

Linfomas con afectación hepática en pacientes con sida. Características clínicas e histopatológicas en cinco pacientes y revisión de la bibliografía

Marcelo Corti,* Humberto Metta,* María F Villafaña,* Norberto Trione,* Alicia Bistman,*** Ricardo Schtirbu,** Marina Narbaitz****

RESUMEN

Antecedentes: los linfomas no Hodgkin (LNH) de fenotipo B son la segunda neoplasia en frecuencia en pacientes con enfermedad VIH/sida. La elevada frecuencia de manifestaciones extranodales es una de las principales características de los linfomas en esos pacientes. En el tubo digestivo y sus glándulas anexas es donde se localizan con mayor frecuencia los linfomas no Hodgkin. La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha reducido considerablemente la morbilidad y mortalidad debida a las infecciones oportunistas y algunas neoplasias marcadoras del sida. No ocurre lo mismo con los linfomas no Hodgkin. El linfoma hepático es infrecuente en estos pacientes; puede ser primario o secundario a otras localizaciones de la neoplasia. Los linfomas no Hodgkin afectan el hígado en 20% de los casos en tanto que la enfermedad de Hodgkin involucra esta glándula sólo en 5 a 8% de los pacientes.

Objetivo: describir el caso de cinco pacientes con sida y afectación hepática por linfomas.

Pacientes y método: la ecografía y la TAC muestran generalmente masas hepáticas de gran tamaño, únicas o múltiples, cuya biopsia por punción con aguja fina es el método de diagnóstico de elección para esta neoplasia.

Resultados: cuatro de los pacientes tuvieron lesiones hepáticas múltiples de gran tamaño. El diagnóstico se confirmó por la punción dirigida bajo TAC o ecografía y por los estudios histopatológicos. Tres casos fueron linfomas difusos de grandes células (LDGC); uno fue un LDGC con diferenciación plasmoblástica y el restante fue un linfoma de Hodgkin.

Conclusiones: el diagnóstico temprano seguido del tratamiento adecuado que incluye la combinación de quimioterapia más terapia antirretroviral puede modificar el mal pronóstico de estos pacientes.

Palabras clave: linfomas hepáticos, sida, virus de Epstein-Barr.

ABSTRACT

Background: Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) of the B-cell type is the second most common neoplasm among patients with human immunodeficiency virus infection (HIV) and AIDS. The high frequency of extranodal involvement is one of the major clinical characteristics of AIDS-associated NHL. Highly active antiretroviral therapy (HAART) has diminished opportunistic infection-related morbidity and mortality rates as well. A different scenario may be observed in regard to NHL. Liver lymphoma is an uncommon neoplasm in these patients; it can be primary or secondary to other sources. NHL compromises the liver in 20% of patients while Hodgkin's disease involve the gland in 5% to 8% of the cases. Ultrasonography and computerized tomography (CT) scans may be helpful in the diagnosis of focal hepatic lymphoma. It usually presents with single or multiple large hepatic masses and lymph node involvement. Image-guided fine-needle biopsy with histopathology of the liver lesions is the gold standard for the diagnosis of hepatic lymphoma.

Objective: To describe the case of five patients with AIDS and liver involvement by lymphomas.

Patients and method: Diagnosis was confirmed by CT scan or ultrasonography guided hepatic biopsy and histopathology.

Results: Four of the patients presented as multiple and large hepatic masses. Histopathological findings include three cases of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), one of DLBCL with plasmablastic differentiation and one of Hodgkin lymphoma.

Conclusions: Timely diagnosis followed by proper treatment including chemotherapy combination plus antiretroviral therapy may modify the poor prognosis of these patients.

Key words: liver lymphomas, AIDS, Epstein-Barr virus.

* División B, HIV/sida.

** Laboratorio de Anatomía Patológica.

Hospital de Enfermedades Infecciosas FJ Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

*** Servicio de Oncohematología, Hospital General de Agudos Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina.

**** Laboratorio de Anatomía Patológica, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dr. Marcelo Corti. Puán 381, 2º C1406CQG.

Buenos Aires, Argentina.

Recibido: septiembre, 2008. Aceptado: diciembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Corti M, Metta H, Villafaña MF, Trione N y col. Linfomas con afectación hepática en pacientes con sida. Características clínicas e histopatológicas en cinco pacientes y revisión de la bibliografía. Patología Rev Latinoam 2009;47(1):25-28. La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Apartir de la introducción en 1966 del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) se modificó la historia natural de los linfomas asociados con el sida y disminuyó la frecuencia de los linfomas primarios del sistema nervioso central con incremento de los linfomas no Hodgkin sistémicos y de la enfermedad de Hodgkin (EH), lo que se debe a la mayor supervivencia y, en ocasiones, a la reconstitución inmunológica.¹⁻³

El linfoma primario de hígado es una patología infrecuente en pacientes con sida; tiene tendencia a desarrollar múltiples lesiones de masa ocupante, a diferencia de lo que ocurre en sujetos inmunocompetentes en quienes predominan las lesiones únicas.⁴

Presentamos una serie de cinco pacientes con enfermedad VIH/sida que desarrollaron linfomas que afectaron el hígado.

PACIENTES Y MÉTODO

Se evaluaron de manera retrospectiva las características epidemiológicas, clínicas, inmunológicas, histopatológicas y la supervivencia de cinco pacientes con diagnóstico de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y linfomas con afectación hepática. El diagnóstico de las neoplasias se efectuó por el estudio de muestras obtenidas por punción de las lesiones guiada por TAC o ecografía. Las biopsias se tiñeron con hematoxilina-eosina, PAS y Giemsa. Se realizaron técnicas de inmunohistoquímica por método indirecto con estreptavidina-biotina-peroxidasa para antígeno común leucocitario (ACL) y para los anticuerpos monoclonales CD3 (PAN T), CD10, CD15, CD20 (PAN B), CD30, CD45 CD 138 y BCL6. El índice de proliferación se evaluó con el antígeno Ki67.

La detección del genoma del virus de Epstein-Barr se llevó a efecto mediante las técnicas de inmunohistoquímica e hibridización *in situ*. Para la inmunohistoquímica se utilizó el anticuerpo primario contra la proteína latente de membrana asociada al virus de Epstein-Barr (LMP-1) (CS.1-4-DAKO), con diaminobencidina como cromógeno de localización. Para la detección de los ARN del virus de Epstein-Barr (EBERs) por hibridización *in situ* se utilizó una sonda PNA complementaria, conjugada con fluoresceína (DAKO) e incubando *a posteriori* los cortes con un anticuerpo antifluoresceína conjugado con fosfatasa alcalina y 5-bromo-4-cloro-3-indolylphosphate nitrosoluble tetrasodio como cromógeno.

Los linfomas se clasificaron de acuerdo con las últimas recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para neoplasias hematológicas.

RESULTADOS

Todos los pacientes eran varones; la mediana de edad al momento del diagnóstico de la neoplasia fue de 38 años (límites 28-53). La infección para el retrovirus VIH ocurrió en tres pacientes homosexuales y en dos heterosexuales. En todos los casos aumentaron las concentraciones de HDL con una mediana de 1265 U/L. La mediana de linfocitos T CD4 + fue de 223 células/ μ L (límites 37-513). La serología para el virus de la hepatitis C (VHC) fue negativa en los cinco pacientes. Cuatro enfermos tuvieron lesiones múltiples en las imágenes; en el restante mostró infiltración difusa por la neoplasia. De las cuatro neoplasias que ocurrieron como lesiones ocupantes hepáticas, tres fueron linfomas difusos de grandes células; otro mostró diferenciación post-centro germinal de tipo plasmoblástico con positividad para CD 138. El caso restante de infiltración difusa del hígado fue el paciente con enfermedad de Hodgkin. En dos pacientes hubo infiltración de la médula ósea por células linfoides atípicas. La detección del virus de Epstein-Barr fue positiva en ambos (uno con LDGC y el otro, el de tipo plasmoblástico) en los que se detectó el herpesvirus-8 (HHV-8); fue negativa en el caso del linfoma con diferenciación plasmoblástica. La mediana de supervivencia en esta serie fue de 60 días (cuadro 1).

DISCUSIÓN

La afectación del hígado es frecuente en los linfomas no Hodgkin diseminados. Sin embargo, menos de 1% de los linfomas extranodales son primarios del hígado.⁵ Esta afectación hepática, primaria o secundaria, puede presentarse en forma de masas ocupantes únicas o múltiples o, bien, como infiltración difusa del parénquima hepático.⁶ En la presente serie los cuatro pacientes con linfomas no Hodgkin tuvieron lesiones ocupantes hepáticas múltiples (figuras 1 y 2), en tanto que el único linfoma de Hodgkin se presentó como infiltración difusa del hígado.

Debido a la ausencia de signos clínicos, de laboratorio o radiológicos específicos, el diagnóstico de linfomas hepáticos requiere el estudio histopatológico de las muestras obtenidas por biopsia. Estas a veces pueden

Cuadro 1. Características de los pacientes

Paciente	Edad	Factor de riesgo para VIH	CD4 cél./μL	Supervivencia	Médula ósea	Histopatología	VEB	VHC
1	28	Homosexual	266	2 meses	(-)	LDCG	(+)	(-)
2	47	Heterosexual	37	5 meses	(+)	LDCG tipo plasmoblastico	(+)	(-)
3	53	Homosexual	513	20 días	NR	LDCG	NR	(-)
4	38	Homosexual	223	2 meses	(-)	LH	NR	(-)
5	37	Heterosexual	197	5 meses	(+)	LDCG	NR	(-)

LDCG: linfoma difuso de células grandes; LH: linfoma de Hodgkin; VEB: virus de Epstein-Barr; VHC: virus de la hepatitis C; NR: no registrado.



Figura 1. Ecografía abdominal: masas ocupantes hepáticas, hipoeocoicas, de gran tamaño, la mayor de 7.0 x 6.7 cm correspondiente a un linfoma difuso de células grandes.

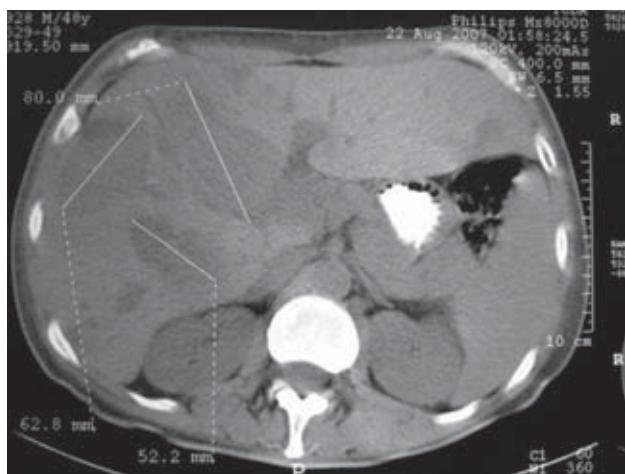


Figura 2. Tomografía de abdomen con múltiples imágenes hipodensas de gran tamaño en un paciente con linfoma primario de hígado.

obtenerse por punción percutánea con aguja fina bajo control tomográfico o ecográfico, pero en ocasiones debe recurrirse a laparoscopias e inclusive laparotomías para obtener una muestra adecuada que permita confirmar el diagnóstico.⁷ En nuestra serie pudimos comprobar la utilidad de la punción dirigida con aguja fina bajo control ecográfico o tomográfico.

Respecto a los subtipos histológicos, en nuestra serie predominaron los linfomas difusos de grandes células, lo que es de esperar por tratarse de pacientes con enfermedad VIH/sida avanzada en quienes esta variedad de linfomas no Hodgkin es la más frecuente (figura 3). La inmunohistoquímica en estos cuatro casos mostró características de fenotipo B, también predominante en esta población de pacientes (figura 4).⁸⁻¹⁰

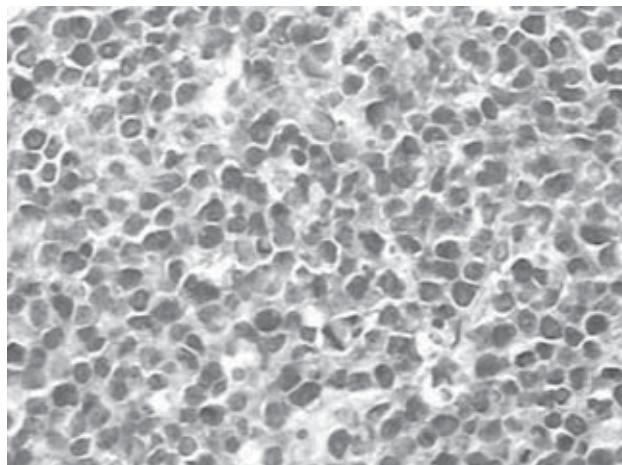


Figura 3. Biopsia por punción percutánea dirigida bajo TC. Hematoxilina-eosina, 200x; densa proliferación de células linfoides atípicas con núcleos excéntricos e hipercromáticos y varios nucléolos correspondiente a un linfoma difuso de células grandes.

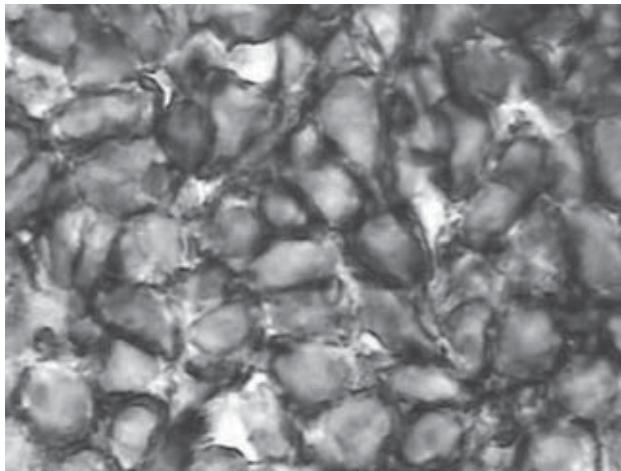


Figura 4. Linfoma no Hodgkin: inmunohistoquímica 1000x que muestra células tumorales positivas para CD20 (PAN B).

Distintas series señalan la elevada frecuencia y el mayor riesgo de desarrollar linfomas no Hodgkin en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C; sin embargo, en nuestra serie, ninguno de los pacientes tuvo anticuerpos contra este virus.¹¹

El virus de Epstein-Barr se asocia con la patogenia de los linfomas no Hodgkin en pacientes con sida.^{1,2,4,8} Esta relación es de casi 100% para los linfomas primarios del sistema nervioso central y para ciertos subtipos histológicos de la enfermedad de Hodgkin, pero varía entre 45 y 65% para los linfomas no Hodgkin sistémicos (figura 5).^{8,12}

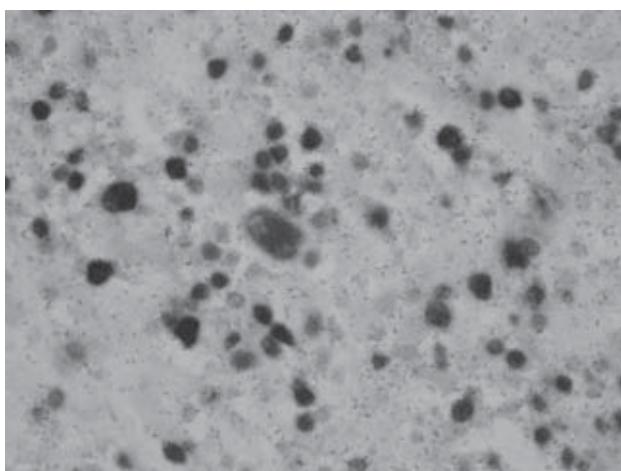


Figura 5. Hibridización *in situ* (HIS-EBERs): positividad nuclear en la población celular neoplásica para virus de Epstein-Barr.

Si bien no existen imágenes características, los linfomas deben incluirse en el diagnóstico diferencial de las lesiones ecográficas hipoecoicas del hígado, únicas o múltiples, en pacientes con enfermedad VIH/sida.¹³

El diagnóstico temprano seguido del tratamiento adecuado que incluye la combinación de quimioterapia más terapia antirretroviral puede modificar el mal pronóstico de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Corti M, Villafaña MF, Trione N, Schtirbu R, et al. Primary central nervous system lymphomas in AIDS patients. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2004;22:332-6.
2. Corti M, Villafaña MF, Trione N, Narbaitz M. Hodgkin lymphoma associated with human immunodeficiency virus type-1 infection: epidemiologic, clinic and histopathologic findings in 18 patients. *Med Clin (Barc)* 2005;124:116-7.
3. Corti M, Solari R, Cangeli D, De Carolis L, et al. Oral cavity lymphoma as secondary AIDS-defining neoplasm in a patient on HAART with immune reconstitution. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007;40:582-4.
4. Villafaña MF, Trione N, Corti M, et al. Primary liver AIDS-related lymphoma. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2006;48:229-31.
5. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization classification of tumors. Pathology & genetics. Tumors of hematopoietic and lymphoma tissues. Lyon, IARC Press; 2001:pp:260-3.
6. McDermott RS, Maher MM, Dunleavy K, et al. Unusual presentation of lymphoma: case 2. Non Hodgkin's lymphoma presenting as liver disease. *J Clin Oncol* 2002;20:1943-6.
7. Pineda DK, Rosas GG, Rosas UA. Linfomas en biopsias hepáticas. Características clinicopatológicas en 18 pacientes venezolanos. *Patología* 2006;44:229-36.
8. Corti M, Villafaña MF, Lewi D, Schtirbu R, et al. Non-Hodgkin's lymphomas of the digestive tract and anexal glands in AIDS patients. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2006;36:190-6.
9. Carbone A, Gaidano S. AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. *Br J Haematol* 2005;130:662-70.
10. De Paepe P, De Wolf-Peeters C. Diffuse large B-cell lymphoma: a heterogeneous group of non-Hodgkin lymphomas comprising several distinct clinicopathological entities. *Leukemia* 2007;21:37-43.
11. Bronowicki JP, Bineau C, Feugier P, et al. Primary lymphoma of the liver: clinical-pathological features and relationship with HCV infection in French patients. *Hepatology* 2003;37:781-7.
12. Hamilton-Dutoit SJ, Pallesen G, Karkov J, Skinjor P, et al. Identification of EBV-DNA in tumor cells of AIDS-related lymphomas by *in-situ* hybridization. *Lancet* 1989;1:554-5.
13. Lei KI. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Leukemia & Lymphoma* 1998;48:229-31.