

Linfoma hepático primario no Hodgkin de células T y B asociado a VEB: un reporte de caso

Fiorella M. Paz-Vilela^a
 Harumi A. Ykehara-Yataco^a
 Nataly Alonzo-Ramos^b
 Paola A. Torres-Slimming^c

RESUMEN

El linfoma hepático primario (LHP) es una forma rara de linfoma no Hodgkin que suele manifestarse clínicamente con dolor abdominal, pérdida de peso, hepatomegalia e ictericia, sin presencia de adenomegalias o invasión extrahepática. De todos los linfomas este presenta una prevalencia 0.016%. La etiología no se encuentra bien definida, sin embargo, el LHP se ha reportado estar asociado al virus Epstein-Barr (VEB), el cual posee la capacidad promover el crecimiento de los linfocitos, mediante los mecanismos de expresión del antígeno nuclear de Epstein-Barr 1 (EBNA1), la proteína de membrana latente 1 (LMP1) y LMP2 que producen la proliferación de células B. Mientras que, la activación de citocinas proinflamatorias y expresión de genes latentes, conducen a la proliferación de células T. Presentamos el caso de una paciente de 68 años que acude por presentar pérdida de peso de 10 kg en un periodo de 3 meses, malestar general, dolor abdominal tipo cólico localizado en epigastrio y sensación de llenura precoz asociado a fiebre no cuantificada, episodios de náuseas, diarrea en múltiples ocasiones e ictericia en escleras en los últimos 5 días. Mediante biopsia, se identifica Linfoma no Hodgkin inmunofenotipo T y B.

Abstract

Primary liver lymphoma (LHP) is a rare form of non-Hodgkin lymphoma that usually manifests clinically with abdominal pain, weight loss, hepatomegaly and jaundice, without the presence of adenomegalies or extrahepatic invasion. Of all lymphomas, this has a prevalence of 0.016%. The etiology is not well defined, however LHP has been reported to be associated with the Epstein-Barr virus (EBV), which has the ability to promote lymphocyte growth, by means of the Epstein-Barr nuclear antigen expression mechanisms. 1 (EBNA1), the latent membrane protein 1 (LMP1) and LMP2 that produce B-cell proliferation. While, the activation of proinflammatory cytokines and latent gene expression, lead to the proliferation of T-cells. We present the case of a 68-year-old patient who presented with a 10 kg weight loss over a period of 3 months, malaise, abdominal cramps in the epigastrium and a feeling of early fullness associated with unquantified fever, nausea episodes, multiple diarrhea occasions and jaundice in scleras in the last 5 days. By biopsy, non-Hodgkin lymphoma immunophenotype T and B is identified.

Palabras clave: Neoplasias hepáticas; Linfoma de Células T; Linfoma de Células B, Herpesvirus Humano 4. (fuente: DeCS BIREME)

Keywords: Liver Neoplasms; Lymphoma, T-Cell; Lymphoma, B-Cell; Herpesvirus 4, Human (source: MeSH NLM).

^a Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú

^b Departamento de Medicina, Dos Hospital Nacional de Mayo, Lima, Perú

^c Escuela de Graduados, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Av. Honorio Delgado 430, Urbanización Ingeniería, San Martín de Porres, Lima 31, Perú

Introducción

El linfoma hepático primario (LHP) es un trastorno linfoproliferativo limitado al hígado sin evidencia de neoplasias en otros órganos. ⁽¹⁾ Es una enfermedad inusual que afecta principalmente a los varones entre la quinta y sexta década de la vida, la relación es de 2 a 3 varones por cada mujer que desarrolla esta enfermedad.

⁽²⁾ El LHP se presenta clínicamente con dolor abdominal, el cual se localiza principalmente en hipocondrio derecho y epigastrio. Además, existe la presencia de los denominados síntomas B, los cuales son una pérdida de peso de más del 10% en los 6 meses previos sin etiología aparente, presencia de fiebre (temperatura mayor de 38°C) sin origen aparente y diaforesis a predominio nocturno.⁽¹⁾⁽²⁾ En cuanto al examen físico, la hepatomegalia es el hallazgo más frecuente mostrándose en el 75% de los casos, seguido de la ictericia en un 4.2%. ⁽²⁾⁽³⁾ El diagnóstico clínico del LHP se basa en los criterios propuestos por el autor Lei. Estos criterios son los siguientes: (i) en la presentación, los síntomas del paciente son causados principalmente por afectación hepática; (ii) ausencia de linfadenopatía palpable y sin evidencia radiológica de linfadenopatía distante; y (iii) ausencia de afectación sanguínea leucémica en el frotis de sangre periférica. ⁽¹⁾ Para establecer el diagnóstico de LHP, se debe cumplir los tres criterios de Lei y se precisa del resultado de una biopsia hepática, el cual evidencia una infiltración sinusoidal del linfoma. ⁽⁴⁾

Como en la mayoría de linfomas, este puede manifestarse posterior a infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV) ⁽³⁾; siendo la infección por el virus Epstein-Barr la que se ha sido relacionada con el desarrollo al

LHP en un 10% de los casos. ⁽⁵⁾ El VEB, pertenece al grupo de los virus del Herpes humano, el cual está diseminado en casi todas las poblaciones y es de tipo asintomática latente en la mayoría de las personas. ⁽⁶⁾ Dicho virus, posee la capacidad promover el crecimiento de los linfocitos, por lo que está etiológicamente vinculada con el desarrollo de lesiones linfoproliferativas y linfomas malignos. El mecanismo implicado en el proceso oncogénico tiene como fundamento la generación de latencia de las células B mediante la expresión del antígeno nuclear de Epstein-Barr 1 (EBNA1), la proteína de membrana latente 1 (LMP1) y LMP2. Las dos últimas moléculas generan señales similares a CD40 y al receptor de células B sustitutas respectivamente; por lo cual producen la proliferación de las células B de memoria normal. Por otro lado, este virus tiene la capacidad de activar citocinas proinflamatorias y expresar genes latentes que conducen a la activación y proliferación de las células T. ⁽⁵⁾⁽⁷⁾

Caso clínico

Paciente femenino de 68 años, natural de la provincia de Arequipa - Perú, con antecedente personal de ser fumadora pesada, sin antecedentes patológicos de enfermedades infecciosas o crónicas autoreportadas. Acude al servicio de emergencia por presentar una pérdida de peso progresiva de 10 kg que refiere se inició hace aproximadamente 3 meses. Asociada a esta pérdida de peso, presenta malestar general de tipo intermitente, dolor abdominal intenso de tipo cólico localizado en epigastrio sin irradiación y sensación de llenura precoz. Cinco días previos a su ingreso manifiesta fiebre no cuantificada, náuseas, 3 episodios de diarrea de tipo acuosa sin sangre ni moco y coloración amarilla en escleras. Niega distensión abdominal o automedicación. A la exploración física se evidenció ictericia

en escleras, dolor a la palpación superficial y profunda en la región de epigastrio. No se mostraba distensión abdominal, hepatomegalia, esplenomegalia, signos de Murphy o Mcburney negativos. El resto del examen físico no fue contributivo.

Se plantea el diagnóstico de dispepsia de posible etiología ulcerosa, para lo cual se decide iniciar como tratamiento de emergencia la hidratación con solución de cloruro de sodio al 0.9%, así como un inhibidor de bomba de protones como el omeprazol. Posteriormente se le solicitaron exámenes de laboratorio generales y específicos. Los exámenes de laboratorio evidenciaron una leucocitosis de 22,000 células/mm³ con desviación izquierda, anemia e hipoalbuminemia, mientras que los valores de deshidrogenasa láctica se mantuvieron en valores normales. Es así como se plantea un cuadro séptico con punto de partida abdominal. Se solicitan estudios de imagen como la tomografía espiral multicorte abdominal con contraste, donde se observó dos lesiones hipodensas de aproximadamente 1x1 cm en los segmentos IV y VI de bordes irregulares a nivel hepático y múltiples divertículos colónicos. Por lo que se decide su ingreso hospitalario para evaluación.

Durante la estancia hospitalaria, se inicia tratamiento antibiótico con ceftriaxona asociado a metronidazol vía endovenosa. Se plantea extender la evaluación ante el síndrome consuntivo, la persistencia de los síntomas digestivos y la evidencia de las lesiones hepáticas en la tomografía, con la finalidad de investigar un presunto foco primario de lesiones proliferativas en estómago y colon siendo estas las más asociadas a desencadenar metástasis hepáticas.

La paciente fue sometida a una endoscopia y colonoscopia. La primera mostró una úlcera a nivel esofágica y gastritis erosiva, en cuanto a la biopsia esofágica evidenció la colonización por Virus Herpes Simple. En cuanto al reporte de la colonoscopia, el informe confirmó la presencia de múltiples divertículos colónicos con clasificación Hinchey I. Se inicia tratamiento parenteral con Aciclovir y se continúa la cobertura antibiótica.

A partir de los resultados endoscópicos se presume una inmunodeficiencia secundaria, por lo que se realizan exámenes serológicos, como la prueba de Elisa para VIH para descartarla. Obteniéndose resultados negativos para esta prueba.

Durante la evolución de la paciente, persiste la fiebre, las náuseas, ictericia y leucocitosis con desviación izquierda a pesar del tratamiento antibiótico. Se realiza una nueva tomografía de control, donde se evidencia crecimiento de ambas lesiones por lo que se decide realizar una intervención quirúrgica con la finalidad de proceder al drenaje de los probables abscesos hepáticos. Durante el procedimiento quirúrgico, estos no se evidenciaron pero se constató carcinomatosis peritoneal y se realizó una biopsia hepática laparoscópica. A la pieza patológica se le realizó el estudio de inmunohistoquímica. El cual, dio como resultado un Linfoma no hodgkin difuso, inmunofenotipo B y T, CD20 + con expresión de CD10, Bcl-2, Bcl-6, CD3, CD20, panqueratina negativo y un índice mitótico Ki-67 de 30%. Además, presentó un resultado positivo para el virus de Epstein-Barr. Por lo que se decide iniciar tratamiento de primera línea con R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Figura 1: Biopsia hepática (tinción H-E) con células infiltrantes positivas para CD20

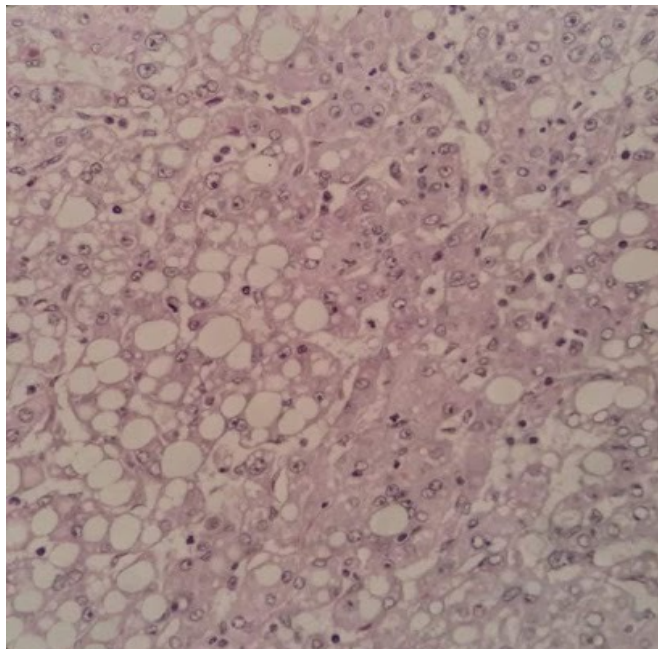


Figura 2: Biopsia hepática (tinción H-E) con células infiltrantes positivas débil para BCL2

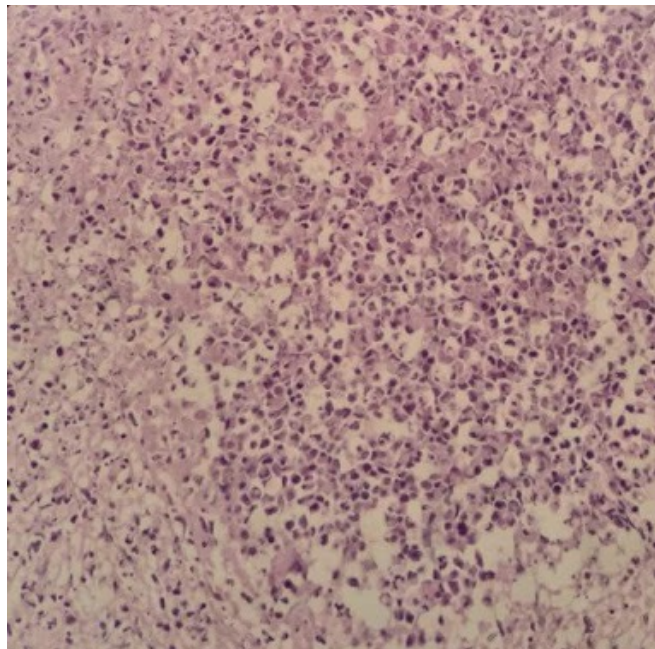


Figura3: Biopsia hepática (tinción H-E) con células infiltrantes negativas para BCL6

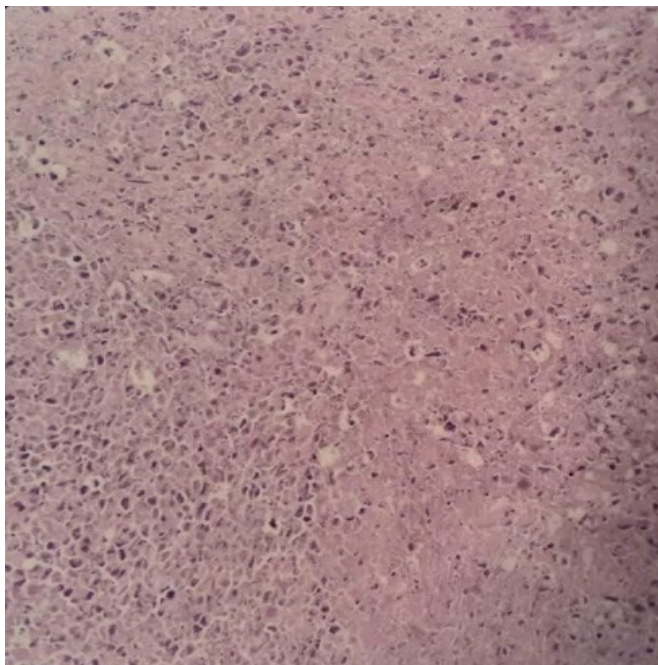


Figura 4: Biopsia hepática (tinción H-E) con células infiltrantes positivas para CD10

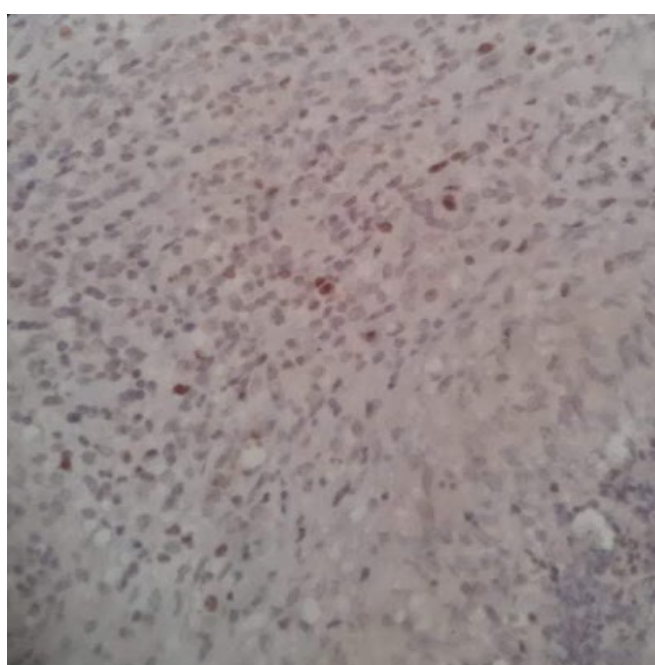


Figura 5: Biopsia hepática (tinción H-E) con células infiltrantes positivas para CD3

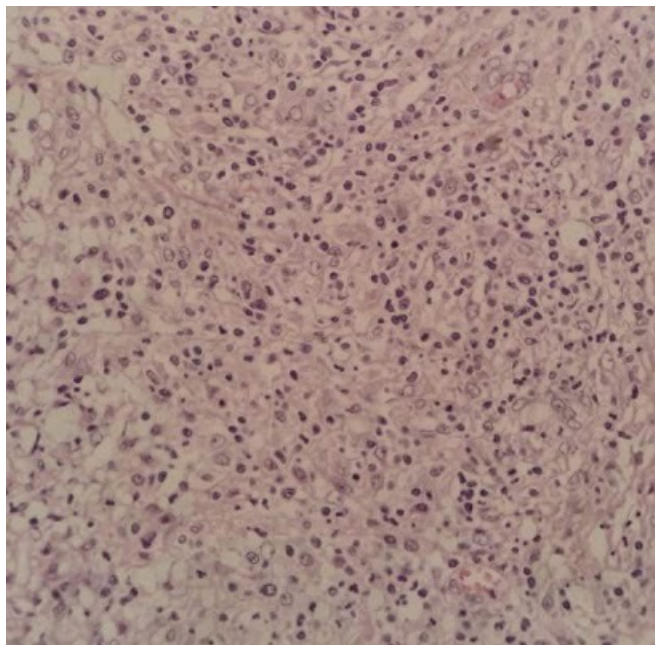


Figura 6: Biopsia hepática (tinción H-E) con células infiltrantes negativas para panqueratina

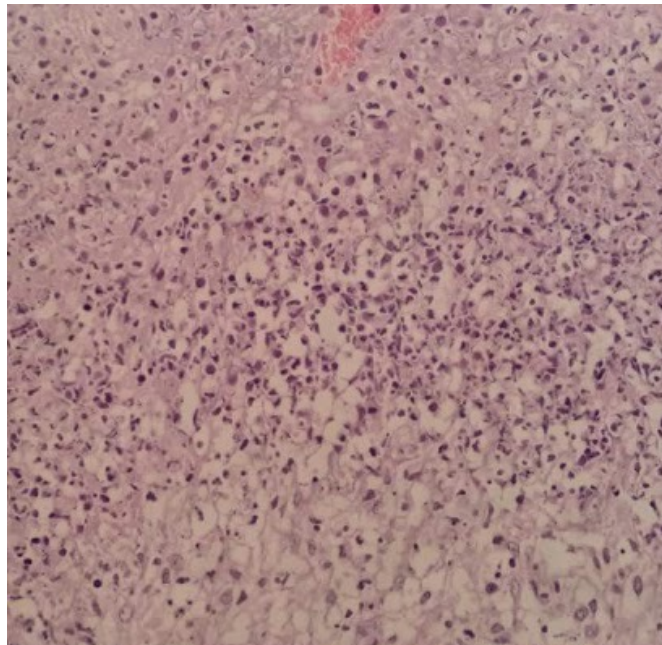


Figura 7: Biopsia hepática (tinción H-E) con células infiltrantes positivas para VEB.

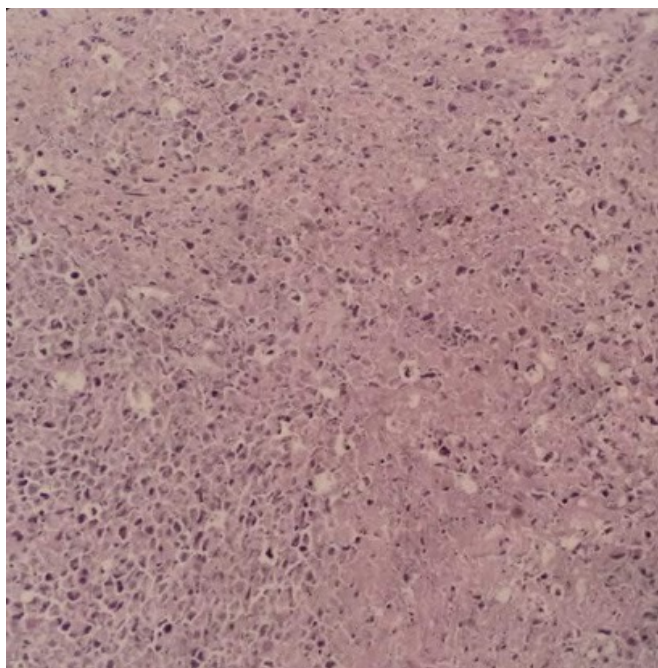
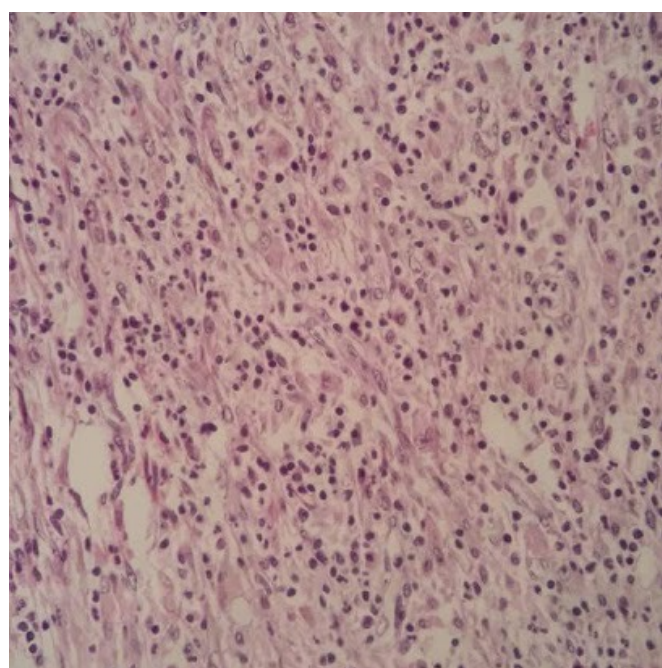


Figura 8: Biopsia hepática (tinción H-E) con células infiltrantes positivas para VEB.



Discusión

El linfoma hepático primario es un trastorno que se limita sólo al hígado sin la participación de otros órganos, como el bazo, médula ósea, ganglios linfáticos sangre periférica u otros tejidos. ⁽¹⁾ El presente caso es de una paciente que presentó todos los criterios propuestos por Lei, así como la presencia de linfoma en la biopsia hepática.

El LHP puede manifestarse a cualquier edad, pero afecta principalmente a varones de mediana edad, entre la quinta y sexta década de la vida (comúnmente a los 50 años de edad, rango: 21-75 años). ⁽³⁾ La presentación clínica es oligosintomática, siendo los síntomas más frecuentes el dolor abdominal en cuadrante superior derecho y epigastrio, y los síntomas B. En nuestro caso, la enfermedad se presenta en una paciente de 68 años, refiriendo como síntoma principal el dolor abdominal localizado en epigastrio sin irradiación e ictericia. Respecto a los síntomas B, la paciente presentó fiebre sin origen aparente y pérdida de peso. Respecto al examen físico, en un 75% de los pacientes se destaca la presencia de hepatomegalia, mientras que la ictericia se evidencia en menos del 5%. Existen presentaciones raras de LHP, se reportan casos de insuficiencia hepática aguda y de hepatitis aguda o crónica. ⁽³⁾⁽⁵⁾⁽⁸⁾ En nuestro caso, la paciente se presentó con ictericia en escleras; más no se evidenció hepatomegalia al realizar la palpación del abdomen.

En relación a los datos de laboratorio, los hallazgos anormales incluyen las enzimas hepáticas, aspartato aminotransferasas y alanina aminotransferasas alteradas; así como los niveles de fosfatasa alcalina y de bilirrubina, aumento de deshidrogenasa láctica (LDH) que sugiere

necrosis tisular y de la β 2-microglobulina en 90% de pacientes. Por otro lado, los marcadores tumorales como la alfafetoproteína (AFP) y el antígeno carcinoembrionario (CEA) se encuentran en rangos normales, datos que permiten diferenciar el LHP de otros tipos de neoplasias. ⁽²⁾ ⁽⁴⁾ Los análisis de laboratorio de nuestra paciente revelaron leucocitosis con desviación izquierda, anemia e hipoalbuminemia. Por lo contrario, los valores de LDH fueron normales y no se cuantificó los marcadores tumorales como AFP y CEA.

En estudios de imagen como la tomografía computarizada, el LHP puede presentarse en tres diversas formas, entre ellas como una lesión solitaria (55-60%), múltiples lesiones (35-40%) o infiltración hepática difusa que es menos frecuente y de peor pronóstico. Estas lesiones son hipodensas heterogéneas con realce en anillo. Por otro lado, en la resonancia magnética se evidencia una imagen hipointensa o isointensa en T1 e hiperintensa en T2. Gallamini et al describe la utilidad del PET para ayudar a descartar el linfoma secundario del hígado, adicionalmente permite determinar el estadio mediante la evaluación del compromiso nodal y extranodal. ⁽⁸⁾⁽⁹⁾ En este caso, se solicitó una tomografía espiral multicorte abdominal, la cual reveló dos lesiones hipodensas de bordes irregulares. No se realizaron otros estudios de imágenes como resonancia magnética o PET SCAN.

Establecer el diagnóstico de LHP requiere de la presencia de los 3 criterios clínicos y resultado de una biopsia hepática. En esta última, se pueden observar dos diferentes tipos de patrones. Por un lado, el patrón difuso que indica infiltración sinusoidal, mientras que un patrón nodular causa mayor destrucción del parénquima hepático. ⁽³⁾⁽⁹⁾ Los criterios con los que cumplió nuestra paciente fueron el de presentar una sintomatología

ocasionada por una lesión hepática, ausencia clínica y de imagen de adenomegalias o metástasis ganglionar y ausencia de alteración hematológica. Por lo cual, cumple con los tres criterios clínicos, sumado a esto, la biopsia hepática por medio de una aguja fina por aspiración demostró la presencia del LHP. El linfoma difuso de células grandes B es el linfoma más frecuente, en segundo lugar en frecuencia el linfoma linfocítico crónico, el Burkittlinfoma y linfomas de células del manto.⁽⁸⁾⁽¹⁰⁾ Sin embargo, el resultado de inmunohistoquímica de nuestra paciente fue el de un linfoma no hodgkin difuso, inmunofenotipo B y T.

El tratamiento del LHP incluye cirugía para la enfermedad localizada, quimioterapia con el intento de disminuir el tamaño del tumor y radiación. Sin embargo existen múltiples factores pronósticos que determinan el resultado del tratamiento y el pronóstico en pacientes con PHL. Entre los cuales se encuentran la edad avanzada, el estado de bajo rendimiento, enfermedad voluminosa, histología desfavorable, elevación de LDH, comorbilidades y el estado de inmunosupresión.⁽²⁾⁽¹⁰⁾ Nuestra paciente fue tratada con quimioterapia, recibió una dosis de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP), más el anticuerpo monoclonal rituximab.

Ayudas o fuentes de financiamiento

Ninguna declarada por los autores

Conflictos de interés

Los autores no reportan conflictos de interés respecto del presente manuscrito.

Bibliografía

1. Lei KIK. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Leuk Lymphoma*. 1998;29(3-4):293-9.
2. Page R, Romaguera JE, Osborne B, Medeiros LJ, Rodriguez J, North L, et al. Favorable Outcome after Combination Chemotherapy. *Am Cancer Soc*. 1995;10-5.
3. Padhan RK, Das P. Quarterly Review Primary hepatic lymphoma. 2015;36(1):14-20.
4. Bronowicki JP, Bineau C, Feugier P, Hennine O, Brousse N, Oberti F, et al. Primary lymphoma of the liver: Clinical-pathological features and relationship with HCV infection in French patients. *Hepatology*. 2003;37(4):781-7.
5. Shannon-lowie C, Rickinson AB, Bell AI, Ai B, Barr E, Soc TR, et al. Epstein - Barr virus-associated lymphomas. 2017;
6. Kim HJ, Ko YH, Kim JE, Lee SS, Lee H, Park G, et al. Epstein-barr virus-associated lymphoproliferative disorders: Review and update on 2016 WHO classification. *J Pathol Transl Med*. 2017;51(4):352-8.
7. Young LS, Yap LF, Murray PG. Epstein-Barr virus: More than 50 years old and still providing surprises. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2016;16(12):789-802. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc.2016.92>
8. Maher MM, McDermott SR, Fenlon HM, Conroy D, O'Keane JC, Carney DN, et al. Imaging of primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Clin Radiol*. 2001;56(4):295-301.
9. Walz-Mattmüller R, Horny HP, Ruck P, Kaiserling E. Incidence and pattern of liver involvement in haematological malignancies. *Pathol Res Pract*. 1998;194(11):781-9.
10. Avlonitis VS, Linos D. Primary hepatic lymphoma: A review. *Eur J Surg*. 1999;165(8):725-9.

Correspondencia:

Fiorella M. Paz-Vilela.

E-mail: iopv2@gmail.com