

CASO 4**MUJER CON ENFERMEDAD DE CROHN Y LESIONES CUTÁNEAS PERIANALES**

C. MUÑOZ¹, J.C. LÓPEZ¹, S. NISTAL¹,
M.Á. FONCILLAS¹, C. HERAS¹,
M. RUIZ¹, Á. PONFERRADA², D. BENITO³,
A. TORTOLEDO³, J.Á. HERNÁNDEZ¹

¹ Servicio de Hematología y Hemoterapia; ² Servicio de Aparato Digestivo; y ³ Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

Antecedentes personales: Mujer de 56 años, con antecedentes de tabaquismo, epilepsia en tratamiento con ácido valproico, colelitiasis y hepatopatía crónica por virus de la hepatitis C. En 1985 fue diagnosticada de enfermedad de Crohn, con requerimiento de múltiples ingresos por dicho motivo. Se le realizó colectomía total (a 40 cm del íleon terminal), ileostomía y fistulectomía perianal en 1990. En 2008 presentó como complicación enfermedad fistulosa perianal. En 2009 recibió tratamiento con azatioprina, que abandonó por intolerancia. Ese mismo año presentó positividad para la prueba de la tuberculina, por lo que recibió profilaxis con isoniazida. En abril de 2010 inició tratamiento con infliximab, del que recibió un total de 5 dosis de 300 mg. Dicho tratamiento se suspendió en agosto de 2010 por presentar un absceso perianal complicado.

Enfermedad actual: En septiembre de 2010 la paciente refirió aparición de adenopatías inguinales bilaterales de un mes de evolución, acompañada de mal estado general. Además, presentaba dolor anal persistente con absceso perianal fistulizado y lesiones cutáneas con secreción serohemática crónica. Se realizó intervención quirúrgica de la fístula y del absceso perianal con toma de biopsias.

Exploración física: En la exploración física destacaban adenopatías inguinales bilaterales de hasta 5 cm de diámetro, así como las lesiones ya referidas de la región anal y el absceso perianal con secreción de material purulento.

Pruebas complementarias: Hemograma: hemoglobina: 8,5 g/dL (12,0-16,0); VCM: 87 fL (82-98); leucocitos: $6,5 \times 10^9/L$ (4,0-1.000) (neutrófilos 80%); plaquetas: $513 \times 10^9/L$ (140-400).

Coagulación: fibrinógeno: 527 mg/dL (150-400).

Bioquímica: creatinina: 2,90 mg/dL (0,5-1,2); proteínas totales: 6,2 g/dL (6-8); albúmina: 2,2 g/dL (3,5-5,2); calcio: 7,8 g/dL (8,5-10,5); calcio corregido: 9,2 g/dL (8,6-10,2); ácido úrico: 6,2 mg/dL (2,4-5,9); LDH: 383 U/L (120-246); GOT: 34 U/L (0,0-31); ferritina: 349 ng/mL

(10-300); PCR: 122 mg/L (0,0-5,0); β_2 microglobulina: 14,2 mg/L (0,0-2,0).

Estudio de inmunoglobulinas: IgG: 1.788 mg/dL (650-1.600); IgA: 538 mg/dL (40-350); IgM: 132 mg/dL (50-300); proteinograma en suero: no se observa componente monoclonal; proteinograma en orina: proteinuria mixta en torno a 1 g/24 h (0,0-0,25).

Serologías víricas: VHC positivo, VHB y VIH negativos.

RM de pelvis: múltiples adenopatías y conglomerados adenopáticos de aspecto patológico en ambas regiones inguinales (de hasta $3,5 \times 2$ cm), en ambas cadenas ilíacas externas (de hasta $2,7 \times 1,5$ cm) y cadenas ilíacas comunes (de hasta 1,5 cm). Múltiples imágenes nodulares sólidas de diferentes tamaños en el seno del tejido celular subcutáneo de las regiones inguinales, perineales y glúteas y en la región pélvica en los espacios perirrectal y paravesicales. Engrosamiento del canal anal y muñón rectal que infiltra planos musculares. Severo engrosamiento cutáneo de aspecto ulcerado que se extiende desde el canal anal a la línea interglútea.

TC cervicotorácica-abdominopélvica: adenopatía de 2 cm en mediastino anterior y subcarinal izquierda de 1,5 cm. Múltiples lesiones focales en hígado, sugestivas de metástasis. Múltiples adenopatías de tamaño patológico, retroperitoneales a ambos lados de la vena cava y aorta con extensión a ambas cadenas ilíacas internas y externas y posible infiltración al psoas izquierdo. Nódulos agrupados en el espacio pararenal izquierdo. Engrosamiento mural de la vejiga y mínima dilatación en ambos uréteres. Engrosamiento rectal, con extensión perineal subcutánea. Múltiples nódulos subcutáneos en región glútea y región inguinal y proximal del muslo derecho.

Biopsia de piel de la zona perianal y absceso: piel infiltrada por una proliferación celular tumoral que se distribuye en sábana y que no alcanza la epidermis. Células de mediano tamaño con núcleos vesiculosos irregulares y nucléolo. Citoplasma amplio con diferenciación plasmocítica (Figura 1). CD138/cadenas ligeras kappa/IgG focal/EMA focal: positivas. CD30/CD79a/CD56/LMP1/CD45/CD20/CD3/ALK/S100/AE1-AE3/IgM/IgA/cadenas ligeras lambda: negativas. Índice de proliferación celular (Ki-67): 90% (Figura 2). Compatible con linfoma plasmablastico.

Biopsia de adenopatía inguinal derecha: infiltración por linfoma. Perfil inmunohistoquímico: CD20/CD79a alfa/IgA/IgM/lambda: negativos; CD138/IgG/Kappa: positivo; Ki-67: 90%; HHV-8 LANA.1: negativo. Estudios de FISH: EBER del VEB: negativo; reordenamiento c-MYC: positivo; reordenamiento BCL-2: negativo.

Aspirado de médula ósea (Figura 3): celularidad aumentada. Hiperplasia megacariocítica y dismegacariopoyesis marcada. Series mieloides y eritroides bien representadas, diseritropoyesis moderada. Se observa un 12-15% de células plasmáticas de talla mediana-pequeña, algunas binucleadas, aspecto linfoplasmocitoide.

Frecuentes células en mitosis. Compatible con médula ósea hipercelular con plasmocitosis moderada y signos reactivos.

Estudio inmunofenotípico de médula ósea: porcentaje normal de linfocitos B y células plasmáticas con inmunofenotipo normal.

Citogenética de médula ósea: 46 XX, [39], 49, X, del (X)(q23), add (7)(p22), der (9)t(1;9)(q31;q34), add (14)(q32), +19, del(20)(q13.1),+mar,+r [1].

Biopsia de médula ósea (Figura 4): trabéculas óseas normoconformadas y áreas focales con celularidad hematopoyética donde se identifican elementos de las tres series. En el resto de la médula se identifica una proliferación celular tumoral que se distribuye de forma parcheada, formada por células grandes, citoplasma basófilo y amplios núcleos vesiculosos con pequeño nucléolo. Abundantes mitosis y cariorrexis. CD138 positivo (Figura 5).

Estudio del LCR: ausencia de infiltración por linfoma.

Serie ósea: no se observan lesiones líticas.

Cultivo de exudado de herida región glútea: se aísla *E. coli* y *E. faecalis*.

Diagnóstico: Linfoma no hodgkiniano plasmablástico estadio IVA.

Evolución: Ante los hallazgos de lesiones cutáneas perianales y afectación polidenopática sugestiva de patología neoplásica de células plasmáticas, se solicitó valoración al Servicio de Hematología. Tras la confirmación del diagnóstico, se inició tratamiento con quimioterapia tipo Hyper-CVAD y profilaxis del sistema nervioso central (SNC), previa hidratación y prevención de síndrome de lisis tumoral y antibiotioterapia de amplio espectro. El día +10 presentó aumento del diámetro, eritema y calor de la extremidad inferior izquierda; el eco-doppler no evidenció signos de TVP. Se inició profilaxis con heparina de bajo peso molecular ajustada a la función renal. La paciente presentó aplasia posquimioterapia que requirió tratamiento con filgrastim y transfusión de concentrados de hematíes. Además, se objetivó mucositis grado 4, que precisó nutrición parenteral y analgesia con opiáceos.

En el día +15 la paciente presentó mejoría de la función renal y disminución significativa de las adenopatías inguinales. El día +28, a pesar del tratamiento antibiótico de amplio espectro y de las medidas de soporte, la enferma sufrió cuadro de insuficiencia respiratoria y deterioro clínico progresivo con parada cardiorrespiratoria sin respuesta a maniobras de reanimación. No se concedió estudio necrópsico.

Discusión: El linfoma plasmablástico es una entidad relativamente nueva, que fue descrito por primera vez en 1997 por Decluse⁽¹⁾, al publicar una serie de 16 pacientes con linfomas no hodgkinianos agresivos de la cavidad oral, 15 de los cuales se presentaron en pacientes con infección por el VIH. Estos tumores estaban constituidos por células grandes de crecimiento

difuso; estas células perdían el antígeno leucocitario común y los marcadores linfoides y presentaban un inmunofenotipo y una morfología similar a los de las células plasmáticas, por lo que la entidad se denominó linfoma plasmablástico.

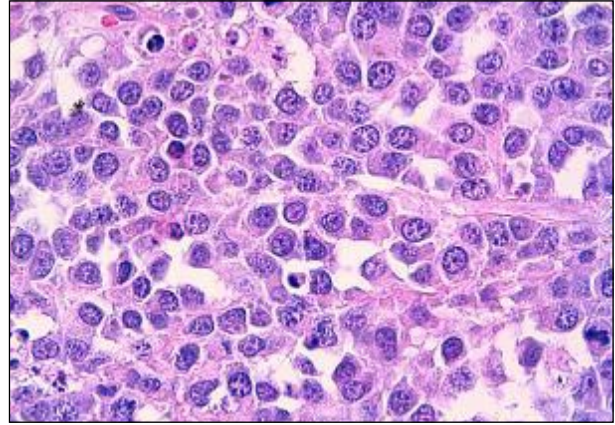


Figura 1. Piel. Células de mediano tamaño con núcleos vesiculosos con uno o varios nucléolos, citoplasma amplio con diferenciación plasmocítica (hematoxilina-eosina).

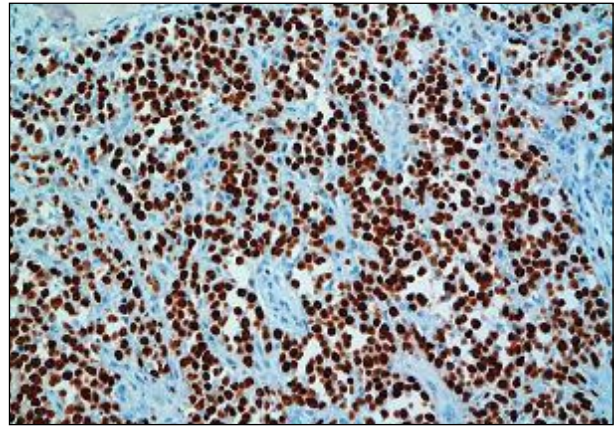


Figura 2. Piel. Índice de proliferación (Ki-67) (técnica de inmunoperoxidasa).

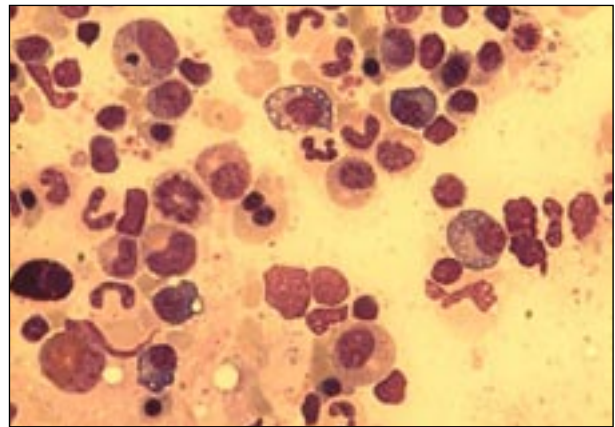


Figura 3. Aspirado de médula ósea: mitosis anormales y frecuentes células linfoplasmocitoides.

Posteriormente, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2001 lo reconoció como un subtipo específico de linfoma asociado a inmunodeficiencia. En 2008, Carbone y Gloghini describen que el virus de Epstein-Barr (VEB) y el herpesvirus humano 8 (HHV8) juegan un papel importante en la patogénesis del tumor⁽²⁾. La última clasificación de la OMS, de 2008, lo define dentro de las neoplasias infrecuentes de células B maduras⁽³⁾.

Aproximadamente el 80% de los linfomas plasmablasticos se desarrollan en pacientes con infección por el VIH. De hecho, constituyen el 2,6% de los linfomas asociados al sida⁽⁴⁾. Los casos presentados en pacientes VIH negativos se asocian con otros estados de inmunodeficiencia, como trasplantes de órganos sólidos e inmunodepresión por enfermedades autoinmunes. La edad de presentación es alrededor de los 50 años con predominio masculino⁽⁴⁾.

Los linfomas plasmablasticos afectan más frecuentemente a la cavidad oral, aunque con menor frecuencia pueden localizarse en los senos maxilares, nasofaringe, tracto gastrointestinal, piel, hueso, pulmón y tejidos

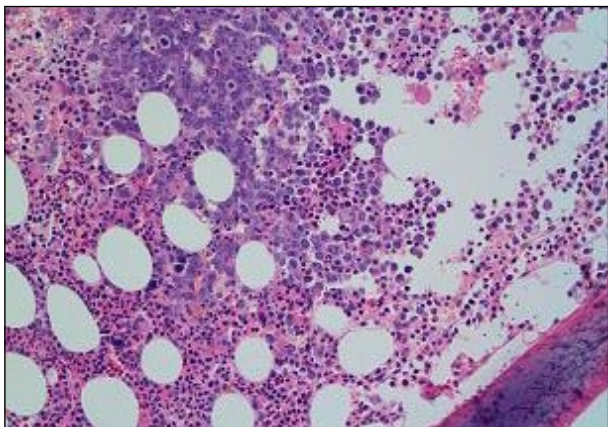


Figura 4. Médula ósea. Infiltración tumoral con imagen en cielo estrellado (hematoxilina-eosina).

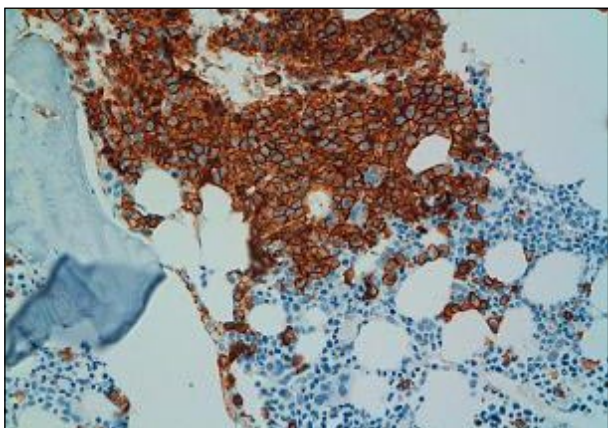


Figura 5. Inmunohistoquímica de médula ósea positiva para CD138 (técnica de inmunoperoxidasa).

blandos. Los casos no asociados a la infección por el VIH con frecuencia afectan al tejido linfoide. Clínicamente, los linfomas plasmablasticos que afectan a la cavidad oral suelen presentarse como una masa localizada de rápido crecimiento que infiltra el hueso adyacente. Los de localización extraoral son más comúnmente diseminados y poseen la misma capacidad de invasión rápida a otros órganos. La mayoría de los pacientes están en estadios avanzados en el momento del diagnóstico⁽⁵⁾.

Los linfomas plasmablasticos se caracterizan morfológicamente por una proliferación monomorfa de células de gran tamaño, citoplasma abundante y núcleo excéntrico, con nucléolo central prominente y patrón difuso. Se acompaña de frecuentes mitosis y macrófagos, en ocasiones con imagen en cielo estrellado. Las células semejan una proliferación de plasmoblastos o inmunoblastos. Existe la variante con diferenciación plasmocítica, en la cual hay una proliferación de linfocitos pequeños con diferenciación plasmocítica, células plasmáticas y plasmoblastos y que afecta más frecuentemente nódulos linfoides^(3,6,7). En una revisión del 2005 se describió que los linfomas plasmablasticos y los mielomas plasmablasticos presentaban un inmunofenotipo y una morfología similares; al comparar las características de ambas patologías, sólo hubo diferencias en la presencia de VEB en los linfomas plasmablasticos⁽⁸⁾.

Desde el punto de vista inmunofenotípico, se caracterizan por positividad para CD138 y CD38, negatividad o pérdida de expresión de CD45 y antígenos de células B CD20 y CD79a. Suelen expresar MUM1 y EMA. El CD56 suele ser negativo, aunque puede presentarse positivo en algunos casos con diferenciación plasmocítica. Algunos autores han sugerido este marcador para distinguir esta entidad del mieloma múltiple^(5,7). La expresión aberrante de CD3 se ha observado en casos positivos para el VEB. El Ki-67 es muy elevado, usualmente mayor del 90%.

Actualmente se conoce que el VEB está presente en el 60-70% de los casos de linfoma plasmablastico. De hecho, en los casos que se localizan en la cavidad oral y están asociados con infección por el VIH, la positividad para el VEB llega a ser cercana al 100%^(3,5). Además, se sabe que el VEB desempeña un papel en la tumorigénesis de algunos linfomas, aunque el mecanismo de su colaboración en la inducción de las células B a diferenciación plasmocítica no está claro⁽⁹⁾. Por otro lado, la prevalencia del HHV8 en los linfomas plasmablasticos es controvertida^(5,10).

No existen alteraciones genéticas específicas de este linfoma. El 50-70% expresa inmunoglobulinas de superficie, generalmente IgG con restricción de cadenas ligeras kappa o lambda. Al igual que otros linfomas asociados al VIH, se han descrito casos con deleciones de p53, los cuales se correlacionan con un curso clínico más agresivo. El reordenamiento de c-MYC es infrecuente, mientras que BCL6 y BCL2 suelen ser negativos^(1,5).

Inicialmente, la clínica y las características microscópicas no son suficientes para distinguir un linfoma plasmablastico. La ausencia de marcadores B, la presencia de marcadores de células plasmáticas y la diferenciación plasmocitoide usualmente llevan a plantear el diagnóstico diferencial en primer lugar con un mieloma plasmablastico, pero ante la ausencia de proteína monoclonal en suero, la no evidencia de lesiones líticas radiológicamente y el índice de proliferación tan elevado (determinado mediante Ki-67) se puede llegar a descartar esta posibilidad. El diagnóstico diferencial incluye también carcinomas pobremente diferenciados, el linfoma linfoblástico, linfoma de Burkitt y algunos linfomas anaplásicos.

La evolución clínica suele ser muy agresiva, con un pronóstico pobre y escasa respuesta a los tratamientos. La mayoría de los pacientes mueren en el primer año del diagnóstico. En una serie de 98 pacientes, el 60% falleció a los 10 meses del diagnóstico en los de localización oral y el 59% a los 6 meses en los extraorales⁽⁵⁾.

No se dispone de un régimen de tratamiento específico para este tipo de linfomas. De forma heterogénea, se han utilizado regímenes de quimioterapia basados en agentes alquilantes, radioterapia o combinaciones de ambos, dependiendo del estadio de la enfermedad o la asociación con el VIH. La adición de tratamiento antirretroviral de gran actividad en los casos asociados al VIH ha mejorado la supervivencia en estos pacientes^(4,5).

Nuestro caso resulta característico por dos razones: es el segundo caso que se describe en un paciente inmunodeprimido por enfermedad de Crohn después de tratamiento con infliximab. Este agente inhibidor del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) se ha invocado en la aparición de tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide por la inmunodepresión que produce. Por otro lado, la localización anal es infrecuente en este tipo de linfomas. El diagnóstico inicial fue complejo, aunque los datos inmunohistoquímicos, la infiltración de la médula ósea, la piel, los ganglios linfáticos y el comportamiento clínico confirmaron el diagnóstico de linfoma plasmablastico. A pesar de la buena respuesta inicial, la paciente falleció por causas no aclaradas de probable origen infeccioso.

Para recordar

- El linfoma plasmablastico representa un subtipo infrecuente y agresivo de linfoma no hodgkiniano que puede resultar de difícil diagnóstico.
- Se debe considerar el diagnóstico de linfoma plasmablastico en pacientes con inmunodepresión severa debida o no a infección por el VIH.
- El uso de agentes farmacológicos nuevos que producen una disminución importante de la inmunidad celular puede hacer que aumente la incidencia de este tipo de linfomas.

Bibliografía

1. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997; 89: 1413-20.
2. Carbone A, Ghoghini A, Larocca LM, et al. Expression profile of MUM1/IRF4, BCL-6, and CD138/syndecan-1 defines novel histogenetic subsets of human immunodeficiency virus-related lymphomas. *Blood* 2001; 97: 744-51.
3. Stein H, Harris NL, Campo E. Mature B-cell neoplasms. En: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: WHO; 2008. pp. 256-7.
4. Folk GS, Abbondanzo SL, Childers EL, et al. Plasmablastic lymphoma: a clinicopathologic correlation. *Ann Diagn Pathol* 2006; 10: 8-12.
5. Rafaniello Raviele P, Pruner G, Maiorano E. Plasmablastic lymphoma: a review. *Oral Diseases* 2009; 15: 38-45.
6. Colomo L, Loong F, Rives S, et al. Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation represent a heterogeneous group of disease entities. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 736-47.
7. Vega F, Chang CC, Medeiros LJ, et al. Plasmablastic lymphomas and plasmablastic plasma cell myelomas have nearly identical immunophenotypic profiles. *Mod Pathol* 2005; 18: 806-15.
8. Montes-Moreno S, Medina-Gonzalez A, Rodríguez Pinilla S, et al. Aggressive large B-cell lymphoma with plasma cell differentiation: immunohistochemical characterization of plasmablastic lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma with partial plasmablastic phenotype. *Haematologica* 2010; 95: 1342-9.
9. Redmond M, Quinn J, Murphy P, et al. Plasmablastic lymphoma presenting as a paravertebral mass in a patient with Crohn's disease after immunosuppressive therapy. *J Clin Pathol* 2007; 60: 80-1.
10. Reid-Nicholson M, Kavuri S, Ustun C, et al. Plasmablastic lymphoma: cytologic findings in 5 cases with unusual presentation. *Cancer Cytopathology* 2008; 114: 333-41.

CASO 5

VARÓN CON FIEBRE, ADENOPATÍAS Y CÉLULAS PLASMÁTICAS EN SANGRE PERIFÉRICA

E. TUSET¹, N. LLOVERAS¹, R. COLL¹,
L. ELICEGUI¹, G. FERRET¹, A. BLANCO¹,
L. BERNADO², S. MONTES³, D. GALLARDO¹

¹ Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia (ICO). Girona. ² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona.

³ Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) Madrid

Historia clínica: Varón de 59 años, sin alergias a medicamentosas conocidas, fumador de 20 cigarrillos/día y bebedor moderado. Con los antecedentes patológicos de hernia discal lumbosacra en tratamiento sintomático por la unidad del dolor.