



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



NOTA CLÍNICA

Otro gran imitador. . . , con desenlace fatal

Another great wannabe. . . , with fatal outcome



E. Barrio Anta^a, L. Cid Conde^{b,*}, J. López Castro^a y J.Á. Rodríguez López^c

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Comarcal Valdeorras, SERGAS, Orense, España

^b Servicio de Farmacia, Hospital Comarcal Valdeorras, SERGAS, Orense, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Comarcal Valdeorras, SERGAS, Orense, España

Recibido el 18 de noviembre de 2014; aceptado el 1 de febrero de 2015

Disponible en Internet el 13 de marzo de 2015

Introducción

El linfoma intravascular (LIV), «el gran imitador»¹, es una neoplasia infrecuente de linfocitos no órgano-específicos que suele cursar con afectación multiorgánica especialmente en el sistema nervioso central (SNC), piel, riñones, glándulas suprarrenales, pulmón e hígado, siendo rara la afectación de los órganos hematopoyéticos y del líquido cefalorraquídeo². Es una variante de linfomas no hodgkinianos difusos de células B grandes (LNHDCBG), una entidad incluida en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los tumores hematopoyéticos y de las neoplasias linfoides, caracterizada por afección casi exclusivamente intravascular de vasos de pequeño y mediano calibre, que no se suelen acompañar de masas tumorales ni de transformación leucémica en sangre periférica: linfoma intravascular de células B grandes (LIVCBG)^{3,4}. El curso clínico suele ser agresivo con pronóstico infausto, aunque hay casos de larga supervivencia y de remisiones completas con las distintas posibilidades terapéuticas. Debido a su rareza, y a la falta de especificidad de las manifestaciones clínicas, muchas veces el diagnóstico se confirma post mortem mediante necropsia.

Descripción del caso

Mujer de 77 años sin antecedentes familiares relevantes, alérgica a macrólidos y pseudoefedrina e intolerancia a hierro oral. Tenía diverticulosis colónica, recibía tratamiento con calcio, bifosfonatos, omeprazol, diaceína, alprazolam y, recientemente, inició terapia con levodopa/benserazida por sospecha de enfermedad de Parkinson.

Ingresó en nuestro hospital por disnea de pequeño esfuerzo, algias generalizadas, hipersomnia, ánimo depresivo y fiebre intermitente así como intensificación de su astenia en la última semana. En las semanas previas había acudido al Servicio de Urgencias por sensación de mareo. Fue diagnosticada de anemia microcítica. Se le transfundieron 2 concentrados de hematíes. Era seguida en consultas externas de Medicina Interna por astenia, malestar general, anemia, alteración de pruebas de función hepática y aumento de velocidad de eritrosedimentación (VSG). Se objetivó anemia microcítica, con sangre oculta en heces positiva y gastritis crónica en la endoscopia digestiva alta, sin datos de malignidad tras biopsia.

En la exploración física se observó presión arterial 119/68 mmHg, frecuencia respiratoria de 86/lpm, temperatura 36,8°C; saturación de oxígeno del 93%, palidez cutáneo-mucosa, rítmica sin soplos con mínimos crepitantes en bases, mínimos edemas pretibiales y no se palparon adenopatías ni visceromegalias. El resto de la exploración física fue normal y sin signos de focalidad neurológica.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lucidcon@hotmail.com (L. Cid Conde).

En las exploraciones complementarias se objetivó: hemoglobina: 10,6 g/dl; leucocitos: 3.300/mm³; fibrinógeno: 737 mg/dl; dímero D: 829 ng/ml; VSG: 120 mm 1.^a hora; proteína C reactiva (PCR): 9,84 mg/l; glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT): 150 U/l, glutamato-piruvato transaminasa (GPT) 96 U/l; gamma-glutaril transaminasa (GGT): 134 U/l; fosfatasa alcalina (FA): 248 U/l y lactato deshidrogenasa (LDH): 1.780 U/l. El estudio inmunológico mostró anticuerpos antinucleares 1/160, y anticuerpos transglutaminasa IgA, antitiroglobulina, antimicrosomales, anticitoplasma de neutrófilo, antimúsculo liso y antimicrosomales tipo I de hígado y riñón negativos y enzima convertidor de angiotensina 86,2 U/l. En la gasometría arterial basal pO₂: 58 mmHg; pCO₂: 33 mmHg; pH: 7,46 y SO₂: 92%.

Los hemocultivos, urocultivos, cultivos de micobacterias y serologías (hepatitis, virus de la inmunodeficiencia humana, toxoplasma, lues, borrelia, brucella, coxiella, citomegalovirus...) fueron negativos; marcadores tumorales (antígeno carcinoembrionario, antígeno carbohidrato [CA]: CA19.9, CA125, CA15.3 y alfa-fetoproteína) normales y ligera hipoalbuminemia con hipergammaglobulinemia policlonal.

Las técnicas de imagen con tomografía axial computarizada toracoabdominopélvica mostraron la presencia de tenues y parcheadas lesiones pseudonodulares en «vidrio deslustrado» en lóbulo superior derecho y de forma mínima en lóbulo medio, y la tomografía axial computarizada craneal mostró signos de atrofia mixta.

Durante su hospitalización presentó cuadro de deterioro brusco del estado general, incremento de algias generalizadas y picos febriles con sensación distérmica (nuevos hemocultivos negativos). Fue tratada con antibioterapia de amplio espectro sin mejoría clínica (imipenem/cilastatina).

La biopsia hepática mostró discreta reactividad hepatocelular sin fenómenos de tipo citolítico y sin cambios de carácter inflamatorio o infiltrativo. La biopsia de médula ósea fue normal y la citometría presentó 8% de linfocitos, de los cuales 14% fueron de estirpe B sin evidencia de clonalidad.

La gammagrafía corporal con Ga⁶⁷ reveló ligero incremento de la captación, difuso a nivel de ambos campos pulmonares, en probable relación con proceso inflamatorio pulmonar no sarcoidótico y en la gammagrafía pulmonar no se objetivaron signos de tromboembolismo pulmonar agudo o evolucionado.

Ante la sospecha de enfermedad sistémica, se ensayó tratamiento con corticoides: metilprednisolona 1 mg/kg/día, que se mantuvo durante 14 días, con recuperación del estado general, desaparición de la fiebre y mejoría de las pruebas de función hepática, LDH y VSG. Fue dada de alta con 60 mg de prednisona/día.

Tres semanas después, la paciente reingresó por fiebre y mal estado general. En el estudio analítico se objetivó pancitopenia (hemoglobina: 8,6 g/dl; leucocitos: 3.000/mm³; plaquetas: 102.000/mm³); GOT: 118 U/l; GPT: 84 U/l; GGT: 167 U/l; LDH: 2.270 U/l; dímero D: 2.270 ng/ml. La gasometría mostró pO₂: 60 mmHg; pCO₂: 21 mmHg; pH: 7,51, HCO₃: 17 mEq/l y Sat O₂: 92,8%. Los hemocultivos fueron negativos. El frotis de sangre periférica reflejó un 3-4% de células mononucleares atípicas; en la citometría de flujo, ausencia de poblaciones B y T anómalas, población minoritaria de monocitos sin alteraciones en el inmunofenotipo y

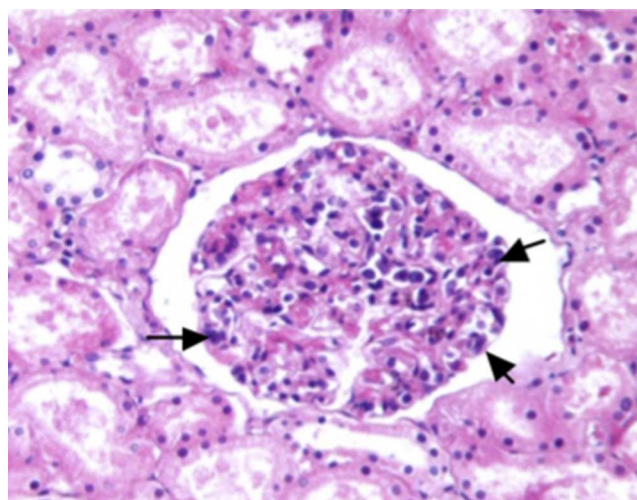


Figura 1 Riñón. Células linfoides atípicas en los vasos del ovillo glomerular. (Hematoxilina-eosina $\times 200$).

ausencia de blastos. La nueva biopsia de médula ósea mostró marcada reactividad, fundamentalmente a nivel de la serie roja y blanca, y fue negativa para infiltración tumoral, con ausencia de granulomas; inmunomarcaje negativo para anticuerpos pan-T y pan-B; CD34 negativo y no se detectó traslocación t(11;14) ni t(14;18). La biopsia cutánea fue normal. La broncoscopia con citología del aspirado bronquial y lavado broncoalveolar (BAL) fue negativa para malignidad y la citometría de flujo de BAL reflejó celularidad sugestiva de inflamación aguda y el cociente CD4/CD8 fue <0,5. Ante el empeoramiento clínico, con edematización progresiva, desnutrición, aparición de úlceras de decúbito, persistencia de fiebre, disnea e insuficiencia respiratoria y ausencia de diagnóstico definitivo, se decidió tratamiento sintomático-paliativo tras lo que la paciente falleció a los 4 días.

Se realizó examen post mortem completo a excepción de SNC. El estudio histopatológico mostró, afectando a la práctica totalidad de los órganos de mayor tamaño, áreas de infiltración de pequeñas estructuras capilares y venulares con componente celular de aspecto mononuclear atípico con intensa positividad para marcadores linfocitarios de estirpe B, con mínima o ausente repercusión a nivel parenquimal. Estas alteraciones fueron muy marcadas a nivel pulmonar, renal, hepático y del tejido adiposo (figs. 1 y 2). La afectación tumoral en la médula ósea fue de mínima expresión con patrón intravascular focal (patrón morfológico general medular de aspecto hipoplásico pancitopénico). El estudio inmunohistoquímico reveló CD20+++, CD5++, CD3 negativo, CD10+/-, Bcl 6 negativo, ciclina D1 negativo, en definitiva, hallazgos compatibles con LIVCBG.

Discusión

El LIVCBG se caracteriza por manifestaciones clínicas muy variadas y muy poco específicas. Los síntomas y signos derivan de la oclusión de los pequeños y medianos vasos de los órganos afectados, y a veces son transitorios. En el presente caso se verificó compromiso neoplásico de pulmón, riñón, hígado y tejido adiposo, sin infiltración de médula ósea. Puede presentarse como fiebre sin focalidad (manifestación

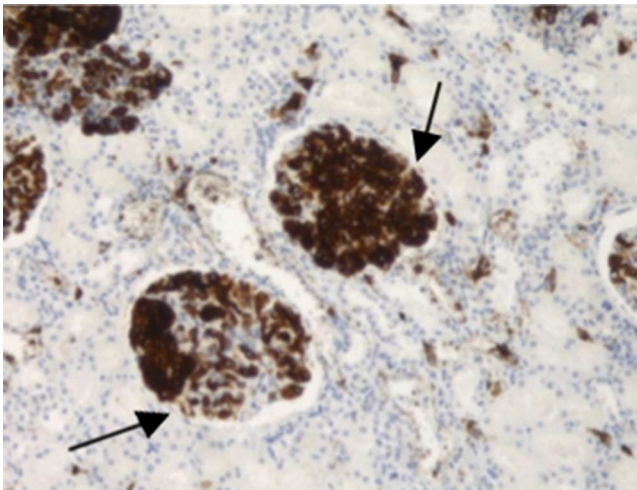


Figura 2 Riñón. Inmunohistoquímica con intensa positividad glomerular CD20+++. (CD20 $\times 100$).

clínica más frecuente), síndrome general, manifestaciones neurológicas (alteración del nivel de conciencia, ataxia, crisis comiciales, hemiparesia, afasia, incontinencia de esfínteres, cambios de personalidad, síndrome de Guillen Barré, accidente cerebrovascular...), lesiones cutáneas que son bastante frecuentes y variadas (nódulos, máculas, telangiectasias), síntomas respiratorios (tos, disnea, hipoxemia e insuficiencia respiratoria), dolor testicular, lesiones osteolíticas, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; edemas, insuficiencia renal aguda e insuficiencia suprarrenal.

Algunos autores distinguen 2 formas clínicas: la variante clásica (a la que nos hemos referido y que produce síntomas en relación con el órgano afectado) y la variante asiática (más agresiva y caracterizada por valores más altos de LDH, hiperbilirrubinemia, fiebre con mayor frecuencia, hepatoesplenomegalia, infiltración de la médula ósea y presencia de síndrome hemofagocítico). Los estudios analíticos suelen mostrar un patrón inflamatorio con aumento de la VSG y PCR y un patrón inmunológico positivo (anticuerpos antinucleares y factor reumatoide). Los valores de LDH y B₂-microglobulina elevados, junto con la anemia, suelen ser las alteraciones más comúnmente observadas en el laboratorio. Puede aparecer también hiponatremia, hipoalbuminemia, alteración de la pruebas de función hepática e insuficiencia renal. Las pruebas de imagen son normales, la afección solo ocurre en los espacios intravasculares sin la formación de masas tumorales. En la radiografía de tórax pueden existir distintos patrones: patrón nodular o retículo-nodular, en vidrio deslustrado y opacidades subpleurales con forma de cuña. En algunos estudios se han encontrado valores bastante elevados de fosfatasa ácida prostática. Para el diagnóstico es necesario recurrir a la biopsia del órgano

afectado. La biopsia de médula ósea, de ganglios linfáticos y el análisis de sangre periférica son poco rentables. El curso clínico es agresivo y a veces fulminante. En la mayoría de los casos el diagnóstico se realiza post mórtem. La histopatología se caracteriza por una proliferación clonal de células B en la luz de los pequeños vasos de los órganos afectados. Son células linfoides de gran tamaño con citoplasma amplio, núcleo vesicular y nucléolo prominente. Presentan frecuentes figuras de mitosis y en la inmunotipificación destaca la presencia de marcadores de la estirpe B, especialmente la positividad de CD20^{1,2}.

El diagnóstico diferencial histológico debe realizarse con otros procesos linfoproliferativos en los que exista componente intravascular asociado como la leucemia linfocítica B o la leucemia mieloide crónica. En cuanto al tratamiento, la tasa de remisión total puede llegar al 50% con quimioterapia aunque las recidivas son frecuentes. La inmunoterapia con rituximab en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) se considera el tratamiento de elección, dado que las células neoplásicas de este linfoma expresan fuertemente el antígeno CD20. Algunos autores recomiendan el uso de metotrexato solo o asociado a CHOP cuando hay un déficit neurológico por afectación del SNC. En algunos casos aislados, se indica la utilidad de la quimioterapia con altas dosis y el trasplante autólogo de células progenitoras de sangre periférica, en el tratamiento tanto de primera línea como de segunda línea en los casos de recidiva tras la quimioterapia⁵. En conclusión, debemos sospechar LIVCBG ante un paciente con fiebre sin focalidad, déficits neurológicos o síntomas respiratorios, alteración de pruebas de función hepática y lesiones cutáneas inexplicables si existe elevación importante de la LDH, B₂-microglobulina y pancitopenia. A pesar de todo, desafortunadamente el examen post mórtem sigue siendo la principal confirmación diagnóstica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Zuckerman D, Selim R, Hochberg E. Intravascular lymphoma: The oncologist's great imitator. *Oncologist*. 2006;11:496-502.
2. Monteiro M, Duarte I, Cabeçadas J, Orvalho ML. Intravascular large B-cell lymphoma of the breast. *Breast*. 2005;14:75-8.
3. Nakamura S, Ponzoni M, Capo E. Intravascular large B-cell lymphoma. En: Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe EH, Ileri S, Stein H, et al., editores. *WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue*. Lyon: IARC Press; 2008. p. 252-3.
4. Khosravi Shahi P. Linfoma intravascular. *Med Clin*. 2005;124:67-8.
5. Baumann TP, Hurwitz N, Karamitopolou-Diamantis E, Probst A, Herrmann R, Steck A. Diagnosis and treatment of intravascular lymphomatosis. *Arch Neurol*. 2000;57:374-7.