

Linfoma difuso de células grandes B ALK positivo: un desafío diagnóstico y terapéutico.

ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma: a diagnostic and therapeutic challenge.

Degiorgi, C⁽¹⁾; Capitani, R⁽¹⁾; Lupo, N⁽¹⁾; Chiquini, Y⁽²⁾; Mosso, M⁽¹⁾; Martínez Bernal, M⁽¹⁾; Labanca, V⁽¹⁾.

¹Servicio de Hematología, Hospital Central de Mendoza, Mendoza, República Argentina.

²Servicio de Hematología, Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti, Mendoza, República Argentina.

marcemosso@live.com.ar

Fecha de recepción: 20/12/2015

Fecha de aprobación: 27/06/2016



ATENEO
ANATOMOCLÍNICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 n° 2: 224 - 229
Mayo - Agosto 2016

Palabras clave: ALK,
LDCGB,
clasificación OMS

Keywords: ALK,
DLBCL,
WHO classification

Resumen

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es una entidad actualmente considerada *un síndrome clínico-patológico*. El LDCGB ALK positivo (+) es una variante histológica rara (<1%) y distinta, con diferenciación plasmocelular, características clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas propias, habitualmente de comportamiento clínico agresivo, mal pronóstico y pobre respuesta a las terapias actualmente disponibles.

Abstract

Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is now considered a clinical-pathological entity. The DLBCL ALK positive (+) is a rare (<1%) and distinct histologic variant with plasma cell differentiation, own clinical, histopathological and immunohistochemical characteristics, usually aggressive clinical behavior, poor prognosis and bad response to currently available therapies.

Presentación del caso clínico

Mujer de 27 años de edad, tabaquista y obesa, que consultó en enero de 2011 por presentar dorsolumbalgia izquierda de 1 año de evolución, punzante, irradiada a abdomen (tratada como infección urinaria) y pérdida de 40 Kg de peso con hiporexia. Al

examen físico se halló abdomen distendido, tumoración palpable mediana supra e infraumbilical fija y dolorosa, sin hepatoesplenomegalia palpable, y con adenomegalias inguinales izquierdas de hasta 3 cm. Se realizaron exámenes complementarios (**Tabla 1**).

Tabla 1 – Exámenes complementarios**Enero 2011**

Hto (%) / Hb (g/dL)	33 / 10,7	B₂MG (ng/mL)	1940
VCM (fL) / RDW (%)	85 / 15	HIV	NR
Reticulocitos (%)	0,5	HBsAg	(-)
VSG mm/1^a h	15	Anticore HBV	(-)
GB (μL) / NS (%)	12.100 / 80	Anti-HCV	(-)
Plaquetas (μL)	600.000	HHV 8	(-)
LDH (UI/L)	700	HHV 6	(+)

NR: no reactivo / (-): negativo / (+): positivo

Durante el año previo, se habían llevado a cabo los siguientes estudios: TAC de abdomen y pelvis, que mostraba esplenomegalia homogénea, conglomerados ganglionares extensos retroperitoneales, intercavo-aórticos, látero-aórticos y látero-cavos, en tronco celiaco, mesentéricos, ilíacos principalmente izquierdos e inguinales, de 1 a 6 cm de diámetro mayor; PET/CT (noviembre 2010), en el cual se apreciaban adenomegalias hipercaptantes a nivel cervical y supraclavicular izquierdos, y extenso compromiso ganglionar retroperitoneal incluyendo cadenas ilíacas e inguinales bilaterales.

Se había practicado biopsia de ganglio inguinal, informada como *infiltración por tumor maligno indiferenciado de células grandes*; por inmunohistoquímica, ACL (+) en forma extensa e intensa en todas las células grandes y pequeñas, con frecuentes células anaplásicas (+) para CD246 (ALK); Ki67 (MiB1) del 70%; citoqueratinas AE1- AE3 (+) en algunas células, y positividad ocasional en células anaplásicas para antígeno de línea B CD20, con CD30 negativo, concluyendo que el inmunofenotipo observado indicaba el diagnóstico de *linfoma no Hodgkin difuso de células grandes*. Por este motivo fue derivada a nuestro servicio, para iniciar tratamiento.

Al ingreso en nuestra institución, se hizo biopsia de

médula ósea, la cual *no evidenció signos de infiltración*. Se solicitó reevaluación histopatológica e inmunohistoquímica (IHQ) de la biopsia de adenopatía, que indicó proliferación neoplásica constituida por nódulos coalescentes de células grandes con anillo citoplasmático visible débilmente basófilo, núcleos ovoides con cromatina inmadura vesicular y nucléolo central prominente tipo inmunoblastos/plasmablastos; positividad difusa en células neoplásicas para CD138, IRF4/MUM1 y EMA; ALK con expresión focal (60%) con patrón de inmunotinción de membrana y citoplasmático; CD30 en 30% de células con patrón de membrana, Ki67 del 90% y ACL no valorable. Se planteó diagnóstico diferencial entre *linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) ALK (+) con diferenciación plasmocelular* y *linfoma plasmablasto* (**Figura 1**).

Con estadio III-B, IPI 3, inició quimioterapia con esquema CHOP, con reducción significativa de las adenopatías palpables. Por TAC de tórax, abdomen y pelvis de control intratratamiento, se evidenció remisión parcial con bazo normal y persistencia de adenomegalias retroperitoneales, mesentéricas, ilíacas e inguinales bilaterales, con clara reducción de volumen. Se completaron seis ciclos y se solicitó nueva TAC, en la cual se observó persistencia de las mismas adenomegalias.

A tres meses de finalizada la quimioterapia (agosto 2011) desarrolló derrame pleural derecho importante. Se realizó toracocentesis, diagnosticándose quilotórax; por citología del líquido, se observaron células grandes atípicas, y por citometría de flujo, no se advirtió monoclonalidad. Se remitió al Hospital Clínic i Provincial de Barcelona para revisión por el

Dr. Elías Campo Guerri, quien informó positividad en células neoplásicas para EMA, ALK (granular citoplasmático), BLIMP-1, CD138, IgG y cadena ligera lambda, y negatividad para PAX-5, CD20, CD79a, CD5 e IgM, concluyendo el diagnóstico de **LDCGB ALK (+) (OMS)**.

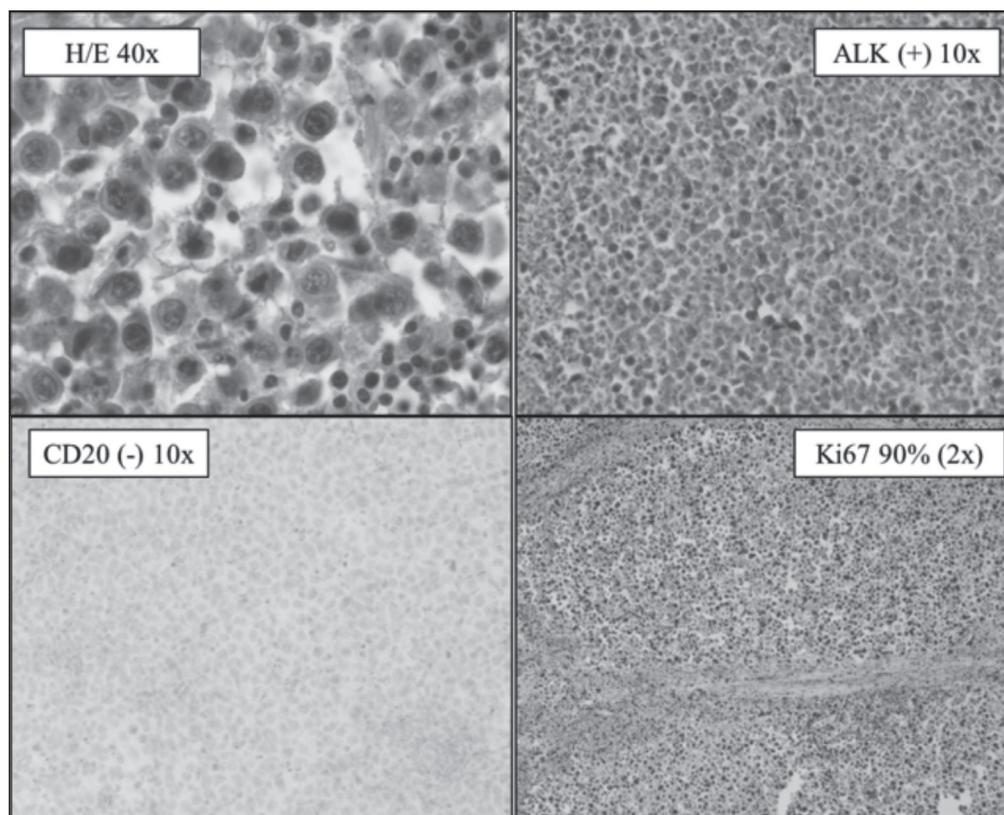


Figura 1 – IHQ de biopsia ganglionar

En una nueva TAC de tórax, abdomen y pelvis presentó marcado derrame pleural parcialmente encapsulado derecho, hígado homogéneo aumentado de tamaño y adenopatías retroperitoneales e ilíacas sin variación significativa de tamaño. En búsqueda de adenopatías causantes del quilotórax se realizó tomografía multicorte de tórax, constatándose derrame pleural bilateral e imágenes ganglionares levemente aumentadas en mediastino y múltiples adenopatías de hasta 35 x 23 mm en axila izquierda. Se decidió realizar quimioterapia de rescate (R-ESHAP) y enviar a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Se mostró refractaria al nuevo tratamiento, con recrecimiento de adenopatías inguinales (hasta 7 cm), por lo cual se inició esquema R-IGEV en enero 2012, con reducción inicial del tamaño de las adenopatías. Cumplió dos ciclos del es-

quema mencionado y se realizó PET/CT de control (**Figura 2**) que mostró lesión sólida hipercaptante (SUV: 19,7) que infiltraba cuello uterino de 60 x 47 mm, con extensión a espacio vésico-uterino izquierdo por proceso neoproliferativo y múltiples adenopatías mesentéricas, lumboaórticas, ilíacas externas e inguinales bilaterales a predominio izquierdo, con compromiso de psoas-ilíaco. Se programó colposcopia, Papanicolaou y biopsia de la lesión cervical uterina. En IHQ de esta última se observaron células grandes con núcleos pleomórficos y nucléolos evidentes, con positividad difusa en células neoplásicas para ACL y EMA; focal para CD138, IRF4/MUM1, CD30 y ALK (patrón de membrana y citoplasmático); Ki67 del 90%, inmunofenotipo compatible con infiltración cervical uterina por LDCGB ALK (+) con diferenciación plasmocelular.

Inició terapia paliativa con clorambucilo, talidomida y prednisona. Se planteó en ateneo las opciones terapéuticas disponibles para este caso, dada la refractariedad al tratamiento. La paciente no retornó a los controles, falleciendo en su domicilio.

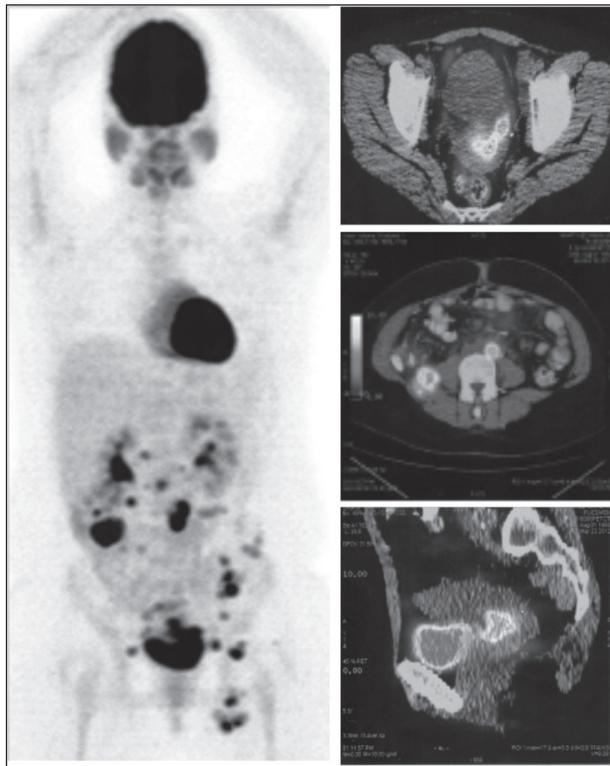


Figura 2 - PET/CT control del 3^{er} esquema de quimioterapia

Discusión

El LDCGB es una entidad compleja, actualmente considerado un síndrome clínico-patológico, como reconoce la clasificación de la OMS⁽¹⁾. El LDCGB ALK (+) es una variante histológica distinta con diferenciación plasmocelular, que se caracteriza por presentar una incidencia etaria binodal, compromiso primario principalmente nodal, pérdida de expresión de CD20, curso clínico agresivo y pobre respuesta a las terapias habituales. Este linfoma no ha sido asociado a la presencia de inmunosupresión o infección por virus de Epstein Barr (EBV) ni Herpes Virus tipo 8 (HHV8)⁽²⁾.

De un total de 46 casos reportados⁽²⁾ (11 en edad pediátrica), la edad media de presentación es de 38 años (9 - 72)⁽³⁾. No hay diferencias en la supervivencia entre adultos y niños, ni por sexo, siendo más frecuente en el sexo masculino (4:1).

El 52% de los pacientes presenta compromiso nodal

al comienzo exclusivamente. Los sitios más afectados son regiones ganglionares cervicales y mediastínicas, siendo menos frecuentes los casos con poliadenopatías generalizadas. Los sitios extranodales más comunes son hueso, hígado, bazo, tracto gastrointestinal, cabeza y cuello.

El LDCGB ALK+ típicamente presenta un fenotipo post-centro germinal (post-GCB) y variante morfológica inmunoblástica o plasmablástica (células grandes de núcleos redondos regulares centrales, cromatina heterogénea y un nucléolo prominente central, citoplasma moderadamente eosinofílico o anfílico). Por inmunohistoquímica se encuentra positividad para ALK con patrón citoplasmático granular fino, IRF4/MUM1, CD45, EMA, CD138, y en ocasiones citoqueratina, siendo mayormente negativos para CD20, CD79a, CD30 y EBV (EBER - LMP1)⁽⁵⁾ (**Tabla 2**).

Debe hacerse diagnóstico diferencial con otros subtipos con diferenciación plasmocelular^(2,3) (tabla 2), como el linfoma plasmablástico (PBL - OMS); también con LDCGB CD20 negativo asociado a HIV y EBV (que muestra compromiso extranodal, oral y gastrointestinal); el linfoma primario de efusiones (PEL - OMS), también CD20 negativo y asociado exclusivamente con HHV8; el linfoma linfoblástico (ALL - OMS), el LDCGB NOS (no especificado) variante anaplásica; el linfoma anaplásico de células grandes T ALK (+) (ALCL - OMS) y plasmocitomas con citología plasmablástica. Dentro de las neoplasias no hematológicas ALK (+) se lo debe diferenciar del neuroblastoma, del rhabdomioma y del tumor miofibroblástico inflamatorio.

Las anomalías citogenéticas más comúnmente halladas son t(2;17)(p23;q23) clatrina (CTLC)/ALK (aproximadamente 75% de los casos)^(2,6,7) y la t(2;5)(p23;q35) NPM/ALK (17%)^(2,8,9); ambas conllevan a sobreexpresión de ALK, con el correspondiente aumento de la proliferación e inhibición de la apoptosis. En este caso, no se pudieron llevar a cabo FISH específicas para estas translocaciones.

Al momento del diagnóstico, el 57% de los pacientes presenta estadios avanzados correlacionándose con pobre supervivencia global. Con respecto a la terapéutica, los esquemas utilizados (CHOP, DA-EPOCH, CODOX/M-IVAC, ESHAP, DHAP, ICE, alo y autotransplante, radioterapia) evidencian resultados insatisfactorios^(2,9), con altos índices de progresión y recaída, al igual que en este caso.

Se han propuesto nuevas drogas para el tratamiento. Teniendo en cuenta que esta variedad de linfoma presenta fenotipo post-GCB, se plantea como terapéutica potencial el uso de inhibidores de proteasomas⁽¹⁰⁾, ya que en el caso de esta patología se ha descubierto activación de la vía del factor nuclear kappa B (NF-kB), que puede inhibir la acción de la quimioterapia. De esta manera, el uso de bortezomib podría inhibir esta vía de señalización, provocando detención del ciclo celular y favoreciendo la apoptosis. Publicaciones recientes indican que bortezomib asociado con regímenes convencionales de

quimioterapia⁽¹⁰⁾ presenta una toxicidad aceptable a dosis semejantes a las usadas en monoterapia.

Hay evidencia experimental que sugiere que fármacos inhibidores de ALK podrían ser eficaces en el tratamiento de este tipo de linfoma. Se ha informado acerca del uso de flavopiridol⁽¹¹⁾, un inhibidor de quinasa dependiente de ciclinas (CDK) que afecta las vías de señalización de ALK, que está siendo usado en el caso de linfomas anaplásicos T ALK (+). En el mismo sentido, se ha descrito el crizotinib⁽⁵⁾, un pequeña molécula con capacidad de inhibición de ALK, con resultados en estudio.

Tabla 2 – Principales diagnósticos diferenciales por inmunohistoquímica

	LDCGB ALK+	LP	LDCGB NOS	PE	LACGT ALK+
CD45	(+)	-	(+)		(+)
CD20	-	-/+	(+)	-	-
CD79a	-		(+)	(+)	
CD3	-	-	-	-	(+)
MUM-1	(+)	(+)	+/-	(+)	
CD138	(+)	-/+	-	(+)	-
ALK	(+)	-	-	-	(+)
CD30	-		+/-		(+)
EMA	(+)				(+)
Citoqueratina	+/-				

LP: linfoma plasmablástico (PBL – OMS)

LDCGB NOS: linfoma difuso de células grandes B no especificado (DLBCL NOS – OMS)

PE: plasmocitoma extramedular

LACGT: linfoma anaplásico de células grandes T (ALCL – OMS)

Conclusión

El LDCGB ALK (+) es un subtipo diferente del LDCGB que afecta tanto a niños como adultos. Está caracterizado por anomalías citogenéticas y moleculares, con una inmunotinción específica, cuyo curso clínico es agresivo con refractariedad primaria, altos índices de recaída y respuestas de corta duración. Dada la habitual negatividad de CD20, el rol del rituximab es incierto.

Cobra importancia el uso de agentes utilizados en la terapia del mieloma múltiple, debido a la similitud de mecanismos patogénicos. Debido a la escasa incidencia de esta patología, es necesario mejorar el

conocimiento de la biología de los diferentes subtipos de LDCGB con diferenciación plasmocelular a fines de identificar pacientes con pronóstico más favorable y el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 2009.
2. Beltrán B, Castillo J, Salas R, et al. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma: report of four cases and review of the literature. *J Hematol Oncol*. 2009 Feb 27;2:11.
3. Hsi E, Lersbach R, Fend F. Plasmablastic Lymphoma and Related Disorders. *Am J Clin Pathol*. 2011;136:183-194.
4. Aggressive Lymphomas. Lenz G, Staudt L. *N Engl J Med*. 2010;362:1417-29.
5. Morgan EA, Nascimento AF. Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Large B-Cell Lymphoma: An Underrecognized Aggressive Lymphoma. *Adv Hematol*. 2012;2012:529572.
6. De Paepe P, Baens M, van Krieken H, et al. ALK activation by the CLTC-ALK fusion is a recurrent event in large B-cell lymphoma. *Blood*. 2003, 102(7):2638-2641.
7. Gascoyne RD, Lamant L, Martin-Subero JI, et al. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma is associated with Clathrin-ALK rearrangements: report of 6 cases. *Blood*. 2003, 102(7):2568-2573.
8. Onciu M, Behm FG, Downing JR, et al. ALK-positive plasmablastic B-cell lymphoma with expression of the NPM-ALK fusion transcript: report of 2 cases. *Blood*. 2003, 102(7):2642-2644.
9. Laurent C, Do C, Gascoyne R, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Rare Clinicopathologic Entity With Poor Prognosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(25):4211-4216.
10. Dunleavy K, Pittaluga S, Czuczman M, et al. Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2009;113:6069-6076.
11. Bonvini P, Zorzi E, Mussolin L, et al. The effect of the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol on anaplastic large cell lymphoma cells and relationship with NPM-ALK kinase expression and activity. *Haematologica*. 2009;94(7):944-955.