

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Paciente de 58 años con linfoma no-Hodgkin tratado, fiebre y hemorragia digestiva*

HISTORIA CLINICA

Paciente de sexo masculino de 58 años de edad, a quien en junio de 1981 se le diagnostica un linfoma no-Hodgkin, tipo histológico linfocítico bien diferenciado, difuso, estadio clínico IV-B (compromiso cutáneo, médula ósea, ganglionar linfático, hepático y leucemizado: 25.000 leucocitos/mm³ con 88% de linfocitos). El diagnóstico histológico correspondía a un linfoma de bajo grado de malignidad y recibió un ciclo de ciclofosfamida oral. La revisión de la histología concluye en un linfoma no-Hodgkin pobremente diferenciado, difuso, de alto grado de malignidad.

Recibe quimioterapia COPP, completando 6 ciclos desde julio a diciembre de 1981. Simultáneamente recibió profilaxis de SNC con metotrexato intratecal. La evaluación post-tratamiento muestra una leve anemia (Hb 11g/dl), 11.000 leucocitos/mm³ con 54% de linfocitos y plaquetas normales. La radiografía de tórax era normal y una ecografía abdominal demostró esplenomegalia leve y adenopatías retroperitoneales; biopsia de médula ósea normal. Se considera en remisión parcial y dada las excelentes condiciones generales se mantiene en observación. Controles de laboratorio y ra-

diológicos en 1982 y 1983 no demuestran cambios significativos.

En octubre de 1983 se constata ganglio cervical izquierdo de 1 cm y otros más pequeños axilares izquierdos. No hay visceromegalia y en el hemograma se demuestra una linfocitosis moderada. La citología ganglionar es compatible con linfoma no-Hodgkin medianamente diferenciado y el mielograma demuestra infiltración linfomatosa moderada. En enero de 1984 hay progresión del tamaño de las adenopatías superficiales, aparece esplenomegalia y aumenta la linfocitosis. Se reinstala la quimioterapia con ciclofosfamida oral. Después de 6 ciclos, el paciente mantiene sus condiciones generales excelentes con leve progresión de adenopatías y esplenomegalia. Se decide tratamiento con esquema COPP y recibe 9 ciclos sin cambios sustanciales. Se suspende la quimioterapia en febrero de 1985.

En abril de 1985 persiste en excelentes condiciones generales con pequeñas adenopatías, esplenomegalia y leucocitosis de 26.000 con 88% de linfocitos. Se indica Leukeran cíclico mensual hasta abril de 1986. En este control se observa deterioro general, baja de 2 kg de peso, adenopatías sin variaciones y hemograma con Hb de 10,8 g/dl, leucopenia de 3.000/mm³, trombopenia de 109.000 plaquetas por mm³ y VHS 188 mm/hora. Se suspende quimioterapia. A fines de mayo es controlado por cuadro

*Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

febril de 3 semanas de evolución con tos y expectoración mucosa y anorexia. Examen pulmonar semiológicamente normal; esplenomegalia 3 a 4 cm bajo el reborde costal. Hemograma: Hb 7,6g/dl, 3.000 leucocitos/mm³, fórmula 1-2-0-0-8-61-8, plaquetas 105.000/mm³ y VHS 52 mm/hora. La radiografía de tórax muestra campos pulmonares sin sombras patológicas y adenopatías calcificadas en hilio derecho. Mediastino sin masas. El perfil bioquímico demostró Ca 7,4 mg/dl, colesterol 85 mg/dl, proteína total de 4,6 g/l, albúmina 3 g/dl, fosfatasas alcalinas 199 u/l, LDH 385 U/l, transaminasa 34 U/l.

Ingresa en julio de 1986 y se consigna antecedente de melena en las últimas semanas. Es transfundido y se efectúa endoscopía alta que demuestra una lesión poliposa de 5 × 4 cm y úlceras en región antral, curvatura mayor y cara posterior. Se toman biopsias que demuestran sólo tejido necrótico, tejido granulador y abundantes elementos micóticos de tipo *Candida*. Una segunda biopsia muestra las mismas alteraciones. Los estudios de hemorragia oculta fueron negativos. Las isoenzimas de fosfatasas alcalinas demostraron incremento de fracción biliar y hepática. Los hemocultivos fueron negativos. La evolución fue con fiebre persistente que se supuso correspondía a actividad de la enfermedad base. En cultivo de expectoración se aisló *Klebsiella* y las baciloscopías fueron negativas. El citológico de ganglio linfático fue compatible con linfoma de células grandes, es decir, de alto grado de malignidad; el mielograma mostró hiperplasia eritroblástica con alteraciones de maduración y 7% de blastos sugerentes de infiltración por linfoma. La biopsia de la médula ósea confirma la invasión por linfoma, esta vez con elementos celulares de mayor tamaño.

La ecografía abdominal demuestra un lóbulo hepático derecho con áreas de menor ecogenicidad, colelitiasis y moderada esplenomegalia. Por el hallazgo de la micosis gástrica y algorra recibe Ketoconazol 400 mg/día.

El 20 de junio de 1986 se decide iniciar tratamiento como linfoma de alto grado de malignidad con Viscristina, Bleomicina, Ciclofosmida y Prednisona. Completa 5 días de tratamiento, pero persiste febril con mayor deterioro general. Se intensifica la pancitopenia. Aparecen

disnea y polipnea, requiere de oxigenoterapia y fallece el 29 de junio, después de iniciar tratamiento con Penicilina y Gentamicina, 60 meses desde el diagnóstico de linfoma no-Hodgkin.

COMENTARIO PRENECROPSIA

**Dr. Gonzalo Grebe*

El presente caso presenta dos problemas que me ha parecido importante resaltar. En primer lugar, la enfermedad basal diagnosticada 60 meses antes del fallecimiento con larga evolución y, en segundo lugar, la evolución final con síntomas y signos diferentes a los que lo acompañaron durante cinco años. En este sentido, llama la atención un brusco y progresivo deterioro del estado general, síndrome febril sin crecimiento ganglionar linfático significativo, anemia por hemorragia digestiva y en relación con la úlcera gástrica micótica.

Es lícito comentar entonces si esta evolución corresponde a la normal de la enfermedad o bien a la asociación de otra enfermedad o complicación que la modifica.

En 1981 el diagnóstico de linfoma no-Hodgkin tuvo sólido fundamento clínico e histopatológico. El análisis realizado retrospectivamente da como resultado que correspondía a un linfoma linfocítico de bajo grado de malignidad, bien diferenciado y difuso. Las grandes series publicadas muestran que hasta el 80% de los pacientes portadores de linfoma no-Hodgkin tienen, al momento del diagnóstico, compromiso de médula ósea; leucemización y compromiso cutáneo son frecuentes, así como las adenopatías generalizadas. Sin embargo, a diferencia de los linfomas de alto grado de malignidad, la sobrevida es prolongada alcanzando en algunas series hasta 10-12 años. Esta sobrevida es aparentemente independiente del empleo de tratamientos agresivos, de la quimioterapia con una sola droga; incluso, se ha propuesto en los últimos años no efectuar un tratamiento inicial y sólo observar la evolución, supeditando el tratamiento a la eventual progresión de la enfermedad, a la presencia de

**Departamento de Hematología y Oncología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

complicaciones, etc. En estos linfomas la sobrevida no depende tampoco de la obtención de remisión completa, a diferencia de los linfomas de alto grado de malignidad. En estos últimos, la ausencia de una tal respuesta se acompaña de progresión de la enfermedad y sobrevida corta.

Este paciente es un ejemplo del comportamiento de un linfoma de bajo grado de malignidad: enfermedad diseminada al momento del diagnóstico, regresión parcial y supresión de síntomas con terapia poco agresiva, período de tratamiento con normalidad física, lenta progresión de la enfermedad y respuesta clínica parcial a diferentes esquemas de quimioterapia.

En este caso la evolución cambia bruscamente pocas semanas antes del fallecimiento y se plantea un problema frecuente de interpretación: ¿corresponde a una evolución natural de una forma histológica inicialmente favorable o al desarrollo de una complicación infecciosa, o bien a la posibilidad de que el linfoma haya evolucionado a un grado mayor de malignidad?

La aparición de fiebre, desnutrición, pancitopenia, lesión poliposa gástrica, citología ganglionar con células linfoides grandes y médula ósea infiltrada por linfoma, permiten sugerir esta última hipótesis. Esta evolución se observa en 20-25% de los casos, en los que se demuestra un cambio del tipo histológico independientemente del tratamiento empleado. No hubo posibilidad de demostrar histológicamente que la lesión gástrica correspondía a linfoma. El compromiso digestivo corresponde en linfomas no-Hodgkin a la localización extraganglionar más frecuente, tanto al momento del diagnóstico como en las etapas finales. La asociación con un cáncer gástrico es posible dado el aspecto endoscópico y la mayor frecuencia de neoplasias en pacientes portadores de linfoma y tratados prolongadamente con drogas alquilantes.

La observación de *Candida* en dos biopsias gástricas apoyan el diagnóstico de candidiasis gástrica, sin dejar de recalcar que es un hongo habitual de la flora endógena. La posibilidad de una infección local invasora con fungemia constituye una complicación terminal habitual en pacientes portadores de leucemia y linfoma. Si bien los hemocultivos fueron negativos, esta posibilidad no se descarta en forma absoluta, ya

que la experiencia en grandes revisiones de necropsias de pacientes con leucemia-linfoma la presenta como un hallazgo habitual.

En resumen, pienso que el paciente fue portador de un linfoma no-Hodgkin linfocítico, bien diferenciado, difuso; que convivió satisfactoriamente con su enfermedad, la que fue controlada por períodos de tratamiento; que evoluciona a un tipo histológico de alto grado de malignidad, lo que se traduce en brusca descompensación y probablemente compromete estómago con lesión ulcerada sangrante y sobreinfectada con *Candida* y una fungemia como hecho terminal.

DIAGNOSTICO ANATOMO PATOLOGICO

**Dr. Héctor Croxatto*

Linfoma no-Hodgkin, difuso, linfocítico bien diferenciado, diseminado (según antecedentes, actualmente sin evidencias de tumor).

Infección por citomegalovirus diseminada: gastritis ulcerosa, tiflitis ulcerosa, hepatitis necrotizante y bronconeumonía bilateral extensa (Figura 1).

Hemangiosarcoma nodular visceral de tipo Kaposi de la mucosa pilórica y túnica muscular propia antral con compromiso ganglionar linfá-

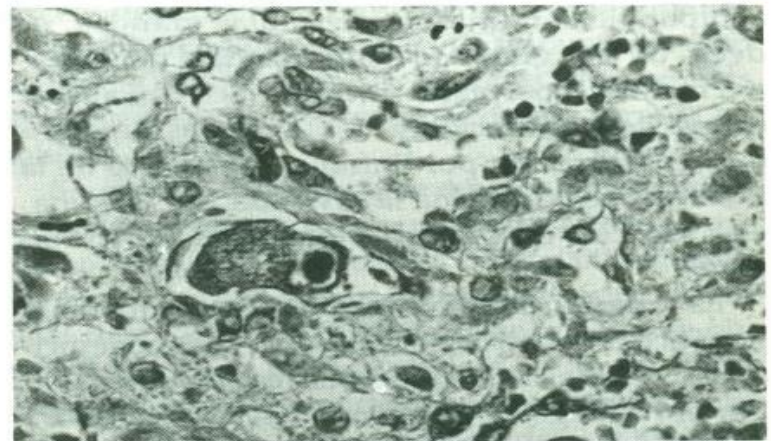


FIGURA 1. Célula infectada por virus de inclusión citomegálica. Nótese la inclusión nuclear y el aspecto granular citoplasmático. HE \times 500.

**Departamento Anatomía Patológica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

tico peri-pilórico, paraaórtico abdominal, interbronquiales y mesentéricos (Figura 2).

Candidiasis de la mucosa gástrica y del hígado.

Hiperplasia nodular de la próstata.

Litiasis y colesterosis de la vesícula biliar.

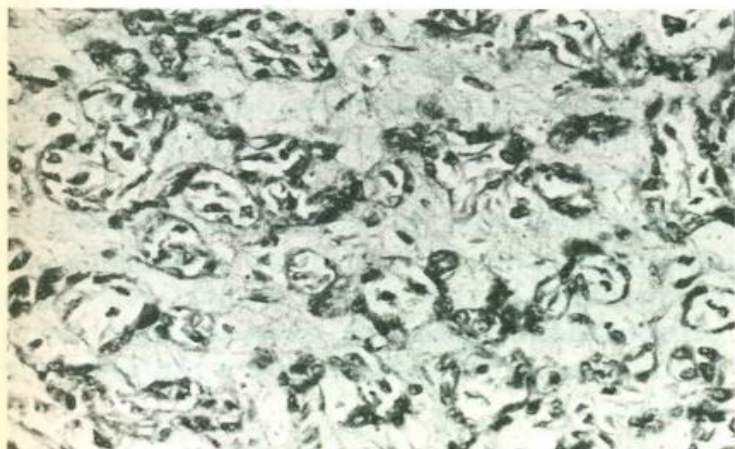


FIGURA 2. *Sarcoma de Kaposi. Proliferación vascular atípica con endotelios prominentes. HE × 500.*

COMENTARIO POSTNECROPSIA

*Dr. David Oddó

Las interrogantes básicas planteadas clínicamente en este caso fueron esclarecidas por la necropsia, la cual demostró:

- ausencia de linfoma,
- presencia de infección oportunista mixta, diseminada y letal,
- un nuevo tumor: sarcoma de Kaposi visceral y ganglionar linfático.

Cuatro son los hechos relevantes de este caso: el linfoma no-Hodgkin, la poliquimioterapia inmunodepresora, la infección por citomegalovirus (CMV) y el sarcoma de Kaposi. ¿Cómo se relacionan entre sí estos hechos?

Sarcoma de Kaposi. Este es un tumor que se observa en diversas condiciones, de manera que su significado no es siempre el mismo. Actualmente se reconocen cinco formas de presentación clínica:

- *Sarcoma de Kaposi clásico o endémico.* Forma

cutánea benigna e indolente, que afecta a hombres blancos de ancestro europeo oriental o judío, entre la sexta y séptima década de la vida y que corresponde al cuadro primitivamente descrito por Moritz Kaposi en 1872.

- *Sarcoma de Kaposi del adulto africano.* Forma cutánea, pero agresiva localmente. Afecta principalmente a varones africanos (sudafricanos, bantúes y ugandeses), entre los 25 y 45 años de edad y descrita en 1950.
- *Sarcoma de Kaposi del niño africano.* Forma visceral y ganglionar linfática agresiva, que afecta principalmente a niños varones.
- *Sarcoma de Kaposi epidémico presente en el SIDA.* Forma muco-cutánea, ganglionar linfática y visceral agresiva. Afecta a un grupo poblacional especial.
- *Sarcoma de Kaposi iatrogénico.* Descrito por primera vez en 1970 en pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor.

Todas estas formas de sarcoma de Kaposi tienen una histopatología indistinguible entre sí. Este caso presenta a mi juicio una forma iatrogénica o secundaria a la inmunodepresión. Es frecuente en trasplantados renales y en otras condiciones afines. Es más frecuente en hombres, entre 20 a 60 años de edad. El diagnóstico se efectúa entre 1 y 158 meses después de iniciada la quimioterapia. Las drogas más frecuentemente involucradas son Azatioprina y corticoides. En dos tercios de los casos se presenta en la piel y en el tercio restante en vísceras y ganglios linfáticos. Tiene una mortalidad elevada, en 30% de los casos por hemorragia digestiva. Comparte algunas características con el sarcoma de Kaposi clásico como el ancestro y algunas con el epidémico, como el compromiso visceral extenso, la radio-resistencia y la profunda inmunodepresión asociada. Sin embargo, se han descrito regresiones al suspender la terapia.

Citomegalovirus. La vía de contagio de este virus en pacientes con linfoma se desconoce. Como en todas las infecciones por virus herpes, la infección puede corresponder a una primoinfección o a una reactivación de una infección latente. En condiciones normales, la contención de la infección depende de la interacción de varios factores, entre ellos la inmunidad celular y el sistema monocito-macrófago. Esta úl-

*Departamento de Anatomía Patológica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

tima puede manifestarse como un síndrome de tipo mononucleosis, pero limitado, o como una enfermedad diseminada y letal.

Citomegalovirus y sarcoma de Kaposi. Varios hechos sugieren relación entre una infección por citomegalovirus y el desarrollo de un sarcoma de Kaposi. Este es un tumor de causa multifactorial, cuya histogénesis es aún poco clara. Aparentemente se originaría de una célula mesenquimática con capacidad de diferenciación endotelial, la que prolifera bajo el estímulo de un factor angiogénico. ¿Qué otros factores ligan ambas condiciones?

— Relaciones de tipo epidemiológico:

- homosexualidad-CMV-sarcoma de Kaposi,
- trasplante renal-CMV-sarcoma de Kaposi,

- anticuerpos anti-CMV en portadores de sarcoma de Kaposi,
- Datos de laboratorio:
- capacidad antigénica experimental del CMV,
 - demostración de antígenos de CMV en el núcleo de células del sarcoma de Kaposi,
 - demostración de ADN viral y ARN complementario por técnicas de hibridización in situ en biopsias de sarcoma de Kaposi,
 - presencia de partículas de virus herpes en líneas celulares de cultivo de sarcoma de Kaposi.

Si bien muchas de estas evidencias resultan circunstanciales y discutibles y necesitan de comprobación, los cuatro hechos relevantes presentados en este caso, giran alrededor de un fenómeno inmunológico que aparentemente los liga. □

