

Limfomes d'etiologia infecciosa

Marta Duero

Aurora Fernández

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Novembre, 2006

Limfomes d'etiologia infecciosa

- ✓ **Limfoma:** Diagnòstic, clínica i tractament
- ✓ **Cas Clínic:** L. Castleman-HHV8-HIV
- ✓ **Limfomes d'etiologia infecciosa**

La classificació REAL actualitzada de l'OMS

● **Neoplàsia de cèl·lules B**

1. Neoplàsia precursor de cèl·lules B: leucèmia limfoblàstica precursora aguda de cèl·lules B (LLA-B, y Limfoma limfoblàstico precursor de cèl·lules B (LBL, por sus siglas en inglés).
2. Neoplàsia periférico de cèl·lules B.
3. leucèmia limfocítica crónica de cèl·lules B y Limfoma limfocítico pequeño de cèl·lules B.

● **Neoplàsia de cèl·lules T i de suposades cèl·lules MN**

1. Neoplàsia precursor de cèl·lules T: leucèmia limfoblàstica precursora aguda de cèl·lules T (LLA-T) y Limfoma limfoblàstico precursor de cèl·lules T (LBL, por sus siglas en inglés).
2. Neoplàsias de cèl·lules mortíferas naturales (MN) y cèl·lules T periféricas.
3. leucèmia limfocítica y leucèmia prolimfocítica crónicas de cèl·lules T.
4. leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T.
5. Micosis fungoides y síndrome de Sezary.
6. Limfoma periférico de célula T, sin alguna otra caracterización.
7. Limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T gamma y delta.
8. Limfoma de apariencia paniculítica subcutáneo de cèl·lules T.
9. Limfoma angioinmunoblàstico de cèl·lules T.
10. Limfoma extranodal de cèl·lules T y de cèl·lules MN, tipo nasal.
11. Limfoma intestinal de cèl·lules T, de tipo enteropático.
12. **Limfoma y leucèmia de cèl·lules T en adultos (HTLV 1+).**
13. Limfoma anaplàsic de cèl·lules grandes, tipo sistémica primario.
14. Limfoma anaplàsic de cèl·lules grandes, tipo cutáneo primario.
15. leucèmia agresiva de cèl·lules MN.

● **Limfoma de Hodgkin (Enfermedad de Hodgkin)**

1. Limfoma de Hodgkin nodular predominio limfocítico.
2. Limfoma de Hodgkin clásico:
 1. Limfoma de Hodgkin con esclerosis nodular.
 2. Limfoma de Hodgkin clásico rico en limfocitos.
 3. Limfoma de Hodgkin de celularidad mixta.
 4. Limfoma de Hodgkin con depleción de limfocitos.

HEMOGRAMA

● Sèrie blanca

Leucòcits totals: 4.500-10.500/mL

Neutròfils: 45-75%

Limfòcits: 15-45%

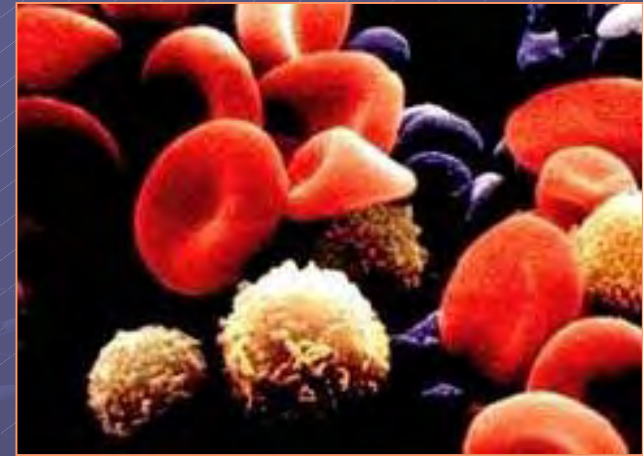
Monòcits: 5-10%

Eosinòfils: 1-5%

Basòfils: 0-2%

● Sèrie megacariocítica

Plaquetes: 150.000-400.000/mL



● Sèrie roja

Hematies: 4,2-4,9 mill/mL

Hemoglobina:

dones: 12-16 g/dL

homes: 13-18 g/dL

Hematòcrit:

dones: 38-48 %

homes: 42-52 %

VCM: 80-100

LIMFOMA: Clínica

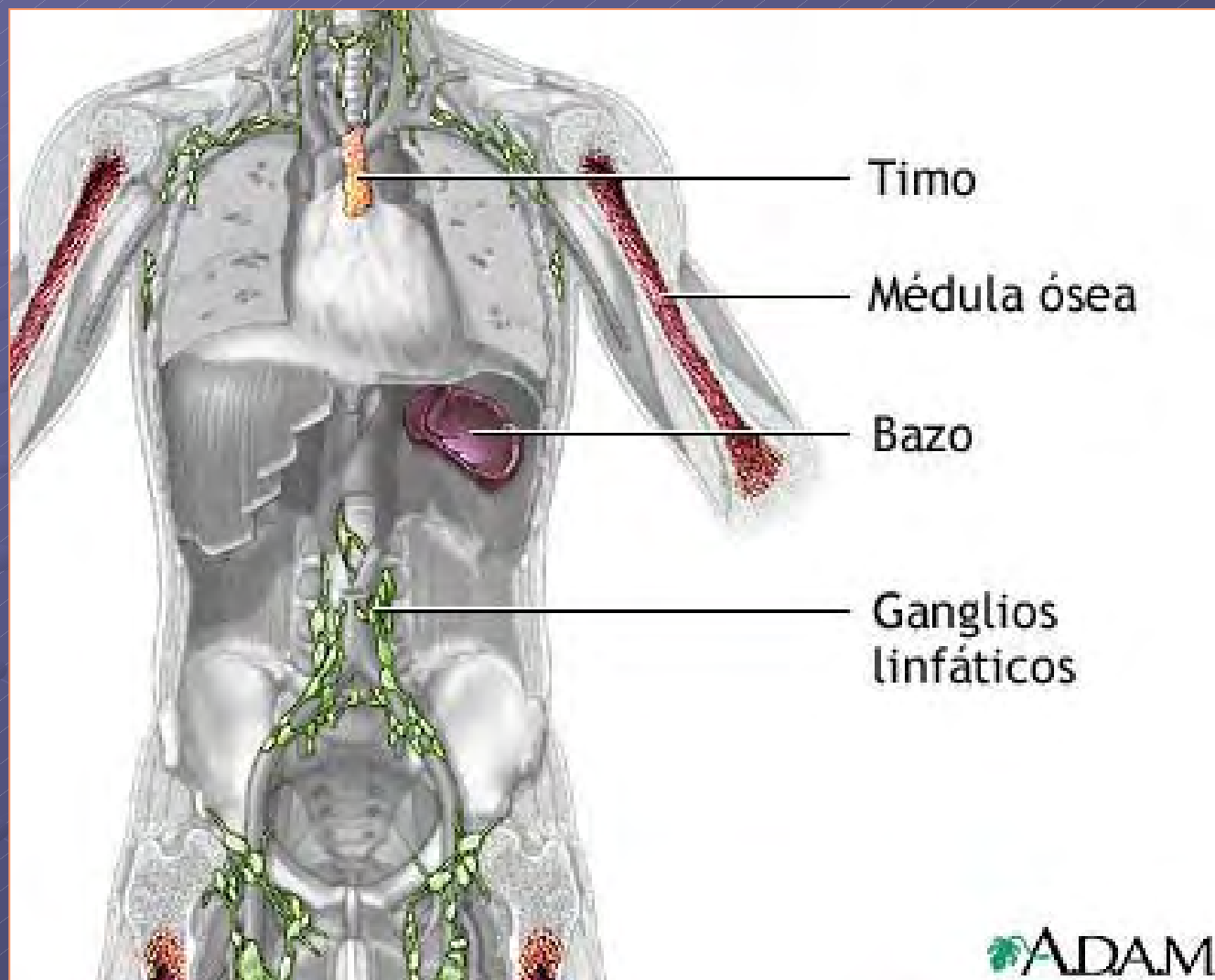
- Adenopaties no doloroses
- Símtomes B:
 - Febre d'origen tumoral
 - Sudoració nocturna
 - Pèrdua pes $> 10\%$ últims 6 mesos
- Afectació esplènica i/o hepàtica.
- Immunodeficiència cel·lular.
(herpes zòster, fongs, Pneumocystis, Toxoplasma)

Diagnòstic i avaluació

● Examen físic

- Adenopaties, esplenomegalia i/o hepatomegalia

Examen físic



Diagnòstic i avaluació

● Examen físic

- Adenopaties, espleno i/o hepatomegàlies

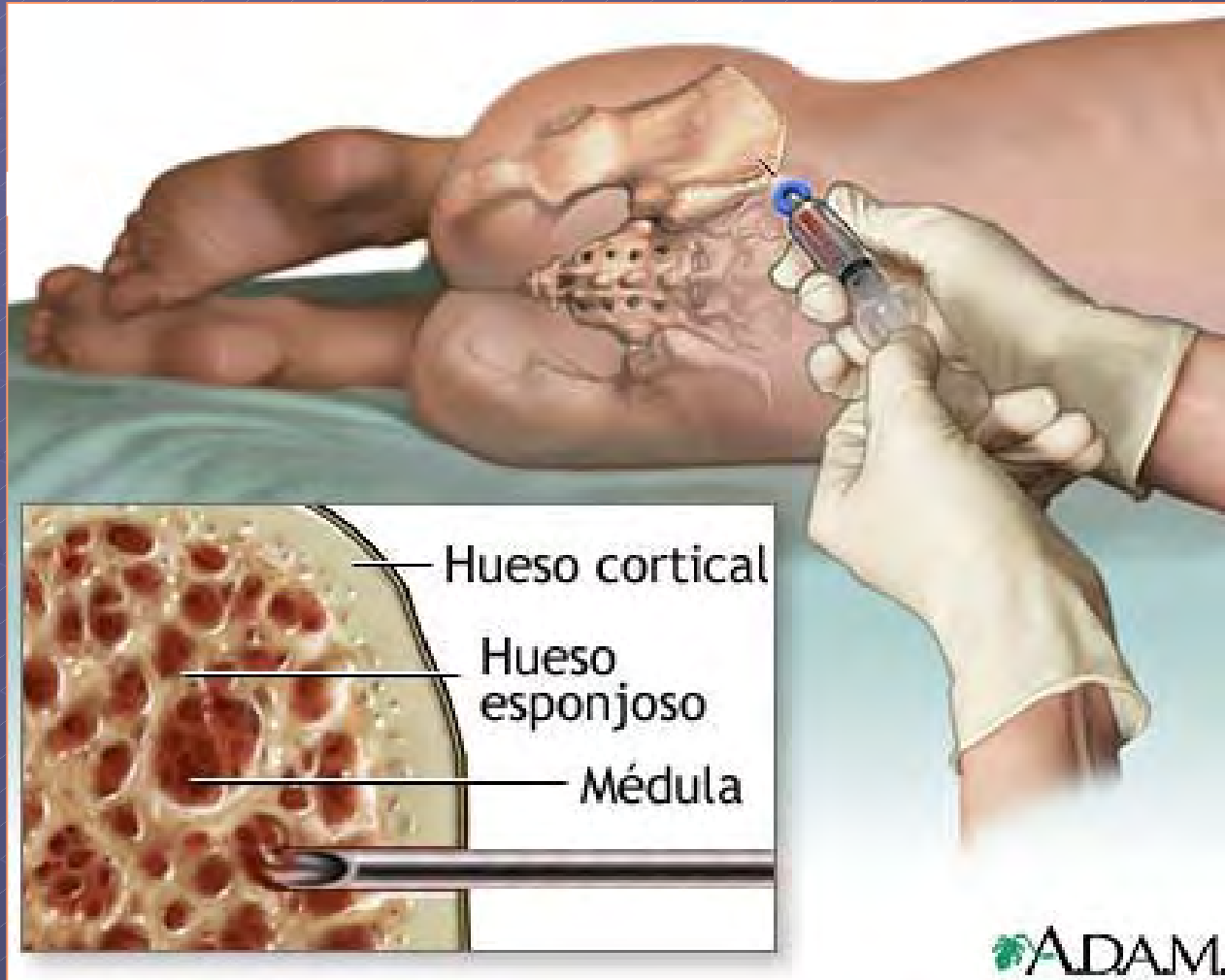
● Hemograma i AG

- Funció hepàtica, renal i cardíaca

● Biòpsia ganglis

● Biòpsia de medul·la òssia

Biòpsia de medul·la òssia



Diagnòstic i avaluació

● Examen físic

- Adenopaties, espleno i/o hepatomegàlies

● Hemograma i AG

- Funció hepàtica, renal i cardíaca

● Biòpsia ganglis

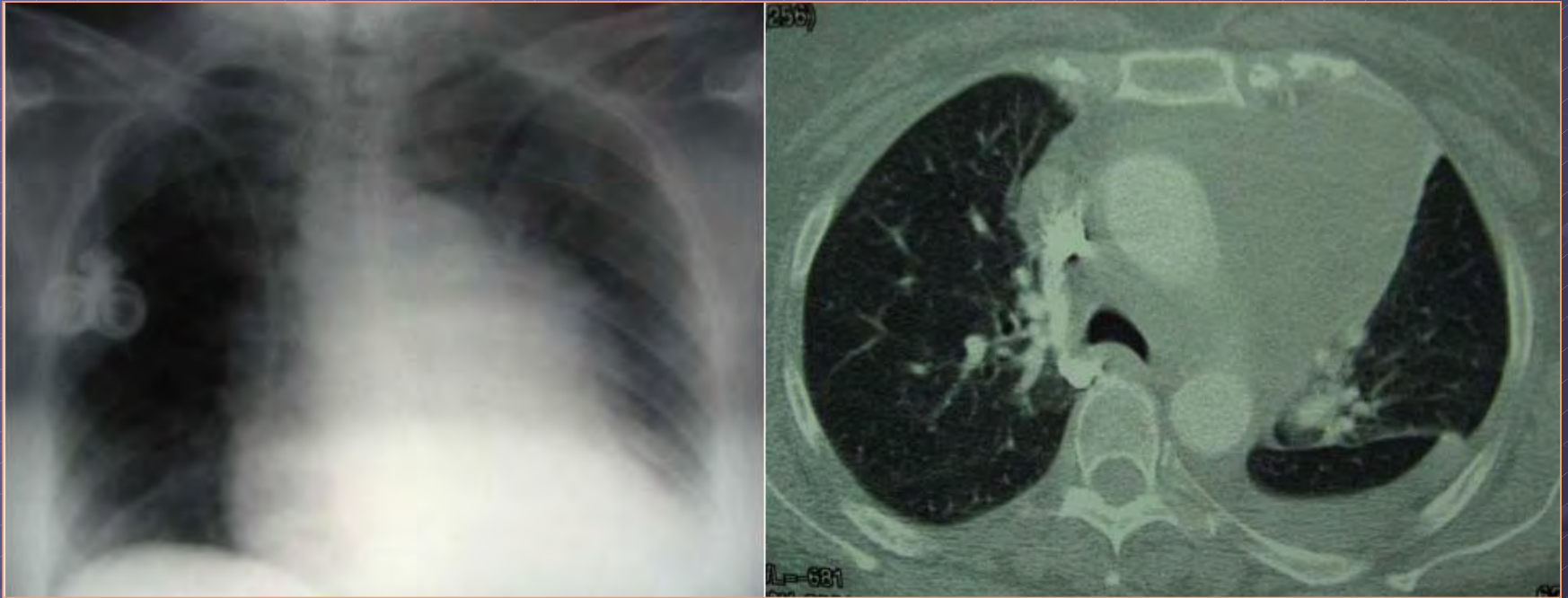
● Biòpsia de medul·la òssia.

● Punció lumbar (si risc d'afectació SNC)

● Proves d'imatge.

- TAC
- Gammagrafia amb gal·li
- PET

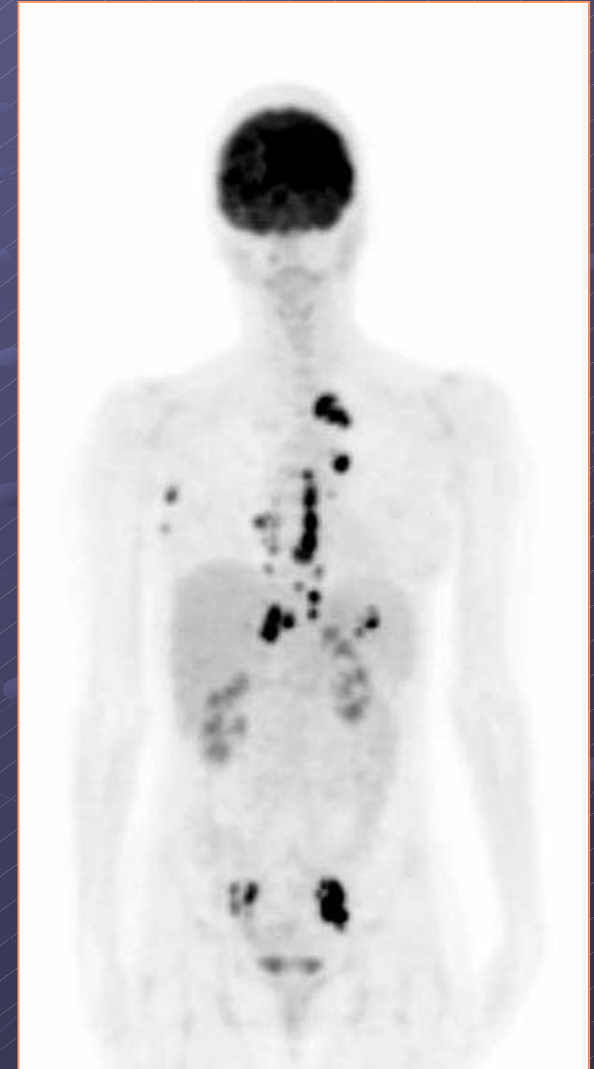
Proves d'imatge: Rx i TAC



Proves d'imatge: PET (Tomografia d'emissió de positrons)

Radiofàrmac: Flúor-18
(fluorodeoxiglucosa)

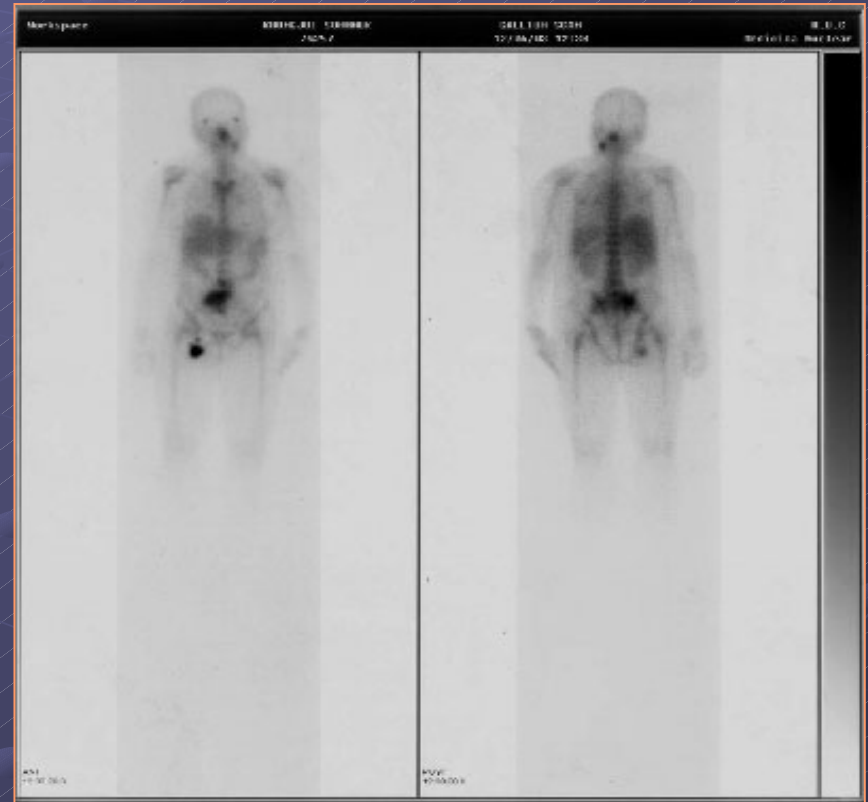
- Tècnica no invasiva que permet realitzar imatges que mostrin el metabolisme i el funcionament de teixits i òrgans.



Proves d'imatge: Gammagrafia de Gal-li.

Radiofàrmac: Gal-li-67 (citrat de Gal-li)

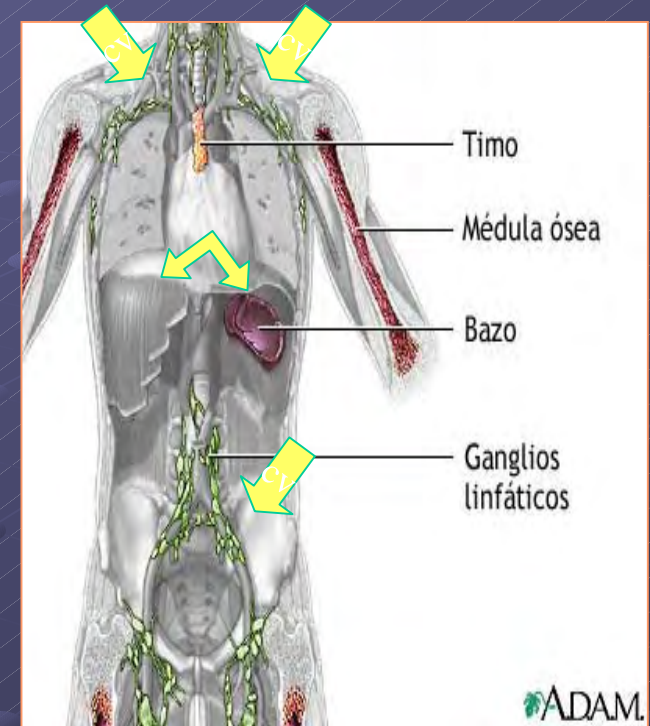
- Tècnica no invasiva de diagnòstic morfo-funcional basat en el dipòsit del radiofàrmac en processos inflamatoris, infecciosos, granulomatosos i neoplàsics.



LIMFOMA NO HODGKIN: Estadiatge

Classificació d'Ann-Arbor:

- **Estadi I:** Afectació d'una àrea ganglionar o un òrgan extranodal.
- **Estadi II:** Dos o més àrees ganglionars en el mateix costat del diafragma.
- **Estadi III:** Afectació d'àrees ganglionars a ambdós costats del diafragma
- **Estadi IV:** Afectació disseminada (un o més òrgans extralimfàtics)

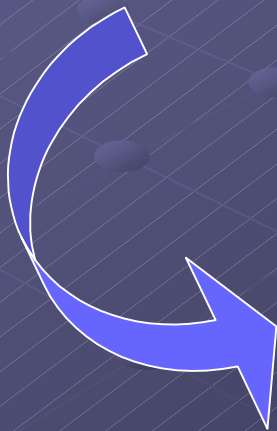


s'afegeix "B" quan hi ha símptomes B

LIMFOMA NO HODGKIN: Estadiatge

● Índex pronòstic internacional: IPI

	IPI	IPI(edat)
Estadi AnnArbor(II-IV)	1	1
Edat>60 anys	1	-
Elevació LDH	1	1
Dos o més afectacions extraganglionars	1	-
Estat general (escala ECOG) 2 o superior	1	1



	IPI	IPI (edat)
Risc Baix	0-1	0
Risc intermig-baix	2	1
Risc intermig-alt	3	2
Risc alt	4-5	3

Tractament

Poliquimioteràpia

- R-EPOCH
- R-CHOP-21
- R-GEMOX
- ESHAP
- MINE
- ICE
- DHAP
- FMD



CAS CLÍNIC: Perfil del pacient

- Home.
- 45 anys.
- Al·lèrgies: NC
- Fumador de 2 paquets/dia, ex enòlic (2 anys) i exADVP (4 anys).

Antecedents mèdics:

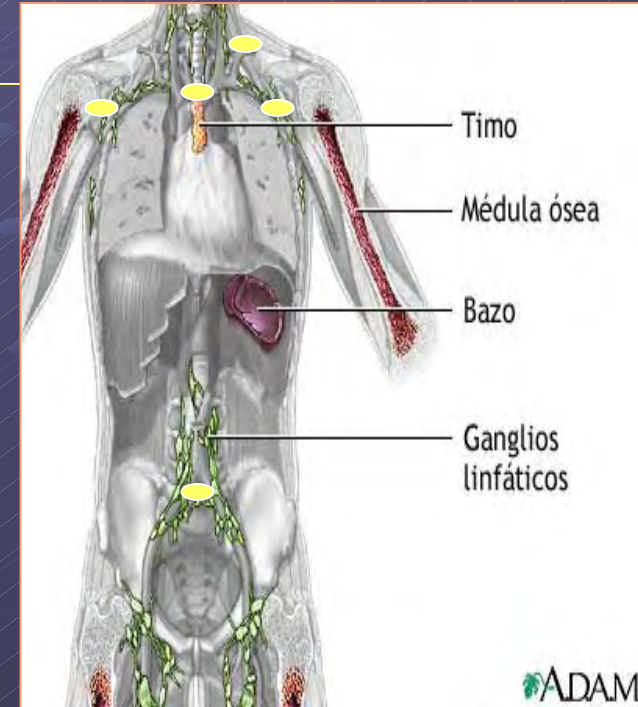
- HIV diagnosticat el 1999
 - Tractament antiretroviral durant 1999-2002
(zidovudina+Epivir+Viracept//Lamivudina +Zidovudina+Abacavir)
 - Reinici tractament el 2006 *(Abacavir, Lamivudina, Efavirenz)*
 - Actualment *(Fosamprenavir+Emtricitabina+Tenofovir+Ritonavir)*
 - Control 03-06: CD4=314/mm³ (tractament si CD4<500/mm³),
Càrrega viral 374 (objectiu indetectable)
No infeccions oportunistes
- Cirrosi hepàtica per VHC, sense descompensacions
- Úlcus gàstric 1997 *(tractament erradicador)*
- Sífilis primària fa 30 anys sense complicacions
(penicil·lina)
- Safenectomia i varicectomia bilateral el 1992
- Ptosis bilateral

Motiu de l'ingrés

Desembre 2005 - Març 2006:

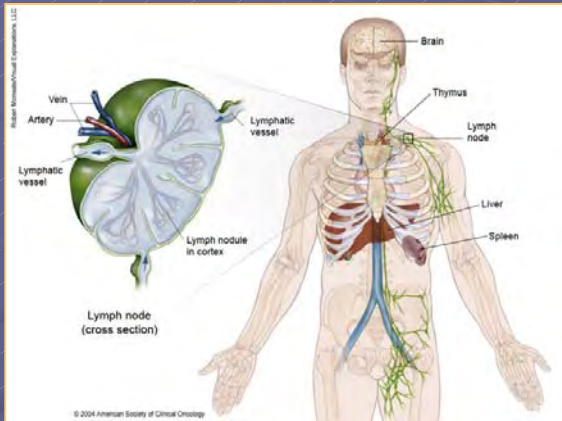
Repetits ingressos per síndrome febril associat a adenopaties, hepato-esplenomegàlia, exantema, sudoració nocturna.

- ✓ Hemograma: pancitopènia (transfusions)
- ✓ Hemocultius i PPD: negatius.
- ✓ PAAF gangli laterocervical:
limfadenitis reactiva, hiperplàsia fol·licular.
- ✓ Biòpsia medul·la: normal.
- ✓ Biòpsia hepàtica: cirrosi.
- ✓ TC cervical: adenopaties laterocervicals i mandibulars.
- ✓ TC toraco-abdominal: esplenomegàlia, adenopaties mediastíniques, axil·lars bilaterals i retroperitoneals *augmentades de mida.*



Motiu de l'ingrés

Març 2006:



✓ **Biòpsia adenopatia cervical:**
Adenitis reactiva amb patró d'hiperpàsia fol·licular, amb un component blàstic associat (expressió T i B) presumiblement reactiu.

Evolució durant l'ingrés: Millora de l'estat general (afebril i pràcticament asimptomàtic).

Segueix controls a consultes externes d'infeccioses.

Motiu de l'ingrés

Maig 2006:

- Prurit i exantema.
- Febre, sensació distèrmica i augment de les adenopaties.
- Diarrees, vòmits i dolor abdominal tipus còlic.

✓ **Clostridium** : negatiu.

✓ Estudi de paràsits en femta: *blastocystis hominis*

Tractament : Metronidazol

Evolució durant l'ingrés:

Rash papulós-pruriginós : es suspèn el metronidazol i el cotrimoxazol (*P. Jiroveci*)

Resolució de les diarrees. Millora estat general.

Motiu de l'ingrés

Juny 2006:

Ingrés febre 39° C d'una setmana evolució, astènia, distensió abdominal.
Dispnea d'esforç, tos seca

✓ **Hemograma:** pancitopènia

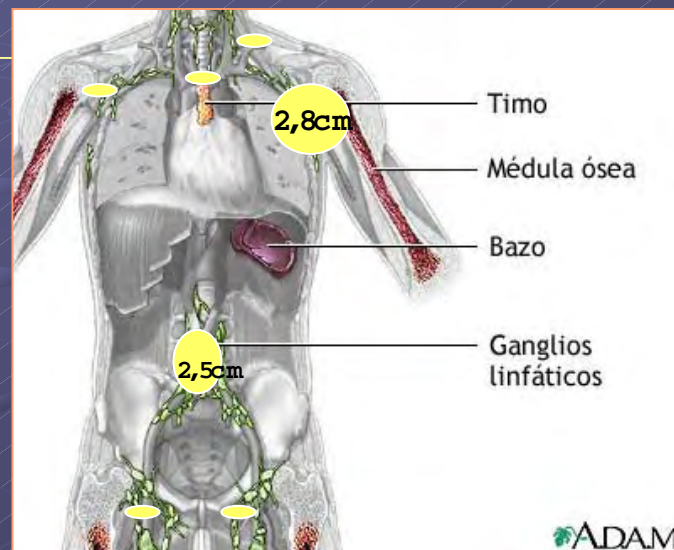
✓ **TC toraco-abdominal:**

- Múltiples conglomerats adenopàtics en axil·les

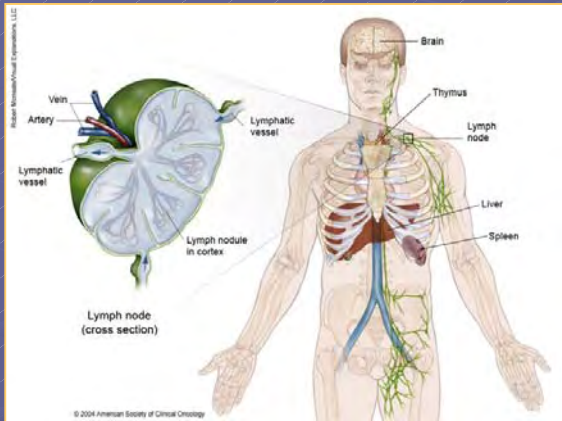
- Adenopaties de gran volum en hilis pulmonar i mediastí.

- Adenopaties celíaques, retroperitoneals, en cadenes ilíaques, inguinals bilaterals.

- Hepato- Esplenomegàlia homogènia.



Motiu de l'ingrés



✓ Biòpsia ganglionar:

Limfadenitis tipo Castleman varietat mixta (hialino-vascular i plasmacítica) amb expressió de RNA HHV-8.

✓ PCR sang perifèrica:

VEB i CMV (-), HHV-8 (+)

Tractament



Ganciclovir IV 5mg/kg/12h

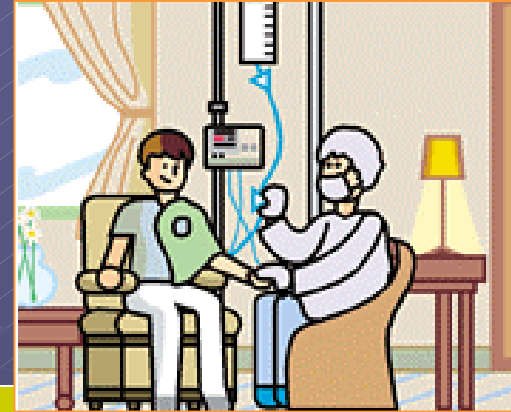
+

Rituximab 375 mg/m² (640mg)

Evolució durant l'ingrés:

- 1^o administració Rituximab: reacció adversa amb calfreds, dispnea, hipofonesi
- Disminució de les adenopaties i de l'esplenomegàlia
- Millora l'estat general (afebril).

Tractament a l'alta



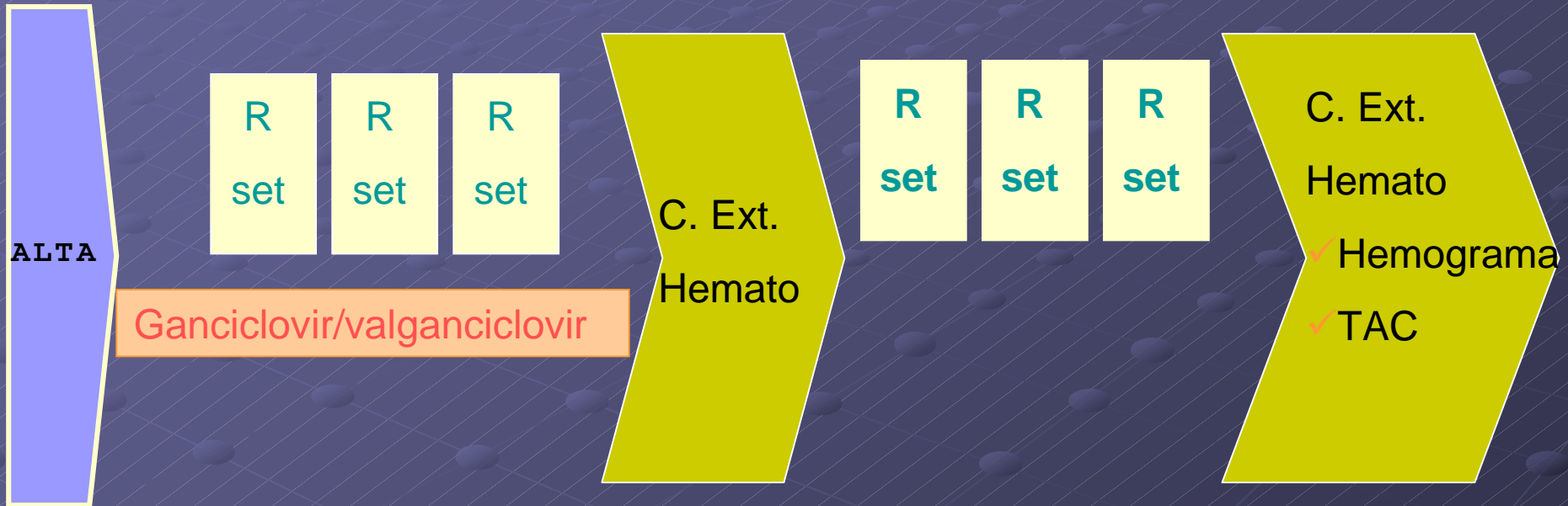
Ganciclovir IV 5mg/kg/12h (*ingrés*)

↪ **Valganciclovir OR** 900mg/12h un mes

+

Rituximab 375 mg/m² (640mg)/ setmanal
durant 6 setmanes

Seguiment del pacient



Seguiment del pacient

Visita a consultes externes hematologia (4-09-2006)

- Desaparició de la simptomatologia B

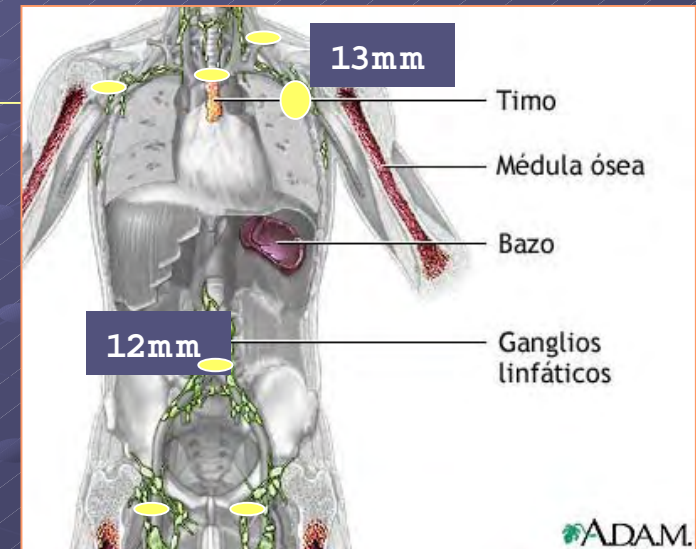
✓ Hemograma: normalitzat

✓ TC toracoabdominal:

Adenopaties axil·lars bilaterals,
mediastíniques, *retroperitoneals*,
cadena ilíaca, *inguinals*.

Hepato-esplenomegàlia homogènia.

✓ PCR sang perifèrica: HHV-8 positiu



Resposta completa incerta



Reavaluar 6 mesos

Classificació de subtipus de limfomes associats a infeccions (World Health Organization)

Patogen	Subtipus (WHO)
Herpes virus 8*/Virus herpes associats a sarcoma de Kaposi (HHV8/KSHV)	L. Primari de cavitats L. Plasmablàstic S. Limfoproliferatiu posttransplant
Human T-Lymphotropic virus-1 (HTLV-1)	Leucèmia/limfoma de cèl·lules T
HIV	L. Hodgkin Limfoma difús de cèl. B L. Burkitt Limfoma marginal extranodal Limfoma de cèl.T
Virus Epstein-Barr (EBV)*	L. Hodgkin S. Limfoproliferatiu posttransplant L. Burkitt L. Primari de cavitats
Hepatitis C (HCV)*	L. Marginal esplènic (altres) Limfoma difús de cel. B

Classificació de subtipus de limfomes associats a infeccions (World Health Organization)

Patogen	Subtipus (WHO)
Helicobacter pylori*	L. MALT gàstric
Campylobacter jejuni	S. Immunoproliferatiu d'intestí prim
Borrelia burdorferi	L. de cèl. B primari cutani d'EEII
Chlamydia psittaci	Limfoma lacrimal orbitari

Limfoma de Castleman

(Malaltia de Castleman, hiperplàsia angiofolicular limfoide, hamartoma limfoide angiomatós, hamartoma nodal limfoide, limfoma gegant benigne, tumor de Castleman)

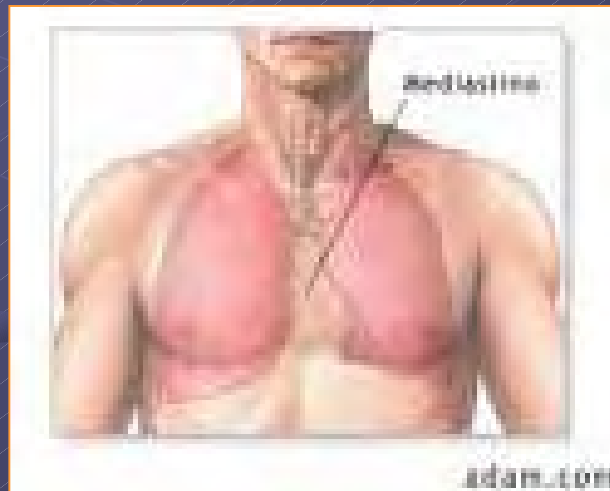
➤ Desordre limfoproliferatiu, atípic, morfològicament i clínicament heterogeni i inespecífic, associat a risc de transformació a limfoma maligne.



Limfoma de Castleman

➤ Forma localitzada:

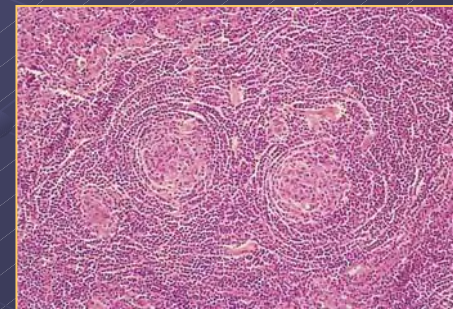
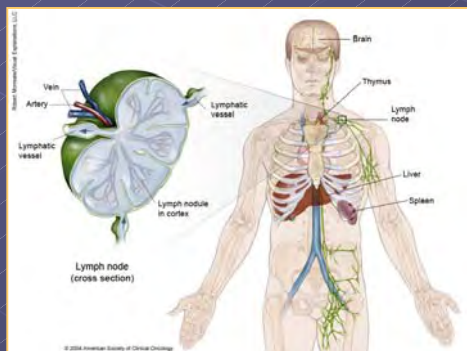
- ✓ Adults joves.
- ✓ més comú (72%), autolimitada i de bon pronòstic
- ✓ 70 % de los casos en forma de massa mediastínica, o adenopaties aïllades de localització cervical.
- ✓ Asimptomàtica en el moment del diagnòstic (signes de compressió d'estructures adjacents).

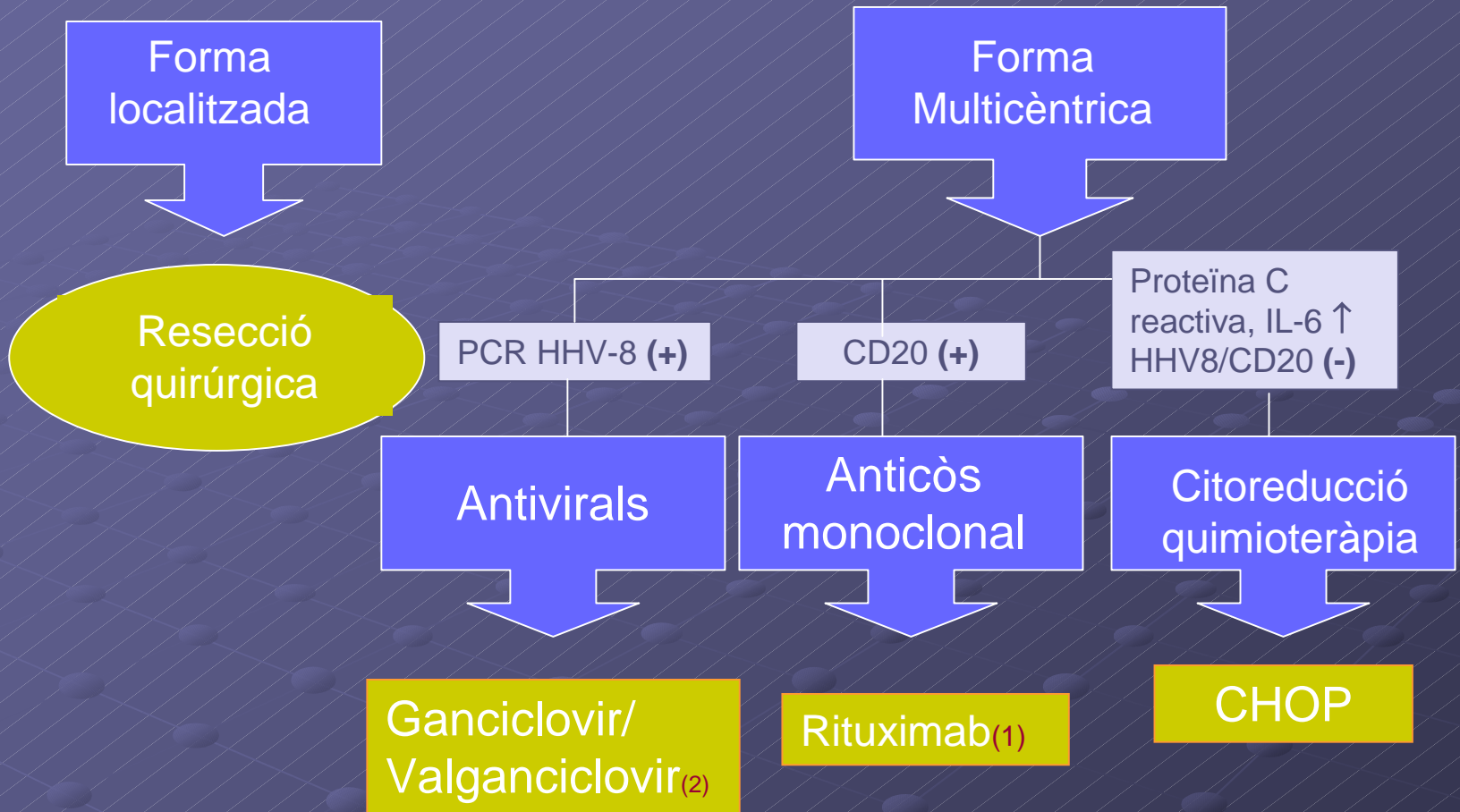


Limfoma de Castleman

➤ Forma multicèntrica*:

- ✓ Pacients **adults immunodeprimits** (2% dels limfomes en el pacient HIV)
 - ✓ **Múltiples limfadenopaties i hepato-esplenomegàlia** associades a **simptomatologia inespecífica**: febre, astènia i pèrdua de pes
 - ✓ Anèmia, augment VSG, trombopènia, ↑ transaminases.
 - ✓ **Agressiu**: relacionat amb el limfoma no-Hodgkin i desenvolupament de Sarcoma de Kaposi
- (L. Castleman+HIV = 23-37% desenvolupen un LNH)**
- ✓ **Mal pronòstic**: supervivència mitjana 14-30 mesos





Reavaluar als 6 mesos-1 any:

Si persisteixen les adenopaties ⇒ Re-biopsiar

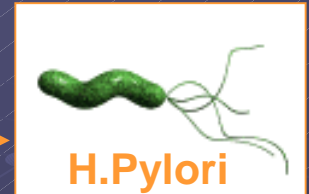
*1 Corey. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care *BJH*. 2005; 129:3-17

*2 Caspe C. Defining a role for antiviral drugs in the treatment of persons with HHV-8 infection. *Herpes*. 2006; 13:2

LIMFOMES MARGINALS

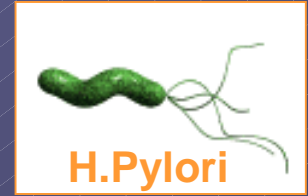
L'OMS classifica els limfomes marginals en:

- **Limfoma extranodal de zona marginal de cèl·lules B de tipus MALT gàstric.**
- **Limfoma nodal de zona marginal de cèl·lules B (de cèl·lules B \pm monocitoide).**
- **Limfoma esplènic de zona marginal (linfòcits \pm villosos):LME**



Aquestes tres entitats estan separades en virtut dels seus diferents comportaments clinicopatològics, considerant-se malalties diferents, tal com contempla l'OMS en la seva classificació.

Limfoma MALT gàstric-H. pylori



1 a 7% de les neoplàsies gàstriques (+ freqüent)

El desenvolupament d'aquest tipus de tumor és provocat per la inflamació crònica iniciada per una malaltia auto immune o infecció (Sd.Sjögren – H.pylori)



Acumulació de teixit limfàtic en la mucosa gàstrica amb aparició de fol·licles limfoides i limfoepiteli



Limfoma MALT

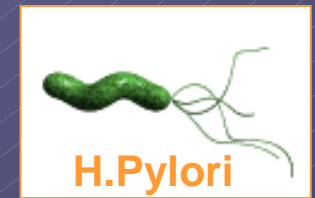
La infecció per Hp ha estat reconeguda com el principal factor patogènic en el limfoma gàstric MALT

Pisano R, et al: Linfomas gàstrics primaris: aspectos clínics e histològics en 41 casos. Rev Méd Chile 1988; 116: 1271-6

Pisano R, et al: Linfoma gàstric primari: anàlisi de 86 casos. Rev Méd Chile 1994; 122: 1031-6

Hopkins R, et al: Relationship between Helicobacter pylori eradication and reduced duodenal and Gastric ulcer recurrence: A Review. Gastroenterology 1996; 110: 1244-1252.

Limfoma MALT gàstric-H. pylori



Epidemiologia

- La infecció per Hp és present en aproximadament el 90% dels casos de limfoma gàstric MALT examinats histològicament, i en el 98% dels casos amb estudi serològic.

Pronòstic

- 70% aprox. reverteix a l'any de l'erradicació de Hp
- Bon pronòstic , supervivència del 80% als cinc anys.
- Transformació maligna en petit percentatge de pacients amb MALT gàstric adquirit: limfoma amb comportament generalment indolent (altres factors ambientals, microbiològics o genètics)

Limfoma MALT gàstric-H. pylori

Clínica

- > 50 anys
- Síntomes inespecífics, confosos amb gastritis o úlcera pèptica

Tractament

- L'erradicació de Hp és efectiva per a la regressió del limfoma en el 65 a 85% dels casos.

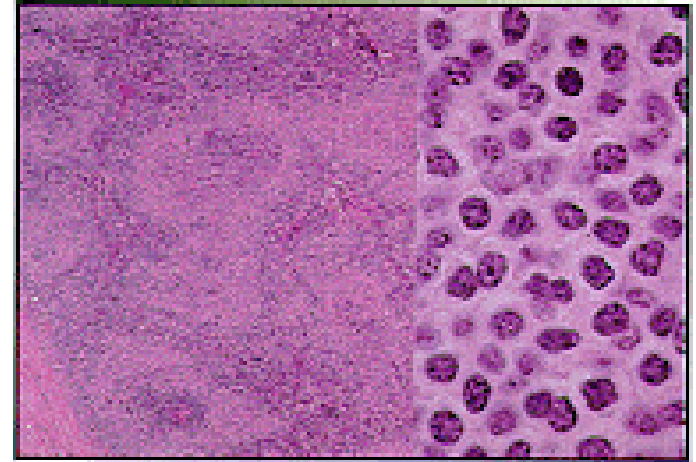


Fig 3. — Marginal-zone lymphoma. Lymph node is infiltrated by monocytoid B cells surrounding germinal centers. This appearance also is referred to as the “inverted follicular” pattern. The monocytoid B cells have abundant, lightly staining cytoplasm and irregular nuclei (hematoxylin-eosin 40x, x 400).

Limfoma marginal esplènic-VHC

- **LME:** Neoplasia limfoide de baix grau de malignitat, de supervivència llarga encara que es produeixi infiltració de la medul·la òssia.
- És un tipus de limfoma freqüentment associat a infeccions.
- Nombrosos estudis mostren que el virus de l'hepatitis C (VHC) contribueix a la patogènesi de moltes alteracions limfoproliferatives de cèl·lules B

Limfoma marginal esplènic-VHC

Epidemiologia

- < 1% dels tumors limfoides
- Afecten per igual a pacients d'ambdós sexes a partir dels cinquanta anys
- La prevalència del VHC dins del grup de pacients amb LME oscil·la entre el 9-32%

Pronòstic

- Baix grau de malignitat i supervivència llarga
- Transformació en limfomes d'alt grau de malignitat

Cuneo A, Castoldi GL . Marginal Zone B-cell lymphoma. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. December 2005 .
URL : <http://AtlasGeneticsOncology.org/Anomalies/MarginalZoneBID2078.html>

Hermine O, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002 Jul 11;347(2):89-94.

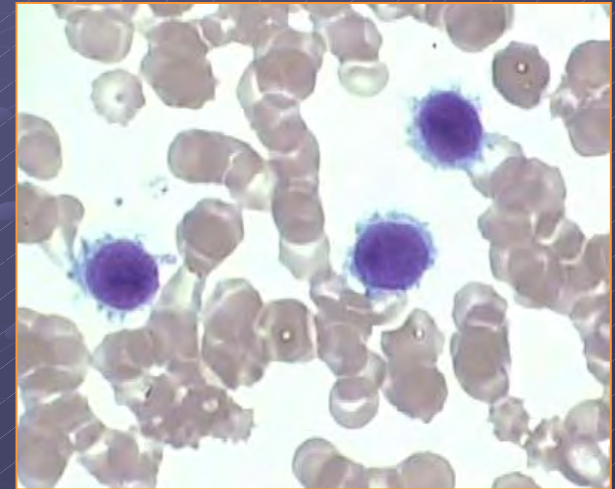
Limfoma marginal esplènic-VHC

Clínica

- Esplenomegàlia, limfòcits pilosos circulants en sang perifèrica i cèl B que expressen IgM, CD20, CD19.
- Altres: anèmia, trombocitopènia, crioglobulinèmia

Tractament

- Esplenectomia (tractament d'elecció, supervivències llargues)
- Coinfecció amb VHC: el tractament amb interferó +/- ribavirina pot retardar la progressió del limfoma
- Quimioteràpia (mala resposta, refractaris)



Virus Epstein-Barr- Limfoma de Burkitt

Introducció

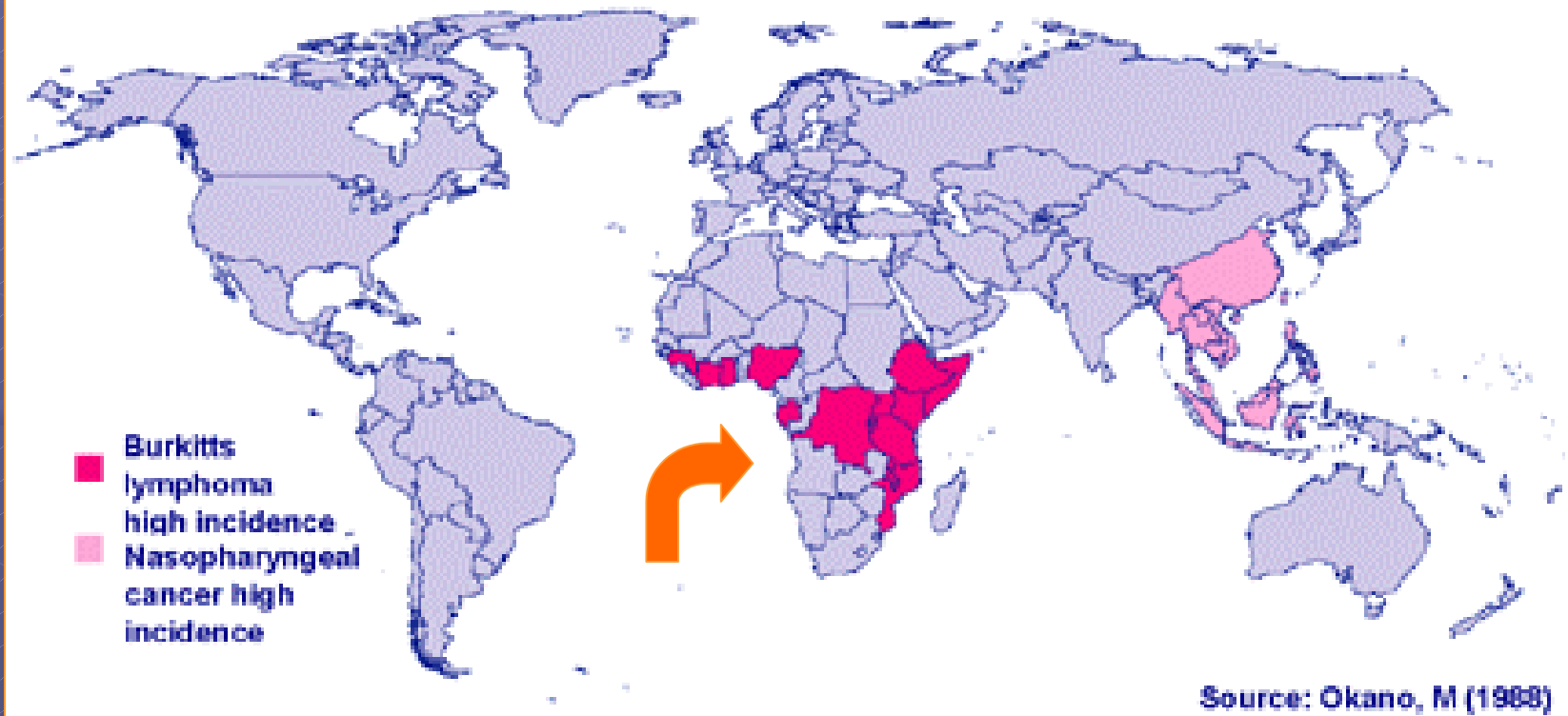
- **VEB:** Agent etiològic reconegut: mononucleosi infecciosa, carcinoma nasofaringi, limfoma de Burkitt endèmic, L de Hodgkin, limfomes en immunosuprimits, limfomes de cèl T perifèrics
- **Limfoma de Burkitt:** tumor de la glàndula limfàtica (limfoma no Hodgkin).

Epidemiologia

- Primer va ser descobert en Africa, però ara també s'ha trobat als Estats Units.
El limfoma africà de Burkitt està estretament relacionat amb el virus Epstein-Barr (VEB).

Virus Epstein-Barr- Limfoma de Burkitt

Figure 4.2: Epstein-Barr virus-associated Burkitt lymphoma & nasopharyngeal carcinoma



Virus Epstein-Barr- Limfoma de Burkitt

Pronòstic

➤ Curable si es tracta de manera agressiva amb quimioteràpia.

➤ Si el càncer involucra només una petita àrea dels ganglis limfàtics, la taxa de curació és de més del 90%, però si s'ha disseminat a la medul·la òssia o al líquid espinal, la taxa de curació cau a un 75%.



Virus Epstein-Barr- Limfoma de Burkitt

Tractament

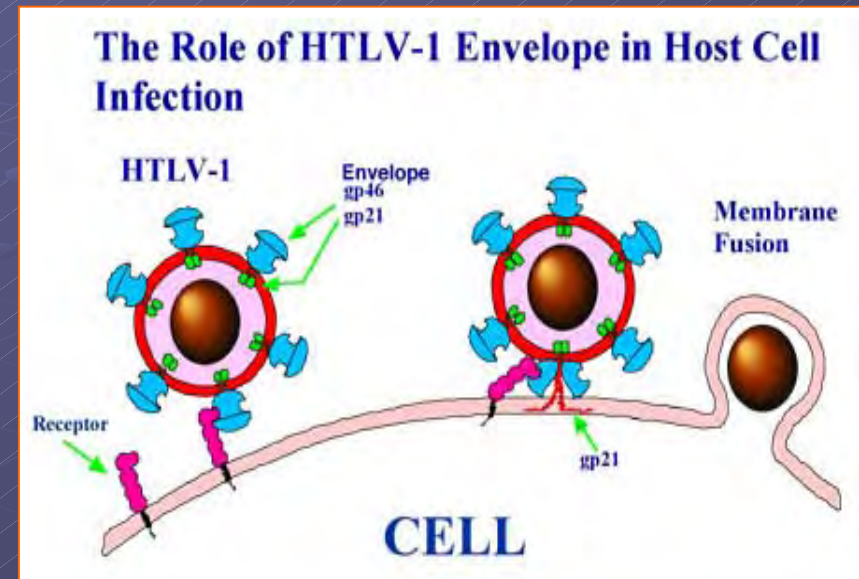
Quimioteràpia:

Combinacions de prednisona, ciclofosfamida, vincristina, citarabina, doxorubicina, metotrexat ...

HTLV-1 – Limfoma T

Epidemiologia

- Endèmic al Japó, Carib, Àfrica, Amèrica del Sud i Illes Seychelles
- Més prevalent en dones i en l'edat mitjana de la vida



Clínica

- 4 formes clíniques bastant definides
- La neoplàsia en 5% dels infectats i amb una latència de 30 anys des de la infecció viral
- Immunodeficiència cel·lular: infeccions oportunistes

HTLV-1 – Limfoma T

Pronòstic

- Agressiu
- Hipercalcèmia, cèl·lules leucèmiques circulants, complicació òssia i cutània, un curs progressiu ràpid

Tractament

- Zidovudina i interferó alfa: remissions en 66% dels pacients
- Quimioteràpia habitual ha demostrat ser inefectiva
- Trasplantament al·logènic de medul·la sembla de moment la teràpia més promissòria

GRÀCIES!!!

