

Linfoma intravascular a células grandes B

Intravascular Large B-cell Lymphoma

¹Parera MJ, ¹Peressin Paz RM, ¹Sutovsky DJ, ²Giordano A,
¹Korin L, ¹Stemmelin G, ¹Bullorsky EO

1. Servicio de Hematología del Hospital Británico de Bs. As.

2. Clínica La Pequeña Familia, Junín, Prov. de Bs. As.

mjor_parera@hotmail.com // danisuto@hotmail.com

Fecha de recepción: 14/11/2014

Fecha de aprobación: 20/11/2014



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA Volumen 18 n° 3: 287-291
Septiembre-Diciembre 2014

Resumen

El Linfoma Intravascular (LIV) es una entidad rara de comportamiento agresivo, difícil diagnóstico y alta mortalidad. El diagnóstico suele ser dificultoso debido a su baja frecuencia, presentación clínica heterogénea y al compromiso extranodal. Se presenta un caso de un paciente de 44 años con fiebre de origen desconocido y eritema de la pared abdominal. Tras una exhaustiva investigación clínica se arribó al diagnóstico de LIV y se instauró el tratamiento, con respuesta favorable.

Palabras clave: linfoma intravascular, linfoma no Hodgkin a células grandes B, síndrome febril prolongado.

Palabras claves: Linfoma intravascular,
Linfoma no Hodgkin a células grandes B,
síndrome febril prolongado.

Abstract

Intravascular lymphoma (IVL) is a rare subtype of lymphoproliferative disorder which has an aggressive behavior and a high mortality rate. Achieving the diagnosis is usually difficult due to its low frequency, heterogeneous clinical presentation and extranodal involvement. We report a case of a 44 year old male patient who presented with fever of unknown origin and abdominal erythema. After a thorough evaluation, Intravascular Lymphoma was diagnosed and treated successfully.

Key words: intravascular lymphoma, non Hodgkin large B cell lymphoma, fever of unknown origin.

Keywords: intravascular large B-cell lymphoma,
intravascular lymphoma,
non Hodgkin large B cell lymphoma,
fever of unknown origin.

Introducción

El linfoma intravascular (LIV) es un subtipo infrecuente de síndrome linfoproliferativo, cuyo diagnóstico resulta muy dificultoso debido a su presentación clínica heterogénea y su localización predominantemente extranodal.

Se presenta un caso de LIV con síndrome febril prolongado (SFP) como manifestación clínica inicial asociado a compromiso del tejido celular subcutáneo.

Caso clínico

Paciente masculino de 44 años de edad, oriundo de la ciudad de Salta, sin antecedentes patológicos de relevancia. Consulta en octubre de 2012 por astenia, adinamia e hiporexia. Presenta como único hallazgo relevante FAL elevada (899 U/L). Se decide adoptar una conducta expectante. Un mes después consulta nuevamente por profundización de los síntomas, sumado a fiebre vespertina, sudoración nocturna, pérdida ponderal de 8 kg y aumento del perímetro abdominal. Se interna en su ciudad de origen para diagnóstico y tratamiento. Al examen físico presenta regular estado general, fiebre y engrosamiento difuso e indurado de la pared abdominal, sobre la que asentaba un eritema marmóreo. No se constatan adenomegalias u otros hallazgos relevantes. El laboratorio muestra: anemia normocítica y normocrómica (Hto 25%). Ferremia, TIBC, saturación, recuento de glóbulos blancos y plaquetas dentro de parámetros normales. Ferritina 2700 ng/mL (VN: 25-150), VSG 95 mm/1ra hora, función renal conservada, LDH 1424 U/L (VN <620 U/L) y FAL 899 U/L, sin aumento de transaminasas. Se realizan las siguientes serologías: VDRL, HIV, Ag p24, HBV, HCV, HAV, CMV, EBV, reacción de Widal, Huddleson, Chagas (gota gruesa), Paracoccidioides brasiliensis e Histoplasma capsulatum, todas con resultado negativo. PPD menor a 10 mm. Se toman cultivos de sangre, orina y esputo seriados, sin aislamiento de gérmenes. Se realizan tomografías de cuello, tórax, abdomen y pelvis que evidencian engrosamiento difuso y heterogéneo de la pared abdominal, sin masas ni adenomegalias. También se le realizan endoscopías digestivas alta y baja, ecocardiograma transesofágico y ecografía testicular, sin hallazgos relevantes. Se realiza biopsia hepática que mostró focos de esteatosis y PAMO que evidenció una médula ósea

normocelular, con progenies conservadas, sin infiltración. En diciembre de 2012 se lo deriva a nuestro centro para continuar el estudio.

Al arribar a nuestra institución el paciente presenta marcado deterioro del estado general, con un prominente aumento del perímetro abdominal, a expensas de un infiltrado indurado y “acartonado” de la pared (Figura 1). Se repiten cultivos y serologías, todos con resultados negativos. En el laboratorio presenta, como datos relevantes: Hto 26%, LDH 9444 U/L, albúmina de 1,5 g/dL e hipergammaglobulinemia policlonal. Se repiten tomografías que no muestran cambios respecto a las previas. (Figura 2). Se decide realizar biopsia cutánea por técnica de “punch”, cuya anatomía patológica informa paniculitis inespecífica, con cultivo positivo para Enterococcus faecalis sensible a Penicilina. Se indica tratamiento antibiótico con Amoxicilina, sin respuesta favorable.



Figura 1

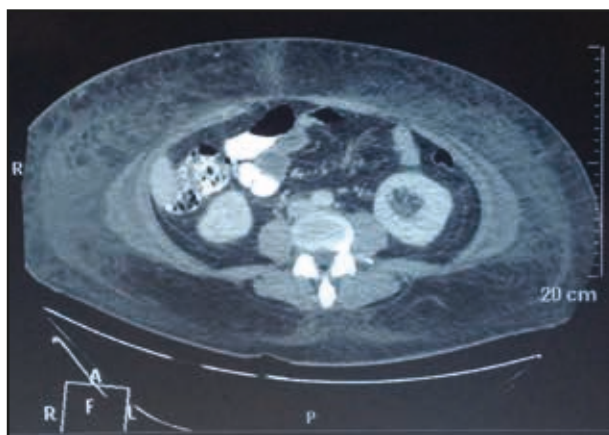


Figura 2

Al continuar sin diagnóstico de certeza y con progresivo deterioro clínico, se decide repetir la biop-

sia de piel y tejido celular subcutáneo, intentando optimizar el rédito mediante toma de muestra más profunda. Ésta informa: epidermis con leve hiperqueratosis, dermis con fibrosis hialina e infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular y perianexial.

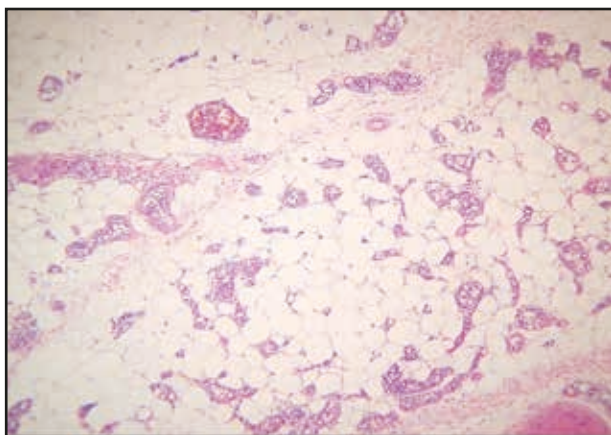


Figura 3

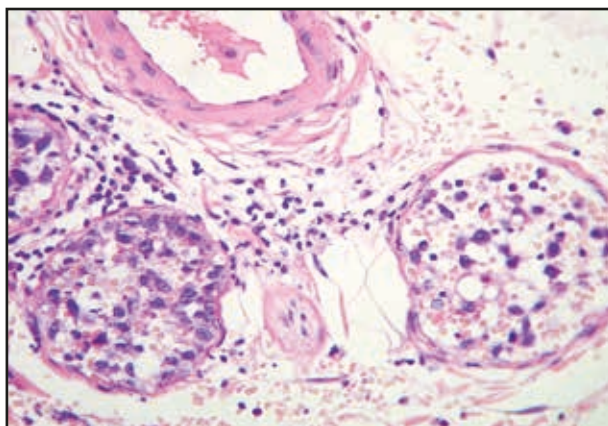


Figura 4

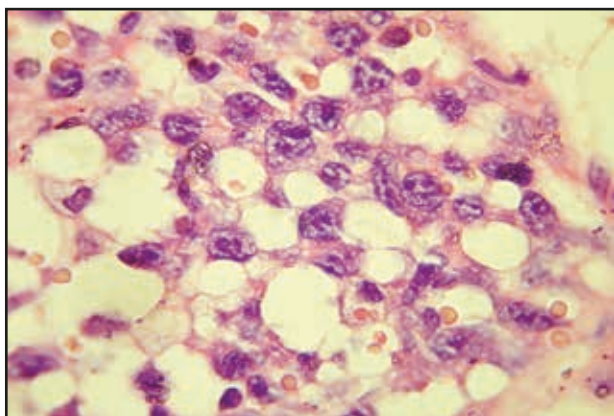


Figura 5

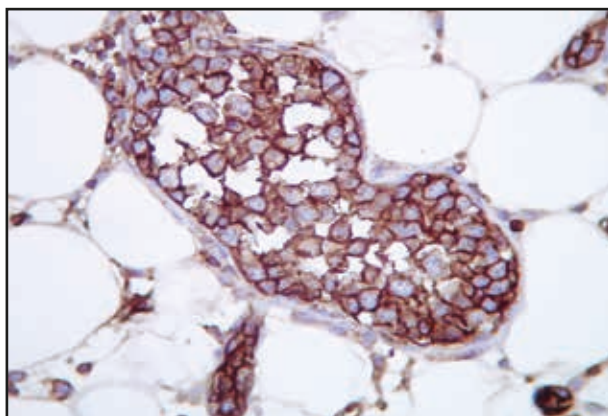


Figura 6

Inmunomarcación: CD45 (ACL): (+), CKAE1AE3: (-), CD68: (-), CD20: (+), PAX5: (+), CD79a: (+), CD10: (-), CD3: (-), CD5: (-), CD45Ro (UCLH1): (-), CD34: (-), MPO: (-). Estos hallazgos son compatibles con Linfoma No Hodgkin intravascular a células grandes "B". Se completa la estadificación con biopsia de médula  sea, la cual no presenta infiltración, y RMN de sistema nervioso central sin alteraciones evidentes.

Se decide indicar tratamiento con esquema R-CHOP por seis ciclos a intervalos trisemanales, seguido de consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAMO). A partir del primer ciclo el paciente presenta franca mejoría del estado

general, con progresiva y marcada disminución del infiltrado subcutáneo abdominal. Luego de completados los seis ciclos se realiza reestadificación con PET SCAN corporal total, el cual evidencia remisión completa. Se realiza consolidación con TAMO en septiembre de 2013. Tras 14 meses de seguimiento post trasplante, el paciente persiste en remisión completa.

Discusión

El linfoma intravascular es una variedad rara de linfoma de células grandes B, con una frecuencia menor a 1 caso por mill n de habitantes. Si bien la edad media de presentación es entre los 60 a 70 años

según distintas series, puede aparecer a cualquier edad, con un ligero predominio en el sexo masculino.

La forma de presentación clínica es heterogénea siendo la fiebre el signo clínico más frecuente, presente hasta en el 45% de los casos, pudiendo manifestarse como síndrome febril prolongado. Coincidentemente con nuestro caso, la pérdida ponderal y el marcado deterioro global son la regla en esta patología.

La afectación cutánea se presenta en un tercio de los pacientes, con compromiso predominante de abdomen y miembros inferiores. Las características de las lesiones suelen ser muy variables de un paciente a otro, manifestándose como: erupciones induradas dolorosas, placas violáceas poco circunscriptas, placas descamativas, piel de naranja, celulitis, nódulos ulcerados, púrpura palpable o pequeñas pápulas eritematosas. En nuestro paciente los hallazgos coinciden con los descritos en la literatura.

El edema indurado se debe a la disrupción vascular y vasodilatación que provocan extravasación de líquido rico en proteínas desde el lumen vascular al espacio intersticial. Este tipo de edema está reportado en un 5% de los casos.

La afectación neurológica también es frecuente (40%). Puede manifestarse como alteración de la conciencia, foco motor o sensitivo, convulsiones o demencia. Nuestro paciente no presentó evidencia clínica ni radiológica de compromiso del SNC.

Otros sitios de localización habitual de este linfoma son: tubo digestivo, tracto respiratorio, glándulas adrenales y riñones, aunque cualquier órgano puede estar comprometido.

Si bien este caso tuvo una presentación clínica típica, ésta es muy inespecífica y puede semejarse a otras patologías de índole oncohematológica, infecciosa o autoinmune, lo que conduce a que el 50% de los casos sean diagnosticados post mortem y, de los diagnosticados en vida, el 70% se encuentren en estadio IV.

En el laboratorio es frecuente el hallazgo de anemia, elevación de la LDH, de la VSG, de la β_2 microglobulina, hipergammaglobulinemia mono o policlonal e hipoalbuminemia, como fue en el caso de nuestro paciente.

La anemia puede deberse a infiltración medular, hemofagocitosis asociada (más frecuente en los pacientes de origen japonés), anemia de los procesos

crónicos o por déficit nutricional.

En el examen anatomopatológico se observa proliferación de linfocitos aberrantes restringida al lumen de pequeños vasos. Los linfocitos son grandes, con nucléolo prominente, escaso citoplasma y mitosis frecuentes. Algunos casos pueden presentar cromatina nuclear gruesa, núcleo irregular o células pequeñas, extravasación de células neoplásicas o compromiso de vasos de mayor calibre.

Expresa irregularmente marcadores de células B maduros e inmaduros, pudiendo ser no centrogerminal (CD10 -) en el 80% de los casos (como nuestro paciente), o del centro germinal (CD10 +), variante menos habitual. Los marcadores más frecuentemente expresados son: CD79a (100%), CD20 (96%), CD19 (85%), MUM1/IRF4 y Bcl-2. La expresión de CD5 es variable, siendo positivo en un 40% aproximadamente, lo que se asocia a mayor frecuencia de trombocitopenia, compromiso medular y mayor agresividad.

Están descritas varias mutaciones asociadas a este linfoma, como alteraciones estructurales en los cromosomas 1, 6 y 18 y la trisomía 18, si bien ninguna es específica.

Se han postulado distintas teorías que intentan explicar el compromiso intravascular exclusivo de esta variante de linfoma, pero debido a su baja incidencia, la evidencia es aún insuficiente. Las células del LIV carecerían de proteínas de superficie esenciales para la migración transvascular, como CD29 y CD54. La expresión aberrante de CD11a facilitaría la atracción hacia las células endoteliales, lo que, debido a la carencia de los marcadores citados, explica el secuestro de estas células en el lumen vascular. Otro mecanismo propuesto es la expresión aberrante del CXCR3 y de su ligando CXCL9 en la superficie de las células endoteliales.

En el LIV es importante el diagnóstico precoz dado que presenta un comportamiento agresivo y rápidamente fatal sin tratamiento adecuado. Se ha reportado una mortalidad de hasta el 80% en estudios post mortem.

Este linfoma suele ser quimiosensible, aunque con una alta tasa de recaídas. Los regímenes quimioterápicos combinados utilizados incluyen: CHOP, ProMACE-CytaBOM y ICE.

El esquema CHOP es el más ampliamente utilizado. El advenimiento del Rituximab ha mejorado significativamente el pronóstico, lo cual ha queda-

do demostrado en varios estudios, aunque con baja casuística. Un estudio comparativo de CHOP vs. R-CHOP reportó una sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global a 2 años de 27% y 46% respectivamente para el grupo CHOP y 56% y 66% para el grupo R-CHOP. Otro estudio con esquema R-CHOP mostró una sobrevida global del 80% a los 3 años. En aquellos pacientes que presenten compromiso neurológico podrían utilizarse regímenes que incluyan altas dosis de metotrexato, debido a la escasa penetrancia del CHOP en el SNC.

Varios reportes han demostrado que el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos mejora el pronóstico de esta patología. Los candidatos a TAMO son limitados, ya que el LIV predomina en pacientes añosos y con inadecuado performance status.

Existen reportes de que las vías de señalización mTOR pueden estar involucradas en la génesis de este linfoma, por lo que terapias que actúen sobre este blanco podrían ser beneficiosas.

Conclusiones

Debido a la baja frecuencia de este linfoma, al cuadro clínico inespecífico y a la afectación extranodal, la sospecha temprana de esta patología resulta dificultosa y en la mayoría de los casos se arriba al diagnóstico en estadios avanzados o incluso por autopsia.

Esta patología debe ser tenida en cuenta en pacientes con síndrome febril, compromiso del estado general y afección multisistémica, predominantemente cutánea o neurológica. Se destaca el valor de la toma de biopsia temprana para llegar al diagnóstico precoz y modificar el curso fatídico de la enfermedad. También es de relevancia repetir la biopsia cuando persisten dudas diagnósticas.

Si bien a la fecha no hay suficiente evidencia como para establecer un tratamiento de primera línea, la bibliografía sugiere R-CHOP seguido de TAMO en 1° remisión completa.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés

Bibliografía

- Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R y col. Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood*. 2007; 109 (2): 478-85.
- Ponzone M, Ferreri AJ, Campo E y col. Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an international consensus meeting. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (21): 3168-73.
- Bilgili SG, Yilmaz D, Soyoral YU y col. Intravascular large B-cell lymphoma presenting with anasarca-type edema and acute renal failure. *Ren Fail* 2013; 35(8): 1163-6.
- Jung Yong Hong et col. Clinical Features and Treatment Outcomes of Intravascular Large B-Cell Lymphoma: Single-Center Experience in Korea. *Acta Haematol* 2014; 131: 18-27.
- Orwat DE, Batalis NI. Intravascular Large B-Cell Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136 (3): 333-8.
- Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, Nakamura S. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2009; 10 (9): 895-902.
- Cherian SV, Das S, Basu DB, Hutchison RE. The Labyrinth of Pyrexia of Unknown Origin: A Case of Intravascular Diffuse B Cell Lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2013, 5(1): e2013019.
- Sinha N, Lantigua L, Niazi M, Diaz-Fuentes G. An Elderly Lady with Fever of Unknown Etiology and Severe Pulmonary Hypertension: Intravascular Lymphoma—An Elusive Diagnosis. *Case Rep Med* 2013; 2013: 153798.
- Shen Q, Duan X, Feng W y col. Intravascular large B-cell lymphoma: report of three cases and analysis of the mTOR pathway. *Int J Clin Exp Pathol* 2011; 4 (8): 782-790.
- Kebir S, Kuchelmeister K, Niehusmann P, Nelles M y col. Intravascular CNS lymphoma: Successful therapy using high-dose methotrexate-based polychemotherapy. *Exp Hematol Oncol* 2012; 1 (1): 37.
- Shimada K y col. Retrospective analysis of Intravascular Large B-Cell Lymphoma treated with Rituximab-containing chemotherapy as reported by de IVL study group in Japan. *J Clin Oncol* 2008; 26 (19): 3189-95.
- Ishida M, Yoshii M, Yoshida T y col. Proposal of possible diagnostic strategy for intravascular large B-cell lymphoma-- usefulness of biopsy from senile hemangioma. *Rinsho Byori* 2012; 60 (3): 201-5.
- Kong YY, Dai B, Sheng WQ y col. Intravascular large B-cell lymphoma with cutaneous manifestations: a clinicopathologic, immunophenotypic and molecular study of three cases. *J Cutan Pathol* 2009; 36(8): 865-70.
- Masaki Y, Miki M, Sakai T y col. Intravascular large B-cell lymphoma: an important cause of fever of unknown origin. *Brain Nerve* 2011; 63 (5): 435-41.