

Linfoma de la zona marginal asociado con el bronquio

Bronchus-associated marginal zone lymphoma.

Rosana Córdova-Serrano,¹ Johanna Cevallos-Espinel,² Ana Lucía Vargas-Maradiaga,² Carmen Lome-Maldonado,² Myrna Candelaria-Hernández³

Resumen

ANTECEDENTES: El linfoma de la zona marginal se clasifica en nodal, esplénico y MALT (asociado con mucosas). En cuanto al MALT, la manifestación pulmonar como sitio primario constituye menos del 1% de todos los linfomas. Por lo anterior, consideramos de interés comunicar el caso clínico de un paciente con linfoma de la zona marginal asociado con el bronquio.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 66 años de edad con síntomas respiratorios de dos meses de evolución, en quien la tomografía axial computada evidenció consolidación en el lóbulo superior pulmonar izquierdo. Histológicamente se documentó linfoma de tejido linfoide asociado con el bronquio pulmonar. La tomografía computada por emisión de positrones con fludeoxiglucosa descartó actividad metabólica extrapulmonar. El paciente recibió tratamiento con 4 ciclos de RCVP. Se mantiene sin datos clínicos de progresión a un año de vigilancia.

CONCLUSIONES: El MALT asociado con el bronquio (BALT) constituye menos del 1% de los linfomas. Se requieren estudios epidemiológicos nacionales.

PALABRAS CLAVE: Linfoma de la zona marginal; bronquio.

Abstract

BACKGROUND: Marginal zone lymphoma is classified in nodal, splenic and MALT (mucose associated lymphoid tissue). Regarding MALT, the lung presentation as primary site constitutes less than 1% of all lymphomas.

CLINICAL CASE: A 66-year-old male patient with respiratory symptoms of 2 months of evolution, in whom a computed tomography showed consolidation in the left upper pulmonary lobe. Lymphoma of lymphoid tissue associated with the pulmonary bronchus was histologically documented. Positron emission computed tomography with fludeoxyglucose ruled out extrapulmonary metabolic activity. He received treatment with 4 cycles of RCVP. There is no clinical evidence of progression after one year of surveillance.

CONCLUSIONS: Bronchus-associated MALT (BALT) constitutes less than 1% of lymphomas. National epidemiological studies are required.

KEYWORDS: Marginal zone lymphoma; Bronchus.

¹ Departamento de Hematología.

² Departamento de Hematopatología.

³ Subdirección de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

Recibido: diciembre 2020

Aceptado: marzo 2021

Correspondencia

Myrna Candelaria Hernández
candelariahmgloria@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Córdova-Serrano R, Cevallos-Espinel J, Vargas-Maradiaga AL, Lome-Maldonado C, Candelaria-Hernández M. Linfoma de la zona marginal asociado con el bronquio. Hematol Mex. 2021; 22 (1): 50-55.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i1.5019

ANTECEDENTES

El linfoma de la zona marginal es una neoplasia linfoproliferativa indolente de linfocitos B que constituye aproximadamente el 7% de los linfomas no Hodgkin. Se clasifica según la OMS en nodal, esplénico y MALT (asociado con mucosas).¹ El MALT se define como una neoplasia compuesta de células B pequeñas, que simulan las células B de la zona marginal de las placas de Peyer, ganglios linfáticos y el bazo. Se ha asociado con un estímulo antigénico crónico, ya sea infección o autoinmunidad, su localización más frecuente es el estómago debido a su asociación con *H. pylori*; sin embargo, en casos muy escasos, aproximadamente un 9%, puede encontrarse en el pulmón (menos del 1% de todos los linfomas), sobre todo relacionado con el síndrome de Sjögren o *Acinetobacter*, y puede constituir un reto diagnóstico por su gran diversidad en manifestación clínica, radiográfica, localización y variedad en cuanto a alteraciones genéticas.² Es interesante señalar que, a pesar de su heterogeneidad, su pronóstico es bueno.

A continuación se comunica el caso clínico de un paciente con linfoma de la zona marginal asociado con el bronquio, con una manifestación clínica y comportamiento inusual a pesar de la quimioterapia aplicada.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 66 años de edad, jardinero, con antecedente de exposición a mielotóxicos, fue admitido en nuestro instituto con cuadro de síntomas respiratorios de dos meses de evolución, tratado en varias ocasiones con antibióticos sin respuesta. Además, tuvo pérdida de peso de 9 kg sin fiebre o diaforesis nocturna. La tomografía axial computada de tórax evidenció un proceso consolidativo, sin datos de broncograma aéreo, en el lóbulo superior pulmonar izquierdo. La biopsia guiada reportó

linfoma no Hodgkin. Al examen físico se detectó abolición de murmullo vesicular y matidez en el hemitórax superior izquierdo, sin visceromegalia ni adenopatías periféricas.

Los estudios de laboratorio al ingreso revelaron: leucocitos (WBC): 6700/c, hemoglobina: 14.9 g/dL, plaquetas: 449 x 10³/L, DHL: 139.6 U/L (98-192 U/L), albúmina: 3.9 mg/dL, beta 2 microglobulina: 3.43 (0.8-2.34 mg/dL), creatinina: 0.94 mg/dL, HIV y perfil de hepatitis no reactivo. El resto de los estudios estaba en parámetros normales.

La revisión de la pieza de biopsia reportó un proceso linfoproliferativo de bajo grado compatible con linfoma de tejido linfoide asociado con el bronquio pulmonar. El análisis de inmunohistoquímica arrojó: CD20 +, Ki: 15%, CD10, BCL 6, CD43, CD138, CD23, CD5, CD10, BCL6, ciclina D1 negativo. **Figura 1**

La tomografía computada por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG) reveló una lesión en el parénquima pulmonar que afectaba los segmentos del lóbulo superior izquierdo con un SUVmáx de 6.5 y múltiples nódulos de distribución aleatoria, algunos de ellos con un metabolismo aumentado difuso. El más destacado tenía diámetro de 9 mm con un SUVmáx de 1.1 y estaba localizado en el segmento apical del lóbulo superior derecho.

El paciente fue diagnosticado con linfoma de la zona marginal asociado con el bronquio, EC I E, MALT IPI: 0 (riesgo bajo), con supervivencia libre de evento a 5 años del 70% y supervivencia global a 5 años del 90%. Se decidió tratamiento con cuatro ciclos de RCVP (rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona), con un PET de término que revelaba disminución en el metabolismo con un SUVmáx de 3.6, el resto sin cambios. Como complicaciones entre los ciclos tuvo fiebre y neutropenia asociada con neumonía.

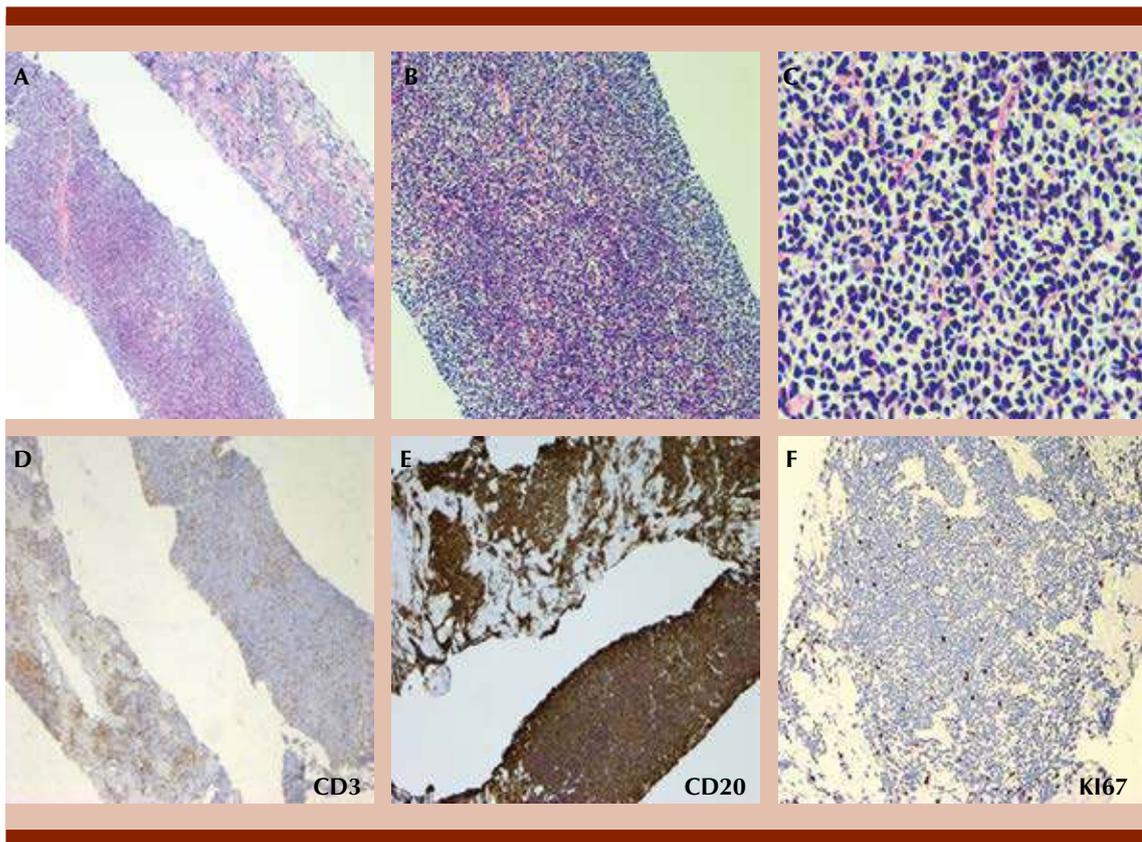


Figura 1. A-C. Tinción de H/E, 4X/0.10, 10X/0.25 y 40X/0.65, se observa biopsia trucut de pulmón constituida por neoplasia linfóide de células pequeñas de aspecto monocitoide. **D.** IHQ-CD3, 4X/0.10. Positivo en linfocitos T reactivos. **E.** IHQ-CD20, 10X/0.25. Positivo en células neoplásicas. **F.** IHQ-Ki67, 40X/0.65. Positivo en células neoplásicas, 15%.

Ante persistencia de la enfermedad, con ligera disminución del SUV_{máx}, se decidió toma de nueva biopsia para establecer un probable diagnóstico diferencial con el siguiente reporte: proceso linfoproliferativo de bajo grado compatible con linfoma de tejido linfóide asociado con el bronquio pulmonar. El análisis de inmunohistoquímica indicó: CD20 +, Ki: 15%, CD10, BCL6, CD43, CD138, CD23, CD5, CD10, BCL6, ciclina D1 negativo. **Figura 2**

Se propuso segunda línea de tratamiento que el paciente rechazó y se quedó en esquema de ver y esperar y, a pesar de la zona afectada, hasta el

momento el paciente se mantiene sin datos clínicos de progresión a 15 meses del diagnóstico y a 11 meses de solo vigilancia.

DISCUSIÓN

El linfoma de la zona marginal es heterogéneo, en su variedad de manifestación pulmonar, de por sí rara, tiende a afectar a pacientes de edad avanzada, como se observó en el caso clínico comunicado, por lo general mayores de 65 años. Constituye menos del 1% de los linfomas y tiene un curso indolente, con tasa de supervivencia a 5 años entre 85 y 100% con tratamiento y tasa

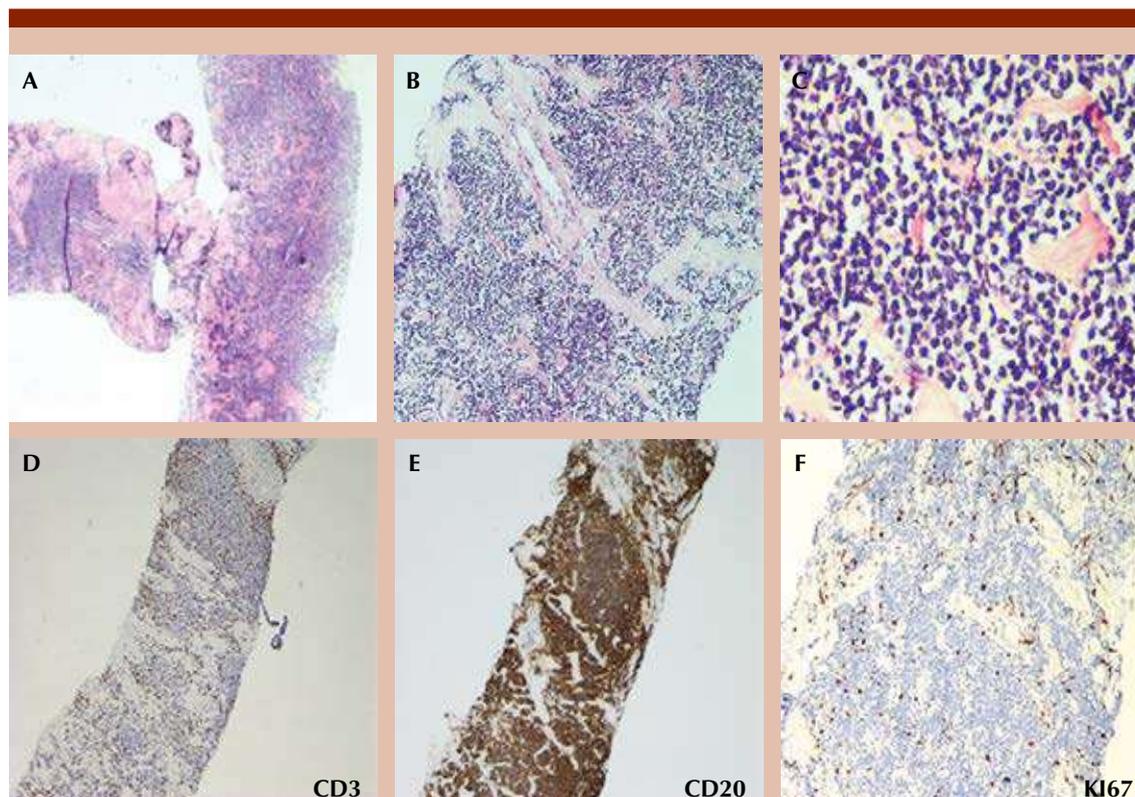


Figura 2. A-C. Tinción de H/E, 4X/0.10, 10X/0.25 y 40X/0.65, se observa biopsia trucut de pulmón constituida por neoplasia linfoide de células pequeñas de aspecto monocitoide y células linfoides tipos centrocito. D. IHQ- CD3, 4X/0.10. Positivo en linfocitos T reactivos. E. IHQ-CD20, 10X/0.25. Positivo en células neoplásicas. F. IHQ- KI67, 40X/0.65. Positivo en células neoplásicas, 5%.

de supervivencia media de 10 años, descrita en la mayor parte de los informes clínicos en todo el mundo, similar a la de nuestro instituto.³

Se ha asociado principalmente con la estimulación antigénica crónica, como el tabaquismo o enfermedades autoinmunitarias (síndrome de Sjögren)^{4,5,6} y la infección crónica, pero no se ha identificado ningún agente específico relacionado con ella, por ejemplo, *H. pylori* en el linfoma MALT gástrico.⁷ En muy pocos pacientes se ha descrito como una asociación con *Mycobacterium tuberculosis* o *Acinetobacter baumannii*.⁸ El paciente no tenía ninguno de estos factores en su

historia clínica; sin embargo, por su exposición laboral, no se descartó una probable infección crónica, no se realizó una búsqueda dirigida porque no es protocolo en el hospital.

La mayoría de los pacientes suelen ser asintomáticos, tienen pocos síntomas inespecíficos y algunos pueden padecer tos, hemoptisis, disnea, dolor precordial, adelgazamiento, anemia, fatiga, fiebre y datos de neumonitis obstructiva,^{4,5,6} mismos que dependerán del grado de afección y de la existencia o no de afectación endobronquial y se diagnostican tras un estudio de imagen que puede revelar patrones muy variables. En

un estudio de 24 pacientes, los patrones predominantes fueron masas o consolidaciones, con broncograma aéreo, infiltrados intersticiales focales o difusos, nódulos pulmonares y derrame pleural.⁷ Nuestro paciente tenía una mezcla de consolidación-masa en el pulmón izquierdo (la forma más común) y nódulos en el derecho sin afectación sistémica, lo que dificultaba el diagnóstico al inicio por la posible simulación de cualquier entidad.

Su pequeña incidencia y prevalencia hacen que sea particularmente difícil realizar un gran ensayo clínico con distribución al azar; así, se han descrito muchas opciones de tratamiento sin consenso: espera vigilante, resección quirúrgica completa, radioterapia, rituximab solo o en combinación con quimioterapia, o quimioterapia sola y altas dosis de macrólidos. Sin embargo, no hay un estándar de tratamiento con resultados satisfactorios, con tasa de supervivencia global informada de 5 a 10 años en casos anecdóticos o en muy pocos casos.^{6,9}

Lee y colaboradores informó que la resección quirúrgica completa puede conducir a resultados de tratamiento favorables para el linfoma pulmonar MALT en estadio bajo (lesiones focales).^{10,11} En un estudio realizado en 2018, no hubo diferencias en la SSP entre la quimioterapia y la cirugía combinada con quimioterapia. Por tanto, los pacientes deben estar bien seleccionados para preservar la función pulmonar y evitar los riesgos de la cirugía.¹²

En una serie de casos publicados por Laszlo y su grupo incluyeron 16 pacientes con linfoma BALT (13 con estadio IE Ann Arbor y 3 con estadio 4). A los pacientes se le hizo cirugía, el tratamiento definitivo para 3 pacientes, con resultados positivos. Doce pacientes recibieron quimioterapia (los que tuvieron recaída después de la cirugía, o pacientes que tenían una enfermedad muy sintomática) con rituximab, un agente alquilante

(clorambucilo) y prednisona, todos los pacientes respondieron al tratamiento sistémico, solo 4 pacientes padecieron una enfermedad progresiva o recaída a los 67, 5, 63 y 18 meses, respectivamente y uno falleció, por lo que la quimioterapia sistémica puede ser una opción con buenas tasas de respuesta.¹³

Ha habido muchas descripciones de pacientes tratados con éxito con rituximab monoterapia, 6 a 8 ciclos,¹⁴ y se ha demostrado su eficacia solo o en combinación con quimioterapia.⁷ En el estudio de Zhao se encontró que con la combinación de rituximab con CVP o CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), prescrita a 14 pacientes, se obtuvo respuesta completa en 6 pacientes, respuesta parcial en 5 y enfermedad estable en 3 pacientes.¹²

El paciente tenía síntomas y el tamaño y localización de la lesión (bilateral) no permitían espera vigilante ni cirugía, por lo que decidimos tratarlo con quimioterapia sistémica. Es importante recalcar el comportamiento del tumor que se mantuvo estable tras 4 ciclos de R CVP, lo que originó una duda diagnóstica, con nueva toma de biopsia que confirmó el diagnóstico inicial. Se propuso segunda línea; sin embargo, el paciente la rechazó, por lo que el paciente se mantiene en ver y esperar desde hace 12 meses, sin datos clínicos de progresión, síntomas respiratorios ni síntomas B, lo que sugiere el comportamiento indolente de este linfoma y la posibilidad de administrar quimioterapia menos intensiva o la opción de ver y esperar en casos en los que no provoque síntomas francos de obstrucción o una urgencia oncológica. Se han descrito casos en los que se ha observado el mismo comportamiento y tras 6 ciclos se logra respuesta completa.⁶

CONCLUSIONES

Este caso es importante por la poca frecuencia de manifestación. En el Instituto Nacional de

Cancerología de la Ciudad de México solamente 2 de 116 pacientes con MALT tuvieron localización pulmonar en un periodo de 11 años. No existen estudios epidemiológicos nacionales que definan la frecuencia real de esta manifestación atípica. Este tipo de linfoma tiene manifestación heterogénea y adecuada respuesta al tratamiento; independientemente de la opción terapéutica escogida, pueden elegirse regímenes menos agresivos o la opción de ver y esperar, y decidir el tratamiento con quimioinmunoterapia agresiva en los sujetos con tumor en etapas avanzadas, urgencia oncológica, voluminoso.

REFERENCIAS

- Cock JR, Isaacson PG, Chott A, et al. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *Lyon. International Agency for Research on Cancer* 2017; 259-262.
- Borie R, Wislez M, Thabut G, Antoine M, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary MALT lymphoma. *Eur Respir J* 2009; 34: 1408-1416 doi. 10.1183/09031936.00039309.
- Arkenau HT, Gordon C, Cunningham D, Norman A, et al. Mucosa associated lymphoid tissue lymphoma of the lung: the Royal Marsden Hospital experience. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 547-550. doi. 10.1080/10428190601094388.
- Zinzani PL, Magagnoli M, Galienucci P, Martelli M, et al. Non-gastrointestinal low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: analysis of 75 patients. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1254. doi. 10.1200/JCO.1999.17.4.1254.
- Nakamura N, Yamada G, Itoh T y col. Pulmonary MALT lymphoma with amyloid production in a patient with primary Sjogren's syndrome. *Intern Med* 2002; 41 (4): 309-311. doi. 10.2169/internalmedicine.41.309.
- Arnaoutakis K. Bronchus-associated lymphoid tissue lymphomas. *South Med J* 2009; 102: 1229-1233. doi. 10.1097/SMJ.0b013e3181bfdd2d.
- Ahmed S, Kussick SJ, Siddiqui AK, Bhuiya TA, et al. Bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma: a clinical study of a rare disease. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1320-6. doi. 10.1016/j.ejca.2004.02.006.
- Bernas K, Cooper D, Boffa D. BALToMa (bronchus-associated lymphoid tissue lymphoma) presenting as enlarging ground glass opacities. *Chest* 2009; 136 (4): 33S. https://doi.org/10.1378/chest.136.4_MeetingAbstracts.33S-c.
- Girinsky T, Paumier A, Ferme C, Hanna C, et al. Low-dose radiation treatment in pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a plausible approach? A single-institution experience in 10 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(3): e385-e389. doi. 10.1016/j.ijrobp.2012.01.005.
- Inadome Y, Ikezawa T, Oyasu R, Noguchi M. Malignant lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue coexistent with pulmonary tuberculosis. *Pathol Int* 2001; 51: 807-811. doi. 10.1046/j.1440-1827.2001.01272.x.
- Lee H, Yang B, Nam B, Jeong BH, et al. Treatment outcomes in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 154 (1): 342-349. doi. 10.1016/j.jtcvs.2017.03.043.
- Zhao S, Zhang Li, Zhenyang Gu, Zhu C, et al. Clinical manifestations of pulmonary mucosa – associated lymphoid tissue lymphoma: single-center experience with 18 patients. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 555-561. doi. 10.2147/OTT.S147275.
- Laszlo D, Steffanoni S, Andreola G, Balzano R, et al. Bronchial-associated lymphoid tissue (BALT) lymphoma: A multicenter retrospective analysis. *Blood* 2004; 104: 4583. <https://doi.org/10.1182/blood.V104.11.4583.4583>.
- Bilici A, Seker M, Ustaalioglu B, Canpolat N, et al. Pulmonary BALT lymphoma successfully treated with eight cycles weekly rituximab: Report of first case and F-18 FDG PET/CT images. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 574-6. doi. 10.3346/jkms.2011.26.4.574.