

LINFOMA PLAMABLÁSTICO CON COINFECCIÓN POR VIRUS DE EPSTEIN BARR Y HERPES VIRUS HUMANO 8:

Reporte de Caso

PLAMABLASTIC LYMPHOMA WITH COINFECTION BY EPSTEIN BARR VIRUS AND HERPES HUMAN VIRUS 8:

Case Report

Médicos residentes: Juan Daniel Díaz García¹, Félix Gibrant Márquez Villegas¹, Cruz Alejandro Valdivia Esquivel¹.

Médico adscrito: Juan Pablo Venzor Castellanos², Abel Fuentes Venegas¹.

1 Departamento de Medicina Interna, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, Ciudad de México.

2 Departamento de Neurología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, Ciudad de México.

Correspondencia

Dr. Juan Daniel Díaz García

Dirección: Calzada de Tlalpan 4800, Belisario Domínguez Sección 16, 14080 Tlalpan, CDMX, México.

Teléfono: +52 55 34133330

Correo electrónico: judan_digar@hotmail.com

Número de palabras: 1370

Número de figuras: 2

RESUMEN

Antecedentes: El linfoma plasmablástico es una neoplasia agresiva poco frecuente. La mayoría de los casos tienen relación con el virus Epstein-Barr. Presenta un claro predominio por el sexo masculino, y típicamente se asocia a estados de inmunodeficiencia, sobre todo al VIH. En estos pacientes, la media de edad de presentación es de 50 años y la cavidad oral suele ser la más afectada.

Caso clínico: Se presenta un caso de un paciente masculino de 34 años de edad, con antecedente de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), con cuadro clínico caracterizado por cefalea parietal, déficit auditivo, visión borrosa, fiebre y pérdida de peso involuntaria de 10 kilogramos en los últimos 5 meses, astenia y adinamia, con posterior aparición de tumoración a nivel de cráneo. Se realizó tomografía de cráneo, observándose tumoración con destrucción de cráneo e invasión a sistema nervioso central. PET-CT con Fluorodesoxiglucosa con actividad tumoral hipermetabólica a nivel de lesión extraaxial descrita, antro maxilar derecho y adenopatías cervicales. Se decidió realizar biopsia de tumor parietotemporooccipital, compatible con Linfoma plasmablástico. Se inició tratamiento con radioterapia y quimioterapia, con mejoría de su sintomatología y adecuada evolución.

Conclusiones: El linfoma plasmablástico (LPB) es un desafío diagnóstico, con un tratamiento agresivo y un mal pronóstico en la mayoría de los casos. Este debe hacerse en relación con los hallazgos clínicos y el inmunofenotipo. Es un tumor altamente agresivo con pobre respuesta a la quimioterapia y con una supervivencia media muy baja, contrastando con la respuesta favorecedora que presentó nuestro caso.

Palabras clave: *Linfoma plasmablástico, Infección por VIH, Virus Epstein Barr, Virus herpes humano 8.*

ABSTRACT

Background: Plasmablastic lymphoma is a rare aggressive neoplasm. The majority of cases are related to the Epstein-Barr virus. It presents a clear predominance by the male sex, and is typically associated with immunodeficiency states, especially HIV. In these patients, the average age of presentation is 50 years and the oral cavity is usually the most affected.

Clinical case: We present a case of a 34-year-old male patient with a history of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, with a clinical picture characterized by parietal headache, auditory deficit, blurred vision, fever and involuntary weight loss. of 10 kilograms in the last 5 months, asthenia and adynamia, with subsequent appearance of tumor at the level of the skull. A skull tomography was performed, showing a tumor with destruction of the skull and invasion of the central nervous system. PET-CT with Fluorodeoxyglucose with hypermetabolic tumor activity at the level of the described extraaxial lesion, right maxillary antrum and cervical adenopathies. It was decided to perform a biopsy of parietotemporooccipital tumor, compatible with plasmablastic lymphoma. Treatment with radiotherapy and chemotherapy was started, with improvement of its symptoms and adequate evolution.

Conclusions: Plasmablastic lymphoma (LPB) is a diagnostic challenge, with aggressive treatment and poor prognosis in most cases. This should be done in relation to the clinical findings and the immunophenotype. It is a highly aggressive tumor with poor response to chemotherapy and with a very low average survival, contrasting with the favorable response presented by our case.

Key words: *Plasmablastic lymphoma, HIV infection, Epstein Barr virus, Human herpes virus 8.*

INTRODUCCIÓN

El linfoma plasmablastico está categorizado como un subtipo muy agresivo y poco común de linfoma no Hodgkin por la Organización Mundial de la Salud ¹.

Se calcula que este linfoma es responsable de 2 a 3 % de todos los linfomas asociados a VIH aunque la incidencia no es tan clara^{2,3}. Este linfoma es más prevalente en pacientes masculinos aunque esta diferencia es más marcada en pacientes VIH-positivos, 4:1 vs 1.6 :1 en VIH-negativos ⁴. Existe una asociación entre el virus Epstein-Barr y el linfoma plasmablastico, el RNA de éste se encuentra en 80% de los paciente VIH positivos⁵.

El cuadro clínico depende del sitio afectado, causando síntomas como diarrea, hematoquesia y dolor abdominal cuando afecta el tracto gastrointestinal; epistaxis, rinorrea, sinusitis, úlceras orales cuando afecta mucosa nasal y oral; así como adenopatías y síntomas B⁶.

Clínicamente se encuentra en un estadio avanzado (Estadio de Ann Arbor III o IV) en 60% de los pacientes al momento del diagnóstico independientemente de la presencia o ausencia de VIH, sin embargo, la presencia de enfermedad en la cavidad oral y mandíbula es más común en pacientes infectados. La médula ósea está afectada en 30% de los pacientes al momento del diagnóstico ⁷.

Los sitios extranodales en los que más se presenta son tracto gastrointestinal, hueso y piel aunque también se puede encontrar en sitios santuario como los testículos o el sistema nervioso central⁸.

El pronóstico es malo ya que la supervivencia promedio es de 8 meses independientemente de la presencia de VIH⁹.

Los regímenes de quimioterapia usados actualmente son ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina y dexametasona alternando con metotrexato y citarabina. Se caracteriza por recaída temprana y posterior resistencia a quimioterapia ¹⁰.

CASO CLÍNICO

Masculino de 34 años de edad con antecedente de infección por Humana VIH Estadio C3 (CD4 186/mm³ y Carga viral indetectable), en tratamiento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir (600/200/300 mg por día) y Trimetoprim/Sulfametoxazol (160/800 mg por día), con cuadro clínico de 5 meses de evolución caracterizado por cefalea parietal derecha en EVA 8/10, tipo punzante, con irradiación a región frontal ipsilateral y occipital, acompañándose de déficit auditivo, así como visión borrosa, además de fiebre cuantificada de 38.5 °C, pérdida de peso involuntaria de 10 kilogramos en los últimos 5 meses, astenia y adinamia, con posterior aparición de tumoración a nivel de cráneo.

A su ingreso a la unidad de urgencias se encontró con signos vitales dentro de los parámetros normales, con laboratorios que integraban una hipercalcemia (Ca⁺² 15.2 mg/dL) y una Deshidrogenasa láctica (DHL) de 1992 UI/L. A la exploración física se observó, consciente, orientado, con tumoración en región temporo-parietal-occipital de 20x20cm, pétreo, no móvil, fija a planos profundos, cavidad oral sin presencia de lesiones, adenopatía cervical derecha de 2x2 cm en región IV y V del lado derecho.

Dentro de los estudios de imagen se realizaron, radiografía de cráneo, que reveló pérdida de la arquitectura de hueso a nivel temporal, parietal y occipital, así como tomografía de cráneo, observándose tumoración con destrucción de cráneo e invasión a sistema nervioso central, resonancia magnética nuclear con evidencia de tumor extra-

axial en región frontoparietotemporo-occipital derecha que infiltraba estructuras adyacentes, que condicionó una herniación subfalcina y carcinomatosis leptomeníngea (Figura 1) y PET-CT con Fluorodesoxiglucosa con evidencia de actividad tumoral hipermetabólica a nivel de lesión extraaxial descrita, antro maxilar derecho y adenopatías cervicales.

Por tal motivo se decidió realizar biopsia de tumor parietotemporooccipital, compatible con Linfoma plasmablástico con coinfección por virus de Epstein barr y Herpes virus humano 8. Inmunohistoquímica, Positivo: CD138, EBER-ISH, HHV8 y Ki67(90%), Kappa ++, lambda +, Negativo: CD20, EMA, CD30 y PAX5 y positivo CD3 en linfocitos T reactivos (Figura 2).

En biopsia de hueso, se reportó hipocelular para la edad (30%), relación mieloide-eritroide 2:1, con adecuada maduración y morfología de las tres series hematopoyéticas, hasta 4 megacariocitos por campos de gran poder, sin evidencia de infiltración neoplásica. Con CD138 positivo en 3% de células plasmáticas.

El paciente fue tratado con fluidoterapia y ácido zolendrónico para control de hipercalcemia, se propuso inicio de tratamiento con radioterapia (RT), con dosis de 30Gy/15Fx, posterior a 5 sesiones de RT, se encontró con mejoría en los niveles de calcio (8.52mg/dL) se egresó del hospital para completar sesiones de RT de manera ambulatoria. Cursó con candidiasis oral y radioepitelitis a cráneo grado 1, mostrándose reducción de la lesión >70%. Posteriormente se decidió inicio de esquema de quimioterapia con DA-EPOCH (fosfato de etopósido, prednisona, sulfato de vincristina, ciclofosfamida y clorhidrato de doxorubicina) alternado con Metrotexate, aplicándose tres ciclos con mejoría de su sintomatología.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El linfoma plasmablástico (LPB) es un desafío diagnóstico, con un tratamiento agresivo y un mal pronóstico. Este debe hacerse en relación con los hallazgos clínicos (datos de inmunodeficiencia, relación con VIH y virus de Epstein-Barr) y el inmunofenotipo. El riesgo relativo de desarrollar este tipo de linfoma en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) positivos es de 80 a 110 veces mayor que en la población general. Los linfomas en sujetos VIH positivos también se han asociado fuertemente con infección por otros virus, lo que sugiere un papel importante de estos en la patogenia de los linfomas. El algoritmo diagnóstico de los linfomas con diferenciación plasmablástica es amplio (mieloma plasmablástico, Linfoma B difuso variante inmunoblástica, Linfoma difuso ALK +) por lo que es imprescindible realizar un estudio clínico y de inmunohistoquímica amplio.

Es un tumor altamente agresivo con pobre respuesta a la quimioterapia y con una supervivencia media muy baja, la mayoría de los pacientes fallecen dentro del primer año tras el diagnóstico. Estos tumores fueron designados como plasmablásticos por estar constituidos por células grandes y blásticas que mostraban un perfil fenotípico de células plasmáticas diferenciadas, con ausencia o débil expresión de marcadores de células B y fuerte reactividad para antígenos asociados con células plasmáticas (MUM1, CD38, CD138 y EMA +).

En la actualidad, cada vez se han descrito más LPB tipo cavidad oral en una localización extra-oral, en un 52%. La mayoría de los pacientes son VIH positivos y están infectados por el virus de Epstein Barr (VEB) (74%). El HHV-8 es negativo en todos sus casos.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con linfomas B de células grandes con rasgos plasmablasticos. Aunque todos estos linfomas tienen una morfología blástica y un fenotipo de célula B diferenciada terminal, la presentación clínica, el estado inmunológico y los rasgos morfológicos e inmunofenotípicos nos permitirán hacer el diagnóstico correcto.

El linfoma no Hodgkin constituye la segunda neoplasia más frecuente en pacientes VIH positivo. Es criterio definidor de SIDA. La incidencia de linfomas en SIDA es más de 100 veces superior a la incidencia en la población general y el riesgo no parece haberse reducido con la introducción de la terapia antirretroviral combinada. El 90% son linfomas B y la mitad contienen el virus de Epstein-Barr.

Este caso presentado es un linfoma plasmablastico en un paciente VIH-positivo y de presentación clínica poco habitual.

Agradecimientos: A las Divisiones de Medicina Interna y de Anatomía patológica del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” Ciudad de México, México.

Conflicto de interés: No existen conflictos de interés por parte del autor y coautores de este artículo.

REFERENCIAS

1. Ahn J, Okal R, Vos J, Smolkin M, Kanate A, Rosado F. Plasmablastic lymphoma versus plasmablastic myeloma: an ongoing diagnostic dilemma. *J Clin Pathol* 2017; 70:775-780.
2. Al-Malki M, Castillo J, Sloan J, Re A. Hematopoietic cell transplantation for plasmablastic lymphoma: a review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 1877-1884.
3. Castillo J, Bibas M, Miranda R. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood* 2015; 125: 2323-2330.
4. Fernández R, Sancho J, Ribera J. Plasmablastic lymphoma. *Med Clin* 2016; 147:399-404.
5. Bautista M, Ake C, Chen M, Wang J. Gastrointestinal lymphomas: Morphology, immunophenotype and molecular features. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3:209-225.
6. Xiao H, Minghui D, Lixing H, Daobin Z, Zhang A. Plasmablastic lymphoma: Review of 60 Chinese cases and prognosis analysis. *Medicine* 2017; 96: 1-5.
7. Harmon C, Smith L. Plasmablastic Lymphoma: A Review of Clinicopathologic Features and Differential Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140:1074–1078.
8. Loghavi S, Khaled A, Tariq N, Zhuang Z, Siok-Bian N, Tang G. Stage, age, and EBV status impact outcomes of plasmablastic lymphoma patients: a clinicopathologic analysis of 61 patients. *J Hematol Oncol* 2015; 8:65-70.
9. Covens K, Verbinnen B, Geukens N. Characterization of proposed human B-1 cells reveals pre-plasmablast phenotype. *Blood* 2013; 121:5176–5183.
10. Yan M, Dong Z, Zhao F, Chauncey T, Deauna D, Wang J et al. CD20-positive plasmablastic lymphoma with excellent response to bortezomib combined with rituximab. *Eur J Haematol* 2014; 93: 77-80.

MATERIAL GRÁFICO

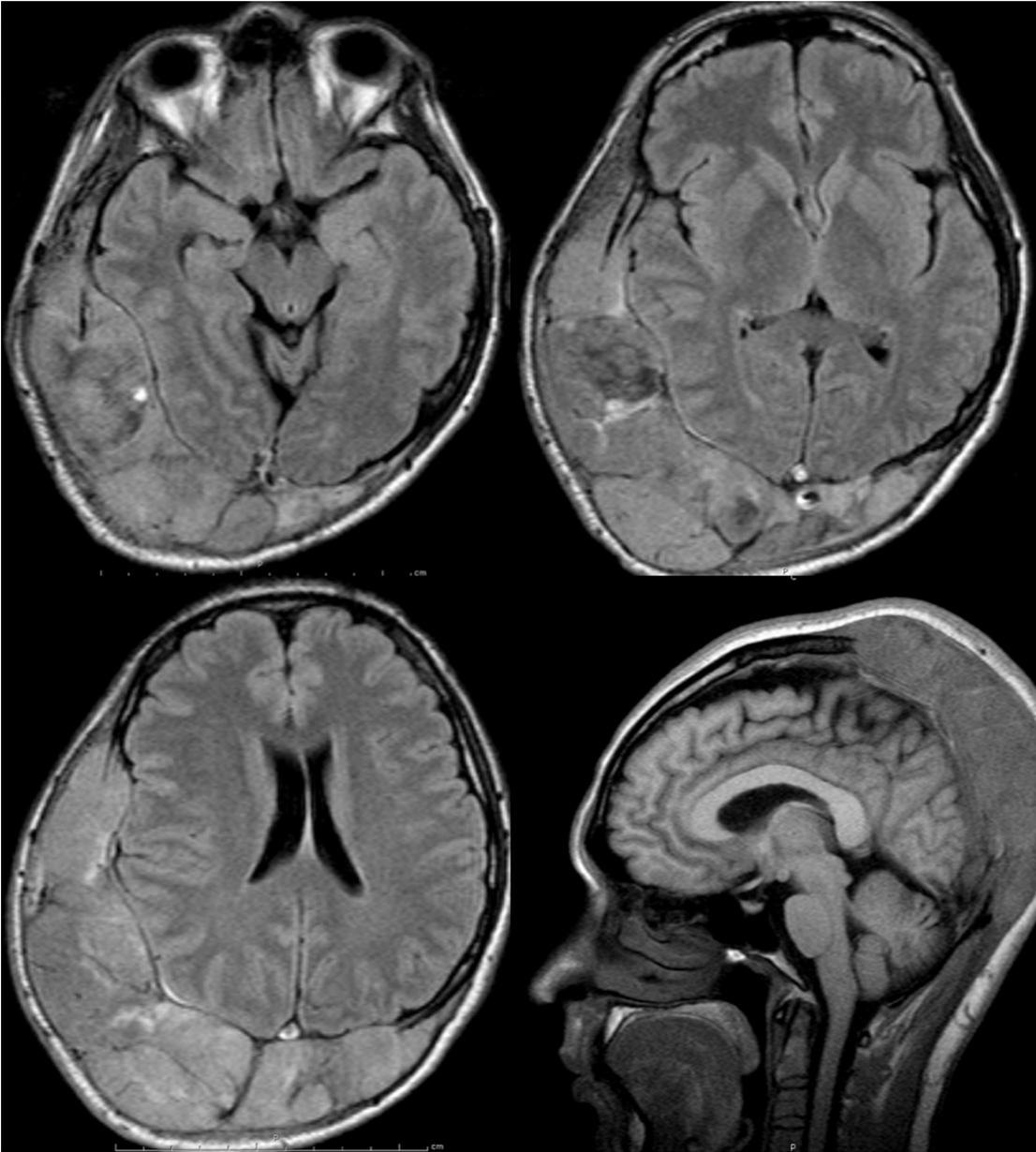


Figura 1. Resonancia Magnética Nuclear de Cráneo. Tumor extra-axial en región frontoparietotemporo-occipital derecha que infiltraba estructuras adyacentes

Díaz-García y col.

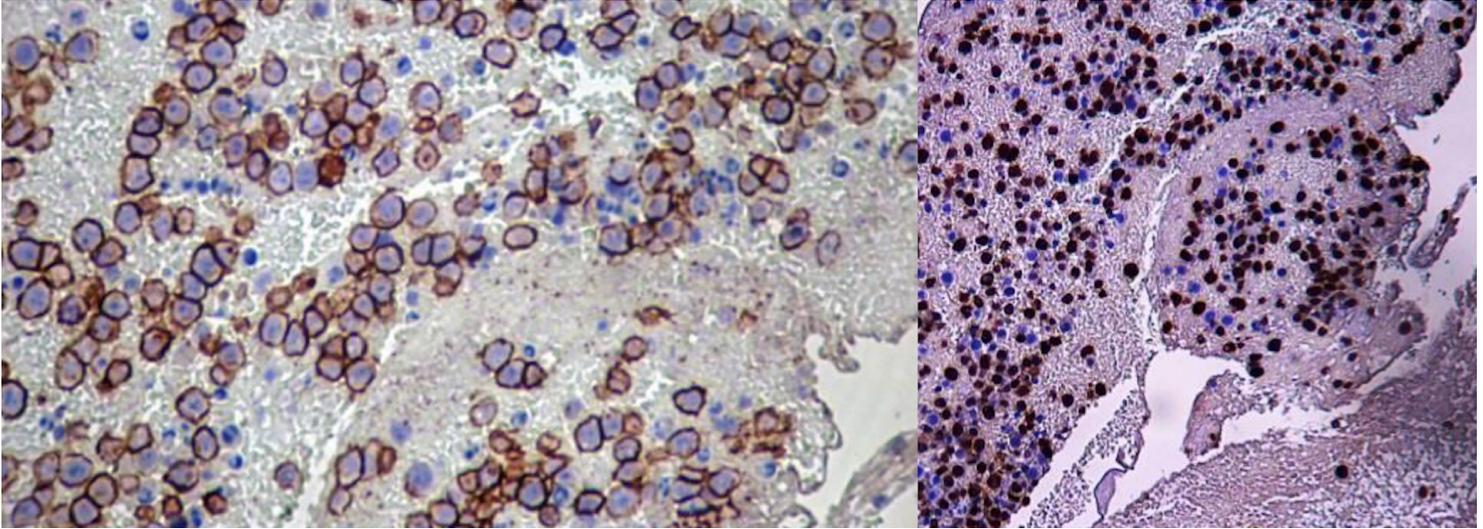


Figura 2. Biopsia de tumor parietotemporooccipital, compatible con Linfoma plasmablástico.

Díaz-García y col.

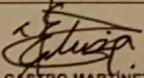
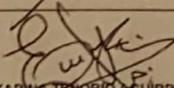
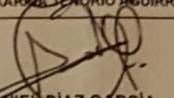
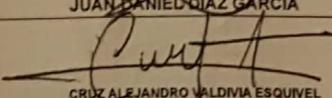
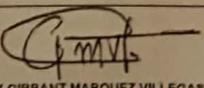
CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA USO DE DATOS, FOTOGRAFÍAS E IMÁGENES CLÍNICAS PARA REPORTE DE CASO CLÍNICO

Fecha	10 DE DICIEMBRE DE 2018	
Institución	HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ	No Cédula Profesional
Jefe de Enseñanza	DRA. ELVIRA CASTRO MARTÍNEZ	4743490
Medico Titular del curso	DRA. ERIKA KARINA TENORIO AGUIRRE	5907191
Residente 01	JUAN DANIEL DÍAZ GARCÍA	10938955
Residente 02	CRUZ ALEJANDRO VALDIVIA ESQUIVEL	10386669
Residente 03	FELIX GIBRANT MARQUEZ VILLEGAS	9028028
Título del Caso Clínico	LINFOMA PLASMOBLÁSTICO CON COINFECCIÓN POR VIRUS DE EPSTEIN BARR Y HERPES VIRUS HUMANO 8: REPORTE DE CASO.	

Por medio de la presente, los médicos residentes enlistados en este documento declaran haber informado al Médico Titular del Curso y Jefe de Enseñanza de la Institución sobre su intención de divulgar y hacer público el caso clínico de referencia.

Con propósitos puramente académicos y científicos, haciendo uso de la información que de forma verídica se ha referido: exámenes de laboratorio y demás estudios que han considerado pertinentes.

Se declara que El Jefe de enseñanza y el Profesor Titular del Curso han dado autorización para utilizar fotografías clínicas, estudios y datos utilizadas de manera profesional en el caso clínico de referencia para presentarse en el Premio Nacional de Residencias Médicas.

	Firmas
Jefe de Enseñanza	 DRA. ELVIRA CASTRO MARTÍNEZ
Medico Titular del curso	 DRA. ERIKA KARINA TENORIO AGUIRRE
Residente 01	 JUAN DANIEL DÍAZ GARCÍA
Residente 02	 CRUZ ALEJANDRO VALDIVIA ESQUIVEL
Residente 03	 FELIX GIBRANT MARQUEZ VILLEGAS

