

Leucemia Linfática Crónica con transformación a Linfoma composite

¹Del Olmo M., Casali C., Vicente R.A., Cicco J.A.,
Mahuad C., Garate G.M.

²Rojas Bilbao E., Chiriffe A.

Coordinación Residencia de Hematología: Ruades Ninfea M.A.
y Olmo M.

¹Servicio de Hematología, Hospital Alemán

²Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Alemán



ATENEO
ANATOMO CLÍNICO
DE LA RESIDENCIA

Fecha de recepción: 16/10/2012
Fecha de aprobación: 12/11/2012

HEMATOLOGIA, Vol. 16 N° 3: 170-175
Septiembre-Diciembre, 2012

RESUMEN

Se presentará a continuación un paciente con diagnóstico de LLC cuya evolución fue hacia la transformación a linfoma "comosite", en este caso Linfoma no Hodgkin y Linfoma Hodgkin. El objetivo es exponer una presentación poco frecuente de esta patología, cuando sospecharla y como llegar a un correcto diagnóstico. Además se expondrá la toxicidad por bleomicina.

Palabras clave: Leucemia Linfática Crónica, transformación, Linfoma "comosite", Toxicidad pulmonar por bleomicina

ABSTRACT

A patient with diagnosis of LLC, whose evolution was toward the transformation to Lymphoma "composite", in this case non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin Lymphoma, will be presented below. The aim is to expose a presentation of an infrequent pathology, when suppose it and how to reach a correct diagnosis. This publication also exposes the toxicity by bleomycin.

Keywords: Chronic Lymphocytic Leukemia, Transformation, Composite Lymphoma, pulmonary toxicity of bleomycin.

Paciente de sexo masculino de 63 años de edad, sin antecedentes de importancia, con diagnóstico de Leucemia Linfática Crónica desde el 2005 (estadio Binet A), a los 57 años de edad, en buen estado general, presentándose con linfocitosis (tabla1) y adenopatías biaxilares pequeñas, sin requerimiento de tratamiento, manteniéndose en observación durante tres años.

En 2008 presenta duplicación de los linfocitos, plaquetopenia, agregando aumento de tamaño de las adenopatías cervicales, axilares y esplenomegalia por lo que se comienza tratamiento con fludarabina (25mg/m²/ día x 5 d.) realizando cinco ciclos con remisión completa (RC)

Permanece dos años estable, evolucionando con progresión de la enfermedad (linfocitosis y adenopatías axilares y cervicales con plaquetopenia) por lo que recibe segunda línea de tratamiento con R-FC por cuatro ciclos, logrando una segunda RC.

A los cuatro meses de finalizado este último esquema de tratamiento se detecta conglomerado axilar derecha cuya biopsia informa: leucemia linfocítica crónica, con sectores de transformación a Linfoma difuso de células grandes B o síndrome de Richter. Se le indica radioterapia local 3D y tratamiento con R-Bendasmutina. En el primer ciclo presenta alergia severa (edema de glotis) por lo que se cambia a R-CHOP.

Durante este tratamiento comienza con síntomas constitucionales (pérdida de peso, sudoración nocturna, fiebre no infecciosa), por lo que se realiza PET/TC que informa (imagen 1, 2 y 3):

Cuello

Múltiples adenomegalias hipermetabólicas en cadenas cervicales bilaterales con predominio izquierdo, a modo ejemplo tomamos:

- En grupo II izquierdo de 1,1 cm con SUV máximo de 6 (área número 1).

- En grupo II derecho de 7 mm con SUV máximo de 3,2 (área número 3).
- En hueso supraclavicular izquierdo de 1,5 cm con SUV máximo de 7,4 (área número 2)

Tórax

Pequeñas estructuras ganglionares mediastínicas sin avidéz por el FDG y adenomegalias hipermetabólicas en grupo pericardiodiafragmático izquierdo (14), la mayor de 9 mm con SUV máximo de 2,8 (áreas número 4 y 5).

Adenomegalia hipermetabólica en cadena mamaria interna izquierda de 1 cm con SUV máximo de 2,3 (área número 6).

Abdomen y pelvis

Múltiples adenomegalias retroperitoneales desde la emergencia del tronco celíaco y en continuidad con las cadenas ilíacas internas y externas bilateralmente. Como referencia tomamos:

- En epiplón gastrohepático de 2,4 cm con SUV máximo de 5,6 (área número 7).
- A nivel retrocrurol derecho de 1 cm con SUV máximo de 3,2 (área número 8).
- A nivel retropancreático de 2,4 cm con SUV máximo de 9,3 (área número 9).
- A nivel de la emergencia de las arterias renales de 4,7 cm con SUV máximo de 10,7 (área número 10).
- En cadena ilíaca externa derecha de 3,3 cm con SUV máximo de 12,3 (área número 11).

Conclusión: Compromiso linfoproliferativo supra e infradiafragmático.

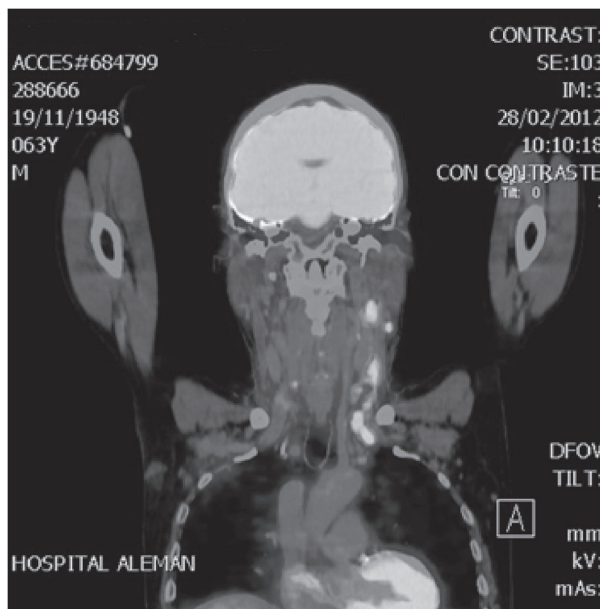


Imagen 2

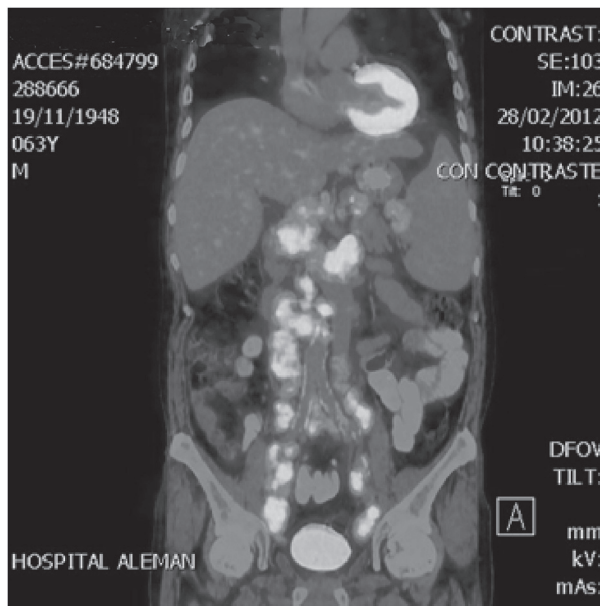


Imagen 3

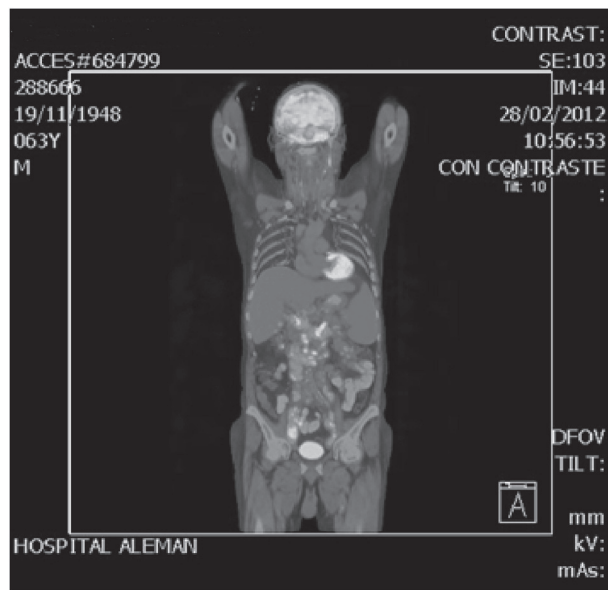


Imagen 1

Se solicita revisión de la biopsia de ganglio donde se observa adicionalmente células de Reed Stenberg, que informa: Leucemia Linfocítica de células pequeñas CD5+ CD23+ con sectores de transformación a linfoma difuso de células grandes y linfoma de Hodgkin (Linfoma composite) CD 30+, CD15+, EBV+. (Imagen 4).

Con este resultado se decide hacer un esquema híbrido agregando bleomicina al esquema CHOP.

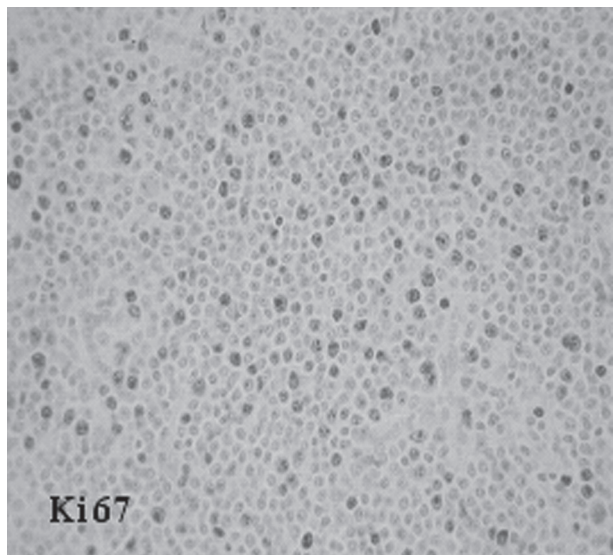
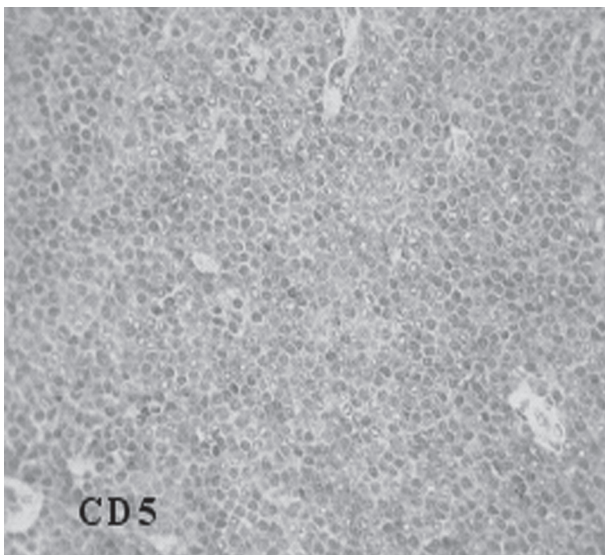
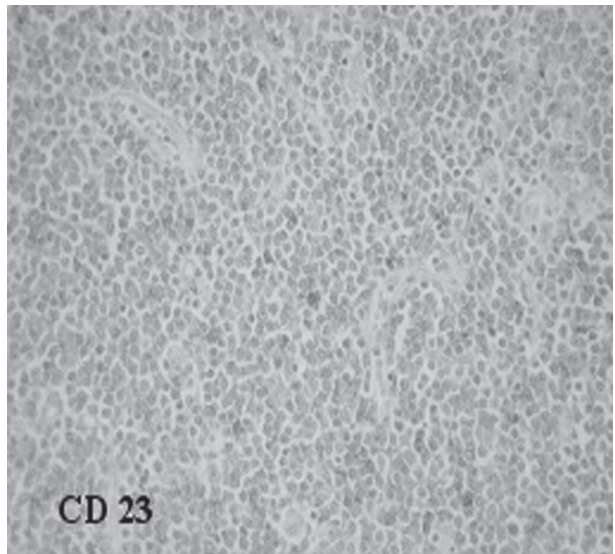
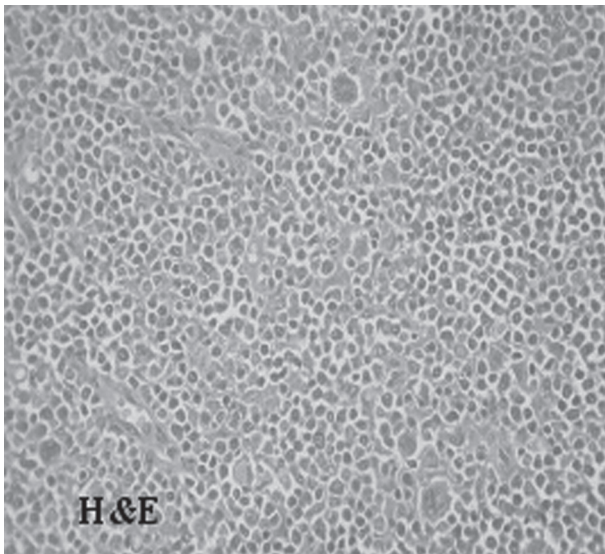


Imagen 4. Biopsia ganglionar: Leucemia Linfocítica de células pequeñas CD5+ CD23+ con sectores de transformación a linfoma difuso de células grandes y linfoma de Hodgkin

Presenta en la segunda aplicación fiebre, disnea, cianosis, hipoxemia, evolucionando a síndrome de distress respiratorio al terminar la infusión, al momento el paciente no se encontraba neutropenico, si leucopenico por lo que recibía G-CSF. (Imagen 5).

Se presenta en discusión en ateneo

¿El paciente presenta distress respiratorio por causa infecciosa o secundaria a fármaco?

¿Cual seria el mejor tratamiento en este caso?

En este caso fue interpretado como neumonitis por bleomicina, ya que el cuadro comenzó inmediatamente después de haber terminado la quimioterapia, por lo que recibe tratamiento con corticoides endovenoso a altas dosis. Como no se podía descartar causa infecciosa, también se tomaron cultivos y se inicio tratamiento con antibióticos de amplio espectro. Se instituye asistencia ventiladora mecánica y fallece tres días después.

DISCUSIÓN

La LLC es una enfermedad adquirida, crónica e incurable caracterizada por una acumulación clonal de linfocitos B incompetentes.

La edad de aparición suele ser a partir de la quinta década de vida con un riesgo mayor a los 70 años de edad.

La evolución es heterogénea, generalmente con un curso benigno inicial con una supervivencia global entre 5 a 10 años. Durante su evolución pueden aparecer complicaciones infecciosas, así como también resistencia al tratamiento, enfermedades autoinmunes y mayor incidencia de segundas neoplasias.

La transformación de la leucemia linfática crónica a un linfoma agresivo tanto no Hodgkin (Sme. Richter)¹ como Hodgkin es conocido, y suele ocurrir en un 3-10% de las LLC.

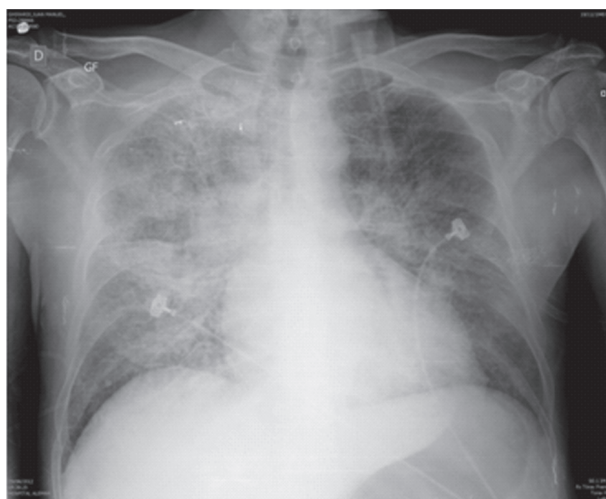


Imagen 5. RX de tórax: Pérdida de la delimitación de marcas vasculares a expensas de un compromiso parenquimatoso difuso bilateral intersticio-alveolar.

La asociación de dos linfomas llamado linfoma compuesto o “composite” durante la evolución de la LLC, es un fenómeno infrecuente con poca referencia en la literatura. El linfoma “composite” puede ser de dos tipos: -entre dos linfomas no Hodgkin diferentes y - entre un linfoma no Hodgkin y linfoma Hodgkin, en un mismo sitio anatómico. La incidencia de este fenómeno según los casos reportados hasta el momento podría ser de 1:7400 casos nuevos por año (EEUU), y por otra parte, la clonalidad entre los distintos procesos linfoproliferativos fue demostrada por rearreglos de los genes de IgV con la técnica de PCR.

La transformación a linfoma “composite” podría ser el resultado de alteraciones genéticas que derivan en fallas inmunofenotípicas y moleculares con la producción de citoquinas, pudiendo estar asociado a la infección por el virus de Epstein BaRr.²⁻⁴

En un estudio del MD Anderson (Houston, TX, USA) se tomaron 1374 pacientes con LLC, observándose 47 casos de Sme. Richter (linfoma de células grandes B), y solo 7 casos de transformación a linfoma composite.¹²

Entre los casos publicados el 57% corresponde a celularidad mixta, seguido por esclerosis nodular (37%), predominio linfocítico (9%) y depleción linfocitaria (4%).

¿Cuándo sospechar?

Suele presentarse en leucemias de larga evolución (una media de aparición a los 10 años del diagnóstico de la LLC), con progresión y aumento ganglionar, masas retroperitoneales, asociación de enfermedades autoinmunes y aparición de síntomas B con progresión bajo tratamiento.

¿Cómo llegar al diagnóstico?

Ante la sospecha de evolución a un linfoma “composite”, se debe realizar la biopsia ganglionar

TABLA 1. Resultados de laboratorio

	Al diagnóstico LLC	Inicio del tratamiento Fludarabina	RC post F	1era recaída Inicio de R-FC	Rc post RFC	Transformación	Distress respiratorio
Glóbulos blancos	21310/mm ³	42620/mm ³	5600/mm ³	30380/mm ³	5660/mm ³	21530/mm ³	3620
Linfocitos	23%	81%	26%	80%	38%	72%	7%
Neutrófilos	71%	16%	59%	16%	43%	20%	79%
Hematocrito	42.7%	43.4%	41.3%	40.4%	39.4%	42.5%	23.8%
Hemoglobina	14.2 grs/dl	14.1 grs/dl	14.2 grs/dl	13.8 grs/dl	14%	14.3grs/dl	7.6 grs/dl
Plaquetas	163000/mm ³	128.000/mm ³	142000/mm ³	89000/mm ³	119000/mm ³	106000/mm ³	35000/mm ³
LDH		551 UI/dl	192 UI/dl	222 UI/dl	155 UI/dl	385 UI/dl	
PAFI							100

poniendo en conocimiento al hematopatólogo de la sospecha diagnóstica.

El PET/TC está indicado en pacientes con diagnóstico de LLC con alta sospecha de transformación con una sensibilidad del 91%, especificidad 80%, VPP 53% y VPN 97%. Sitios de captación con valores de SUV máximo mayores a 5 son altamente sospechosos.

Evolución

Se asocia a un peor pronóstico y evolución de la enfermedad, y se aconseja que el tratamiento sea dirigido al más agresivo.⁷

Generalmente la supervivencia es menor a 6 meses a pesar del tratamiento

¿Es frecuente la toxicidad pulmonar por bleomicina?

El riesgo varía de un 0-46% con una mortalidad 1-2%.²²⁻²⁴

La toxicidad pulmonar por bleomicina (BLT) es rara con una dosis acumulada menor a 300 mg, sobre todo en pacientes sin factores de riesgo como por ejemplo: insuficiencia renal (siendo el principal factor de riesgo), edad (paciente mayores de 70 años), antecedente de radiación pulmonar, enfermedad pulmonar subyacente, tabaquismo, soporte con G-CSF.²⁵

La fisiopatología que desencadena la toxicidad pulmonar es:²⁶⁻²⁹

1. Edema del endotelio capilar
2. Proliferación de neumocitos tipo II y sobreproducción del surfactante
3. Necrosis de los neumocitos y liberación del surfactante
4. Fagocitosis del surfactante por macrófagos alveolares
5. Estimulación de la producción de fibroblastos

Histológicamente hay daño alveolar difuso, neumonía intersticial y fibrosis pulmonar intersticial.

Clínicamente parece como una reacción de hipersensibilidad, normalmente hay fiebre, taquipnea, cianosis, rales crepitantes bibasales, disnea con un infiltrado difuso en las radiografía de tórax (como se muestra en el caso de nuestro paciente).

- dosis menores de 450 mg de bleomicina tiene un riesgo de 3-5% de (BLT)
- 450 mg - 549 mg: 13% de riesgo.
- más de 550 mg: 17% de riesgo

El uso concomitante de G-CSF aumenta el riesgo de toxicidad pulmonar y la mortalidad relacionada según estudios experimentales realizados, pero no hay evidencia clínica de estos datos.

No hay tratamiento estandarizado para esta toxicidad, las indicaciones son corticoides a altas dosis y la suspensión para las próximas aplicaciones y rotación a nuevo esquema de quimioterapia.

Screening

Muchos centros utilizan DLCO en pacientes que se encuentran recibiendo bleomicina, varios autores recomiendan discontinuar con la bleomicina cuando la DLCO baja a menos del 60% del basal.

CONCLUSIÓN

La transformación de la LLC a segunda neoplasia es bien conocida, siendo infrecuente la transformación a un linfoma compuesto. El diagnóstico depende fundamentalmente de la sospecha clínica dada por la evolución de la enfermedad y la sintomatología. La confirmación depende de un trabajo multidisciplinario con hematopatólogos experimentados.

El tratamiento debe estar orientado al linfoma más agresivo, teniendo en cuenta esquemas previamente utilizados y dosis acumulativas de cada droga.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter ' s transformation in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2006;33:250 – 256.
2. Giles FJ, O ' B rien SM, Keating MJ. Chronic lymphocytic leukaemia in (Richter ' s) transformation. *Semin Oncol* 1998; 25: 117-125.
3. Fong D, Kaiser A, Spizzo G, et al. Hodgkin ' s disease variant of Richter ' s syndrome in chronic lymphocytic leukaemia patients previously treated with fludarabine. *Br J Haematol* 2005; 129: 199-205.
4. Ohno T, Smir BN, Weisenburger DD, et al. Origin of the Hodgkin/ Reed-Sternberg cells in chronic lymphocytic leukemia with " Hodgkin ' s transformation. " *Blood* 1998; 91: 1757-1761.
5. O ' Sullivan MJ, Kaleem Z, Bolger MJ, et al. Composite prolymphocytoid and Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 907-909.
6. Van den Berg A, Maggio E, Rust R, et al. Clonal relation in a case of CLL, ALCL, and Hodgkin composite lymphoma. *Blood* 2002; 100: 1425-1429.
7. Gopal AK, Schuetze SM, Maloney DG, et al. Large cell non- Hodgkin ' s lymphoma and Hodgkin ' s disease arising synchronously in a patient with chronic lymphocytic leukemia: importance of immunocytochemistry. *Blood* 1999; 94: 2537.
8. Reddy N, Thompson-Arildsen MA. Hodgkin ' s lymphoma: Richter ' s transformation of chronic lymphocytic leukemia involving the liver. *J Clin Oncol* 2010; 28: e543-e544.
9. Mercadal S, Martinez A, Nomdedeu B, et al. Herpes simplex and Epstein-Barr virus lymphadenitis in a patient with chronic lymphocytic leukemia
10. Brecher M, Banks PM. Hodgkin ' s disease variant of Richter ' s syndrome: report of eight cases. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 333-339.

11. Weisenberg E, Anastasi J, Adeyanju M, Variakojis D, Vardiman JW. Hodgkin's disease associated with chronic lymphocytic leukaemia. **Am J Clin Pathol** 1995; 103: 479-484.
12. Fayad L, Robertson LE, O'Brien S, Manning JT, Wright S, Hagemester F, Cabanillas F, Keating MJ. Hodgkin's disease variant of Richter's syndrome: experience at a single institution. **Leuk Lymphoma** 1996; 23: 333-337.
13. Cherepakhin V, Baird SM, Meisenholder GW, Kipps TJ. Common clonal origin of chronic lymphocytic leukaemia and high grade lymphoma of Richter's syndrome. **Blood** 1993; 82: 3141-3147.
14. Travis LB, Curtis R, Hankey BF, Fraumeni JF Jr. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukaemia. **J Natl Cancer Inst** 1992; 84: 1422-1427.
15. Rubin D, Hudnall SD, Aisenberg A, Jacobson JO, Harris NL. Richter's transformation of chronic lymphocytic leukaemia with Hodgkin's-like cells is associated with Epstein-Barr virus infection. **Mod Pathol** 1994; 7: 91-98.
16. Hodgkin's disease type Richter's syndrome in chronic lymphocytic leukemia: S Juneja, Haematology/Pathology, Peter MacCallum Cancer Institute, St Andrew's Place, East Melbourne, 3002, Victoria, Australia.
17. Richter transformation of chronic lymphocytic leukemia into composite diffuse large B-cell and Hodgkin lymphoma Fotios V. Michelis, Georgia Kourti, Maria Skertsou, Themistokles Karmiris, Dimitra P. Rontogianni & Nikolaos Harhalakis Department of Hematology and Lymphoma and Department of Pathology, Evangelismos Hospital, Athens, Greece.
18. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on bleomycin-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis Elie Azoulay, Sabine Herigault, Micheline Levame, Laurent Brochard, Benoît Schlemmer, Alain Harf, Christophe Delclaux
19. Dirix LY, Schrijvers D, Druwe P, Van den Brande J, Verhoeven D, Van Oosterom AT, et al. Pulmonary toxicity and bleomycin. **The Lancet** 1994; 344: 56.
20. Bastion Y, Coiffier B. Pulmonary toxicity of bleomycin: is G-CSF a risk factor? **The Lancet** 1994; 344: 474.
21. Andreutti D, Gabbiani G, Neuville P. Early granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expression by alveolar inflammatory cells during bleomycin-induced rat lung fibrosis. **Lab Invest** 1998; 78: 1493-502.
22. Cheson BD. Pharmacology of cancer chemotherapy: miscellaneous chemotherapeutic agents. In: De Vita Jr. VT, Hellmann S, Rosenberg AS, editors. *Cancer principles and practice of oncology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 452-9.
23. Hay J, Shahzeidi S, Laurent G. Mechanisms of bleomycin-induced lung damage. **Arch Toxicol** 1991; 65: 81-94. [3] Jules-Elysee K, White DA. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. **Clinics Chest Med** 1990; 11: 1-20.
24. Chen XL, Li WB, Zhou AM, Ai J, Huang SS, et al. Role of endogenous peroxynitrite in pulmonary injury and fibrosis induced by bleomycin A5 in rats. **Acta Pharmacol Sin** 2003; 24: 697-702.
25. Cooper JAD. Drug-induced lung disease. **Adv Intern Med** 1997; 42: 168-231.
26. Weiss RB. The pulmonary toxicity of antitumor agents. **South Am J Cancer** 1997; 1: 41-52.
27. Chen ES, Garcia JGN, Moller DR. Strain-specific differential gene expression in bleomycin induced pulmonary fibrosis. **Chest** 2002; 122: 76S.
28. Comis RL. Bleomycin pulmonary toxicity: current status and future directions. **Semin Oncol** 1992; 19: 64-70.
29. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. **Chest** 2001; 120: 617-24.
30. Bleomycin lung toxicity: who are the patients with increased risk? E. Azambujaa*, J.F. Flecka, R.G. Batistab, S.S. Menna Barretoc aDepartment of Clinical Oncology, Hospital 2004.