

Linfoma discordante: coexistencia de linfoma de Hodgkin nodal y linfoma no Hodgkin plasmablástico anorrectal: reporte de un caso

Discordant lymphoma: coexisting nodal Hodgkin lymphoma and anorectal plasmablastic non Hodgkin lymphoma: case report

Burgos S, Parellada ME, Pagani M, Chirino EW, Gelo O, Fernández M.

*Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía.
Urquiza 609, CABA.*

sofy18_burgos@hotmail.com

SELECCIONADO COMO MEJOR ATENEO ANATOMOCLÍNICO DE LA RESIDENCIA DEL CURSO SUPERIOR DE MÉDICOS HEMATÓLOGOS 2018

Fecha recepción: 05/11/2018
Fecha aprobación: 15/12/2018



ATENEO

HEMATOLOGÍA
Volumen 23 n° 1: 49-54
Enero-Abril 2019

Palabras claves: linfoma discordante, linfoma de Hodgkin, linfoma plasmablástico, linfoma compuesto.

Keywords: discordant lymphoma, Hodgkin lymphoma, plasmablastic lymphoma, composite lymphoma.

Resumen

El linfoma discordante (LD) se define por la presencia simultánea de dos subtipos histológicos diferentes en al menos dos sitios anatómicos distintos. Esta discordancia se puede observar con mayor frecuencia en médula ósea y ganglios linfáticos. Es menester diferenciarlo del linfoma compuesto, que se caracteriza por la presencia simultánea de dos subtipos de linfomas en un mismo sitio anatómico. La incidencia de esta entidad es muy baja, con no más de 20 casos descriptos en la literatura actual. Se plantean como hipótesis de la misma: compromiso del sistema inmunitario del huésped, infección por virus Epstein Barr (VEB) y quimioterapia (QMT) previa. El tratamiento de elección deberá ser el más eficaz para el subtipo de mayor agresividad. Presentamos el caso de un hombre de 57 años con

adenomegalias supra e infradiafragmáticas, que consulta por proctorragia provocada por una masa rectal. El diagnóstico histopatológico de una muestra ganglionar inguinal fue de linfoma de Hodgkin (LH) variedad celularidad mixta, mientras que la masa rectal resultó en el diagnóstico de un linfoma no Hodgkin (LNH) subtipo plasmablástico. No se evidenció infección viral. El mal estado funcional (EF) del paciente complicó la decisión terapéutica, por lo cual la evolución fue mala.

Es importante tener en cuenta esta entidad, ya que muchos casos podrían estar subdiagnosticados y relacionarse con una consecuente falta de respuesta al tratamiento.

Abstract

Discordant lymphomas are defined by the

simultaneous presence of two different histological subtypes in at least two different anatomical sites. This discordance can be observed more frequently between bone marrow and lymph nodes. We must differentiate it from composite lymphoma, which is characterized by the simultaneous presence of two subtypes of lymphomas in the same anatomical site. The incidence of this entity is very low, with no more than 20 cases described in the current literature. The hypothesis about its pathophysiology are the compromise of the host immune system, EBV infection and previous chemotherapy. The treatment of choice should be the most effective for the subtype of greater aggressiveness.

We present the case of a 57-year-old man with supra and infradiaphragmatic lymph node involvement, whose consultation reason was proctorrhagia caused by a rectal mass. The histopathological diagnosis of an axillary lymph node sample was mixed cellularity Hodgkin lymphoma, while the rectal mass resulted in the diagnosis of a plasmablastic non-Hodgkin lymphoma. We did not find any evidence of viral infection and the poor performance status of the patient complicated the therapeutic decision, so the evolution was aggressive.

It is important to consider this entity, since many cases could be underdiagnosed and related to a lack of response to treatment.

Introducción

El LD es una entidad rara que se define por la presencia simultánea de dos subtipos histológicos diferentes en al menos dos sitios anatómicos distintos. Debe diferenciarse del linfoma compuesto, que se caracteriza por la presencia simultánea de dos subtipos de linfomas en un mismo sitio anatómico y del linfoma transformado, en el cual un linfoma indolente se transforma histológicamente en linfoma agresivo (generalmente DGLBL) durante el curso de la enfermedad.

En casos reportados se encuentra una variedad de asociaciones entre subtipos de LNH, LH y combinaciones de ambos. Entre estos últimos se han notificado varios casos de linfomas de células B y LH; sin embargo, en la mayoría de éstos, la segunda neoplasia ocurre después del tratamiento del primero, siendo raro que se desarrollen sincrónicamente.

La incidencia de esta entidad es muy baja, con no más de 20 casos descriptos en la literatura actual, por

lo cual la biología, el diagnóstico, el tratamiento y sus resultados derivan principalmente de informes de casos únicos y estudios retrospectivos pequeños. Por consiguiente, la incidencia, el comportamiento clínico y el enfoque terapéutico óptimo a los linfomas discordantes siguen siendo controvertidos con poco consenso general.

Presentamos el caso de un hombre de 57 años con compromiso ganglionar supra e infra diafragmático, cuyo motivo de consulta fue una proctorrhagia provocada por una masa rectal. Analizamos la fisiopatología, manejo terapéutico instaurado y una breve revisión bibliográfica.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 57 años con antecedentes de hipertensión arterial (HTA), tabaquismo y enolismo. Consultó por proctorrhagia y síntomas B. Al **examen físico** presentaba palidez generalizada, adenopatías axilares e inguinales, dolor rectal y proctorrhagia activa. **Laboratorio:** hematocrito 30%, hemoglobina 9.4 gr/dL, GB 6.600/mm³ (43% N, 43% L, 11% M, 3% células atípicas), plaquetas 53.000/mm³. Coagulograma normal. LDH 674 U/L, urea 30 mg/dL, creatinina 0.73 mg/dL, ERS 99 mm, β_2 microglobulina 4.2 mg/L, uricemia 4.9 mg/dL, albúmina 4 gr/dL. **Serologías** (VIH, hepatitis, CMV y VEB) negativas. **TAC:** adenomegalias supra e infra diafragmáticas, masa heterogénea que realza con contraste EV y compromete la región ano/rectal provocando engrosamiento en las paredes del recto y alteración densitométrica de la grasa que lo rodea. Hígado y bazo conservados.

Se realizaron biopsias de adenopatía inguinal izquierda (1), de la masa rectal (2), y de médula ósea (MO) (3) cuyas histologías informan:

(1) Parénquima ganglionar con histoarquitectura remplazada por proliferación celular polimorfa que incluye células linfoides en diferentes estadios de activación, en su mayoría CD3+, histiocitos, plasmocitos, fibroblastos, eosinófilos y células de gran tamaño binucleadas o con núcleos multilobulados, nucléolos eosinófilos evidentes y cantidad variable de citoplasma (células de Reed Sternberg) alternando formas clásicas mononucleares atípicas (de Hodgkin) y momificadas. IHQ: las células de gran tamaño mostraron autorreactividad frente a CD20, CD30, CD15 (débil y aislada), Pax5 y MuM1, en tanto

fueron CD3-. **LH variedad celularidad mixta.**

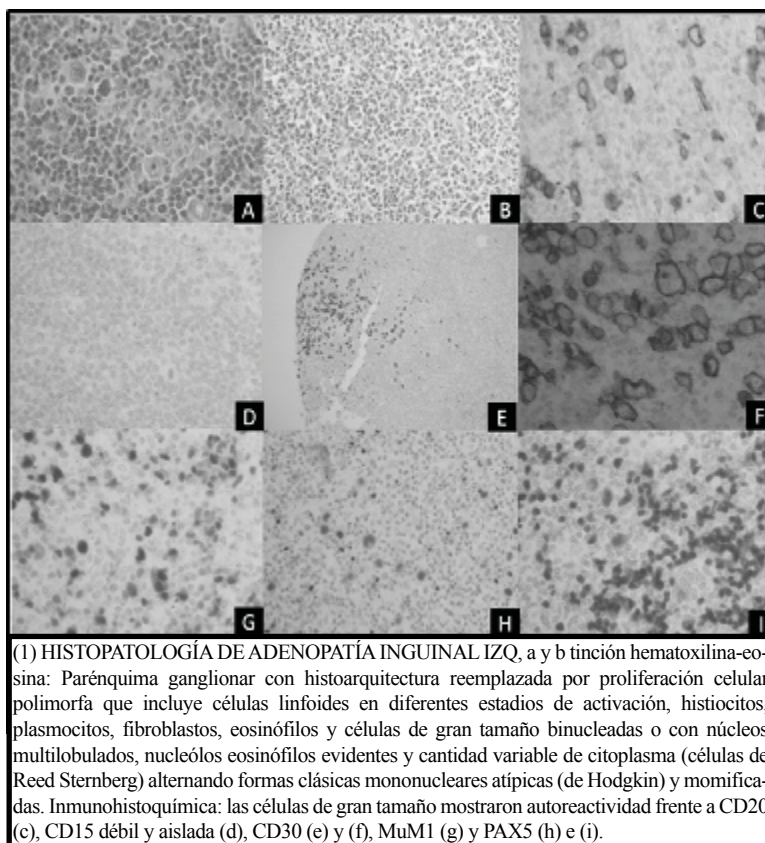
(2) Se observan fragmentos de mucosa anal constituida por epitelio escamoso y lámina propia. De manera separada se observan colgajos de células tumorales. Patrón de crecimiento difuso, exhibe abundantes mitosis, fenómenos de apoptosis y áreas de necrosis. IHQ: (+) CD45, CD79a, CD30, CD138, MuM1. (-) CD20, CD3, CD43, BCL6, BCL2, Pax5, CD10, ALK, LANA. Con Ki 67 de 98%. **Neoplasia hematológica de alto grado de agresividad histológica.**

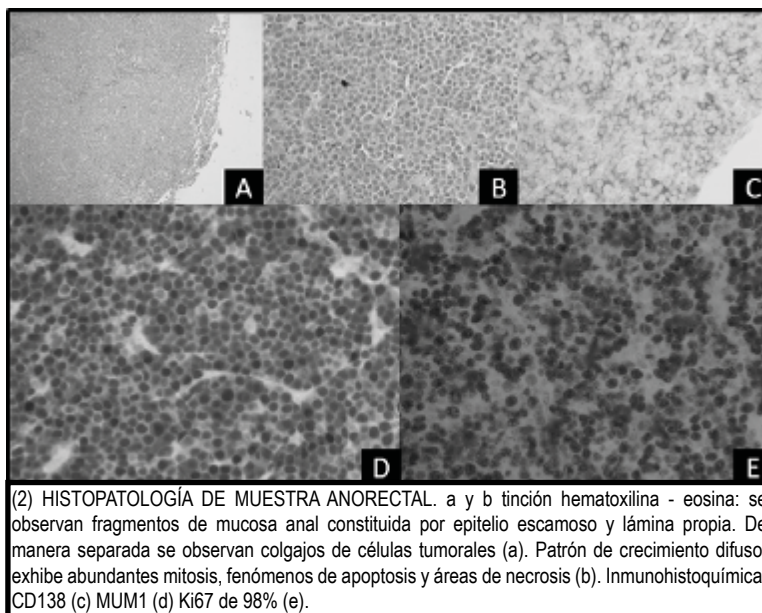
(3) El tejido adiposo representa 15% y la celularidad hematopoyética el 85%. Serie roja con cambios megaloblastoides aislados. Serie blanca en número aumentado, desviación a la izquierda con secuencia madurativa conservada hacia elementos en banda y segmentados. Los precursores CD34+ representan un 2% del total celular. Los megacariocitos, en número ligeramente aumentado, muestran cambios dismórficos. El hierro de depósito se halla incrementado (+). MO con cambios dishematopoyéticos marcados. **Ausencia de compromiso por proceso linfoproliferativo.**

Estadificación: estadio IVB (afectación visceral), ECOG= 3, IPI= 4 alto riesgo, índice HASENCLIVER= 4 avanzado desfavorable.

Se solicitaron drogas para protocolo R-DAEPOCH con el objetivo de tratar la neoplasia más agresiva. Debido a mal PS, se decidió iniciar QMT con vincristina (V) + daunomicina (D) semanal por 4 semanas + punción lumbar con terapia intratecal. Se planteó la necesidad de realizar tratamiento más agresivo supeditado a la mejoría del estado general. Recibió 2 dosis de V-D con el agregado de dexametasona a altas dosis. Por evolución con suboclusión intestinal y requerimiento de colostomía de descarga, se suspendió el tratamiento. Finalmente el paciente presentó sepsis severa con mala evolución clínica y óbito.

Frente a los diagnósticos anatomopatológicos, el mal estado general y evolución desfavorable del paciente, se realizó reevaluación histopatológica, obteniéndose finalmente la confirmación del diagnóstico de **linfomas discordantes**; en (1) LH clásico variedad celularidad mixta y (2) linfoma B de alto grado de agresividad histológica vinculable a linfoma plasmablástico, con un Ki67 de 98%. La **citometría de flujo (CMF) en MO:** población de blastos de





tamaño mediano y mediana complejidad interna que representa un 5.9% del total celular. Inmunofenotipo: CD45+, CD34-, HLA-DR -/+(27%), CD 117++, MPO-, CD19-, CD79a-, CD7++, CD3ic-, CD3s-, CD13-, CD11b-, CD16-, CD10-, CD36++, CD64-, CD14-, CD71+, CD105-, CD33+, CD56-/+(55%), CD15-, CD123+, CD38++, CD42+, CD41-, CD61-, CD4+. Observaciones: *Células CD34+ con ausencia de precursores comisionados a linaje linfoide B. El 12% expresa CD56. *Serie monocítica con expresión CD56 en el 75% de la serie. **Conclusión: presencia de blastos mieloides con diferenciación a megacariocito (5.9%).** En CMF de sangre periférica (SP): población de blastos de mediano tamaño y mediana complejidad interna que representa el 1.1% del total celular. Inmunofenotipo CD45+, CD34-, HLA-DR-/+, CD 117++, CD4+, CD56-/+, CD 36++.

Se realizó PET-TC (Figuras 1, 2 y 3) que informó: compromiso de ambas amígdalas (SUV max 15), ganglios cervicales (SUV 11-13) y mediastinales múltiples (SUV máximo: 10), formación en relación al hilio pulmonar izquierdo, con extensión al lóbulo inferior homolateral (SUV 28.4), opacidad de aspecto pseudonodular de aspecto subsólido en lóbulo medio (SUV 1.8), ganglios retroperitoneales (SUV máximo de 8.4), ganglios en cadenas ilíacas (SUV 10.6), presacro (SUV 8), grupos obturadores (SUV 15.4), inguinales (SUV 9,4), perirrectales (SUV 5.5) y región anorrectal (SUV 26). Aumento difuso de

MO (SUV 4) que puede ser reactivo o asociado a patología de base.

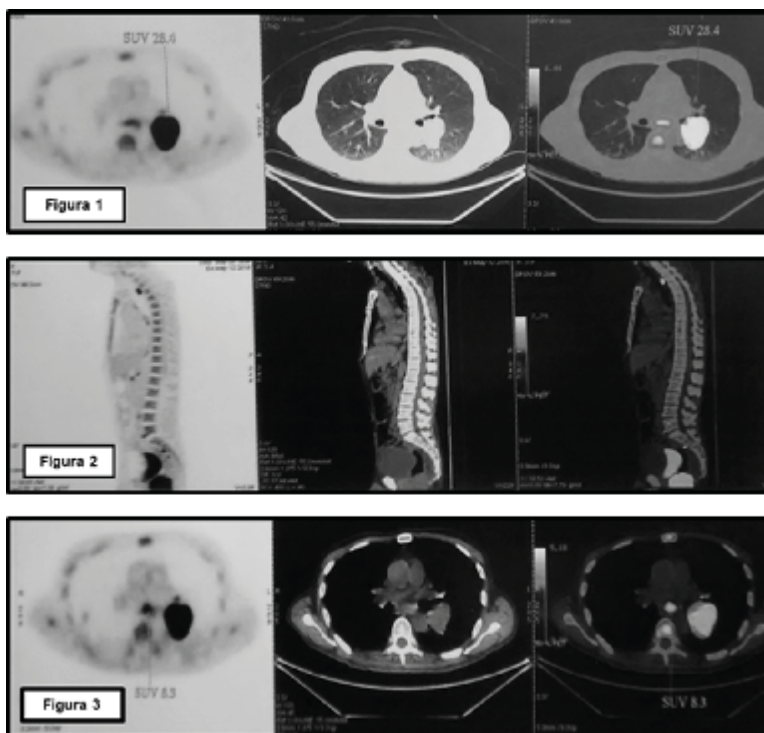
Estadificación: estadio IVB (afectación visceral), ECOG= 3, IPI= 4 alto riesgo, índice HASENCLEVER= 4 avanzado desfavorable.

Se solicitaron drogas para protocolo R-DAEPOCH con el objetivo de tratar la neoplasia más agresiva. Debido a mal PS, se decidió iniciar QMT con vincristina (V) + daunomicina (D) semanal por 4 semanas + punción lumbar con terapia intratecal. Se planteó la necesidad de realizar tratamiento más agresivo supeditado a la mejoría del estado general. Recibió 2 dosis de V-D con el agregado de dexametasona a altas dosis. Por evolución con suboclusión intestinal y requerimiento de colostomía de descarga, se suspendió el tratamiento. Finalmente el paciente presentó sepsis severa con mala evolución clínica y óbito.

Discusión

Los linfomas discordantes (LD) corresponden a un grupo de patologías extremadamente raras, con muy pocos casos publicados en la literatura internacional, como consecuencia del desconocimiento de su diagnóstico, fisiopatología, biología y pautas de abordaje terapéutico.

Son definidos como la presentación de dos subtipos histopatológicos diferentes en distintas regiones anatómicas, generalmente presentan esta discordancia entre MO y ganglio linfático; sin embargo, puede también afectar órganos sólidos e incluso no eviden-



ciar compromiso medular. Típicamente, los linfomas más agresivos son encontrados en los ganglios linfáticos y los más indolentes en la MO.

Como ya se mencionó previamente en la presentación, debe diferenciarse de los “linfomas compuestos” (afectan la misma región anatómica con distintos subtipos histopatológicos) y de las “transformaciones” (linfoma indolente que evoluciona como un linfoma agresivo -generalmente LDCGB-, como es bien conocido el síndrome de Richter). De estas últimas entidades existe mayor conocimiento de la biología tumoral y consenso de estudio. Se demostró también que la presentación del LD no es de manera sincrónica ni metacrónica, sino más bien, se identifica como una progresión.

La mayoría de las publicaciones sobre el tema son estudios retrospectivos y reportes de casos, por lo que no existen consensos diagnósticos ni algoritmos de tratamiento; tampoco hay certeza de su incidencia, comportamiento biológico y fisiopatogenia. Los factores asociados a la aparición de LD no están del todo claros, pero son tres los protagonistas reportados: infección por el virus HIV, complicaciones de infección por Epstein Barr y el conocido efecto del tratamiento quimioterápico del primero de los linfomas diagnosticados. Aunque son los principales elementos asociados a la fisiopatogenia de esta entidad,

se han reportados pacientes con diagnóstico de LD sin antecedentes de infecciones virales ni de QMT previa.

Se ha hecho hincapié en la baja incidencia de esta entidad; sin embargo, existen estimaciones en base a resultados de pacientes diagnosticados y tratados. Predominio de afectación masculina, en pacientes entre 40 y 77 años, con una edad media de presentación de 51 años. Se ha reportado afección de tejido ganglionar, médula ósea, mediastino y tracto gastrointestinal, principalmente. En general, los pacientes son asintomáticos al diagnóstico. Debido al desconocimiento de esta patología, la falta de métodos diagnósticos específicos y su particular evolución, habría muchos casos subdiagnosticados; por estos motivos, se piensa que la incidencia podría ser mayor a la reportada.

El diagnóstico de LD es un desafío para los anatomopatólogos, ya que no existen criterios bien establecidos para definir esta discordancia. La anatomía patológica identifica mayoritariamente a los LNH, principalmente variedad difusa de células grandes B asociado a LH; aunque también hay descripciones de linfoma folicular, asociado a LH.

La mejora en los métodos de estudio actuales ha complementado el valioso papel que tuvo la evaluación anatomopatológica a lo largo de los años, incor-

porándose actualmente el inmunofenotipo por CMF, el estudio citogenético y de biología molecular. En este sentido, son pocos los estudios que se han dedicado a demostrar la concordancia en la clonalidad de los subtipos histológicos implicados, la cual estaría presente en dos tercios de los LD. Por otro lado, las alteraciones citogenéticas asociadas más frecuentemente a LD son la pérdida o ganancia de cromosomas 6 y 7, que implicarían pronóstico adverso.

El PET-TC, tanto al diagnóstico como en el seguimiento de los mismos, tendría un rol de relevancia. Se ha evidenciado hipercaptación patológica en pacientes con linfoma luego del tratamiento que, en la re-evaluación, presentaron un subtipo histológico diferente. De esta manera, se ha planteado que este estudio complementario sería de ayuda diagnóstica y de seguimiento de los pacientes ante un eventual algoritmo terapéutico.

En cuanto al impacto pronóstico, algunos estudios han sugerido que un linfoma agresivo con compromiso concordante de MO tendría peor pronóstico que un linfoma agresivo nodal con compromiso medular por un subtipo histológico más indolente. En este sentido, el compromiso medular por un linfoma indolente no impactaría en los resultados de pacientes que reciben QMT intensiva. En cambio, si el subtipo histológico de mayor gravedad se encuentra en la MO, será éste el que guiará la opción terapéutica. Como se dijo previamente, a pesar de que la mayoría

de los subtipos histológicos están clonalmente relacionados, la elección del tratamiento debe hacerse en base al linfoma de mayor agresividad histológica.

El tratamiento de los LD es, por sí mismo, más difícil que de una neoplasia única, lo que implicaría, también, un peor pronóstico. El uso de esquemas tipo R-CHOP ha mejorado notablemente los resultados y la supervivencia de pacientes con esta patología. Se ha mejorado la supervivencia de los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales anti CD20, con disminución en la mortalidad de 5 a 7%, para un previo de 5 a 24% de la era pre-rituximab. El rol del autotrasplante no se ha establecido hasta la actualidad.

Conclusión

La discordancia histológica de neoplasias linfoproliferativas ha sido descrita con mayor frecuencia en localizaciones como médula ósea y ganglios linfáticos, siendo aún más raras aquéllas en tejido linfoidal nodal y extranodal, como es el caso descrito en esta oportunidad. Algunas comunicaciones recientes parecen indicar que este fenómeno estaría sub diagnosticado, vinculándose ambas neoplasias por una posible **interrelación clonal y alejándose cada vez** más de una condición azarosa, remarcando la importancia del examen histológico de cada lesión sospechosa. La remisión de la enfermedad y supervivencia de los individuos afectados constituyen aún un desafío terapéutico.

Declaración de conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Brudno J, Tadmor T, Pittaluga S, Nicolae A, Polliack Aaron, Dunleavy K. Discordant bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016; 127: 965-70.
2. Zhang Ch, Yi Y, Chen Ch, Wang J, Liu Z. Discordant lymphoma consisting of mediastinal large B-cell lymphoma and nodular sclerosis Hodgkin lymphoma in the right supraclavicular lymph nodes: a case report. *Diagnostic Pathology*. 2015; 10:215.
3. Nishioka A, Ureshino H, Ando T y col. Three co-existing lymphomas in a single patient: composite lymphoma derived from a common germinal center B-cell precursor and unrelated discordant lymphoma. *International Journal of Hematology*. 2018; 107: 703-08.