

LINFOMA DE CAVUM EN UN PACIENTE HEMOFILICO CON SIDA

MARCELO CORTI, MARIA F. VILLAFANE, MONICA CERMELJ, MIGUEL CANDELA,
RAUL PEREZ BLANCO, MIGUEL TEZANOS PINTO*Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina y Fundación de la Hemofilia, Buenos Aires*

Resumen Los linfomas no Hodgkin de grado intermedio y alto de malignidad y los linfomas primarios del sistema nervioso central, son marcadores del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. El compromiso del cavum y la orofaringe por estos tumores es raro y ha sido poco descrito en la literatura, pero puede ser el sitio de localización primaria del tumor. Presentamos un paciente hemofílico, seropositivo para HIV-1, con un linfoma de cavum. El diagnóstico histopatológico fue de linfoma centroblastico polimorfo de alto grado de malignidad. Fue tratado con poliquimioterapia más quimioterapia intratecal y terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART), con excelente evolución. Luego de más de un año del diagnóstico, el paciente permanece asintomático, sin evidencia de recidiva de la neoplasia y con buena respuesta a la HAART.

Abstract *Cavum lymphoma in a hemophilic patient with AIDS.* Intermediate and highly malignant non-Hodgkin and primary central nervous system lymphomas are marker diseases for AIDS. Cavum and oropharynx involvement by these tumors is uncommon. Although there are few cases reported in the literature, these may be primary localizations of the tumor. We present a hemophilic HIV+ patient with non-Hodgkin lymphoma of the cavum. The histologic diagnosis was high-grade, pleomorphic, centroblastic lymphoma. The patient was treated with chemotherapy plus intrathecal chemotherapy and highly active antiretroviral therapy (HAART). His evolution has been excellent. One year after diagnosis, the patient is asymptomatic with no evidence of residual tumor, and responding well to HAART.

Key words: non-Hodgkin lymphoma, cavum, AIDS, hemophilia

Después del sarcoma de Kaposi, los linfomas no-Hodgkin (LNH) ocupan el segundo lugar en frecuencia entre las neoplasias marcadoras del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)¹. Por esta razón, y desde 1987, los centros de control de enfermedades (CDC) de los EE.UU consideran como diagnóstico de SIDA a la aparición de un LNH de tipo B, y de grado intermedio o alto de malignidad, en pacientes HIV positivos².

Presentamos un caso de LNH de cavum en un paciente hemofílico con serología reactiva para el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1).

Caso clínico

Paciente de 31 años de edad, hemofílico A grave, sin otros factores de riesgo para infección por HIV-1, con antecedentes de leucoplasia oral vellosa y candidiasis atrófica de paladar, sin enfermedades marcadoras del SIDA, y con serologías reactivas para el virus de la hepatitis C (HCV),

citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr. En julio de 1997 comienza tratamiento antirretroviral con zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) e indinavir (IDV), con carga viral de 13 400 copias/ml \log_{10} 5.1 por técnica de RT-PCR y recuento de linfocitos T CD4+ de 177 cel/mm³ (15%) por citometría de flujo. Se indica profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis carinii* con trimetoprima/sulfametoxazol una tableta de doble dosis tres veces por semana. A comienzos de 1998 y sin haber efectuado controles, el paciente suspende el tratamiento por decisión propia. En julio de 1998 consulta por tumoración que ocupa cavum y pared de faringe del lado izquierdo, con protrusión del hemipaladar del mismo lado y desplazamiento de la úvula a la derecha, con voz nasal. La palpación cervical reveló adenomegalias pequeñas, móviles e indoloras. El resto del examen físico no arrojó datos de significación.

Se realiza tomografía axial computada (TAC) que revela obliteración completa del cavum por parte de una masa con densidad de partes blandas, isodensa con los planos musculares, que en su extensión ventral alcanza la porción dorsal de las coanas y en su extensión caudal supera en escasos 10 mm el plano de la úvula. La citada tumoración no muestra signos de erosión ósea a nivel de las apófisis pterigoideas mediales, oblitera parcialmente el tejido graso parafaríngeo, no por invasión sino por efecto de masa ocupante de la lesión. Se observan además adenopatías cervicales bilaterales de escaso tamaño (oscilan entre 5 y 10 mm) que afectan tanto las cadenas yugulares internas como ambas cadenas del nervio accesorio, con predominio del lado derecho. Glándulas parótidas y submaxilares de forma y densidad conservadas. Cavidades sinusales paranasales sin

Recibido: 17-XI-1999

Aceptado: 5-I-2000

Dirección postal: Dr. Marcelo Corti, Rivadavia 8326, 1407 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4331-3305 e-mail: mcorti@roche.com.ar



Fig. 1.- TAC que muestra la ocupación casi completa del cavum por la masa tumoral

hallazgos relevantes (mínimo nivel hidroaéreo basal en seno maxilar izquierdo). En el tejido celular subcutáneo de la región malar derecha, inmediatamente ventral al seno maxilar, se observa una formación ovoide de 12 mm x 15 mm, próxima al ala nasal, compatible con lipoma subcutáneo (Fig. 1).

Se realiza biopsia que mostró infiltración por células de estirpe linfocítica de mediano tamaño, la mayoría con citoplasma anfófilo y núcleos ovoides centrales conteniendo 1 a 3 nucléolos pequeños, acidófilos, asociados a la membrana basal (centro-blastos) y presencia de figuras mitóticas. Las técnicas inmu-nohistoquímicas revelaron celularidad homogénea, con intensa inmunorreactividad de fenotipo B, CD10, CD20 positivos, con restricción de cadenas livianas lambda. El diagnóstico fue de linfoma centroblástico polimorfo.

Un control de carga viral efectuado en agosto de 1998 arrojó 235 150 copias/ml (\log_{10} 5.3) con técnica de RT-PCR, con un recuento de linfocitos T CD4+ de 302 cel/mm³ (19%) por citometría de flujo. Se indica tratamiento antirretroviral con stavudina (d4T), 3TC y nelfinavir (NFV) a dosis habituales y se inicia la quimioterapia. Se efectuaron ocho ciclos que incluyeron dos ciclos iniciales con metotrexate 250 mg/m² los días 1 y 8, doxorribina 25 mg/m² el día 1, blocamicina 15 mg el día 1, vincristina 1.4 mg/m² el día 1. Se efectuó profilaxis primaria con isoniacida a dosis de 300 mg/día y aciclovir 800 mg/día.

A los 10 días de efectuado el primer ciclo la masa tumoral se redujo en un 80%. Al mes de tratamiento antirretroviral presentaba carga viral de 9 804 copias/ml (\log_{10} 3.9) por RT-PCR y recuento de linfocitos T CD4+ de 438 cel/mm³ (18%) por citometría de flujo. La quimioterapia se completó con seis ciclos de ciclofosfamida 750 mg/m², doxorribina 25 mg/m² y vincristina a la dosis de 1.4 mg/m² y seis ciclos de terapia intratecal con ara C 50 mg y dexametasona 4 mg.

En febrero de 1999 se realiza carga viral cuyo resultado fue de 594 copias/ml (\log_{10} 2.7) por RT-PCR y recuento de linfocitos T CD4+ de 175 cel/mm³.

En abril de 1999 se efectuó TAC de tórax, abdomen y pelvis que resultaron normales. La TAC de cavum reveló seno maxilar derecho ocupado por engrosamiento mucoso, pequeña formación que protruye la pared lateral derecha del cavum,

con lesión de partes blandas por delante del maxilar derecho de densidad grasa (lipoma). No se observaron adenomegalias mediastinales.

Actualmente el paciente se encuentra asintomático y sin vestigios de la tumoración, cumpliendo el mismo esquema de terapia antirretroviral ya citado.

Discusión

Los linfomas no Hodgkin conforman un heterogéneo grupo de neoplasias malignas. De acuerdo con su biología e historia natural se aprecia un amplio espectro de evolución clínica, desde los llamados linfomas indolentes (con evolución lenta, eventualmente por décadas) hasta los agresivos, de rápida evolución letal sin tratamiento, y muy sensibles a los citostáticos. Uno de los sistemas de clasificación más utilizados subdivide a estos tumores en tres categorías: de bajo grado, de grado intermedio o de alto grado de malignidad, según la histopatología. En la actualidad, tanto los linfomas de grado intermedio como alto, así como los linfomas primarios del sistema nervioso central (SNC), en un individuo HIV positivo, constituyen enfermedades marcadoras del SIDA.

La incidencia de LNH es marcadamente superior en pacientes HIV positivos, en comparación con la población seronegativa para el retrovirus. Distintos factores han sido relacionados con el peor pronóstico de los LNH en estos pacientes; entre ellos, merecen citarse el peor estado general de los enfermos al momento del diagnóstico, un recuento de células T CD4+ inferior a 200/mm³, y la frecuente infiltración de la médula ósea³. En los primeros años de la pandemia, los LNH tenían una incidencia del 2.5% como primera enfermedad marcadora del SIDA. En contraste, Pluda y colaboradores⁴ comunican una elevada incidencia de LNH (55%) en pacientes con SIDA bajo tratamiento antirretroviral, especialmente cuando el recuento de linfocitos T CD4+ era inferior a 50/mm³. Es posible pensar que, a medida que se prolonga la expectativa de vida de los pacientes con compromiso inmunológico severo, la incidencia de LNH se incrementará en forma progresiva.

La incidencia de LNH aumenta de manera exponencial a medida que se prolonga la supervivencia de estos pacientes y en forma concomitante con el avance del deterioro inmunológico. Sin embargo, la incidencia de estos tumores en pacientes hemofílicos HIV positivos no parece estar fuertemente asociada con la depleción de células T CD4+, como en el paciente que presentamos, lo que sugiere que existirían otros factores asociados con la progresión de la infección por el retrovirus⁵. Von Oberbeck y colaboradores⁶ en una revisión sobre 97 casos de LNH asociados con el SIDA no comprobaron relación entre el tratamiento con zidovudina y el riesgo de presentar LNH, pero sí observaron una significativa mayor incidencia de estos tumores entre varones homosexuales.

La patogenia de los LNH en pacientes con infección por HIV-1 es desconocida. En pacientes inmunosuprimidos, sometidos a trasplantes alogénicos, se ha demostrado la existencia de secuencias de DNA del virus Epstein-Barr (VEB) en células linfomatosas y se detectaron translocaciones cromosómicas similares a las halladas en el linfoma de Burkitt⁷. El paciente aquí presentado tenía serología positiva con anticuerpos anticápside para el VEB de tipo IgG.

El tracto gastrointestinal aparece como el segundo sitio en frecuencia de compromiso extraganglionar en los LNH asociados con el SIDA, luego del SNC. Aproximadamente en un 30% de los pacientes, el aparato digestivo es el sitio inicial de presentación de la enfermedad^{8,9}, pero la mayoría de ellos muestran compromiso del tracto gastrointestinal y del hígado en autopsias¹⁰. Además, el tubo digestivo puede ser el sitio de origen de los LNH en pacientes HIV positivos^{8,9}. A pesar de que los órganos más frecuentemente comprometidos son el estómago y el intestino delgado⁹, otras regiones como la orofaringe, recto o ano^{11,12}, pueden ser los sitios primarios de localización.

El compromiso del cavum resulta muy poco frecuente y ha sido poco descrito en la literatura; Llaveró Segovia y colaboradores¹³ publican un caso de linfoma de cavum con compromiso de los pares craneales homolaterales VII, IX y XII. Como en el caso que presentamos, la anatomía patológica demostró que se trataba de un linfoma B de alto grado, con predominio del componente centroblástico. La paciente respondió a la quimioterapia inicial con una remisión casi total del tumor, pero presentó una recaída a los 2 meses y falleció a los 11 meses de efectuado el diagnóstico.

Los LNH son marcadamente sensibles a los agentes antineoplásicos. En los pacientes HIV negativos, los LNH de grado intermedio o alto son potencialmente curables con esquemas apropiados de poliquimioterapia. En los pacientes HIV positivos, los resultados han sido menos exitosos. En un estudio retrospectivo efectuado por Ziegler y colaboradores¹⁴, el 53% de los 66 pacientes respondieron de manera completa al tratamiento poliquimioterápico. Sin embargo, el 54% de estos enfermos considerados como respondedores, presentaron recaídas en los meses siguientes. Kaplan y colaboradores¹⁵, en una serie de enfermos del Hospital General de San Francisco, observaron que un 54% de 59 pacientes tratados con terapias antineoplásicas presentaron remisiones completas, pero un 23% de ellos recayeron.

En el caso que presentamos, luego de ocho ciclos de tratamiento quimioterápico, y seis ciclos de doble terapia

intratecal, el paciente presentó remisión completa del tumor, y luego de un año no ha presentado recaídas.

Bibliografía

1. Patow C. Human immunodeficiency virus and associated malignancies. *Otolaryngol Clin NA* 1992; 6: 1369-84.
2. Centers for disease control: revision of the CDC surveillance case definition for the acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987; 36 (suppl): 1-15.
3. Levine AM, Loureiro C, Sullivan-Halley J, et al. HIV-positive high or intermediate grade lymphoma: prognostic factors related to survival. *Blood* 1988; 72 (suppl 1): 247a.
4. Pluda JM, Vanzon D, Tosato G, et al. Factors which predict for the development of non-Hodgkin's lymphoma in patients with HIV infection receiving antiretroviral therapy. *Blood* 1991; 78: 285a.
5. Rabkin CS, Hilgartner MW, Hedberg KW, et al. Incidence of lymphomas and other cancers in HIV-infected and HIV-uninfected patients with hemophilia. *JAMA* 1992; 267: 1090-4.
6. von Oberbeck J, Betschart E, Egger M. ZDV and the rate of non-Hodgkin lymphomas: a nested case-control analysis within the Swiss HIV Cohort Study (SHCS). 3rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington DC, 1996.
7. Hanto DW, Frizzera G, Purtilo, et al. Clinical spectrum of lymphoproliferative disorders in renal transplant recipients and evidence for the role of Epstein-Barr virus. *Cancer Res* 1981; 41: 4253-61.
8. Knowles DM, Chamulak GA, Subar M, et al. Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The New York University Medical Center Experience with 105 patients (1981-1986). *Ann Intern Med* 1988; 108: 744-53.
9. Levine AM, Gill PS. AIDS-related malignant lymphoma: clinical presentation and treatment approaches. *Oncology* 1987; 11: 41-6.
10. Loureiro C, Gill PS, Meyer PR, et al. Autopsy findings in AIDS-related lymphoma. *Cancer* 1988; 62: 735-9.
11. Reichart CM, O'Leary TJ, Levens DL, et al. Autopsy pathology in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Pathol* 1983; 112: 357-82.
12. Van den Heule B, Taylor CR, Terry R, et al. Presentation of malignant lymphoma in the rectum. *Cancer* 1982; 49: 2602-7.
13. Llaveró Segovia MT, Rosell Cervilla A, García Arranz G, et al. Incidencia y evolución del linfoma de cavum en el SIDA. *Acta Otorrinolaring Esp* 1998; 49: 537-40.
14. Ziegler JL, Beckstead JA, Volberding PA, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men: relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 311: 565-70.
15. Kaplan LD, Abrams DI, Feigal E, et al. AIDS-associated non-Hodgkin lymphomas in San Francisco. *JAMA* 1989; 261: 719-24.