

## Linfoma intravascular de células B grandes: hallazgos clínicos y morfológicos en un caso con desenlace fatal

OSCAR TAPIA E.<sup>1,2</sup>, PAULA JIMÉNEZ P.<sup>3</sup>

### Intravascular large B cell lymphoma. Report of one case

*Intravascular large B cell lymphoma is a rare subtype of large cell lymphoma that is characterized by the proliferation of lymphoid cells within the lumina of small blood vessels. We report a 61-year-old male presenting paresis of both lower limbs, confusion and a history of weight loss. Magnetic resonance and CAT imaging studies showed multiple images of brain and cerebellar infarctions. Twenty days after admission, the patient died and the postmortem study demonstrated a multisystem intravascular large B cell lymphoma.*

(Rev Med Chile 2012; 140: 225-230).

**Key words:** Brain infarction; Lymphoma, non-Hodgkin; Magnetic resonance spectroscopy.

<sup>1</sup>Departamento de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.  
<sup>2</sup>Scientific and Technological Bioresource Nucleus (BIOREN).  
<sup>3</sup>Hospital Hernán Henríquez Aravena. Temuco, Chile.

Recibido el 30 de marzo de 2011, aceptado el 9 de septiembre de 2011.

Correspondencia a:  
Dr. Oscar Tapia E.  
Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. Manuel Montt 112.  
Fono: 045-296530.  
Código Postal 478-1176.  
Temuco, Chile  
E-mail: otescalona@gmail.com

El linfoma intravascular de células B grandes (LIVCBG) es una rara variante de linfoma extraganglionar difuso de células B grandes, caracterizado por la presencia de células linfoides tumorales en el lumen de los vasos sanguíneos pequeños, particularmente en capilares de órganos como sistema nervioso central (SNC), piel, riñón, glándula suprarrenal, pulmón e hígado<sup>1,2,3</sup>.

Denominada inicialmente (1959) “*angioendoteliomatosis proliferans systemisata*” dado la exclusiva localización intraluminal vascular de las células neoplásicas, demostrando posteriormente estudios de inmunotipificación (1980) el origen linfoide de esta neoplasia<sup>4,5</sup>. La actual clasificación para las neoplasias hematológicas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), recomienda el término linfoma intravascular de células B grandes<sup>3</sup>.

Se presenta el caso de un hombre de 61 años, con diagnóstico *post-mortem* de LIVCBG, realizado en la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Hernán Henríquez de Temuco.

### Caso clínico

Hombre de 61 años con hipertensión arterial en tratamiento.

Cuadro clínico caracterizado por trastorno progresivo en la marcha y baja de peso estimada en 10 kg en el último mes. Consultó luego de caída a nivel secundaria a paresia de extremidades inferiores con posterior trastorno confusional y agitación psicomotora. El examen clínico constató un paciente disátrico, confuso, agitado con paresia de ambas extremidades inferiores y presión arterial de 160/90 mmHg. Se planteó el diagnóstico de accidente cerebro vascular evidenciando la tomografía computada (TC) de cerebro lesiones focales de aspecto secuelar isquémico a nivel periatrinal y parietal subcortical izquierdo con tenues cambios microangiopáticos de la sustancia blanca supratentorial, sin reconocerse lesiones agudas.

Al 5º día permaneció con compromiso fluctuante del estado de conciencia y disminución de fuerza en extremidad superior derecha. Los

reflejos osteotendíneos se encontraban abolidos en extremidades inferiores.

El hemograma mostró anemia normocítica normocrómica (hemoglobina: 9,8 g/dL, hematocrito: 29,9%, HCM: 32 pg, VCM: 91 fL), recuento de leucocitos 6.661 K/uL (linfocitos 32,1%, neutrófilos 61,2%, monocitos 3,5, basófilos 0,4 y eosinófilos 2,8%), plaquetas 106.300 K/uL y VHS de 17 mm/hr. Se efectuó punción lumbar (PL) destacando proteínas totales de 59,4 mg/dL, sin pleocitosis.

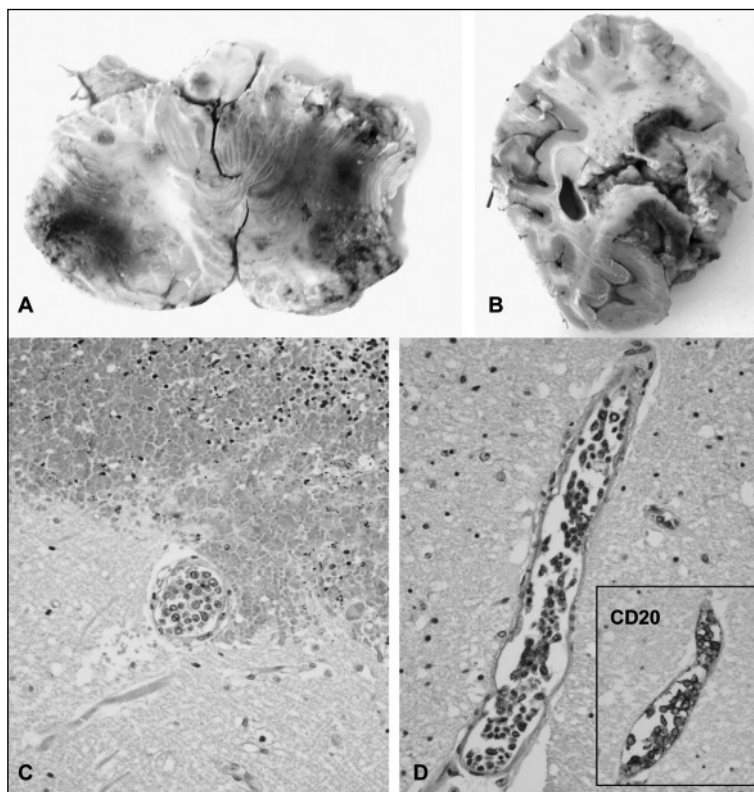
La ecotomografía abdominal evidenció hígado de estructura heterogénea, sin lesiones focales, esplenomegalia e hidronefrosis bilateral. La endoscopia digestiva alta mostró vórices esofágicas grado I y gastropatía hipertensiva. La TC de tórax resultó sin hallazgos patológicos.

Transcurrido 11 días el paciente se mantuvo confuso, bradipsíquico, distímico y con paresia bilateral de extremidades inferiores, agregándose en los días posteriores febrículas y presentando convulsión tónico-clónica. La TC y resonancia magnética (RM) de cerebro mostraron infartos

subagudos de ambos hemisferios cerebelosos en territorios vasculares de la arteria cerebelosa postero-inferior y antero-inferior, con moderada tumefacción y efecto de masa, focos de transformación hemorrágica y tenue impregnación leptomenígea. Además se demostraron múltiples lesiones focales isquémicas subagudas en territorios de circulación limitrofe de ambos hemisferios cerebrales e infarto subagudo parcialmente cavitado tempora-parietal izquierdo. En ausencia de signos de irritación meníngea, se efectuó nueva PL destacando proteínas totales de 98,7 mg/dL, sin pleocitosis, con baciloscopia y cultivo para *M. tuberculosis* negativo. Los test para VIH, VDRL y HTLV resultaron también negativos.

Persistió con estado de conciencia fluctuante, agregándose fiebre, taquipnea y tos productiva con examen pulmonar compatible con neumonía, iniciándose tratamiento antibiótico.

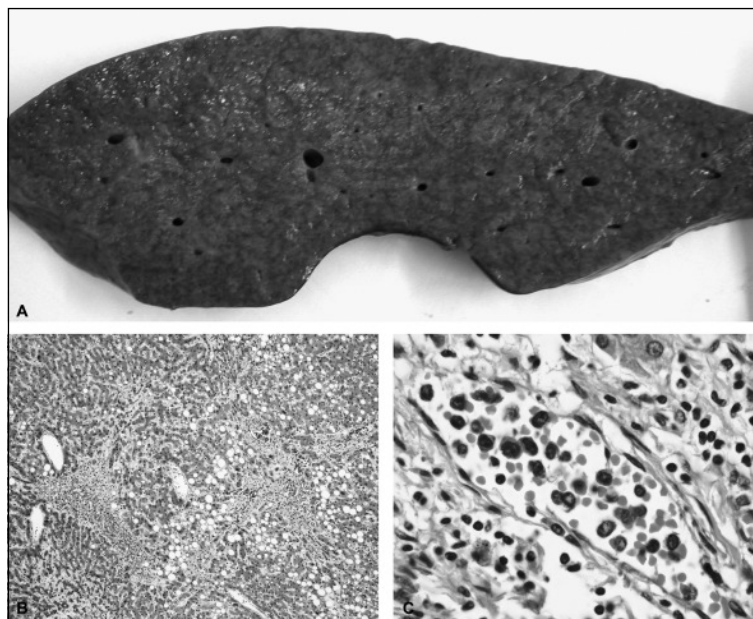
Finalmente y luego de 20 días el paciente falleció, planteándose la sospecha clínica de angiopatía cerebral congófilica. El examen post-mortem demostró la presencia de infartos a nivel



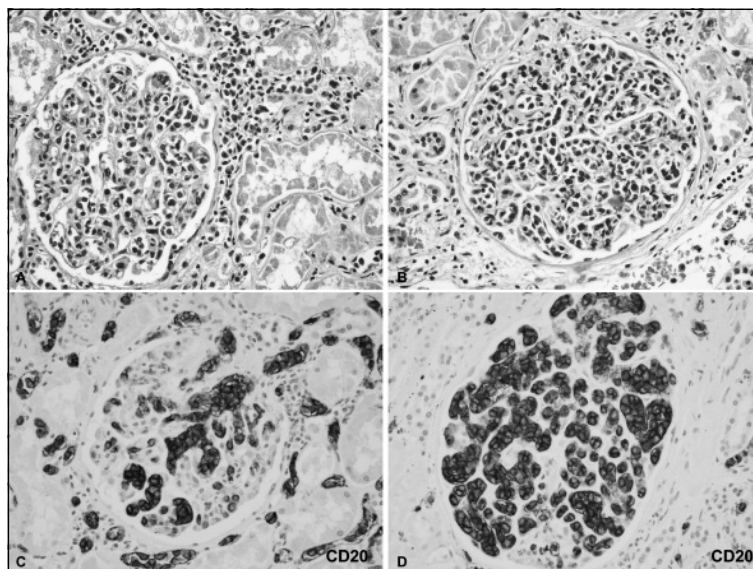
**Figura 1.** En **A** (corte axial, cerebelo y tronco encefálico) y **B** (corte coronal, cerebro) áreas violáceas necróticas y hemorrágicas que comprometen ambos hemisferios cerebelosos y lóbulo temporal izquierdo, este último parcialmente cavitado y de bordes irregulares correspondiente a zonas de infarto. **C** y **D** (200x, H-E): parénquima encefálico con focos de hemorragia, e infiltrado inflamatorio polimorfonuclear neutrófilo, junto con estructuras vasculares de pequeño y mediano tamaño rellenas por linfocitos tumorales de tamaño mediano-grande que presentan positividad para CD20 (recuadro).

temporo-parietal izquierdo y cerebelar bilateral. El examen microscópico reveló la presencia en el lumen de vasos sanguíneos pequeños y medianos de linfocitos atípicos de tamaño mediano-grande que rellenaban parcial o totalmente el lumen de estos, particularmente en relación a las zonas de infarto (Figura 1). En el páncreas, hígado (Figura 2), riñón (Figura 3), glándulas suprarrenales (Figura 4), miocardio (Figura 5A), pulmón (Figura

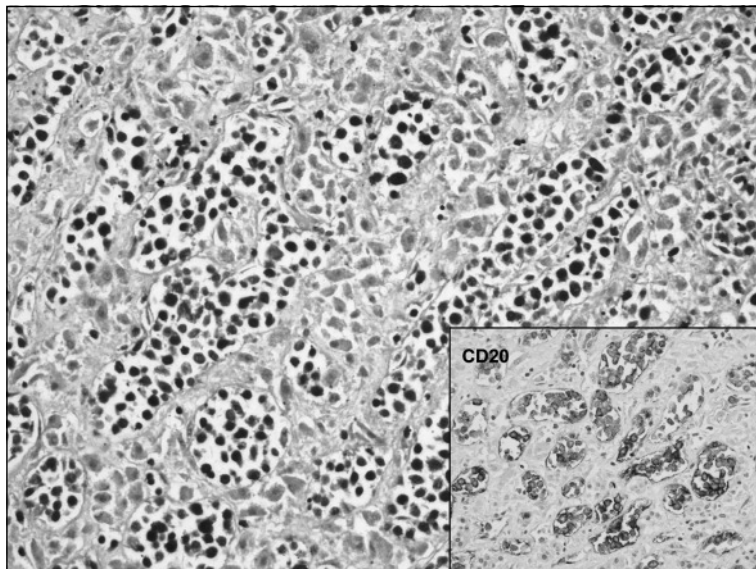
5B) y glándula tiroides (Figura 5C) se observó también compromiso intravascular tumoral. En la médula ósea se evidenció hemofagocitosis, sin demostrarse infiltración tumoral (Figura 5D). El estudio inmunohistoquímico con CD45, CD3, CD20 y CD79a, mostró positividad en los linfocitos tumorales intravasculares para CD45, CD20 y CD79a, hallazgos compatibles con linfoma intravascular de células B grandes.



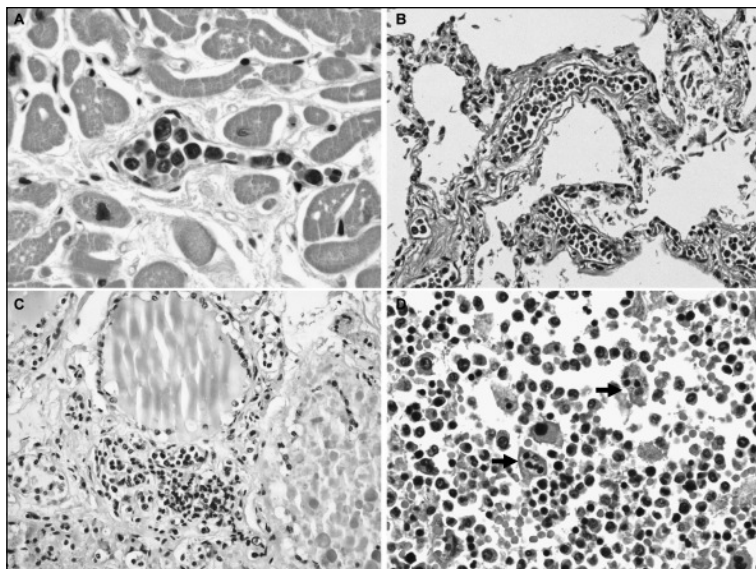
**Figura 2.** (Hígado). **A** (corte axial) Superficie hepática distorsionada por nódulos pardo amarillentos de hasta 0,7 cm que alternan con áreas deprimidas de aspecto fibroso. **B** (40x, Tricrómico de Masson). Se aprecia fibrosis portoportal incompleta con infiltración gruesa hepática difusa y en **C** (400x, H-E) vaso sanguíneo parcialmente relleno por linfocitos tumorales.



**Figura 3.** (Riñón). **A y B** (200x, H-E): Glomérulos aumentados de tamaño con polo vascular y asas capilares dilatadas y rellenos por linfocitos tumorales. Vasos sanguíneos capilares del intersticio rellenos por linfocitos atípicos. **C y D**: Examen inmunohistoquímico demostrando positividad para CD20 en las células tumorales que rellenan el lumen de asas capilares glomerulares e intersticio.



**Figura 4.** (Glándula suprarrenal). (400x, H-E): Arquitectura histológica alterada por proliferación neoplásica de células redondas y azules que rellenan el lumen de los capilares y presentan positividad para CD20 (recuadro).



**Figura 5.** **A** (miocardio, 400x H-E), **B** (pulmón, 200x H-E), **C** (tiroides, 100x H-E), **D** (médula ósea, 200x H-E). A-C: Presencia de linfocitos tumorales relleno el lumen de capilares en miocardio (A), pulmón (B) y glándula tiroides (C). En D se aprecian macrófagos con fagocitosis de linfocitos y eritrocitos (flechas).

## Discusión

La actual clasificación de la OMS define al LIVCBG como un linfoma extraganglionar de células B, siendo su frecuencia estimada en < 1% de todos los linfomas y una incidencia reportada de 1/millón de habitantes<sup>3</sup>. Afecta mayormente a pacientes de edad avanzada, con un rango desde 34 a 90 años y un promedio de 70 años, afectando por igual a hombres y mujeres<sup>1-3,6</sup>. Morfológica-

mente se caracteriza por el compromiso tumoral intraluminal de vasos sanguíneos pequeños y medianos, especialmente capilares. De esta manera pueden verse afectados simultáneamente múltiples órganos tales como SNC (92-100%), piel, pulmón (33-100%), glándula suprarrenal (33-79%), hígado (33-64%), riñón (17-100%), bazo (17-50%), glándula tiroides, miocardio (17-64%), médula ósea entre otros; asociado estos hallazgos habitualmente a la ausencia de linfadenopatías,

hepatoesplenomegalia y células tumorales en sangre periférica (95%), líquido cefalo-raquídeo y médula ósea (62%)<sup>1-3,6,7</sup>. En el presente caso se verificó compromiso neoplásico de SNC, riñón, páncreas, glándulas suprarrenales, hígado, miocardio, pulmón y tiroides; sin presentar adenopatías, infiltración de médula ósea y ausencia de células neoplásicas en LCR y sangre periférica.

En nuestro caso las manifestaciones neurológicas (infarto cerebral y cerebelar bilateral, agitación psicomotora, déficit motor) dominaron la forma de presentación clínica. Las alteraciones neurológicas, sin embargo, pueden ser muy variables, correspondiendo habitualmente a una encefalopatía subaguda, accidentes cerebro-vasculares multifocales y neuropatía periférica y/o craneal; siendo la RM el examen de mayor utilidad, a pesar de su baja sensibilidad y especificidad<sup>1,2,8-13</sup>. El compromiso cutáneo se reporta casi en la mitad de los casos, correspondiendo generalmente a pápulas violáceas, nódulos ulcerados o placas eritematosas, constituyendo el estudio histopatológico de ellas en gran parte de los casos la clave diagnóstica<sup>1,2,6,14,15</sup>. Otras formas de presentación poco frecuentes incluyen insuficiencia suprarrenal, hipertensión pulmonar, síndrome nefrótico, infarto de miocardio y enfermedad pulmonar intestinal. La fiebre en tanto se observa hasta en 45% de los casos, explicado por la producción de citocinas proinflamatorias por parte de los linfocitos neoplásicos<sup>1,16-22</sup>.

Anemia (63%), LDH y b2-microglobulina elevada (82% y 86% respectivamente) son las alteraciones más comunmente observada al laboratorio, menos frecuentemente trombocitopenia y leucopenia (24 y 29%, respectivamente)<sup>1,2,6</sup>; presentando el caso reportado anemia (29,9%) y leve trombocitopenia (106.300).

Esta neoplasia presenta un curso agresivo con tasas de supervivencia a 3 años de 33%, generalmente asociado a un diagnóstico erróneo o tardío (55-76% etapa IV), en ocasiones únicamente diagnosticado luego de fallecidos; siendo actualmente la autopsia el examen que permite definir el diagnóstico hasta en 39% de los casos<sup>7,23,24</sup>.

No existen estudios prospectivos controlados para evaluar respuesta a terapias en pacientes con LIVCBG, sino que más bien las recomendaciones de tratamiento existentes se basan en reportes de casos y datos retrospectivos. El *International Extranodal Lymphoma Study Group* (IELSG), ha reportado tasas de respuesta de hasta 59% en su-

jetos tratados con antraciclina con una mediana de tiempo libre de fracaso de 8 meses y una tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años de 27%<sup>24</sup>.

Actualmente, la inmunoterapia con rituximab en combinación CHOP (ciclofosfamida, hidroxidaunomicina, oncovina y prednisolona) se considera el *gold standard* para el tratamiento del linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), extrapolándose esta indicación para el LIVCBG dado que las células neoplásicas de este linfoma expresan fuertemente el antígeno CD20, reportando Bouzani et al remisión completa en tres pacientes tratados con 6 a 8 ciclos y ausencia de progresión a los 45, 35 y 25 meses de seguimiento<sup>23-25</sup>.

En resumen, el LIVCBG es una entidad clínico-patológica infrecuente y de heterogénea presentación clínica que afecta generalmente a sujetos de edad avanzada. Su curso biológico es agresivo y habitualmente diagnosticado en estadios avanzados de la enfermedad; siendo las manifestaciones clínicas neurológicas y cutáneas, anemia, elevación de LDH y b2-microglobulina de los hallazgos más frecuentemente reportados que debiesen hacer sospechar al médico clínico esta entidad. A pesar de todo, actualmente el examen *post-mortem* constituye la instancia diagnóstica hasta en 39% de los casos.

## Referencias

1. Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, Nakamura S. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2009; 10: 895-902.
2. Zuckerman D, Seliem R, Hochberg E. Intravascular lymphoma: the oncologist's "great imitator". *Oncologist* 2006; 11: 496-502.
3. Nakamura S, Ponzoni M, Campo E. Intravascular large B-cell lymphoma. In: Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe EH, Pileri S, Stein H et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue*. Lyon: IARC Press, 2008: 252-3.
4. Pflieger VL, Tappeiner J. Zur Kenntnis der systemisierten Endotheliomatose der cutanen Blutgefäße (Reticuloendotheliose?). *Hautarzt* 1959; 10: 363-9.
5. Wick MR, Mills SE, Scheithauer BW, Cooper PH, Davitz MA, Parkinson K. Reassessment of malignant "angioendotheliomatosis". Evidence in favor of its reclassification as "intravascular lymphomatosis". *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 112-23.

6. Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, Willemze R, Ilariucci F, Ambrosetti A et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. *Br J Haematol* 2004; 127: 173-83.
7. Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, Okamoto M, Sato Y, Tamaru J et al. Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood* 2007; 109: 478-85.
8. Aznar AO, Montero MA, Rovira R, Vidal FR. Intravascular large B-cell lymphoma presenting with neurological syndromes: clinicopathologic study. *Clin Neuropathol* 2007; 26: 180-6.
9. Murase T, Nakamura S. An Asian variant of intravascular lymphomatosis: an updated review of malignant histiocytosis-like B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1999; 33: 459-73.
10. Song DK, Boulis NM, McKeever PE, Quint DJ. Angiotropic large cell lymphoma with imaging characteristics of CNS vasculitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 239-42.
11. Vieren M, Sciot R, Robberecht W. Intravascular lymphomatosis of the brain: a diagnostic problem. *Clin Neurol Neurosurg* 1999; 101: 33-6.
12. Glass J, Hochberg FH, Miller DC. Intravascular lymphomatosis. A systemic disease with neurologic manifestations. *Cancer* 1993; 71: 3156-64.
13. Calamia KT, Miller A, Shuster EA, Perniciaro C, Menke DM. Intravascular lymphomatosis. A report of ten patients with central nervous system involvement and a review of the disease process. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455: 249-65.
14. Barnett CR, Seo S, Husain S, Grossman ME. Intravascular B-cell lymphoma: the role of skin biopsy. *Am J Dermatopathol* 2008; 30: 295-9.
15. Le EN, Gerstenblith MR, Gelber AC, Manno RL, Rana-singhe PD, Sweren RJ et al. The use of blind skin biopsy in the diagnosis of intravascular B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 148-51.
16. Srivatsa S, Sharma J, Logani S. Intravascular lymphoma: an unusual diagnostic outcome of an incidentally detected adrenal mass. *Endocr Pract* 2008; 14: 884-8.
17. Shimada K, Matsue K, Yamamoto K, Murase T, Ichikawa N, Okamoto M, et al. Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3189-95.
18. Walls JG, Hong YG, Cox JE, McCabe KM, O'Brien KE, Allerton JP et al. Pulmonary intravascular lymphomatosis: presentation with dyspnea and air trapping. *Chest* 1999; 115: 1207-10.
19. Fukushima A, Okada Y, Tanikawa T, Onaka T, Tanaka A, Higashi T et al. Primary bilateral adrenal intravascular Large B-cell lymphoma associated with adrenal failure. *Intern Med* 2003; 42: 609-14.
20. Aouba A, Diop S, Saadoun D, Trebbia G, Vilde F, Patri B et al. Severe pulmonary arterial hypertension as initial manifestation of intravascular lymphoma: case report. *Am J Hematol* 2005; 79: 46-9.
21. Cossu A, Deiana A, Lissia A, Satta A, Cossu M, Dedola MF, et al. Nephrotic syndrome and angiotropic lymphoma report of a case. *Tumori* 2004; 90: 510,3.
22. Bauer A, Perras B, Sufke S, Horny HP, Kreft B. Myocardial infarction as an uncommon clinical manifestation of intravascular large cell lymphoma. *Acta Cardiol* 2005; 60: 551-5.
23. Ponzoni M, Ferreri AJ, Campo E, Facchetti F, Mazzucchelli L, Yoshino T, et al. Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3168-73.
24. Ferreri AJ, Campo E, Ambrosetti A, Ilariucci F, Seymour JF, Willemze R, et al. Anthracycline-based chemotherapy as primary treatment for intravascular lymphoma. *Ann Oncol* 2004; 15: 1215-21.
25. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4117-26.