Linfoma mediastinal primario difuso de células grandes

Dr. Rafael Pila Pérez[a], Dr. Pedro Rosales Torres [b], Dr. Rafael Pila Peláez [c], Dr. Víctor A. Holguín Prieto [d].

(a) Especialista de I grado en Medicina Interna. Profesor Titular y Consultante
(b) Especialista de I grado en Anatomía Patológica. Profesor Instructor
(c) Especialista. de II grado en Medicina Interna. Profesor Asistente
(d) Residente de II año en Medicina Interna

Resumen

Los linfomas afectan a más de un millón de personas en todo el mundo. Anualmente la incidencia aumenta en un 3%. El linfoma primario difuso del mediastino de células grandes tipo B es una entidad clínico-patológica que se produce en el timo y que afecta principalmente a pacientes adultos jóvenes. Se presenta el caso de un paciente masculino de 29 años con un linfoma primario mediastinal de células grandes, el cual se presentó como una masa mediastinal con síndrome de la vena cava superior, invasión de estructuras vecinas intratorácicas y derrame pericárdico. En el estudio histopatológico se observó un infiltrado difuso de células B grandes hendidas y no hendidas, con núcleo multilobulado y esclerosis hialina con efecto de compartimentalización. Algunos pacientes responden bien a la terapéutica con quimioterapia agresiva mientras que otros evolucionan a enfermedad progresiva, como ocurrió en nuestro paciente.

Palabras clave.- Linfoma mediastinal, histopatología, quimioterapia.

Abstract

About a million people are estimated to be affected by a lymphoma. The incidence rate increases about 3% annually. Primary mediastinal B-cell lymphoma is a diffuse large B-cell lymphoma that arises in the thymus and mainly affects young adults. We reported a case of a 23-year-old man with primary mediastinal diffuse large B-cell lymphoma. He presented a rapidly proliferating tumor in the anterior mediastinum with superior vena cava syndrome, invasion of intrathoracic structures and pericardial effusion. The histopathologic study demonstrated a diffuse infiltration with a population of large cells (B cells) with multilobated nucleus. Sclerosis and fine compartmentalized fibrosis were observed in the tumor. This is considered an aggressive lymphoma which may be cured with aggressive chemotherapy. Some patients have a progressive disease with a bad prognosis, as the case reported.

Key words.- Mediastinal lymphoma, histopathology, chemotherapy.

CORRESPONDENCIA:
Dr. Rafael Pila Pérez. General Gómez # 452. Camagüey. Cuba. CP. 70100. E-mail: vadolfo@finlay.cmw.sld.cu

Introducción

La amplia categoría de los linfomas no-Hodgkin incluye un gran número de neoplasias linfoides diferentes que actualmente se pueden reconocer basándose en aspectos morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos.

Anualmente la incidencia de los linfomas aumenta en un 3% y constituyen en la actualidad el 5% de todos los tipos de cáncer que se diagnostican en un año en los Estados Unidos. En este país se diagnostican 60.000 casos nuevos por año y en España unos 1.200 casos. [1] En la actualidad constituye la quinta causa de muerte por cáncer en el mundo.[2]

El linfoma primario difuso del mediastino de células grandes tipo B es una entidad clínico-patológica que se produce en el timo y que afecta principalmente a pacientes adultos jóvenes [3], representando entre el 3-7% de todos los linfomas difusos de células grandes [3, 4]. El objetivo de este trabajo es presentar el caso de un paciente con un linfoma mediastinal primario difuso de células grandes.

Caso clínico

Paciente masculino de 29 años, técnico en sanidad vegetal, sin antecedentes de interés que hace un mes presentó faringoamigdalitis logrando mejoría total de este proceso con antimicrobianos.

Hace 15 días comienza a presentar fiebre de 39º C, aumento de volumen del cuello, dolor torácico leve y sin relación con los esfuerzos, disnea permanente, aumento de volumen del brazo derecho, pérdida de peso de 12 kg y un síndrome constitucional importante por lo que se ingresa para estudio.

Examen físico: Paciente con grave afección del estado general, temperatura de 39°C, facies abotargada, conjuntivas hiperémicas, labios cianóticos. Regional: en la región anterior del hemitórax derecho se observa circulación colateral y edema en brazo derecho. Aparato cardiorrespiratorio: frecuencia respiratoria: 32 resp/min, murmullo vesicular disminuido globalmente, sin estertores. Tonos cardíacos de baja intensidad, taquicárdicos, sin soplos; tensión arterial: 120/70 mm Hg, frecuencia cardiaca central: 112 lat/min.

Estudio analítico y evolución: Hemoglobina: 10 g/dL, hematócrito: 33%, leucocitos: 6.7x109/L con fórmula diferencial normal, velocidad de sedimentación globular: 110 mm/1ª h; creatinina: 284 µmol/L, ácido úrico: 560 µmol/L; conteo de reticulocitos y plaquetas: normales, lámina periférica: microcitosis con ligera hipocromía, VCM: 65 fL, CCMH, HCM: normales, hierro sérico: 11 mmol/L. LDH: 640 U/L. Proteínas séricas totales: 70 g/L, albúmina: 39.9 g/L, globulinas: 30.1 g/L; alfa1: 2.08 g/L, alfa2: 8.02 g/L, beta: 10.4 g/L, gamma: 9.6 g/L. Inmunoglobulinas (Ig): Ig G: 14.5 g/L, Ig A: 2.8 g/L, Ig M: 0.20 g/L. Prueba de Mantoux 5 UT (PPD): 2 mm. Test de VIH 1 y 2: negativos.

Prueba de Paul y Bunnell: Negativa. Fenómeno de células LE: Negativo, prueba del látex para factor reumatoideo: Negativa, anticuerpos antinucleares: negativos.

Radiografía de tórax PA y lateral: Ensanchamiento de ambos bordes mediastinales con el aspecto de grandes adenopatías, que ocupa más de un tercio del diámetro torácico (Fig. 1A).

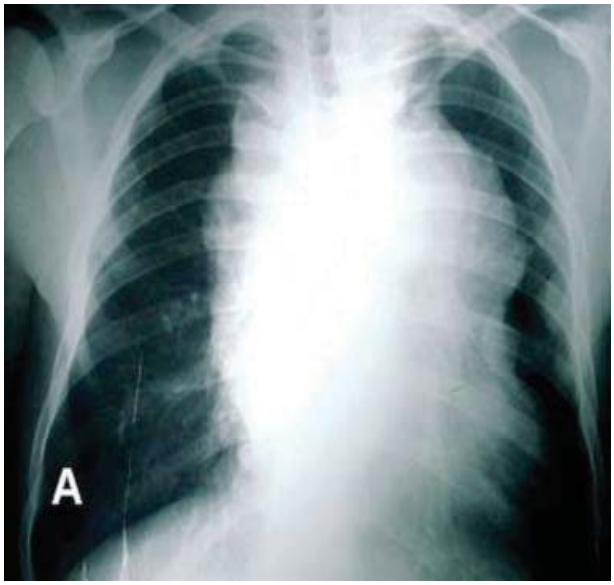

Fig.1 A - Radiografía de tórax. Nótese el marcado aumento de volumen de la silueta mediastinal con bordes policíclicos. No se aprecia derrame pleural.

Tomografía axial computarizada (TAC) de pulmón y mediastino: ensanchamiento bilateral del mediastino producido por grandes adenopatías paratraqueales y subcarinales que producen gran estenosis por compresión de la luz esofágica. Derrame pericárdico mediano. Imágenes hiperdensas, nodulares, que hacen contacto con la pared costal posterior izquierda que pueden estar en relación con metástasis (Fig. 1B).

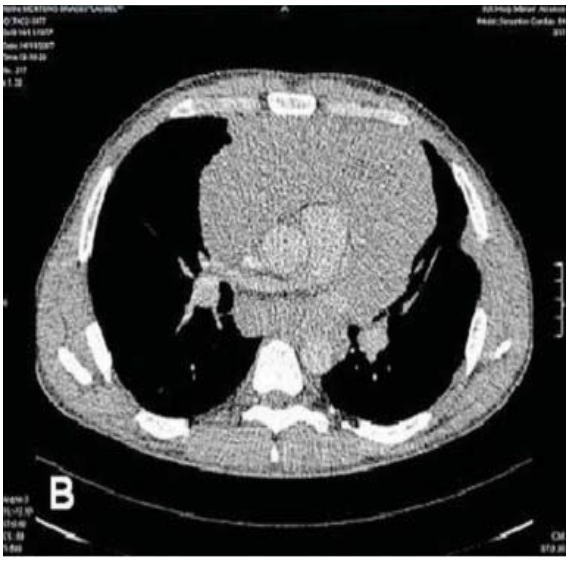

Fig.1 B - TAC de Tórax que muestra ensanchamiento bilateral del mediastino producido por grandes adenopatías paratraqueales y subcarinales que producen gran estenosis por compresión de la luz esofágica.

Ultrasonografía abdominal y torácica: Bazo de 178 mm, homogéneo; riñón izquierdo aumentado de tamaño, irregular; no se aprecian adenopatías lumboaórticas. Se observan masas ecogénicas irregulares que ocupan el mediastino anterior.

Biopsia por exéresis de ganglio mediastinal: Infiltrado difuso de células grandes, con núcleo redondo y nucléolo prominente, algunas con citoplasma claro, con presencia de esclerosis, con fibras finas de reticulina positivas con la Tinción de Gomori (Figs. 2 y 3).

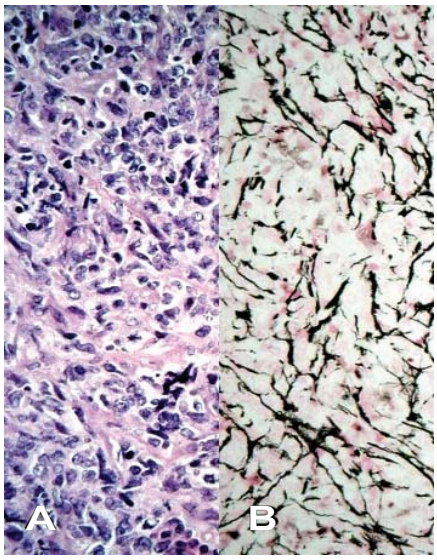

Fig. 2 A - Microfotografía de un campo histológico del tumor. Obsérvese la gran celularidad con patrón discohesivo de células B grandes y la típica esclerosis de fondo (H/E 20x). B. Imagen histológica que muestra las fibras de reticulina típicas del linfoma difuso de células grandes tipo B a forma mediastinal (Tinción de Gomori, 40x).

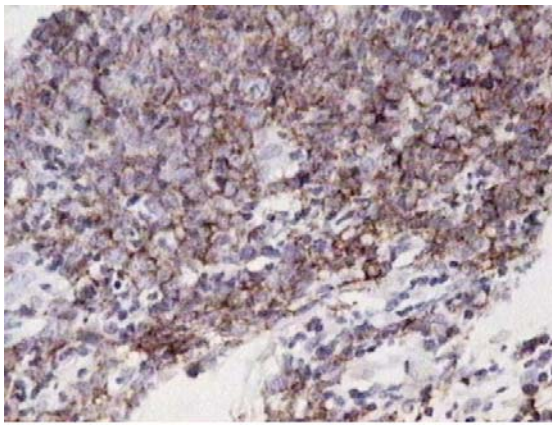

Fig. 3 - Técnica de inmunohistoquímica intensamente positiva al CD-20.

El inmunofenotipo evidenció el siguiente resultado: CD19+, CD20+, CD10- y HLA-DR-. El estudio del aspirado de médula ósea no demostró compromiso de la misma.

Evolutivamente el paciente empeoró con cifras de creatinina elevadas, alteración del filtrado glomerular y sedimento urinario patológico. Se practicaron 6 ciclos de quimioterapia tipo CHOP, seguido de radioterapia sin conseguirse remisión. El paciente fallece a los 12 meses del diagnóstico.

Discusión

En 1981, Bruce Miller [5] describió por primera vez esta entidad en 14 pacientes, donde el 50% tenían grandes masas predominantes o exclusivamente en el mediastino. La edad promedio en su serie fue de 28 años. En 1994 fue incluido en la "Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms" (REAL) como linfoma mediastinal primario de células grandes tipo B. La evidencia actual sugiere que esta enfermedad es muy similar a la enfermedad de Hodgkin [3]. Esta enfermedad tiene predilección por el sexo femenino y su mayor incidencia ocurre en la cuarta década de la vida, nuestro enfermo pertenecía al sexo masculino y tenía 29 años de edad. [3, 6]

Este tumor se presenta como un proceso agresivo, de localización mediastinal anterior y crecimiento rápido que habitualmente se diagnostica por su gran tamaño (mayor de 10 cm) y por su capacidad invasiva local compromete la vena cava superior[6], la pared torácica y órganos vecinos como las vías aerodigestivas superiores, la pleura y el pericardio[5]; el compromiso de la médula ósea suele ser raro. Estas características clínicas se presentaron en nuestro caso, excepto la afección pleural. Sólo el 20% de los pacientes se encuentra en estadío III o IV y la diseminación es un evento clínico

infrecuente.[6] La diseminación a distancia en órganos parenquimatosos como el hígado, el riñón y el sistema nervioso central es más común en las recurrencias que en la presentación. [3, 6.] Resulta llamativo que nuestro paciente evidenció afección renal durante su estadificación, por lo que se clasificó en el estadío IVB de Ann Arbor. La etiología del linfoma mediastinal de células grandes tipo B permanece desconocida [3]. El único antecedente en nuestro paciente era el hecho de manipular sustancias tóxicas, en su labor como técnico de sanidad vegetal desde hace más de un año.

Histológicamente está constituido por células medianas y grandes, con un patrón difuso de crecimiento; de núcleo redondo u oval, de apariencia vesicular con nucléolos fácilmente distinguibles; el citoplasma es claro y en ocasiones basófilo, las figuras mitóticas son frecuentes y es común apreciar una apoptosis diseminada. El tumor presenta grados variables de esclerosis estromal que da una impresión de compartimentación. [7]

Los estudios inmunofenotípicos muestran que es un tumor de células B: CD10-, CD19+, CD20+, CD22+, pero CD21- y HLA-DR- [3, 8]. Nuestro enfermo presentaba todos los rasgos antes señalados. La LDH está habitualmente elevada [6] y representa un factor pronóstico adverso junto con la afección extranodal y el estado general del paciente, requiriendo cuidado hospitalario.[7] El tratamiento debe ser efectuado con protocolos de quimioterapia agresivos como el CHOP-R y el MACOP-B, que también es rutinariamente combinado con Rituximab mejorando los índices de curación con mínimos efectos adversos [3]. Algunos autores [8] tratan estos casos con quimioterapia solamente, pero otros han logrado mejores resultados añadiendo radioterapia.[9]

El trasplante autólogo de médula ósea ha sido usado teniendo en cuenta que estos pacientes no tienen casi nunca invasión medular [4-6], de hecho, Sehn [10] obtuvo un porcentaje de supervivencia libre de enfermedad del 71% a los tres años. Aunque se reporta que con un tratamiento adecuado el 50-80% de los pacientes puede curarse [3], nuestro enfermo falleció después de un año de evolución sin lograrse mejoría notable de la sintomatología.

Conclusiones

El linfoma primario difuso del mediastino de células grandes tipo B es una entidad clínico-patológica que se produce en el timo y que afecta principalmente a pacientes adultos jóvenes con predilección por el sexo femenino y con mayor incidencia en la cuarta década de la vida. Este tumor se presenta como un proceso agresivo de crecimiento rápido, de localización mediastinal anterior y que habitualmente se diagnostica por su gran tamaño y por su capacidad invasiva local.

Bibliografía

1.- American Joint Committee on Cancer. Lymphoid neoplasms. New York: Springer; 2002, p. 393-406.

2.- Carvajal Balaguera J, Simón González Ma L, Oliart Delgado de Torres S. Linfoma primario de bazo de presentación asintomática. MAPFRE Med. 2007;18:219-224.

3.- Shastri KA, Talavera F, Sacher RA, McKenna R, Besa EC, editores. Lymphoma, Mediastinal [monografía en Internet]. New York: www.emedicine.com; 2007 [Última actualización: 7 de marzo de 2006]. Disponible en: http://www.emedicine.com/med/topic1366.htm

4.- Trump D, Mann R. Diffuse large cell and undifferentiated lymphoma with prominent mediastinal involvement. Cancer. 1982;50:277-82.

5. Bruce Miller J. Diffuse histiocytic lymphoma -with sclerosis. Cancer. 1981;49:748-56.

6.- Ceballos EF. Linfoma mediastinal primario difuso de células grandes, inmunofenotipo B. Onc. 2002;12:7-9.

7.- Kosty MP, Talavera F, HuW, McKenna R, Besa EC, editors. Lymphoma, Diffuse Large Cell [monografía en Internet]. New York: www.emedicine.com; 2007 [Última actualización: 30 de junio de 2006]. Disponible en: http://www.emedicine.com/med/topic1360.htm

8.- Lazzarino M. Primary mediastinal B cell lymphoma with sclerosis, an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. J Clin Oncol. 1993;11:2306-13.

9.- Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M. Treatment and clinical management of primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: MACOP-B regimen and mediastinal radiotherapy monitored by (67) Gallium scan in 50 patients. Blood. 1999;94:3289-93.

10.- Sehn LH. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the mediastinum: outcome following high dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 1998;91:717-23.