

Linfoma no Hodgkin primario de hígado. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Dr. Alejandro Avilés-Salas,* Dra. Ana Lilia Garduño-López,** Dr. Candelario Soberanes-Cerino,*
Dr. Ricardo Mondragón-Sánchez**

*Departamento de Patología. Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F. **Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.

Correspondencia: Dr. Alejandro Avilés Salas. Departamento de Patología. Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando 22. Sección XVI. Tlalpan C.P. 14000 México, D.F.

Recibido para publicación: 14 de octubre de 2001.

Aceptado para publicación: 12 diciembre de 2001.

RESUMEN. El linfoma primario de hígado (LPH) es un tumor raro y su comportamiento clínico es aún desconocido. Se reporta un caso de LPH en un paciente masculino de 47 años de edad, sin enfermedad hepática crónica y con diagnóstico preoperatorio de carcinoma hepatocelular. La serología para virus de la hepatitis B y C fueron negativas. Se realizó trisegmentectomía derecha y el estudio histopatológico reveló un linfoma no Hodgkin difuso de células grandes con inmunofenotipo B. Se presentan las características clínicas y patológicas del caso, así como una revisión de la literatura enfocada a los aspectos clínicos, hallazgos patológicos, mecanismos patogénicos y opciones de manejo.

Palabras clave: hígado, linfoma no Hodgkin, células B.

SUMMARY. Primary hepatic lymphoma (PHL) is a rare tumor and its clinical behavior remains unknown. We report a case of PHL in a 47 year-old male patient without chronic liver disease and with preoperative diagnosis of hepatocellular carcinoma. Hepatitis B surface antigen and antibody and anti-hepatitis C virus antibody were negative. The patient underwent a right trisegmentectomy, and pathologic examination revealed a diffuse large B-cell lymphoma. The clinical and pathologic features are presented. A review of the literature discussing clinical features, postulated pathogenetic mechanisms, and management options are also presented.

Key words: Liver, non-Hodgkin lymphoma, B-cell.

INTRODUCCIÓN

A pesar que la infiltración hepática es relativamente común en etapas clínicas avanzadas de pacientes con linfomas Hodgkin y no Hodgkin,¹ el LPH representa menos de 1% de todos los linfomas extraganglionares.^{2,3} Las características clínicas y patológicas del LPH no han sido completamente caracterizadas; sin embargo, se ha sugerido que las enfermedades hepáticas crónicas juegan un papel importante en su desarrollo. Se han descrito varios casos de LPH asociados a hepatitis crónica preexistente, así como a cirrosis hepática causadas por virus de la hepatitis B o C.^{4,5} La mayoría de los casos publicados es de hombres de la cuarta década de la vida y en más de 50% de los pacientes se presentan con dolor en cuadrante superior derecho, hepatomegalia y síntomas B (pérdida de peso, fiebre, diaforesis).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Hombre de 47 años de edad sin antecedentes de importancia, inició su padecimiento siete meses previos a su ingreso con dolor en hipocondrio derecho, agregándose un mes después diaforesis, fiebre de 38 a 39 °C y pérdida de peso de 13 kg. A la exploración física se encontró hepatomegalia a tres centímetros del borde costal, sin adenomegalias. Se realizó tomografía axial computada de abdomen que mostró una lesión nodular, con absceso de 6 x 5 cm localizada en el lóbulo hepático derecho (*Figura 1*). No se observó esplenomegalia ni linfadenopatías. El estudio de endoscopia se reportó dentro de parámetros normales. Los resultados de laboratorio fueron: eritrocitos 4.1 millones (4.7-6.1), leucocitos 9.2 miles/m³ (4.8-10.8), plaquetas 378 miles/m³ (130-400), alfa-feto proteína 0.8 ng/mL (0-8.5), antígeno carcinoembrionario 0.3 ng/mL (0-10), CA 15.3: 34.2U/mL (0-53), transaminasa glu-

tamicopirúbrica 56 UI/I (3-73), con elevación de la transaminasa glutamicooxalacética 121 UI/I (5-49), deshidrogenasa láctica 637 UI/I(93-187), fosfatasa alcalina 372 UI/I (33-121) y gamma glutamil transpeptidasa (232 UI/I 8-68). El perfil viral fue negativo para virus de hepatitis B, virus de hepatitis C y citomegalovirus (CMV). Fue manejado con antibióticos para absceso hepático amibiano con base en metronidazol, sin obtener respuesta. Se programó para cirugía con el diagnóstico preoperatorio de absceso hepático vs. hepatocarcinoma. Se realizó trisegmentectomía derecha; el hígado pesó 1,400 g y midió 26.5 x 15.2 x 11.3 cm. En la superficie de corte se observó lesión nodular de color gris blanco, de consistencia media y de bordes bien definidos que midió 10.2 x 9.3 cm (Figura 2). El parénquima hepático adyacente no mostró alteraciones macroscópicas.

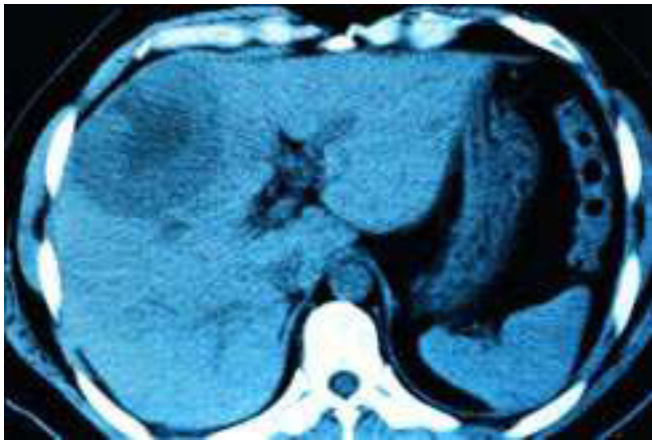


Figura 1. Tomografía computada de abdomen que demuestra lesión hepática con cambios heterogéneos compatibles con necrosis.



Figura 2. El hígado muestra lesión nodular de bordes bien definidos.

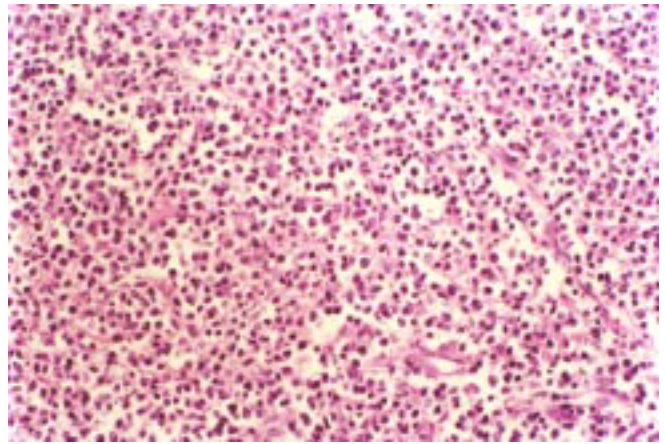


Figura 3. Neoplasia maligna de estirpe linfoide con patrón de crecimiento difuso.

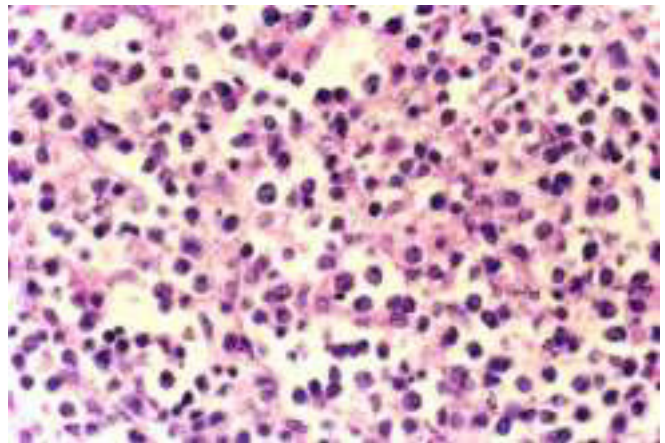


Figura 4. Células de núcleos grandes, cromatina fina, nucléolos prominentes y poco citoplasma.

El estudio histológico mostró lesión nodular no encapsulada de bordes bien definidos, rodeada por parénquima hepático. La neoplasia de estirpe hematológica tenía un patrón de crecimiento difuso (Figura 3), constituida por células linfoides de núcleos grandes, cromatina fina, nucléolo aparente y citoplasma escaso (Figura 4). Había zonas de necrosis de tipo tumoral, núcleos en apoptosis y abundantes figuras mitóticas. En el parénquima hepático adyacente los espacios porta mostraron linfocitos reactivos, sin lesión a la placa limitante ni daño a los conductos biliares. No se encontraron datos histopatológicos de cirrosis o hepatitis crónica.

Se realizó estudio de inmunohistoquímica con el método estándar streptavidina-biotina-peroxidasa, utilizando anticuerpos monoclonales contra: CD 3, CD 45Ro, CD 20, CD 68, alfa-feto-proteína, antígeno de membrana epitelial (AME), antígeno carcinoembriónico

(ACE), citoqueratina 8 (CK8), citoqueratina 14 (CK14) y proteína latente de membrana (LMP1) para virus de Epstein-Barr (*Cuadro 1*). El CD 20 se expresó fuertemente en las células neoplásicas (*Figura 5*), lo que corroboró el diagnóstico de un linfoma difuso de células grandes con inmunofenotipo B. De manera aislada se identificaron hepatocitos inmersos en las células neoplásicas, los cuales fueron positivos con CK8 (*Figura 6*). Dos semanas después se realizó biopsia de médula ósea y gamagrama óseo, que no demostraron infiltración. El paciente recibió quimioterapia con base en cis-platino, prednisona, adriamicina y vincristina. A nueve meses de seguimiento, el paciente se encuentra en buenas condiciones generales, sin evidencia de actividad tumoral.

CUADRO 1
RESULTADOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA

Anticuerpos	Resultados
CD 3	negativo
CD 45Ro	negativo
CD 20	positivo
CD 68	negativo
alfa-feto-proteína	negativo
AME	negativo
ACE	negativo
CK8	negativo
CK 14	negativo
LMP1	negativo

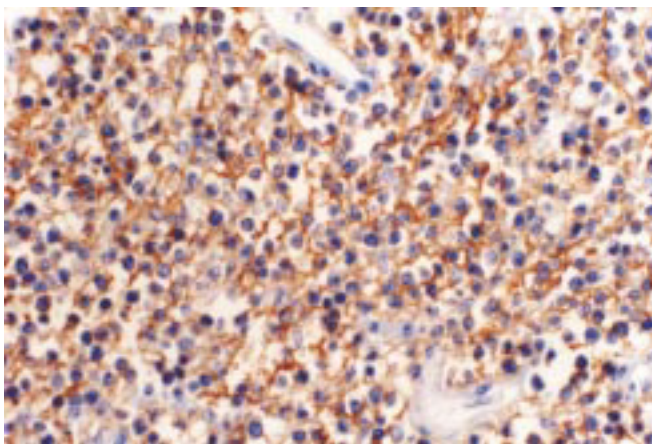


Figura 5. Las células neoplásicas muestran positividad de membrana al CD20.

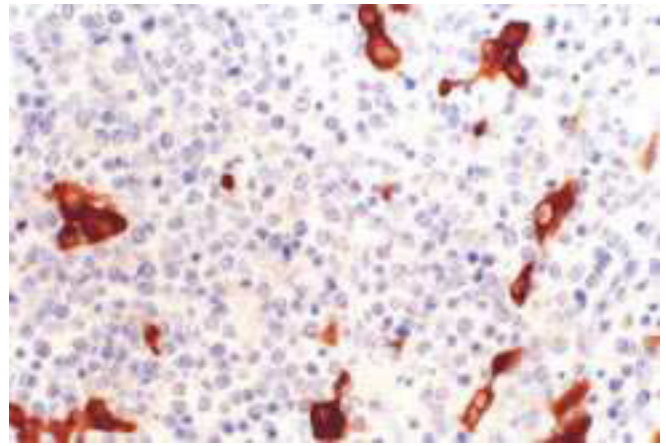


Figura 6. La CK8 demuestra algunos hepatocitos inmersos en la neoplasia.

DISCUSIÓN

Se presenta un caso de LPH con una historia clínica poco usual, en un paciente masculino de 47 años de edad, sin antecedentes de cirrosis o hepatitis crónica y serología negativa para virus de la hepatitis B, C y CMV, manejado inicialmente como absceso hepático vs. hepatocarcinoma. El estudio histopatológico demostró un linfoma difuso de células grandes con inmunofenotipo B y el parénquima hepático adyacente no tenía datos morfológicos de una hepatopatía crónica preexistente. La afección hepática por linfoma no Hodgkin usualmente se observa en etapas avanzadas de una enfermedad sistémica,⁶ sin embargo, la frecuencia de LPH se ha incrementado en la pasada década.⁷⁻¹⁰ La etiología y patogénesis del LPH son poco claras, varios estudios han sugerido que las enfermedades hepáticas crónicas están asociadas con el desarrollo del LPH. Han sido reportados varios casos en pacientes con cirrosis biliar primaria,^{11,12} hepatitis crónica y cirrosis hepática causados por los virus de la hepatitis B o C.^{4,5,13-15} Factores químicos (propano, cromo),⁸ virus (virus linfotrópico humano de células T tipo III, virus de Epstein-Barr)¹⁶ y trastornos del sistema inmunológico (SIDA, lupus eritematoso sistémico),^{16,17} también han sido implicados como factores etiológicos. El LPH afecta con mayor frecuencia a hombres adultos (media: 55 años, margen 25-87 años) con una relación hombre-mujer de 3.2:1.¹⁸ Las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico en la mayoría de las series publicadas son: dolor abdominal (43%), pérdida de peso (35%) y fiebre (22%). Otros síntomas reportados incluyen anorexia, náusea, vómito y pérdida de peso. La duración de los síntomas varía de una semana a un año (media: 3.5 meses). Usualmente se presenta como un

nódulo en 71.2% de los casos y como múltiples nódulos en 25%. Basados en la clasificación de la Working Formulation, 51.9% de los casos son de grado intermedio, 29.8% de alto grado y 10.3% de bajo grado.¹⁹ La combinación del ultrasonido, tomografía computada y resonancia magnética son de gran utilidad en el diagnóstico de este tumor; sin embargo, ningún estudio de imagen por sí solo es específico de linfoma hepático. La historia natural del LPH es difícil de caracterizar, sin embargo, el diagnóstico oportuno y tratamiento con hepatectomía subtotal más quimioterapia o quimioterapia sola ofrecen un pronóstico favorable, con una supervivencia a cinco años por arriba de 63%.²⁰ La quimioterapia debe administrarse con precaución en pacientes con hepatitis crónica, dado que el uso de fármacos inmunosupresores pueden incrementar la replicación viral. En nuestro caso el paciente recibe quimioterapia y está libre de enfermedad a nueve meses. La patogénesis del LPH no es del todo clara, las células de Kupffer y los linfocitos transformados se han propuesto como células de origen.²¹ Se ha sugerido una posible asociación con el VHC basada en varias series retrospectivas, que reportan mayor prevalencia de infección de VHC en pacientes con linfoma no Hodgkin que en grupos control.²² El linfotropismo del VHC por linfocitos B puede ser responsable de su linfoproliferación y evolución a un linfoma hepático. La persistencia del VHC y su replicación en células mononucleares en sangre periférica puede resultar en una estimulación crónica de linfocitos B, lo que puede conducir a una expansión policlonal y posteriormente monoclonar de estas células.²³

En conclusión, el LPH es un tumor raro y ha sido descrito con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas asociadas a infección por el VHC. La patogénesis se ha relacionado al efecto linfotrópico del virus y a su interacción con las vías de la apoptosis. El diagnóstico del LPH debe sospecharse en un paciente de edad media con dolor en cuadrante superior derecho, hepatomegalia, fiebre, pérdida de peso y aumento de la DHL y fosfatasa alcalina, pero con niveles normales de alfa-fetoproteína y antígeno carcinoembrionario, sin embargo, el diagnóstico final se establece únicamente en el estudio histopatológico.

REFERENCIAS

- Edmonson M, Peters R. Neoplasms of the liver. In: Schiff L, Schiff E, editors. *Diseases of the liver*, 5th ed. New York: JB Lippincott; 1892. p. 1101-58.
- Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29: 252-60.
- Jaffe ES. Malignant lymphoma: Pathology of the hepatic involvement. *Semin Liver Dis* 1987; 7: 257-68.
- Talamo TS, Dekker A, Gurecki J, et al. Primary hepatic malignant lymphoma: Its occurrence in a patient with chronic active hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B viral infection. *Cancer* 1980; 46: 336-9.
- Morita K, Hashino H, Imada J. Primary malignant lymphoma of the liver associated with cirrhosis induced by hepatic C viral infection. *Intern Med* 1995; 34: 192-4.
- Ferri C, Civita LL, Monti M, et al. Can type C hepatitis infection be complicated by malignant lymphoma? *Lancet* 1995; 346: 1426-7.
- Osborne BM, Butler JJ, Guarda LA. Primary lymphoma of the liver. Ten cases and a review of the literature. *Cancer* 1985; 56: 2902-10.
- Ryan J, Straus DJ, Lange C, Filippa DA, Botet JF, Sanders LM, Shiu MH, Fortner JG. Primary lymphoma of the liver. *Cancer* 1988; 61: 370-5.
- Anthony PP, Sarsfield P, Clarke T. Primary lymphoma of the liver: Clinical and pathologic features of 10 patients. *J Clin Pathol* 1990; 43: 1007-13.
- Lei KI, Chow JH, Johnson PJ. Aggressive primary hepatic lymphoma in Chinese patients. Presentation, pathologic features and outcome. *Cancer* 1995; 76: 1336-43.
- Sato S, Masuda T, Oikawa H, Satoh T, Suzuki Y, Takikawa Y, Yamazaki K, Suzuki K, Sato S. Primary hepatic lymphoma associated with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1669-73.
- Ye MQ, Suriawinata A, Black C, Min AD, Strauchen J, Thung SN. Primary hepatic marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type in a patient with primary biliary cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 604-8.
- Matano S, Nakamura S, Annen Y, Hattori N, Kiyohara K, Kakuta K, Kyoda K, Sigimoto T. Primary hepatic lymphoma in a patient with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2301-2.
- Chowla A, Malhi-Chowla N, Chidambaram A, Surick B. Primary hepatic lymphoma in hepatitis C: Case report and review of the literature. *Am Surg* 1999; 881-3.
- Rubbia-Brandt L, Bründler M-A, Kerl K, Negro F, Nador RG, Scherrer A, Kurt A-M, Mentha G, Borisch B. Primary hepatic diffuse large B-cell lymphoma a patient with chronic hepatitis C. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1124-30.
- Caccamo D, Pervez NK, Marchevsky A. Primary lymphoma of the liver in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 553-5.
- Sutton E, Nalatjalian D, Hayne OA, et al. Liver lymphoma in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989; 16: 1584-7.
- Kim JH, Kim HY, Kang I, Kim YB, Park CHK, Yoo JY, Kim ST. A case of primary hepatic lymphoma with hepatitis C liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2377-80.
- Memeo L, Pecorello I, Ciardi A, Aiello E, De Quarto A, Di Tondo U. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Acta Oncol* 1999; 38: 655-8.
- Scoazec J, Degott C, Brousse N, et al. Non Hodgkin's lymphoma of the liver presenting as a primary tumor of the liver. *Hepatology* 1991; 13: 870-5.
- Yasin M, Hartranft T. Primary hepatic lymphoma: unusual presentation and clinical course. *Am Surg* 1997; 63: 951-3.
- Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1994; 88: 392-4.
- Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM, et al. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1997; 127: 423-8.