

Reporte de caso: linfoma no Hodgkin difuso de células beta grandes post-germinal

Daniel Alberto Valderrama Ruiz
Facultad de Ciencias de la Salud
Médico Cirujano
Universidad de Montemorelos

El linfoma no Hodgkin (LNH) es el tipo más común de linfoma, siendo el subtipo más común el linfoma difuso de células beta grandes (LDCBG), que representa aproximadamente el 25 por ciento de todos los LNH en el mundo desarrollado. En México, el LNH se encuentra entre las primeras 5 causas de muerte por cáncer. El LDCBG es una forma agresiva de LNH de rápido crecimiento, en el que la supervivencia sin tratamiento se mide en meses, pero con un tratamiento oportuno y adecuado, aproximadamente dos tercios de todos los pacientes pueden curarse. Se presenta una paciente femenina de 78 años, que inició con aumento de volumen de glándula tiroides, disfagia, disnea leve y pérdida de peso de 3 kg, con dolor al mover el cuello, diagnosticándose bocio nodular por lo que se realizó tiroidectomía total, con reporte histopatológico de tiroiditis de Hashimoto. Posteriormente la paciente inició con estridor laríngeo, disfagia, y sensación de obstrucción del tracto respiratorio. Se realizó exploración de cuello encontrándose múltiples ganglios indurados. Se realizó revisión de biopsia y estudios de inmunohistoquímica llegando al diagnóstico de LDCBG. Se dio tratamiento con CHOP-Mabthera por 5 ciclos presentando respuesta clínica y radiológica completa, posteriormente se continúa con Mabthera 6 ciclos.

Keywords: Linfoma no Hodgkin, México, tratamiento, Informes de Casos.

Introducción

Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan del tejido hematopoyético y linfoide. Hay dos tipos principales de linfoma: el linfoma de Hodgkin (LH) y el linfoma no Hodgkin (LNH)^{1,2}. El linfoma no Hodgkin comprende un grupo heterogéneo de enfermedades que a su vez están estrechamente relacionadas. Cada una de estas enfermedades está caracterizada por la transformación maligna de las células linfoides pero con características morfológicas, inmunofenotípicas, genéticas y clínicas distintivas³. Hay más de 60 tipos diferentes de LNH, 14 de estos son linfomas de células B lo cuales representan aproximadamente el 90 % de los LNH diagnosticados; el otro 10 % corresponde a linfoma de células T⁴.

La incidencia del LNH se ha incrementado, llegando a ser el sexto cáncer más común, con una incidencia de 14 por cada 100,000 personas, siendo también la sexta causa de muerte por cáncer en el mundo⁵. Aproximadamente 300,000 casos nuevos se diagnostican cada año, representado estos el 3 % del total de casos nuevos de cáncer⁶.

En México también se ha observado un incremento en su incidencia. Según datos del Registro Histopatológico de las Neoplasias de la Secretaría de Salud, el LNH se encuentra entre las primeras 5 causas de muerte por cáncer⁷. En el 2001, se reportaron 102,657 casos de tumores malignos, de

los cuales 800 correspondieron a LH y 3,848 a LNH⁶.

La prevalencia del LNH aumenta exponencialmente con la edad, en personas mayores a 65 años es de 68.0 por cada 100,000 personas. Exceptuando el linfoblástico de alto grado y el linfoma de Burkitt la edad media de presentación para todos los subtipos de LNH es superior a los 50 años. En general es más común en hombres que en mujeres, solo la variedad tiroidea es más común en mujeres. La incidencia varía según la raza, con un mayor riesgo en raza blanca que en negros, americanos o asiáticos, únicamente el linfoma periférico de células T es mayor en negros que en blancos. El LNH también es más común en países desarrollados². El LNH es el tipo más común de linfoma, siendo el subtipo más común el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), que representa aproximadamente el 25 por ciento de todos los LNH en el mundo desarrollado. En los Estados Unidos, el LDCBG afecta aproximadamente a 7 de cada 100,000 personas cada año⁸. La incidencia varía según el origen étnico, los estadounidenses de raza blanca tienen tasas más altas que los negros, asiáticos e indios americanos, en orden de disminución de la incidencia⁸⁻¹⁰. El LDCBG representa aproximadamente el 40 por ciento de los LNH en América Central y del Sur¹⁵. Existe un predominio masculino con aproximadamente el 55 por ciento de los casos⁸. La incidencia aumenta con la edad, siendo la edad media de presentación 64 años para los pa-

cientes en general¹².

Los pacientes con LDCBG típicamente inician con una masa sintomática, de crecimiento rápido, generalmente en el cuello o el abdomen pero que puede presentarse en cualquier parte del cuerpo. Se observan síntomas sistémicos "B" (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna) en aproximadamente el 30 por ciento de los pacientes, y la lactato deshidrogenasa (LDH) está elevada en más de la mitad^{13,14}. En hasta el 40 por ciento de los casos, la enfermedad surge en tejidos extramedulares extranodales¹⁵. El sitio más común de la enfermedad extranodal primaria es el estómago, pero la enfermedad puede surgir en prácticamente cualquier tejido².

El diagnóstico de LDCBG se realiza mejor mediante una biopsia excisional del tejido, más comúnmente un ganglio linfático. Si bien la biopsia de ganglio linfático por escisión es la prueba diagnóstica preferida para la mayoría de los pacientes, algunos pacientes no presentan una linfadenopatía manifiesta y requieren la evaluación patológica de otro tejido (es decir, líquido pleural, bazo) para el diagnóstico^{1,2}. El diagnóstico patológico del LDCBG se basa en la morfología y la inmunohistoquímica, que es esencial para hacer el diagnóstico. La tinción para marcadores de células pan-B, como CD20 y CD79a, es suficiente para establecer el diagnóstico en muchos casos. El LDCBG es un grupo heterogéneo de tumores que consiste en células B grandes transformadas con nucléolos prominentes y citoplasma basófilo, un patrón de crecimiento difuso y una fracción de proliferación alta. Las células tumorales del LDCBG generalmente expresan antígenos de células pan B (CD19, CD20, CD22, CD79a). La mayoría tiene anomalías genéticas, pero no hay un cambio citogenético único que sea típico o diagnóstico^{1,2}. El LDCBG es una forma agresiva de LNH de rápido crecimiento, en el que la supervivencia sin tratamiento se mide en meses, pero con un tratamiento oportuno y adecuado, aproximadamente dos tercios de todos los pacientes pueden curarse^{2,13,16-18}.

El tratamiento inicial de la LDCBG depende de la extensión de la enfermedad. El sistema de estadificación utilizado para el LNH se centra en el número de sitios tumorales (nodales y extranodales) y su ubicación. Para fines de tratamiento, los pacientes con LDCBG generalmente se clasifican como con enfermedad en etapa limitada o enfermedad en etapa avanzada en función de si el tumor puede estar o no contenido dentro de un campo de irradiación^{16,19}.

El LDCBG en estadio limitado se trata principalmente con una terapia de modalidad combinada que consiste en quimioinmunoterapia sistémica abreviada (es decir, tres ciclos) (p. Ej., R-CHOP; rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) y radioterapia de campo involucrado (IFRT). Alternativamente, se pueden usar de seis a ocho ciclos de R-CHOP sin radioterapia. El LDCBG en estadio avanzado se trata con quimioinmunoterapia sistémica más

inmunoterapia con el anticuerpo recombinante anti-CD20 rituximab. La quimioterapia preferida depende en parte del subtipo molecular^{16,19}.

Reporte o descripción del caso

Se trata de una paciente femenina de 78 años, viuda, de religión adventista del séptimo día, tipo de ocupación ama de casa, originaria del estado de Veracruz y residente en Montemorelos Nuevo León; que realizaba ejercicio físico, alimentación vegetariana, toxicomanías negadas, transfusiones negadas, sin antecedentes patológicos, heredofamiliares o no patológicos relevantes para su padecimiento.

Inicia su padecimiento con aumento de volumen de glándula tiroidea de un año y medio de evolución, presentando en el mes previo a su ingreso aceleración de este crecimiento, disfagia, disnea leve y pérdida de peso de 3 kg, con dolor e incomodidad al mover el cuello. Se solicita ultrasonido (USG) de cuello el cual reporta nódulos o quistes tiroideos, además de perfil tiroideo el cual arroja valores dentro de límites normales. Se programa para tiroidectomía total, la cual se realiza sin complicaciones por lo que se da de alta por mejoría clínica.

Acude 13 días después por tos irritativa, estridor laríngeo, de dos días de evolución. Se diagnostica parálisis de cuerda bucal derecha, presentando mejoría a terapia farmacológica con esteroides. Se recibe resultado de biopsia de glándula tiroidea la cual reporta tiroiditis de Hashimoto.

La paciente continúa con su sintomatología, agregándose disfagia y sensación de obstrucción del tracto respiratorio y síndrome de vena cava superior. Se realizan estudios de imagen los cuales reportan hematoma en cuello, por lo que se da tratamiento conservador, no presentando ninguna mejoría. Dos meses después, se programa para cirugía de revisión de cuello por probable hematoma, encontrándose múltiples ganglios indurados con proceso inflamatorio, por lo que se solicita nueva revisión de la biopsia la cual reporta linfoma de células pequeñas que infiltra ambos lóbulos tiroideos, se realiza panel de inmunohistoquímica: CD-20: positivo, CD-10: negativo, KI67 %: positivo en el 90 %, MUM-1: positivo. Se concluye diagnóstico como linfoma no Hodgkin difuso de células beta grandes post-germinal. Se da tratamiento con CHOP-Mabthera por 5 ciclos presentando respuesta clínica y radiológica completa, por lo que se continúa con Mabthera 6 ciclos.

Discusión

El LDCBG tiene un amplio espectro de presentaciones, las cuales dificultan su oportuno diagnóstico y tratamiento. Los profesionales del área médica deberían estar familiarizados con sus presentaciones más comunes sin importar su área de especialidad. En este caso hubo retraso en el diagnóstico

debido a que este no se sospechó. Las herramientas diagnósticas también dificultaron el diagnóstico. La paciente presentó un perfil tiroideo dentro de límites normales, el USG guió a un diagnóstico diferencial, como puede ser el bocio nodular o quístico. Este diagnóstico llevó a la realización de una tiroidectomía total. Con base en el contenido linfocitario de la muestra, el reporte de histopatológico fue de tiroiditis de Hashimoto. Este último resultado dificultó aún más el diagnóstico definitivo. Con el tratamiento suministrado la paciente no presentó mejoría en su sintomatología. Al contrario, presentó empeoramiento de esta, además de agrandamiento de la masa en su cuello. Por tal motivo se realizaron nuevos estudios de imagen como USG y tomografía axial computarizada (TAC). Estos reportaron que la masa era un hematoma en remisión por lo cual se decidió dar tratamiento conservador. Posteriormente, debido a que la paciente continuaba con empeoramiento de su sintomatología, se decidió abordar el caso de una manera multidisciplinaria. Se agregó un médico internista a la valoración, quien, basándose en la clínica de la paciente y los paraclínicos, propuso el diagnóstico de linfoma. Se decidió realizar una nueva intervención quirúrgica en la que se encontraron múltiples ganglios indurados. Con estos resultados se realizó una nueva revisión de la biopsia, confirmando el diagnóstico diferencial sugerido. Por lo que se agregó a un oncólogo clínico para la elección de un tratamiento definitivo.

Conclusiones

El manejo de esta enfermedad requiere de un apoyo multidisciplinario que determine un diagnóstico exacto, una evaluación y un tratamiento apropiado ²⁰. También, es importante considerar que los datos de laboratorio o de imagen, no eximen al médico de la responsabilidad de una observación, exploración y estudio cuidadosos del paciente. Siempre se debe tener en cuenta que estos estudios están sujetos a posibles errores de quienes los realizan o interpretan, además de las deficiencias de los instrumentos utilizados ²¹. Por último, es importante destacar que ni la mejor tecnología puede sustituir al método clínico para llegar a un diagnóstico contextualizado de la enfermedad, algo de lo cual debe estar consciente todo médico, sin importar su área de especialidad, que desee brindar una atención esmerada a los pacientes ²².

Referencias

1. Freedman AS, Aster JC. Epidemiology, clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of diffuse large B cell lymphoma [Internet]. Uptodate. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/epidemiologyclinical-manifestationspathologicfeaturesanddiagnosisofdiffuse-largebcelllymphoma?sourcehistory_widget. Acceso el 20 de febrero de 2019.
2. Stewart JA. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 9th ed. Richard Pazdur M, Lawrence R. Coia M, William J. Hoskins M, Lawrence D. Wagman M, editors. CMP Healthcare Media Manhasset, New York; 2005. 697–748 p.
3. Morton LM, Wang SS, Cozen W, Linet MS, Chatterjee N, Davis S, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2016;112(13):5150–61.
4. Secretaría de Salud. Linfomas No Hodgkin en el Adulto [Internet]. Guía de práctica clínica. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-174-09/ER.pdf>. Acceso el 25 de febrero 2019.
5. González HM. Linfoma: Aspectos clínicos y de imagen. *An Radiol Mexico.* 2009;(1):81–97.
6. Dos Santos LV, Lima JP, Lima CS, Sasse EC, Sasse AD. Is there a role for consolidative radiotherapy in the treatment of aggressive and localized Non-Hodgkin Lymphoma? A systematic review with meta-analysis. *BMC Cancer.* 2012;(12):288.
7. Noelia Z, Melgarejo M, Alma M, Chávez N. Artemisa Tratamiento del linfoma no Hodgkin con rituximab y quimioterapia CHOP. Experiencia de 6 años en el Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza” ISSSTE. 2007;(1):17–22.
8. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood.* 2006 Jan 1;107(1):265–76.
9. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer.* 2011 Nov 22;105(11):1684–92.
10. Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, Finlayson A, Ali R. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. *Br J Haematol.* 2013 Nov;163(4):465–77.
11. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, Maclennan KA, Müller-Hermelink HK, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood.* 2012 Dec 6;120(24):4795–801.
12. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, Sinha R, Ward KC, Brawley OW, et al. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Cancer.* 2011 Jun 1;117(11):2530–40.
13. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol.* 1998 Aug;16(8):2780–95.
14. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's Lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood.* 1997 Jun 1;89(11):3909–18.
15. Moller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation—a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol.* 2004 Jan;124(2):151–9.
16. Freedman AS, Friedberg JW. Initial treatment of limited stage diffuse large B cell lymphoma [Internet]. Uptodate. Disponible: https://www.uptodate.com/contents/initial-treatmentoflimitedstagediffuselargebcell-lymphoma?topicRef4703sourcesee_link. Acceso el 20 de febrero de 2019.

17. Freedman AS, Friedberg JW. Patient education: Diffuse large B cell lymphoma in adults (Beyond the Basics) [Internet]. Uptodate. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/diffuselargebcell-lymphomainadultsbeyondthebasics?source=history_widget. Acceso el 20 de febrero de 2019.
18. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994 Sep 1;84(5):1361–92.
19. Freedman AS, Friedberg JW. Initial treatment of advanced stage diffuse large B cell lymphoma [Internet]. Uptodate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-advanced-stage-diffuse-large-b-cell-lymphoma>. Acceso el 25 de febrero 2019.
20. Freedman AS, Aster JC. Epidemiology, clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of diffuse large B cell lymphoma [Internet]. Uptodate. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/epidemiologyclinical-manifestationspathologicfeaturesanddiagnosisofdiffuse-largebcelllymphoma?source=history_widget. Acceso el 20 de febrero de 2019.
21. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, et al. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 19 ed. México, D. F: Mc Graw Hill; 2016. 22. Cruz Hernández J, Hernández García P, Dueñas Gobel N, Salvato Dueñas A. Importancia del método clínico. *Revista Cubana de Salud Pública*. 2012;38(3):422-437.