

Linfoma primario de bazo de presentación asintomática

Asymtomatic primary lymphoma of the spleen

Carvajal Balaguera J., Simón González M^a.
L., Oliart Delgado de Tórres S., Martín
García-Almenta M., Camuñas Segovia J.,
Peña Gamarra L., Cerquella Hernández C. M^a

Servicio de Cirugía General y Digestiva
Servicio de Hematología
Hospital Central de la Cruz Roja
San José y Santa Adela. Madrid

RESUMEN

El linfoma primario de bazo es una patología infrecuente y se define como un proceso linfomatoso que afecta únicamente al bazo o al bazo y a sus ganglios linfáticos. Presentamos un caso en una paciente de 86 años de edad, que tras analítica preoperatoria de cataratas se encontró como hallazgo leucocitosis, linfocitosis y trombopenia. Tras estudio inmunofenotípico y morfológico de su linfocitosis se confirma la sospecha de un Síndrome Linfoproliferativo tipo Linfoma Esplénico Velloso. La principal indicación de la esplenectomía en esta paciente fue la de evitar la rápida progresión de la linfocitosis y corregir los datos de hipersplenismo que empezaba a presentar. El examen histológico de la pieza quirúrgica corroboró el diagnóstico de linfoma no-Hodgkin de bazo, sin compromiso ganglionar. La esplenectomía es el tratamiento de elección y un argumento fundamental para confirmar el diagnóstico.

Palabras Clave:

Linfoma primario de bazo, linfoma no-Hodgkin de células B, linfoma esplénico con linfocitos vellosos, esplenectomía.

ABSTRACT

Primary lymphoma of the spleen is a infrequent pathology. It can be defined as a lymphomatous process involving the spleen alone or the spleen and splenic lymph nodes. We present a asymptomatic case in an 86 year-old woman that was as discovery a number high of the leukocytes and lymphocytes and low platelets after analytic pre operator of cataract. After study immunologic and morphological of the lymphocytes you confirmed the suspicion of splenic lymphoma with villous lymphocytes. Min indication of the splenectomy in this patient was the one of to avoid the quick progression of the lymphocytosis and to correct the hipersplenism, data that it began to present. The histological exam confirmed the diagnosis of a non-Hodgkin's lymphoma without lymph node involment. After 6 months the patient did not show any evidence of neoplastic loco-regional or distant recurrence. Radical splenectomy is the treatment of choice and a fundamental diagnostic tool.

Key Words:

Primary splenic lymphoma, B cell non-Hodgkin's lymphoma, splenic lymphoma with villous lymphocytes (SLVL), splenectomy.

MAPFRE MEDICINA, 2007; 18 (3): 219-224

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son la proliferación clonal de los linfocitos. Estos tumores se originan de los ganglios linfáticos en un 35% de los casos o del tejido linfoide del parénquima del órgano original en un 65% de los casos (1).

Correspondencia:

J. Carvajal Balaguera
Téllez 30, Escalera 12, 2ª planta, puerta 3. 28007 Madrid
josuecarvajal@yahoo.es

Los linfomas en general, afectan a más de un millón de personas en todo el mundo. Anualmente la incidencia aumenta en un 3% y constituyen en la actualidad el 5% de todos los tipos de cáncer que se diagnostican en un año en los Estados Unidos. En este país, se diagnostican 60.000 casos nuevos al año y en España unos 1.200 casos. En la actualidad constituye la quinta causa de muerte por cáncer en el mundo (2).

Los linfomas se clasifican en dos grandes grupos: La Enfermedad de Hodgkin y los Linfomas no-Hodgkin; esta división se estableció por pre-

Carvajal Balaguera J., Simón Gonzalez M^a. L.,
Oliart Delgado de Tórrs S., et al.

Linfoma primario de bazo
de presentación asintomática

sentar la enfermedad de Hodgkin unas células muy características (Células de Red-Steinberg), aspectos clínicos y de respuesta al tratamiento también específicos.

Los linfomas no-Hodgkin (LNH) son un grupo de más de 30 neoplasias que se originan de los linfocitos B o de los linfocitos T. Constituyen el tercer tipo de neoplasias con mayor crecimiento, después del melanoma y del cáncer de pulmón. Estos tumores pueden afectar cualquier órgano del tejido linfoide: ganglios linfáticos, bazo, aparato gastrointestinal, médula ósea y piel. La clasificación de los LNH ha sido siempre muy compleja y difícil por la heterogeneidad de la morfología, del Inmunofenotipo, de las alteraciones genéticas y moleculares con distintas conductas biológicas y manifestaciones clínicas. Lo más importante para entender cualquier clasificación es conocer las diferencias básicas entre lo que define un linfoma de bajo grado y alto grado, ya que aunque la última clasificación OMS (Organización Mundial de la Salud), no se especifica esta diferencia, conceptualmente sí ayuda a conocer los distintos tipo de linfoma. Tabla 1 (3).

La clasificación REAL (Revised European American Lymphoma), es la que marca mejor estas diferencias, incluyendo dentro de los Linfomas No-Hodgkin de Bajo Grado o Indolentes :

Linfomas de células B

- ▶ Linfoma linfocítico/ Leucemia linfática crónica
- ▶ Linfoma linfoplasmocítico
- ▶ Linfoma folicular

- ▶ Linfomas de zona marginal nodal y extranodal
- ▶ Linfoma esplénico de zona marginal

Linfoma de células T:

- ▶ Micosis fungoide

Por su parte, la clasificación de la OMS reconoce tres tipos de linfomas de zona marginal (LZM):

- ▶ Linfoma de Zona Marginal asociado a mucosas o tipo MALT
- ▶ Linfoma de Zona Marginal primario ganglionar
- ▶ Linfoma de Zona Marginal primario esplénico

Linfoma de Zona Marginal primario esplénico es una enfermedad infrecuente, representa menos del 1% de todas las neoplasias linfoides; los ganglios linfáticos hiliares suelen estar invadidos pero la linfadenopatía periférica es muy poco frecuente. (4,5).

Presentamos un caso asintomático de LPB, que se descubrió por casualidad tras realizar un análisis preoperatorio de cataratas.

CASO CLÍNICO

Paciente de 86 años de edad, con antecedentes personales de cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, diabetes tipo 2, dispepsia, gonartrosis, hipercolesterolemia y cataratas. Intervenida de epiteloma en miembro inferior izquierdo 6 meses antes. En tratamiento con Norvas®, Tenormin®, Uniket®, Tromalyt® y Zaratorn®. En

TABLA 1 (3). Características Diferenciales de los linfomas de bajo y alto grado

	Bajo Grado	Alto Grado
Citología	Células pequeñas	Células grandes
	Nucleolos inaparentes	Nucleolos evidentes
	Cromatina densa	Cromatina dispersa
Proliferación	Baja	Elevada
Patrón de crecimiento	Patrón infiltrativo	Patrón destructivo
	Fenómeno homing	Necrosis
	Ausencia de necrosis y apoptosis	Apoptosis
	Dependencia estímulos externos	Crecimiento independiente
Extensión de la enfermedad	Frecuentemente diseminada	En ocasiones localizada
	Leucemización común	Leucemización infrecuente
Erradicación de la enfermedad	Difícil	Posible

Carvajal Balaguera J., Simón Gonzalez M^a. L.,
Oliart Delgado de Torres S., et al.

Linfoma primario de bazo
de presentación asintomática

estudio preoperatorio de cataratas, se encuentra linfocitosis relativa y absoluta. En la exploración física destaca una buena coloración de piel y mucosas. No se palpan adenopatías periféricas. Abdomen globuloso, blando, esplenomegalia de 6-8 cm. Análisis complementarios: Bioquímica normal excepto glucemia de 154 mg/dL; Hemograma: Hemoglobina 12.1 gr/dL, Hematocrito 37.7%, Leucocitosis 16.000 x cc, granulocitos 3.200 x cc, linfocitos 12.000 x cc, plaquetas 131.000 x cc. Tiempo de protrombina 100%, INR 1 y tiempo de cefalina 25". Agregación Plaquetaria: PFA COL/EPI normal. Serología negativa para virus hepatitis A (VHA), virus hepatitis B (VHB), virus hepatitis C (VHC) y HIV. Morfología linfocitaria: Linfocitos pequeños, maduros, con múltiples prolongaciones citoplásmicas de pequeño tamaño compatible con linfoma marginal esplénico de linfocitos vellosos (SLVL). Inmunofenotipo en sangre periférica: Linfocitos B 58%, Con los siguientes marcadores antigénicos: Cluster Designation: (CD) 19+, CD5+, CD10+, CD20+F, CD22+F, FMC+F, CD79b+, CD38+, CD11c+, CD23+, consistente en Síndrome Linfoproliferativo B(1/5 puntos en la escala de Matutes para LLC). ECG sin alteraciones. Radiografía de Tórax: Cardiomegalia con aorta elongada y calcificada. Tomografía axial computada (TAC) de abdomen (Fig. 1): Marcada esplenomegalia con bazo de densidad homogénea sin lesiones focales. No adenopatías retroperitoneales ni pélvi-



Fig. 1. TAC de abdomen que muestra una marcada esplenomegalia con bazo de densidad homogénea sin lesiones focales.

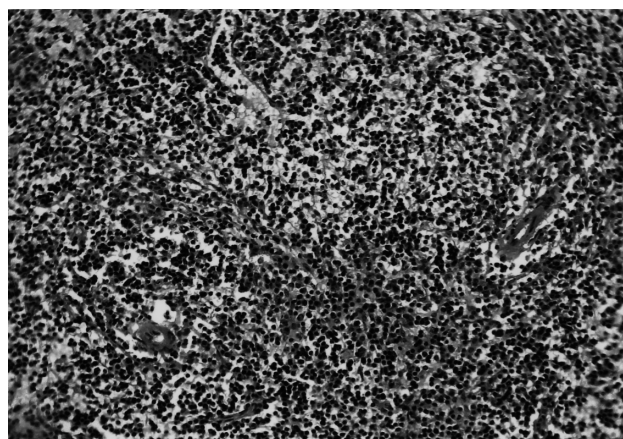


Fig. 2. Fotografía de la histología esplénica que muestra infiltración por linfoma no-Hodgkin de linfocitos vellosos.

cas. No se aprecia líquido libre en cavidad peritoneal. Con los datos expuestos se confirma la sospecha de un síndrome linfoproliferativo crónico tipo linfoma esplénico con linfocitos vellosos, por lo que es remitida al servicio de Cirugía para esplenectomía con la intención de evitar la progresión de la linfocitosis y corregir los datos de hiperesplenismo que empezaba a presentar. Se realiza esplenectomía con buena tolerancia del procedimiento y evolución postoperatoria. La anatomía patológica muestra un bazo de 1.364 gr. de peso y unas dimensiones de 20x12x6 cm., de aspecto congestivo y de superficie homogénea al corte. En el estudio microscópico se aprecia pérdida de la arquitectura normal, con extensa infiltración de la pulpa roja por una población monomorfa de células linfoides de pequeño tamaño. La actividad mitótica es mínima (estudio con Ki-67 positivo en menos del 1% de las células). Estudio inmunohistoquímico positivo para CD-20. Estudio para cadenas ligeras no concluyente, por lo que se realiza reordenamiento para genes de cadenas pesadas, con resultado de patrón monoclonal. El cuadro es consistente con un linfoma maligno no-Hodgkin de bajo grado compatible con linfoma primario de bazo de linfocitos vellosos (Fig. 2). Debido a la edad de la paciente y el estadio clínico de la enfermedad (estadio I de Ann Arbor), se decide no realizar ningún tratamiento coadyuvante. Tras seis meses de seguimiento la paciente se encuentra libre de enfermedad y con remisión completa de las alteraciones hematológicas.

DISCUSIÓN

En opinión de Kraemer y cols (6), el diagnóstico de LPB es difícil de establecer, por que no se sospecha debido a su baja frecuencia. La mayoría de los pacientes presentan en el momento del diagnóstico, no sólo enfermedad en el bazo sino también en los ganglios linfáticos esplénicos y en el hígado (7). Das Gupta y cols. (8), establecieron los criterios esenciales para el diagnóstico de LPB: síntomas de esplenomegalia, ausencia de enfermedad extraesplénica, hepática y ganglionar, a nivel de las cadenas linfáticas mesentérica y para-aórtica y un intervalo libre de enfermedad de 6 meses tras la esplenectomía.

La edad media de presentación del LPB, es de 36 años, con un rango entre los 22 y los 48 años. Es más frecuente en la mujer con una relación de 4:1 (1,9,10).

Este tumor presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas: La mayoría de los pacientes consultan por dolor abdominal, síndrome constitucional, pérdida de peso, fiebre, palidez, sudores nocturnos, anorexia, astenia y adinamia. Si embargo, excepcionalmente pueden ser asintomáticos (5), como así ocurrió en nuestra paciente. En ocasiones puede manifestarse como producto de alguna complicación: Hemorragia digestiva (11) o hipertensión portal (12).

En la exploración física la esplenomegalia y la ausencia de adenopatías periféricas, es lo más característico de este tipo de tumor.

Entre las alteraciones más frecuentemente asociadas al LPB, se encuentran: Anemia, trombopenia, o leucopenia. No obstante puede manifestarse por pancitopenia, bicitopenia o monocitopenia. Puede debutar también, con linfocitosis hasta en el 40% de los casos (1,9). Nuestra paciente debutó con linfocitosis, anemia y trombopenia.

La punción-biopsia de médula ósea generalmente resulta negativa.

La punción aspiración con aguja fina, no es recomendable por que plantea importantes problemas de diagnóstico citológico. No obstante, la punción aspiración guiada con ecografía en el centro de la lesión puede ser de utilidad en los casos dudosos (13).

Todos los métodos de imagen desempeñan un papel importante en el diagnóstico de esta enfer-

medad, pero la ecografía y la TAC son las modalidades de elección.

Se han descrito cuatro patrones radiológicos en el TAC helicoidal en el LPB: Esplenomegalia homogénea, como en nuestro caso, patrón miliar constituido por múltiples nódulos entre 1 y 5 mm, diversas masas de diferentes tamaños que oscilan entre 2 y 10 cm y una única masa de 7 a 14 cm de diámetro, con o sin hipodensidad central. No obstante, este patrón radiológico no es específico del LPB, puede encontrarse también en metástasis, abscesos, hematomas, angiosarcomas y hamartomas (14,15).

La resonancia magnética (RM) es de utilidad para evaluar las lesiones secundarias sobre el sistema nervioso y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) permite detectar pequeños focos de enfermedad y actividad en masas residuales, con una sensibilidad superior al 86% y una especificidad mayor al 96% para los linfomas en general. La ventaja del PET sobre la Medicina Nuclear con galio, es que tiene una mejor resolución con una mayor especificidad y no requiere imágenes tardías (16).

Desde el punto de vista del tratamiento la esplenectomía con biopsia hepática y biopsia de la cadena ganglionar para-aórtica constituye el tratamiento de elección del LPB, tanto si se hace por vía abierta como laparoscópica (17). En pacientes con linfoma no-Hodgkin de bajo grado confinado al bazo, la remisión completa de la alteración hematológica asociada, puede alcanzarse aproximadamente a los siete meses de la esplenectomía (18). La morbilidad postoperatoria en las series revisadas (1,13,19), se sitúa en torno al 43% de los casos, fundamentalmente hemorragia digestiva, trombosis venosa profunda y fallo hepático.

La terapia adyuvante postoperatoria depende del estadio clínico de la enfermedad. En nuestro caso, teniendo en cuenta el estado clínico de la enfermedad (estadio I de Ann Arbor) y la edad de la paciente (86 años), no se consideró necesario tratamiento coadyuvante. El pronóstico de esta enfermedad en general es bueno y la tasa de supervivencia a 5 años se sitúa en torno del 80% (19). Los tratamientos con esteroides pueden ser de utilidad, pero la respuesta a las alteraciones hematológicas no son del todo satisfactorias. La radioterapia preoperatoria puede ser necesaria en

Carvajal Balaguera J., Simón Gonzalez M^a. L.,
Oliart Delgado de Tórrs S., et al.

Linfoma primario de bazo
de presentación asintomática

algunos casos avanzados, para disminuir la extensión del compromiso tumoral y disminuir el tamaño del bazo, pero no produce ninguna mejoría en los parámetros hematológicos (1).

Wani y cols. (1), obtuvieron una mejoría completa de la anemia tras la esplenectomía, en el 75% y parcial en el 25% de sus pacientes y una mejoría completa de la leucopenia en el 67% y parcial en el 33% de los caso. Respuestas semejantes han sido obtenidas por Adler y cols. Estos y otros autores (1,9,13,19) también, encontraron una correlación directa entre el grado de severidad de la alteración hematológica y la respuesta favorable tras la esplenectomía en estos pacientes.

El diagnóstico del linfoma de linfocitos vellosos, como en nuestro caso, es con frecuencia un hallazgo casual realizado en el estudio de sangre periférica por la presencia de linfocitos con unas características particulares desde el punto de vista morfológico e inmunofenotípico (19). Como peculiaridad de este caso, hay que destacar la positividad de los marcadores CD10, CD23 y CD38 (estos son positivos sólo en un tercio de los casos). También ha sido positivo el marcador CD11c, que sólo es positivo en la mitad de los casos (20).

El linfoma esplénico con linfocitos vellosos (SLVL) se incluye dentro de los desordenes linfoproliferativos crónicos, provenientes de los linfocitos B. Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran la leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia pro-linfocítica (PLL) y la leucemia de células vellosas (HCL) (19). En el momento actual la tipificación inmunológica permite establecer el diagnóstico de cada tipo, siendo la morfología el punto de orientación inicial en la valoración de estos cuadros.

Recientes trabajos asocian entre un 22% (21) y un 37% (22) de los caso, el virus de la hepatitis C y la presencia de linfoma no-Hodgkin de célu-

las B. La razón puede ser secundaria al tropismo del virus por este tipo de células, lo cual explicaría el papel de este virus en la etiopatogénia de la enfermedad. Existiría un posible mecanismo indirecto a través de activación de oncogenes o por inducción de mutaciones en el gen p53 o existiría un mecanismo directo sobre los linfocitos B, trayendo como consecuencia la transformación maligna. No obstante, este mecanismo es el menos probable puesto que el VHC es virus RNA que carece de transcriptasa inversa lo que no permite su integración en el DNA de la célula linfática (23,24,25). Otro aspecto de interés, es al observado por Kumagawa y cols. (26), estos autores describen la regresión del tumor tras el tratamiento de la hepatitis C con interferón

Recientemente también, Mathew y cols. (27), publican un caso de LPB asociado a infección por virus hepatitis B (VHB). El mecanismo por el que se desarrolla malignidad en el tejido linfático tras la infección por VHB no está clara, pero se sospecha que puede ser semejante a la patogénesis del carcinoma hepatocelular, ya que se ha encontrado linfoma primario de hígado en pacientes fallecido por carcinoma hepatocelular tras infección por VHB.

CONCLUSIÓN

El linfoma primario de bazo es una entidad infrecuente, de diagnóstico difícil que requiere un alto índice de sospecha, debido a que puede presentarse desde formas asintomáticas hasta una amplia variedad de síntomas y diversos desordenes hematológicos. La esplenectomía constituye el tratamiento de elección, pues no sólo confirma el diagnóstico sino que consigue aliviar los síntomas y mejorar en la mayoría de los casos, los desordenes hematológicos.

Referencias bibliográficas

1. Wani NA, Parray FQ. Primary lymphoma of the spleen: An experience with seven patients. *Int Surg* 2005; 90:279-283.
2. Lymphoid neoplasms. En: American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer ed.* New York, NY:Springer, 2002, 393-406.
3. Harris NH, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. The World Health Organisation classification of haematological malignancies: report of the clinical advisory committee meeting, Airlie Hosuse, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-3849.

Carvajal Balaguera J., Simón Gonzalez M^a. L.,
Oliart Delgado de Torres S., et al.

Linfoma primario de bazo
de presentación asintomática

4. Izzo, Binda B, Boschetto A, Caramanico L, Galati G, Fiori E. Primary splenic lymphoma: diagnosis and therapeutic value of splenectomy. *Hematologica* 2002; 87:(06)ECR20. Halliday T, Baxter G. Lymphoma: Pictorial review. *Eur Radiol* 2003;13:1224-1234.
5. Aslam M, Salamat N, Mamoon N, Ahmed M. Primary splenic lymphoma. *JCPSP* 2006;16:307-308.
6. Kraemer BB, Osborne BM, Butler JJ. Primary splenic presentation of malignant lymphoma and related disorder. *Cancer* 1984;54:1606-1618.
7. Chen HP, Barardi RS, Chleborad W. Primary lymphoma of the spleen. *Int Surg* 1992;77:125-127.
8. Das Gupta F, Coomes B, Brasfield RD. Primary malignant neoplasm of the spleen. *Surg Gynecol Obstet* 1965;120:947-960.
9. Alder S, Stutzman L, Sokal JE, Mittleman A. A splenectomy for haematological depression in lymphocytic lymphoma and leukaemia. *Cancer* 1975;35:521-529.
10. Musser G, Lazar G, Hocking W, Busuttil RW. Splenectomy for haematological disease. *Ann Surg* 1984;200:40-45.
11. Bird M, Amjadi D, Behms K. Primary splenic lymphoma complicated by hematemesis and gastric erosion. *South Med J* 2002;95:941-942.
12. Ruiz JM, Chang F, Palacios L, Rando A. Linfoma primario de bazo asociado a hipertensión portal. *Rev Venez Oncol* 2004;16:44-49.
13. Vallisa D. Primary splenic lymphoma (PSL). Report of 15 cases with emphasis of ultrasonically-guided tissue-core needle biopsy in the diagnosis and management. *Ann Oncol* 2002;13 (suppl 3):91.
14. Ambulkar I, Kulkarni B, Borges A, Jagannath P, Advani SH. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the spleen presenting as space occupying lesion: a case report and review of literature. *Leuk Lymphoma* 2006;47:135-139.
15. Dachman AH, Buck JL, Krishnan J, Aguilera NS, Buetow PC. Primary non-Hodgkin's splenic lymphoma. *Clin Radiol* 1998;53:137-142.
16. Halliday T, Baxter G. Lymphoma: Pictorial review. *Eur Radiol* 2003;13:1224-1234.
17. Hernández García-Gallardo D, Rico Selas P, Moreno Ganzález E, Molina Miliani C, Seone González J. Tratamiento laparoscópico de las lesiones tumorales del bazo. *Cir Esp* 1998;64:296-301.
18. Isaacson PG. Primary splenic lymphoma. *Cancer Surv* 1997;30:193-212.
19. Troussard X, Valensi F, Duchayane E. Splenic lymphoma with villous lymphocytes: clinical presentation, biology and prognostic factors in a series of 100 patients. *Br J Haematol* 1996;93:731-736.
20. Kim JK, Hahn JS, Kim GE, Yang WI. Three cases of diffuse large B cell lymphoma presenting as primary splenic lymphoma. *Yonsei Med J* 2005; 46:703-709.
21. Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1997;127:423-428.
22. Vallisa D, Berte R, Rocca A. Association between hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma, and effects of viral infection on histologic subtype and clinical course. *Am J Med* 1999;106:556-560.
23. Karavattathathayil SJ, Kalkeri G, Liu HJ. Detection of hepatitis C virus RNA sequences in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2000;113:391-398.
24. Fukutomi T, Fukushima M, Tanabe Y, Hiroshige K, Itasaka H, Matsumata T. Primary splenic non-Hodgkin's B cell lymphoma in a patient with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:724-727.
25. Satoh T, Nakano S, Tokunaga O, Kuramochi S, Janai T. The relationship between primary splenic malignant lymphoma and chronic liver disease associated with hepatitis C virus infection. *Cancer* 1997;80:1981-1988.
26. Kimagawa M, Suzumiya J, Ohshima K, Kanda M, Tamura K, Kikuchi M. Splenic lymphoproliferative disorders in human T lymphotropic virus type-1 endemic area of Japan: Clinicopathological, immunohistochemical and genetic analysis of 27 cases. *Leuk Lymphoma* 2001; 41:593-605.
27. Mathew J, Aldean IM. Splenic marginal zone lymphoma associated with hepatitis B virus infection: A case report. *Internet J Surg* 2003;5(1).