

Estudio descriptivo. Linfoma intravascular como causa de fiebre de origen desconocido: Reporte de caso

Intravascular lymphoma as a cause of fever of unknown origin: Case report

Gallardo María Florencia, Chiarvetto Peralta María Victoria, Marbán Mariano Ezequiel, Crescitelli Franco, Altube Ana Julia, Lamponi Tappatá Lucía

Hospital Municipal de Agudos “Dr. Leónidas Lucero”. Bahía Blanca. Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Recibido:

febrero 2019

Aceptado:

marzo 2019

Dirección de correspondencia:
Gallardo María Florencia

mflorenciagallardo@gmail.com

Resumen

El linfoma intravascular es un subtipo inusual de linfoma no Hodgkin difuso extraganglionar. El diagnóstico suele presentar dificultades debido a la baja incidencia de la enfermedad y a la presentación clínica inespecífica, y se confirma por autopsia en un 50% de los casos. Se presenta el caso de un paciente con linfoma intravascular con fiebre de origen desconocido, en quién se realizó el diagnóstico post mortem.

Palabras Clave: *Linfoma intravascular, Linfoma no Hodgkin, Linfoma difuso, Fiebre de origen desconocido.*

Abstract

Intravascular lymphoma is an unusual subtype of diffuse extranodal non-Hodgkin lymphoma. The diagnosis usually presents difficulties due to the low incidence of the disease and the non-specific clinical presentation, and it is confirmed by autopsy in 50% of the cases. We present the case of a patient with intravascular lymphoma with fever of unknown origin, in whom the diagnosis was made post mortem.

Keywords: *Intravascular lymphoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Lymphoma, Diffuse, Unknown Origin Fever.*

Introducción

El linfoma intravascular de células B grandes es un subtipo infrecuente de linfoma no Hodgkin difuso, de localización extranodal, que se caracteriza por la proliferación de células linfoides neoplásicas dentro de pequeños y medianos vasos.^{1,2} Esta entidad fue descrita por primera vez en 1959 como una neoplasia endotelial con diseminación intravascular, reconociéndose luego, mediante técnicas inmunohistoquímicas, cómo un subtipo inusual de linfoma extraganglionar de células B grandes.³

Se estima que representa el 1% de todos los linfomas y tiene una frecuencia menor a un caso por millón de habitantes. Su prevalencia es similar en ambos sexos y suele presentarse a la edad promedio de 70 años, aunque puede aparecer a cualquier edad.^{1,3} Los órganos más comúnmente afectados son el sistema nervioso

central y la piel, seguidos del pulmón, los riñones, las glándulas suprarrenales y la próstata.^{1,4}

La infrecuencia de la enfermedad, la agresividad con la que se presenta y las dificultades para el diagnóstico debido a la presentación clínica heterogénea e inespecífica, se traducen en un mal pronóstico, con una mortalidad reportada de hasta el 80%.⁴

Se presenta el caso de un paciente con linfoma intravascular que se manifestó como fiebre de origen desconocido, y cuyo diagnóstico se arribó a través de la autopsia.

Caso clínico

Paciente masculino de 73 años, tabaquista, con antecedentes de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y depresión. Consulta en octubre del 2015 por fiebre intermitente de 5 meses de evolución asociado a astenia, pérdida

de peso significativa e hiporexia. Había sido evaluado 4 meses previos a la consulta por el mismo cuadro, iniciando prednisona 20 mg/día por sospecha de polimialgia reumática.

Al examen físico el paciente se encuentra en regular estado general, con hipotrofia muscular, livedo reticularis, edemas en miembros inferiores y candidiasis oral. No se constatan adenomegalias, ni hepato-esplenomegalia.

El laboratorio muestra: anemia (hemoglobina 6,9 g/dL) con características de ferropenia (volumen corpuscular medio 78 fL, hemoglobina corpuscular media 25 pg/c, concentración de hemoglobina corpuscular media 32 g/dl) y de enfermedades crónicas (ferritina 1283 ng/ml), eritrosedimentación (VSG) 192 mm/h, lactato deshidrogenasa (LDH) 1993 UI/L, albúmina 2.6 mg/dl y relación albúminuria/creatininuria (RAC) 889 mg/g.

Se realizan las siguientes serologías: VIH, sífilis, toxoplasmosis, citomegalovirus, brucelosis, hepatitis B y C, todas con resultado negativo. Prueba de tuberculina (PPD) de 0 mm. Se toman hemocultivos para bacterias y hongos y urocultivo, sin aislamiento de gérmenes. Se realizan hormonas tiroideas y marcadores tumorales (antígeno prostático específico, carcinoembrionario y carbohidrato 19.9) que no arrojan resultados patológicos.

Sospechando una enfermedad reumatológica se solicitan anticuerpos antinucleares y anticuerpo anti péptido citrulinado cíclico que son negativos, complemento que es normal, y factor reumatoideo que resulta positivo (50 UI/ml, VN < 14UI/ml).

Para estudio de una posible enfermedad oncohematológica, se realiza punción de médula ósea para biopsia, citometría de flujo y análisis citogenético, que no presentan alteraciones. En el proteinograma se informa hipoalbuminemia moderada, hiperglobulinemia leve alfa 1 y 2, hiper beta y gamma globulinemia leve. Se recibe beta 2 microglobulina aumentada (4,62 mg/l, VN 1,18-2,36 mg/l).

Se completa la evaluación diagnóstica con ecocardiograma transtorácico, videoendoscopia digestiva alta y baja, tomografía de tórax, abdomen y pelvis, todos sin hallazgos relevantes.

Habiendo excluido gran parte de los posibles diagnósticos, se interpreta el cuadro como síndrome de Still del adulto y se realiza tratamiento con tres pulsos de metilprednisolona de 1 gramo. Se realiza transfusión de globulos rojos, posterior a lo cual el paciente presenta una reacción postransfusional asociada a inestabilidad hemodinámica y requerimiento de vasopresores. Evoluciona con pancitopenia asociada a shock séptico con bacteriemia por *Staphylococcus Haemolyticus*, sin respuesta al tratamiento instaurado. El paciente fallece a los 15 días de internación y se decide en conjunto con la familia realizar autopsia.

Se recibe informe de autopsia positivo para linfoma intravascular con compromiso de cerebro y tronco encefálico, corazón, pulmón, tubo digestivo, páncreas, riñón, glándulas adrenales y testículo.

En el examen macroscópico de la autopsia se objetiva encefalopatía, miocardiopatía con hipertrofia concéntrica, neumopatía con derrame pleural, esofagitis por Cándida, gastritis erosiva, ascitis e hidrocele.

En el análisis microscópico, se observan células linfoides atípicas en el interior de los pequeños y medianos vasos de los órganos afectados (figura 1), que resultan positivas para CD20, CD79 alfa, PAX 5, con un índice de proliferación KI 67 positivo en el 90% (figura 2), y negativas para AE1/AE3, CD68, CD23, CD5, BCL6, CD3, CD10, BCL2.

Discusión

La fiebre de origen desconocido es un cuadro febril prolongado sin etiología establecida a pesar de una evaluación intensiva y pruebas diagnósticas. Las tres principales etiologías a estudiar son las infecciones, enfermedades del tejido conectivo y la neoplasias.⁵

El linfoma intravascular se caracteriza por tener una forma de presentación clínica heterogénea e inespecífica.⁴ La fiebre está presente en el 45% de los casos, pudiendo presentarse como un cuadro de fiebre de origen desconocido o de síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso).¹ La pérdida de peso y el deterioro del estado general son muy frecuentes en esta patología.⁴ Este tipo de sintomatología

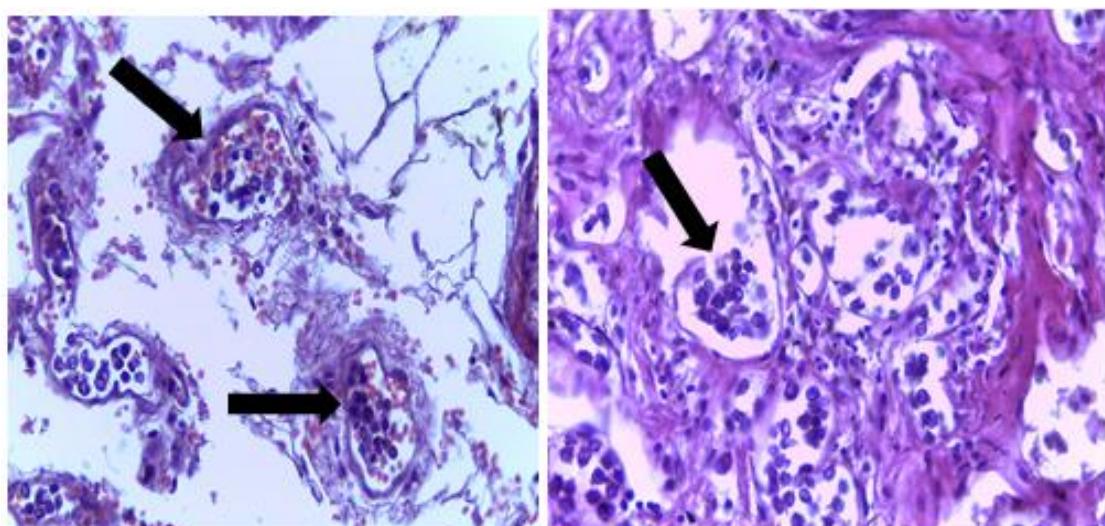


Figura 1: Examen miscoscópico de la autopsia. Se observan vasos de pequeño y mediano calibre con células linfoides atípicas intraluminales.

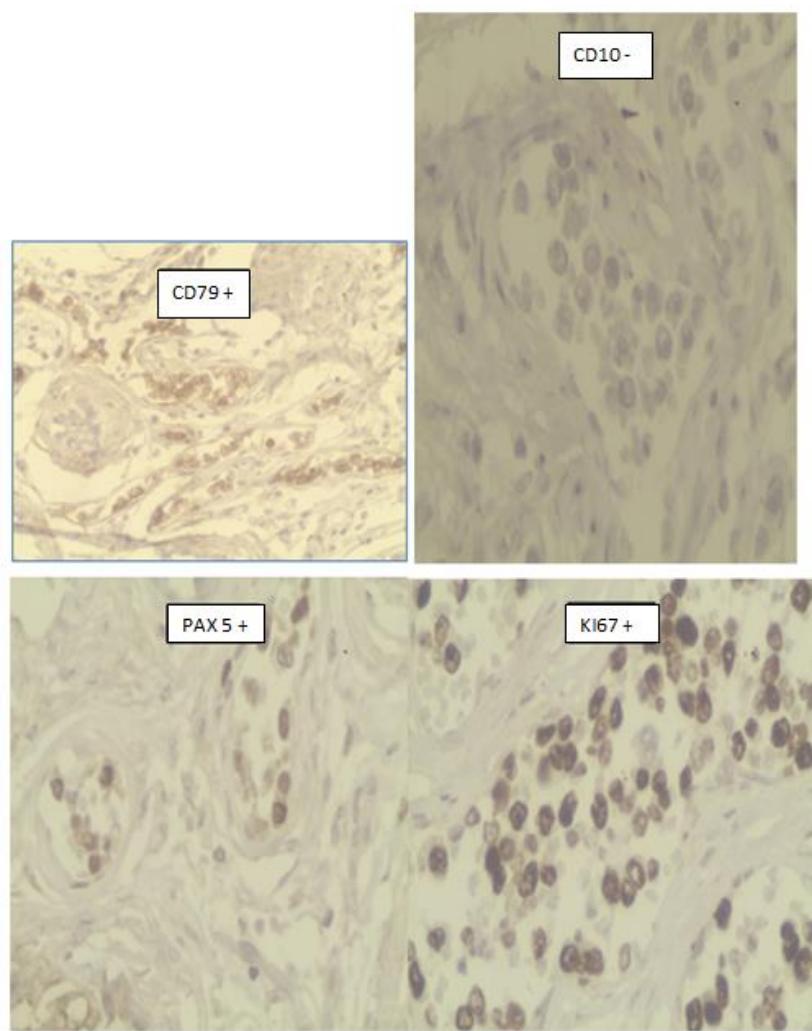


Figura 2. Examen microscópico de la autopsia. Se observan marcadores positivos para CD79, PAX 5 y KI 67 y negativo para CD10.

caracterizada por fiebre y deterioro general es la que presentó nuestro paciente.

Otras manifestaciones pueden relacionarse al compromiso de órganos, siendo las más frecuentes las cutáneas y de sistema nervioso central. En nuestro caso, el paciente no presentó manifestaciones clínicas neurológicas pese a haberse encontrado afectación cerebral en la autopsia. El edema indurado como el que presentó nuestro paciente, está reportado en el 5% de los casos y se explica por la disrupción vascular y vasodilatación que provocan extravasación de líquido rico en proteínas desde el lumen vascular al espacio intersticial.⁴

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, el linfoma intravascular puede presentarse con anemia, hipoalbuminemia, hiper gammaglobulinemia mono o policlonal, elevación de la LDH, aumento de VSG y de beta-2 microglobulina, como fue en el caso de nuestro paciente. La anemia tiene varias explicaciones fisiopatológicas ya que puede deberse a infiltración medular por la enfermedad, hemofagocitosis asociada, anemia inflamatoria asociada al proceso crónico o por déficit nutricional.⁴

Los métodos de imágenes pueden no mostrar alteraciones, siendo en algunas ocasiones de mayor utilidad las técnicas funcionales en medicina nuclear.¹ Las imágenes realizadas en nuestro paciente no arrojaron resultados patológicos.

El diagnóstico definitivo de la enfermedad es anatomico-patológico, mediante el hallazgo en los órganos afectados de células linfoides atípicas, CD20+, dentro de arteriolas, vénulas y capilares. Los linfocitos son grandes, con núcleo prominente, escaso citoplasma y mitosis frecuentes. Los marcadores más frecuentemente expresados son: CD79a (100%), CD20 (96%), CD19 (85%), MUM1/IRF4 y Bcl-2. La expresión de CD5 es variable, siendo positivo en un 40%, lo que se asocia a trombocitopenia, compromiso medular y mayor agresividad. Expresan irregularmente marcadores de células B maduras e inmaduras, pudiendo ser no centro germinal (CD10 negativo) en el 80%. Al igual que lo reportado en la literatura, las células presentaron marcadores CD20 y CD79a positivos, con CD10 negativo.

El tratamiento del linfoma intravascular consiste en un esquema de quimioterapia combinado con múltiples fármacos asociados a un anticuerpo monoclonal anti-CD20.1 La primera línea de tratamiento es la combinación de Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina y Prednisona, con una tasa de curación de aproximadamente el 70%, 60%, y 45% a los 3, 5, y 10 años respectivamente, después del diagnóstico. El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos mejora el pronóstico.⁴

El linfoma intravascular está poco descrito en la literatura y existen varios reportes de casos, con variadas formas de presentación como manifestaciones neurológicas, pulmonares, en piel y fiebre de origen desconocido.^{1,3,4}

Esta enfermedad es de difícil diagnóstico debido a la forma de presentación inespecífica y que puede ser semejante a patologías de índole oncohematológica, infecciosa o autoinmune. La dificultad en el diagnóstico, sumado a la rápida progresión, explica su alta mortalidad. Es por esto que la mitad de los casos de esta patología se diagnostican post mortem, como fue en el caso presentado.⁴

Conclusión

El linfoma intravascular debe ser tenido en cuenta cuando se estudia un paciente con síndrome febril, compromiso del estado general y afección multisistémica con predominio de manifestaciones cutáneas o neurológicas. Se destaca el valor de la toma de biopsia temprana para llegar al diagnóstico precoz y modificar el curso de la enfermedad.

Se presenta este caso por la infrecuencia de la enfermedad y el recorrido por los diagnósticos diferenciales que se realizó.

Conflictos de interés

Los autores de este trabajo declaran no poseer conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Kohan, A. A., Paganini, L., Biedak, P., Arma, J. I., Dalurzo, M. C. L., García Mónaco, R. D. Linfoma intravascular pulmonar detectado mediante FDG PET-TC a propósito de un caso. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2013;32(5):318–320

2. Ponzoni M., Ferreri, A. J., Campo, E., Facchetti, F., Mazzucchelli, L., Yoshino, T., et al. Definition, Diagnosis, and Management of Intravascular Large B-Cell Lymphoma: Proposals and Perspectives From an International Consensus Meeting. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 20;25(21):3168-73.
3. Ortega Ramírez J.R., Berenguel Ibañez, M., Fornés Santamaría, S., Pereira Justicia, P., Velasco Albendea, F. J. Linfoma intravascular de células B grandes como causa inusual de ictus isquémico. *Rev Esp Patol.* 2017;50(4): 262-267.
4. Parera, M. J., Peressin, Paz, R. M., Sutovsky, D. J., Giordano, A., Korin, L. Stemmelin, G., et al. Linfoma intravascular a células grandes B. *HEMATOLOGÍA.* 2014, 18(3): 287-291.
5. Bor, D. H. Etiologies of fever of unknown origin in adults. Up to Date. <https://www.uptodate.com> (Actualizado al 2016)