

LINFOMA LINFOBLÁSTICO TIPO T DIAGNOSTICADO POR BIOPSIA PLEURAL

J.M. Gálvez Lozano, N.P. De La Cruz Castro, J.C. Rodríguez Fernández.

UGC Neumología-Alergia. Hospital de Jerez de la Frontera

Segundo caso clínico premiado en el Congreso 2017

Resumen

Presentamos el caso de un hombre de 47 años, sin antecedentes patológicos importantes, que ingresa a cargo de neumología con clínica de disnea lentamente progresiva, objetivándose un derrame pleural izquierdo. Los antecedentes epidemiológicos del paciente, su evolución clínica y el análisis citobioquímico del líquido pleural, orientaban inicialmente al diagnóstico de tuberculosis (TBC) pleural. Sin embargo, la biopsia pleural realizada para completar el estudio confirmó el diagnóstico definitivo de Linfoma linfoblástico tipo T.

El paciente pasó a cargo del Servicio de hematología, comenzando tratamiento quimioterápico tras realizar estudio de extensión. Posteriormente a varias complicaciones que surgen durante dicho tratamiento, el paciente es dado de alta y continua en seguimiento, permaneciendo actualmente en estado de remisión completa.

Palabras clave: linfoma linfoblástico, derrame pleural, biopsia pleural.

T-CELL LYMPHOBLASTIC LYMPHOMA DIAGNOSED WITH PLEURAL BIOPSY

Abstract:

We present the case of a 47-year-old male, without any significant history of disease, who was admitted to the pulmonology department with slowly progressing dyspnea. A left pleural effusion was observed. The patient's epidemiological background, clinical progress and the cytochemical analysis of the pleural fluid initially pointed towards a diagnosis of pleural tuberculosis (TB). However, the pleural biopsy done to complete the study confirmed a definitive diagnosis of t-cell lymphoblastic lymphoma.

The patient was transferred to the Hematology department, beginning a chemotherapy treatment after the completion of an extended study. After several complications that arose during said treatment, the patient was released and continues follow-up. He is currently in a state of complete remission.

Key words: lymphoblastic lymphoma, pleural effusion, pleural biopsy.

INTRODUCCION

En el sistema de clasificación de la OMS para las neoplasias hematológicas, las neoplasias linfoblásticas, que pueden presentarse como leucemia y/o linfoma, se dividen en dos categorías generales: leucemia / linfoma linfoblástico de células B, también llamada leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras (LLA de células B precursoras) y leucemia/linfoma linfoblástico de células T, también llamada leucemia linfoblástica aguda de células T precursoras (LLA de células T precursoras).

Esto se hace en gran medida porque el pronóstico y el tratamiento difie-

ren entre las neoplasias de linfocitos B y T. Estos pueden dividirse en linfoma linfoblástico o en leucemia linfoblástica. Clínicamente, un caso se define como linfoma si hay una lesión de masa en el mediastino o en otro lugar y <25 por ciento de blastos en la médula ósea. Se clasifica como leucemia si hay >25 por ciento de blastos de médula ósea, con o sin una lesión de masa.

Aunque algunos pacientes presentan una afectación predominantemente linfomatosa (por ejemplo, una masa mediastínica u otra lesión definida), la mayoría tiene más tarde afectación de la médula. De forma similar, los pa-

Recibido: 2 de enero de 2017. Aceptado: 21 de junio de 2017.

José Manuel Gálvez Lozano
jmgalvez23@hotmail.com

cientes que presentan leucemia pueden tener o desarrollar tumores extramedulares. Por consiguiente, el linfoma linfoblástico y la leucemia linfoblástica aguda deben considerarse la misma enfermedad con diferentes presentaciones clínicas.

El diagnóstico se realiza en base a la realización de un aspirado/biopsia de médula ósea y/o de otros tejidos implicados. Presentamos un caso en el que el diagnóstico se obtuvo a través de una biopsia pleural.

CASO CLÍNICO

Varón de 47 años, de origen magrebí, residente en España desde hace 7 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos, que no refiere antecedentes patológicos de interés. No realiza ningún tratamiento domiciliario. Tiene 9 hermanos (4 varones, 5 mujeres) y 6 hijos. Dudoso antecedente familiar de adenitis tuberculosa. No tiene antecedentes familiares oncohematológicos.

El paciente acude al Servicio de Urgencias hospitalarias por presentar un cuadro de aumento progresivo de disnea de 2 meses de evolución hasta hacerse de pequeños esfuerzos y dolor costal de características pleuríticas. No fiebre termometrada. No pérdida de peso. No náuseas ni vómitos.

Examen Físico: escala de Glasgow: 15/15, sin focalidad neurológica; no rigidez de nuca. No signos de deshidratación y coloración normal de piel y mucosas.

Auscultación pulmonar: disminución del murmullo vesicular en base pulmonar izquierda, sin otros ruidos patológicos. Auscultación cardíaca: tonos de intensidad normal sin soplos.

Abdomen: blando, no doloroso con la palpación, dudosa esplenomegalia y peristaltismo positivo.

Extremidades: no edemas ni signos de trombosis venosa profunda; no déficit de perfusión periférica.

Se palpan adenopatías submandibular izquierda, cervicales bilaterales e inguinales bilaterales de unos 4-5 cm.

Pruebas complementarias:

1- *Análítica:* Hemograma. Leve leucocitosis sin otras alteraciones destacables. Sideremia, Estudio de coagulación, bioquímica básica e Inmunoglobulinas: Normales. Proteinograma: Leve elevación de alfa2. Serología VIH, Citomegalovirus, Virus Epstein Barr, Sífilis, Hepatitis B: negativas para infec-

ción activa. Ac Virus Hepatitis C: Negativo.

- 2- *Radiografía de tórax:* velamiento prácticamente completo del hemitórax izquierdo, con desplazamiento de estructuras cardiomediastínicas a la derecha; la presencia de una superficie polilobulada que se observa en la pequeña área de este hemitórax que tiene densidad aire sugiere una masa pleural extensa y muy gruesa, de tipo mesotelioma.
- 3- *TAC torácico:* marcado engrosamiento nodular pleural izquierdo y masas y adenopatías mediastínicas, hallazgos de muy probable origen neoplásico. Valorar como primera posibilidad mesotelioma o adenocarcinoma (Figura 1. TAC de tórax al ingreso).
- 4- *Ecografía torácica:* derrame pleural izquierdo de moderada. Imágenes lineales y en “nevada” en su interior, que sugieren tabicación. Marcado engrosamiento pleural parietal y visceral. Pulmón subyacente con pleura engrosada y mamelonada, no siendo posible visualizar bien la ecoestructura pulmonar. Se realizó toracocentesis diagnóstica y se extrajeron 20 cc. de líquido de aspecto hemático que se envió a Citobioquímica, Microbiología y Anatomía Patológica. Tras realizar estudio de líquido pleural se objetivó exudado de predominio linfocitario con ADA elevado. Citología de líquido pleural: Extendido altamente celular constituido por escasas células mesoteliales reactivas y mayoritariamente por intensa población linfocítica de talla pequeña, heterogénea sin atipia celular. Dichos hallazgos son inespecíficos, incluyendo el diagnóstico diferencial distintos procesos infecciosos-inflamatorios, entre ellos, tuberculosis. Negativo para células neoplásicas. Estudio microbiológico de líquido pleural: negativo. Se realiza además biopsia pleural para confirmación de TBC pleural y estudio de resistencias. Dicha biopsia confirma el diagnóstico definitivo de linfoma linfoblástico tipo T.
- 5- *Biopsia pleural:* tras firma de consentimiento informado y con control ecográfico, se realizó biopsia pleural (x3) con tru-cut (18G) sin complicaciones inmediatas y toracocentesis evacuadora con Abbocath N°16 y drenándose 850 cc de líquido serohemático sin complicaciones inmediatas. Resultado: se observa infiltración de la pared pleural por una población de tamaño pequeño, citoplasma escaso y núcleo redondeado de cromatina densa, que parecen corresponder a linfocitos de pequeño tamaño y que muestran el siguiente perfil:
 - Cromogranina: negativa.
 - Cd 10: negativo.
 - Cd 20: negativo.

Cd 79a: escasa positividad.

Cd 3: positivo.

Cd 5: positivo.

Cd 23: negativo.

Cd 56: negativo.

Ki 67: próximo al 99%.

Pared pleural con INFILTRACIÓN POR LEUCEMIA-LINFOMA LINFOBLÁSTICO TIPO T.

6- *Aspirado medular*: medula ósea con representación de todas sus líneas celulares, en la que se observa un 2% de células inmaduras, se descarta infiltración linfomatosa de M.O.

Biopsia de médula ósea: cilindro óseo que muestra arquitectura general conservada con buena relación entre tejido hemopoyético y tejido adiposo, con conservación de todas las series, no observándose infiltrados linfoides neoplásicos. Médula ósea dentro de la normalidad.

7- *TAC cérvico-toraco-abdominal*: marcado engrosamiento pleural izquierdo asociado a derrame pleural y atelectasia de pulmón izquierdo. Masas adenopáticas mediastínicas y adenopatías hiliares, cervicales y supraclaviculares y, de menor tamaño, así como de más dudosa significación, abdominales y axilares.

8- *Ecocardiografía*: estudio no concluyente desde el punto de vista cardiológico con imagen desde región paraesternal y apical de masa densa sobre fondo líquido, con gran motilidad de bordes sugerente de masa mediastínica.

Diagnostico definitivo: linfoma linfoblástico estadio iv-a con masa bulky mediastínica.

Una vez establecido el diagnóstico, se completó estadificación mediante estudio de extensión y, posteriormente, se inició tratamiento quimioterápico según esquema Híper-CVAD (Ciclo A: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, adriamicina y dexametasona; Ciclo B: metotrexato y citarabina) tras firma de consentimiento informado. El tercer día del ciclo presentó alteración de las cifras de urea, creatinina, ácido úrico, calcio y fósforo, signos compatibles con síndrome de lisis tumoral, por lo que se requirió un aumento de la hidratación, intensificación de la diuresis, y sustitución de alopurinol por Rasburicasa, así como control analítico estrecho. También presentó episodios aislados de bradicardia, dolor torácico y disnea. Toda esta sintomatología se

controló rápidamente con las medidas adoptadas. Tras 1 mes de ingreso y ante la evolución clínica favorable, es dado de alta con control ambulatorio en Consultas Externas.

Evolucion del paciente.

Tras el diagnóstico, el paciente recibió tratamiento quimioterápico con esquema Híper-CVAD (4 ciclos), consiguiéndose una remisión parcial, por lo que continuó con 6 ciclos más. A los 7 meses presenta progresión de la enfermedad, por lo que se inicia tratamiento de 2ª línea con nelarabina (4 ciclos) y radioterapia local mediastínica, consiguiéndose una remisión parcial. No se realizó trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) por presentar neutropenia febril tras la inducción con esquema DHAP (cisplatino, citarabina, dexametasona).

Hasta la fecha, el paciente ha presentado varias complicaciones postquimioterapia: síndrome de lisis tumoral, ingreso hospitalario por hepatopatía tóxica, fiebre neutropénica, candidiasis esofágica, infección por citomegalovirus con afectación gástrica, pulmonar, retiniana y hepática, shock séptico por neumonía neumocócica que requirió ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos. El paciente continúa con revisiones periódicas en consultas de hematología, permaneciendo actualmente en estado de remisión completa (Figura 2.TAC Tórax tras quimioterapia).

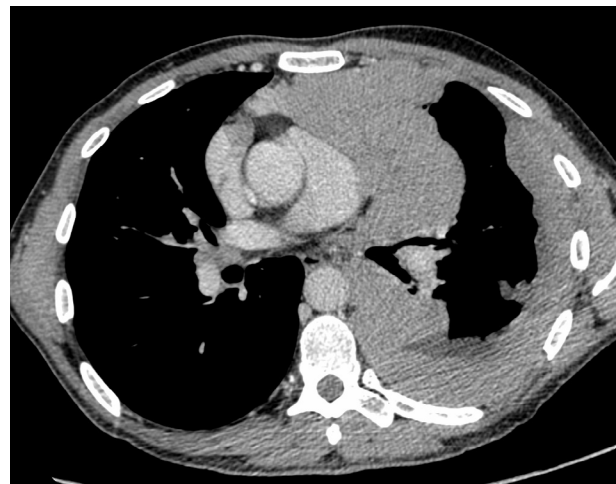


Figura 1.



Figura 2.

DISCUSIÓN

El linfoma linfoblástico tipo T afecta con mayor frecuencia a pacientes adolescentes y en edad adulta, con un predominio masculino 2:1; siendo hasta el 2% de los linfomas no Hodgkin adulto¹. La incidencia en los Estados Unidos es de aproximadamente tres casos por millón de personas al año y no varía según la etnia².

Los pacientes suelen ser varones en su adolescencia a principios de los años veinte, que presentan adenopatías a nivel cervical, supraclavicular y axilar (50%), o con una masa mediastínica (50 - 75%)³.

En la mayoría de los pacientes la masa mediastínica es anterior, voluminosa y asociada con derrames pleurales. Estas masas pueden producir complicaciones como síndrome de vena cava superior, obstrucción traqueal y derrames pericárdicos (con o sin taponamiento). El ritmo de la enfermedad es variable, con algunos pacientes que presentan síntomas que progresan lentamente durante semanas o meses y con otros que presentan de forma más aguda⁴.

Menos comúnmente, los pacientes presentan una enfermedad extranodal (por ejemplo, afectación cutánea, testicular u ósea). La afectación abdominal es muy inusual, pero cuando ocurre se encuentra principalmente en el hígado y

el bazo⁵.

Más del 80% de los pacientes con enfermedad en estadio III o IV y casi el 50% tienen síntomas B. En la mayoría, los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) están elevados. Aunque la médula ósea, con frecuencia, es normal en la presentación, aproximadamente el 60% de los pacientes desarrollan infiltración de médula ósea y una fase leucémica subsiguiente⁶.

La evaluación del líquido cefalorraquídeo es esencial para descartar la afectación del sistema nervioso central (SNC) que se observa con frecuencia. Los pacientes con afectación de la médula ósea tienen una incidencia particularmente alta de infiltración del SNC⁷.

El diagnóstico de leucemia/linfoma linfoblástico T se realiza en base a la realización de un aspirado de médula ósea y/o biopsia y/o aspiración con o sin biopsia de otros tejidos implicados, como el mediastino. Además del análisis histológico, se deben enviar porciones del material aspirado o de la muestra de biopsia para la citometría de flujo y la evaluación citogenética⁸.

El término leucemia linfoblástica aguda de células T se utiliza si hay más de un 25% de blastos de médula ósea, con o sin una lesión en masa. Para los casos con una lesión masiva y menos del 25% de afectación de la médula ósea, se utiliza el término linfoma linfoblástico de células T⁹.

Nuestro caso clínico nos confirma la importancia de la biopsia pleural en pacientes con sospecha de TBC pleural.

BIBLIOGRAFIA

1. Bernt KM, Armstrong SA. Leukemia stem cells and human acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009; 46 (1): 33-38.
2. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 2012; 119 (1): 34-43.
3. Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in agecohorts. *Haematologica* 2013; 98 (11): 1702-1710.
4. Vitale A, Guarini A, Ariola C et al. Adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: biologic profile at presentation and correlation with response to induction treatment in patients enrolled in the GIMEMA LAL 0496 protocol. *Blood* 2006; 107 (2): 473-479.
5. Ohgami RS, Arber DA, Zehnder JL et al. Indolent T-lymphoblastic proliferation (iT-LBP): a review of clinical and pathologic features and distinction from malignant T-lymphoblastic lymphoma. *Adv Anat Pathol* 2013; 20 (3): 137-140.
6. Copelan EA, McGuire EA. The biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1995; 85 (5): 1151-1168.

7. Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol* 2003; 21 (19): 3616-3622.
8. Marks DI, Paietta EM, Moorman AV et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood* 2009; 114 (25): 5136-5145.
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127 (20): 2391-2405.