

Linfoma de Celulas Grandes B Difuso Gastrointestinal del Anciano Asociado al Virus Epstein Barr: Reporte de Cinco Casos y Revision de la Literatura

Brady Ernesto Beltrán⁽¹⁾, Pilar Quiñones Avila⁽²⁾, Domingo Morales Luna⁽²⁾, Esther Cotrina Montenegro⁽³⁾, Ali Gallo López⁽⁴⁾, Marco López Ilasaca⁽⁵⁾

RESUMEN

El Linfoma de Células Grandes B difuso del anciano asociado al Epstein Barr es una nueva entidad incluida provisionalmente en la más reciente clasificación de neoplasias linfoides de la WHO. Usualmente afecta ancianos y tiene pobre sobrevida. El objetivo de este reporte fue evaluar las características clínicas, endoscópicas y sobrevida de cinco pacientes portadores de esta entidad y compromiso gastrointestinal. Tres casos tuvieron infiltración gástrica y dos casos tuvieron compromiso del íleon y el ciego.

PALABRAS CLAVE : linfoma difuso de células grandes B difuso, Virus Epstein Barr, gastrointestinal.

Rev. Gastroenterol. Perú; 2011; 31-3: 285-288

ABSTRACT

EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in elderly is a new entity included provisionally in the most recent WHO Classification of lymphoid neoplasms. It usually affects elderly patients and has a poor survival. The goal of this report was to evaluate clinical, endoscopic characteristics and survival of five patients with this entity and gastrointestinal affection. From five cases, three cases had gastric infiltration, one ileon and one in cecum.

KEY WORDS: diffuse large B-cell lymphoma, EBV, gastrointestinal.

1. Oncólogo médico, Departamento de Oncología-Radioterapia, hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima Peru
2. Patólogo, Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Peru.
3. Enfermera, Departamento de Enfermería del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima; Perú.
4. Patólogo, Centro Peruano de Diagnóstico Molecular..
5. Biólogo molecular, División de Medicina cardiovascular del Hospital Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston; Centro Peruano de Diagnóstico Molecular.

INTRODUCCIÓN

El Linfoma de Células grandes B difuso del anciano asociado al virus Epstein Barr (LCGBD del anciano -VEB) es un proliferación linfoide clonal de células B que ocurre en pacientes con más de 50 años y sin ninguna inmunodeficiencia o linfoma previo^(1,2,3). Es una nueva entidad descrita en la reciente clasificación de la WHO 2008⁽⁴⁾. El 70% de los pacientes presentan enfermedad extranodal principalmente piel, pulmón amígdala y estómago, con o sin simultáneo compromiso nodal. Sólo 30% de los pacientes tienen compromiso exclusivo ganglionar^(5,6). El curso clínico es agresivo con una media de sobrevida de cerca de dos años⁽¹⁾. En el presente artículo describimos por primera vez las manifestaciones gastrointestinales de una serie de casos peruanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

La población de estudio consistió en 20 pacientes con diagnóstico de LCGBD del anciano VEB positivo. 18 pacientes fueron seleccionados de enero 2002 y junio del 2008 del hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima.

La información clínica fue obtenida de las historias clínicas. Todos los casos fueron positivos para la presencia del VEB mediante CISH para EBER y/o positividad para LMP1 en las células tumorales. Además todos los casos presentaron morfología de linfoma de células grandes y tuvieron positividad para el marcador de células B, CD20 por inmunohistoquímica.

Inmunohistoquímica

De cada uno de los casos se seleccionaron los bloques de parafina y se procedió, mediante la técnica de inmunohistoquímica, a la tinción con los siguientes anticuerpos: CD20, CD10, bcl-6, MUM1 y CD3 (Tabla N 1). De manera resumida una vez desparafinados se utilizó la técnica de recuperación antigénica con microondas. Posteriormente se incubaron los anticuerpos primarios por 2 horas. Para la visualización se utilizó el sistema LSAB+ (DAKO) asociado al cromógeno diaminobenzidina (DAB). Cada caso se revisó para determinar la negatividad o positividad, y en el caso de ser positivo el porcentaje de las células tumorales que expresaron el marcador se cuantificó en incrementos de 10%. Para los anticuerpos CD10, bcl-6 y MUM1, la reacción se consideró positiva si el 30% o más de las células tumorales eran positivas. Posteriormente, utilizando estos tres últimos anticuerpos, se determinó el subtipo de Linfoma Difuso de Células Grandes B de acuerdo al algoritmo propuesto por Hans et al (15) (Gráfico N° 1). Los casos eran considerados del tipo centro germinal (CG) si eran CD10 (+) o CD10 (-)/bcl-6 (+)/MUM1 (-). De manera análoga los casos eran considerados del tipo No centro germinal (No CG) si eran CD10 (-)/bcl-6 (-) o CD10 (-)/bcl-6 (+)/MUM1 (+).

Tabla N° 1: Lista de anticuerpos usados para las tinciones de inmunohistoquímica

Anticuerpo	Clona	Fuente	Dilución
CD20	L-26	DAKO	1:100
CD10	56C6	Novocastra	1:10
Bcl-6	PG-B6p	DAKO	1:10
MUM1	Policlonal	Santa Cruz	1:200

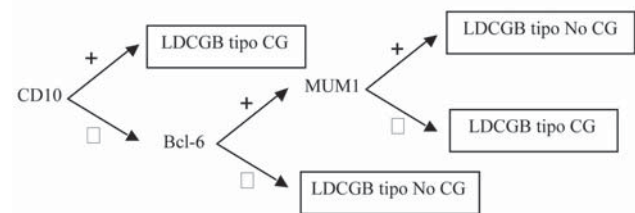


GRAFICO N° 1: Algoritmo para la subclasificación de los Linfomas Difusos de Células Grandes de estirpe B usando la inmunohistoquímica.

Para detectar la presencia del virus de Epstein Barr se utilizó la técnica de Hibridación in situ visualizada con cromógeno (CISH). Para ello se empleó una sonda PNA EBER conjugada con fluoresceína (DAKO). Después de que los cortes fueron desparafinados se procedió a la incubación con la sonda. La detección de la reacción se realizó utilizando un anticuerpo primario antifluoresceína. Posteriormente se utilizó el sistema de visualización LSAB+ y el empleo de diaminobenzidina como cromógeno. La reacción se consideró positiva para la presencia del virus de Epstein Barr si había expresión en el núcleo de las células tumorales.

La evaluación de todos los casos se realizó un panel de dos expertos anatomopatólogos.

RESULTADOS

De los 18 pacientes evaluados, 10 pacientes presentaron compromiso extranodal, de los cuales 5 (27%) tuvieron afectación gastrointestinal. 3 presentaron compromiso del estómago, 1 del intestino delgado (ileón) y 1 del intestino grueso (ciego).

Tabla 2 Frecuencia de Compromiso Extranodal

	LOCALIZACION	FRECUENCIA	SITOS ESPÈCIFICOS
EXTRA NODAL	GI	5/18(27%)	estómago (3) ileón(1) ciego(1)
	NO GI	5/18 (27%)	glándula suprarrenal(1) amígdala(1), piel (1) pulmón(1), hueso(1) pleura(2) médula ósea(1)
NODAL		8/18	

GI: gastrointestinal

Con respecto a las características de los pacientes con afectación gastrointestinal. 4 fueron varones y 1 mujer. La edad promedio 69 años, incluyendo un caso en un paciente de 34 años de edad y compromiso múltiple extranodal (piel, pleura). 2 fueron estadios localizados y los 3 restantes fueron estadios avanzados. 80% (4 /5) presentaron un ECOG > 0 = a 2, lo que sugiere que status performance en estos pacientes es malo.

Con respecto a las manifestaciones digestivas, los tres casos con compromiso gástrico presentaron hemorragia digestiva (dos con hematemesis y uno con melena) y los dos casos de intestino y colon debutaron con obstrucción intestinal.

Con respecto a los tres casos con compromiso gástrico, los hallazgos endoscópicos mostraron en uno de ellos, lesiones elevadas múltiples con centro deprimido en curvatura mayor hasta cuerpo distal, otro caso mostró una úlcera 10mm en fondo gástrico sobre el saco herniario y el tercero una lesión proliferativa tipo Bormann III en cuerpo distal. De hecho sólo reciben tratamiento 3 pacientes y los otros 2 no lo reciben por su mal estado general.

Todos los casos fueron CD20 positivos con morfología de células grandes y expresión del VEB mediante la prueba de EBER en las células tumorales. 4/5 casos de acuerdo a los criterios de Hans fueron catalogados como CG(2) y NCG(2). Es relevante mencionar que el caso 1 con fenotipo CG tiene una sobrevida de 42 meses.

60% (3/5) de los casos fallecen en menos de 6 meses sugiriendo la agresividad de esta entidad; sin embargo un caso tiene una sobrevida de 42 meses luego de tratamiento con el régimen CHOP y el otro caso se encuentra sin evidencia de enfermedad a 6 meses luego de un régimen de quimioterapia basado en CHOP más un anticuerpo monoclonal anti-CD20, rituximab.

Tabla 3 Características Clínicas de los Pacientes con Compromiso Gastrointestinal

CASO	Edad	Sexo	Score Oyama	Compromiso extranodal	Síntomas B	ECOG	Estadio	Tratamiento	Sobrevida meses	Status
1	66	m	0	estómago	no	2	I	CHOP	42	vivo
2	88	m	1	estómago	no	2	I	-	3	muerto
3	74	m	1	lleón/pulmón	no	1	IV	R-CHOP	6	vivo
4	86	f	1	ciego	no	2	IV	-	5	muerto
5	34	m	1	estómago/pleura/piel	sí	4	IV	CHOP	2	muerto

f: femenino; m: masculino

Tabla 4 : Sintomatología Digestiva y Hallazgos Endoscópicos

CASO	SINTOMATOLOGIA	HALLAZGO ENDOSCÓPICO
1	hematemesis, dolor abdominal, llenura precoz	Lesión proliferativa Bormann III en cuerpo
2	melena	Úlcera saco herniario en fondo
3	obstrucción intestinal	-
4	obstrucción intestinal	-
5	hematemesis	Lesiones elevadas múltiples con centro deprimido en cuerpo

TABLA 5: INMUNOFENOTIPO

CASO	CD20	EBER	CD10	BCL6	MUM1	Fenotipo
1	+	+	+	-	-	CG
2	+	+	+	-	-	CG
3	+	+	Des	Des	Des	Des
4	+	+	-	-	+	NCG
5	+	+	-	-	+	NCG

Des:desconocido, CG: centrogerminal; NCG: No centrogerminal.

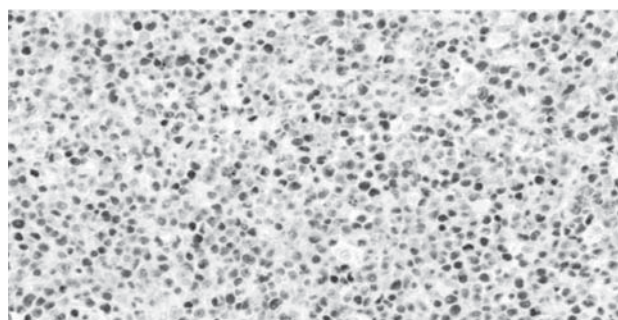


Foto 1: Positividad al EBER -CISH

DISCUSIÓN

El Linfoma Difuso de Células Grandes B difuso (LCGBD) es el tipo histológico más frecuente de todos los linfomas No Hodgkin correspondiendo al 40% del total de linfomas (6,7). Los sitios de compromiso extranodal más frecuentes, son los gastrointestinales (8,9). LCGBD del anciano VEB positivo es una entidad linfoproliferativa recientemente descrita en la nueva clasificación de la WHO del 2008, que corresponde a un subtipo del LCGBD (4).

Oyama et al. describió 96 pacientes con LCGBD que presentaban el VEB en las células tumorales y presentaban características clínicas y pronóstico diferente. Este autor reconoce que esta nueva entidad es prevalente en mayores de 70 años, curso agresivo y frecuente compromiso extranodal. Incluso se estableció un índice pronóstico compuesto de dos variables como son la edad y los síntomas B como factores pronóstico para discriminar sobrevida (1). Oyama et al. (1) encontró que 20% de los pacientes con esta nueva entidad presentaron compromiso extranodal exclusivo, 31% sólo nodal y 49% tuvieron tanto compromiso mixto (extranodal y nodal). Describe que los sitios extranodales más frecuentes fueron: piel (13%), pulmón (9%), pleura (9%), estómago (9%) y amígdala (8%). De los anteriormente mencionados sólo el compromiso en piel fue estadísticamente significativo en favor del grupo de la nueva entidad y las otras localizaciones incluyendo la gastrointestinal no mostraron una mayor frecuencia comparado con el grupo VEB negativo. En nuestro estudio se detectó compromiso extranodal en el 54% de los pacientes, de los cuales el 27% tuvieron compromiso gastrointestinal, porcentaje más alto que el descrito por Oyama et al.

Con respecto a las manifestaciones clínicas de los cinco pacientes descritos, cabe resaltar que los casos con compro-

miso en ileón y ciego presentaron un cuadro de obstrucción intestinal y los restantes con compromiso gástrico tuvieron hemorragia digestiva. Los hallazgos endoscópicos de los pacientes con compromiso gástrico demostraron diferentes presentaciones, no existiendo un patrón común. Los dos casos primarios de estómago presentaron un patrón unifocal mientras que el caso de compromiso secundario tuvo compromiso multifocal tal como lo describe Kolve et al^[11] quién postuló diferencias endoscópicas entre los linfomas primarios vs. los secundarios, determinando que los primarios de alto grado presentan un patrón de crecimiento unifocal mientras que los linfomas secundarios presentan compromiso multifocal.

Es generalmente conocido que la mayoría de los tumores asociados al VEB responden pobremente a la quimioterapia intensa y presentan una tasa de recaída alta. Un pequeño estudio japonés que investigó el rol de la infección del VEB en los linfomas primarios gástricos del tipo LDCGB que recibieron CHOP; encontró que el 50% (4 de 8) fueron pacientes refractarios VEB positivos^[12].

Park y colaboradores reportaron que los pacientes con LDCGB EBER (+) mostraban una pobre respuesta a la

primera línea de tratamiento comparado con los pacientes LDCGB EBER (-) (72.0% vs 92.3%)⁽⁶⁾.

En el presente reporte, dos pacientes no recibieron tratamiento por su mal estado general secundario a la edad o comorbilidad presente; de los tres pacientes que recibieron tratamiento sólo dos respondieron y uno falleció con progresión de enfermedad. Es importante mencionar que uno de los pacientes se encuentra sin evidencia de enfermedad 42 meses del diagnóstico y fue un estadio localizado correlacionando con un Score Oyama de bajo riesgo y un fenotipo CG

Al parecer en esta entidad el pronóstico depende del Score Oyama, sin embargo el status NCG y altos índices IPI pueden ser factores de sobrevida^(6,13,14); lo que explica los diferentes cursos clínicos de la enfermedad.

En conclusión; el compromiso gastrointestinal por el LCGBD del anciano-VEB es frecuente en nuestro medio. Usualmente corresponde a pacientes gerontes con mal estado general. Nuevas estrategias de tratamiento deberían ser definidas en este grupo de pacientes.

REFERENCIAS

1. OYAMA T, YAMAMOTO K, ASANO N, OSHIRO A, SUZUKI R et al. Age-Related EBV-Associated B-Cell Lymphoproliferative Disorders Constitute Distinct Clinicopathologic Group: A Study of 96 Patients. *Clin Cancer Res* 2007;13(17):5124- 5132.
2. OYAMA T, ICHIMURA K, SUZUKI R, et al. Senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:16-26.
3. SHIMOYAMA Y, OYAMA T, ASANO N, et al. Senile Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders: a mini review. *J Clin Exp Hematop.* 2006;46:1-4.
4. SWERDLOW S, CAMPO E, HARRIS N et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.. World Health Organization Classification of Tumors Four Edition, Lyon ,2008.
5. KUZE T, NAKAMURA N, HASHIMOTO Y, SASAKI Y, ABE M. The characteristics of Epstein-Barr virus (EBV)-positive diffuse large B-cell lymphoma: comparison between EBV(+) and EBV(-) cases in Japanese population. *Jpn J Cancer Res.* 2000;91:1233-1240.
6. PARK S, LEE J et al. The impact of Epstein Barr Virus on clinical outcome in diffuse large B cell lymphoma. *Blood.* 2007 Aug 1;110(3):972-8.
7. HARRIS NL, JAFFE ES, STEIN H, BANKS PM, CHAN JK, CLEARY ML, DELSOL G, DE WOLF-PEETERS C, FALINI B, GATTER KC. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
8. ANDERSON JR, ARMITAGE JO, WEI SENBURGER DD. Epidemiology of the non-Hodgkin' s lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 1998; 9: 717-720.
9. PARYANI S, HOPPE RT, BURKE JS, SNEED P, DAWELEY D, COX RS, ROSENBERG SA, KAPLAN HS. Extralymphatic involvement in diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1983; 1: 682-688.
10. REDDY S, PELLETTIERE E, SAXENA V, HENDRICKSON FR. Extranodal non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1980; 46: 1925-1931.
11. KOLVE M, FISCHBACH W, GREINER A, WILMS K. Differences in endoscopic and clinicopathological features of primary and secondary gastric non-Hodgkin's lymphoma. German Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 307-315.
12. YOSHINO T, NAKAMURA S, MATSUNO Y, et al. Epstein-Barr virus involvement is a predictive factor for the resistance to chemoradiotherapy of gastric diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2006;97:163-166.
13. BELTRAN B, MORALES D, RIVA L, HURTADO DE MENDOZA F, QUINONES P, YABAR A, EPSTEIN-BARR Virus Status Correlates with Poor Outcome and Is an Independent Prognostic Variable in De Novo Nodal Diffuse Large B Cell Lymphoma in Peru. *Blood(ASHAnnualMeetingAbstracts)*, Nov2007; 110:4391.
14. CASTILLO JJ, BELTRAN BE, MIRANDA RN, PAYDAS S, WINER ES, BUTERA JN. Epstein-barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly: what we know so far. *Oncologist.* 2011;16(1):87-96