

Linfoma difuso primario de hígado. Presentación de un caso

Silvana I. Romero Vidomlansky, Ana Julia Nielsen, Juan Cruz Gallo, Shigeru Kozima

Resumen

El linfoma primario de hígado (LPH) es un tumor raro y representa menos del 1% de los linfomas no Hodgkin extranodales de células B. Se reporta un caso de LPH en un paciente de sexo masculino de 32 años de edad, sin enfermedad hepática crónica, que ingresa a nuestra institución por sospecha de síndrome mononucleósico. La serología para Virus Epstein Barr fue positiva. Se observó mediante ecografía hepatoesplenomegalia con parénquima hepático heterogéneo en forma difusa. La RM demostró hepatoesplenomegalia y alteraciones en lóbulo derecho hepático, compatibles con infiltración linfoproliferativa. Se realizó biopsia hepática con guía ecográfica y el estudio histopatológico reveló un linfoma no Hodgkin difuso de células grandes con inmunofenotipo B. Se presentan las características clínicas y patológicas del caso, así como una revisión de los aspectos clínicos, hallazgos patológicos y radiológicos. **Palabras clave.** Células B. Linfoma primario de hígado. No Hodgkin.

Abstract

Diffuse primary hepatic lymphoma. Case report
Primary hepatic lymphoma (PHL) is a rare tumor that represents less than 1% of extranodal non-Hodgkin B-cell lymphoma. We report a case of PHL in a 32 year-old male patient without chronic liver disease, who was admitted into our institution for suspected mononucleosis syndrome. Serology for Epstein-Barr virus was positive. Ultrasound revealed hepatosplenomegaly with diffuse heterogeneous liver parenchyma. The MRI showed hepatosplenomegaly and alterations in the right lobe of the liver compatible with lymphoproliferative infiltration. Liver biopsy was performed under ultrasound guidance, and histopathologic examination revealed a diffuse non-Hodgkin lymphoma of large cells with immunophenotype B. A clinical and a pathological case as well as a review of the clinical, pathological and radiological findings of this disease are presented.
Key words. B cells. Non Hodgkin. Primary hepatic liver.

INTRODUCCIÓN

La localización primaria hepática de estos tumores es rara y frecuentemente son de alto grado de malignidad. Es necesario asegurar la ausencia de metástasis ganglionares, esplénicas y de médula ósea para afirmar el diagnóstico de tumor primario. Puede estar asociado a la infección por VIH y de manera anecdótica al virus de la hepatitis C.

Aunque la Tomografía Computada (TC) con contraste es la modalidad de elección para la evaluación del linfoma hepático, la Resonancia Magnética (RM) puede ser la técnica de imagen principal en los pacientes que no pueden recibir contraste yodado endovenoso y en aquellos en los que el hígado es el único órgano afectado debido a su adecuada caracterización tisular.

Los diferentes métodos de diagnóstico por imágenes están cumpliendo un rol muy importante en el diagnóstico de la patología difusa del hígado.

El objetivo de esta presentación es ilustrar las características del linfoma primario difuso de hígado, enfatizando la importancia de reconocer esta infre-

cuenta condición y proveer un correcto diagnóstico para instaurar rápidamente el manejo terapéutico adecuado⁽¹⁻⁵⁾.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de sexo masculino de 32 años de edad, sin antecedentes de relevancia, que ingresó a la guardia por síndrome febril prolongado, pérdida de peso, astenia y adinamia de 20 días de evolución. En la última semana, agregó distensión abdominal, coluria y acolia.

Al examen físico, el abdomen se encontraba levemente distendido y era doloroso a la palpación en forma difusa con hepatoesplenomegalia, sin signos de hepatopatía crónica y sin adenomegalias palpables.

Los datos del laboratorio al ingreso revelaron aumento de las enzimas hepáticas, TGP 689 U/l (5-45), TGO 428 U/l (5-45), FAL 886 U/l (98-295), LDH 860 U/l (90-230), hipercalcemia de 12 mg/dl (8,4-10,2), 2 microglobulina: 4,2 mg/l (1,2-2,8 mg/l), deterioro de

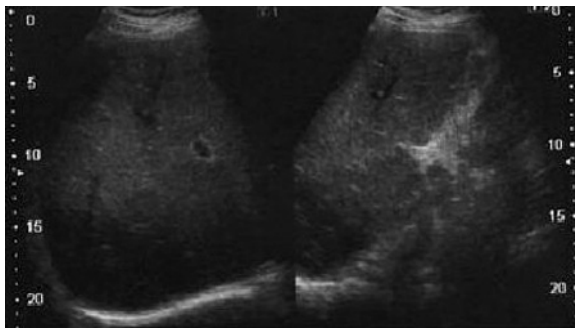


Fig. 1: Ecografía donde se observa área heterogénea de límites imprecisos con imágenes focales hipocogénicas en su interior en el lóbulo derecho hepático.



Fig. 2: TC sin contraste endovenoso. Se evidencia marcada hepatoesplenomegalia homogénea.

la función renal, Creatinina 2.44 mg/dl (0,7-1,10) y serología positiva para el Virus Epstein Barr (VEB). Se realizó ecografía abdominal, evidenciándose hígado aumentado de tamaño con parénquima heterogéneo en forma difusa en la porción posterior del lóbulo derecho, predominantemente en los segmentos VI y V, y también se observó esplenomegalia heterogénea con imágenes hipocogénicas en su interior (Fig. 1). El resto de las estructuras abdominales no arrojaron datos de interés. No se observó líquido libre en cavidad. Se realizó estudio tomográfico y se demostró hepatoesplenomegalia homogénea (Fig. 2). No se observaron adenomegalias retroperitoneales. Debido a la alteración de la función renal, no fue posible administrar contraste yodado endovenoso, por lo que se efectuó RM para complementar los hallazgos de los estudios anteriormente descritos. Ésta mostró, a nivel hepático, una alteración difusa que comprometía al lóbulo derecho y evidenciaba leve hipointensidad en secuencias T1 e hiperintensidad en secuencias T2 y Fat Sat. Dadas las características, éstas podrían corresponder a infiltración linfoproliferativa (Fig. 3 a, b y c).

Se realizó biopsia hepática bajo control ecográfico de la formación en el lóbulo hepático derecho. La anatomía patológica reveló extensa infiltración del parénquima hepático por una neoplasia constituida por

células de núcleos grandes con varios nucléolos y escaso citoplasma claro. Los hallazgos morfológicos e histoquímicos correspondían a un linfoma de células grandes de fenotipo B (Fig. 4).

El medulograma arrojó como resultado celularidad normal, sin observarse hemofagocitosis, y la citometría de flujo no identificó poblaciones vinculables a linfoma no Hodgkin, hallazgos que permitieron descartar linfoma hepático secundario.

Una vez efectuado el diagnóstico de Linfoma B de células grandes difuso primario de hígado, Estadio IV (compromiso de uno o más sitios extraganglionares), con un Índice Pronóstico Internacional (IPI) igual a 5 (que implica un alto riesgo), se administró tratamiento oncológico con 3 Ciclos de CHOP más Rituximab. Al momento del alta presentaba: normalización del hepatograma, neutropenia sin fiebre y sin evidencia de enfermedad en los estudios radiológicos de control postratamiento.

DISCUSIÓN

Aunque el linfoma hepático solía encontrarse con mayor frecuencia en varones blancos de edad media, en la actualidad tiene una incidencia progresivamente mayor como consecuencia del creciente número de pacientes inmunocomprometidos secundariamente al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y al trasplante de órganos ⁽⁴⁾.

En ecografía, las lesiones son generalmente hipocogénicas. En TC se observan masas hepáticas de baja atenuación, a menudo grandes y bien circunscriptas. La especificidad es del 90%, pero su sensibilidad es del 60% debido a la dificultad para detectar la forma infiltrativa. En la RM suele ser isoíntenso respecto al hígado o tiene intensidad de señal similar a la de las metástasis difusas. Se observan focos mal delimitados, hipointensos en T1 e hiperintensos en T2. Aparece con más frecuencia asociado a compromiso secundario de linfoma no-Hodgkin que a enfermedad de Hodgkin. Suele presentar linfadenopatías y esplenomegalia asociada ⁽¹⁻³⁾.

Para que un linfoma pueda ser considerado como primitivamente hepático (LHP), en el momento del diagnóstico los síntomas han de obedecer a la afectación de ese parénquima y no debe haber sido demostrada la afectación de ganglios linfáticos, sangre periférica y médula ósea ^(4,6).

Su patogenia no está definida, aunque se relaciona con el virus de Epstein-Barr, virus C de hepatitis (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cirrosis, lupus eritematoso sistémico y con el tratamiento inmunosupresor ^(5,7). Las situaciones de inmunodeficiencia en general y los virus juegan un papel significativo, en particular el de Epstein Barr (VEB) ^(5,8). Éste es un inductor de la proliferación policlonal de células B, limitada por los linfocitos T en condiciones normales. Al ser deficiente la función reguladora de las

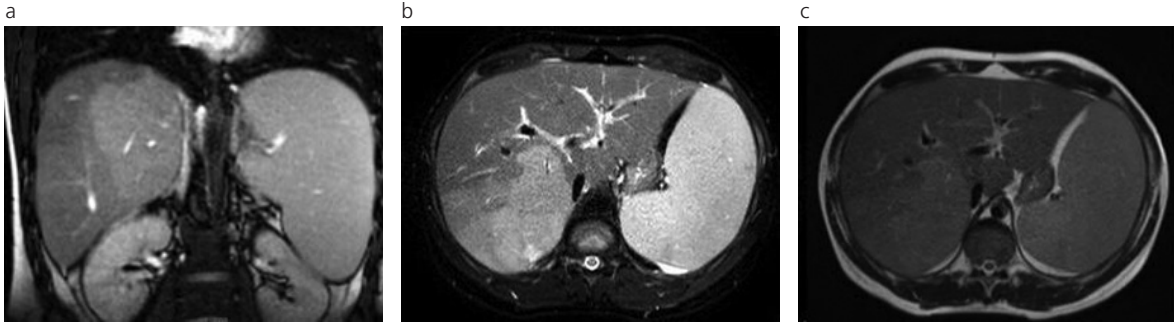


Fig. 3 a, b y c: RM. Corte coronal potenciado en T2, corte axial FLAIR y corte axial potenciado en T1 que muestran área hiperintensa a nivel del lóbulo hepático derecho, compatible con infiltración linfoproliferativa.

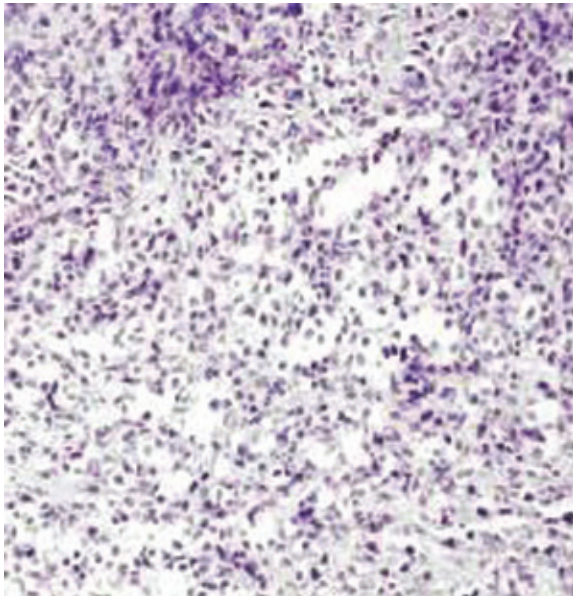


Fig. 4: Microscopía: extensa infiltración del parénquima hepático por células neoplásicas de núcleos grandes con múltiples nucléolos y escaso citoplasma claro.

células T en pacientes inmunodeprimidos, las células B proliferan y pueden progresar a linfoma. Por su parte, el VHC es un virus linfotrópico que causa estimulación crónica de las células B, su expansión policlonal y, en ocasiones, monoclonal. Nuestro paciente no había sufrido síntomas recientes de enfermedad infecciosa y la serología para el virus Epstein Barr fue positiva, lo que permite realizar una asociación causal probable.

Los síntomas iniciales más comunes son dolor abdominal (39-70%) y afectación del estado general, pudiendo cursar con síntomas B y excepcionalmente debutar con fallo hepático, como ocurrió en el caso que reportamos (4,5,9).

En cuanto a las alteraciones bioquímicas, el perfil hepático se altera en el 70% de los casos; la LDH se eleva en un 30-80% de los pacientes y la β 2-microglobulina marcador pronóstico aumenta en el 90% de ellos (5,7,10). Son menos comunes la paraproteína monoclonal y la hipercalcemia, casi siempre mediada por calcitriol (5,8,10).

En las técnicas de imagen, estos LHP pueden pre-

sentarse como masa única (39-60% de los casos), lesiones múltiples (25- 40%) o como infiltración difusa. En la ultrasonografía aparecen como áreas hipoeoicas o anecoicas y en la TC suelen manifestarse como lesiones hipodensas. Tras la administración de contraste, un 50% no lo capta, el 33% lo hace de forma parcheada y un 16% lo hace en anillo. En la RM, se describen como isointensas o hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 (6,11).

Histológicamente, los LHP pueden adoptar tres patrones: afectación difusa de los espacios portaes (linfoma de bajo grado), infiltración difusa sinusoidal (linfoma de células T hepatoesplénico) o sustitución del parénquima en forma difusa (linfoma de células grandes y alto grado de malignidad), como ocurrió en nuestro caso y en la mayoría de las presentaciones.

Como en otros tumores, indican un pronóstico desfavorable: la edad avanzada, la afectación del estado general en el momento del diagnóstico, una gran masa tumoral, un subtipo histológico desfavorable, tasas elevadas de LDH y β 2-microglobulina, alto índice de proliferación, cirrosis y comorbilidad (1,12).

En cuanto a su tratamiento, se ha sugerido que en LHP bien localizados y de pequeño tamaño, la cirugía, sola o combinada con quimioterapia, podría ser una opción a considerar (5). Pero, dado que la recurrencia tras la exéresis no es infrecuente y que estos linfomas son quimiosensibles, es obligatorio incorporar la quimioterapia (13,14).

Hasta el 2001, la media de supervivencia en todos los pacientes con LHP era 15,3 meses, dependiendo del patrón de afectación hepática.

La incorporación del Rituximab, a partir de 2002, en el tratamiento de los linfomas no hodgkinianos B ha incrementado de manera significativa las respuestas completas y la supervivencia de los pacientes tratados en la actualidad (8,9). Ese anticuerpo quimérico monoclonal contra el antígeno CD20 de la superficie de las células B ha significado una nueva era en este campo, al punto de obligar a revisar los criterios del IPI previos a esa fecha. Junto con la terapia CHOP, se recomienda en los LNH indolentes, intermedios y agresivos (8,14).

Nuestro paciente con el diagnóstico de LHP, luego del tratamiento con R-CHOP, se encuentra en remisión completa de su enfermedad.

CONCLUSIÓN

Aunque infrecuente, el LHP debe ser incluido entre las causas de lesiones ocupantes de espacio en hígado.

Los avances en los estudios por imágenes, especialmente la RM, permitirán una mejor caracterización del parénquima hepático y los cambios arquitecturales, con una correlación más exacta con los cambios anatomopatológicos subyacentes.

Bibliografía

1. Burgener FA, Meyers SP, Tan RK, Zaunbauer W. Diagnóstico diferencial mediante resonancia magnética. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2005: 490- 527.
2. Lee JKT, Sagel SS, Stanley RJ, Heiken JP Body TC Correlación RM. Madrid,: Marbán; 1999: 701-77.
3. Haaga JR, Lanzieri CF, Gilkeson RC. TC y RM Diagnóstico por imagen del cuerpo humano. Madrid: Mosby. Elsevier; 2004: 1318- 40.
4. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, et al. The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 2007; 120 Suppl 12: 1- 39.
5. Noronha V, Shafi N, Obando JA, Kummar S. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Oncol Hematol*. 2005 *Critical Review*; 53: 199- 207.
6. Guermazi A, Brice P, de Kerviler E, et al. Extranodal Hodgkin Disease: Spectrum of Disease. *Radiographics* 2001; 21:161-79.
7. Nan DN, Fernández-Ayala M, Terán E, Parra JA, Fariñas MC. Severe hypercalcemia and solitary hepatic mass as initial manifestation of primary hepatic lymphoma. *Liver* 2001; 21: 159- 60.
8. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revisited International Prognostic Index (R-IPi) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109: 1857- 61.
9. Marcus R, Hagenbeek A. The therapeutic use of rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol. Suppl* 2007; 67: 5- 14.
10. Salmon JS, Thomson MA, Arildsen RC, Greer JP. Non-Hodgkin lymphoma involving the liver: clinical and therapeutic considerations. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 6: 273-80.
11. Oliva MR, Saini S. Liver cancer imaging: role of CT, MRI, US and PET. *Cancer Imaging* 2004; 4: S42-6.
12. Avilés Salas A, Garduño López AL, Soberanes Cerino C, Mondragón Sánchez RJ. Linfoma no Hodgkin primario de hígado. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Mex* 2002; 67(1): 43- 6.
13. Masood A, Kairouz S, Hudhud KH, Hegazi AZ, Banu A, Gupta NC. Primary non-Hodgkin lymphoma of liver. *Curr Oncol* 2009; 16 (4): 74-7.
14. Page RD, Romaguera JE, Osborne B, et al. Primary hepatic lymphoma. Favorable outcome after combination chemotherapy. *Cancer* 2001; 92: 2023-9.

El autor y los colaboradores del trabajo declaran no tener ningún conflicto de intereses.