



Linfoma anaplásico de células grandes tipo B vs enfermedad de Rosai-Dorfman. Reporte de un caso y revisión bibliográfica

Abraham Emilio Reyes Jiménez,* Rogelio David Castro Vallejo,* Morales Rivera Marcelino,* Ixchel Landgrave Gómez,* Iván Reyes Vázquez,* Luis Javier Castro D'Franchis,* Fernando Rogelio Espinosa López*

RESUMEN

Mujer de 68 años de edad con astenia, adinamia, fiebre, malestar general progresivo y múltiples linfadenopatías cervicales, bilaterales, móviles no dolorosas, que aumentaron progresivamente de tamaño. Cinco meses antes de ingresar a la unidad médica se realizó la biopsia por aspiración con aguja fina del ganglio cervical, la cual reportó enfermedad de Rosai-Dorfman. La paciente continuó con mala evolución, tuvo insuficiencias orgánica múltiple, hepática y cardíaca congestiva, oliguria y sangrado del tubo digestivo alto. Posteriormente falleció. Los hallazgos anatomopatológicos fueron linfoma anaplásico de células grandes tipo B. Dicho linfoma es muy raro, es un subtipo de linfoma no Hodgkin que expresa una proteína quimérica ALK (cinasa de linfoma anaplásico). Constituye 5 a 10% de los linfomas no Hodgkin y hasta 5% de los anaplásicos difusos tipo B. El marcador anti-CD30 es positivo en 80% de los casos. El linfoma suele aparecer en los ganglios periféricos y, con menor frecuencia, en los mediastinales y abdominales. La enfermedad de Rosai-Dorfman es muy rara, se distingue por hallazgos histopatológicos específicos y su manifestación más frecuente es la linfadenopatía masiva, principalmente en la cadena cervical, con afección extraganglionar en 50% de los casos. La paciente de este estudio fue un caso aún más raro, por la edad de manifestación, insuficiencia multiorgánica y variante anaplásica.

Palabras clave: linfoma anaplásico de células grandes tipo B, enfermedad de Rosai-Dorfman, linfoma no Hodgkin.

ABSTRACT

We report the case of a 68-year-old female with asthenia, fever and progressive malaise along with multiple mobile, painless, cervical bilateral lymphadenopathy, which progressively increased in size. Diagnosed with Rosai-Dorfman disease five months prior. Diagnosis was based on fine needle aspiration of cervical node. Progression was torpid developing multiple organ failure, hepatic insufficiency, oliguria and upper gastrointestinal tract bleeding. Patient dies and necropsy was performed, with the report of a giant cell anaplastic B type lymphoma (GCABL), which is an extremely rare disorder. GCABL is a subtype of non-Hodgkin lymphoma in which chimerical ALK (anaplastic lymphoma kinase) protein is expressed. Represents 5 to 10% of all non-Hodgkin lymphomas, and only less than 5% of diffuse B cell lymphomas. It represents 80% of anti-CD30 positive lymphomas, its most common marker. Rosai-Dorfman disease is a rare proliferative histiocytic disease characterized by definitive histological findings and whose most important clinical manifestation is massive lymphadenopathy, with preference to cervical chains, finding extranodal involvement in 50% of cases. This case was a rare form of lymphoma, particularly regarding the age at which it appears, multi-organ failure, and the B cell type.

Key words: giant cell anaplastic B type lymphoma, Rosai-Dorfman disease, non-Hodgkin lymphoma.

CASO CLÍNICO

Mujer de 68 años de edad con antecedente de tabaquismo desde los 18 años (una cajetilla al día). COMBE negativo. Datos quirúrgicos: histerectomía, colpoperinoplastia y

prolapso de la cúpula vaginal en el 2003, y resección de un quiste ovárico a los 28 años de edad. Negó antecedente de enfermedades crónico degenerativas. Su padecimiento actual se inició seis meses antes, con astenia, adinamia, fiebre y malestar general progresivo, acompañado de disnea con pequeños esfuerzos, el cual evolucionó rápidamente a disnea en reposo. Aparecieron múltiples linfadenopatías cervicales, bilaterales, móviles, no dolorosas, que aumentaron progresivamente de tamaño. Se realizó una biopsia por aspiración con aguja fina del ganglio cervical, que reveló enfermedad de Rosai-Dorfman.

Ingresa al Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos con somnolencia, disnea de reposo, edema, oliguria y hemorragia en el tubo digestivo alto. En la exploración física se encontraron los siguientes signos vitales: tensión arterial 100/50 mmHg, frecuencia cardíaca 110 latidos por

* Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.
Correspondencia: Dr. Abraham Emilio Reyes Jiménez. Campo Matillas 52, colonia San Antonio, Delegación Azcapotzalco, CP 02720, México, DF.
Recibido: diciembre, 2007. Aceptado: marzo, 2008.

Este artículo debe citarse como: Reyes JAE, Castro VRD, Rivera MM, Landgrave GI y col. Linfoma anaplásico de células grandes tipo B vs enfermedad de Rosai-Dorfman. Reporte de un caso y revisión bibliográfica. Med Int Mex 2008;24(3):230-6.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

minuto, frecuencia respiratoria de 28 por minuto y temperatura de 36°C. Paciente somnolienta, pálida, deshidratada, poca respuesta a los estímulos verbales, desorientada en tiempo, orientada en persona y espacio; cianosis peribucal y distal; cuello con múltiples adenopatías bilaterales, móviles, no dolorosas, algunas adheridas a los planos profundos y otras a la región submaxilar derecha, de casi 5 x 10 cm, fijas en los planos, mal delimitadas, no dolorosas.

En la exploración torácica se integró síndrome de derrame pleural en ambas bases y síndrome de condensación en los lóbulos medios, además de sibilancias espiratorias diseminadas; ruidos cardiacos arrítmicos de baja intensidad, soplo mesosistólico eyectivo grado III, sin galope ventricular.

En la exploración abdominal: abdomen semigloboso, blando, depresible, peristalsis disminuida, dolor a la palpación profunda y superficial, y timpánico a la percusión. Hepatomegalia y esplenomegalia, ambas de 3 cm por debajo del reborde costal; signo de rebote y Giordano negativos.

Las extremidades con edema (+++) en los cuatro miembros. Fuerza de 4/5 de los miembros superiores y 3/5 de los inferiores. Ganglios axilares bilaterales, de aproximadamente 3 cm, móviles, no dolorosos. Ganglios inguinales bilaterales de 2 cm, algunos móviles y otros adheridos a los planos profundos. Llenado capilar retardado, pulsos disminuidos, sin movimientos anormales.

Los resultados de laboratorio mostraron: biometría hemática con leucocitosis de 20,000, neutrofilia de 14,000 y linfocitosis de 5,000 células/mm³; hemoglobina de 13.9 g/dL, hematócrito 45%, plaquetas 112. Química sanguínea: glucosa de 93, BUN de 100, urea de 190 y creatinina de 2.3 mg/dL. Electrolitos séricos: sodio 128, potasio 6, cloro 93. Gasometría: pH de 7.16, PCO₂ 29, PO₂ 74, HCO₃ 11, saturación de 85%, anión Gap de 25. Pruebas de funcionamiento hepático: TGO de 100, TGP de 95, DHL de 1,000 y FA de 700 U/L. Albúmina de 2.5 g/100 mL, bilirrubina total de 3 y bilirrubina directa de 1.3 mg/100 mL; proteínas totales de 5.3 g/100 mL. TP de 16 y TPT de 30 segundos.

La paciente continuó con mala evolución, tuvo datos de insuficiencia cardíaca congestiva; el ecocardiograma reveló cardiopatía hipertensiva leve, disfunción diastólica con área valvular mitral de 3 cm, tensión sistólica de la arteria pulmonar de 56 mmHg y derrame pericárdico laminar. Se instrumentaron las medidas de control, pero no hubo buena respuesta.

En la tomografía de tórax se observó derrame pleural posterobasal bilateral (figura 1); datos relacionados con un proceso neumónico, de focos múltiples, sin descartar la posibilidad de enfermedad metastásica primaria de origen desconocido, y signos que sugirieron permeación linfática (linfangitis).

El ultrasonido abdominal reveló hepatomegalia, litiasis vesicular y ectasia renal derecha. La paciente tuvo alte-

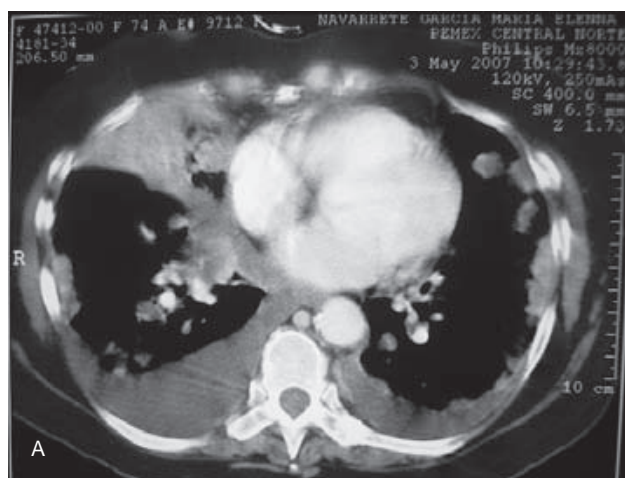


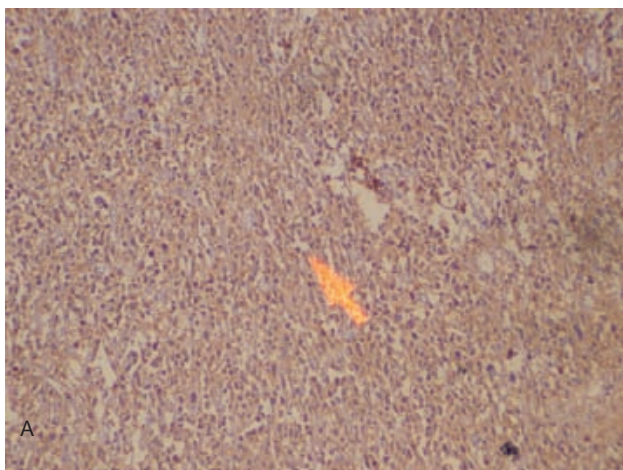
Figura 1. A. Derrame pleural posterobasal bilateral. Datos del proceso neumónico de focos múltiples sin descartar posible enfermedad metastásica de tumor primario desconocido, signos que sugieren permeación linfática (linfangitis). B. Hígado con nódulo único y necrosis hacia la periferia en el borde inferior.

raciones neurológicas y hemodinámicas, y falleció. La autopsia reveló invasión multiorgánica pulmonar, renal, hepática e intestinal; múltiples nódulos blanquecinos, discoideos, no vascularizados (figura 2). El diagnóstico final fue linfoma anaplásico de células grandes tipo B.



Figura 2. Parénquima pulmonar con múltiples nódulos, blanquecinos, discoideos, no vascularizados (el mayor 9 cm, el menor 1.5 x 2 cm).

El estudio inmunohistoquímico fue negativo para la proteína S-100; no se detectó emperipolesis (linfocitosis), la cual es característica de la enfermedad de Rosai-Dorfman. Los anti-CD30 fueron positivos (figura 3); dicho marcador es habitual en este tipo de linfomas, así como los marcadores específicos.



Linfoma anaplásico de células grandes tipo B

Es un linfoma no Hodgkin de células grandes con pleomorfismo nuclear característico y expresión celular anti-CD30 (figura 4).¹

Epidemiología

Constituye 5% de los linfomas no Hodgkin^{1,2} y aparece con mayor frecuencia en niños (30 a 40% son linfomas de células grandes).^{3,4} La edad promedio de manifestación es a los 22 años (dos picos: 20 y 50 años), es más frecuente en hombres (2.2:1) y no tiene predominio racial.²

Patogénesis

Los linfomas anaplásicos de células grandes incluyen un grupo heterogéneo de tumores con genotipo T, B o sin inmunogenotipo definido, con diferentes manifestaciones clínicas y pronóstico. La mayor parte aparece en la población joven y su principal genotipo es de células T, como resultado de la traslocación t (2;5) (p23;q35) que expresa a la proteína NPM/ALK.⁵

La cinasa del linfoma anaplásico (ALK) no se encuentra en el tejido linfoide normal y otros tejidos, pero es específica de estos tumores; incluso, algunos autores sugieren llamarlos linfomas ALK.¹

Los linfomas de células grandes pueden ser localizados o sistémicos, nodales o extranodales. En la mayoría de los casos sólo se dañan los ganglios y, ocasionalmente, otros órganos, como la piel.^{2,6} Se ha reportado que los pulmones, huesos, el conducto gastrointestinal y los tejidos blandos son su sitio primario.⁷

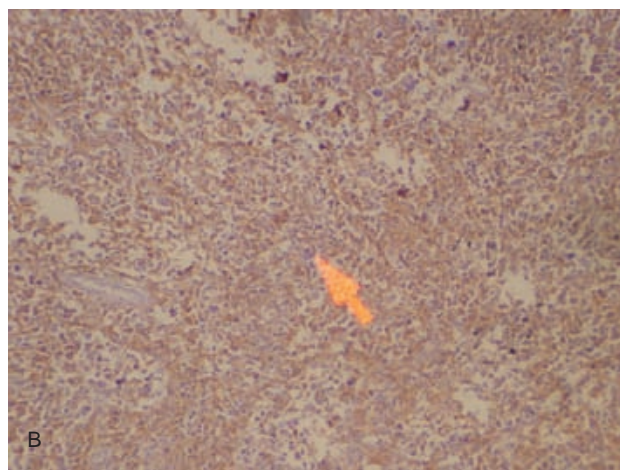


Figura 3. A. Linfoma anaplásico de células grandes. B. Se observan linfocitos anaplásicos con tinción positiva para CD30 (100X).

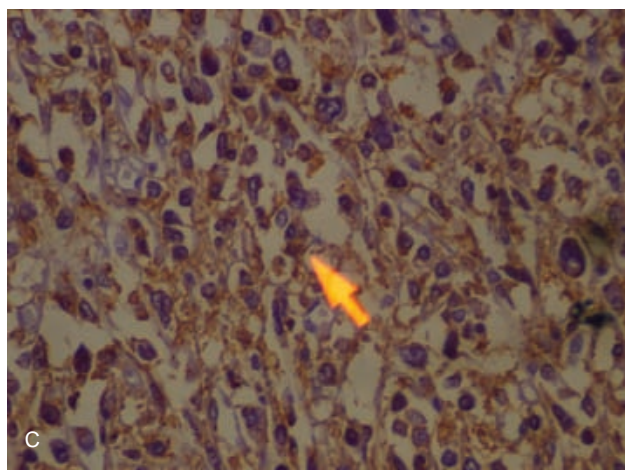
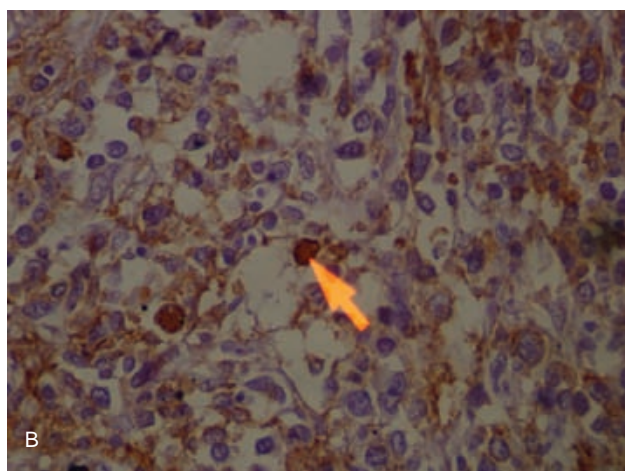
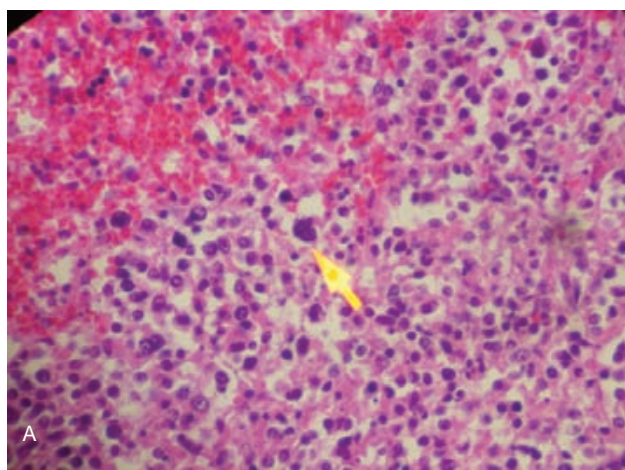


Figura 4. A. Microfotografía del parénquima esplénico con infiltración por linfoma de células grandes anaplásico. Tinción con hematoxilina y eosina (100X). B y C. Inmunohistoquímica de linfocitos neoplásicos positiva para CD30 (400X).

En la mayoría de los pacientes las linfadenopatías son periféricas, pero pueden aparecer en el mediastino, abdomen o retroperitoneo.^{2,3}

En 59% de los pacientes se observan síntomas específicos. Los exámenes de laboratorio mostraron concentración de deshidrogenasa láctica elevada (> 250 UI/L), anemia y pancitopenia. La eosinofilia es una manifestación ocasional; la médula se daña hasta en 30% de los casos.⁶

Un estudio estimó la supervivencia en 13 meses en los pacientes tratados, con base en su edad y el estadio de la enfermedad.⁶ Se ha reportado remisión espontánea y larga supervivencia, incluso con la recurrencia. La variante de células B es la más rara, tiene el peor pronóstico y menor tiempo de supervivencia.⁸

Histopatología

En 40 a 50% de los casos hay afectación parcial de los nódulos linfáticos.^{2,3} En la mayoría de los pacientes suele afectarse, principalmente, la zona T o paracortical.² De acuerdo con el pleomorfismo celular, las células son grandes y se encuentran en diferentes estadios.² El núcleo es redondo, lobulado o amorfo. Es común encontrar células multinucleadas.³ El núcleo es prominente y con inclusiones nucleolares, similares a las células de Reed-Sternberg, hasta en 50% de los casos. Puede formar cordones por adhesión.³ La morfología del linfoma es heterogénea y puede relacionarse con el proceso de activación o diferenciación de las células linfoides, cuyas respuestas varían según las manifestaciones clínicas, la reacción al tratamiento y el tiempo de supervivencia.^{3,9}

Citopatología

Las células del linfoma tienen un citoplasma basófilo con vacuolas prominentes. Suelen ser binucleadas, multinucleadas o con nucleolos prominentes.² Los cambios citológicos difieren según las variantes morfológicas, pues algunos pueden ser centroblasticos, inmunoblásticos, plasmablásticos, con abundantes histiocitos y células T, de variante anaplásica, o con expresión para la cinasa del linfoma anaplásico. Los subtipos clínicos corresponden a las siguientes enfermedades: linfoma mediastinal primario de células B, linfoma intravascular, linfoma de cavidades serosas y granulomatosis linfomatoide.

Inmunohistoquímica

- Anti-CD30: aparece en 80 a 100% de los casos. Es el marcador más frecuente (también lo expresan los tipos B).^{2,3,6}

- Proteína ALK: se encuentra en el citoplasma y núcleo en 82% de los casos, y en el citoplasma sólo en 16%. Los subtipos B son negativos a ésta.⁵
- Antígeno de membrana epitelial: se expresa en 58 a 100% de los casos.^{5,6}
- Marcador de células T: aparece en 54 a 70% de los pacientes. En 78% de los casos no se expresan al menos dos de los antígenos de células T (CD2, CD3, CD5, CD7).⁶
- Marcador de células B: se ha observado en 10% de los pacientes. En 10 a 20% de los casos es negativo para células T y B.
- Anti-CD15: suelen detectarse en las células de Reed-Sternberg. No se expresan en los linfomas anaplásicos de células grandes; por lo tanto, se utilizan para diferenciarlos del linfoma Hodgkin.
- Antígeno común de leucocitos (LCA): se encuentra en 54% de los casos.
- Antígenos H & Y (relacionados con el grupo sanguíneo), se detectan mediante el anticuerpo BNH.9: se expresan en 80% de los pacientes.
- Marcadores activados, como 1a (HLA-DR), TAC (ILE-2) y T9 (transferrina): son muy frecuentes.
- Lisozima: no la expresan.²
- Infección viral por Epstein-Barr: no se ha demostrado su relación.⁵

Citogenética

Se distingue por la traslocación del gen NPM del cromosoma 5q35, que es yuxtapuesto con el gen tirosin cinasa ALK, al cromosoma 2 (2q23). El resultado es una síntesis aberrante del producto de fusión de ALK.¹⁰ Esta traslocación ocurre en los linfomas tipo T e indefinidos, pero no en los B.

Diagnóstico diferencial

- Linfadenitis mononucleósica infecciosa: se observa proliferación difusa de células linfoides, principalmente en las áreas de células T y los sinusoides. Las células que expresan CD30 no forman cordones y son aisladas.
- Linfoma Hodgkin: es similar a la variante de esclerosis nodular, pero éste es negativo a los antígenos leucocitarios comunes, antígenos de membrana epitelial, células T y BNH.9; y positivos a los anti-CD15 y CD30.
- Linfoma de células grandes: la mayor parte corresponde al tipo B (raro en el anaplásico); es negativo a los anti-CD30 y ALK.

- Linfoma de células microvellosas: son similares cuando se observan en el microscopio electrónico, y generalmente negativas al tipo B y Ki-1.
- Histiocitosis maligna: es frecuente en niños, generalmente sistémica y rápidamente progresiva, hasta la muerte. Se observa fagocitosis (de eritrocitos). Es negativa a anti-CD30.
- Carcinoma metastásico: los cordones de adhesión son similares a los del linfoma anaplásico, ambos son positivos para antígenos de membrana epitelial. Se distinguen con antígenos leucocitarios comunes y citoqueratinas.
- Melanoma metastásico: son similares en el proceso de adhesión celular. Para distinguirlos se usan antígenos leucocitarios comunes, HMB45 y proteína S100.

Enfermedad de Rosai-Dorfman

La enfermedad de Rosai-Dorfman se describió por primera vez en 1965.¹¹ Cuatro años después se reportaron cuatro casos, a los cuales se denominó histiocitosis sinusoidal.¹² Sus características sobresalientes eran: linfadenopatía grave, difusa, concomitante con fiebre, linfocitosis y síntomas específicos. La biopsia de nódulos linfáticos mostró infiltración histiocítica y linfofagocítica (emperipolesis).¹¹ Se encontró que era una enfermedad diferente a la histiocitosis X, pero de carácter benigno y con mejor pronóstico.¹² La enfermedad de Rosai-Dorfman suele manifestarse entre los 30 y 40 años de edad, principalmente en adultos jóvenes. La variante extraganglionar aparece con mayor frecuencia en los adultos mayores. No existe predominio racial y es más común en los hombres.¹³

Se desconoce su origen, pero algunos autores sugieren su asociación con alteraciones inmunológicas o infecciones virales (Epstein Barr, brucelosis y, recientemente, VIH).¹³

El pronóstico en general es bueno; 40% de los pacientes tiene remisión espontánea. Se ha reportado remisión durante el tratamiento con esteroides orales.

La enfermedad de Rosai-Dorfman o histiocitosis idiopática se ha relacionado con algún proceso neoplásico o un pseudolinfoma, pero los hallazgos anatomopatológicos la asocian con histiocitosis.

Las manifestaciones iniciales incluyen linfadenopatías cervicales bilaterales (90%) de gran tamaño, son indoloras y pueden afectar cualquier cadena ganglionar.¹¹ En las series más grandes, el orden de frecuencia

se reporta de la siguiente manera: afección axilar, inguinal, paraaórtica, mediastinal y, en las manifestaciones extranodales (43%), por extensión, afectación de las vías aéreas bajas (7%). En esta última variante, la piel es el órgano afectado con mayor frecuencia, seguido de las vías aéreas altas, glándulas salivales, el sistema nervioso central, los huesos y tejidos blandos. La cabeza y el cuello son las localizaciones más frecuentes (20 a 25%), principalmente en los senos paranasales y la cavidad nasal. El diagnóstico se realiza con la biopsia de ganglios cervicales, al encontrar positividad con la proteína S100 y negatividad con CD1a en el examen inmunohistoquímico.¹²

La enfermedad puede considerarse, hasta cierto punto, benigna, curarse de manera espontánea o evolucionar de la siguiente manera:

- 1) Remisión completa y espontánea (50%).
- 2) Curso crónico con exacerbaciones y remisiones.
- 3) Enfermedad persistente y estable.
- 4) Enfermedad progresiva.
- 5) Diseminación nodal y extranodal, con evolución mortal (7%).

Hasta hoy no existe tratamiento específico para la enfermedad de Rosai-Dorfman. Los pacientes se tratan, según el órgano o sistema afectado, con oxígeno suplementario, tratamiento de la insuficiencia cardíaca, intervención quirúrgica, etc., según las necesidades.¹³

Algunos estudios reportan que la radioterapia y quimioterapia son efectivas, pero aún no se aprueba el tratamiento. No hay evidencia de que los inmunodepresores y corticosteroides disminuyan las manifestaciones de la enfermedad. Hasta el momento, la información e investigación es escasa.

DISCUSIÓN

El linfoma anaplásico de células grandes tipo B representa un grupo heterogéneo de tumores, según su morfología, expresión para diferentes anticuerpos, manifestaciones clínicas y hallazgos moleculares. Constituye 5% de los linfomas no Hodgkin y la variedad anaplásica más frecuente en los adultos jóvenes.¹⁴ Puede ser localizado o sistémico, nodular o extranodular, aparecer *de novo* o precedido por un linfoma de bajo grado. En la mayoría de los casos se

afectan sólo los ganglios linfáticos; ocasionalmente otros órganos, como la piel. Suele haber afectación periférica de los ganglios; sin embargo, se ha reportado daño mediastinal, retroperitoneal y abdominal.^{1,2}

En la variante anaplásica de nuestro paciente se encontró un citoplasma claramente basófilo y con vacuolas prominentes. El núcleo es redondo o lobulado, son comunes las células binucleadas o multinucleadas y el nucleolo prominente.³

La paciente tenía alteraciones hepáticas, renales y del aparato respiratorio; estos factores se consideran de mal pronóstico, al igual que las afecciones hematológicas (neutrofilia, anemia, linfopenia y aumento de la velocidad de sedimentación globular).

El diagnóstico de la enfermedad de Rosai-Dorfman se relaciona con los hallazgos anatomopatológicos de los ganglios: infiltrado polimorfo e histiocitos positivos a la proteína S-100 (estudio inmunohistoquímico) y, en la mayoría de los casos, fenómeno de emperipolesis (linfocitosis), el cual fue negativo durante la autopsia.^{12,13}

La biopsia por aspiración con aguja fina reportó enfermedad de Rosai-Dorfman, pero al extirpar el ganglio y realizar las tinciones adecuadas, se estableció un linfoma anaplásico de células grandes tipo B. El diagnóstico diferencial incluyó: histiocitosis de células de Langerhans, enfermedad de Rosai-Dorfman y otras variantes de linfomas Hodgkin y no Hodgkin.

REFERENCIAS

1. Stein H, Mason DY, Gerdes J, O'Connors N, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 1985;66:848-58.
2. Agnarsson BA, Kadin ME. Ki-1 positive large cell lymphoma. A morphologic and immunologic study of 19 cases. *Am J Surg Pathol* 1988;12:264-74.
3. Kadin ME, Sako D, Berliner N, Franklin W, et al. Childhood Ki-1 lymphoma presenting with skin lesion and peripheral lymphadenopathy. *Blood* 1986;68:1042-9.
4. Sandlund JT, Pui C-H, Roberts WM, Santana VM, et al. Clinicopathologic features and treatment outcome of children with large cell lymphoma and the t(2;5) (p23;q35). *Blood* 1994;84:2467-71.
5. Benharroch D, Meguerian-Bedoyan Z, Lamant L, Amin C, et al. ALK positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood* 1998;91:2076-84.

6. Chott A, Kaserer K, Augustin I, Veseley M, et al. Ki-1 positive large cell lymphoma. A clinicopathologic study of 41 cases. *Am J Surg Pathol* 1990;14:439-48.
7. Penny RJ, Blaustein JC, Longtine JA, Pinkus GS. Ki-1 positive large cell lymphomas, a heterogeneous group of neoplasms. Morphologic, immunophenotypic, genotypic and clinical features of 24 cases. *Cancer* 1991; 68:362-73.
8. Delsol G, Lamant L, Mariame B, Pulford K, et al. A new subtype of large B-cell lymphoma expressing the ALK kinase and lacking the 2;5 translocation. *Blood* 1997;89:1483-90.
10. Morris SW, Kirstein MN, Valentin MB, Dittmer KG, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science* 1994;263:1281-4.
11. Foucar E, Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. *Semin Diagn Pathol* 1990; 7(1): 19-73.
12. Kidd DP, Revesz T, Miller NR. Rosai-Dorfman disease presenting with widespread intracranial and spinal cord involvement. *Neurology* 2006;67:1551-5.
13. Ferrer-Rodríguez A, Agut-Fuster MA, Jiménez AJ, Ramos-Martínez MJ, y col. Enfermedad de Rosai-Dorfman (histiocitosis sinusal con linfadenopatías masivas): a propósito de un caso. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2003;54:384-7.
14. Romero-Guadarrama, Hernández-González MM, Durán-Padilla MA, Mandujano-Álvarez G, Alcántara-Vásquez A. Linfoma B difuso de células grandes. Características patológicas y de inmunofenotipo en 148 pacientes estudiados en el Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2006;69(4):192-8.