

## **FATIGA Y ATAQUE AL ESTADO GENERAL**

**Historia Clínica:** El paciente es un hombre de 63 años de edad con excelente estado de salud hasta cuatro semanas antes de su ingreso hospitalario en que manifestó fatiga y ataque al estado general. Después de su admisión presentó fiebre y pancitopenia sin linfadenopatía o esplenomegalia. Los estudios de laboratorio mostraron hemocultivos negativos, al igual que pruebas negativas para Hepatitis A, B, C, Virus Epstein-Barr, Citomegalovirus, Anticuerpos antinucleares, artritis reumatoide y PPD. Los ecocardiogramas al igual que la tomografía del corazón fueron normales

La tomografía del hígado encontró múltiples lesiones hipodensas en el lóbulo derecho sin dilatación biliar. Una biopsia de médula ósea y una aspiración esplénica con aguja fina mostraron un linfoma maligno de células B. Adicionalmente se encontraron en forma separada pequeñas poblaciones de células linfoides con marcadores CD2 positivos, CD3 negativos y células con fenotipo NK. La salud del paciente decayó rápidamente y mostró fallas multiorgánicas y períodos de hipotensión que provocaron su muerte

La autopsia reveló hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatía difusa

El hígado pesó 3500 grs. y reveló un agrandamiento en todos sus lóbulos, la capsula estaba lisa, y el parénquima necrótico y difusamente infiltrado por micronódulos. No había fibrosis

El bazo pesó 110 grs., la cápsula esplénica era lisa y focalmente fibrotica. El parénquima esplénico estaba distorsionado por múltiples infartos y un infiltrado nodular difuso similar al que presentó el hígado

Los nódulos linfáticos abdominales y del tórax, estaban crecidos, el ganglio linfático más grande medía 8 cm. de diámetro y se encontraba en el hilo del hígado. La sección de los ganglios reveló un infiltrado homogéneo color marrón

### **Descripción Microscópica**

La médula ósea demostró un infiltrado homogéneo compuesto de células mononucleares de tamaño intermedio con prominente diferenciación nuclear y células plasmocíticas mezcladas con pequeños linfocitos. El resto del tejido era normal con áreas de hematopoyesis, mostrando una ligera disminución de la serie eritroide

Los estudios inmunohistoquímicos en bloques de parafina identificaron una población monoclonal de células tipo B con marcadores CD20/L26 positivo, antilambda positiva, CD3 negativa y fenotipo CD5 negativo

Los estudios citométricos para inmunofenotipo realizados a la médula ósea antes de la muerte del paciente, demostraron la presencia de neoplasia maligna de células B. En resumen, se encontró un incremento relativo de células CD3 NK negativas las cuales eran positivas a CD16, CD56 y CD7. En un porcentaje menor, algunas células mostraron también positividad al CD57. El significado de la presencia de las células del tipo NK no fue aclarado. El análisis inmunohistoquímico post mortem de la médula ósea y el hígado apoyaron el diagnóstico pre mortem de la presencia de una neoplasia maligna de células B acompañada de una pequeña población de linfocitos CD2 positivos, CD3 negativos e inmunofenotipo CD79 positivo

La arquitectura normal del hígado se encontraba reemplazada por áreas grandes geográficas de necrosis punteada. Además se observó un infiltrado linfocítico neoplásico que afectaba las zonas periportales el lóbulo central y las áreas sinusoidales. El patrón de infiltración no era distintivo. Las sinusoides estaban expandidas con hemorragia, edema y células neoplásicas. Los hepatocitos viables eran escasos y mostraron cambio regenerativo. No había fibrosis, inclusiones virales ni evidencia de patología del tracto biliar primario

La arquitectura normal del bazo se encontraba reemplazada por múltiples infartos y un infiltrado linfocítico difuso, que afectaba la pulpa blanca y roja así como una infiltración difusa de las sinusoides. Además presentaba una hematopoyesis extramedular focal

El examen microscópico de los ganglios linfáticos mostró células linfocíticas atípicas en un tejido predominantemente necrótico

### **Diagnóstico final** - Linfoma de Células B con células tipo NK CD3 negativas

**Discusión:** Este caso describe a un hombre de 62 años de edad previamente sano quien desarrolló un curso clínico fulminante que dio como resultado una falla multi- orgánica y muerte secundaria a un linfoma de célula B de diagnóstico reciente. Este caso es de interés particular ya que su curso fue muy rápido y se asociaba con una población pequeña de células NK que fue identificada mediante los estudios de inmunofenotipos citométricos

El ataque del hígado es común en linfomas de bajo grado y se presenta generalmente como padecimiento diseminado. Menos común es el linfoma primario del hígado del tipo B y el recientemente descrito linfoma hepatoesplénico de células T Gamma/Delta. El linfoma que afecta en forma difusa al hígado y que se asocia frecuentemente con el ataque del bazo, puede presentarse como una disfunción hepática.

Estos linfomas tienen presentaciones clínicas, genotipos e inmunofenotipos específicos. En contraste, en este caso describe a un hombre cuyo estado de salud previa era adecuada y que no tenía hepatoesplenomegalia al momento de su ingreso al hospital y una vez que aparecieron los síntomas clínicos se desarrolló una enfermedad rápidamente fatal antes de que se iniciara un tratamiento adecuado

Los estudios de inmunofenotipos mostraron un crecimiento moderado pero difuso de células B con una población separada CD20 positiva, CD3 negativa y células tipo NK.

Las células NK representan generalmente una población reactiva de linfocitos o podrían corresponder a una segunda neoplasia o células guardianes que pueden desempeñar un papel importante en la progresión del tumor, lo cual explica el rápido deterioro clínico de este paciente. Las evidencias recientes apoyan el papel de las células NK en la patogenia de la invasión y la metastasis de las células ya que se ha observado este tipo de diseminación en cánceres de tipo epitelial y podrían demostrar también la naturaleza agresiva del linfoma de células B

Una sustancia llamada metaloproteinasas de matriz (MMP) tiene un papel muy importante en la progresión del tumor, especialmente en la invasión y metastasis de las células cancerosas a través de su actividad de degradación en contra de proteínas de la matriz extracelular. Las células NK juegan un papel importante en las defensas del huésped. El mecanismo propuesto para su papel en

la resistencia de los pacientes que sufren de cancer es la liberación del tumor derivado de factores supresores

Las secuencias de aminoácidos homologos al MMP han demostrado tener un efecto supresor en las células NK, contribuyendo posiblemente a la sobrevivencia de las células de cancer en vivo. La generación de estas secuencias de aminoácidos mediante las células del tumor han demostrado crecimiento e invasión de las células del tumor en ratones. Kataoka, H. y sus colaboradores han demostrado que una sobre expresión de la MMP aumenta el crecimiento y la agresividad y el comportamiento invasor de adenocarcinomas pancreáticos humanos

El mecanismo oculto de la supresión de citotoxicidad NK es desconocido. Reportes recientes demuestran a pacientes con linfomas agresivos de células B, tanto en padecimientos avanzados como en padecimientos limitados cuya evolución podría deberse a un aumento en la población de las células NK. Los modelos animales demuestran que la simulación de células NK pueden proveer el crecimiento de linfoquinas las cuales son necesarias para el crecimiento progresivo de las células linfoides

El hecho de que la población de células NK sea responsable del rápido deterioro clínico del paciente es solo especulativo. Las investigaciones subsecuentes pueden proveer el apoyo de los efectos supresores en las células citotóxicas huéspedes y la producción de linfoquinas la cual puede provocar un crecimiento significativo que fortalezca los padecimientos hematopoyéticos

### **Referencias:**

1. Kataoka H, Uchino H, IWAMURA t, Seiki M, Nabeshima K, Kono M, Enhanced Tumor growth and invasiveness in vivo by carboxyl-terminal fragment of alpha 1-proteinase inhibitor generated by matrix metalloproteinase, a possible modulatory role in natural killer cytotoxicity, *Am J Pathol* 1999;154:457-468.
2. Kuriyama Y, Nakano M, Kawanishi Y, Iwase O, Aizawa S, Toyama K, Cytotoxicity lymphocytes in the peripheral blood of patients with B cell lymphomas, *Leukemia* 1995;9:2123-2126
3. Lin TZ, Ponzio NM, Syngeneic B lymphoma cells provide a unique stimulus to natural killer (NK) cells in genetically low-NK SJL/J mice, *J Leukoc Biol* 1991;49:48-57.

Contributed by Valerie A. Lyons, MD