

REPORTE DE CASO

Linfoma de células B grandes rico en linfocitos T/histiocitos con compromiso inicial del bazo. Reporte de caso

T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma with initial involvement of the spleen: case report

Yeni Alexandra Arroyave-Guerrero¹, David Emanuel Manzano-Astudillo², Guillermo Vallejo-Vallecilla^{3,4}

¹ Departamento de Cirugía, Clínica La Estancia, Popayán, Colombia.

² Estudiante de pregrado en Medicina, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

³ Programa de Cirugía Hepatobiliar, Clínica La Estancia, Popayán, Colombia.

⁴ Departamento de Ciencias Quirúrgicas, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

Fecha de sometimiento: 26/09/2023

Fecha de aceptación: 05/12/2023

Disponible en internet: 29/12/2023

Citación

Arroyave-Guerrero YA, Manzano-Astudillo DE, Vallejo-Vallecilla G. Linfoma de células B grandes rico en linfocitos T/histiocitos con compromiso inicial del bazo. Reporte de caso. Rev Col Cancerol. 2023;27(4):475-9. <https://doi.org/10.35509/01239015.1010>

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Corresponding author:

Yeni Alexandra Arroyave-Guerrero

Departamento de Cirugía, Clínica La Estancia, Popayán, Colombia.

Correo electrónico: yarroyave@unicauca.edu.co

Resumen

El linfoma de células B grandes rico en células T/histiocitos (LCBT/H) es un subtipo histológico poco frecuente dentro de los linfomas difusos de células B grandes (LDCBG); constituye casi el 0,1% de todos los linfomas. El conocimiento disponible sobre LCBT/H es escaso y se deriva principalmente de casos y series de casos publicados. Se presenta el caso de un hombre de 69 años, a quien se le practicó esplenectomía laparoscópica debido a una masa esplénica y síntomas constitucionales; la inmunohistoquímica de la lesión mostró un LCBT/H. Dos meses después se detectó compromiso ganglionar, intestinal y de tejidos blandos. Se trató con 6 ciclos de quimioterapia con dosis ajustada de rituximab, etopósido, prednisolona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina (DA-R-EPOCH), con una excelente respuesta y regresión completa de la enfermedad.

Palabras clave: linfoma, neoplasias, neoplasias del bazo, quimioterapia, esplenectomía

Abstract

T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma (THRLBCL) is a rare histological subtype within diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL); it constitutes almost 0.1% of all lymphomas. The available knowledge on THRLBCL is scarce and mainly derived from published cases and case series. We present the case of a 69-year-old man who underwent laparoscopic splenectomy due to a splenic mass and constitutional symptoms. The immunohistochemistry of the lesion showed a THRLBCL. Two months later, lymph node, intestinal, and soft tissue involvement was detected. He received six cycles of chemotherapy with dose-adjusted rituximab, etoposide, prednisolone, vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin (DA-R-EPOCH) regimen with an excellent response and complete disease regression.

Keywords: Lymphoma, neoplasms, splenic neoplasms, drug therapy, splenectomy

Introducción

Los linfomas son neoplasias que se caracterizan por la proliferación anormal de linfocitos B o T en tejido linfoide (1). En el 35% de los casos se originan en los ganglios linfáticos y en el 65%, en el tejido linfoide del parénquima del órgano original. Los linfomas se clasifican en dos grandes tipos: los Hodgkin (LH) y los no Hodgkin (LNH); esta división se estableció según la presencia o no las células Reed-Sternberg (2).

En el grupo de LNH se pueden encontrar varios tipos de linfomas, cada uno con sus propias características clínicas y pronósticas. Entre estos, el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) —que es una neoplasia de células B maduras— es el más frecuente en la población adulta y constituye el 35% de los casos de LNH (3,4).

El linfoma de células B grandes rico en células T/histiocitos (LCBT/H) es una variante morfológica poco común, de alto grado del LDCBG, en el que se encuentra un componente de células B grandes que representa el 10% o menos de las células tumorales, rodeado por una población mayoritaria de células T policlonales pequeñas, con o sin histiocitos. Este linfoma constituye del 1 al 3% de los linfomas de células B y casi el 0,1% de los linfomas. El LCBT/H es una enfermedad ganglionar, en la que pueden verse afectados sitios extraganglionares como el bazo, el hígado y la médula ósea (5-8).

El conocimiento disponible sobre LCBT/H es escaso y se deriva principalmente de casos y series de casos publicados (5). A continuación, se presenta el caso de un paciente con LCBT/H con afectación inicial del bazo.

Descripción del caso clínico

Paciente masculino de 69 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial, dislipidemia e infarto agudo de miocardio en 2014. En abril de 2021 consultó porque desde hacía cuatro meses estaba sufriendo dolor en el hipocondrio izquierdo, pérdida de peso progresiva de más o menos 8 kg, hiporexia, astenia y adinamia, sin fiebre o sudoración nocturna; la ecografía mostraba esplenomegalia y una masa esplénica con flujo vascular. Al examen físico se encontró enflaquecido, facie demacrada, sensación de masa a más o menos 8 cm del reborde costal izquierdo, móvil, que se profundizaba y desaparecía con la palpación.

Los estudios de hemograma, reticulocitos, función renal, transaminasas y bilirrubinas fueron normales. Los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y fosfatasa alcalina estaban en 512 y 159, elevados, considerando valores de referencia máximos de 225 y de 129, respectivamente. En la tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen total simple y contrastada se observó esplenomegalia heterogénea de 12×8,5 cm, vasos esplénicos tortuosos y una masa esplénica que tenía bajo realce con el medio de contraste (figura 1). La TAC de tórax fue normal.

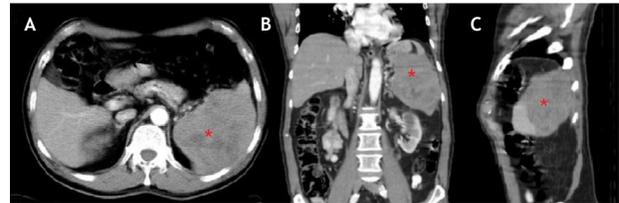


Figura 1. TAC de abdomen total contrastado. A: Corte axial. B: Corte coronal. C: Corte sagital. En los tres ejes (asterisco rojo) se observa esplenomegalia, aproximadamente de 15×15 cm, y una masa que ocupa gran parte del parénquima esplénico y hace contacto con la pared posterolateral del tórax.

Ante el cuadro de dolor y síntomas constitucionales que estaban empeorando, asociados a posible lesión neoplásica del bazo, se decidió realizar esplenectomía por laparoscopia. El paciente recibió previamente vacunación contra neumococo, meningococo, *Haemophilus influenzae* e influenza.

En junio de 2021 se practicó la cirugía, durante la cual se encontró esplenomegalia de más o menos 20×15 cm, con áreas de infarto y superficie irregular; hacia la cara visceral, borde inferior y cerca al hilio esplénico, una masa irregular blanquecina comprometía también la parte superior de la cara diafragmática (figura 2); además, se hallaron adherencias firmes entre omento, estómago, colon transversal y bazo. La extracción de la pieza se hizo mediante incisión de Pfannenstiel izquierda. Al corte de la pieza quirúrgica se observó una lesión blanquecina, de aspecto cerebriforme y con contenido líquido espeso (figura 3). El paciente salió extubado al área de hospitalización y evolucionó satisfactoriamente, por lo que se le dio el alta al cuarto día posoperatorio.



Figura 2. Bazo *in situ* en la cavidad abdominal antes de la extracción.

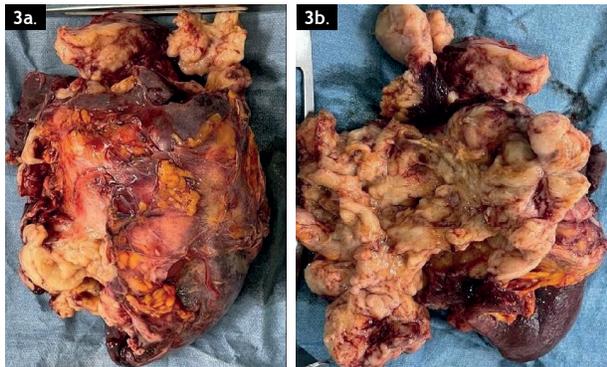


Figura 3. Pieza quirúrgica y corte de lesión. A: Cara diafragmática del bazo. B: Cara visceral del bazo con corte de la lesión tumoral.

La patología reportó un bazo de 850 g y 15×9 cm, con lesión exofítica dependiente del hilo esplénico y polo inferior que medía 13×12×11 cm, la cual alteraba la morfología del bazo; el examen microscópico concluyó una neoplasia maligna indiferenciada, compatible con linfoma no Hodgkin. La inmunohistoquímica mostró reactividad difusa para CD45, CD19 y CD20, reactividad focal y fuerte para CD3, reactividad de células acompañantes para CD10, no había reactividad para CD15, CD30 ni para ciclina D1; la proliferación determinada con el Ki67 era del 80%. Este inmunofenotipo y las características histológicas de las células en estudio favorecieron el diagnóstico de linfoma de células B grandes rico en células T/histiocitos.

Cuando el paciente fue valorado por hematología en septiembre de 2021 había ganado 3 kg de peso, pero tenía protuberancias en la reja costal posterior basal izquierda y en la fosa ilíaca derecha, con dolor leve y adenopatía inguinal izquierda, lo que sugería compromiso sistémico. Le realizaron

una tomografía por emisión de positrones (PET-Scan), que mostró hipermetabolismo patológico de aspecto neoplásico en adenopatías supra e infradiafragmáticas, asociadas a lesión nodular en la pared torácica izquierda y masa hipermetabólica que comprometía un asa del intestino delgado (íleon) en la fosa ilíaca derecha; retrógradamente, había fecalización del contenido intestinal, con leve distensión, con alto riesgo de obstrucción intestinal maligna y signos de infiltración del músculo recto derecho. La biopsia de médula ósea fue normal.

Entre el 17 de septiembre de 2021 y el 12 de marzo de 2022 recibió seis ciclos de quimioterapia del esquema dosis ajustada de rituximab, etopósido, prednisolona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina (DA-R-EPOCH), sin complicaciones y con muy buena respuesta al tratamiento.

Entre los estudios de seguimiento, en diciembre de 2021 el PET-Scan mostró reducción superior al 89% en el tamaño y actividad de adenopatías mediastínicas, desaparición de la masa en las asas de intestino delgado y de las adenopatías infradiafragmáticas. El PET-Scan de mayo de 2022 no mostró lesiones hipermetabólicas que sugirieran proceso linfoproliferativo; las TAC de tórax y abdomen en septiembre de 2022 fueron normales.

Hasta el último control, en mayo de 2023, el paciente se encontraba en adecuado estado general, con ganancia de peso progresiva desde su último ciclo de quimioterapia. Con peso de 68 kg e índice de masa corporal de 22,7 k/m², en rangos de normalidad. No presentaba síntomas relacionados con la enfermedad, no se palpaban adenopatías, sin dolor, hemograma y LDH dentro los límites normales.

Discusión

El linfoma de células B grandes rico en células T/histiocitos (LCBT/H) es una variante morfológica poco común de alto grado del LDCBG. En esta variante, la tinción inmunohistoquímica para células B siempre es positiva para CD20 y CD45, mientras que la positividad de CD30 es rara. Más del 50% de los casos son positivos para BCL-2 (5). El caso clínico descrito presentó reactividad difusa para CD45, CD19 y CD20, y reactividad focal y fuerte para CD3, sin reactividad para CD15, CD30 ni para ciclina D1.

La afectación primaria del bazo por LCBT/H es rara (5). El paciente se presentó con afectación inicial esplénica, con dolor característico en hipocondrio izquierdo y sin evidencia al examen físico de adenopatías periféricas; las TAC de tórax y de abdomen mostraron compromiso esplénico, sin evidencia de adenopatías a distancia.

Al revisar la literatura no se pudo catalogar el caso como un linfoma primario del bazo, pues este se trata de una afección confinada al bazo o a los ganglios linfáticos hiliares, sin recurrencia de la enfermedad durante al menos seis meses después de la esplenectomía. Son muy pocos los pacientes que cumplen estos criterios y otros investigadores han utilizado una definición más amplia, incluyendo pacientes con afectación mínima concurrente del hígado y de los ganglios linfáticos más allá del hilio esplénico, siempre que la mayor parte de la enfermedad se encuentre dentro del bazo (9,10).

En el caso aquí documentado, el compromiso inicial se dio en el bazo, pero dos meses después de la esplenectomía desarrolló una masa en la pared torácica y el PET-Scan mostró compromiso gastrointestinal y adenopatías mediastinales. A pesar de esto, la esplenectomía le permitió no solo mejoría de su sintomatología e incluso la ganancia de peso, sino también la oportunidad de diagnosticar esta rara variante y acceder a un tratamiento oncoespecífico, adecuado.

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) agrupa una serie de factores pronósticos que permiten predecir la probable evolución clínica de los linfomas no Hodgkin (11). Entre el 57% y el 82% de los pacientes con LCBT/H presentan enfermedad en estadio III y estadio IV de Ann Arbor al momento del diagnóstico, con un IPI de riesgo intermedio a alto, con supervivencia global a los 3 años del 46% (8). El paciente tenía un IPI de 4 puntos por su edad, estadio de Ann Arbor IV, LDH elevada y compromiso extraganglionar, lo que lo ubicaba en un riesgo alto e ilustraba la agresividad de este tipo de linfoma y su presentación usual en estadios avanzados al momento del diagnóstico.

Hasta hace poco se creía que el pronóstico de LCBT/H era malo. Sin embargo, es posible que esto no sea del todo cierto y que los malos resultados observados en algunos pacientes con dicha entidad sean explicados por una terapia inicial inadecuada y no por su patrón clínico más agresivo (7,8); cuando los pacientes están bien emparejados según el IPI y el tratamiento se adapta

al riesgo de la enfermedad, el LCBT/H y el LDCBG convencional tienen resultados similares (respuesta y supervivencia) después de la quimioterapia (6,8).

Para el tratamiento, la quimioterapia R-CHOP se usa en LCBT/H como se usa en todos los linfomas ganglionares y extraganglionares positivos para CD20 (6). El número de factores pronósticos influye en la sobrevida. Los pacientes con 0 factores tuvieron >90% de supervivencia libre de progresión (SLP) a los cuatro años; los que tenían 1-2 factores tuvieron una SLP aproximada de 80% y en aquellos con ≥ 3 factores la SLP fue del 50% (1).

Buscando mejorar los resultados, en especial en pacientes con características de pronóstico adverso y subtipos de LDCBG de alto riesgo, en los últimos años ha surgido una variación de infusión intensificada de R-CHOP, este régimen es el DA-R-EPOCH y los primeros estudios hicieron pensar que este podría ser el reemplazo de R-CHOP en LDCBG con una puntuación IPI de alto riesgo (12); sin embargo, estudios más recientes no han mostrado diferencias entre R-CHOP y DA-R-EPOCH.

Los datos iniciales del ensayo de fase 3 CALGB 50303 que comparó estos dos regímenes en LDCBG no tratado, no mostraron ninguna diferencia en la SLP o la supervivencia general (13); el reciente ensayo negativo de fase 3 de R-CHOP versus DA-R-EPOCH en el entorno de primera línea, ha solidificado la posición de R-CHOP como el estándar terapéutico y mostró que el segundo es más costoso y más tóxico que R-CHOP (14); sin embargo, hacen falta más estudios enfocados en pacientes de alto riesgo.

En el paciente de este caso, el régimen de DA-R-EPOCH permitió una regresión completa de la enfermedad, fue bien tolerado y en el seguimiento a dos años el paciente no había presentado recaída.

Conclusiones

A pesar de ser una rara variante con curso agresivo, un tratamiento conveniente adaptado al riesgo, como R-CHOP o DA-R-EPOCH, puede lograr respuestas positivas en pacientes con LCBT/H.

Si bien la cirugía no es el tratamiento estándar en los linfomas, puede tener un papel en la disminución de la carga tumoral y en la sintomatología cuando la mayor parte de la enfermedad está confinada al bazo o cuando los síntomas están principalmente relacionados con el compromiso esplénico. Es en el

diagnóstico histológico cuando la cirugía tiene una clara indicación, y permite orientar adecuadamente el tratamiento oncoespecífico.

Fortalezas y limitaciones

Son fortalezas la combinación de cirugía y un adecuado régimen de quimioterapia para el desenlace exitoso en el tratamiento del paciente, además del seguimiento a dos años para descartar recaída de la enfermedad, antes de publicar los resultados.

Los autores consideran limitaciones dentro de la atención del caso la programación de la cirugía dos meses después de su planteamiento y el acceso a la valoración por hematología casi tres meses después del manejo quirúrgico, esto debido a trámites administrativos fuera de su alcance.

Aspectos éticos

El paciente dio su consentimiento informado para la publicación del caso clínico y de las imágenes protegiendo su identidad. Una copia de este consentimiento se encuentra en poder de los autores y de la Revista.

Fuente de financiación

No se obtuvo financiación para la realización de este artículo.

Referencias

- Müller DA, Torres MA, Soyano AE, Soyano A. Tratamiento del linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) en estadios avanzados. *Gac Méd Caracas*. 2017;125(4):276-98. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622017000400003
- Cruz-Benítez L, Pérez-Reyna JD, González-Muñer GM. Linfoma esplénico difuso de células grandes estirpe B. Reporte de caso. *Gac Mex Oncol*. 2017;16(6):344-50. <http://dx.doi.org/10.24875/j.gamo.M17000096>
- Guevara NM, Jaramillo PE, Gaviria LM. Linfoma B difuso de células grandes: factores pronósticos en la era del rituximab. *latreia*. 2013;26(3):302-12. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1805/180528412006.pdf>
- Martínez A, Balsalobre MD, García MA. Linfoma primario de bazo difuso de células grandes B doble hit: un subtipo de mal pronóstico. *Rev Col Cancerol*. 2018;22(4):143-5. <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2018.08.002>
- Ahmad TY, Al Hourri HN, Jomaa S, Assad W, Addeen SZ. Primary splenic T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma in a patient with recurrent hairy cell leukemia: a case report. *Oxf Med Case Reports*. 2022;2022(11):383-7. <https://doi.org/10.1093/omcr/omac123>
- Zheng SM, Zhou DJ, Wang YX, Zhang Y, Xue HL, Wang HQ, *et al.* Pancreatic t/histiocyte-rich large B-cell lymphoma: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol*. 2017;23(24):4467-72. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i24.4467>
- Samueli B, Nalbandyan K, Benharroch D, Levi I. Splenic micronodular T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma: the corticosteroid pretreatment hypothesis. *Acta haematologica*. 145(3):310-7. <https://doi.org/10.1159/000520791>
- Xu J, Wu X, Reddy V. T cell/histiocyte-rich large B cell lymphoma of the thymus: a diagnostic pitfall. *Case Rep Hematol*. 2016, Artículo ID2942564, 7 p. <https://doi.org/10.1155/2016/2942594>
- Mas-Medina V, Rodríguez-Rodríguez M, Cuéllar-Armas A, Más-Herrera R, Gómez-Mutis A. Linfoma primario de bazo. Presentación de un caso. *Gac Méd Espirit*. 2013;15(3):317-23. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212013000300007
- Li M, Zhang L, Wu N, Huang W, Lv N. Imaging findings of primary splenic lymphoma: a review of 17 cases in which diagnosis was made at splenectomy. *PLoS One*. 2013;8(11):e80264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080264>
- Vasconcelos LC, Muñio JE, Hernández C, Pérez D. Evolución de los linfomas no Hodgkin de células grandes según el índice pronóstico internacional. *Rev cubana med*. 2005;44(5-6):1-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232005000500005
- Major A, Smith SM. DA-R-EPOCH vs R-CHOP in DLBCL: How do we choose? *Clin Adv Hematol Oncol*. 2021;19(11):698-709. PMID: [34807015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34807015/)
- Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, *et al.* Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III intergroup trial alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1790-9. <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.18.01994>
- Dholaria B, Moreno YA, Diehl N, Spaulding AC, Visscher S, Tun HW, *et al.* Cost analysis of R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in treatment of diffuse large B-cell lymphoma with high-risk features. *Clin Hematol Int*. 2020;2(3):117-24. <https://doi.org/10.2991/chi.d.200410.001>