LOE hepático y esplénico, demostrándose así la alta efectividad de la combinación de estas drogas, con sólo dos ciclos⁽¹⁰⁾.

REFERENCIAS

1. Isaacson P, Wright DH. Extra nodal Malignant Lymphoma arising from Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. *Cancer*. 1984; 53:2515-2324.
2. Freeman C, Berg J, Cutler S. Occurrence and prognosis of extra nodal lymphomas. *Cancer*. 1972;29:253-260.
3. Banfi A, Bonnadona G, Canardi G, Oldini C, Calisni E. Preferential sites of involvement and spread in malignant lymphomas. *Eur J Cancer*. 1988;4:319-324.
4. Modan B, Shane M, Goldman B, Modan M. Nodal and extra nodal malignant lymphomas in Israel: An epidemiological study. *Br Hemat J*. 1999;16:53-59.
5. Jaffe ES, Stein H, Harris NL, Vardiman J. Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Pathology and Genetic. IARC Press. Blue Books, World Health Organization. 2001.
6. Farcet JP, Gaulard P, Marolleau Le, Couche JP, Hemi T, Goudini MF, et al. Hepatosplenic T-cell Lymphoma: Sinusal/Sinusoidal localization of malignant cells expressing the T-cell receptor delta/gamma. *Blood*. 1990;75(11):2213-2219.
7. Cooke CB, Krenakcs L, Stetler S, Stevenson M, Raffeld M, Kingma DW, et al. Hepatosplenic T-cell Lymphoma: A distinct clinicopathologic entity of cytotoxic delta/gamma T-cell origin. *Blood*. 1996;88(11):4265-4274.
8. Oshima K, Haraoka S, Harada N, Kaminima T, Suzumiya J, Kauda M, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: Relation to Epstein-Barr virus and activated cytotoxic molecules. *Histopathology*. 2000;36(2):127-135.
9. Belhadj K, Reyes F, Farcet JP, Tilly H, Bastard C, Angonin R, et al. Hepatosplenic T-cell Lymphoma is a rare clinic pathologic entity with poor outcome: Report on a series of 21 patients. *Blood*. 2003;102 (13):4261-4269.
10. Hanson CA, Bockenstedt PL, Schnitzer B, Fox DA, Kueck B, Braun DK, et al. S-100-positive, T-cell chronic lymphoproliferative disease: An aggressive disease of an uncommon T-cell subset. *Blood*. 1991;78(7):1803-1813.