

Linfoma pulmonar primario de bajo grado no BALT

F. Ferrer Marín¹, M. J. Avilés Inglés²

Resumen

El linfoma pulmonar primario (LPP) es una patología infrecuente que engloba un amplio espectro de entidades clínico-patológicas, la gran mayoría de las cuales corresponde a linfomas de baja malignidad tipo BALT (linfoma asociado al tejido linfoide bronquial).

Presentamos el caso de una paciente con un linfoma linfocítico B de células pequeñas, primario de pulmón, de bajo grado de malignidad, con la excepcionalidad de no ser encuadrable dentro del subtipo BALT. Discutimos aquí el diagnóstico diferencial histológico entre ambos tipos de linfomas, así como los hallazgos clínico-radiológicos, el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

Palabras clave: Linfoma pulmonar primario. Linfoma linfocítico B de células pequeñas. Diagnóstico histológico. Tratamiento.

Oncología, 2006; 29 (3):124-128

Summary

Primary lung lymphomas show a broad clinical and cytological spectrum. The most common histological subtypes are low-grade lymphomas from bronchus-associated lymphoid tissue (BALT).

We report a case of non-BALT low-grade lung lymphoma: a primary small B-cell lymphocytic lymphoma. We discuss the histological differential diagnosis, the clinical and radiological findings, prognosis and response to treatment.

Key words: Primary lung lymphoma. Small B-cell lymphocytic lymphoma. Histological diagnosis. Treatment.

¹ Unidad de Hematología

² Unidad de Neumología

Hospital General Universitario Reina Sofía
Murcia

Recibido: 31.10.05

Revisado: 01.01.06

Aceptado: 10.02.06

Caso clínico

Se trata de una mujer de 72 años con antecedentes de tabaquismo (50 paquetes-año), enolismo y asma extrínseco que consulta por fiebre, tos productiva y aumento de su disnea habitual. En la exploración física presentaba febrícula (37.9° C), taquipnea e hipoventilación con sibilantes espiratorios. No se palpaban visceromegalias ni adenopatías.

La analítica objetivó una discreta neutrofilia y una trombocitopenia leve y el cultivo y las tinciones de Gram y Ziehl-Neelsen de esputo fueron negativos. La radiografía de tórax (Fig. 1a) mostraba una condensación paracardiaca izquierda, con broncograma aéreo, que borraba la silueta cardiaca y la tomografía axial computerizada (TAC) confirmó la existencia de un infiltrado pulmonar izquierdo, con afectación pleural. Con la sospecha diagnóstica de neumonía de la llingula se inició tratamiento con broncodilatadores, oxigenoterapia y amoxicilina-clavulánico con mejoría clínica y desaparición de la febrícula. La enferma fué dada de alta para control en consulta de neumología donde, ante la persistencia de la imagen de condensación, se prosiguió estudio. La broncoscopia evidenció signos inflamatorios inespecíficos en el árbol bronquial izquierdo con normalidad del derecho; la citología del aspirado y cepillado bronquial fué negativa para malignidad. La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por TAC objetivó una proliferación linfoide monomorfa, sospechosa de linfoma no Hodgkin (LNH). Una biopsia pulmonar mediante minitoracotomía confirmó el diagnóstico de Linfoma linfocítico B de células pequeñas (LLBCP) (Fig. 2) CD 20 positivo, *bcl-2* positivo, y *p-53* negativo.

Los estudios biológicos mostraron un aumento discreto de la VSG, de la b2-microglobulina y la presencia de una banda minimonoclonal IgM lambda en el proteinograma. La serologías víricas y el estudio de autoinmunidad (ANOES) fueron negativos. La ecografía abdominal mostró signos incipientes de hepatopatía crónica difusa y la TAC abdominal no mostraba adenopatías. Una nueva TAC torácica confirmó la presencia de una masa pulmonar densa, homogénea, de 5x7 cm, de forma triangular con base periférica y vértice pericárdico, que afectaba a la llingula y el lóbulo superior izquierdo, acompañada de componente atelectásico con des-

viación del mediastino (Fig. 1c). La biopsia ósea descartó infiltración por linfoma.

Con el diagnóstico de linfoma pulmonar primario (LPP) de bajo grado, se inició tratamiento oral con clorambucilo en pulsos, 40 mg por vía oral día 1, y prednisona, 100 mg/día por 4 días, cada 4 semanas. En la primera reevaluación, tras cuatro ciclos de quimioterapia, el tamaño de la masa tumoral no se había modificado por lo que se propuso a la enferma tratamiento con poliquimioterapia intravenosa que rechazó. Se inició entonces clorambucilo continuo a dosis de 3 mg/día. Una nueva TAC torácica mostró una disminución del diámetro de la masa pulmonar superior al 50% (8 meses después) y mayor del 75% (16 meses después de iniciado el tratamiento diario). Como efectos secundarios presentó toxicidad hematológica y hepática, ambas grado I de la OMS, por lo que se redujo la dosis de clorambucilo a 1 mg/día. Tras dos años de tratamiento continuado, la radiografía (Fig. 1b) y la TAC torácica (Fig. 1d) mostraban unos parénquimas pulmonares bien ventilados, apreciándose sólo algún tracto fibroso residual en el pulmón izquierdo (Fig. 1d). Un estudio gammagráfico con galio-67 mostraba hiperactividad a nivel del tercio medio de hemitórax izquierdo, confirmando así la existencia de enfermedad residual. A pesar de ello, la paciente se ha mantenido con abstención terapéutica, en remisión parcial muy buena (RPMB) y libre de progresión hasta la fecha (intervalo libre de progresión de 53 meses).

Discusión

El LPP es una enfermedad infrecuente (menos del 1% de las neoplasias del pulmón y menos del 1% de los LNH)¹, que engloba a distintas entidades histológicas y que actualmente se divide en dos grandes grupos anatómicos: a) los LNH de bajo grado (60-90% de los casos), de los que el subtipo asociado al tejido linfoide bronquial (BALT), es con mucho el más frecuente (90% de los de bajo grado) y b) los LPP de alto grado, más raros, y que suelen asociarse a estados de inmunodepresión^{1, 2}. Aunque el diagnóstico diferencial entre estos dos subtipos de LPP sólo puede establecerse sobre bases histológicas, algunos síntomas de presentación y manifestaciones radiológicas difieren entre ambos grupos. Mientras los pacientes con LPP de alto gra-

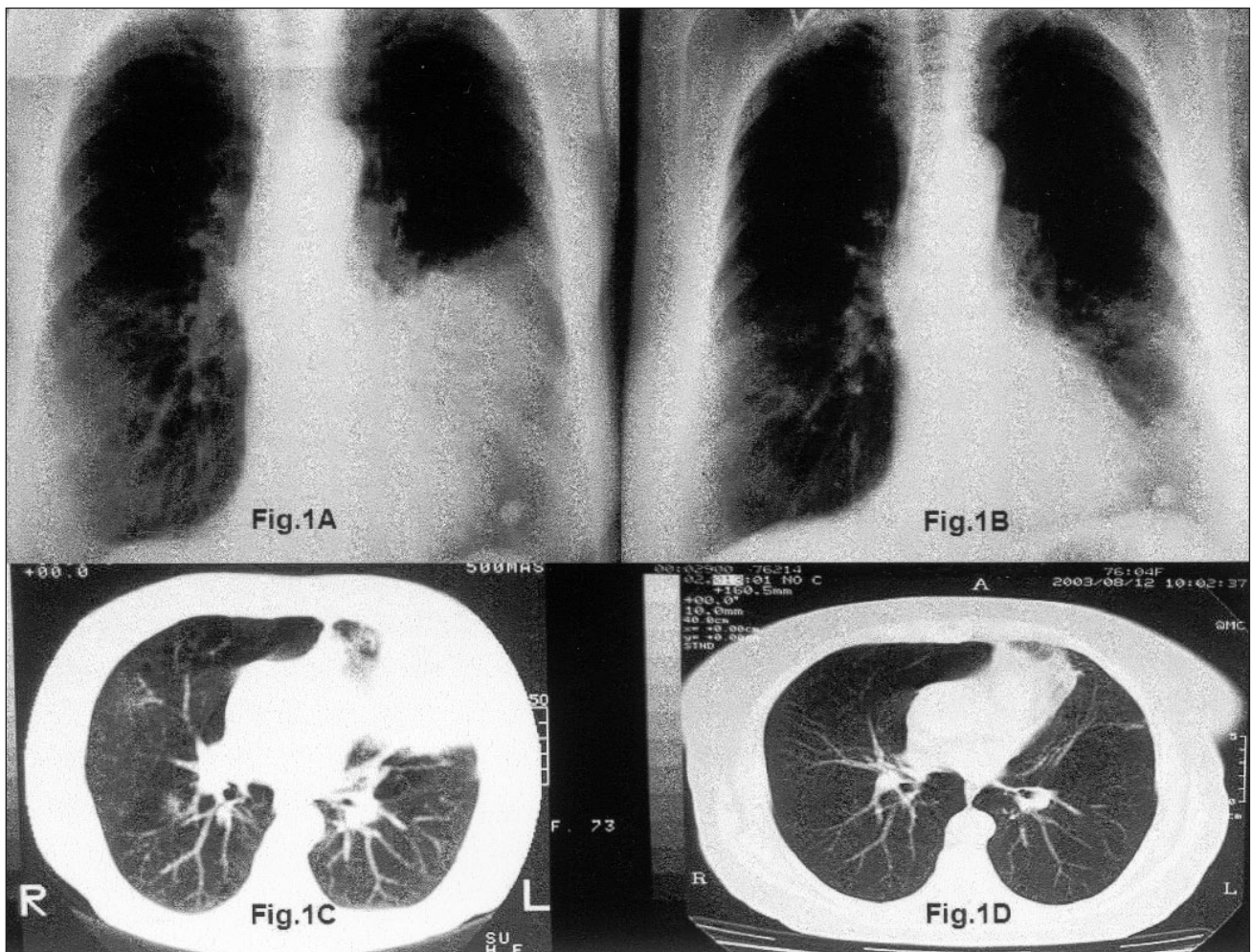


Figura 1. Radiografía y Tomografía axial computerizada de tórax antes y después del tratamiento.

Fig.1.A. Radiografía de tórax al diagnóstico en la que se observa una condensación paracardíaca izquierda, con broncograma aéreo, que borra la silueta cardíaca.

Fig.1.B. Radiografía de tórax tras monoquimioterapia, mostrando la desaparición casi completa de la masa pulmonar.

Fig.1.C. Tomografía axial computerizada torácica al diagnóstico. Se aprecia una masa densa homogénea de 7x5 cm, de forma triangular, con base periférica y vértice pericárdico que afecta a llingula y posiblemente a lóbulo superior izquierdo y se acompaña de atelectasia y desviación del mediastino.

Fig.1.D. Tomografía axial computerizada torácica tras tratamiento con clorambucilo, mostrando unos parénquimas pulmonares bien ventilados, desaparición de la masa pulmonar y algún tracto fibroso en el pulmón izquierdo.

do casi siempre presentan síntomas generales al diagnóstico, los pacientes con linfomas de bajo grado están asintomáticos y se diagnostican a partir de un hallazgo radiológico casual o bien, como en el caso de nuestra enferma, presentan síntomas respiratorios³. Estos tumores se asocian a enfermedades autoinmunes y a gammopatías monoclonales, generalmente IgM³, como es el caso de nuestra enferma.

Respecto al diagnóstico, hasta en un 50% de los casos la mucosa bronquial tiene un aspecto normal en la broncoscopia y la biopsia es informada como negativa³. Aunque en el caso presentado no se encontró IgM en el sobrenadante del lavado bronquioalveolar (LBA), ésta puede ser encontrada hasta en un 30% de los casos con paraproteínas en el suero⁴. De hecho, la demostración de una población linfocítica B clonal en el LBA se asocia con el diagnóstico

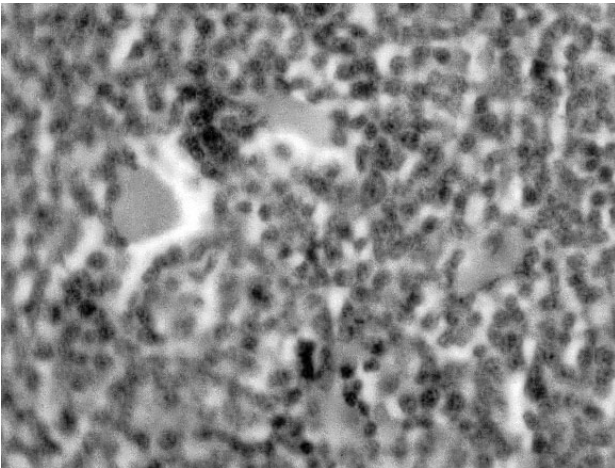


Figura 2. Histología de la biopsia bronquial mostrando una población monomorfa de células pequeñas y redondas, sin mitosis, compatible con el diagnóstico de Linfoma Linfocítico B de células pequeñas. No se observan centros germinales, diferenciación plasmocelular ni células con hendiduras nucleares todos ellos característicos de los linfomas BALT.

de LPP, por lo que su presencia obliga a la realización de procedimientos invasivos, y viceversa⁵. Finalmente, la PAAF guiada por TAC resulta útil para establecer el diagnóstico de sospecha, aunque la demostración de clonalidad y el diagnóstico histológico preciso requieren una muestra de biopsia de tamaño adecuado. En nuestra enferma, el hallazgo de una masa monomorfa de células linfoides pequeñas y redondas, *bcl-2* positivas, y la ausencia de centros germinales, de lesiones linfoepiteliales y de diferenciación plasmocelular, tan características de los linfomas tipo BALT, son compatibles con el diagnóstico histológico de LLBCP y no con el de LPP tipo BALT. Resulta interesante reseñar cómo, en las series más antiguas, el LLBCP era la entidad histológica más frecuente dentro de los LPP de bajo grado⁶, mientras que en la actualidad ni siquiera se menciona como entidad propia entre los LPP de bajo grado^{1,2}. Esto es así porque, aunque el concepto del linfoma asociado a mucosas fue introducido en la década de los 80⁷, no es hasta 1994 cuando aparece como una entidad propia en la clasificación de los linfomas⁸.

Aunque el tratamiento de los LPP de bajo grado sigue siendo controvertido (monitorización, cirugía, monoquimioterapia)¹, se puede considerar el clorambucilo oral, a una dosis de 2-4 mg/día, como el tratamiento de elección^{2,3}, con supervivencias del 100% a los dos años, y superiores al 90% a los cin-

co años³. La poliquimioterapia se reserva para los linfomas de alto grado o para pacientes con masa bulky². La eficacia de nuevos fármacos como la fludarabina y el anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) está aún por definir^{9,10}. En nuestra enferma destaca la falta de respuesta al tratamiento con clorambucilo oral en forma de ciclos que contrasta con la magnífica respuesta cuando este mismo fármaco se administró de forma continuada, a diferencia de otros síndromes linfoproliferativos B, como la leucemia linfática crónica, donde se ha demostrado la misma eficacia entre ambas formas de administración¹¹. Posiblemente ésto sea debido a la diferente dosis total recibida según la pauta de administración (40 mg/mes con el esquema de ciclos y 90-60 mg/mes con la pauta diaria).

Aunque nuestra enferma se encuentra en RPMB cinco años después del diagnóstico, continua seguimiento clínico-radiológico, ya que las recaídas, tanto ganglionares como extratorácicas son frecuentes en esta enfermedad³.

Correspondencia:
Dra. F. Ferrer Marín
Unidad de Hematología
C/ S. Martín de Porres, 15 - 2º
E-30001 Murcia
paquiferrer@telefonica.net

Bibliografía

1. Cadranet J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma. *Eur Respir J* 2002; 20: 750-62.
2. Habermann TM, Ryu JH, Inwards DJ, Kurtin PJ. Primary Pulmonary Lymphoma. *Semin Oncol* 1999; 26 (3): 307-15.
3. Chacón JJ. Linfoma Pulmonar. En: Garcia-Conde J, Matutes E, Piris MA, Reyes F, editors. Síndrome linfoproliferativos. Madrid, 1999; p. 306-9.
4. Oka M, Kawato K, Kanda T et al. Bronchoalveolarlavage in primary pulmonary lymphoma with monoclonal gammopathy. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 590-2.
5. Zompi S, Couderc LJ, Cadranet J et al. Clonality analysis of alveolar B lymphocytes contributes to the diagnostic strategy in clinical suspicion of pulmonary lymphoma. *Blood* 2004, 103: 3208-15.
6. Turner RR, Colby TV, Doggett RS. Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma. A study of 47 patients with primary manifestation in the lung. *Cancer* 1984; 54: 2088-96.
7. Isaacson P, Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984; 53: 2515-24.
8. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks et al. A revised european-american classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 1994; 84: 1361-92.
9. Zinzani PL, Stefoni V, Musuraca G et al. Fludarabine-containing chemotherapy as frontline treatment of non-gastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer* 2004; 100: 2190-4.
10. Raderer M, Jager G, Brugger S et al. Rituximab for treatment of advanced extranodal marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Oncology* 2003; 65: 306-10.
11. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1995, 333:1052-7.