

Linfoma de Burkitt en un portador de granulomatosis de Wegener

Kryssia Rodríguez-Castro, Henry Zamora-Barquero

Resumen

Se reporta el caso de un paciente costarricense portador de granulomatosis de Wegener, en tratamiento con ciclofosfamida y prednisona, quien desarrolla un linfoma de Burkitt que lo lleva a la muerte. Se menciona la posible relación entre estas dos patologías.

Descriptores: Granulomatosis de Wegener, Linfoma de Burkitt, inmunosupresión, enfermedades linfoproliferativas

Key words: Wegener's granulomatosis, Burkitt's lymphoma lympho-proliferative disorders.

Recibido: 24 de febrero de 2005

Aceptado: 19 de abril de 2005

Caso clínico

Se trata de un hombre de 47 años, costarricense, portador de granulomatosis de Wegener diagnosticada a los 43 años. En tratamiento con prednisona, 5 mg por día y ciclofosfamida, 50 mg por día, hipertenso, en tratamiento con enalapril, 5 mg por día, y diabético tipo 2, en tratamiento con metformina, 500 mg por día.

Consultó en julio de 2004 por un cuadro de 4 meses de evolución de astenia, aumento de volumen abdominal y edema bipodálico, asociado a pérdida de peso de 20 kilogramos en los últimos 2 meses, dolor abdominal, estreñimiento progresivo, y más recientemente, diaforesis, vómitos y diarrea. El examen físico reveló la presencia de una masa abdominal, la cual abarcaba el flanco derecho, el hipocondrio derecho, el mesogastrio y el epigastrio. Había dolor a la palpación epigástrica y mesogástrica, ascitis y edema podálico bilateral leve. Presión arterial de 130/80 mmHg, frecuencia respiratoria de 14 por minuto, pulso de 78 latidos por minuto. Ingresó al servicio de Gastroenterología con diagnóstico presuntivo de neoplasia abdominal.

Los exámenes de laboratorio se presentan en el cuadro 1. Examen general de orina normal, hemocultivo negativo. Marcadores tumorales: CA-125 468.60 U/mL (valores normales hasta 35 U/ml); antígeno prostático específico y antígeno carcinoembrionario ambos dentro del rango normal. Serología por hepatitis B y C es negativa. Exámenes de laboratorio previo a su internamiento mostraron adecuado control de su diabetes y función renal: HbA1c en un 5.8%, ausencia de microproteinuria, y aclaramiento endógeno de creatinina dentro de rango normal.

Estudios ultrasonográficos y TAC mostraron imágenes sugestivas de una masa colónica en la región del ángulo hepático, con extensa diseminación peritoneal y ascitis. Mediante endoscopías alta y baja no se documentó patología maligna.

Se realizó laparotomía diagnóstica en la cual se encontró una masa de 40 x 30 cm que comprometía epiplón mayor, involucraba e invadía colon transversal, colon ascendente y parte de las asas del intestino delgado, de aspecto linfomatoso vs. sarcomatoso. Presentó aproximadamente de 1500 ml de líquido ascítico. La biopsia por congelación fue positiva por tumor

Servicio de
Gastroenterología, Hospital
México

Abreviaturas: TAC, tomografía axial computarizada; ANCA, autoanticuerpos contra los componentes del citoplasma de neutrófilos; VEB, Virus de Epstein-Barr.

Correspondencia:
Kryssia Rodríguez Castro,
Apartado postal 40-2050 San José,
Correo electrónico:
kryssiariodriguez@costarricense.cr

ISSN 0001-6002/2005/47/4/199-201
Acta Médica Costarricense, ©2005
Colegio de Médicos y Cirujanos

Cuadro 1. Hemograma y química sanguínea

| | |
|---------------------------------|-------|
| Hemoglobina (g/dL) | 12.5 |
| Hematocrito (%) | 36.7 |
| Plaquetas (x mm ³) | 333.0 |
| Leucocitos (x mm ³) | 10.0 |
| Linfocitos (%) | 16.8 |
| Monocitos (%) | 10.2 |
| Basófilos (%) | 0.8 |
| Eosinófilos (%) | 2.4 |
| Proteínas totales (g/dL) | 7.6 |
| Albúmina (g/dL) | 4.0 |
| Globulinas (g/dL) | 3.6 |
| Relación (alb/glob) | 1.1 |
| Glucosa (mg/dL) | 85 |
| Nitrógeno ureico (mg/dL) | 57 |
| Creatinina (mg/dL) | 2.3 |
| Bilirrubina total (mg/dL) | 0.7 |
| Directa (mg/dL) | 0.1 |
| indirecta (mg/dL) | 0.6 |
| Calcio (mg/dL) | 10.6 |
| Sodio (mmol/L) | 134 |
| Potasio (mmol/L) | 6.3 |
| Cloruro (mmol/L) | 92 |

maligno, probable linfoma. Se tomó una biopsia de 5 cm de diámetro de la masa y se cerró por planos. El paciente falleció en el postoperatorio inmediato.

El líquido ascítico se describió con abundantes células de aspecto linfoide, sangre y polimorfonucleares. Las células corresponden a una neoplasia de estirpe linfoide. El diagnóstico histopatológico de la biopsia operatoria fue de linfoma no Hodgkin, Burkitt, variable atípica de ganglios linfáticos retroperitoneales. La inmunohistoquímica es positiva por CD20+ y Ki67+, negativa por CD43, CD45RO, CD5 y TdT en el 100% de las células neoplásicas. No se contó con posibilidad de demostrar la presencia de c-myc.

Discusión

La granulomatosis de Wegener es una condición sistémica caracterizada por inflamación granulomatosa necrotizante. Suele afectar el tracto respiratorio superior e inferior y los riñones. Esta enfermedad, potencialmente mortal, es clasificada dentro del grupo de las vasculitis que afectan los vasos de pequeño calibre, se asocia con la presencia en el suero de autoanticuerpos contra los componentes del citoplasma de neutrófilos (ANCA). La mayor parte de los enfermos mejoran con la terapia estándar de ciclofosfamida y prednisona. Sin embargo, esta terapéutica puede asociarse con toxicidad a largo plazo, incluyendo supresión de médula ósea, infertilidad, cistitis hemorrágica y desarrollo de varios tipos de cáncer¹⁻⁴.

El linfoma de Burkitt es un tipo de Linfoma no Hodgkin de células B, con una tasa de crecimiento exponencial, comportamiento agresivo y localización típicamente extranodal, que existe en las formas endémica

(africana) y no endémica. Se ha relacionado con la infección por virus de Epstein-Barr y con el virus de inmunodeficiencia humana. El linfoma de Burkitt no endémico es un proceso infrecuente que se presenta principalmente en niños y jóvenes, y cuya localización habitual es la abdominal, sobre todo ovárica e ileocólica, y suele manifestarse la intususcepción y otras emergencias abdominales. En ocasiones el paciente presenta nódulos abdominales grandes, asociados a síntomas constitucionales, y es común la afectación intestinal, como en el presente caso⁵⁻⁶.

La característica fundamental del linfoma de Burkitt es una traslocación cromosómica entre el cromosoma 8 y el cromosoma 14, 2 ó 22. Debido a la traslocación, el oncogen c-myc se yuxtapone a los genes de las cadenas pesadas de inmunoglobulina (cromosoma 14), o a los genes de las cadenas ligeras (cromosomas 2 ó 22), lo cual produce la desregulación de la expresión en el c-myc⁷⁻⁸.

Es conocida la relación entre la inmunosupresión y el desarrollo de neoplasias, tanto en pacientes con inmunodeficiencias adquiridas como congénitas. Entre las enfermedades autoinmunes, el síndrome de Sjögren es el que se vincula con mayor incidencia de enfermedades linfoproliferativas malignas⁹⁻¹⁰.

Los pacientes portadores de granulomatosis de Wegener tienen un aumento del riesgo para desarrollar cáncer, que es 2 veces mayor que en la población general. El incremento en el riesgo es más alto para cáncer de vejiga, carcinoma epidermoide de piel, sarcoma de Kaposi, leucemias y linfomas malignos⁹⁻¹⁰.

Se han descrito varios casos de pacientes tratados con ciclofosfamida por granulomatosis de Wegener que han desarrollado leucemias, así como el de un paciente que recibió este tratamiento por 7 meses, junto con azatioprina y desarrolló un linfoma de Hodgkin. También, se ha descrito el caso de un paciente tratado por 9 años con ciclofosfamida, quien desarrolló un linfoma histiocítico difuso, y el caso de una paciente que desarrolló un sarcoma inmunoblástico luego de 3 años de tratamiento con ciclofosfamida y prednisona¹¹⁻¹³.

Se ha establecido una relación entre la ocurrencia de enfermedades linfoproliferativas iatrogénicas en contextos de pacientes transplantados y no transplantados. En particular se han descrito en pacientes con terapia inmunomoduladora para la enfermedad reumatológica, más comúnmente metotrexato para la artritis reumatoide, pero también se ha relacionado con ciclosporina, corticosteroides y azatioprina. Aún no se ha definido; sin embargo, si el desarrollo de estas neoplasias, que incluyen Linfoma de Hodgkin y Linfoma no Hodgkin agresivos como el Burkitt, tiene relación con el padecimiento autoinmune de base, o con la terapia inmunomoduladora para tratarla. Por ejemplo, se han descrito varios casos de pacientes con enfermedades reumatológicas que desarrollan una enfermedad linfoproliferativa, con y sin asociación del virus de Epstein-Barr (VEB), cuya

neoplasia revierte con la suspensión de la terapia inmunomoduladora, sin la necesidad de terapia específica antitumoral. Por otra parte, la presentación de enfermedades linfoproliferativas en el contexto de algunos pacientes que reciben tratamiento inmunomodulador por enfermedades autoinmunes, es probablemente coincidente¹⁴.

Los desórdenes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencia comparten algunas características, como sitio frecuente de origen extranodal, histología difusa agresiva, derivación de linfocitos B, curso clínico agresivo y asociación con el VEB. Todas estas se presentaron en este caso, salvo la presencia de VEB, la cual no fue determinada¹⁴.

El VEB fue el primer virus humano directamente implicado en carcinogénesis, y se sabe que varias de sus proteínas virales imitan la acción de algunos factores de crecimiento, de transcripción y factores antiapoptóticos, de esta forma toman el control de muchas funciones homeostáticas de la célula, la transforman y la inmortalizan, potenciando así el desarrollo de neoplasias¹⁵⁻¹⁶.

A su vez, los estados de inmunosupresión tienden a incrementar la ocurrencia de neoplasias asociadas al VEB, debido a que se desregula la vigilancia de las células T citotóxicas que normalmente controlan la infección latente por el virus en pacientes inmunocompetentes, y provoca la reactivación de una infección latente a una fase de expansión clonal de poblaciones de células B, lo cual puede permitir el desarrollo de un linfoma¹³⁻¹⁵⁻¹⁶.

En todo paciente con una historia de pérdida de peso y masa abdominal, se debe sospechar una neoplasia a este nivel. Si además es portador de una enfermedad autoinmune o se encuentra en tratamiento inmunosupresor, se está ante un paciente con riesgo aumentado de presentar un proceso neoplásico.

En todo paciente con sospecha de malignidad de origen linfoide es necesaria la determinación de anticuerpos contra los virus de Epstein-Barr y de inmunodeficiencia humana, ya que estos dos agentes virales están implicados en el desarrollo de neoplasias.

Abstract

This is a report of a costarrican male with Wegener's granulomatosis undergoing treatment with prednisone and cyclophosphamide, he developed a fatal Burkitt's lymphoma. The possible relationship between these two disorders is addressed.

Referencias

1. Cos S, Harper L, Cockwell P, Adu D, Howie AJ. ABC of arterial and vascular disease: Vasculitis. *BMJ* 2000; 320: 1325-28.
2. Talar-Williams C, Hijazi YM, WM McClellan, Linehan MW, Hallahan CW, Lubensky I, Kerr GS, Hoffman GS, Fauci AS, Sneller MS. Cyclophosphamide-Induced Cystitis and Bladder Cancer in Patients with Wegener Granulomatosis *Ann Intern Med*, 1996; 124: 477-484.
3. Blundell AG, Roe S. Wegener's granulomatosis presenting as a pleural effusion. *BMJ*, 2003; 327: 95-96.
4. Uppal S, Saravanappa N, Davis JP, Farmer CKT, Goldsmith DJA. Lesson of the week: Pulmonary Wegener's granulomatosis misdiagnosed as malignancy. *BMJ*, 2001; 322: 89-90.
5. Daily J P, Sadeghi S. A 35-Year-Old Man with a Painful Abdominal Mass and Fever. *N Engl J Med* 2000; 342:493-500.
6. Isaacson P G. Gastrointestinal lymphomas of T- and B-cell types. *Mod Pathol* 1999;12:151-158.
7. Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network Version 1.2005 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nhl.pdf
8. Jaffe E S. Hematopathology: Integration of morphologic features and biologic markers for diagnosis. *Mod Pathol* 1999; 12:109-115.
9. Ramos-Casals M, Trejo O, Garcia-Carrasco M, Cervera R, De la Red G, Gil V, López-Guillermo A, Ingelmo M, Font J. Triple Association Between Hepatitis C Virus Infection, Systemic Autoimmune Diseases, and B Cell Lymphoma. *J Rheumatol* 2004; 31:495-9.
10. Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer Surveillance Series: Non-Hodgkin's Lymphoma Incidence by Histologic Subtype in the United States From 1978 Through 1995. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1240-1251.
11. Ambrus J L, Fauci A S. Diffuse histiocytic lymphoma in a patient treated with cyclophosphamide for Wegener's Granulomatosis. *Am J Med*. 1984;76:145-747.
12. Colburn K K, Cao J D, Krick E H, Mortensen S E, Wong L G. Hodgkin's lymphoma in a patient treated for Wegener's Granulomatosis with cyclophosphamide and azathioprine. *J Rheumatol* 1985;12:599-602.
13. Louie S, Daoust P R, Schwartz R S. Immunodeficiency and the pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol*. 1980;7:267-284.
14. Knowles D M. Immunodeficiency-Associated lymphoproliferative disorders. *Mod Pathol* 1999;12:200-217.
15. Thompson M P, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer. *Clin Cancer Res* 2004,10;803-821.
16. Chabay P A, De Matteo E N, Aversa L, Maglio S, Grinstein S, Preciado M V. Assessment of Epstein-Barr Virus Association With Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma in Immunocompetent and in Immunocompromised Patients in Argentina. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126:331-5.