

Linfoma de Hodgkin Vesicular: Reporte de Caso Raro

Reporte de Caso

Miguel Osorio-M¹, Martha Mosquera-T¹ y Pilar Galán-A¹

¹ *Departamento de Hematología, Hospital General de Segovia, España*

Fecha de recepción del manuscrito: 04/Julio/2023

Fecha de aceptación del manuscrito: 10/Octubre/2023

Fecha de publicación: 20/Octubre/2023

DOI: 10.5281/zenodo.11374201

Creative Commons: Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional.

Resumen—

Presentamos a un paciente de 81 años, con antecedente de Leucemia Aguda Mieloblástica tratado 3 años antes con esquema fludarabina, filgrastim y citarabina según esquema del Programa Español de Tratamientos en Hematología del año 2014, con enfermedad mínima residual negativa tras finalizar el tratamiento un año después. Acude a urgencias por síndrome febril y signos de colecistitis aguda, por lo que se inicia antibioticoterapia. 24 horas después presenta evolución desfavorable, por lo que ingresa a cuidados intensivos, se realiza colecistectomía abierta con drenaje Blake, sin embargo continúa el empeoramiento clínico, falleciendo 72 horas después. El resultado de anatomía patológica de la vesícula biliar objetiva infiltración linfagítica por células con atipia y expresión de CD30, PAX5 y EBV-LMP1, concluyendo el diagnóstico de vesícula biliar con infiltración por linfoma de Hodgkin clásico. Es importante resaltar que en el esquema de tratamiento recibido previamente, especialmente la fludarabina, produce una importante mielosupresión e intensa linfopenia que se ha relacionado con el desarrollo de neoplasias secundarias tanto de órgano sólido, leucemias o síndromes linfoproliferativos. Como conclusión, creemos que ante todo paciente con antecedente de tratamiento con quimioterapia, se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial, la posibilidad de una segunda neoplasia.

Rev Med Clin 2023;7(3):e20102307024

Palabras clave—Linfoma Hodgkin, Vesícula biliar, Leucemia aguda mieloblástica

Abstract—Gallbladder Hodgkin Lymphoma: A Rare Case Report

We present an 81-year-old patient with a history of Acute Myeloblastic Leukemia treated 3 years earlier with the fludarabine, filgrastim and cytarabine regimen according to the 2014 Spanish Hematology Treatment Program regimen, with minimal residual disease negative after finishing treatment one year later. who went to the emergency room due to febrile syndrome and signs of acute cholecystitis, for which antibiotic therapy was started. 24 hours later, the evolution was unfavorable, so he was admitted to intensive care, an open cholecystectomy with Blake drainage was performed, however, the clinical worsening continued, and he died 72 hours later. The pathology results of the gallbladder showed lymphangitic infiltration by cells with atypia and expression of CD30, PAX5 and EBV-LMP1, concluding the diagnosis of gallbladder with infiltration by classic Hodgkin lymphoma. It is important to highlight that in the previously received treatment scheme, especially fludarabine, it produces significant myelosuppression and intense lymphopenia that has been related to the development of secondary neoplasms of both solid organs, leukemias, or lymphoproliferative syndromes. In conclusion, we believe that first of all patients with a history of chemotherapy treatment, the possibility of a second neoplasia should be taken into account in the differential diagnosis.

Rev Med Clin 2023;7(3):e20102307024

Keywords—Hodgkin Lymphoma, Gallbladder, Acute myeloblastic leukemia

INTRODUCCIÓN

La afectación de la vesícula biliar por linfoma no Hodgkin está descrita en varias publicaciones, sin embargo, el linfoma de Hodgkin vesicular no ha sido reportado en base a nuestra búsqueda en PubMed y Embase. Hemos encontrado un caso publicado de linfoma Hodgkin en los ganglios hiliares portales que dio lugar a la obstrucción del conducto cístico y el conducto hepático común, causando colecistitis aguda, perforación vesicular y colangitis, pero con hallazgo benigno en la pieza vesicular.¹ Asimismo, en otro reporte de caso describen una afectación hepática primaria por linfoma de Hodgkin, diagnosticado mediante biopsia hepática tras presentar clínica de ictericia y fiebre de dos semanas de evolución, pero sin afectación vesicular.² Presentamos el caso de un paciente con fiebre de dos semanas de evolución e ictericia 48 horas antes del ingreso hospitalario, que es intervenido de una colecistectomía por la sospecha diagnóstica de colecistitis aguda de origen litiasico. Posteriormente, la anatomía patológica concluye que tanto el ganglio cístico vesicular, como la pieza operatoria de vesícula biliar son compatibles con Linfoma de Hodgkin.

REPORTE DE CASO

Reportamos a un paciente varón de 81 años con antecedente de Leucemia Aguda Mieloblástica sin maduración tipo M1 según la clasificación Francesa-Americana-Británica (Clasificación FAB), cariotipo normal, NPM-1 positivo y FLT3-ITD mutado, tratado 3 años antes con esquema FLUGA (Fludarabina 25mg/m² vía oral (VO) durante 5 días, filgrastim 5ug/kg/día por 4 días y citarabina 75mg/m² subcutáneo (SC) durante 4 días), según esquema del Programa Español de Tratamientos en Hematología del año 2014 (PETHEMA 2014). Tras completar 3 ciclos de esquema FLUGA, presenta situación de remisión completa citológica, por lo que recibe tratamiento de mantenimiento con esquema mini-FLUGA (Fludarabina 40mg/m²/día VO por 2 días y ARA-C 75mg/m²/día SC por 2 días mensualmente durante 6 meses. En la reevaluación posterior el paciente presentaba enfermedad mínima residual negativa.

Dos años después, encontrándose previamente bien el paciente acude a urgencias por fiebre intermitente de dos semanas de evolución, sin focalidad aparente. Se inició tratamiento antibiótico empírico con amoxicilina-clavulánico y tras la ausencia de mejoría y empeoramiento del estado general ingresa en el hospital. A la exploración, presenta ictericia leve, signo de Murphy negativo, sin otras alteraciones. En analítica, leucocitos 8540/uL con 12% de cayados, sin blastos, hemoglobina (hb) 10,2mg/dL, plaquetas 54000/uL, destaca la bilirrubina total (BT) de 3,86 mg/dL. En el estudio ecográfico (Figura 1), se objetiva hígado de aspecto normal, vía biliar intra y extrahepática no dilatada, vesícula biliar con moderada distensión, así como engrosamiento de 4 mm de la pared y contenido ecogénico en relación con microlitiasis, además

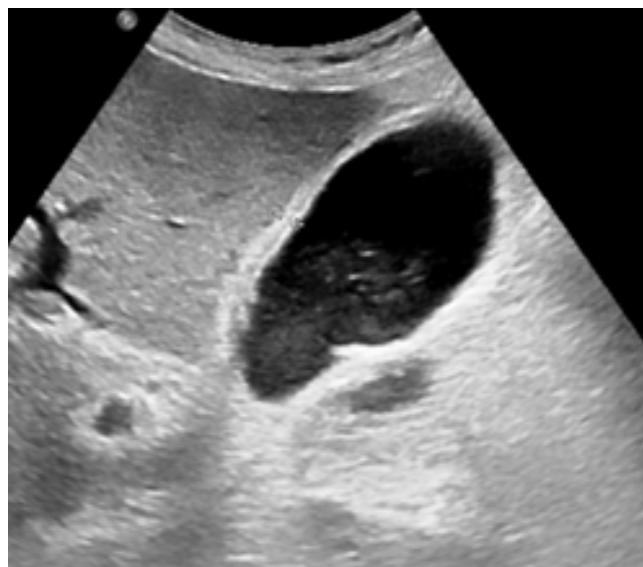


Figura 1: Se observa engrosamiento de pared vesicular de 4mm con contenido ecogénico en su interior.

presenta pequeñas cuñas de líquido libre perivesicular, estableciéndose el diagnóstico de colecistitis aguda. Con este diagnóstico se inició tratamiento antibiótico empírico con piperacilina/tazobactam. Pasadas 24 horas del inicio del tratamiento el paciente presenta empeoramiento tanto clínico como de los parámetros de laboratorio: PCR 13,84 mg/dL, procalcitonina 29,23ng/mL, GOT 32U/L, GPT 45U/L e incremento de BT a 9,1mg/dL de predominio directo, en el hemograma presenta leucocitos con 11560/uL sin evidencia de células blásticas, hb 8,5 g/dL y plaquetas 53000/uL. Ante estos hallazgos se realiza tomografía axial computarizada de abdomen en la que se objetiva una vesícula biliar con contenido ecogénico barro/litiasis y líquido perivesicular, así como múltiples adenopatías retroperitoneales de predominio paraaórticas izquierdas, de hasta 22 mm, además líquido libre en ambas gotieras parietocólicas y pelvis. Incidentalmente se describe engrosamiento pericárdico, adenopatías en la región cardiofrénica derecha y pequeño derrame pleural derecho.

El paciente ingresa en la unidad de cuidados intensivos y se programa para intervención quirúrgica, realizándose colecistectomía abierta con colocación de drenaje tipo Blake. En hallazgo intraoperatorio se objetiva vesícula edematosa e hígado friable de aspecto granulomatoso. A pesar del tratamiento quirúrgico continúa el empeoramiento clínico presentando trombopenia grave, fallo hepático y renal, falleciendo 72 horas después. El estudio molecular en sangre de citomegalovirus (CMV) durante el ingreso detectó material genético, pero carga viral por debajo del umbral de cuantificación. Asimismo, los estudios de serología del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), hepatitis A, B y C fueron negativos. El cultivo microbiológico del líquido peritoneal fue negativo y los hemocultivos fueron positivos para staphylococcus coagulasa negativo, sugestivo de contaminación. El resultado de la anatomía patológica post fallecimiento describe un ganglio cístico con neoplasia linfóide de patrón difuso, polimorfo, rico en células de tipo Hodgkin y Reed-Sternberg, con estudio de inmunohistoquímica que muestra expresión de CD30, PAX5 y EBV-LMP1, no se observa expresión de

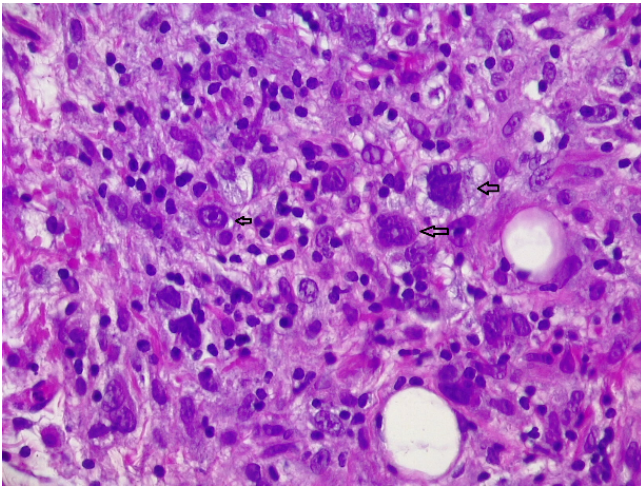


Figura 2: Hematoxilina- Eosina, 400X. Ganglio cístico, en el que se observan células de Reed Sternberg (ver flechas), concretamente una forma mononuclear con nucléolo eosinofílico prominente y células de aspecto anaplásico.

CD20 ni CD3 siendo el diagnóstico compatible con linfoma de Hodgkin clásico variante depleción linfoide. Asimismo, en la vesícula biliar se objetiva infiltración linfagítica por células con atipia y expresión de CD30, PAX5 y EBV-LMP1, concluyendo el diagnóstico de vesícula biliar con infiltración linfagítica por linfoma de Hodgkin clásico (Figura 2).

DISCUSIÓN

El linfoma de Hodgkin (HL) representa el 10% de los linfomas diagnosticados, siendo el 90% variante clásica y menos del 1% del subtipo depleción linfocitaria, este último con un peor pronóstico.³ Frecuentemente se presenta con adenopatías asintomáticas a nivel cervical, axilar o inguinal, en ese orden de frecuencia. Los síntomas B como fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso, solo se encuentran en el 40% de los pacientes.⁴

La fludarabina se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de la leucemia linfática crónica, en el acondicionamiento del trasplante alogénico no mieloablativo, así como en la leucemia mieloide aguda en mayores de 65 años. Su eficacia clínica se contrapone a su elevada toxicidad. Así, por un lado, por su mecanismo de acción produce una importante mielosupresión e intensa linfopenia que favorece la aparición de infecciones oportunistas y, por otro lado, como efecto tardío se ha relacionado con el desarrollo de neoplasias secundarias tanto de órgano sólido, leucemias o síndromes linfoproliferativos,⁵ de hecho, el HL está descrito como efecto adverso raro, según la ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).⁶

Por lo anteriormente señalado, creemos que la edad avanzada del paciente, el antecedente de leucemia mieloide aguda y el tratamiento citotóxico inmunosupresor recibido, especialmente la fludarabina pudieron contribuir a la aparición del linfoma.

El HL clásico variante depleción linfoide descrita en el caso se suele diagnosticar en pacientes inmunodeprimidos y la mayoría se detecta en estadios avanzados afectando al hígado, bazo y médula ósea, por ende, se asocia a peor pronóstico.⁷ Un último hecho que queremos destacar es la descripción intraoperatoria del hígado de aspecto granulomatoso, probablemente sugiera también una afectación hepática del linfoma, ya sea infiltrándolo directamente o como síndrome paraneoplásico, pudiendo ser ésta la causa del fallo hepático fulminante⁴ y la posterior muerte del paciente.

Como conclusión, creemos que ante todo paciente con un proceso clínico no filiado y antecedente de tratamiento con quimioterapia, se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial, la posibilidad de una segunda neoplasia.

FINANCIAMIENTO

El financiamiento del trabajo fue cubierto por los autores.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores niegan presentar conflictos de interés en este trabajo

REFERENCIAS

- [1] Manesh M, Henry R, Gallagher S, Greas M, Sheikh MR, Zielsdorf S. Hodgkin lymphoma masquerading as perforated gallbladder adenocarcinoma: A case report. *World J Gastrointest Surg* [Internet]. 2021;13(10):1279–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4240/wjgs.v13.i10.1279>
- [2] Nasiri AM, Alshammari M, Ahmed A, Elsir B, Alghethber H. Primary hepatic Hodgkin's lymphoma: A case report. *J Family Med Prim Care* [Internet]. 2022; 11(3):1184–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1116_21
- [3] LaCasce A. Hodgkin lymphoma: Epidemiology and risk factor. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate 2023 [citado el 1 de febrero 2023]. Disponible en: <http://uptodate.com/>
- [4] LaCasce A. Clinical presentation and diagnosis of classic Hodgkin lymphoma in adults. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate 2023 [citado el 1 de febrero 2023]. Disponible en: <http://uptodate.com/>
- [5] Lukenbill J, Kalaycio M. Fludarabine: a review of the clear benefits and potential harms. *Leuk Res* [Internet]. 2013;37(9):986–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2013.05.004>
- [6] Ministerio de Sanidad Gobierno de España. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios [Internet]. España [revisado; 2 de febrero 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/#>
- [7] Singh R, Sheikh S, Pallagatti S, Aggarwal A, Gupta D, Handa R, et al. Lymphocyte depleted Hodgkin's lymphoma presented with Haemolytic Anemia: A case report and literature review. *J Maxillofac Oral Surg* [Internet]. 2015;14(Suppl 1):317–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12663-013-0528-1>