

Mujer de 56 años con encefalopatía subaguda

C. PRATS-MARTÍN¹, R.M. MORALES-CAMACHO¹, O. PÉREZ¹, E. FRANCO², T. CABALLERO-VELÁZQUEZ¹, M.T. VARGAS¹, N. RODRÍGUEZ¹, F. DE LA CRUZ¹, J.M. DE BLAS¹, R. BERNAL¹, J.A. PÉREZ-SIMÓN¹, J.J. BORRERO³

¹ Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Hematología y Hemoterapia; ² UGC de Neurología; ³ UGC de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Motivo de consulta

Cefalea, vértigo y alteración del comportamiento.

Historia clínica

Mujer de 56 años caucásica con antecedentes personales de migraña desde la adolescencia, úlcera gastroduodenal y hepatitis B crónica diagnosticada a los 24 años, en tratamiento con adefovir, con carga viral indetectable en la actualidad. Realizaba tratamiento habitual con clorazepato dipotásico, amitriptilina, triflusal, nadolol y esomeprazol. Es remitida para estudio por historia de un mes y medio de evolución de cefaleas, vértigo y pérdida transitoria de visión del ojo izquierdo. Además, había presentado episodios de desorientación y alteración del comportamiento, a lo que en la última semana se había añadido fiebre y dolor abdominal, con pérdida de unos 10 kg de peso durante este periodo.

Exploración física

Regular estado general. Temperatura: 38,6 °C. Palidez mucocutánea. Adenopatías subcentimétricas cervicales bilaterales. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen sin megalías. En miembro inferior izquierdo, lesión maculopapulosa uniforme de color marronáceo de unos 0,5 cm de diámetro. Sin signos meníngeos ni focalidad neurológica.

Pruebas analíticas

Hemograma: Hb de 79 g/L, VCM de 81 fL, HCM de 27,3 pg, reticulocitos de $38,8 \times 10^9/L$, leucocitos de $4,43 \times 10^9/L$ (neutrófilos: $2,9 \times 10^9/L$), plaquetas de $215 \times 10^9/L$. Coagulación: fibrinógeno de 8,3 g/L (1,5-4,0), dímeros-D de 6.918 µg/L (n < 500), TP de 15,4 s, TP ratio de 1,4 (0,8-1,2), TPTA normal. Bioquímica: destacaba LDH de 1.501 UI/L (135-225 U/L), ferriti-

na de 3.225 µg/L (15-150), VSG de 100 mm/h (1-20), PCR de 315 mg/dL (0-5), triglicéridos de 294 mg/dL (n < 170), albúmina de 2,2 g/dL (3,5-5,3); CD25 soluble de 39,09 ng/mL (0-7,5). β2-microglobulina: 5,1 mg/L (1,5-2,5), otros marcadores tumorales negativos. Test de autoinmunidad negativos. Serologías negativas para VHA, VHC y VIH; HBsAg Elisa positivo con VHB DNA indetectable; serologías para VEB y CMV, IgM negativas e IgG positivas en ambos casos; PCR de VEB y CMV negativas.

Estudios complementarios y pruebas de imagen

Citología de líquido cefalorraquídeo sin hallazgos. Tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal: sin adenopatías ni organomegalías. Endoscopia oral con biopsia gástrica y duodenal: gastritis crónica superficial (*H. pylori* negativo). Colonoscopia sin hallazgos. Ecocardiografía normal. Biopsia de la lesión cutánea sin hallazgos. Resonancia magnética (RM) cerebral que mostró 2 lesiones pequeñas hiperintensas en lóbulo parietal derecho, una subcortical y otra periventricular. La lesión subcortical restringe en difusión y capta gadolinio de forma homogénea. Por el contrario, la lesión periventricular ni captaba gadolinio, ni restringía en difusión. Angio-RM craneal normal.

Estudios citológicos, citometría e histología

La extensión de sangre periférica mostraba una reacción leucoeritroblástica (mielocitos 1%; metamielocitos 1%; cayados 2%; segmentados 65%; linfocitos 19%; monocitos 6%; basófilos 4%; eosinófilos 2%; eritroblastos 2/100 leucocitos) junto a un 1-2% de células grandes indiferenciadas con una cromatina finamente punteada y nucleolos mal definidos (Figura 1A). De manera aislada se observaban histiocitos con signos de activación e imágenes de fagocitosis de células mononucleadas (Figura 1B). La médula ósea era moderadamente hiper celular con escasa hematopoyesis:

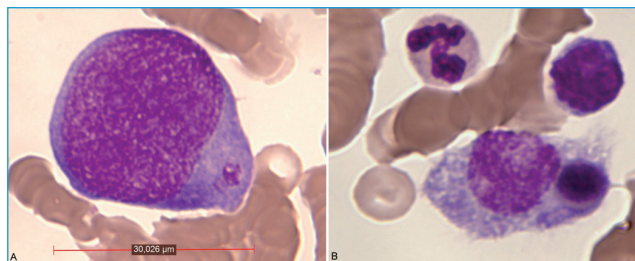


Figura 1. Sangre periférica (MGG, ×1.000). A: gran célula blástica con fragmento cromatinico en el citoplasma basófilo; B: célula histiocitaria fagocitando un eritroblasto.

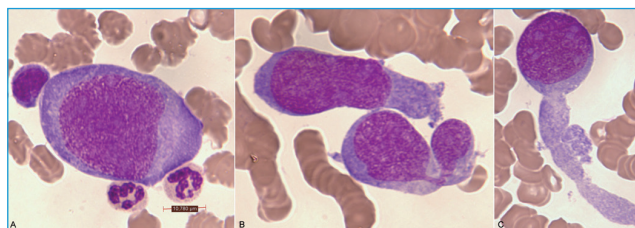


Figura 2. Aspirado de médula ósea (MGG, ×1.000). Grandes células linfomatosas. A: forma mononucleada; B y C: proyecciones pseudopódicas.

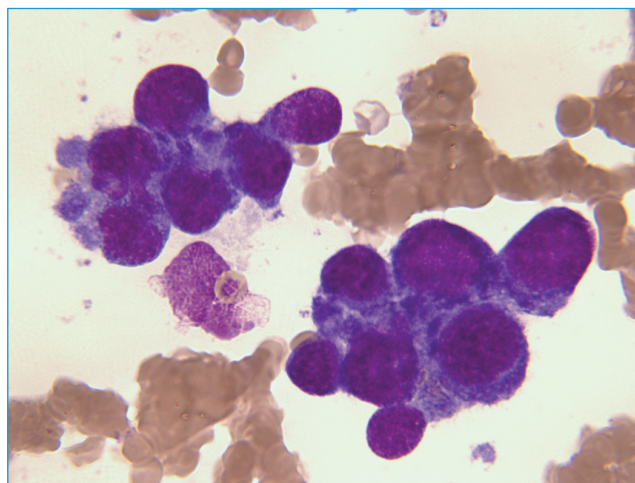


Figura 3. Aspirado de médula ósea (MGG, ×1.000). Dos nidos celulares.

serie eritroide del 2%, granulocítica del 25%, con predominio de segmentados, eosinófilos del 1,5%, linfocitos del 7%, monocitos/macrófagos del 24% y serie megacariocítica escasa. Destacaba la presencia de un 40,5% de células grandes indiferenciadas (Figura 2A), de 30-70 μm , que presentaban un citoplasma notablemente basófilo, agranular, en general sin vacuolas, con frecuentes proyecciones a modo de pseudópodos (Figuras 2B y 2C). Los núcleos mostraban una cromatina de laxa a medianamente condensada con algún gran nucleolo y, en ocasiones, eran muy abigarrados, con lobulaciones (Figura 2B). Con cierta frecuencia, se encontraban agrupadas formando nidos similares a los observados en tumores metastásicos (Figura 3). Se apreciaron numerosas mitosis. Citoquímicamente mostraban un patrón inespecífico de positividad

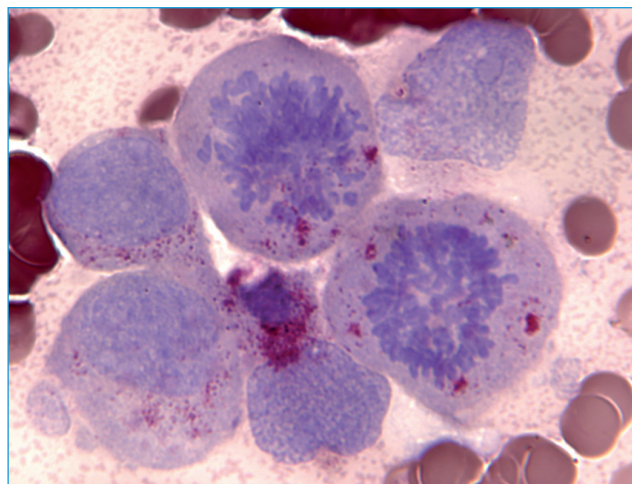


Figura 4. Aspirado de médula ósea (fosfatasa ácida, ×1.000). Positividad granular dispersa en el citoplasma.

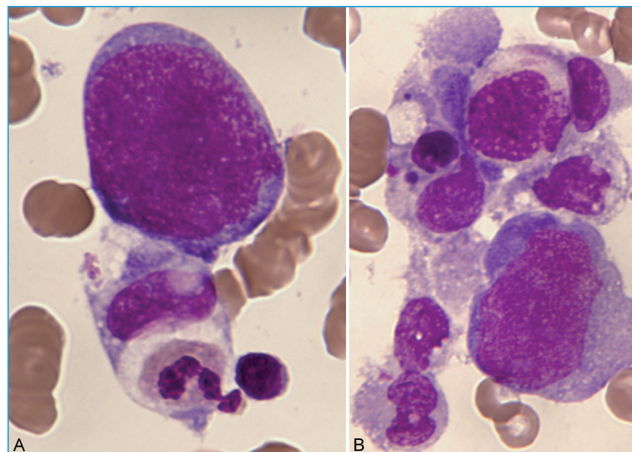


Figura 5. Aspirado de médula ósea (MGG, ×1.000). Macrófagos fagocitando células en la vecindad de células tumorales. A: fagocitosis de un neutrófilo segmentado; B: fagocitosis de una gran célula posiblemente linfomatosa.

granular para fosfatasa ácida (Figura 4), siendo negativos para mieloperoxidasa, cloro-acetato-esterasa, alfa-naftil-acetato esterasa y reacción del PAS. Además, se observaba un 24% de células histiocitarias con numerosos signos de activación, destacando que aproximadamente un tercio mostraban imágenes de hemofagocitosis de plaquetas, hematíes y segmentados (Figura 5A), incluso de células grandes mononucleadas que posiblemente fueran células tumorales (Figura 5B).

La citometría mostró la existencia de una población de elevado tamaño (FSC) y complejidad (SSC), madura (CD45+/CD34-/nTDT-), de línea B (CD19+/cCD79a+/CD22+) con clonalidad Kappa. Se realizó el estudio según los paneles EuroFlow⁽¹⁾ evidenciando un fenotipo no centrogerminal (CD10-) con expresión de CD5 (Figura 6).

La biopsia de la médula ósea era de aspecto normal, mostrando el examen pormenorizado la presencia

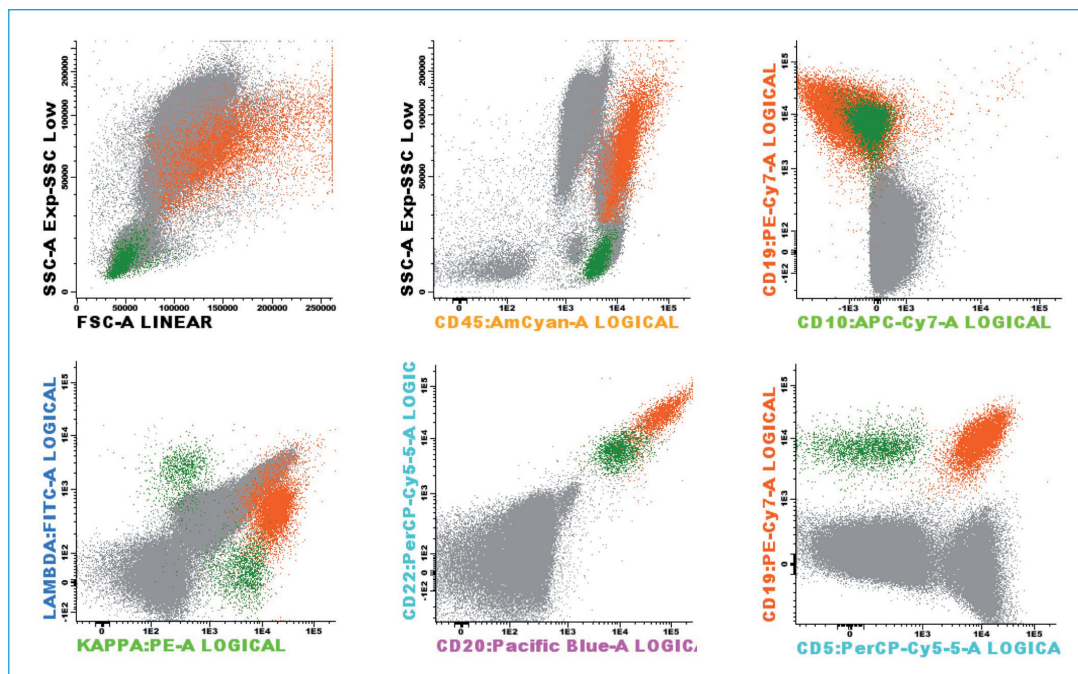


Figura 6. Citometría de médula ósea. Color naranja: población B madura monoclonal Kappa de fenotipo no centrogerminal CD5 positiva. Color verde: linfocitos B normales.

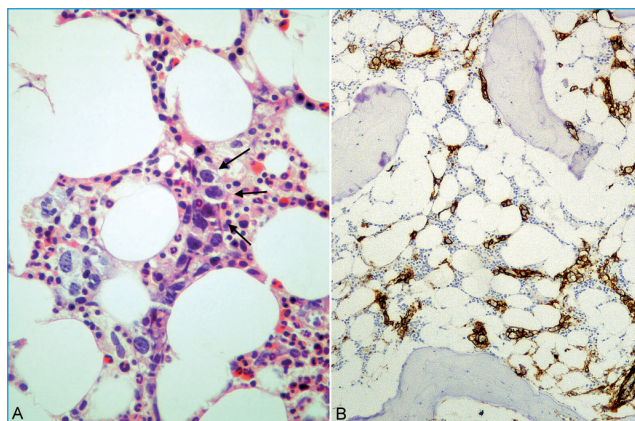


Figura 7. Biopsia de médula ósea. A: hematoxilina-eosina, $\times 250$. Arquitectura conservada. En el centro, agrupación de grandes células con nucleolo prominente; B: inmunohistoquímica CD20 $\times 100$. Positividad de las células linfomatosas en disposición intrasinusoidal.

de pequeñas agrupaciones aisladas de células grandes mononucleadas, anaplásicas, con nucleolo basófilo prominente y una distribución aparentemente intrasinusoidal. En el estudio inmunohistoquímico eran CD20+, CD10-/bcl-6-/MUM-1+, CD30-, EBER-; confirmándose con la inmunotinción para CD34, que marca el endotelio capilar, su disposición intravascular (Figuras 7A y 7B).

Citogenética

El estudio citogenético de médula ósea mostró un cariotipo complejo con numerosas alteraciones numéricas (en torno a la hipohexaploidía) y estructurales

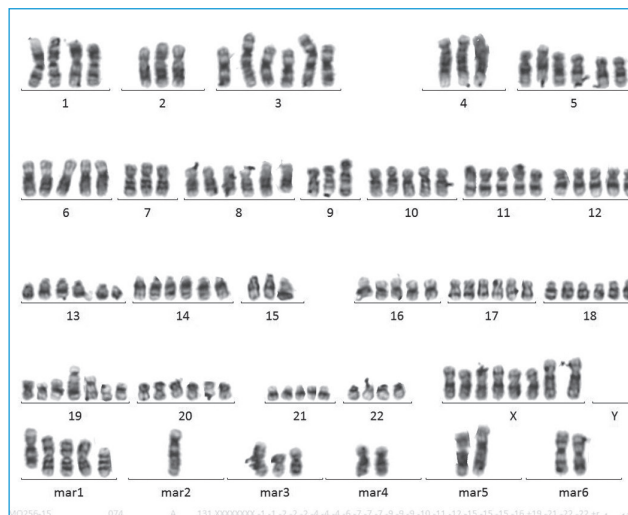


Figura 8. Cariotipo en médula ósea. Fórmula cromosómica: $\sim 130,XXXXXX,inc[cp18]/46,XX[2]$ (ISCN 2013).

(Figura 8). Para identificarlas se realizó un cariotipo espectral, identificándose 2 clones que compartían alteraciones estructurales; la principal referida a $2n$ (clon 1: $36-50<2n>,XX,+der(X)t(X;18),+der(1)t(1;13)x2,-1,der(4)t(1;4),del(4q),del(5q),der(8)t(8;14),+der(9)t(9;18),der(11)t(11;13),del(13),+del(15)[cp5]$); y la secundaria a $5n$ (clon 2: $97-127<5n>,XXX,der(X)t(X;18)x2,der(1)t(1;13)x3,-2,+3,+der(3)t(2;3)x2,der(4)t(1;4)x3,del(4q)x2,del(5q)x2,-6,der(8)t(8;15)x1,der(9)t(9;18),+10,der(11)t(11;13)x2,+dup(12),del(13)x2,-14,+15x2,-17,+18,-19,20x2,-21,-22[cp5]$).

Las técnicas de FISH fueron negativas para los reordenamientos propios de linfomas (IgH, BCL6, BCL2, BCL1).

Diagnóstico

Linfoma B de célula grande intravascular (LIV) asociado a síndrome hemofagocítico (SHF).

Evolución

La paciente recibió quimioterapia con 2 ciclos BAM (carmustina, Ara-C y metotrexato), el segundo sin carmustina, y un ciclo de R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), con toxicidad fundamentalmente neurológica (poli-neuropatía sensitiva de fibra fina). Alcanzó remisión completa, con estudio de médula ósea (citología, citometría e histología) normal y RM cerebral y PET-TC de tórax y abdomen sin hallazgos. Actualmente, a 12 meses del diagnóstico, sigue en remisión completa, pendiente de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Discusión

El linfoma B de célula grande intravascular se caracteriza por el crecimiento selectivo de las células tumorales en el interior de los pequeños vasos. Es extremadamente raro –incidencia anual estimada de 0,5 casos/1.000.000 habitantes⁽²⁾–, describiéndose 2 variantes clínicas con diferente distribución geográfica: la occidental, con clínica predominante neurológica y cutánea, y la asiática, que muestra preferentemente afectación de la médula ósea, hepatoesplenomegalia y SHF^(3,4). La literatura existente comprende casos únicos o pequeñas series, existiendo sólo 3 series amplias; una con 38 pacientes corresponde a población occidental^(5,7).

El caso aportado corresponde a una mujer de raza blanca, con una presentación clínica en la que predominan los síntomas neurológicos, de instauración rápidamente progresiva; con hallazgo en la RM cerebral de 2 lesiones pequeñas, una de ellas restringiendo en difusión y captando gadolinio, a diferencia de la otra. La restricción en difusión orienta a lesión vascular cerebral aguda y puede verse también en linfoma; el diferente comportamiento radiológico de las 2 lesiones apoya distinta cronología y sugiere una enfermedad vascular de pequeño vaso, oculta y activa, de presentación escalonada⁽⁸⁾. La disociación clínico-radiológica, con pocas o diminutas lesiones contrastando con gravedad clínica (encefalopatía, eventos ictales repetidos) es frecuente en el linfoma intravascular, habiéndose descrito incluso ausencia de lesiones radiológicas en un porcentaje elevado de casos^(5,9).

La afectación de la médula ósea es común –32% en una serie de pacientes occidentales⁽⁵⁾, 75% en Japón⁽⁶⁾–,

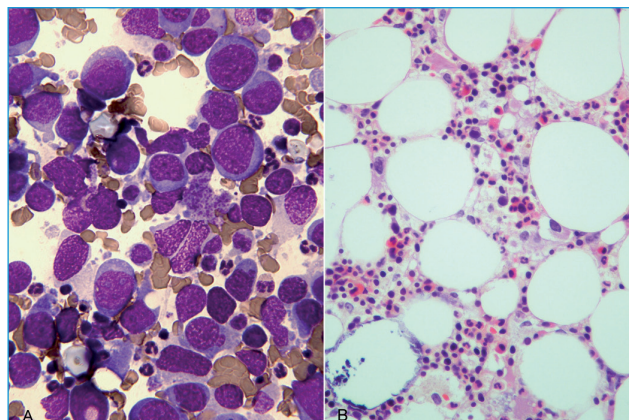


Figura 9. Discrepancia citohistológica en médula ósea. A: aspirado (MGG, $\times 400$). Gran infiltración de células linfomatosas; B: biopsia (HE, $\times 250$). Arquitectura medular de apariencia normal.

siendo más rara su expresión –5-9%⁽⁴⁾–. La citomorfología de las células linfomatosas puede ser variada, siendo en general de tamaño grande, en ocasiones indiferenciada, con citoplasma basófilo, vacuolas, y posibilidad de pequeñas agrupaciones⁽¹⁰⁾. En el caso aportado destaca su gran tamaño, que llega a superar 50 μm , imágenes similares a largos pseudópodos, la inmadurez cromatínica y la observación de grandes nidos que plantean el diagnóstico diferencial con pseudometástasis de una leucemia aguda o metástasis de una neoplasia maligna no hematológica. La información de la citometría permite filiar el origen B de la población neoplásica, tratándose de un linfoma no centrogerminal, con expresión de CD5, frecuente en el LIV –38% en una serie de 96 pacientes⁽⁶⁾–. El estudio histológico confirma el diagnóstico al corroborar su distribución intravascular. En este caso, la observación en el aspirado medular de una infiltración de células linfomatosas en torno al 40% contrasta con la conservación de la arquitectura medular en el examen histológico, de apariencia normal. Esta discrepancia citohistológica (Figura 9) es un hallazgo inusual, que nos hace suponer que en el aspirado se han obtenido una gran cantidad de células procedentes de la microcirculación medular debido al peculiar patrón infiltrativo de este linfoma.

Desde el punto de vista histológico, el diagnóstico diferencial se establece con otros linfomas que pueden presentar una infiltración intravascular, ya sea junto a un componente predominante extravascular (leucemia linfocítica crónica B, linfoma de células del manto y esplénico marginal) o como patrón predominante (casos raros de linfomas de la zona marginal esplénico y T hepatoesplénico). En ambos grupos la morfología de la célula tumoral (pequeña) y el inmunofenotipo permiten una fácil diferenciación con el LIV. Mayor dificultad puede haber cuando se trata de linfomas de células grandes con infiltración sinusoidal (linfoma difuso de

célula grande B esplénico con afectación de la pulpa roja u otros linfomas difusos de célula grande B), aunque no suelen presentar la congestión prominente de los vasos propia de los LIV. Finalmente, las técnicas inmunohistoquímicas permiten identificar carcinomas indiferenciados que pueden diseminarse como tumores intravasculares⁽⁴⁾.

En cuanto a los estudios citogenéticos, son pocos los casos de LIV en los que se reporta información del cariotipo, en gran parte debido a las dificultades que suelen acompañar el diagnóstico de este linfoma. En los casos descritos es habitual la presencia de alteraciones citogenéticas complejas y no se observan alteraciones recurrentes^(11,12). En el caso aportado encontramos un cariotipo complejo, con alteraciones numéricas y estructurales múltiples, destacando el elevado número de cromosomas observado (hipohexaploidía).

La paciente además presenta un SHF⁽¹³⁾ con fiebre, hipertrigliceridemia, hemofagocitosis, hiperferritinemia y elevación de CD25 soluble. Esta asociación es más común en la variante asiática (hasta el 44% en pacientes japoneses) y rara en pacientes occidentales –inferior al 1,5%⁽¹⁴⁾–. Los LIV asociados a SHF se presentan más a menudo en estadios avanzados, con afectación hepatoesplénica, de la médula ósea, fiebre, anemia y trombocitopenia⁽¹⁴⁾.

El pronóstico de la enfermedad, salvo en los casos con afectación limitada a la piel, es pobre, con respuestas globales en torno al 60% en pacientes tratados con antraciclínicos, siendo frecuentes las recaídas dentro del primer año de seguimiento^(5,6). El diagnóstico precoz y el uso temprano de quimioterapia intensiva podrían mejorar este pronóstico. En el momento de la redacción de este caso la paciente mantiene la remisión completa, con un seguimiento de 12 meses.

Para recordar

- La presentación clínica del linfoma intravascular puede ser inespecífica, destacando la sintomatología neurológica. La disociación clínico-radiológica es frecuente y debe hacernos sospechar esta entidad.
- La discrepancia citohistológica observada es un hallazgo inusual en hemopatías malignas, siendo la causa probable en este caso el patrón infiltrativo vascular, ya que la arquitectura medular no se modifica de manera significativa.
- La biopsia cerebral es a veces, en ausencia de datos de afectación sistémica, el único medio para establecer el diagnóstico. La anticipación del diagnóstico en la biopsia de médula ósea podría evitar la biopsia cerebral.

Bibliografía

1. Van Dongen JJ, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, van der Velden VH, Flores-Montero J et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia* 2012; 26: 1908-75.
2. Fonkem E, Lok E, Robison D, Gautam S, Wong ET. The natural history of intravascular lymphomatosis. *Cancer Med* 2014; 3: 1010-24.
3. Nakamura S, Ponzoni M, Campo E. Intravascular large B-cell lymphoma. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (eds.). *WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon, France: IARC; 2008.
4. Ponzoni M, Ferreri AJ, 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; 25: 3168-73.
5. Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, Willemze R, Ilariucci F, Ambrosetti A, et al. 2004. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. *Br J Haematol* 2004; 127 (2): 173-83.
6. Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, Okamoto M, Sato Y, Tamaru J, et al. Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinico pathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood* 2007; 109: 478-85.
7. Shimada K, Murase T, Matsue K, Okamoto M, Ichikawa N, Tsukamoto N, et al. Central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma: a retrospective analysis of 109 patients. *Cancer Sci* 2010; 101: 1480-6.
8. Song DK, Boulis NM, McKeever PE, Quint DJ. Angiotropic large cell lymphoma with imaging characteristics of CNS vasculitis. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 239-42.
9. Van Rhenen A, Van de Donk NW. Rapidly progressive neurological deterioration without magnetic resonant imaging abnormalities: intravascular lymphoma. *Blood* 2014; 123: 2914.
10. Miura Y, Matsui Y, Sugino N, Nakato Y, Takeda H, Iwai F, et al. Intravascular large B-cell lymphoma cells in the bone marrow smear preparation. *Br J Haematol* 2011; 152: 237-8.
11. Khoury H, Lestou VS, Gascoyne RD, Bruyere H, Li CH, Nantel SH, et al. Multicolor karyotyping and clinicopathological analysis of three intravascular lymphoma cases. *Mod Pathol* 2003; 16: 716-24.
12. Rashid R, Johnson RJ, Morris S, Dickinson H, Czyz J, O'Connor SJ, Owen RG. Intravascular large B-cell lymphoma associated with a near-tetraploid karyotype, rearrangement of BCL6, and a t(11;14) (q13;q32). *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 171: 101-4.
13. Henter JL, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124-31.
14. Ferreri AJ, Dognini GP, Campo E, Willemze R, Seymour JF, Bairey O, et al. Variations in clinical presentation, frequency of hemophagocytosis and clinical behavior of intravascular lymphoma diagnosed in different geographical regions. *Haematologica* 2007; 92: 486-92.