



LINFOMA T HEPATOESPLENICO.

Oscar Marin *, Noriko Yamamoto **, Gabriela Lamas Hernandez ***

* Hospital "Pablo Soria" de Jujuy-Argentina ARGENTINA

** The Cancer Institute, Tokyo. JAPON

*** Laboratorio de Bioquímica Caming-Jujuy ARGENTINA

Resumen

LINFOMA T HEPATOESPLENICO.

INTRODUCCION:

Linfoma T citotóxico infrecuente que presenta características clínico patológicas distintivas, como ser pacientes adultos jóvenes, con anemia moderada, hepatoesplenomegalia y trombocitopenia. Infiltración sinusoidal por células linfomatosas en médula ósea, bajo e hígado. Presentamos un caso de este linfoma infrecuente.

METODOS:

Paciente masculino de 35 años de edad presenta fiebre, anemia moderada, trombocitopenia, neutropenia, mialgias y hepatoesplenomegalia. Sin adenopatías, lesiones cutáneas, ni masa mediastinal. Antecedente de familiar fallecido por leucemia. Se realizó la biopsia de médula ósea, esplenectomía: Bazo de 30 cm de diámetro y 3,5 kg de peso, de aspecto carnosos y, a sin delimitación de pulpa roja y blanca. Finalmente se realizó biopsia hepática. Las muestra fueron estudiadas con: Hematoxilina-Eosina, Giemsa, PAS y Gomori. Estudio inmunohistoquímico realizado sobre material esplénico: CD3, CD4, CD5, CD8, CD45RO, CD43, CD20, CD79a, cadenas livianas de inmunoglobulinas kappa, cadenas livianas de inmunoglobulinas lambda, CD56, S-100, Ki-67, p53, TIA-1, Perforina y Granzime B.

RESULTADOS:

La biopsia inicial fue en médula ósea mostrando una infiltración intersticial por linfoma de inmunofenotipo a determinar. Se realizó tratamiento de quimioterapia con Ciclofosfamida, Doxorubicina, vincristina y deltisona sin respuesta, efectuándose luego esplenectomía y segunda línea de quimioterapia con MINE (Mitoxantrona, Iofosfamida, Mesna y etopóxido). El Bazo presentó infiltración sinusoidal por células de pequeño a mediano diámetro, homogéneas, esféricas, con cromatina densa moderada índice mitótico bajo.

Inmunohistoquímica: CD3+, CD8+, CD45RO+, CD43+, CD20-, CD79a, Kappa-, Lambda-, CD56-, Ki-67-, p53-, S-100-, TIA-1+, Granzime B-, Perforina-.

Biopsia hepática: Infiltración sinusoidal y portal por elementos linfoides con similares características a la descritas en la biopsia esplénica.

DISCUSION:

Este caso presenta los caracteres clínicos patológicos de un linfoma que Hepatoesplénico, entidad primeramente descrita como linfoma T Hepatoesplénico de cuál se ha descrito una variedad llamada linfoma a/B

Hepatoesplénico. El estudio de TCR para α/β o γ/δ sólo es posible de realizar sobre materiales en fresco, no pudiendo realizarse este estudio, ya que se recibió fijado el bazo. Se diagnosticó como linfoma T Hepatoesplénico. Es el único caso de este tipo que registramos, entre 528 casos de linfomas de nuestro archivo y entre 242 casos de linfomas extraganglionares.

Introducción

Linfoma T citotóxico infrecuente que presenta características clínico patológicas distintivas, como ser pacientes adultos jóvenes, con anemia moderada, hepatoesplenomegalia y trombocitopenia. Infiltración sinusoidal por células linfomatosas en médula ósea, bazo e hígado.

Inicialmente referido como linfoma delta/gamma hepatoesplénico, luego comprobándose la existencia de casos con TCR de tipo alfa/beta. La denominación actual por la OMS es de linfoma T hepatoesplénico.

Linfocitos T-delta/gamma en humanos representa un sub-tipo de linfocitos T post-tímicos, con funciones citotóxicas y localización preferencial en algunos tejidos ricos en estructuras epiteliales como áreas sinusoidales y pulpa roja esplénicas. En 1990 Gaulard y col. propusieron el término linfoma T delta/gamma hepatoesplénico, como una entidad clinicopatológica diferente entre los linfomas T periféricos, reconocido sobre las bases de su característica presentación clínica, patente histológica resultante del trofismo de sus células hacia estructuras sinusoidales y expresión del receptor T delta/gamma por las células tumorales. Existe además una fuerte asociación con una anomalía citogenética en el brazo corto de 7q.

A causa de la rareza de esta afección y la dificultad de comprobar la existencia del receptor delta/gamma, solo posible de realizar en fresco, no hay reportes de grandes series o estos son incompletos.

Habitualmente este linfoma es CD3+, CD5-TIA-1+, pudiendo ser CD8 positivo o negativo (mas frecuentemente) y CD56 positivo o negativo. No se reporta asociación con virus de Epstein-Barr.

Entre nuestros casos de linfomas extraganglionares encontramos solo un caso de linfoma que reúne caracteres clínicos e inmunofenotípicos de linfoma T hepatoesplénico. Presentamos un caso de este linfoma infrecuente, en paciente joven de sexo masculino, presentando anemia, trombocitopenia, mialgias e infiltración linfomatosa en hígado, bazo y médula ósea, con inmunofenotipo T citotóxico.

Material y Métodos

Paciente masculino de 35 años de edad, que presenta fiebre (38,4°C), anemia moderada, trombocitopenia, neutropenia y hepatoesplenomegalia. Sin adenopatías, lesiones cutáneas, ni masa mediastinal. No alteraciones en fosa nasal, aparato gastrointestinal, Cavum, parótida etc. El motivo de consulta fue por Mialgias. Antecedente de familiar fallecido por leucemia. Antecedentes negativos para tuberculosis, Enfermedad de Chagas y Hepatitis.

Hematocrito de 29 %, Fórmula sanguínea eritrocitos 3.9×10^6 , Plaquetas 22.300, leucocitos 10 %, linfocitos 86 %, monocitos 2 %. LDH 98 UI/L. Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP) 40 U/L, Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO) 41 UI/L. Gamma G.T 125 UI/L, Fosfatasa Alcalina: 580 UI/L.

El porcentaje de linfocitos fué variable con 26 % en la primera examinación, 57 % en la segunda y ascendiendo a 57 %, 66 % y 86% en los estudios posteriores.

Se realizó biopsia de médula ósea, esplenectomía: Bazo de 30 cm de diámetro y 3,5 kg de peso, de aspecto carnoso y, sin delimitación de pulpa roja y blanca. Finalmente se realizó biopsia hepática. Las muestras fueron estudiadas con: Hematoxilina-Eosina, Giemsa, PAS y Gomori. Estudio inmunohistoquímico realizado sobre material esplénico: CD3, CD4, CD5, CD8, CD45RO, CD43, CD20, CD79a, cadenas livianas de

inmunoglobulinas kappa, cadenas livianas de inmunoglobulinas lambda, CD56, S-100, Ki-67, p53, TIA-1, Perforina y Granzime B.

Resultados

Estudio Histológico: Linfoma monomorfo de células pequeñas a medianas, infiltrando Médula Ósea, Bazo e Hígado.

Estudio Inmunohistoquímico: CD3+, CD43+, CD45RO+, CD8+, TIA -1+, CD20-, CD79a-, cadenas livianas de inmunoglobulinas kappa y lambda negativas, CD5-, S-100-, CD56-, p53-, Granzime B-, Perforina-, Ki-67-.

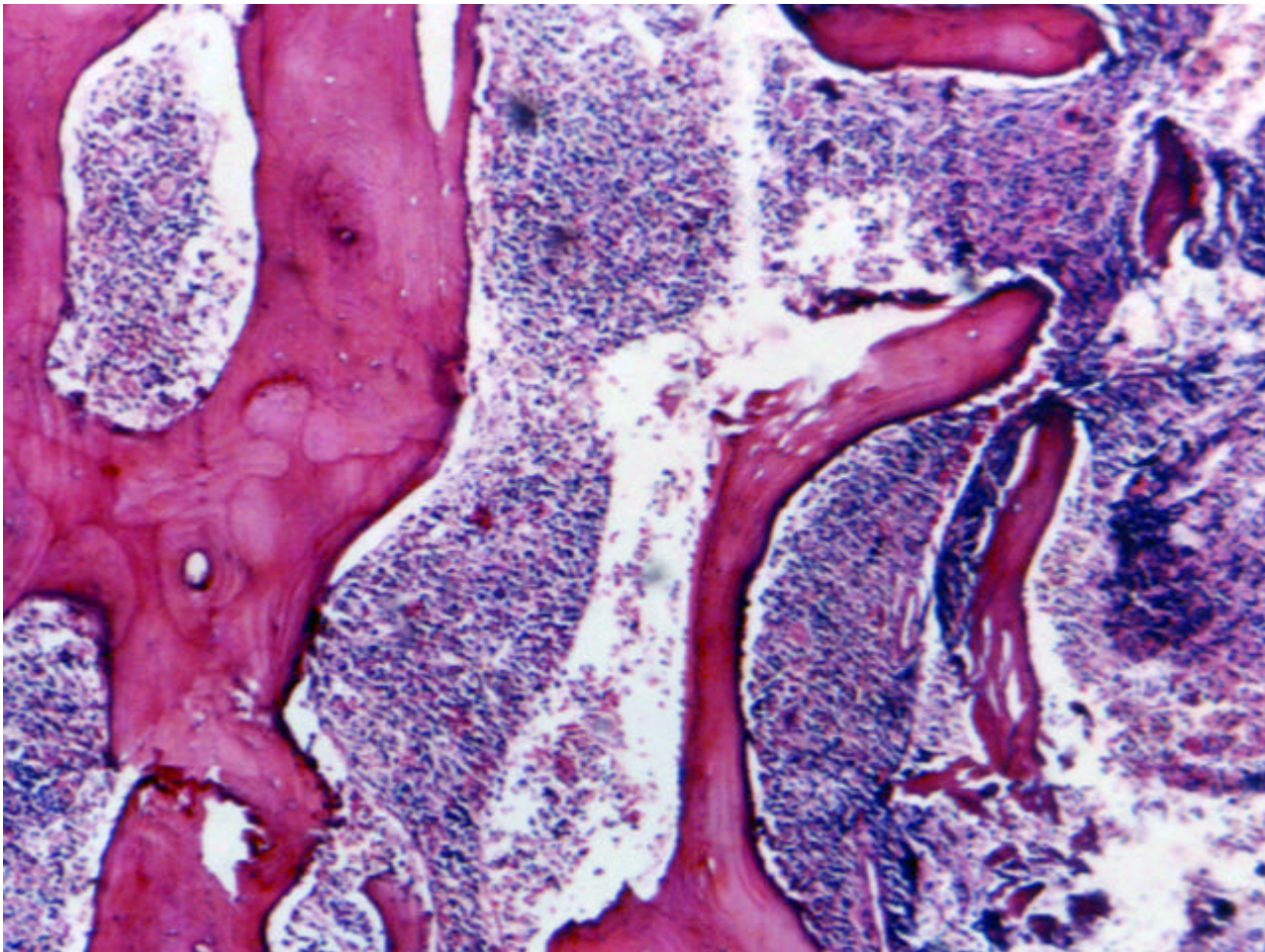


Fig. 1: Biopsia medular. - Médula ósea hiper celular

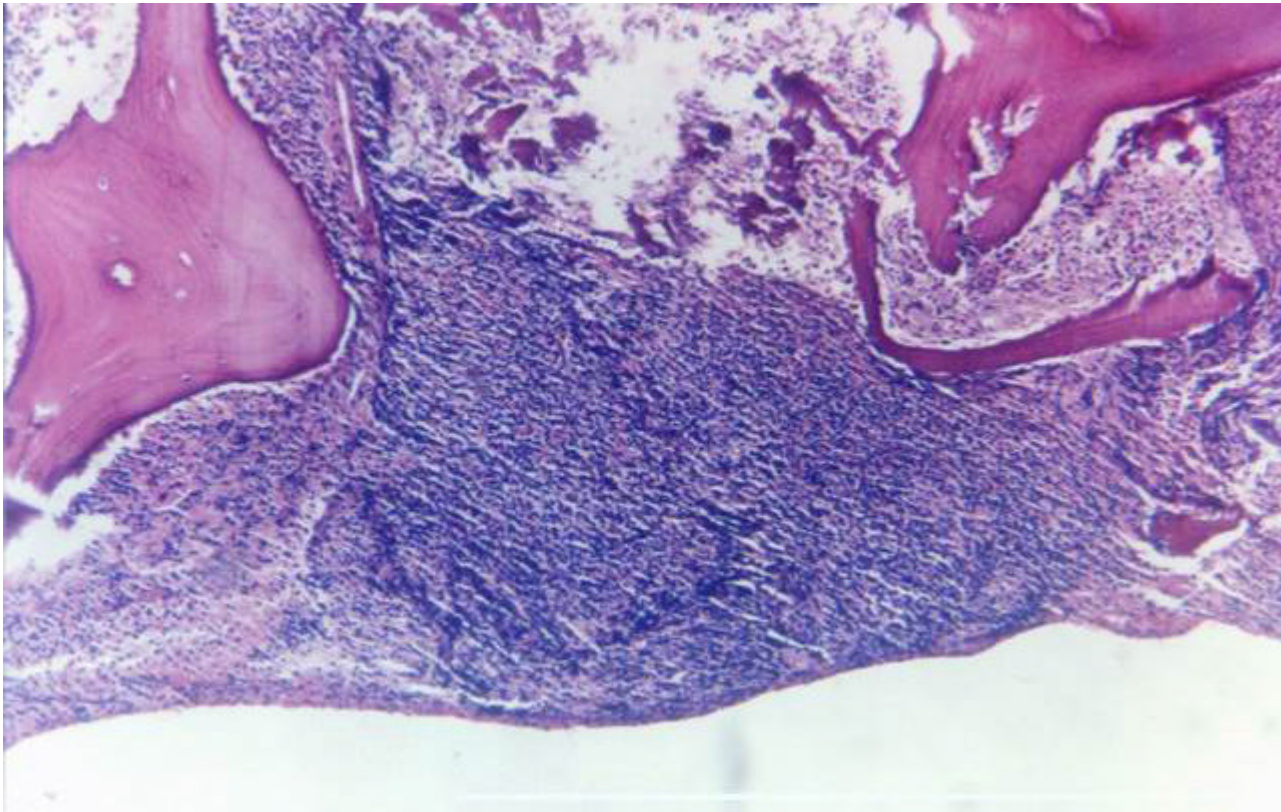


Fig. 2. Médula ósea, Hematoxilina-Eosina. - Infiltración medular ósea por celularidad linfoide, monótona, difusa, en sector intertrabecular.

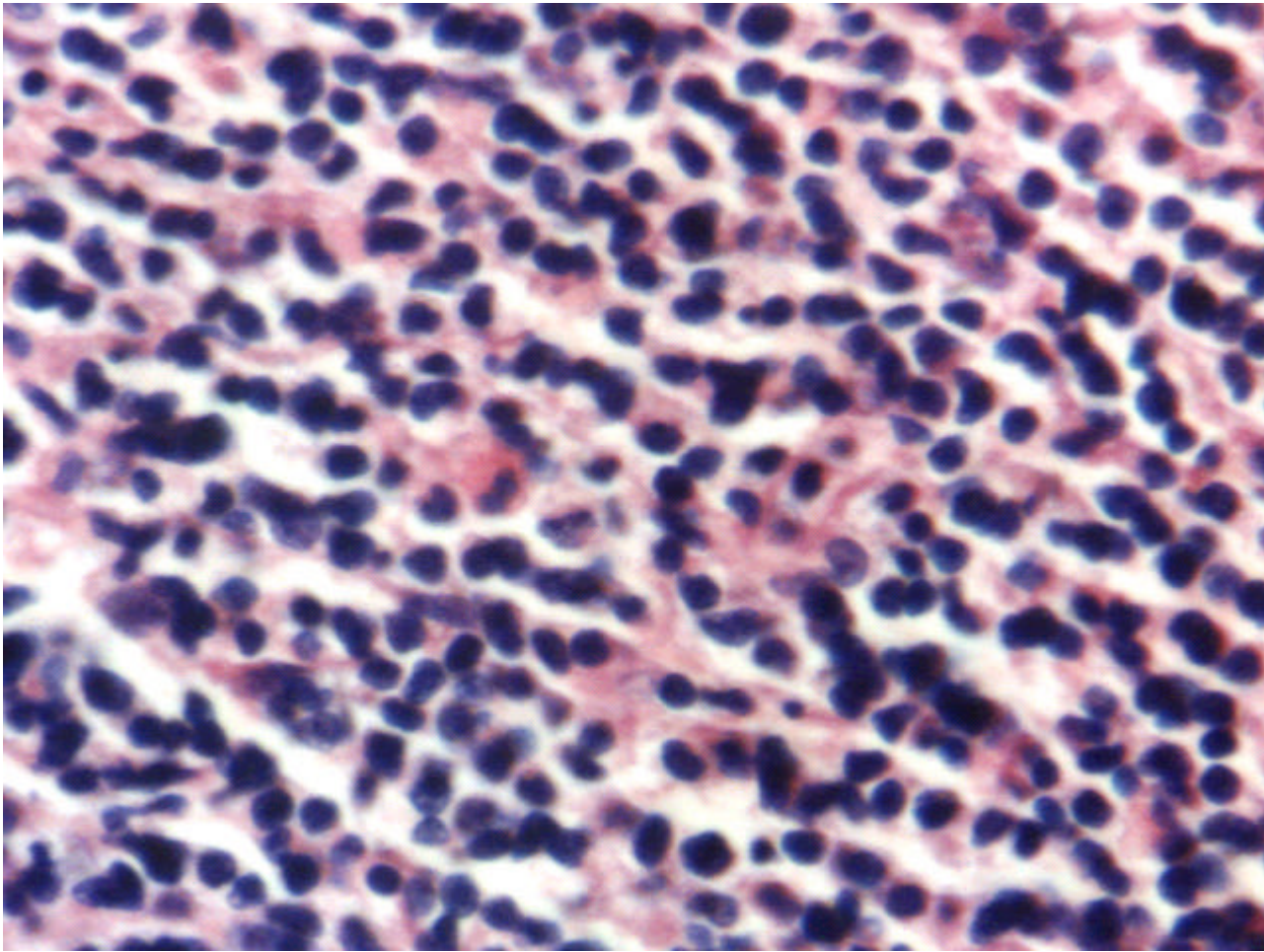


Fig. 3: Infiltrado linfoide medular. H-E - Se observan células monomorfas, hipercrómicas, con nucleolos inconspicuos y escaso citoplasma.

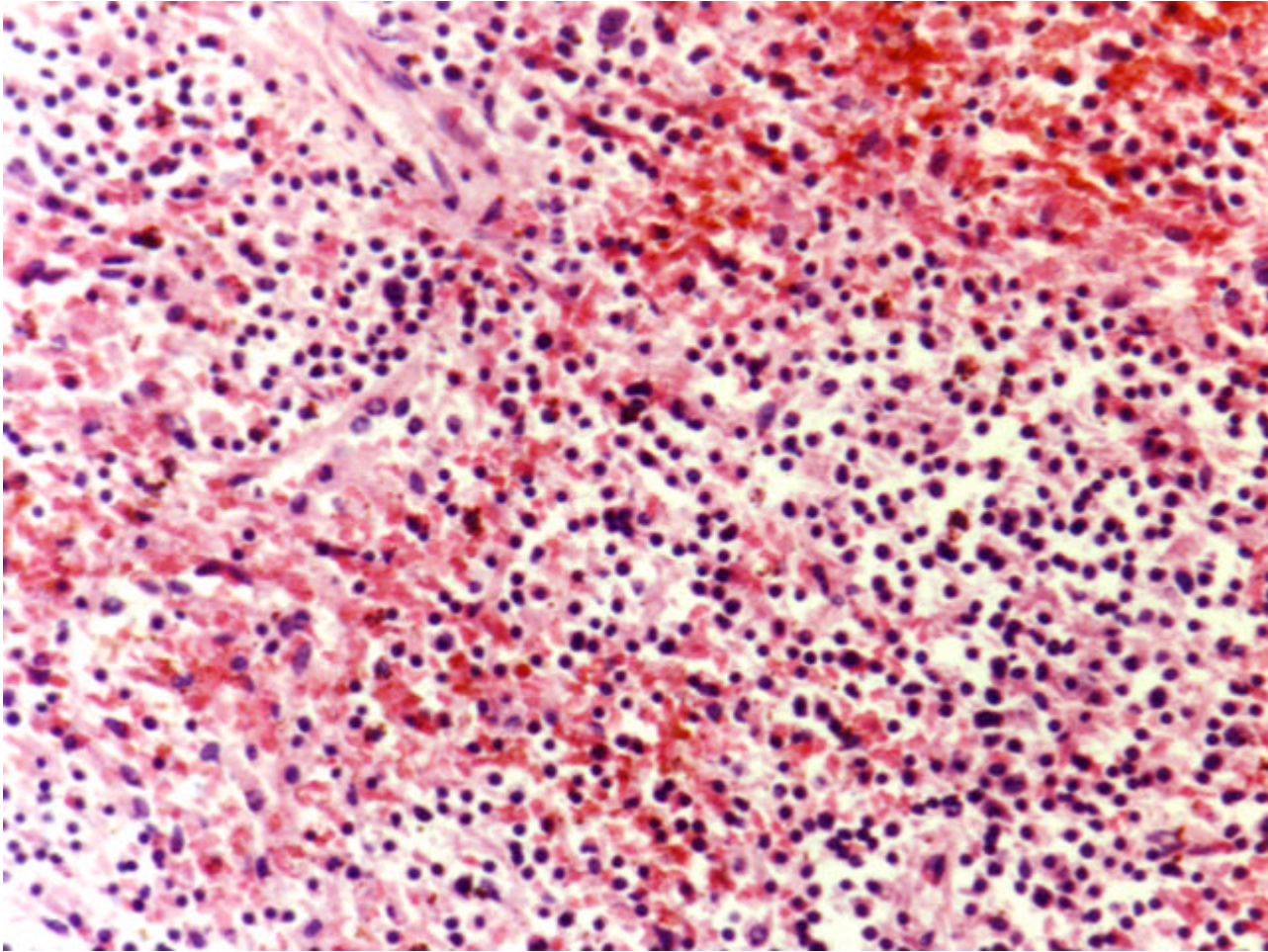


Fig. 4: Esplenectomía, vista a bajo aumento. -

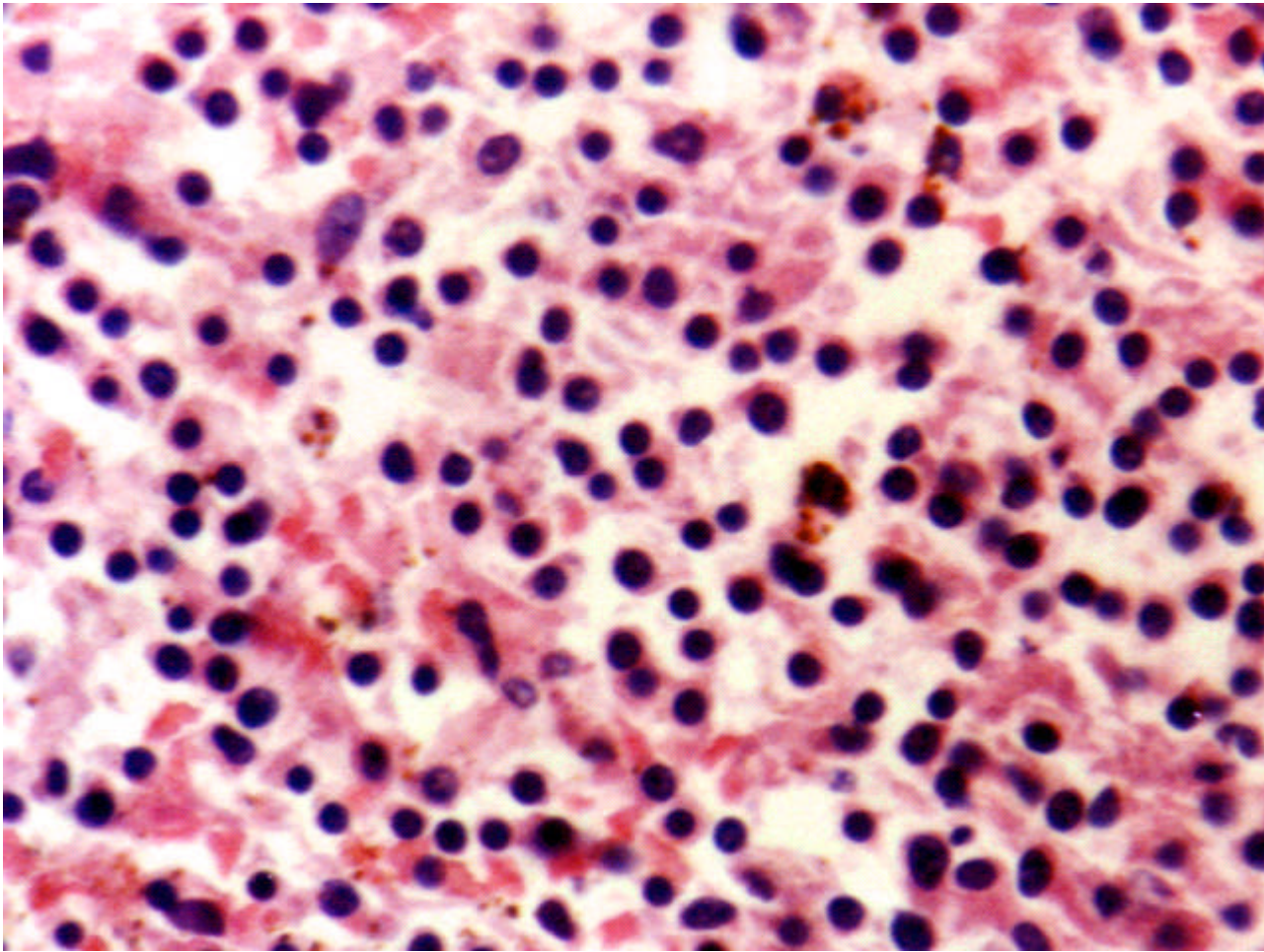


Fig. 5: Esplenectomia, vista a gran aumento. H-E - Citología monomorfa, hipercrómica, con escaso citoplasma tingible.

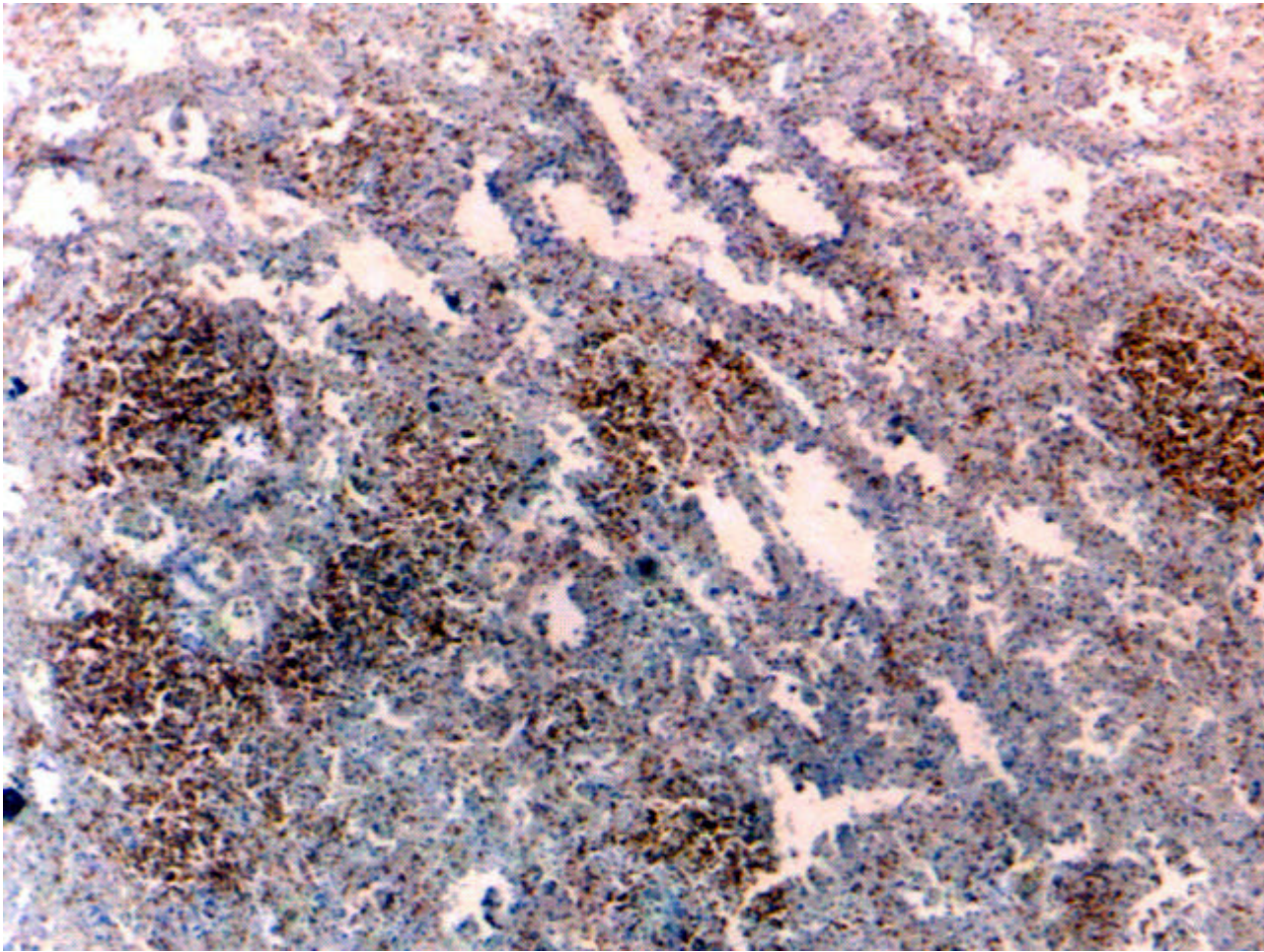


Fig. 6: CD3. - Infiltración sinusoidal y de cordones de pulpa roja esplénico, por células CD3+.

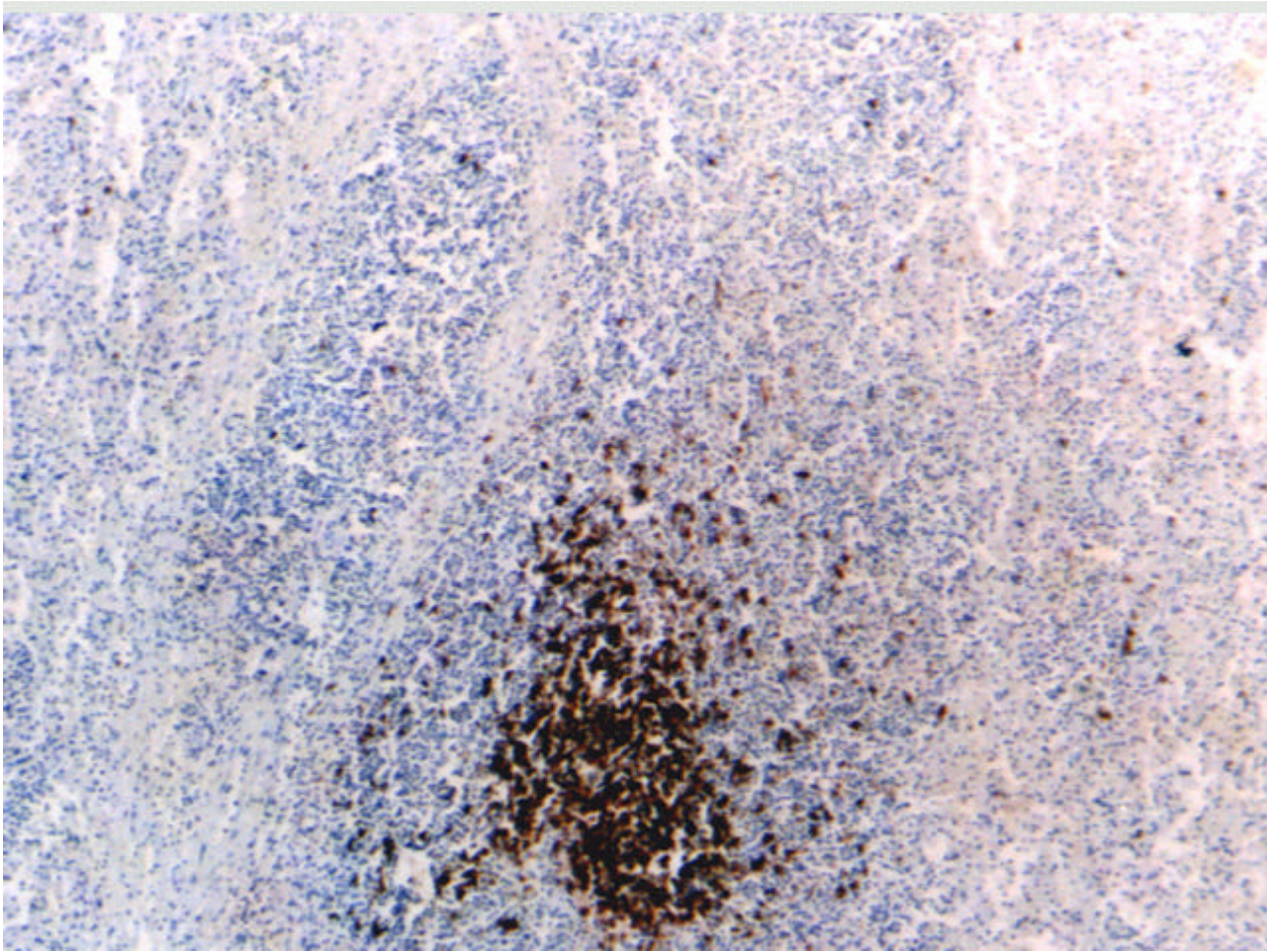


Fig. 7: CD20 - Se observan ocasionales remanentes de pulpa blanca esplénica, positivos para CD20.

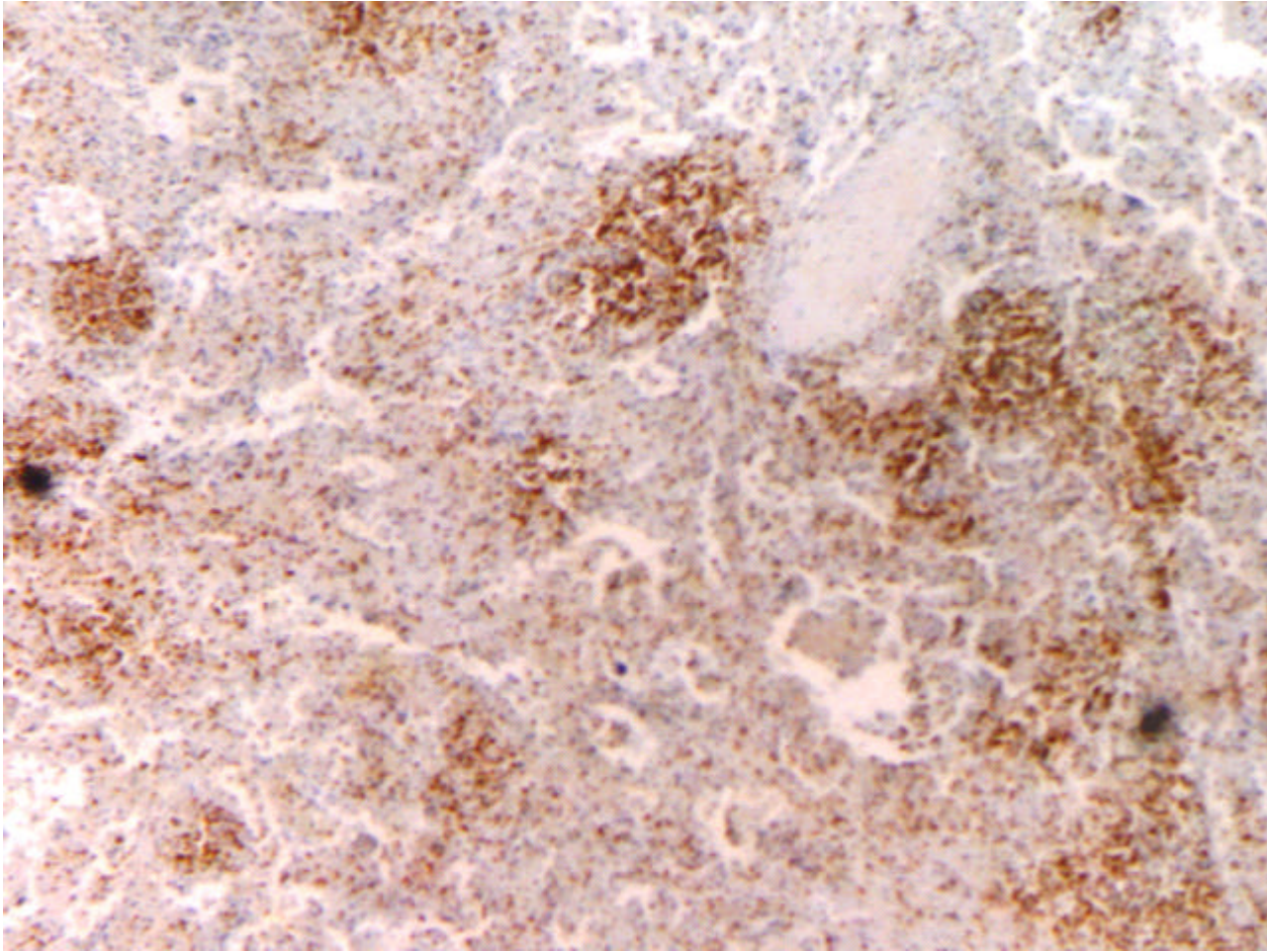


Fig. 8: CD43 - CD43 presenta inmunoreactividad en territorio similar a CD3 y CD45RO.

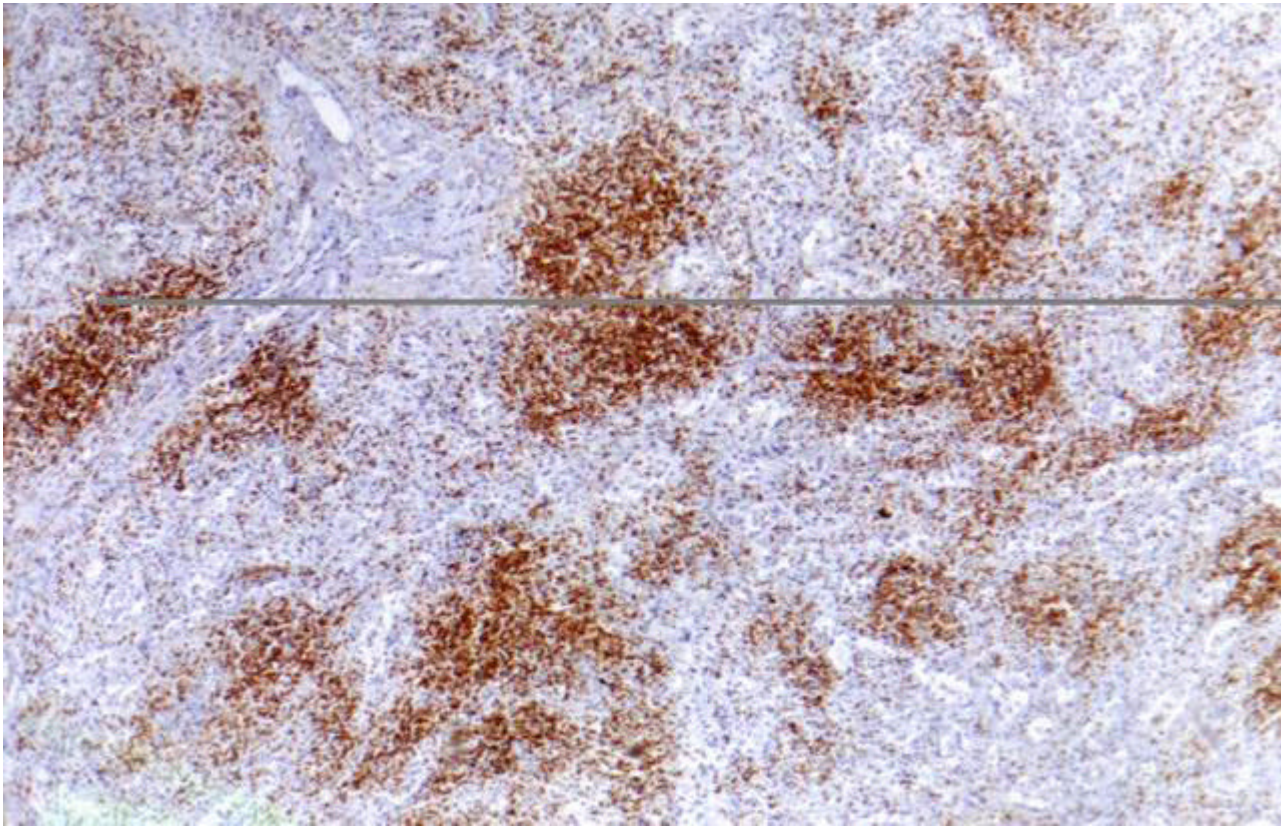


Fig. 9: CD45RO - Similar inmunoreactividad de CD45RO, con CD3 y CD43.

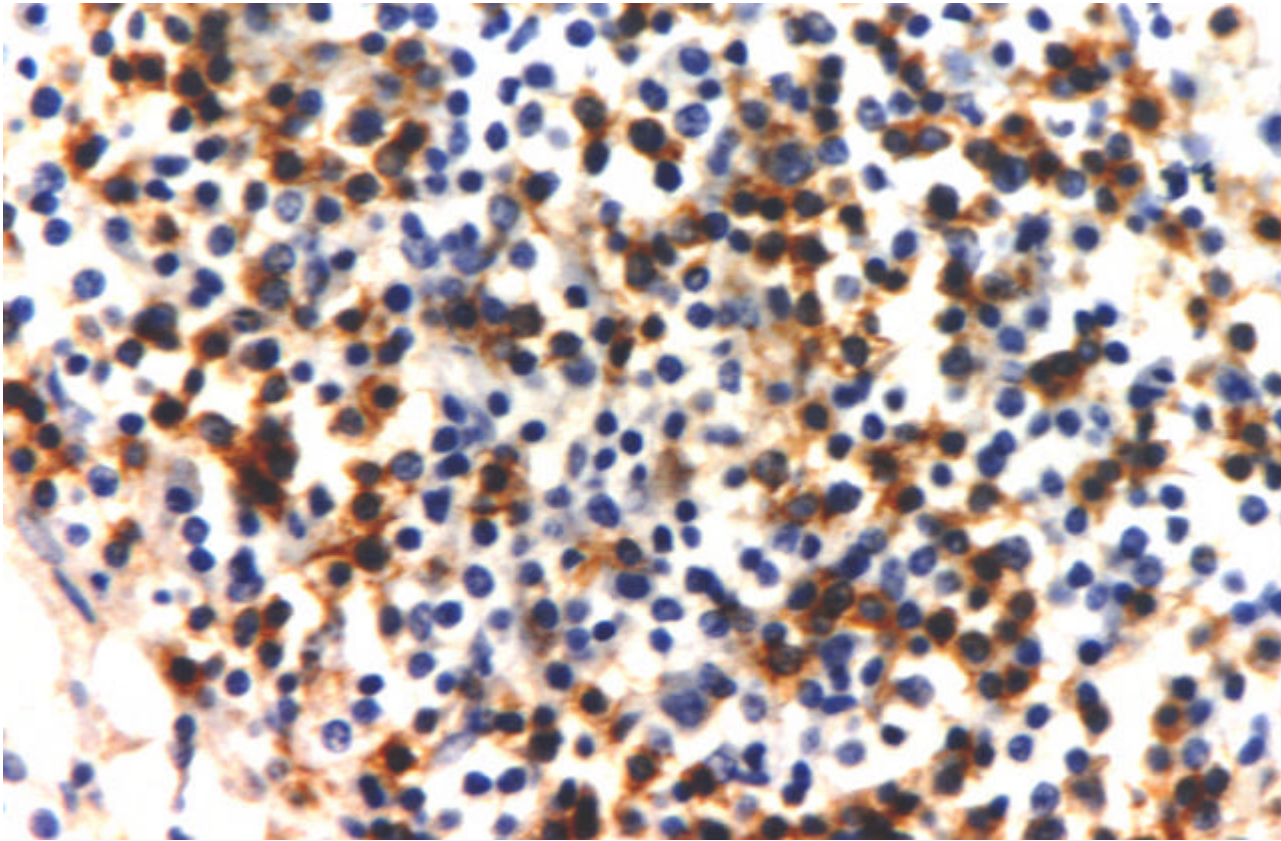


Fig. 10: CD8 - Tejido esplénico, inmunoreactividad para CD8, en el mismo territorio que las células CD3+, pero en menor porcentaje.

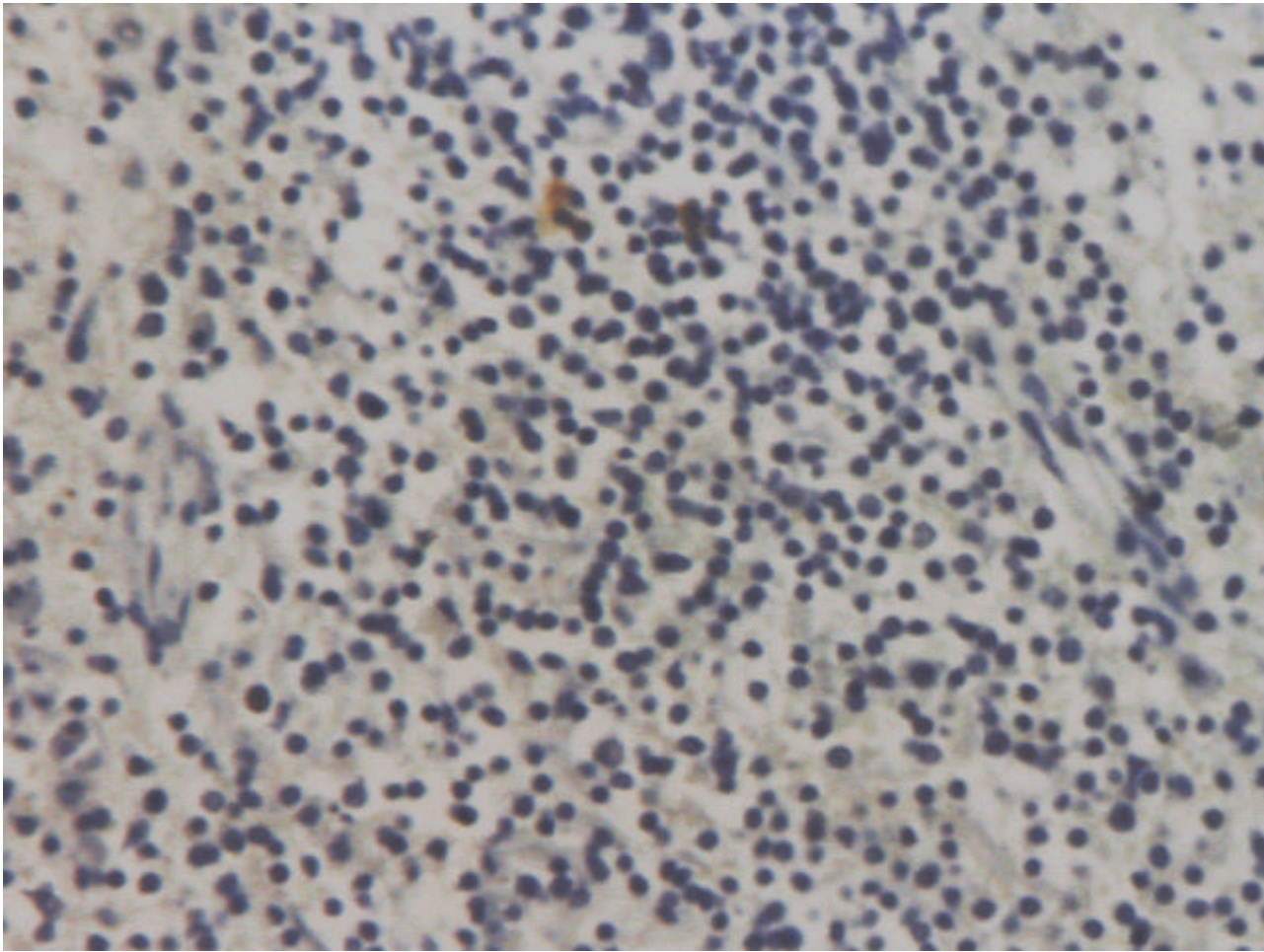


Fig. 12: S-100 - El estudio de proteína S-100, realizado ante la existencia de raros linfomas hepáticos S-100+, es completamente negativa.

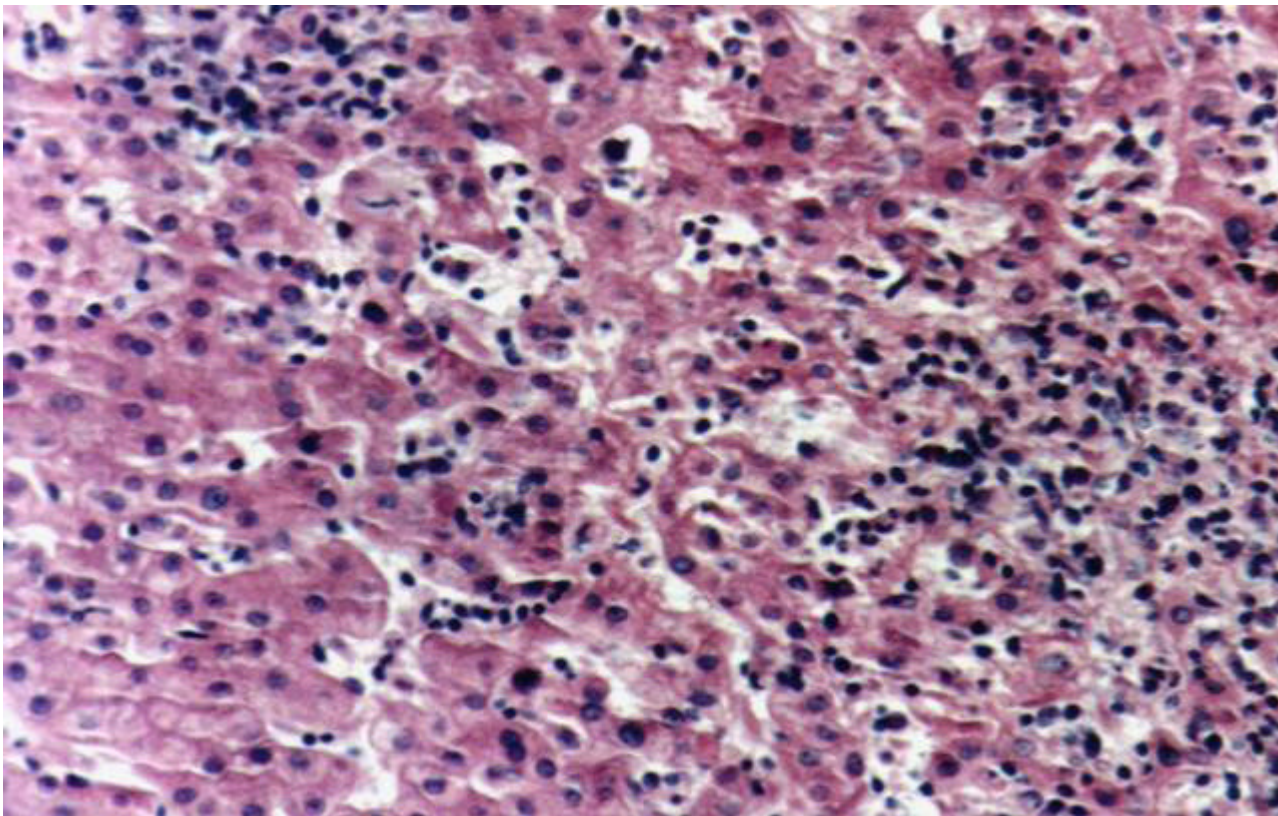


Fig.11: Infiltración hepática. H-E - Infiltración de sinusoides y espacios porta por células linfoides monótonas, hiperocrómicas, con escaso citoplasma, similares a las observadas en Bazo y Médula ósea

Discusión

Se realizó primeramente en el año 2001, una biopsia de médula ósea con infiltración difusa (focal) por celularidad linfomatosa, informada como infiltración de médula ósea por linfoma de estirpe a determinar. El paciente no presentaba adenopatías, ni otras alteraciones. No se realiza inmunohistoquímica al no disponer en ese momento.

El paciente recibió tratamiento quimioterápico con Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Deltisona, sin respuesta. En el año 2003, se realiza esplenectomía, observándose infiltración sinusoidal por células monomórfas de diámetro mediano, con escaso citoplasma, con ausencia de mitosis.

El estudio inmunohistoquímico realizado sospechando un linfoma de estirpe celular B, mostró CD20-, CD79a-, cadenas livinas de inmunoglobulinas Kappa y Lambda negativas y CD3+. Se realizaron estudios adicionales que mostraron: CD45RO+, CD43+, CD8+, CD56-, p53-, S-100-, TIA-1+, Granzime B-, Perforina-, Ki-67- Informandose como linfoma T hepato-esplénico. Se solicita biopsia hepática que muestra infiltración sinusoidal y portal por células monomórfas con similares caracteres citológicos a los evaluados en bazo.

Se realiza una segunda línea de terapia con MINE (Mitoxantrona, Iofosfamida, Mesna y Etopoxico).

Este caso presenta caracteres clínicos patológicos de un linfoma que Hepatoesplénico, entidad primeramente descrita como linfoma α/β Hepatoesplénico de cuál se ha descrito una variedad llamada linfoma α/β Hepatoesplénico.

El estudio de TCR para α/β o γ/δ sólo es posible de realizar sobre materiales en fresco, no pudiendo realizarse este estudio, ya que se recibió fijado el bazo. Se diagnosticó como linfoma T Hepatoesplénico. Es el

único caso de este tipo que registramos, entre 528 casos de linfomas de nuestro archivo y entre 242 casos de linfomas extraganglionares.

Sin embargo presenta algunas particularidades. La biopsia medular no presenta el característico patrón sinusoidal descrito en este tipo de linfomas. Por el contrario la infiltración medular fue masiva ocupando todo el espacio medular entre algunas trabéculas óseas. La biopsia hepática muestra además del patrón sinusoidal, infiltración portal moderada. Por último la evolución sin respuesta a terapia, realizándose en 2005 una nueva biopsia medular, que muestra persistencia de la infiltración medular. El paciente se halla vivo a 5 años de la biopsia inicial.

Si bien en la primera biopsia medular no se observa el cuadro sinusoidal descrito, no se realizó estudio de inmunohistoquímica, pudiendo este patrón estar oculto en la médula ósea hiper celular.

El caso se recibió sin datos clínicos y ante el sorpresivo resultado de CD3+, se obtuvieron los datos pertinentes de hematología referentes a la presencia de anemia, trombocitopenia y mialgias. Esto revaloriza lo vital de disponer de adecuados datos clínicos en los estudios de patología hemo-linfo-poyética, que lamentablemente en nuestro medio son dificultosos de conseguir.

Conclusiones

Se presenta un caso de linfoma T hepatoesplénico, en paciente de sexo masculino de 35 años de edad, con fiebre, hepatoesplenomegalia, anemia moderada, neutropenia, trombocitopenia y mialgias. El bazo masivamente agrandado con 3,5 kg de peso y presencia de células linfomatosas en médula ósea, bazo e hígado. Caracteres todos ellos vinculables a un linfoma T hepatoesplénico.

Sin embargo a nivel medular, no presenta el característico patrón sinusoidal descrito en la literatura, pero referido en casos tardíos. Este podría ser la explicación para esta característica morfológica. Se menciona en la literatura que la infiltración medular es tan característica que es suficiente para establecer un diagnóstico de esta naturaleza. Pero en nuestro caso el patrón medular no permitía la sospecha de un linfoma T, evaluándose como un linfoma B, con resultados negativos en la evaluación inmunohistoquímica. Sin embargo la evolución tampoco fue la esperada en un caso tardío, ya que el paciente permanece vivo, con infiltración medular linfomatosa a 5 años del diagnóstico original. Por lo tanto se trata de un caso de linfoma T hepatoesplénico con característico cuadro clínico, con variantes morfológicas y evolución atípica para esta afección.

Bibliografía

- 1) Jaffe ES, Szein H, Harris NL, Vardiman J. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Pathology and Genetic. IARC Press. Blue Books, World Health Organization. 2001.
- 2) Farcet JP, Gaulard P, Marolleau y col. Hepatosplenic T-cell Lymphoma: Sinusal/Sinusoidal localization of malignant cells expressing the T-cell receptor delta/gamma. Blood 1990; 75: 2213-2219.
- 3) Cooke CB, Krenakcs L, Stetler-Stevenson M, y col. Hepatosplenic T-cell Lymphoma: A distinct clinicopathologic entity of cytotoxic delta/gamma T-cell origin.
- 4) Oshima K, Haraoka S, Harada N y col. Hepatosplenic T-cell lymphoma: relation to Epstein-Barr virus and activated cytotoxic molecules. Histopathology 2000; 36: 127-135
- 5) Belhaj K, Reyes F, Farcet JP y col. Hepatosplenic T-cell Lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients.

Blood 2003; 102: 4261-4269

6) Hanson C, Bockenstedt P, Schnitzer B y col.

S-100-positive, T-cell Chronic Lymphoproliferative Disease: An aggressive disease of an uncommon T-cell subset.
Blood 1991; 78: 1803-1813.

7) Gaulard P, Belhadj K, Reyes F.

Delta/gamma T-cell Lymphomas.
Seminars in Hematology. 2003; 40: 233-234.

Web mantenido y actualizado por el [Servicio de informática](#) uclm. Modificado: 29/09/2005 21:56:28