ISSN 0025-7680

MEDICINA (Buenos Aires) 1996; 56: 716-725

LINFOMA, HEPATOESPLENOMEGALIA, HEMIPARESIA

HC: 80.294. Paciente de 70 años, sexo femenino. Primera internación: 4/1/91; falleció: 6/8/95.

Primera internación: 4/1/91.

Motivo de internación: Paciente trasladada desde Entre Ríos que se internó por un nódulo cervical lateral derecho de 4 x 4 cm. En 1975 había sido histerectomizada por mioma; hay referencias de una proctorragia y una peritonitis ese mismo año. Presentaba hipercolesterolemia y depresión desde tres años antes.

Salvo el nódulo cervical, el examen físico fue negativo. El laboratorio mostró un hematocrito de 42%, glóbulos blancos 6200/mm^3, Na 138, K 3.8 mEq/l, fosfatasa alcalina 38 UI/l, GOT 65 UI/l, GPT 45 UI/l, eritrosedimentación 32 mm, colesterol 242 mg/dl y orina normal. La punción de médula osea reveló leve hipoplasia. La Rx de tórax era normal así como una ecografía abdominal. Una ecografía mostró la adenopatía cervical próxima al lóbulo tiroideo derecho. Una TC reveló compromiso ganglionar laterocervical derecho y una adenopatía pretraqueal. Se efectuó una biopsia del ganglio cervical que fue informada como linfoma de células pequeñas e intermedias clivadas y no clivadas (linfoma maligno linfocítico de tipo intermedio). Se le efectuó radioterapia local (30 aplicaciones con un total de 4000 rads) con buena respuesta. Se dio de alta el 25/1/91.

Por consultorio externo los controles ecográficos fueron normales, el HbsAg negativo, y las transaminasas persistían algo elevadas. Como presentara edemas se medicó con tiazidas y dieta hiposódica.

Segunda internación. (10/6/92).

Motivo de internación: Como las transaminasas alcanzaron cuatro veces el valor normal y se elevó la fosfatasa alcalina se le efectuó una biopsia hepática laparoscópica. Se observó leve hepatomegalia, pequeña ascitis, superficie hepática irregular y un nódulo de aspecto regenerativo. El informe anátomo-patológico indicó indicó infiltración de espacios porta por células linfoides pequeñas.

Se comenzó entonces la quimioterapia ambulatoria con ciclofosfamida, vincristina y prednisona (COP) cada 21 días, completando 6 ciclos (terminó en enero de 1993). En un TC control se observaron tractos fibrosos en tórax. Las transaminasas estaban ligeramente aumentadas, la eritrosedimentación era 40 y un examen funcional respiratorio fue normal. Una ecografía abdominal (19/10/93) reveló esplenomegalia y se observó una eventración sobre la cicatriz de la laparoscopia.

Tercera internación: 11/1/94

Motivo de internación: Se internó para reparar la eventración. Presentaba hepatomegalia leve y esplenomegalia. No se palparon adenopatías. El hematocrito era 34%, los glóbulos blancos 4500 mm^3, la bilirrubina 70 mg/dl; fosfatasa alcalina 147 UI/l; GOT 29 UI/l; GPT 18 UI/l; colesterol 219 mg/dl; tiempo de Quick 15 seg (70%); PTTK 53 seg que corregía a 49 seg con plasma normal. En la ecografía el hígado aparecía homogéneo y se observó una esplenomegalia leve de 144 mm. Se efectuó la eventroplastia sin complicaciones.

Tres meses después se advirtió un ligero aumento de las transaminasas. La TC mostró esplenomegalia difusa leve y trazos fibrosos secuelares en base pulmonar izquierda.

Cuarta internación: 5/10/94

Motivo de internación: Consultó por náuseas, vómitos y dolor abdominal. Por ecografía se demostró ascitis, hígado irregular, esplenomegalia y dilatación de la porta. No se observaron adenopatías.

Al examen físico se percutió matidez abdominal desplazable y se palpaba el bazo. El hematocrito era 35%, los glóbulos blancos 4200; urea 0,25 g/l; Na 140; K 4,6 mEq/l; pO_2 75,8; pCO_2 33,1 mmHg; pH 7,49; CO_3H^- 25,2 mEq/l; a/A 0,67 (FiO_2 0,21). Las proteínas eran 7,4 g/dl; albúmina 3,6 g/dl; el colesterol 181 mg/dl; tiempo de Quick 15 seg (68%); PTTK 49 seg; fosfatasa alcalina 163 UI/l; GOT 24 UI/l; GPT 16 UI/l; bilirrubina 0,40 mg/dl; LDH 193 UI/l; creatinina 1,07 mg/dl; ácido úrico 3,6 mg/dl; Ca 8,7; P 2,9 mg/dl; HCV negativo; orina normal. Se realizó la biopsia laparoscópica sin complicaciones que reveló leve fibrosis portal. Respecto a la biopsia hepática anterior había una evidente disminución de los infiltrados portales.

Se comenzó a tratarla con espironolactona por consultorios externos. Una ecocardiografía reveló hipertrofia de septum basal (14 mm) con cavidades y fracción de acortamiento normales.

Reunión anatomoclínica efectuada en el Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari el 22-3-96.

Editores: Dres. Hernán Lago y Alejandro Grinberg

Quinta internación 4/1/95

Motivo de internación: Refería dolor en dorso del hemitórax derecho y pérdida de 14 kg en los últimos seis meses. Al examen físico presentaba ascitis, ligera hepatomegalia. No se palpaba el bazo ni adenopatías. Una Rx de columna dorsal fue normal; también fue normal una RMN. La parathormona era 88 pg/ml (VN 4-35 pg/ml). Se trató con analgésicos comunes.

Sexta internación: 7/4/95

Motivo de internación: Refería episodios de disnea, tos y expectoración mucopurulenta y ocasionalmente hemoptoica. Se palparon ganglios en ambas ingles y se observaron aumento de vibraciones vocales, matidez, hipoventilación y rales crepitantes con pectoriloquía áfona en base derecha. El hígado se palpaba agrandado; no se palpaba el bazo. El hematocrito era 37%, los blancos 11400; glucosa 1,07; urea 0,36; Na 136; K 4,3; pO_2 72,3; pCO_2 27,9; pH 7, 47; CO_3H^-27,9; a/A 0,62 (FiO_2 0,21), fosfatasa alcalina 221; GOT 21; GPT 7; LDH 468; GGT 13; tiempo de Quick 15 seg (68%); PTTK 45 seg; colesterol 152; creatinina 1,26 y ácido úrico 5,3. Un BAL no recogió secreciones purulentas, el examen bacteriológico directo fue negativo y el cultivo desarrolló *Streptococcus viridans* y *Neisseria spp.* La citología fue negativa para células neoplásicas. Una TC de tórax y de abdomen demostró una formación sólida de probable origen pulmonar, con lesiones que comprometía ambos pulmones, derrame pleural derecho y adenopatías intertraqueobrónquicas y mediastinales derechas; a nivel de la suprarrenal derecha se observaba una masa que comprometían la porción superior del riñón y alcanzaba el hilio hepático, masa retroperitoneal que involucraba la vena cava y desplazaba la aorta. La ecografía mostró ascitis, derrame pleural derecho, hígado de tamaño normal y superficie irregular, esplenomegalia moderada, imagen hipoecoica en polo superior derecho compatible con tumor suprarrenal y una adenopatía en hilio hepático. La ecocardiografía reveló alguna disfunción diastólica. El líquido del derrame pleural era un exudado que contenía regular cantidad de leucocitos con 81% de linfocitos. Se trató con ceftriaxone y eritromicina. Como presentara oliguria se expandió y presentó un cuadro de disnea, sibilancias, ingurgitación yugular, rales y caída del a/A a 0,42 que se interpretó como insuficiencia cardíaca. Pasó a la UTI y fue asistida con C-PAP mejorando. La presión venosa central era 15 cm H_2O. Se agregaron diuréticos. El 18/4/95 presentó fibrilación auricular por lo que recibió amiodarona. Mejoró. Se decidió punzar la masa subdiafragmática derecha bajo control tomográfico (20/4/95). El informe histológico fue linfoma.

Nuevamente, presentó una taquicardia supraventricular y oliguria y volvió a recibir amiodarona con mejoría. El 22/4/95 se inició tratamiento con ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisoma (CHOP); al día siguiente se drenó el derrame pleural (1000 ml). Una semana después la paciente estaba febril y neutropénica con hiponatremia (Na 113 mEq/l). Se trató con ceftazidine, amikacina y fluconazol y balance electrolítico. Presentó luego diarrea; se investigó la toxina de *Clostridium difficile* y se agregó metronidazol al tratamiento. El 6/5/95 un hemocultivo fue positivo para *Klebsiella pneumoniae* lo que hizo cambiar los antibióticos a ceftazidine, cipro-floxacina, fluconazol y metronidazol. La evolución fue favorable y se dio de alta el 18/5/95. Cuatro días después recibió el segundo ciclo de CHOP.

El 8/6/95 observó paresia braquicrural derecha y un urocultivo fue positivo para *Staphylococcus aureus* multirresistente por lo que recibió teicoplanina.

Séptima internación (12/7/95)

Motivo de internación: A la paresia braquiocrural derecha se agregó dolor hipogástrico y se acentuó su estado depresivo. Presentaba adenopatías inguinales, signos de derrame pleural derecho; hepatoespleno-megalia con reflejos osteotendinosos normales y fondo de ojo normal. El hematocrito era 34, los blancos 4700; glucosa 1,22; pO_2 63,2; pCO_2 35,5; pH 7,52; CO_3H^-29,2; a/A 0,48 (FiO_2 0,21); urea 0,40, Na 141; K 3,7; bilirrubina 7 mg/dl; Ca 8,2; P 3,8; fosfatasa alcalina 116; GOP 8; GPT 6; LDH 234; tiempo de Quick 15 seg (60%); PTTK 48 seg, plaquetas 38.000, ácido úrico 3,7 y sedimento urinario inflamatorio. La ecografía abdominal mostró ascitis moderada, hígado de tamaño normal, heterogéneo y con nódulos de distinto tamaño, esplenomegalia moderada homogénea, adenopatías múltiples celíacas y de hilio hepático y suprarrenal derecha aumentada. La TC encefálica demostró lo que parecían colecciones con paredes gruesas que aumentaban su densidad tras la administración de contraste; eran predominantemente frontales. La biopsia estereotáxica de cerebro reveló infiltración por linfoma maligno difuso de células hendidas y no hendidas.

El sensorio se fue deteriorando con períodos de desorientación; recibió tratamiento radiante pero el estado de conciencia empeoró (Glasgow 8-9/15). Presentaba desviación conjugada de la mirada a la derecha y sólo respondía a estímulos dolorosos. El coma se hizo más profundo; presentaba acidosis metabólica e hipoglucemia a pesar de recibir glucosa y bicarbonato; hemoglucotest 40 y 70, pO_2 293; pCO_2 28,5; pH 6,97 y CO_3H^- 6,3. Se produjo bradicardia extrema y paro cardiorrespiratorio el 6/8/95.

Discusión radiológica

Dra. G. Di Paola: Las radiografías de tórax de marzo de 1991 hasta octubre de 1994 son normales.

Dr. R. Re: En la tomografía computada (TC) de 1994 se observa esplenomegalia y un pequeño engrosamiento de un pilar del diafragma que no parece tener significado. La resonancia magnética nuclear (RMN) de columna de enero de 1995

es normal, sin embargo la seleccioné para mostrar la base del pulmón, en la que no se ve derrame, y el polo superior del riñón derecho que se ve normal. En abril del mismo año se observa en la TC una imagen tumoral que compromete al pilar del diafragma y al polo superior del riñón; no se puede visualizar la suprarrenal derecha ya que la masa compromete todo el retroperitoneo involucrando a la vena cava. Estas imágenes se acompañan de derrame pleural y unas formaciones de densidad sólida en ambos parénquimas pulmonares, siendo la más importante la que compromete al hilio. En ese período fue presentada al Ateneo y, como además tenía adenopatías mediastinales de gran volumen, lo interpreté como un cáncer de pulmón agregado al linfoma.

Dra. G. di Paola: En la radiografía de tórax de abril de 1995 se visualiza un infiltrado intersticioalveolar bilateral a predominio de base derecha con una elevación del hemidiafragma, y rectificación y borramiento del seno costofrénico homolateral que se correlaciona con los hallazgos de la TC.

Dr. R. Re: El 20/04/96 se hizo una biopsia de la masa que estaba debajo del diafragma que resultó ser linfoma; se trató y en la imagen posttratamiento se observa una disminución de la masa retroperitoneal, de la hiliar, de las adenopatías mediastinales y del derrame pleural, aunque persisten algunas imágenes pequeñas de menor densidad a la derecha y también contralaterales.

Dra. G. di Paola: En la radiografía de tórax posterior al tratamiento persisten algunas imágenes intersticiales a predominio de base derecha, con rectificación del hemidiafragma y un ligero borramiento del seno costofrénico homolateral.

Dr. R. Re: La TC de cerebro revela imágenes hipodensas bifrontales, que con contraste muestran un marcado aumento de la densidad de la región perilesional, paredes gruesas e irregulares que me hicieron pensar en un absceso de cerebro. La biopsia estereotáxica de esta masa, que muestra efecto de masa y disminución de tamaño de los ventrículos, evidenció linfoma.

Discusión clínica

Dr. R. Freue: En 1991 la paciente tenía 65 años e ingresó por una adenopatía cervical derecha palpable, objetivada también en la TC, de la que se obtuvo biopsia y se diagnosticó linfoma de células pequeñas clivadas y no clivadas. Se la *estadificó* con una TC de cuello, tórax, abdomen y biopsia de médula ósea, siendo normales, por lo que se consideró una enfermedad local y se trató con radioterapia local. Quiero destacar que tenía un leve aumento de las transaminasas (40 y 45 de GOT y GPT respectivamente), que probablemente correspondía a infiltración linfomatosa del hígado, de manera que tenía infiltración a ambos lados del diafragma. Esto suele ocurrir en un alto porcentaje en los linfomas de grado intermedio cuando son diagnosticados; tienen enfermedad en múltiples órganos dado el muy lento crecimiento. Se hizo entonces una biopsia hepática en junio de 1992 en la cual había infiltración de elementos linfoides en los espacios porta, por lo cual recibió 6 ciclos de COP que produjeron remisión de la enfermedad y, en junio de 1994, una nueva biopsia hepática evidenció fibrosis portal leve. Entre la primera internación en 1991 y 1995, venía ocasionalmente a controlarse dado que vivía en Entre Ríos. En abril de 1995, se internó por una bronconeumonía y una reactivación del linfoma. Tenía adenopatías periféricas escasas, las más notorias eran las inguinales derechas, las mediastinales (vistas por TC), en el hilio-hepático, y tenía imágenes pulmonares, con derrame pleural derecho que fue punzado y resultó un exudado linfocitario. Se objetivó una masa en la región suprarrenal derecha que no se pudo establecer si correspondía a la suprarrenal, se biopsió y el diagnóstico resultó linfoma, por lo que recibió dos ciclos de CHOP con excelente respuesta. En las TC de mayo de 1995 previas al segundo ciclo de CHOP ya se veía una notoria disminución de las masas pulmonares, del derrame pleural y menor compromiso infradia-fragmático. En el período final tenía adenopatías periféricas, nódulos hepáticos, el bazo aumentó de tamaño (de 124 mm a 170 mm) y la masa suprarrenal que persistía aunque había disminuido de tamaño.

En abril de 1995 consultó por depresión, pero como previamente ya la padecía, no se pensó en compromiso de SNC por el linfoma; al mes siguiente tenía signos neurológicos focales con imágenes bifrontales, edema cerebral y efecto de masa en la TC ¿Por qué se biopsió si parecía obvio que era progresión del linfoma? En ese mismo mes, tuvo múltiples complicaciones infec-

ciosas; la última de ellas, una infección urinaria por estafilococo meticilino-resistente insuficientemente tratado (abandonó el tratamiento) por lo que quisimos descartar abscesos cerebrales. Hecho el diagnóstico de linfoma en SNC, recibió radioterapia; y a mi criterio falleció por complicaciones de la misma: deterioro neurológico por edema cerebral que se comprobó en la última TC cerebral cercana a la muerte.

En abril de 1995 la paciente ingresó con síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva ya que con pequeños aportes de volumen, desarrollaba edema de pulmón y edemas periféricos, lo que requirió su paso por terapia intensiva. Esto no se condecía con los estudios auxiliares; un ecocardiograma bidimensional (se aclara que tiene muy mala ventana) mostró cavidades ventriculares pequeñas: ventrículo izquierdo de diámetro diastólico de 40 mm y fracción de acortamiento de 43% sin hipertrofia ventricular izquierda. Me planteo si desarrolló una enfermedad restrictiva del ventrículo izquierdo, por ejemplo, una amiloidosis. No hay una clara evidencia de esta afección en otras localizaciones pero la presencia de insuficiencia cardíaca, episodios de taquiarritmias supraventriculares no asociadas a alteraciones hidroelectrolíticas ni a isquemia, aurícula izquierda grande, la derecha probablemente grande, ventrículos chicos y un patrón en el doppler cardíaco de disfunción diastólica, me obligan a plantear este diagnóstico. La segunda posibilidad es que haya tenido infiltración miocárdica o pericárdica por el linfoma pero no tuvo derrame pericárdico en el ecocardiograma.

La patología pulmonar pareció vincularse al linfoma; luego de muchas discusiones en torno a biopsia de la masa pulmonar, la fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial descartó infecciones por gérmenes comunes y tuberculosis; esto sumado a la buena respuesta a la quimioterapia, le puso el sello de linfoma. Otro punto de discusión es la causa de las infecciones que había padecido; creo que fue multifactorial; desnutrición, inmunosupresión por el linfoma y por la quimioterapia, con la cual desarrolló neutropenia y sepsis por Klebsiella, luego del primer ciclo de CHOP, que coincidió con el nadir de los glóbulos blancos. Se trató y se sobreinfectó debido a los tratamientos antibióticos recibidos. La última internación tuvo relación con el compromiso neurológico por el linfoma, los cultivos fueron negativos y no hubo fiebre, pero posteriormente desarrolló *Candida* en el urocultivo, así que no descarto que haya fallecido, además de la complicación neurológica del linfoma, de una candidiasis diseminada.

En definitiva, en esta última internación tenía compromiso focal por el linfoma (por la clínica y las imágenes) y creo que el deterioro agudo se relacionó con la irradiación del SNC, que provocó edema cerebral agudo. ¿Por qué mejoró su cuadro sistémico con quimioterapia y falleció por la consecuencias del linfoma cerebral? Dejo como inquietud la posibilidad de que la quimioterapia no haya atravesado la barrera hematoencefálica y, como autocrítica, no haber sospechado previamente la presencia del linfoma en el SNC.

Dr. A. J. Roncoroni: ¿Qué antigüedad tenía la adenopatía?

Dr. R. Freue: La biopsia que le hicieron en otra institución fue en 1990, 6 a 7 meses antes de la consulta en el IDIM.

Dra. M. Molina: La TC de cuello, tórax y abdomen de enero de 1991 evidenció un conglomerado de ganglios del lado derecho del cuello. A lo largo de los 5 años, venía periódicamente desde Entre Ríos, o sea que pasaba varios meses sin control. Pero la realidad es que desde fines del 90 hasta enero del 95, tuvo una sobrevida con una adecuada calidad de vida y la enfermedad se agravó en el curso del año 95. La biopsia ganglionar de la única masa palpable que tenía hecha en el IDIM (1991) fue informada como linfoma de tipo linfocítico intermedio, que era la manera como se clasificaban en ese momento, y correspondía a lo que también se llamaba linfoma de la zona del manto. Hoy en día este linfoma pertenece al grupo, relativamente homogéneo en algunos aspectos, llamado linfomas de bajo grado por el tipo de evolución que presentan, caracterizados por presentar células de tipo linfoide, pequeñas, algunas clivadas y otras no clivadas. Los del manto, aunque pertenecen histológicamente a ese grupo, hoy en día se considera que tienen una evolución más agresiva que el resto de ese grupo, que los linfomas de células marginales, que los foliculares, en general, los de linfocitos pequeños B similares a la linfática crónica. Actualmente se considera un linfoma prácticamente incurable que suele tener una evolución de 5 a 6 años promedio, que es la evolución que tuvo esta paciente. En la mayoría de los casos

se presentan como enfermedades extendidas desde el inicio de la enfermedad, con muchas masas ganglionares, con compromiso extranodal y suelen ser estadíos III y IV desde el comienzo. Esto no sucedió en esta paciente, la que estadificamos en enero 91 y tomamos la decisión de tratarla solamente con radioterapia en el cuello porque la consideramos un estadío I. Retrospectivamente, si se analiza su evolución, también creo que tenía un estadío IV con compromiso de hígado en el comienzo de la enfermedad y eso explicaría el leve aumento de transaminasas ya desde la primera internación, aunque en ese momento no se veía nada, ni por ecografía ni por tomografía. Si hubiésemos planteado hacer una biopsia de hígado, inicialmente, quizás hubieran aparecido los infiltrados linfoides periportales. Otra característica que tienen estos linfomas es que existen las formas lentas que tienen una evolución de 4 a 5 años y terminan haciéndose resistentes a los tratamientos, pero también hay formas agresivas a corto plazo, que no parece ser este caso. No es frecuente que en la etapa final se transformen en linfomas de células grandes, como sucede en el resto de los linfomas no-Hodgkin, sobre todo en el grupo de células pequeñas. Los linfomas del manto aun en las etapas terminales con formas agresivas, muestran poca variación en el tamaño celular; solamente se ven algunos casos (entre 10 y 15%) en que los linfocitos no se transforman en células grandes sino en formas un poco más blastoides. De acuerdo a las descripciones de los patólogos de las biopsias del último año, los linfocitos de la biopsia de la masa renal o suprarrenal derecha y los linfocitos del cerebro, parecen ser similares a los observados en la biopsia original de cuello, de acuerdo con lo que se describe para los linfomas de las células del manto, que en los últimos 10-12 años se han tratado de separar como un grupo particular y se encuentran muy pocos artículos con descripciones sobre la evolución clínica de estos enfermos y sobre el compromiso de distintos tejidos. En cambio, hay una explosión de artículos referidos a estudios citoge-néticos y de biología molecular en todos los limfomas pero, en los linfomas de las células del manto, se observan una serie de fenómenos llamativos y patognomónicos que ayudan en aquellos casos en que el diagnóstico citológico es difícil. Se asocian en un porcentaje de alrededor de un 70% con estudios citogenéticos y de biología molecular que demuestran una traslocación casi patognomónica: la *tras (11;14).* En el cromosoma 11 está el locus bcl1 que hace la traslocación al cromosoma 14, a la región donde se encuentra el gen que codifica para la cadena pesada de la inmunoglobulina (JH). A raíz de la traslocación y yuxtaposición del material genético en esa zona, se produce una sobreexpresión de otro gen llamado PRAD1. Esta ciclina interviene en el ciclo celular, en la transición G1-S que codifica para una nueva ciclina llamada CYCLIN-D1.Dicha traslocación se detecta hasta en un 70% de los enfermos, entonces, si se busca el PRAD1 y la sobre-expresión, el 90% de estos enfermos la tiene; lo que hacen de alguna manera es estimular la proliferación de un gen neoplásico. Actualmente, la ciclina-D1 se detecta por técnicas de inmunohistoquímica en el 95% de los linfomas de las células del manto. Se mencionó que en la etapa final la paciente tuvo una buena respuesta a la quimioterapia (CHOP) en lo que se refiere al linfoma periférico en tórax y abdomen, se describieron las modificaciones y las mejorías tomográficas y ecográficas a pesar de la probable progresión de la lesión en SNC. Estoy de acuerdo con el Dr. Freue en que no jerarquizamos lo suficiente los cambios de personalidad que manifestó entre abril y mayo, durante esa larga internación con múltiples complicaciones. Le prestamos atención cuando se presentó en consultorio externo con hemiparesia braquiocrural derecha, pero creo que el linfoma en SNC lo tenía desde varios meses antes. El tipo de drogas (esquema CHOP) para linfoma periférico fue el adecuado, dada la respuesta y mejoría del cuadro torácico y abdominal pero creo que no fue el mejor si se hubiera supuesto que tenía compromiso linfomatoso del SNC. La ciclofosfamida tiene mal pasaje y es una droga hidrosoluble, por lo cual es muy pequeño su efecto a nivel del SNC. Las antraciclinas son de molécula muy grande y tampoco atraviesan la barrera hematoencefálica. En el período final tuvo una «explosión» del linfoma y previo a la muerte tenía fosfatasa alcalina y bilirrubina elevadas, con transaminasas elevadas como nunca había tenido y con nódulos en todo el hígado. Y esto lo desarrolló en 20 días, paralelamente al empeoramiento de la lesión cerebral. De esta manera, creo que tuvo progresión del tumor y que esto se debe, aunque no lo podamos comprobar, a lo que se describe para los linfomas

de las células del manto (y para otras neoplasias sólidas) a que desarrollan, ya sea por la enfermedad o por los tratamientos, mutaciones de la proteína P53, que se detecta hasta en un 50% de los tumores sólidos. Al adquirir la mutación del P53, las células dejan de entrar en apoptosis y entonces el tumor progresa y se hace imparable, totalmente resistente a las distintas quimioterapias. Desde ya, esto sucede a nivel molecular que nosotros no podemos corroborar pero creo que es la explicación de la evolución final.

Dra. S. Quadrelli: El compromiso pulmonar durante la sexta internación parecía deberse al linfoma y la evolución parece haberlo confirmado. Los diagnósticos alternativos en un paciente con una enfermedad linfohematológica son una infección concurrente o linfoma. En este caso había varios datos que desde el punto de vista de las imágenes avalaban el segundo de estos diagnósticos; la masa adenopática y el compromiso parenquimatoso sin broncograma aéreo con forma nodular. Aunque el diagnóstico de infección era poco probable, se hizo un lavado broncoalveolar (BAL) por la relativa facilidad que tiene descartar este diagnóstico. Este procedimiento fue negativo, lo cual si bien no es excluyente (la sensibilidad del BAL no es del 100%) junto con los datos radiológicos parece descartarlo. Otros diagnósticos alternativos parecen poco probables; una neoplasia primaria de pulmón hubiera sido difícil de aceptar por el hecho de ser multicéntricos y por el compromiso ganglionar tan significativo. Los únicos tumores que se comportan con compromiso ganglionar bilateral masivo son los carcinomas de pequeñas células que en general son más pequeños y muy raramente multicéntricos. Creo que el hecho de que la citología del líquido fuese negativa no excluye el linfoma, y la franca linfocitosis es un dato a favor, de tal manera que todo parece indicar (y mucho más la evolución) que esto haya sido compromiso por su enfermedad de base.

Dr. J. B. Palmitano: El motivo de la primera biopsia hepática en 1992 fue que presentaba una ligera elevación de las transaminasas y llamativamente se vio compromiso por linfoma en los espacios porta. Esto transformaba un estadío I en un estadío IV y motivó el tratamiento con quimioterapia con una evolución favorable en los 2 años siguientes. Posteriormente consultó a mediados de octubre de 1994 con aumento de peso, edemas, astenia y malestar general y, reviendo la situación de la paciente, nos replanteamos con la Dra. M. Molina el diagnóstico de linfoma hepático, lo que motivó la segunda biopsia de hígado, ya que en esos 2 años de evolución no tenía evidencias de linfoma. Como tenía ascitis en la primera laparoscopía en 1992 y el bazo que en 1992 era normal había crecido significativamente, pensamos que tenía una hepatopatía previa distinta del linfoma. Sin embargo, los marcadores virales y serológicos eran negativos y no había otra etiología distinta al linfoma que justificara estos hallazgos. Además, en la primera biopsia hepática había infiltración por células linfoideas. En la segunda biopsia de hígado en 1994 tenía fibrosis portal leve sin infiltración por linfoma. Había índices ecográficos y por doppler que demostraban que el hígado era de tamaño normal o disminuido, con una superficie finamente irregular lo que también se vio en la laparoscopía. En el estudio doppler se observó un índice de congestión elevado, de lo que se infiere un aumento de la presión portal Posteriormente tuvo un corto período de evolución favorable hasta abril de 1995 cuando desarrolló las complicaciones que la llevaron a la muerte. Seguramente en la necropsia va a tener compromiso hepático importante, de tipo nodular, típico del linfoma. Retrospectivamente creo que la conducta fue adecuada y me parece que no tiene una cirrosis de otra etiología distinta de la de su enfermedad de base, aunque esto constituye una rareza.

Dra. L. Cura: Las complicaciones metastásicas del linfoma en SNC son muy raras. En una serie de 592 pacientes, Levitt observó que 8 tenían metástasis en SNC, siendo más frecuente la infiltración meníngea. Sin embargo, esta paciente tenía una metástasis intracerebral. Las características del examen físico correspondían claramente con estas masas que fueron biopsiadas y cuyo diagnóstico fue linfoma. En estos pacientes no hay acuerdo sobre cual es el tratamiento ideal, pero la radioterapia y la quimioterapia sistémica e intratecal son los más aceptados. La radioterapia puede dar como complicación necrosis de la sustancia blanca del cerebro y del tronco encefálico o, en menor grado, puede generar desmielinización del SNC con preservación axonal. No creo que sea el caso de esta paciente, ya que

este tipo de complicaciones suele presentarse entre los 3 meses y 3 años de iniciado el tratamiento y desarrollan infiltración fibrinoide de la pared de los vasos cerebrales que genera trombosis y necrosis cerebral. Sin embargo, esta paciente falleció a la semana de la radioterapia, tenía edema cerebral y éste puede estar relacionado con la causa de su muerte, dependiendo de la dosis y el tiempo de irradiación.

Dr. A. Nicastro: Este grupo de linfomas está cambiando el enfoque del tratamiento del cáncer. Son de bajo grado porque son de lento crecimiento pero son prácticamente intratables. En este tipo de linfoma la terapéutica no consiste en destruir la célula neoplásica porque aparentemente es casi imposible de hacerlo. El enfoque actual es cambiar la decisión celular, cambiar la muerte por lesión por la muerte programada (apoptosis). La cantidad de rupturas del DNA de un linfocito por día es extraordinariamente alta. Se producen cerca de 5 mil lesiones diarias. Lo más importante es el mecanismo reparante del DNA y ese mecanismo debe ser resguardado. Las células se reparan en reposo, por lo tanto, si la célula tiene alta actividad de ciclina no puede repararse nunca y evidentemente el daño del DNA se va a perpetuar en todas las células. Lo mismo sucede con la expresión bcl2; la célula no va a la apoptosis por lo tanto el DNA dañado persiste. Lo mismo ocurre con la mutación del P53 que es una proteína que detiene el ciclo celular en G0 y G1, permitiendo la reparación del DNA. O sea, en estas enfermedades falla esencialmente el mecanismo reparante. Por lo tanto, el concepto actual es cambiar la decisión celular en cuanto que vaya a reposo para poder repararse y no destruirla. Este es el concepto actual y el enfoque que se está dando al cáncer y este tipo de linfoma en el que se puede conocer lo que le pasa a la célula.

Dr. A. J. Roncoroni: ¿Hay alguna medicación para reparar el DNA?

Dr. A. Nicastro: Actualmente se están utilizando nuevos análogos de purinas capaces de inducir apoptosis, pero la investigación de agentes capaces de modular la expresión de bcl2 y de la proteína P53 está en sus comienzos.

Dra. S. Predari: Esta paciente tuvo varios episodios infecciosos siendo uno de los más importantes la bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* a punto de partida probablemente intestinal. Digo esto porque ante el cuadro diarreico sufrido por la paciente estudiamos un coprocultivo que mostró una severa disbacteriosis en la materia fecal, aislándose como flora única *Klebisiella pneumoniae* multirresistente, con igual bio y antibiotipo que la cepa de los hemocultivos. Esta enterobacteria es ampliamente conocida como agente etiológico de neumonías, infecciones urinarias, del tejido celular subcutáneo y sepsis en el medio hospitalario. Son múltiples sus factores de virulencia desde el polisacárido capsular con sus al menos 77 serotipos que la tornan resistente a la opsonofagocitosis, sus fimbrias, el lipopolisacárido y otras toxinas como proteasas, hemolisinas, etcétera. En ciertas cepas de *Klebsiella pneumoniae* se ha descripto una citotoxina con actividad enterotóxica, que ha sido bien estudiada en *Klebsiella oxytoca*, que comparte propiedades con la Shiga-*like* toxina de Escherichia coli enterohemorrágica, aunque es mucho menos potente. Es en citotoxicidad y enterotoxicidad semejante a la toxina A del *Clostridium difficile*, aunque estructuralmente son dos toxinas no relacionadas.

La administración de ciertos antibióticos como cilindamicina, lincomicina y beta-lactámicos, recordemos que la paciente había recibido cefalosporinas de tercera generación, no sólo puede causar la proliferación selectiva de *C. difficile* resistente a ellos en el colon humano, sino también la proliferación de estas cepas enterotóxicas de *K. pneumoniae* o de *K. oxytoca*, como ya fuera descripto en la literatura, y creo que ha sucedido en esta paciente. Las complicaciones infecciosas que presentó posteriormente fueron las características de los pacientes neutropénicos febriles sometidos a múltiples procedimientos, con distintos dispositivos, catéteres, ARM, esquemas quimioterapéuticos y múltiples antibióticos; desarrolló una infección por *Staphylococcus aureus* multirresistente a partir de una vía central, con infecciones urinarias concomitantes y luego infecciones urinarias por distintas especies de *Candida: C. albicans, C. tropicalis,* y en la última internación, 4 días previo a la muerte, por *Candida kefyr* que, en realidad, es poco frecuente y es el nuevo nombre de la *Candida pseudotropicalis.* No sería nada raro encontrarnos con una infección candidiásica bastante más seria que la simple infección urinaria previa a su muerte.

Dr. H. Calbosa: El cuadro final fue shock probablemente producto de una sepsis y tenía acidosis metabólica severa. Creo que la sepsis agravó el cuadro neurológico independientemente de la radioterapia.

Dra. M. Molina: Un dato llamativo es que 48 hs antes de la muerte se anemizó a 25% de hematocrito, con eritroblastos en sangre periférica, probablemente por hemorragia digestiva. Los linfomas de células del manto con compromiso gastrointestinal se conocían como poliposis múltiple linfomatoide de intestino y no se sabía si era una lesión benigna. Hoy en día se sabe que es la forma intestinal de los linfomas de células del manto y tienen la misma traslocación, la misma alteración de biología molecular que el linfoma de células del manto.

Dr. A. J. Roncoroni: Esta enferma tuvo múltiples biopsias (salvo de pulmón) y parece evidente la infiltración por linfoma. No me queda claro la causa de la insuficiencia cardíaca. Es interesante ver lo que ocurrió en el SNC ya que lo único que se vió fue edema cerebral, probablemente como resultado de la radioterapia. La causa de muerte parece haber sido el shock séptico.

Discusión anatomopatológica

Dra. Clarisa L. Alvarez: En primer lugar mencionaré los hallazgos de las biopsias: la primera se realizó en enero de 1991, correspondía a un ganglio cervical y se informó como linfoma maligno de células pequeñas e intermedias clivadas y no clivadas, citologicamente compatible con un linfoma de tipo intermedio o linfoma del manto (Figura 1).

La segunda biopsia se realizó un año y me-dio después y mostró infiltración de los espacios porta por elementos linfoides pequeños y se la correlacionó con el linfoma que padecía la paciente.

La tercera biopsia fue 4 meses después de la anterior, se biopsió el hígado nuevamente que mostraba sólo fibrosis portal, es decir que el tratamiento había sido efectivo ya que se habían borrado los infiltrados.

La autopsia mostró una gran diseminación del linfoma, con una masa dominante en la adrenal derecha que hacía cuerpo con el hígado que estaba visiblemente afectado. Había además ganglios peripancreáticos comprometidos con trombosis de la vena porta y de la esplénica. Además tenía lesión por linfoma en la adrenal contralateral izquierda.

El hígado pesaba 2.500 g (Figura 2) y tenía superficie irregular de aspecto nodular con infiltración por linfoma. Los riñones pesaban 140 g el derecho y 160 g el izquierdo y tenía infiltración nodular por el linfoma. Los pulmones estaban menos lesionados, tenían pequeños nódulos blanquecinos menores de 1 cm. Histológicamente se vio infiltración linfomatosa de los linfáticos perivasculares que se extendía al intersticio pulmonar. Además había un tromboembolismo pulmonar de aspecto reciente, no neoplásico. El cerebro (Figura 3) pesaba 1380 g y tenía infiltración linfomatosa bifrontal con áreas nodulares nodulares rojizas con hemorragias y linfoma. En los cortes histológicos se vio lesión en las meninges, en los espacios de Virchow - Robin y en el parénquima adyacente (Figura 4).

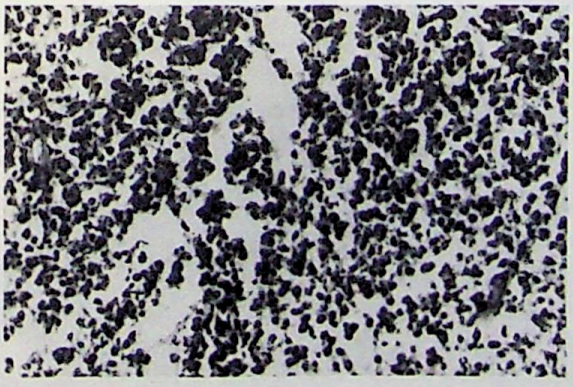

Fig. 1.- Ganglio cervical H. E.

Fig. 2.- Hígado

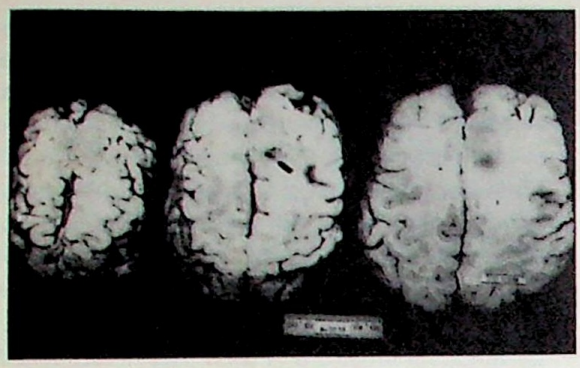

Fig. 3.- Cerebro (cortes frontales)

Fig. 4.- Cerebro H. E.

La tiroides estaba atrófica y tenía un pequeño nódulo microscópico de infiltración por linfoma. Se halló además infiltración focal en el corazón e hipófisis.

La médula ósea no estaba comprometida.

Se hizo el inmunofenotipo del linfoma con los anticuerpos que disponíamos, mostrando CD 20 +++, CD3 - , CD 43+ (aislado) y CD30 -. Para caracterizar el linfoma del manto tendríamos que tener CD 5+, CD10 - y Lambda +. No disponemos de estos anticuerpos, pero los que hicimos fueron compatibles, por lo cual pensamos que se trata de un linfoma B de células pequeñas clivadas que podría corresponder a un linfoma del manto[1] como se sugirió en la primera biopsia del año 91.

Como evento final se halló una bronconeumonía bilateral aguda.

- - - -

[1] Warhke RA, et al. Tumors of the lymph notes and spleen. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1995

Diagnóstico anatómico (A. 3058)

1) Linfoma B de células pequeñas clivadas (probable linfoma del manto) con compromiso de adrenales bilateral e hígado (2500 g)

Trombosis neoplásica de vena esplénica y porta.

Infiltración linfomatosa en pulmones, riñones, cerebro, ganglios. Infiltración focal en tiroides, hipofisis y miocardio.

Bronconeumonía bilateral aguda.

2) Tiroiditis atrófica.

- - -

Las imágenes son ya bastante reveladoras cuando pretenden simplemente representar un objeto "tal como es". El sombreado, el énfasis, el contexto y los contornos, ofrecen un camino artístico expedito para la expresión (a menudo inconsciente) de un sistema social e ideológico. ¿Ha visto el lector alguna vez a un dodo representado de otra manera que solo y desamparado en la isla Mauricio? La clásica reconstrucción del dodo muestra una única ave dominando la escena en un paraje desolado. ¿Por qué? Porque el dodo es al mismo tiempo una enorme paloma incapaz de volar y nuestra metáfora convencional para la extinción.

Stephen Jay Gould

Crónica de tres imágenes, en *Ocho cerditos. Reflexiones sobre historia natural.* Barcelona: Crítica 1994. p 409. Traducción castellana de Oriol Canals de: *Eight little piggies. Reflections in natural history.* New York: W.W, Norton 1993.