

REPORTE DE CASO

Linfoma primario de bazo difuso de células grandes B doble hit: un subtipo de mal pronóstico



Álvaro Martínez Manzano*, María Dolores Balsalobre Salmerón
y María Aránzazu García López

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, España

Recibido el 13 de abril de 2018; aceptado el 21 de agosto de 2018

Disponible en Internet el 8 de octubre de 2018

PALABRAS CLAVE

Linfoma no Hodgkin;
Gen MYC;
Doble hit

Resumen El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el tipo de linfoma más frecuente, constituyendo un 35% de todos los casos de linfoma no Hodgkin (LNH). El linfoma no-Hodgkin primario de bazo (LNHPB) presenta una incidencia menor al 1% de todos los linfomas. Los linfomas doble hit están relacionados con el reordenamiento del gen MYC asociado a otra alteración molecular. Tienden a presentarse en varones de edad avanzada y se caracterizan principalmente por su comportamiento agresivo.

© 2018 Instituto Nacional de Cancerología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Non-Hodgkin
Lymphoma;
MYC gen;
Double hit

Primary splenic diffuse large B-cell lymphoma double hit: A subtype of poor prognosis

Abstract Diffuse Large-cell Lymphoma B (DLCLB) is the most common type of lymphoma, constituting 35% of all cases of Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). Primary Splenic Non-Hodgkin Lymphoma (PS-NHL) has an incidence of less than 1% of all lymphomas. The "double hit" lymphomas are related to the rearrangement of the MYC gene associated with another molecular alteration. They used to appear in older men and are mainly characterised by their aggressive behaviour.

© 2018 Instituto Nacional de Cancerología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el tipo de linfoma más frecuente y constituyen un 35% de todos los casos de linfoma no Hodgkin (LNH). Su incidencia aumenta

* Corresponding author.

Correo electrónico: alvaromm88@gmail.com
(Á. Martínez Manzano).



Figura 1 IMAGEN TC: Gran masa de 17x14x12 cm heterogénea que infiltra estructuras vecinas, sugerente de neoplasia primaria esplénica.

con la edad y se localiza predominantemente en los tejidos linfoides. El linfoma no-Hodgkin primario de bazo (LNHPB) presenta una incidencia menor al 1% de todos los linfomas¹. Los linfomas doble hit están relacionados con el reordenamiento del gen MYC asociado a otra alteración molecular. Tienden a presentarse en varones de edad avanzada y se caracterizan principalmente por su comportamiento agresivo.

Presentación del caso clínico

Este es el caso de un varón de 53 años fumador intervenido de carcinoma basocelular en la nariz. Consulta por dolor abdominal, astenia e hiporexia. Se objetiva hipercalcemia tumoral e insuficiencia respiratoria aguda por lo que se realizó TC que informa de una gran masa en el bazo de 17x14x12 cm heterogénea y que infiltró el cuerpo gástrico, la pared diafragmática y musculatura intercostal, además de pulmón y pleura izquierda, con nódulos de 5 mm sugestivos de implantes. Únicamente se aprecian dos ganglios de pequeño tamaño en cadena de la arteria mamaria interna, inespecíficos (fig. 1). La analítica muestra calcio 13,3 mg/dl, paratohormona 9 pg/mL, GOT 16 UI/L, Na 135 mmol/l, K 3,7 mmol/l, Hb 13 gr/dl, Hto 39%, 14000 leucocitos/l, 86% neutrófilos, 30000 plaquetas/l, Ag - Ca 125 102 UI/mL, CEA, CA-19,9 y PSA con valores normales. La biopsia informa de neoplasia linfóide B formada por células de gran tamaño. El estudio anatomopatológico por técnica FISH revela positividad para CD20, Bcl-2, Bcl6, MUM-1 y CD10, Ki-95% y positividad para MYC es > 40 (fig. 2). Como conclusión se evidencia un LDCGB, doble hit, subtipo activado, estadio IV. Ante los hallazgos se descartó tratamiento quirúrgico y comenzó tratamiento oncológico según el esquema R-Hyper-CVAD y que precisó cambio de esquema terapéutico a Burkimab, debido a intolerancia al tratamiento. Actualmente el paciente se encuentra finalizando tratamiento quimioterápico con buena tolerancia al mismo, en seguimiento en consultas.

Discusión

Los linfomas son procesos neoplásicos que se localizan predominantemente en los tejidos linfoides. Aproximadamente el 75% de los linfomas se originan en los ganglios linfáticos y el resto tienen localización extranodal². Los linfomas se

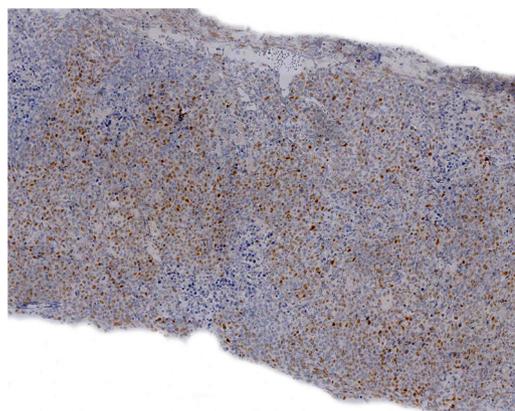


Figura 2 ESTUDIO AP: Gen c-MYC 40%. La presencia reordenación de c-MYC se asocia a peor pronóstico.

clasifican en dos grandes grupos: la enfermedad de Hodgkin y los LNH. Estos últimos pueden afectar cualquier órgano del tejido linfóide: ganglios linfáticos, bazo, aparato gastrointestinal, médula y piel³. La afección esplénica en los pacientes con LNH es de 50 a 60%. Si bien el LNHPB es una patología poco frecuente con una incidencia menor al 1% en la población general, su incidencia es mayor en mujeres de entre 40 y 50 años⁴. Para el diagnóstico de linfoma esplénico primario deben cumplirse estos requisitos: afectación del bazo con o sin esplenomegalia y/o afectación de dos líneas celulares en ausencia de adenopatías periféricas⁴. En el paciente analizado se trataba de un tumor muy avanzado, con alteraciones analíticas y ausencia de adenopatías sospechosas y fue diagnosticado con LNHPB. El LDCGB es el subtipo anatomopatológico más frecuente de LNH y representa más del 30% del total. La edad media de presentación es de 60 años. Los genes en los que se produce mayor tasa de reordenamiento en el LDCGB son el BCL-6 (30% de los casos), el BCL-2 (20% de los casos) y el c-MYC (5-10% de los casos). De ellos, la presencia reordenación de c-MYC se asocia a peor pronóstico. Los linfomas doble hit son una variante de LDCGB altamente proliferativa, en los que se produce una reordenación del gen MYC junto con otra alteración molecular (reordenamiento del BCL2, BCL6)⁵. Suelen presentarse en varones de avanzada edad, estadios avanzados, cifras elevadas de LDH, compromiso extranodal y tendencia a la afectación del sistema nervioso central. En el caso de nuestro paciente, la biopsia esplénica confirmó

la presencia de alteración en MYC y BCL-2, por lo que estamos ante este subtipo de LDCGB de comportamiento muy agresivo. Desde el punto de vista histopatológico, la mayoría corresponden a linfomas de características intermedias entre Burkitt y LDGCB (32 a 78% de los casos) y una minoría corresponde a LDGCB (2 a 12%). Generalmente presentan alta fracción de crecimiento medida por Ki-67. En la mayoría de los casos el MYC está acompañado por el reordenamiento del BCL2 (87%), como es el caso del paciente. Clínicamente se caracterizan por su curso agresivo, siendo un factor de mal pronóstico para tratamiento convencional. Suele diagnosticarse en estadios avanzados hecho por lo que no está indicada la cirugía, que en caso de otros subtipos menos agresivos se lleva a cabo sirviendo de herramienta diagnóstica y terapéutica. Los pacientes con linfomas doble hit constituyen un verdadero dilema terapéutico dado que deberían ser tratados con esquemas de tratamiento más intensivos que el resto, lo cual no siempre es posible por tratarse de pacientes de edad avanzada con poca tolerancia a tratamientos más agresivos. Se están explorando en este grupo de pacientes, moléculas que actúan como inhibidoras del MYC, del BCL2 y del BCL6, solas o en combinación con inmunoterapia. Esta es una patología muy agresiva y poco frecuente, por lo que es necesario seguir estudiando las diferentes opciones terapéuticas y diagnósticas de la

misma para poder combatirla con mayor precisión y así obtener una mayor supervivencia en aquellos pacientes que la padecen.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lymphoid neoplasms. In: American Joint Committee on Cancer. 6th ed. New York, NY: Springer; 2002: 393-406.
2. Esparcia A, Roig P, Cañizares R, Martínez C. Linfoma no Hodgkin esplénico. Aportación de un nuevo caso y revisión de la literatura. *Rev Clin Esp.* 2001;201:494-5.
3. Muñoz Hinojosa J, Baldir A, Quirarte C, Ávila G, Muñoz Gutiérrez J, Videl V. Linfoma no-Hodgkin primario de bazo y su manejo laparoscópico. *Rev Mex Cir Endoscop.* 2013;14:196-9.
4. Delgado Sánchez MJ, Bernardos Rodríguez A, Serrano Díez-Canedo J, Buezas Martínez G, Del Álamo Juzgado C. Fístula gastroesplénica por linfoma esplénico primario. *Rev Esp Digest.* 1994;86:543-5.
5. Connors JM. Non-Hodgkin lymphoma: the clinician's perspective—a view from the receiving end. *Mod Path.* 2013;26:S111-8.