

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

CORRELACIÓN CLINICOPATOLÓGICA DE LAS ALTERACIONES HEPÁTICAS EN LAS AUTOPSIAS DE PACIENTES CON LINFOMAS

Dr. Ariel Spec Frías, Dr. José Carnot Uria, Dr. Carlos Domínguez Álvarez, Dr. Raúl de Castro Arenas, Dr. Jorge Muño Perurena y Dr. Guillermo Pérez Román

RESUMEN

Se revisaron las alteraciones histopatológicas del hígado en las necropsias de 71 pacientes con linfomas malignos, 24 con enfermedad de Hodgkin (EH) y 47 con linfomas no Hodgkin (LNH). Se constató la infiltración linfomatosa en 6 pacientes (8 %) en la biopsia hepática inicial y en 44 (62 %) en las necropsias y este último hallazgo fue mayor en la EH (16/24,67 %) que en los LNH (28/47,60 %). Se encontraron sólo 8 fallecidos (11 %) que no tenían ninguna alteración y 19 (27 %) presentaron alteraciones histológicas no infiltrativas, aisladas o combinadas. Se observaron la fibrosis y la necrosis con una frecuencia significativamente mayor en la EH (16/24,67 % $p = 0,0000$ y 13/24,54 %, $p = 0,0208$) y se sugirió la posibilidad de que la enfermedad tenga un papel patogénico en las mismas. Se comprobó que la congestión y la esteatosis tuvieron mayor incidencia en los LNH (28/47,60 % y 24/47,49 %) y que la congestión fue la alteración inespecífica más frecuente en todos los pacientes (53,5 %) seguida de la necrosis (45 %). No hubo correlación entre los hallazgos histológicos de las necropsias con el estado de la enfermedad, presencia de visceromegalia, infiltración hepática inicial y terapéutica y tampoco se evidenció interacción entre diagnóstico y extensión de la enfermedad con respecto a las alteraciones histológicas. Se confirmó el incremento de la infiltración hepática con la progresión de la enfermedad en los pacientes con linfomas malignos y que 85 % de estos casos tiene algún tipo de alteración histopatológica en el hígado, infiltrativas y no infiltrativas, al momento del fallecimiento.

Descriptores DeCS: HIGADO/patología; ENFERMEDAD DE HODGKIN/patología; LINFOMA NO HODGKIN/patología; AUTOPSIA.

Los linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades malignas del sistema linforreticular con grandes variaciones entre sí en cuanto a manifestaciones clínicas y biológicas y respuesta al tratamiento.¹ Por sus características patológicas, la enfermedad de Hodgkin (EH) ha sido separada de

los otros linfomas, los cuales se agrupan bajo el término de linfomas no Hodgkin (LNH).^{2,3}

Estos tumores tienen un gran interés en la hematología oncológica, pues figuran entre los más sensibles a la quimioterapia y la radioterapia. Además, en los úl-

timos 20 años, las perspectivas de supervivencia y la posibilidad de curación de estas neoplasias han sufrido un cambio radical en sentido favorable, lo cual ha sido determinado por lo progresos en los métodos diagnósticos, el mejor conocimiento de los factores pronósticos, el uso cada vez más preciso de las técnicas de radioterapia, la introducción de diversas combinaciones quimioterapéuticas y el trasplante de médula ósea.^{2,3}

La selección del tratamiento de estos enfermos está estrechamente vinculada con la extensión de la enfermedad.⁴ En los estudios de estadificación, la identificación de infiltración hepática constituye un paso obligado, pues el compromiso de este órgano evidencia una enfermedad diseminada que requiere el uso de quimioterapia sistémica.^{2,3}

En general, el estudio histológico del hígado es un método clave en la valoración de los linfomas malignos. La incidencia de afectación hepática durante los estudios de estadificación inicial es variable y se reporta una mayor incidencia de toma hepática en pacientes con LNH (30-50 %) que con EH (2,5-15 %).³⁻⁷ La tendencia de estas neoplasias a invadir el hígado aumenta en fases terminales y diversas series necrópsicas reportan entre 55 y 63 % de afectación.^{8,9}

En relación con esto último, ha sido señalado que a pesar de que los pacientes con linfomas malignos no mueren frecuentemente por complicaciones hepáticas, en las autopsias se puede observar una amplia variedad de cambios histológicos en este órgano.^{10,11} Muchas de estas alteraciones pueden ser atribuidas a la enfermedad subyacente, a los regímenes terapéuticos utilizados o a enfermedades sobreañadidas no diagnosticadas. *Scheimberg* revisó los hallazgos histopatológicos del hígado en 110 autopsias de pacientes con leucemias

y linfomas y encontró infiltración maligna en 31 casos.¹¹ Sin embargo, en más del 50 % había otras alteraciones que incluían fibrosis, siderosis, esteatosis, necrosis, colestasis e infecciones.

En el presente trabajo estudiamos las alteraciones histopatológicas del hígado en las autopsias de un grupo de pacientes con diagnóstico de linfoma maligno con los objetivos de determinar la incidencia de la infiltración de este órgano al fallecimiento, la presencia o no de otras alteraciones no infiltrativas y la correlación entre los hallazgos histológicos y algunos aspectos clínicos y terapéuticos.

MÉTODOS

Revisamos los expedientes clínicos y los estudios necrópsicos de 80 pacientes con diagnóstico de linfoma maligno atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras" en el período comprendido entre 1990 y 1997. Excluimos 9 por datos incompletos. De los 71 casos estudiados, 24 tenían diagnóstico de enfermedad de Hodgkin y 47, de linfoma no Hodgkin. Los datos generales, la clasificación histológica y la terapéutica recibida los exponemos en las tablas 1-3. Determinamos los estadios según la clasificación de Ann Arbor⁴ y 57 pacientes estaban en estadios III y IV. Para la clasificación histológica utilizamos la de Lukes y Buttlar en la enfermedad de Hodgkin de la Fórmula de Trabajo en los LNH.^{12,13} En los LNH predominaron los pacientes con histología desfavorable (34/47) y en la EH la variedad esclerosis nodular fue la más frecuente. Clasificamos el tratamiento en quimioterapia, radioterapia o quimiorradioterapia y la mayoría (69/71) recibió algún esquema de quimioterapia, acompañado de radioterapia en 25 casos.

TABLA 1. Características de los pacientes

Características	EH	LNH	Total
Número de casos	24	47	71
Sexo			
Masculino	8	26	34
Femenino	16	21	37
Edad (años)			
Media	41	52	51
Rango	16-86	15-80	15-86
Estadio			
I	1	1	2
II	8	4	12
III	9	20	29
IV	6	22	28
Síntomas			
A	7	30	37
B	17	17	34
Terapéutica			
Quimioterapia	13	31	44
Radioterapia	1	-	1
Quim + rat	10	15	25
Ninguno	-	1	1

EH: Enfermedad de Hodgkin. LNH: Linfoma no Hodgkin.
Quim + rat: Quimioterapia y radioterapia.

TABLA 2. Clasificación histopatológica

Diagnóstico	Histología	No. (%)
Enfermedad de Hodgkin n = 24		
	PL	1(4)
	EN	9(38)
	CM	12(50)
	DL	1(4)
	NC	1(4)
Linfomas no Hodgkin n = 47		
	Bajo grado	10(21)
	Grado intermedio	15(32)
	Alto grado	17(36)
	NC	5(11)

PL: Predominio linfocítico. EN: Esclerosis nodular. CM: Celularidad mixta. DL: Depleción linfocítica. NC: No clasificado.

TABLA 3. Esquemas de quimioterapia utilizados

Diagnóstico	Esquema	Primera línea No. de caso	Segunda o + No. de casos	Total No. de casos
Enfermedad de Hodgkin n = 24				
	C-MOPP	9	-	9
	MOPP	11	-	11
	MOPP/AVBP	3	2	5
	AVBP	-	10	10
	LOPP	-	1	1
	AEP	-	1	1
Linfoma no Hodgkin n = 47				
	CHOP-B	24	3	27
	COPB	7	3	10
	MACOP-B	1	2	3
	BOMPAC	3	1	4
	L/P	4	-	4
	CEPP	1	3	4
	OTROS	6	8	14

C-MOPP: Ciclofosfamida, oncovin, procarbacin, prednisona. MOPP: Mustargen, oncovin, procarbacin, prednisona. AVBP: Adriamicina, vinblastina, bleomicina, prednisona. LOPP: Leukeran, oncovin, prednisona, procarbacin. AEP: Adriamicina, etoposide, prednisona. CHOP-B: Ciclofosfamida, adriamicina, oncovin, prednisona, bleomicina. COPB: Ciclofosfamida, oncovin, prednisona, bleomicina. MACOP-B: Metotrexate, adriamicina, ciclofosfamida, oncovin, prednisona, bleomicina. BOMPAC: Bleomicina, oncovin, metotrexate, prefólico, adriamicina, ciclofosfamida. L/P: Leukeran, prednisona. CEPP: Ciclofosfamida, etoposide, procarbacin, prednisona. OTROS: Incluye diversos esquemas utilizados en un caso.

De las historias clínicas recopilamos los siguientes datos:

- Presencia o no de infiltración hepática comprobada por biopsia, en el momento del diagnóstico.
- Esquema de quimioterapia recibida.
- Estado de la enfermedad (clasificada como remisión completa, remisión parcial, recaída, resistencia o progresión).
- Examen físico del hígado y el bazo (se consideró hepatomegalia cuando el hígado rebasaba 2 cm el reborde costal derecho y esplenomegalia a la palpación del órgano); en el momento del fallecimiento.

De los protocolos de necropsias recopilamos todos los hallazgos histopatológicos encontrados en el hígado y los expresamos como infiltración linfomatosa, necrosis, esteatosis, fibrosis, congestión, siderosis u otros. El mismo patólogo examinó todas las muestras histológicas de este órgano.

Correlacionamos los resultados de la necropsia con la biopsia hepática al momento del diagnóstico, con el estado de la enfermedad y con el examen físico al momento del fallecimiento. Estudiamos la relación entre el diagnóstico, el tratamiento y los hallazgos histológicos hepáticos en las necropsias y evaluamos la posible interacción entre diagnóstico y estadio con respecto a dichas alteraciones, para lo cual agrupamos a los enfermos en estadios localizados (I y II) y avanzados (III y IV). Empleamos el estadígrafo chi-cuadrado para indagar asociaciones entre pares de variables cualitativas y el método de Mantel Haenszel para el análisis de la interacción diagnóstico-estadio.

RESULTADOS

Los hallazgos necrópsicos en el hígado de los 71 pacientes aparecen en la

tabla 4. El 62 % de los fallecidos (44 casos) presentó infiltración linfomatosa, la cual fue más frecuente en la EH (67 %) que en los LNH (60 %) y se acompañó siempre de alguna otra alteración no específica. Solamente 8/71 casos (11 %) no tenían ninguna alteración histológica y 19/71 (27 %) presentaban lesiones histopatológicas no infiltrativas aisladas o combinadas.

Entre los hallazgos histológicos no específicos relacionados con el diagnóstico tenemos que: la fibrosis se presentó solamente en la EH (16 casos, 67 %) lo cual fue estadísticamente muy significativo ($p=0,0000$) y la necrosis también fue más frecuente en esta neoplasia (13 casos, 58 %, $p=0,0208$). En los LNH predominó la congestión (28 casos, 60 %) y la esteatosis (24 casos, 49 %). En el grupo total de pacientes, la congestión fue la alteración no infiltrativa hallada con más frecuencia (53,5 % 38/71 casos) seguida por la necrosis (32/71, 45 %). La siderosis sólo apareció en 4 fallecidos (6 %).

En la tabla 5 exponemos la relación entre los resultados de la necropsia y algunas variables. La toma hepática al diagnóstico de la enfermedad se detectó en 6/71 casos (8 %): 4 con LNH (8,5 %) y 2 con EH (8 %).

En las necropsias, la infiltración tumoral se observó en 4 de estos pacientes (60 %) y en 29 de 47 enfermos no infiltrados al inicio de la enfermedad. La mayoría de los casos con infiltración linfomatosa tenían hepatomegalia o hepatoesplenomegalia (24/44; 54,5 %) y sólo 5/27 sin infiltración también tenían hepatoesplenomegalia (18,5 %). El 97 % de los fallecidos (69/71), con infiltración linfomatosa en la necropsia o sin ella, estaban en fase de recaída o resistencia. El análisis estadístico no evidenció ninguna diferencia significativa entre los resultados de la necropsia y las diferentes variables.

TABLA 4. Características histopatológicas del hígado en las necropsias de los 71 pacientes

Hallazgo	EH (n = 24)		LNH (n = 47)		Total (n = 71)	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
• Infiltración linfomatosa	16	(67)	28	(60)	44	(62)
Aislada	1		7		8	
+ fibrosis	12		-		12	
+ esteatosis	5		15		20	
+ necrosis	13		13		26	
+ congestión	6		16		22	
+ siderosis	1		3		4	
• Sin infiltración linfomatosa	8	(33)	19	(40)	27	(38)
ninguna alteración	3		5		8	
fib + est + cong	1		-		1	
fib + nec + cong	1		-		1	
cong + est	-		6		6	
cong + nec	-		5		5	
fib + cong	2		-		2	
esteatosis	1		2		3	
congestión	-		1		1	

EH: Enfermedad de Hodgkin. LNH: Linfoma no Hodgkin. fib: Fibrosis. est: Esteatosis. cong: Congestión. nec: Necrosis.

TABLA 5. Relación entre los resultados de la necropsia, biopsia hepática inicial, estado de la enfermedad y presencia de visceromegalia

VARIABLE	Resultados de la necropsia		Total de casos
	Infiltrada	No infiltrada	
BIOPSIA HEPÁTICA			
Infiltrada	4	2	6
No infiltrada	29	18	47
No realizada	10	8	18
VISCEROMEGALIA*			
Hepatomegalia	7	1	8
Esplenomegalia	3	-	3
Hepatoesplenomegalia	14	4	18
Ninguna	20	22	42
ESTADO DE LA ENFERMEDAD*			
RC	-	-	-
RP	1	1	2
Recaída	35	19	54
Resistencia	8	7	15

* Al momento del fallecimiento
RC: Remisión completa. RP: Remisión parcial.

La relación entre los hallagos histopatológicos inespecíficos y el tratamiento aparecen en la tabla 6. La congestión fue más frecuente en el grupo de enfermos que recibió quimioterapia sola (24/44; 54,5 %), la esteatosis tuvo una incidencia

TABLA 6. Relación entre los hallagos histológicos no infiltrativos y la terapéutica

Hallazgos	Tratamiento			
	Quim n = 44 No. (%)	radio n = 1 No. (%)	Q + R n = 25 No. (%)	Ninguno n = 1 No. (%)
Congestión	24(54,5)	1(100)	13(52)	-
Esteatosis	17(37)	-	12(48)	1(100)
Necrosis	21(48)	-	11(44)	-
Fibrosis	9(20)	1(100)	6(24)	-
Siderosis	2(4,5)	-	2(8)	-

QUIM: Quimioterapia. RADIO: Radioterapia. Q + R: Quimioterapia + radioterapia.

TABLA 7. Interacción entre diagnóstico y extensión con respecto a los hallazgos

	Estadios I - II n = 12		EH n = 16	Estadios III- IV n = 58		X ² para la interacción*
	EH n = 7	LNH n = 5		LNH n = 42		
Infiltración	5(71 %) OR = 1,67	3(60 %) IC = 0,00; 37,79	11(69 %) OR = 1,50	25(60 %) IC = 0,38;6,15	X ² = 0,01 p = 0,930	
Fibrosis	5(71 %) OR = x	0	10(62,5 %) OR = x	0	X ² = x p = x	
Necrosis	5(71 %) OR = 0,63	4(80 %) IC = 0,01; 16,8	9(56 %) OR = 3,62	11(26 %) IC = 1,10; 4,18	X ² = 1,33 p = 0,249	
Esteatosis	2(28 %) OR = 0,27	3(60 %) IC = 0,01; 5,08	6(37,5 %) OR = 0,60	21(50 %) IC = 0,15; 227	X ² = 0,35 p = 0,558	
Congestión	2(28 %) OR = 0,27	3(60 %) IC = 0,12; 1,98	6(37,5 %) OR = 0,41	25(60 %) IC = 0,32; 1,24	X ² = 0,10 p = 0,737	

No se incluyó un paciente que no recibió tratamiento.

OR: Odd ration. IC: Intervalo de confianza.

* Método de Mantel Haenszel.

mayor en los que recibieron quimiorradioterapia en relación con los tratados solamente con quimioterapia (48 y 37 %), la necrosis tuvo una frecuencia ligeramente superior en el grupo de quimioterapia sola comparado con el de quimiorradioterapia (48 % vs. 44 %) y la fibrosis en el de quimiorradioterapia (24 % vs. 20,4 %). Ninguna de estas diferencias tuvo significación estadística.

La interacción entre diagnóstico y extensión de la enfermedad con respecto a las alteraciones necróticas en el hígado se exponen en la tabla 7. No hubo ninguna significación estadística.

DISCUSIÓN

Los pacientes con linfomas malignos están sometidos a los múltiples efectos adversos de la enfermedad, los tratamientos (generalmente agresivos), las infecciones intercurrentes, etcétera y con frecuencia, tienen manifestaciones de daño hepático

que puede ser atribuido a cualquiera de estos factores. Por esto, la información derivada de las autopsias puede tener un importante papel en aclarar estas incógnitas.

Algunos reportes de autopsias de pacientes con leucemias y linfomas han mostrado que a pesar de que el fallo hepático no es una causa importante de fallecimiento, hay evidencias clínicas de algún grado de daño de este órgano en alrededor del 20 % de los enfermos y lesiones histológicas en más del 50 % de las necropsias.^{11,14} En nuestro estudio se confirma esta observación pues encontramos que solamente 8 de los 71 fallecidos estudiados (11 %) no presentaban ninguna alteración en el hígado.

La infiltración linfomatosa hepática se detectó en más del 60 % de los casos, tanto en EH como en los LNH, lo cual confirma que la afectación tumoral de este órgano se incrementa considerablemente con la progresión de la enfermedad.^{8,9} En nuestra serie, la infiltración al diagnóstico

estaba presente solamente en el 8 % de los casos. En este aspecto debe destacarse la baja incidencia de afectación hepática en la biopsia inicial en los pacientes con LNH (8,5 %) la cual es mucho menor que lo reportado por la mayoría de los autores quienes señalan que más del 30 % de los casos con LNH tienen toma hepática en la estadificación.^{15,16} La explicación de este resultado pudiera estar en el hecho de que la mayoría de los pacientes con LNH incluidos en nuestro estudio se encontraban en las categorías histológicas de grado intermedio y alto (32 casos, 68 %) y solamente 10 (21 %) correspondían al grado bajo. Está reportado que la infiltración hepática inicial es mayor en los LNH de bajo grado que en los que tienen una histología más agresiva.^{16,17}

La incidencia de la infiltración linfomatosa hepática en las necropsias de nuestra serie se corresponde con lo hallado en otros estudios. En la EH y en los LNH se reporta que la toma del hígado puede ser detectada en más del 50 % de las necropsias^{1,8,9,18} y se ha señalado que esta infiltración tiene algunas características particulares.^{11,19} En la EH, los depósitos tumorales se encuentran invariablemente alrededor del tracto portal y en los LNH agresivos se describen 2 patrones infiltrativos: nódulos periportales pequeños con penetración intrasinusoidal o grandes masas con infiltración sinusoidal. Los LNH de bajo grado tienden a producir pequeños depósitos múltiples alrededor del tracto portal, con penetración sinusoidal, en ocasiones.

En nuestro estudio no hubo una relación significativa entre la presencia de visceromegalia y el estado de la enfermedad al fallecimiento y la infiltración linfomatosa del hígado en las necropsias. *Scheimberg* reportó que 60/110 fallecidos con leucemias o linfomas tenían aumento

del tamaño del hígado relacionado con la infiltración tumoral.¹¹ Sin embargo, el autor no separó este dato en categorías diagnósticas y los linfomas sólo constituyeron el 32 % de los casos (32/110). En nuestra serie, el hecho de que el 97 % de los enfermos se encontraban en una etapa avanzada de la enfermedad (recaída, resistencia, progresión) sugiere que la muerte estuvo relacionada directamente con la enfermedad neoplásica.

La presencia de alteraciones histopatológicas hepáticas no infiltrativas en las necropsias de pacientes fallecidos con linfomas ha sido reportado por diversos autores y en nuestro trabajo se evidenció que estas alteraciones estaban presentes en la mayoría de los casos estudiados, tuvieran o no infiltración linfomatosa.

Se han responsabilizado con estas alteraciones diferentes mecanismos, pero a los medicamentos se le atribuye la máxima responsabilidad. Está descrito que las drogas pueden inducir un daño hepático agudo y crónico: la lesión aguda consiste fundamentalmente en necrosis focal, esteatosis y colestasis; el daño crónico incluye fibrosis, esteatosis persistente, colestasis y lesión vascular.²⁰ Los agentes quimioterápicos utilizados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas pueden interferir con diversas vías metabólicas y provocar un efecto citotóxico adverso. Es interesante señalar que los citostáticos que son metabolizados en el hígado producen poco daño en el hepatocito y el problema más común en los enfermos que reciben quimioterapia es una elevación asintomática de las enzimas hepáticas (llamada «transaminitis»), pero es raro un daño significativo del órgano.^{20,21} Esto ha sido explicado por el hecho de que los hepatocitos se multiplican lentamente y no son tan susceptibles a estas drogas como las células que se dividen rápidamente en la médula ósea o el tracto gastrointestinal.²⁰

En ocasiones es muy difícil determinar cuál es el tratamiento o los medicamentos responsables del daño hepático porque los pacientes que reciben quimioterapia con frecuencia están muy enfermos y simultáneamente reciben otros fármacos que afectan la función del hígado, como son los antibióticos. Además, la sepsis, la alimentación parenteral, las infecciones virales y micóticas y la infiltración tumoral también pueden producir daño hepático.²¹

Hay 2 tipos de agentes quimioterápicos hepatotóxicos: las hepatotoxinas intrínsecas y las idiosincrásicas.²² Los antimetabolitos como el metotrexate, la 6-mercaptopurina, la 6-tioguanina, la citosina-arabinósido y algunos antibióticos son generalmente hepatotoxinas intrínsecas, con un daño hepático dosis-dependiente.²⁰ La mostaza nitrogenada, generalmente, produce hepatotoxicidad idiosincrásica, el clorambucil excepcionalmente produce daño hepático y la ciclofosfamida puede producir necrosis.¹¹

En nuestro estudio no hallamos relación entre el tipo de tratamiento recibido y los hallazgos histológicos en las necropsias. Sin embargo, este resultado se refiere al uso o no de la radioterapia, pues la mayoría de los casos utilizó quimioterapia (69/71). Está reportado que las radiaciones son una fuente potencial de daño hepático que puede manifestarse por una enfermedad venooclusiva, pero fundamentalmente, en pacientes que reciben radioterapia corporal total combinada con drogas antineoplásicas, como ocurre en los trasplantes de médula ósea.¹¹ En nuestra serie, la radioterapia fue siempre localizada, sin afectación de la glándula hepática, lo cual puede explicar que no tuvo influencia en los hallazgos histológicos reportados.

La esteatosis, presente en el 42 % de nuestros pacientes, puede ser inducida por diversas drogas. La L'asparginasa, en

particular, es capaz de inducir esteatosis en 50-90 % de los pacientes.²⁰ Esta droga no estuvo incluida en los esquemas de poli-quimioterapia utilizados en nuestros enfermos. Sin embargo, otras drogas que pueden producir esteatosis hepática son la bleomicina, los glucocorticoides y el metotrexate. Uno o más de estos fármacos (sobre todo los 2 primeros) estuvieron incluidos en la mayoría de los esquemas quimioterápicos utilizados en nuestros pacientes.

La necrosis de las células hepáticas puede ser provocada por la ciclofosfamida, las altas dosis de metotrexate, la citosina-arabinósido y la 6-tioguanina.²³ En nuestra serie esta alteración se observó en 25 enfermos, con más frecuencia en la EH (14 casos, 58 %). Quizás pudiéramos atribuirle a la ciclofosfamida la responsabilidad de la necrosis hepática pues estuvo incluida en la mayoría de los esquemas citostáticos utilizados, tanto en LNH como en EH. Sin embargo, la droga produce este tipo de lesión sólo ocasionalmente y además, en el estudio de *Scheimberg* y otros, la necrosis estuvo relacionada con la presencia de infecciones (sobre todo micóticas), infarto o infiltración tumoral.¹¹ No hallamos lesiones de necrosis asociadas a infartos o infecciones fúngicas, pero fue muy frecuente en los casos con infiltración linfomatosa y, de forma significativa, en los pacientes con EH (12/14) por lo cual hay una gran probabilidad de que estos hallazgos necróticos estén interrelacionados. Este criterio es apoyado por el reporte de *Skovsgaard* y otros que estudiaron 308 pacientes con EH al diagnóstico y encontraron que el 24 % tenía necrosis focal en la biopsia hepática.¹⁸ Estos autores señalan que la necrosis se encuentra asociada con frecuencia a infiltrados linfoides inespecíficos, que estas alteraciones no tienen correlación con el aspecto clínico o con el pronóstico de la EH y que el mecanismo por el cual se producen no está aclarado.

La asociación entre fibrosis hepática y EH fue aun más significativa pues solamente se observó en casos con EH (16/24, 66 %) y fundamentalmente en aquéllos con infiltración hepática (12/16). La fibrosis hepática encontrada en las autopsias de los pacientes con leucemias y linfomas ha sido atribuida a la utilización de drogas citotóxicas, específicamente el metotrexate. Este antagonista de los folatos ha sido muy estudiado y se ha demostrado que es capaz de producir fibrosis e inclusive, cirrosis, en pacientes sometidos a tratamientos prolongados con pequeñas dosis de la droga.²¹ Sin embargo, en nuestra serie no es probable que este medicamento sea el principal responsable de la fibrosis hepática pues no estuvo incluido en los esquemas terapéuticos de la EH. Es posible que otras drogas hayan estado involucradas en este hallazgo, pero creemos que, al igual que en la necrosis, la enfermedad maligna tiene un papel patogénico importante. En relación con esto último, se considera que la infiltración linfomatosa del hígado tiene un efecto desmoplástico y ha sido reportada la presencia de fibrosis hepática en pacientes con EH y LNH al inicio de la enfermedad, previo al tratamiento.¹¹ Además, en la EH, la fibrosis detectada en un hígado infiltrado puede estar producida por los mismos mecanismos que hacen que algún grado de mielofibrosis esté presente en la mayoría de los casos con infiltración de la médula ósea.

La congestión fue observada en nuestra serie con una frecuencia mayor que lo reportado por *Scheimberg* y otros y la siderosis, solamente se detectó en 4 casos, lo cual también contrasta con los resultados de estos autores que la encuentran en 59/110 casos.¹¹ Este último resultado se puede explicar por el hecho de que ellos incluyen en su estudio un grupo importante de pacientes con leucemias y mielodisplasias, los cuales requieren transfusiones con más frecuencia que los enfermos con linfomas.

El presente reporte confirma que los pacientes con linfomas malignos al momento del fallecimiento tienen una alta incidencia de infiltración tumoral del hígado y que también pueden presentar diversas alteraciones histológicas no infiltrativas algunas de las cuales parecen estar relacionadas con la enfermedad tumoral y otras con el tratamiento, lo cual debe ser tomado en cuenta cuando se valoran las causas de disfunción hepática en este tipo de paciente. Además, este trabajo demuestra la importancia de los estudios necrópsicos y el aporte que pueden hacer en los conocimientos de estas enfermedades así como en la atención de los pacientes ya que el estudio histológico del hígado excepcionalmente se realiza en un paciente con un linfoma maligno durante la terapéutica o en etapas avanzadas de la enfermedad por los riesgos que tiene.

SUMMARY

Liver histopathological alterations were examined in 71 autopsies of patients with malignant lymphomas of whom 24 had Hodgkin's disease (HD) and 47 non Hodgkin's lymphomas. Lymphomatous infiltration was observed in 6 patients by initial liver biopsy (8 %) and in 44 patients by autopsies (62 %). This condition was higher in HD with 16 out of 24 patients (67 %) than in NHL with 28 out of 47 patients (60 %). Only 8 deceased (11 %) did not present any kind of alterations whereas 19 (27 %) had non-infiltrating histological alterations either isolated or combined. Frequency of fibrosis and necrosis was observed to be significantly higher in HD with 16 out of 24 patients (67 %, $p = 0.0000$) and 13 out of 47 patients (54 %, $p = 0.0208$) respectively, thus it was suggested that this disease is likely to have a pathogenic role in both processes. It was proved that congestion and steatosis had

higher incidence on NHL with 28 out of 47 patients (60 %) and 24 out of 47 patients (49 %) respectively and that congestion was the most frequent non-specific alteration in all patients (53.5 % followed by necrosis (45 %). Neither correlation between histological findings from autopsies and disease status, visceromegaly, initial and therapeutical hepatic infiltration nor interaction between disease length and diagnosis, and histological alterations were found. It was confirmed that the increase of hepatic infiltration was linked to the course of the disease in patients with malignant lymphomas and that 85 % of these cases had some type of histopathological alteration either infiltrating or non-infiltrating in the liver at the time of their death.

Subject headings: LIVER/pathology; HODGKIN DISEASE/pathology; LYMPHOMA, NON-HODGKIN/pathology; AUTOPSY.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Banks MP. Pathology of malignant lymphomas. En: William WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA, eds. Hematology. 9 ed. New York: International Edition, 1995:1049-54.
2. Gree JP, Macon WR, McCurdy TL. Non-Hodgkin's Lymphomas. En: Lee GR, Foerster JL, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. Wintrobe's clinical hematology, 10 ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1999:2447-2537.
3. Stein RS. Hodgkin Disease. En: Lee GR, Foerster JL, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. Wintrobe's clinical hematology, 10 ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1999:2538-71.
4. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res 1971;31:1860-1.
5. Rodríguez JC, Muñoz J, Castro R. de, Rodríguez I, Carnot J. Enfermedad de Hodgkin: afectación hepática. Rev Cubana Med 1994;33:114-22.
6. González BM. Linfoma maligno. En: Factores pronósticos en oncología. 4 ed. Editorial Interamericana, McGraw, 1994:227-43.
7. De Vita VT, Helman A. Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphomas. En: De Vita VT, Helman A, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and practice of oncology. 4 ed. Philadelphia: Lippincott, 1982:1331-1401.
8. Mugerza JM, Rivas C, Hernández A. Afectación hepática por la enfermedad de Hodgkin: un estudio histopatológico con correlación clínico bioquímico. Rev Clin Esp 1988;183:110-9.
9. Portlock CS. Hodgkin's disease. Med Clin North Am 1984;68:729-40.
10. Colby TV, Hoppe IR, Warnk R. Hodgkin's disease at autopsy. Cancer 1981;47:1852-62.
11. Sheimberg IB, Pollock DJ, Collins PW, Doran HM, Newland AC, Walt JD, van der. Pathology of the liver in leukemia and lymphoma. A study of 110 autopsies. Histopathology 1995;26:311-21.
12. Report of the committee on the staging of Hodgkin's disease. Cancer Res 1966;26:1310-3.
13. The Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project: National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. Cancer 1982;49:2112-35.
14. Nash G. Pathological features of the lung in the immunocompromised host. Hum Pathol 1982;13:841-58.
15. Chabner BA, Johnson RE, Young RC. Sequential nonsurgical and surgical staging of non-Hodgkin's lymphomas. Ann Intern Med 1976;85:149-54.
16. Moormier JA, Williams SF, Golomb B. The staging of non-Hodgkin's lymphomas. Semin Oncol 1990;17:43-50.
17. Jandl HJ. Blood. Textbook on hematology, 1 ed. Boston: Little Brown, 1987:927.
18. Skovsgaard T, Brinckmeyer LM, Vesterager L, Thiede T, Nissen NI. The liver in Hodgkin's disease. II Histopathologic findings. Eur J Cancer Clin Oncol 1982;18:429-35.

19. MacSween RNM, Burt AD. Liver pathology associated with disease of other organs. En: MacSween RNM, Anthony PP, Schever PJ, Bart AD, Portman BC. Pathology of the liver, 3 ed. Edimburgo: Churchill Livingstone, 1994:713-38.
20. Zimmerman HJ. Hepatotoxic effects of oncotherapeutic agents. En: Popper H, Schaffner F, eds, Progress in liver diseases. New York: Grune and Stratton, 1986;vol 8:621-42.
21. Lowenthal RM. Toxicity of chemotherapy. Hematol Oncol Clin North Am 1996;10:967-90.
22. Zimmerman HJ, Ishak KG. Hepatic injury due to drugs and toxins. En: Mac Sween RNM, Anthony PP, Schever PJ, Burt AD, Portmann BC, eds, Pathology of the liver. 3 ed. Edimburgo: Churchill Livingstone, 1994:563-633.
23. McDonald GB, Tirumali N. Intestinal and liver toxicity of neoplastic drugs. West J Med 1984;140:250-95.

Recibido: 12 de marzo de 1999. Aprobado: 29 de abril de 1999.

Dr. *Ariel Spec Frías*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.