

Esplenomegalia gigante, dato indirecto de linfoma B de alto grado

María Virginia Herrero-García¹, Laura Rivero-Amador², Ana María Espejo-Gil¹, Araceli Rocío Romero-Dorado³, Yapci Ramos-De León⁴, Covadonga Rodríguez-Mangas¹

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Doctor José Molina Orosa. Arrecife (Las Palmas). España

²Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Doctor Molina Orosa. Arrecife (Las Palmas). España

³Servicio de Cirugía General y Digestivo. Hospital Doctor José Molina Orosa. Arrecife (Las Palmas). España

⁴Servicio de Hematología. Hospital Doctor José Molina Orosa. Arrecife (Las Palmas). España

Recibido: 01/09/2018

Aceptado: 21/11/2018

En línea: 31/12/2018

Citar como: Herrero-García MV, Rivero-Amador L, Espejo-Gil AM, Romero-Dorado AR, Ramos-De León Y, Rodríguez-Mangas C. Esplenomegalia gigante, dato indirecto de linfoma B de alto grado. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2018 (Dic); 3(3): 140-143. doi: 10.32818/reccmi.a3n3a13.

Autor para correspondencia: María Virginia Herrero-García. virgyherrero@hotmail.com

Palabras clave

- ▷ Esplenomegalia
- ▷ Esplenectomía
- ▷ Linfoma B de alto grado
- ▷ Linfoma B no clasificable

Keywords

- ▷ Splenomegaly
- ▷ Splenectomy
- ▷ High-grade B-cell lymphoma
- ▷ Unclassifiable B-cell lymphoma

Resumen

Paciente varón de 44 años que presenta dolor abdominal con esplenomegalia. Se realiza esplenectomía mediante laparoscopia. Es diagnosticado de linfoma B de alto grado no clasificable, con características intermedias entre el linfoma difuso de células B grande y el linfoma de Hodgkin según los resultados de la inmunohistoquímica. Mostramos el caso porque este tipo de linfoma de células B no clasificable es una patología poco frecuente, siendo la anatomía patológica y las técnicas de inmunohistoquímica la clave para su diagnóstico.

Abstract

A 44-year-old man presented with acute abdominal pain and splenomegaly. Splenectomy was performed by laparoscopy. We diagnosed as a high-grade B-cell lymphoma that is unclassifiable, with intermediate characteristics between diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma based on its immunohistopathological examination.

Puntos destacados

- ▷ La escasa frecuencia del linfoma de células B no clasificable, junto con su heterogeneidad y su reciente descripción como entidad específica lo convierten en un reto diagnóstico.
- ▷ La falta de suficiente experiencia terapéutica hace de esta enfermedad una entidad compleja, de difícil diagnóstico y un reto terapéutico.

Introducción

El linfoma tipo B difuso de células grandes es agresivo, con un patrón de crecimiento difuso y una alta proliferación. Es una entidad infrecuente y de diagnóstico difícil, existiendo en la clasificación de linfomas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), desde 2008, una variedad denominada "no clasificable". Son pocos los casos reportados en la literatura.

En este caso clínico destacamos que el linfoma de células B no clasificable se trata de una patología poco frecuente, siendo la anatomía patológica y las técnicas de inmunohistoquímica la clave para su diagnóstico; además de su presentación atípica, ya que generalmente hay afectación mediastínica y en

nuestro caso el principal síntoma y la forma de presentación fue la presencia de esplenomegalia. La rareza de estos casos plantea un tremendo desafío porque su diagnóstico diferencial tiene implicaciones directas para las estrategias de su manejo.

Antecedentes personales y enfermedad actual

Varón de 44 años natural de Italia, comerciante. No alergias medicamentosas. Beta talasemia menor, jugador de rugby con múltiples fracturas en relación con lesiones deportivas. No hábitos tóxicos. Distrofia muscular en padre y tío paterno de origen no filiado. No sigue tratamiento.

Acude a Urgencias por dolor en hipocondrio izquierdo de 6 días de evolución no relacionado con la ingesta, que aparece con los movimientos aumentando de intensidad hasta hacerse de reposo. Niega fiebre, sudoración profusa, prurito, molestias digestivas, alteraciones del hábito intestinal o molestias urinarias. No contactos sexuales de riesgo, ni consumo de leche no pasteurizada. En los últimos años sólo ha viajado a Italia.

Exploración física y pruebas complementarias

En la exploración física destaca:

- TA 110/69. FC 74 lpm. Saturación 100% basal. Buen estado general. Bien hidratado y perfundido. Eupneico. Consciente, orientado. Afebril.
- CYC. No adenopatías.
- ACP. Ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos. Murmullo vesicular conservado.
- Abdomen. Blando, depresible, esplenomegalia dolorosa atravesando línea media. Ruidos presentes.
- EEII. No edemas ni signos de trombosis venosa profunda, pulsos conservados.
- No adenopatías axilares ni inguinales.

En la analítica del ingreso destacaba una hemoglobina de 9,6 g/dl de características microcíticas e hipocrómicas, junto con plaquetopenia de 47.000/ μ l (120-400) y leucopenia de 3.600/ μ l. En el estudio de anemias había niveles bajos de hierro 42 μ g/dl (59-158) e IST 16% (20-35), siendo la ferritina y transferrina normales, además del ácido fólico, la vitamina B₁₂ y el Coombs indirecto y directo.

Para la realización del diagnóstico diferencial, se solicitó estudio de autoinmunidad siendo ANA, factor reumatoide y complementos C3-C4 negativos y/o normales sus valores. Realizamos un proteinograma, que fue normal, y solicitamos la β -2-microglobulina tanto en plasma como en orina, estando ambos niveles elevados: en plasma 4,16 μ g/ml (1,1-2,3) y en orina 451 μ g/l (\leq 300), siendo sugestivos de la existencia de posible linfoma. Las serologías para descartar proceso infeccioso como causa del cuadro fueron negativas, descartándose infección por *Salmonella*, *Brucella*, sífilis, rubéola, citomegalovirus, virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana, *Coxiella*, *Borrelia*, varicela, y virus herpes simple tipos 1 y 2; siendo positiva la serología a virus de la hepatitis B compatible con portador crónico. Además, realizamos el test de Gaucher para descartar esta enfermedad, siendo el resultado negativo: actividad β -glucosidasa en DBS 2,3 nmol/l/h (2,5-40).

En la radiografía de tórax no había hallazgos significativos; y en la ecografía abdominal de Urgencias se objetivó esplenomegalia gigante, bazo que mide aproximadamente 20 cm en el eje longitudinal y que sobrepasa la línea media abdominal. Correcta permeabilidad de arteria y vena esplénica, sin datos que sugieran infartos. Tampoco se visualiza líquido en la región subcapsular esplénica de la gotiera paracólica que podrían sugerir roturas/desgarros asociados.

Durante su estancia en planta, se practicó tomografía computarizada (TC) toracoabdominal (Figura 1) donde se describían mínimo derrame pleural izquierdo, atelectasias laminares posterobasales de forma bilateral. Aumento del bazo que muestra diámetros de 228 x 183 x 158 mm en sus ejes longitudinal, anteroposterior y transversal. Pequeño bazo accesorio de 2 cm y situación perihiliar. El aumento del volumen esplénico desplaza medialmente el estómago. Hacia su tercio medio e inferior, se observa área hipodensa mal delimitada de diámetro máximo de 17 mm que no realza tras la administración del contraste, probablemente sin traducción patológica.



Figura 1. Aumento del bazo que muestra diámetros de 228 x 183 x 158 mm en sus ejes longitudinal, anteroposterior y transversal. El aumento del volumen esplénico desplaza medialmente el estómago

Contactamos con Hematología y se decide la realización de aspirado de médula ósea, que mostraba aspecto reactivo, hiperplasia de la serie roja, sin objetivarse infiltración tumoral en el momento actual. En el inmunofenotipo destacaban abundantes progenitores hematopoyéticos y escasa población clonal kappa din, a descartar linfoma esplénico. FISH: ausencia de delección 7q31, monosomía 7 y traslocación bcl6. El resultado no confirma el posible diagnóstico de linfoma esplénico. Biología molecular: no procede al no estar infiltrada la médula ósea por linfoma. Cariotipo: 46, XY. En la biopsia de médula ósea destacaba pequeño clon de linfoma esplénico B. En espera de los resultados que se mandaron al hospital de referencia.

Evolución

Iniciamos estudio de esplenomegalia gigante, manteniendo tratamiento analgésico para control del dolor. Presenta episodios de febrícula de predominio vespertino de hasta 37,5 °C, siendo los cultivos negativos. En parámetros analíticos se objetivaba mayor anemia en rango transfusional y trombopenia.

Dado el crecimiento del bazo y el hiperesplenismo, se indica esplenectomía programada tras administración de vacunas correspondientes, con intento de abordaje laparoscópico, que resulta inviable por la enorme y friabilidad del bazo, por lo que se realiza laparotomía media sin complicaciones (Figura 2). Previo al acto quirúrgico, requirió transfusión de concentrados de hemáties y plaquetas, con premedicación, debido a reacciones postransfusionales en transfusiones previas (presentó pico febril durante la misma en alguna ocasión).



Figura 2. Imágenes de la intervención quirúrgica y de la pieza macroscópica del bazo extirpado (2.835 g, 27 x 18 x 90 cm)

A los 10 días del postoperatorio, y tras recuperación de los niveles de hemoglobina y plaquetas, es dado de alta en espera de resultados. La anatomía pa-

tológica que se derivó al hospital de referencia es compatible con linfoma B de alto grado, no clasificable. CD20+, BCL2+. Por parte de Hematología, se indica realización de PET-TAC, donde se objetiva adenopatía paraesofágica derecha y captación interportocava que requiere correlación con TC diagnóstica para descartar afectación adenopática que no se realiza porque el paciente decide trasladarse a su país de origen para finalizar el estudio e iniciar tratamiento.

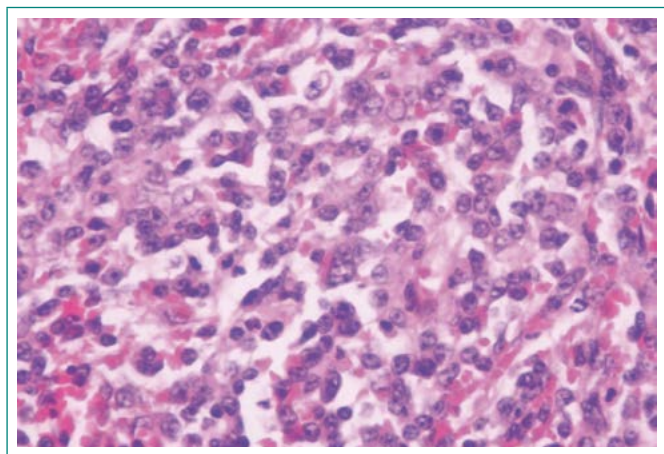


Figura 3. Proliferación linfoide con una distribución principalmente en la pulpa roja, formada por células de mediano-grande tamaño, y un fenotipo CD20+, CD3-, BCL2+, BCL6-, ciclina D1-, CD23-, CD10-, ciclina D3-, IgD+, SOX11-, p53-, MUM1- (expresión focal), EBER-, y alto índice proliferativo

Juicio clínico

Linfoma B de alto grado no clasificable.

Discusión

Ante una esplenomegalia, debemos plantearnos las múltiples causas y realizar un amplio diagnóstico diferencial, en el que destacan la presencia de enfermedad hepática, hematológica, infecciosa o inflamatoria (Tabla 1)^{1, 2}. La hematopoyesis extramedular en el bazo puede deberse a una expansión del tejido hematopoyético en diversas anemias hemolíticas congénitas o a una respuesta a la ocupación medular por fibrosis o tumor. Otras causas incluyen crisis de secuestro en la enfermedad de células falciformes, hipertensión portal y traumatismo esplénico con formación de hematoma intracapsular, situación de riesgo vital en caso de rotura esplénica. El hallazgo de esplenomegalia obliga a descartar patologías potencialmente graves, por lo que implica una exploración física minuciosa y una anamnesis exhaustiva para interpretarla en el contexto clínico¹⁻³.

Es importante un correcto diagnóstico diferencial por las consecuencias clínicas que puede suponer. Según el mecanismo fisiopatológico puede producirse por:

- Aumento de demanda de la función esplénica. En este grupo, englobamos la hiperplasia del sistema reticuloendotelial (como ocurre en esferocitosis y anemia drepanocítica); la hiperplasia extramedular como respuesta a la infección tanto a virus, bacterias, hongos o parásitos; y los trastornos de la regulación inmunitaria (artritis reumatoide, lupus, sarcoidosis...), y otros como la hematopoyesis extramedular.
- Alteración del flujo sanguíneo esplenoportal, teniendo en cuenta cirrosis, hipertensión portal, esquistosomiasis...

- Infiltración de bazo por depósito intracelular o extracelular (enfermedad de Gaucher, amiloidosis, enfermedad de Niemann-Pick) o infiltración celular tanto benigna como maligna (leucemias, linfoma, síndromes mieloproliferativos, hemangiomas, sarcomas...)^{2, 3}.

Enfermedades congestivas	<ul style="list-style-type: none"> • Cirrosis • Fallo cardíaco • Trombosis de vena portal, hepática o esplénica
Enfermedades malignas	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma, indolente normalmente • Leucemia crónica o aguda • Policitemia vera • Mieloma múltiple • Trombocitemia esencial • Mielofibrosis primaria • Tumores esplénicos primarios • Metástasis esplénicas de tumores sólidos
Enfermedades infecciosas	<ul style="list-style-type: none"> • Víricas: hepatitis, mononucleosis, citomegalovirus • Bacterianas: <i>Salmonella</i>, <i>Brucella</i>, tuberculosis • Parasitarias: malaria, schistosomiasis, toxoplasmosis, leishmaniasis • Endocarditis • Fúngicas
Enfermedades inflamatorias	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoidosis • Enfermedad del suero • Lupus eritematoso sistémico • Artritis reumatoide (síndrome de Felty)
Enfermedades inflamatorias no malignas	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Gaucher • Enfermedad de Niemann-Pick • Amiloidosis • Otras enfermedades lisosomales (mucopolisacaridosis) • Histiocitosis • Linfocitosis hemofagocítica • Enfermedad de Rosai-Dorfman
Enfermedades hematológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Anemias hemolíticas agudas o crónicas • Anemia de células falciformes • Uso de factor recombinante humano estimulador de colonias

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la esplenomegalia

Los linfomas B difusos de célula grande (LBDCG) corresponden al 30-40% de los linfomas en adultos. Este grupo comprende una variedad heterogénea de linfomas, tanto por sus características clínicas como biológicas, con un comportamiento clínico variable, que puede presentar respuesta y remisión a los tratamientos. Sin embargo, por lo menos una tercera parte de los pacientes morirá por esta enfermedad. Se han desarrollado diferentes clasificaciones que permitan conocer, agrupar y predecir el comportamiento en la forma más homogénea posible de las diversas presentaciones de LBDCG. Se identifican los linfomas de tipo centrogerminal B (GCB), que expresan genes "normales" de las células B centrogerminales y que corresponden al 50% de los LBDCG; los linfomas B de fenotipo activado (ABC), que expresan genes que se observan en la activación de células en sangre periférica, y que corresponden al 30% de los LBDCG; y un tercer grupo, aproximadamente el 20% de los LBDCG, denominado no clasificable y conocido como "no GCB". Los LBDCG expresan marcadores pan B como CD19, CD20, CD22, CD79a y PAX5. Otros marcadores incluyen: CD10 en el 40% de los casos, BCL6 en el 60%, BCL2 en el 50%, CD43 en el 20%, IRF4/MUM1 hasta en el 77%, y p53 en el 30% de los casos. Utilizamos algoritmos que estratifican los linfomas en GCB o "no GCB" según la expresión de los marcadores CD10, BCL6 y IRF4/MUM1 (7, 8, 11). Los LBDCG que son CD10+ en más del 30% de las células corresponden al grupo GCB; los casos que son CD10- y BCL6+, IRF4/MUM1-, también corresponden al grupo GCB. Los casos que son BCL6- CD10- o BCL6+ y IRF4/MUM1+ son "no GCB"^{4, 5}.

El linfoma tipo B difuso de células grandes es agresivo, con un patrón de crecimiento difuso y una alta proliferación, siendo una entidad infrecuente y de diagnóstico difícil. Los pacientes son de edad media o mayores. Típicamente se presenta con una masa de rápido crecimiento, especialmente en cuello o abdomen⁶. El compromiso de la médula ósea se encuentra en el 10-20% de los casos. Existen dos categorías en cuanto al no clasificable: el que presenta características intermedias entre el linfoma difuso de células B grande y el linfoma de Hodgkin; y el de características intermedias con el linfoma de Burkitt. El primero es un linfoma límite con superposición clínica, morfológica y características inmunofenotípicas. Esta categoría se diseñó como una medida para adaptarse a casos límite que no se pueden clasificar de manera confiable en una única entidad de enfermedad distinta después de que se hayan realizado todos los estudios morfológicos, inmunofenotípicos y moleculares disponibles. La rareza de estos casos plantea un tremendo desafío tanto para los patólogos como para los oncólogos porque su diagnóstico diferencial tiene implicaciones directas para las estrategias de manejo. Esta categoría está diseñada para clasificar casos raros que muestran una superposición significativa o discordancia entre la morfología y el inmunofenotipo del linfoma. Son poco frecuentes, a menudo asociados con enfermedad mediastínica, y pueden aparecer en ganglios periféricos. Se pueden diseminar a pulmón, hígado, bazo y médula ósea, y son más frecuentes en hombres jóvenes y en países occidentales (aunque pueden aparecer a cualquier edad)⁶⁻⁸. La prevalencia de linfoma de células B difuso en esta categoría límite aún no se ha determinado, ya que sólo unos pocos casos han sido reportados en la literatura.

La elección del tratamiento más apropiado sigue siendo controvertida, y tiene un régimen diferente en función del estadio de la enfermedad. En nuestro caso, la esplenectomía fue el tratamiento de elección, pues no sólo confirmó el diagnóstico sino que consiguió aliviar los síntomas y mejorar los desórdenes hematológicos^{7,8}.

Conclusión

El linfoma de células B no clasificable es una patología poco frecuente, y la anatomía patológica y las técnicas de inmunohistoquímica son la clave para

su diagnóstico. El tratamiento del linfoma de células B no clasificable con características intermedias entre el linfoma de células B y el linfoma de Hodgkin clásico es un desafío, porque sus límites de rareza no sólo se encuentran en el diagnóstico y la subclasificación, sino también en los enfoques terapéuticos, que aún están por establecerse. Se requieren más estudios para analizar el origen de la enfermedad y desarrollar el tratamiento más específico.

Bibliografía

1. Pozo AL, Godfrey EM, Bowles KM. Splenomegaly: investigation, diagnosis and management. *Blood Rev.* 2009; 23: 105-111.
2. Rodeghiero F, Ruggeri M. Short-and long-term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications? *Br J Haematol.* 2012; 158: 16.
3. Renzulli P, Hostettler A, Schoepfer AM, et al. Systematic review of atraumatic splenic rupture. *Br J Surg.* 2009; 96: 1114.
4. Sehn LH. Paramount prognostic factors that guide therapeutic strategies in diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012: 402-409.
5. Barton S, Hawkes EA, Wotherspoon A, Cunningham D. Are we ready to stratify treatment for diffuse large B-cell lymphoma using molecular hallmarks? *Oncologist.* 2012; 17(12): 1562-1573.
6. Shi F, Zhou Q, Gao Y, Cui X-Q, Chang H. Primary splenic B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma: a case report. *Oncology letters* 12. 2016; 1925-1928.
7. Szumera-Ciećkiewicz A, Rymkiewicz G, Gryga lewicz B, Jesionek-Kupnicka D, Gruchała A, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Gałązka K, Reszeć J, Borg K, Prochorec-Sobieszek M. Comprehensive histopathological diagnostics of aggressive B-cell lymphomas based on the updated criteria of the World Health Organisation's 2017 classification. *Pol J Pathol.* 2018; 69(1): 1-19.
8. Bairey O, Shvidel L, Perry C, Dann EJ, Ruchlemer R, Tadmor T, Goldschmidt N. Primary Splenic Diffuse Large B-Cell Lymphoma (PS-DLBCL): splenectomy improves survival. *Blood.* 2014; 124: 4439.