



## Linfoma hepático de células tipo B

Jesús Castillo-García,<sup>1</sup> René Montes de Oca-Orellana,<sup>2</sup> Guillermo León-Merino,<sup>1</sup> Eduardo Cartagena-Sotres,<sup>1</sup> Gregorio Zubieta-O'Farrill,<sup>1</sup> María Fernanda Carballal-Lozada<sup>3</sup>

### Resumen

El linfoma hepático primario es una forma inusual de linfoma no Hodgkin que suele manifestarse clínicamente con síntomas constitutivos, hepatomegalia e ictericia con patrón colestásico, sin presencia de adenomegalias o invasión extrahepática en estadios tempranos. Tiene una prevalencia de 4% en cuanto a linfomas extranodales no Hodgkin y 0.016% de todos los linfomas. Femenino de 68 años que acude por presentar dolor abdominal tipo cólico epigástrico con irradiación a hipocondrio derecho, asociado a náusea y vómito en múltiples ocasiones en los últimos días, así como hipertermia de hasta 39 °C. Mediante protocolo de estudio completo se identifican lesiones hepáticas, por lo que se decide realizar hepatectomía izquierda, detectando por patología linfoma difuso de células grandes inmunofenotipo B. El linfoma no Hodgkin se presenta en el hígado hasta en 40% de los casos generalmente como manifestación tardía; sin embargo, el linfoma hepático primario que afecta otras estructuras es infrecuente. Cerca de 67% de los pacientes que padecen LHP son de edad adulta y tienen síntomas inespecíficos en 37% de los casos: dolor abdominal, náusea, fiebre y pérdida ponderal como en el caso de nuestra paciente, la cual comienza con un cuadro de dolor abdominal.

**Palabras clave:** Linfoma hepático, linfoma células B, linfoma, cáncer hepático.

### Summary

The primary hepatic lymphoma is an unusual type of non-Hodgkin lymphoma that clinically manifests with consumption symptoms, hepatomegaly and jaundice with obstructive pattern, there is no presence of lymphadenomegaly, or extra-hepatic invasion in early stages. Its prevalence is approximately 4% of non-Hodgkin extra nodal lymphomas and 0.016% of all lymphomas. We present a 68-year-old woman who presented with colic, epigastric, abdominal pain, irradiated to the right upper quadrant, associated with nausea, vomit in multiple occasions, and 39 °C fever. After a full diagnostic workup, multiple hepatic lesions were identified and a left hepatectomy is performed. Pathology reported a type B giant cells diffuse lymphoma. non-Hodgkin lymphoma has a liver presentation in up to 40% of all cases, and generally as a late manifestation of the disease. Nonetheless, the primary hepatic lymphoma (PHL), without involvement of other organs is infrequent. Almost 67% of patients that present PHL are adult, with non-specific symptoms in 37%, such as abdominal pain, nausea, fever, weight loss, among others, like our patient who initiated with abdominal pain.

**Key words:** Hepatic lymphoma, B-cell lymphoma, lymphoma, hepatic cancer.

<sup>1</sup> Cirugía General.

<sup>2</sup> Cirugía Oncológica.

<sup>3</sup> Médico Interno de Pregrado.

Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Correspondencia:

Jesús Castillo-García

Correo electrónico: jesusmd10@hotmail.com

Aceptado: 16-02-2017.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

### INTRODUCCIÓN

El linfoma hepático primario (LHP) es una forma inusual de linfoma no Hodgkin que por lo regular se manifiesta clínicamente con síntomas constitutivos, hepatomegalia e ictericia con patrón colestásico, sin presencia de adenomegalias o invasión extrahepática en estadios tempranos. Su prevalencia aproximada es de 4% en linfomas extranodales no Hodgkin y de 0.016% en todos los linfomas.<sup>1-3</sup> Debido a la rareza de dicha patología, el diagnóstico se confunde con hepatitis, hiperplasia nodular focal, hepatocarcinoma o incluso metástasis hepáticas de otros linfomas primarios.<sup>2</sup>

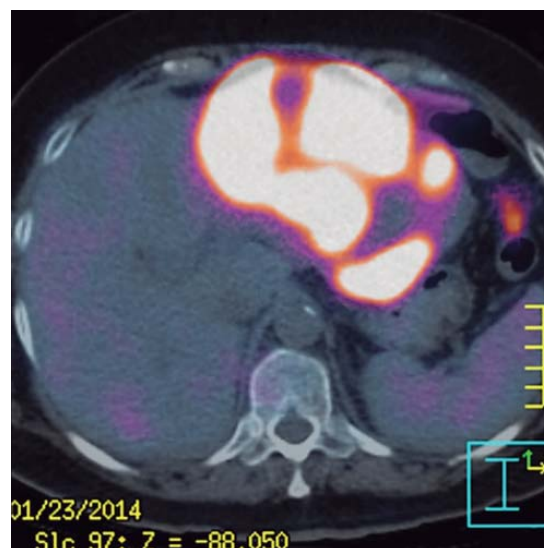
## CASO CLÍNICO

Femenino de 68 años con antecedente personal patológico de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica de larga evolución, ambas con adecuado control. Acude referida por médico general a valoración por dolor abdominal tipo cólico epigástrico con irradiación a hipocondrio derecho, asociado a náusea y vómito en múltiples ocasiones en los últimos días, así como hipertermia de hasta 39 °C. Al interrogatorio presentaba distensión abdominal importante y refería sensación de plenitud gástrica de meses de evolución. A la exploración física mostraba datos de distensión abdominal, peristalsis, con hepatomegalia predominantemente hacia lóbulo izquierdo, sin datos de abdomen agudo. Durante su estancia y por características del dolor, se solicitaron laboratorios generales y un ultrasonido abdominal. Los laboratorios evidenciaron leucocitosis de 12,900 y neutrofilia de 79%, así como una elevación de fosfatasa alcalina (FA) a 168 mg/dL, deshidrogenasa láctica (DHL) 1,060 mg/dL y gammaglutamil transpeptidasa (GGT) de 129.5 mg/dL. El ultrasonido abdominal reveló hepatomegalia y cambios heterogéneos en el parénquima hepático, principalmente lóbulo izquierdo, además de litiasis vesicular, sin datos sonográficos de agudización.

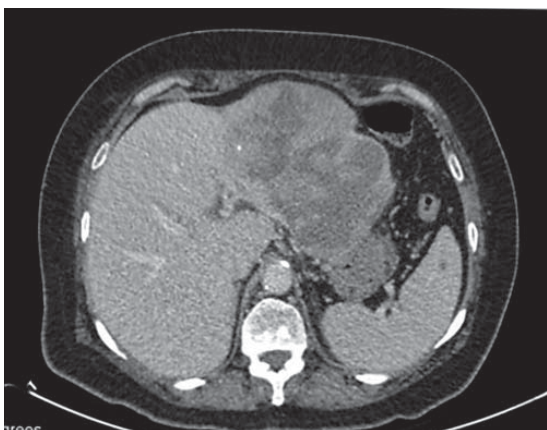
Se solicitaron marcadores tumorales, antígeno carcinoembrionario (ACE), alfa-fetoproteína (AFP), CA 125 y CA 19-9, los cuales fueron reportados dentro de rangos normales, por lo que se decidió realizar un PET/CT, el cual confirmó múltiples lesiones en lóbulo hepático izquierdo de 13.6 x 11.5 x 9.6 cm que confluyen y son hipermetabólicas, asociadas a adenopatías mediastinales también hipermetabólicas compatibles con enfermedad metastásica de primario desconocido (*Figuras 1 a 3*).

Se decidió abordar mediante una laparotomía exploradora a través de una incisión tipo Chevron, posteriormente

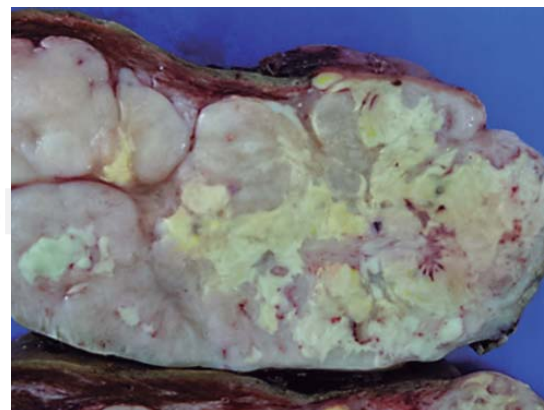
se realizó adherenciólisis, colecistectomía, lobectomía hepática izquierda y segmentectomía de segmento IV de Coineaud; asimismo, se prosiguió con linfadenectomía de ligamento hepatoduodenal y curvatura menor del estómago, detectando una tumoración hepática de 15 x 20 x 20 cm que abarcaba lóbulo izquierdo de hígado y segmento IV duro, irregular y nodular, múltiples ganglios en curvatura menor y varias adherencias de epiplón a vesícula, hígado, estómago, colon e interasa. El dictamen de patología reportó lóbulo hepático izquierdo con linfoma difuso de células grandes inmunofenotipo B, colecistitis crónica litiasica y un ganglio linfático (localización no referida) con linfoma de células grandes inmunofenotipo B (*Figuras 3 y 4*). La inmunohistoquímica detectó un linfoma difuso de células grandes, inmunofenotipo B, CD20 +,



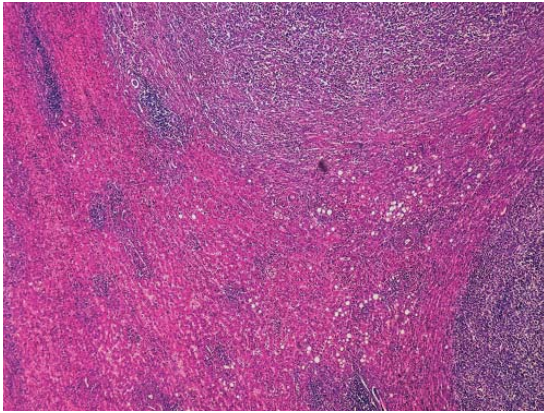
**Figura 2.** Zonas hipermetabólicas en PET.



**Figura 1.** Parénquima hepático hipodenso en lóbulo izquierdo.



**Figura 3.** Infiltrado macroscópico en parénquima hepático.



**Figura 4.** Infiltración portal y sinusoidal de linfoma.

con expresión de CD10, Bcl-2, Bcl-6, MUM-1 y un índice mitótico Ki-67 de 90%.

Actualmente, a seis meses de evolución, la paciente se encuentra asintomática, con buena evolución y con manejo por oncología, en su sexta sesión de quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP), con PET/CT de control y se muestra libre de enfermedad.

### DISCUSIÓN

El linfoma no Hodgkin se presenta en el hígado en hasta 40% de los casos y generalmente como manifestación tardía;<sup>4</sup> sin embargo, el linfoma hepático primario que afecta otras estructuras es infrecuente. Cerca de 67% de los pacientes que padecen LHP son de edad adulta y por lo regular tienen síntomas inespecíficos en 37% de los casos: dolor abdominal, náusea, fiebre, pérdida ponderal, entre otros,<sup>1</sup> como en el caso de nuestra paciente, quien comienza con un cuadro de dolor abdominal.

Este tipo de lesiones predomina en el sexo masculino (3:1) con edad media de 40-50 años, suelen presentarse como una masa hepática única (tipo nodular) en 42% o múltiple (tipo difuso) en 50%, esta última de peor pronóstico.<sup>4-6</sup> En nuestra paciente se identificó un linfoma de tipo difuso de células B, aunque se encontraba en lóbulo izquierdo, por lo que la cirugía y resección de la misma fue una buena opción de tratamiento.

Generalmente no existe alteración en cuanto a los índices de función hepática. No obstante, es frecuente observar elevación en los niveles séricos de deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina. Asimismo se ha descrito que dichos pacientes evidencian hipercalcemia en 40% de los casos, probablemente debido a la secreción de calcitriol por parte de la masa tumoral.<sup>6</sup> En nuestro caso se presentó de la manera típica, con una clara elevación de deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina, sin datos de hipercalcemia.

En cuanto a la histopatología, se sabe que en su mayoría los linfomas hepáticos primarios son predominantemente derivados de células tipo B aunque existen otros tipos, por mucho, más infrecuentes como el inmunoblástico, linfoblástico, linfoma tipo Burkitt asociado a mucosas, anaplásico y el derivado de las células tipo T.<sup>6</sup> El empleo de inmunohistoquímica permite la distinción de LHP de otras entidades nosológicas.<sup>5</sup>

La etiología del LHP no ha sido completamente esclarecida; sin embargo, se ha postulado que existe una relación etiológica entre cuadros previos de hepatitis viral y el desarrollo de LHP, ya que se ha demostrado la presencia de virus de hepatitis C entre 20 y 60% de los pacientes, por lo que resulta factible la asociación de ambas entidades clínicas.<sup>1</sup> También existen reportes de asociación de LHP con hepatitis tipo B y VEB, por lo que se presume el antecedente de inflamación parenquimatosa del hígado como probable precursor de esta entidad.<sup>2</sup> Por otra parte, también se ha encontrado asociación de LHP con la presencia de inmunocompromiso, pero dicho nexo no se ha descrito estadísticamente en la literatura.<sup>1</sup> Nuestra paciente mostró marcadores negativos para hepatitis viral, así como para virus de Epstein Barr, con única patología sistémica de diabetes mellitus e hipertensión.

En cuanto al cuadro clínico, la gama relacionada con la severidad clínica de los pacientes va desde la ausencia de signos y síntomas, siendo un hallazgo meramente incidental, hasta una progresión temprana hacia encefalopatía y coma con falla hepática fulminante.<sup>7</sup> El diagnóstico definitivo de LHP se hace en forma histopatológica, por lo que es necesaria la toma de biopsia que corrobore el diagnóstico, sin evidencia clínica de afectación extrahepática. Lei Ki propone tres criterios diagnósticos:<sup>8</sup>

- Sintomatología ocasionada por lesión hepática.
- Ausencia clínica o por imagen de adenomegalias o metástasis ganglionares.
- Ausencia de alteración hematológica por microscopia, ya sea a nivel esplénico, óseo o hemático periférico.

Lo anterior dificulta un diagnóstico definitivo por clínica o estudios de laboratorio y/o gabinete. Aunado a lo anterior, en estudios de imagen no existe un dato patognomónico de esta entidad nosológica, a pesar del empleo de estudios de imagen cada vez más precisos como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN). El empleo de ultrasonografía (USG) es útil como estudio primario en estos pacientes, pues revela sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de 89-95%. Las lesiones de este tipo por lo regular se manifiestan como nódulos hipoeoicos. En la TC suelen detectarse lesiones hipodensas que no refuerzan o lo hacen de manera muy discreta con



medio de contraste endovenoso, mientras que los hallazgos en la RMN son variables, con frecuencia son masas hipointensas en secuencia T1 e hiperintensas en secuencias T2.<sup>6-11</sup>

En cuanto a los marcadores tumorales (AFP, ACE, entre otros), los niveles por lo general están dentro de rangos normales, lo cual es útil en el diagnóstico diferencial con otros tumores primarios o metastásicos del hígado.<sup>5</sup> No obstante, es crucial descartar la presencia de lesiones malignas en otros órganos y principalmente en el colon.<sup>6</sup> Tomando en cuenta lo anterior, el diagnóstico definitivo se basa en la histopatología, así como en estudios de inmunohistoquímica del tejido hepático.

Actualmente no existe un consenso en cuanto al tratamiento apropiado para los LHP. Sin embargo, se han reportado abordajes terapéuticos con manejo quirúrgico, radioterapia y quimioterapia, ya sea en forma individual o en conjunto. El abordaje que ha demostrado mayores beneficios para la sobrevida del paciente es el manejo quirúrgico con quimioterapia coadyuvante temprana, que fue el manejo de preferencia en nuestro paciente. No existen lineamientos establecidos para el manejo quirúrgico, aunque se prefiere en lesiones bien delimitadas, en pacientes con pruebas de funcionamiento hepático sin alteraciones y con el menor número posible de comorbilidades. Asimismo, es de utilidad para la citorreducción de la lesión previa o posterior al tratamiento por quimioterapia.<sup>1-5</sup>

El empleo de quimioterapia aislada no ha demostrado pronóstico favorable, reporta una sobrevida de hasta seis meses posteriores al diagnóstico. La introducción de rituximab, un anticuerpo monoclonal recombinante dirigido contra el antígeno CD20 de las células tipo B, para el manejo de dichas lesiones, modificó drásticamente el pronóstico de estos pacientes en forma positiva, siendo actualmente el esquema R-CHOP la quimioterapia de elección.<sup>1,3</sup> La evolución de nuestra paciente a seis meses ha sido favorable con este esquema, cursa su sexto ciclo y ha mostrado que se encuentra libre de lesión mediante PET/CT de control.

La sobrevida media es de 15 meses; sin embargo, el rango es muy amplio, desde tres y hasta 124 meses. Los factores que denotan un pronóstico desfavorable en el caso de nuestra paciente son la edad avanzada, síntomas oclusivos o de masa, subtipo histológico oncológicamente agresivo y de patrón difuso, niveles elevados de deshidrogenasa láctica e índices mitóticos elevados, en general también se ha asociado a peor pronóstico la presencia de

niveles elevados de  $\beta$ 2-microglobulina cirrosis, comorbilidades, entre otros. Es de primordial relevancia el manejo terapéutico de comorbilidades hepáticas virales para la prevención de carcinogénesis en LHP.<sup>3</sup>

## CONCLUSIÓN

El LHP es una entidad clínica inusual y de diagnóstico complejo, por lo que su pronto diagnóstico y adecuado tratamiento son cruciales para el pronóstico favorable de los pacientes. Dado que la clínica puede ser muy variable, se debe sospechar de linfoma hepático primario en pacientes en quienes se detecte una masa/infiltración hepática, con elevación principalmente de deshidrogenasa láctica y marcadores tumorales negativos. Hasta el día de hoy no existe un protocolo de manejo establecido; no obstante, la combinación de cirugía/quimioterapia se ha asociado a un mejor pronóstico.

## REFERENCIAS

1. Ma YJ, Chen EQ, Chen XB, Wang J, Tang H. Primary hepatic diffuse large B cell lymphoma: A case report: Primary hepatic diffuse large B cell lymphoma. *Hepat Mon.* 2011; 11 (3): 203-205.
2. Leung VK, Lin SY, Loke TK, Chau TN, Leung CY, Fung TP et al. Primary hepatic peripheral T-cell lymphoma in a patient with chronic hepatitis B infection. *Hong Kong Med J.* 2009; 15 (4): 288-290.
3. Cerban R, Gheorghe L, Becheanu G, Serban V, Gheorghe C. Primary focal T-cell lymphoma of the liver: a case report and review of the literature. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012; 21 (2): 213-216.
4. Emile JF, Azoulay D, Gornet JM, Lopes G, Delvart V, Samuel D et al. Primary non-Hodgkin's lymphomas of the liver with nodular and diffuse infiltration patterns have different prognoses. *Ann Oncol.* 2001; 12 (7): 1005-1010.
5. Stancu M, Jones D, Vega F, Medeiros LJ. Peripheral T-cell lymphoma arising in the liver. *Am J Clin Pathol.* 2002; 118 (4): 574-581.
6. Zentar A, Tarchouli M, Elkaoui H, Belhamidi MS, Ratbi MB, Bouchentouf SM et al. Primary hepatic lymphoma. *J Gastrointest Cancer.* 2014; 45 (3): 380-382.
7. Kim HS, Ko YH, Ree HJ. A case report of primary T-cell lymphoma of the liver. *J Korean Med Sci.* 2000; 15 (2): 240-242.
8. Lei KI. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Leuk Lymphoma.* 1998; 29 (3-4): 293-299.
9. Weinreb JC, Brateman L, Maravilla KR. Magnetic resonance imaging of hepatic lymphoma. *AJR Am J Roentgenol.* 1984; 143 (6): 1211-1214.
10. Ben-Haim S, Bar-Shalom R, Israel O, Gaitini D, Hahn N, Epelbaum R et al. Liver Involvement in Lymphoma: role of gallium-67 scintigraphy. *J Nucl Med.* 1995; 36: 900-904.
11. Castroagudín JF, Molina E, Abdulkader I, Forteza J, Delgado MB, Domínguez-Muñoz JE. Sonographic features of liver involvement by lymphoma. *J Ultrasound Med.* 2007; 26 (6): 791-796.