

Linfoma primario de ano en un paciente con virus de la inmunodeficiencia humana/sida

Primary lymphoma of anus in a patient with human immunodeficiency virus/AIDS

Dr. Ernesto Arias Beatón,^I Dra. Martha Beatriz Arias Beatón^{II} y Lic. Yoryana Elena Tellería León^{III}

^I Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Policlínico Docente "Armando García Aspuru", Santiago de Cuba, Cuba.

^{III} Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado", Pinar del Río, Cuba.

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de un paciente de 47 años de edad con seropositividad del virus de inmunodeficiencia humana/sida desde hacía 5 años, quien acudió a la consulta de Cirugía en el Hospital Gubernamental de Mbabane en Suazilandia, por presentar un tumor anal; se diagnosticó hemorroides, pero el tumor continuó aumentando de tamaño, unido a sangrado e intenso dolor. Se realizó una biopsia por incisión que indicó la presencia de un linfoma de alto grado de malignidad. Posteriormente el paciente fue evaluado en la consulta de Oncología, donde se le indicaron los exámenes complementarios necesarios, los que revelaron que la neoplasia se encontraba en estadio IE; de manera que fue remitido a Sudáfrica para recibir quimioterapia combinada, con la cual desapareció la lesión maligna y se controló la enfermedad.

Palabras clave: neoplasias de ano, linfoma maligno, linfoma relacionado con sida, virus de inmunodeficiencia humana/sida, protocolos de quimioterapia combinada antineoplásica, Suazilandia.

ABSTRACT

The case report of a 47 years patient with the human immunodeficiency virus/AIDS for 5 years is presented. He went to the Surgery Service in the Government Hospital of Mbabane in Swaziland, due to an anus malignancy; hemorrhoids was diagnosed, but its size continued increasing, along with bleeding and acute pain. An incision biopsy that indicated the presence of a high grade lymphoma malignancy was carried out. Later on the patient was evaluated in the Oncology Service, where the necessary complementary exams were indicated, revealing that neoplasm was in IE stage; so he was referred to South Africa to receive combined chemotherapy, with which the malignant lesion disappeared and the disease was controlled.

Key words: anus neoplasm, lymphoma, lymphoma related to AIDS, human immunodeficiency virus/AIDS, Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols, Swaziland.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de neoplasias que normalmente se presentan en los tejidos linfoides, como los ganglios linfáticos, el bazo y la médula ósea, aunque también pueden aparecer en cualquier tejido. Los sitios más frecuentes de linfomas extraganglionar, que constituyen alrededor de 20 a 30 % de todos los linfomas (LNH de células-T periféricas de 70 a 80 % y folicular de 8 a 10 %), son de estómago, piel, cavidad bucal y faringe, intestino delgado y sistema nervioso central (SNC). Los linfomas primarios del SNC son raros y su incidencia decrece si se excluye a los pacientes con infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) u otro tipo de inmunosupresión. Cada una de las localizaciones mencionadas pueden estar singularmente afectadas (por ejemplo: linfoma extraganglionar primario) o pueden presentar daño secundario extraganglionar, en concomitancia con otras enfermedades sistémicas.¹

El linfoma extraganglionar (LEG) es el que se origina en un órgano diferente del ganglio linfático, que puede permanecer circunscrito al tejido linfático u originarse inclusive donde normalmente este no existe. Los estudios de Isaacson y Wright en la Escuela de Medicina de Londres en 1984 les permitieron desarrollar el concepto de "tejido linfático asociado a mucosa" (MALT, por sus siglas en inglés) y linfomas derivados de dichos tejidos en relación con procesos inflamatorios crónicos. Por otro lado, desde el importante estudio de Freeman del Instituto de Cáncer de EE.UU., en 1972, se sabe que los linfomas extraganglionares se presentan en el tracto gastrointestinal y, en orden decreciente de frecuencia, en la orofaringe y la piel; en menor grado se presentan en los demás órganos.

La incidencia de LEG en relación con los linfomas ganglionares (LG) es variable, según se ha referido, y existe una reconocida diferenciación geográfica, con una incidencia entre 24 y 48 % en los trabajos publicados en décadas pasadas. En Perú, en una investigación multinacional, realizada en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en pacientes con neoplasias de sistema linfático, se halló que una tercera parte de los linfomas eran extraganglionares.²

El linfoma no Hodgkin posee una presentación especial en el ano, con una incidencia 200 veces mayor que en la población general. A veces posee un aspecto inflamatorio, por lo que puede confundirse con un absceso.³

En un esfuerzo por estimar el riesgo de linfoma en los pacientes con VIH, en varios ensayos estos han padecido el prejuicio de la selección. La unión entre el registro del tumor y el del VIH ha permitido estimar el riesgo relativo (RR) de que se desarrollen linfomas en los pacientes con VIH/sida. Al respecto, África presenta el porcentaje más alto de sida, pero los datos epidemiológicos y los estudios en VIH y neoplasias linfopoyéticas son limitados y no están disponibles en sus países. La asociación entre LNH y VIH parece ser más débil en las naciones de dicho continente en comparación con los países más desarrollados. EL RR de LNH aumenta en las personas con sida; sin embargo, en África es bajo (10 %) en comparación con los países desarrollados (por ejemplo, Uganda informó la incidencia anual de LNH en 6 por cada 100 000 habitantes entre 1995 y 1997). También se concluyó que el efecto beneficioso en la reducción de linfomas relacionados con el sida permaneció fuerte 10 años después de iniciada la terapia antirretroviral de gran actividad.⁴

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso clínico de un paciente de 47 años de edad, con seropositividad del VIH desde hacía 5 años y buena reacción al tratamiento con antirretrovirales (tenofovir/lamivudina, efavirenz), quien negaba ser homosexual o bisexual y refirió que en el año 2008 había comenzado a presentar un tumor anal. Acudió a la consulta de Cirugía del Hospital Gubernamental de Mbabane de Suazilandia, donde le diagnosticaron hemorroides, pero el tumor continuó creciendo, unido a los síntomas de sangrado e intenso dolor; de manera que nuevamente asistió a la consulta (abril de 2014), donde se le realizó una biopsia, cuyo resultado reveló la existencia de un linfoma de alto grado de malignidad.

Fue remitido a la consulta de Oncología y allí se le indicaron los exámenes complementarios disponibles para establecer el estadio, definir el pronóstico y valorar la aplicación del tratamiento oncoespecífico.

Examen físico

- Ano: Tumor exofítico doloroso y fácilmente sangrante, con protuberancia que se extendía al recto.
- Regiones cervicales, axilares e inguinales: No se palpaban adenopatías.
- Abdomen: Blando, depresible, no doloroso a la palpación superficial y profunda. No presentaba visceromegalia.

Exámenes complementarios

- Hemograma completo
 - Hemoglobina: 12,0 g/dL
 - Leucocitos: $10,50 \times 10^9/L$
 - Neutrófilos: 72,2 %; $7,58 \times 10^9/L$
 - Monocitos: 7,0 %; $0,74 \times 10^9/L$
 - Plaquetas: normales
- Pruebas hemoquímicas
 - Glucemia: 4,7 mmol/L
 - Creatinina: 69 $\mu\text{mol/L}$
- Estudios de función hepática
 - Fosfatasa alcalina: 190 U/L
 - G-Glutamil transferasa: 76 U/L
 - Conteo de CD4: 368 μ/L
- Rayos X de tórax posteroanterior: No existían alteraciones pleuropulmonares.
- Ecografía abdominal y de regiones inguinales: Hígado normal en tamaño y ecotextura. No se observaba lesión focal ni conductos dilatados. La vesícula biliar, el páncreas, el bazo y ambos riñones presentaban aspectos normales. No se observaban adenopatías intraabdominales ni inguinales, tampoco líquido libre en la cavidad.
- Tomografía axial computarizada de tórax y abdomen: Hígado graso. No se definía anormalidad en el bazo, el páncreas, la vesícula biliar ni en ambos riñones. No se apreciaban adenopatías en el abdomen (intraabdominales, retroperitoneales y pélvicas) ni en el tórax. Existía endurecimiento de la pared anorrectal izquierda, tumor infiltrante

leve (linfoma), calcificaciones del botón aórtico. No presentaba lesión pulmonar activa. Se concluyó que existía un linfoma focal en la región anorrectal.

- Biopsia: Tumor de alto grado de malignidad con características morfológicas compatibles con un linfoma.

El paciente acudió nuevamente a la consulta con los resultados de las pruebas, que indicaban un estadio IE del cáncer, según el *Cancer Staging Manual* (séptima edición del 2010) del *American Joint Committee on Cancer*, por lo que se decidió remitirlo a Sudáfrica para que recibiera quimioterapia combinada.

Resulta oportuno aclarar que en este paciente el linfoma no pudo ser clasificado por técnicas de inmuno-histoquímica debido a razones económicas. Recibió en Sudáfrica 8 ciclos de quimioterapia con el protocolo CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona); el último ciclo se le administró en el mes de enero del año 2015. Al asistir a la consulta de seguimiento clínico en mayo, el tumor anal había desaparecido y hasta la última consulta la enfermedad estaba controlada.

COMENTARIOS

Los miembros del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos concuerdan en que el sida se describió por primera vez en 1981, y que las primeras definiciones incluían ciertas infecciones, linfomas no Hodgkin oportunistas, el sarcoma de Kaposi y los linfomas del sistema nervioso central. En 1984, en un estudio que abarcó múltiples centros, se describió el espectro clínico de linfomas no Hodgkin (poblaciones con riesgo de sida). En 1985 y 1987, los centros para la prevención y el control de enfermedades revisaron la definición del sida para incluir a pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que padecían linfoma no Hodgkin dinámico de células B.

La incidencia del LNH aumentó casi paralelamente con la epidemia del sida y representa de 2 a 3 % de los casos de sida recién diagnosticados. Patológicamente, los linfomas relacionados con el sida están compuestos de un estrecho abanico de tipos histológicos que consisten casi exclusivamente en tumores de crecimiento rápido a base de células B. Estos comprenden los siguientes: linfoma difuso de células B grandes, linfoma inmunoblástico de células B, linfoma de células pequeñas no hendidas, de Burkitt u otro semejante. Los linfomas relacionados con el VIH se pueden clasificar en las siguientes categorías: linfoma dinámico de células B, linfoma primario del sistema nervioso central, que representan 20 % de todos los casos de linfoma no Hodgkin en los pacientes con sida, linfoma de efusión primaria, enfermedad de Castleman plasmablástica multicéntrica, linfoma de Hodgkin.

De igual modo, el linfoma de efusión primaria se relaciona con el sarcoma de Kaposi (SK) y está relacionado con el virus del herpes humano de tipo 8 (VHH-8). El linfoma de efusión primaria se presenta en una fase líquida que se esparce sobre las membranas serosas en ausencia de nódulos o adenopatía. Además del HHV-8, muchos pacientes también presentan asociado el virus de Epstein-Barr. Podría aparecer extensión del linfoma desde la efusión hacia el tejido subyacente. La enfermedad de Castleman plasmablástica multicéntrica también se relaciona con una coinfección de SK/HHV-8 y VIH. Típicamente los pacientes manifiestan fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. Se podría evolucionar a un linfoma de efusión primaria o a un linfoma de células grandes plasmablástico o anaplásico.

Anecdóticamente se ha afirmado la respuesta al administrar el rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20.

En una base de datos internacional compuesta de 48 000 individuos con seropositividad del VIH de los Estados Unidos, Europa y Australia se encontró un descenso de 42 % en la incidencia de los linfomas no Hodgkin desde 1997 hasta 1999, en comparación con aquellos desde 1992 a 1996; ambos informes sobre linfomas primarios del sistema nervioso central y linfoma sistémico. La introducción del tratamiento con antirretrovirales de gran actividad fue la razón de esta disminución. El diagnóstico del sida precede al inicio del linfoma no Hodgkin en aproximadamente 57 % de los pacientes, pero en 30 % de estos el diagnóstico del sida coincide con el del linfoma no Hodgkin y la reacción positiva al VIH. La ubicación geográfica de estos linfomas es también similar a la del sida. A diferencia del sarcoma de Kaposi, que predomina en los hombres homosexuales y parece estar disminuyendo en incidencia, todos los grupos de riesgo parecen tener un número excesivo de afectados por linfomas no Hodgkin; estos grupos de riesgo incluyen a personas que usan drogas intravenosas y a hijos de individuos con positividad de VIH.

En general, el entorno clínico y la respuesta al tratamiento de los pacientes con linfoma relacionado con el sida son muy diferentes al de los pacientes con linfoma, pero sin VIH. El individuo con linfoma dinámico y coinfección con el VIH es diagnosticado generalmente con la enfermedad en estadio avanzado, que suele ser extraganglionar. Entre las localizaciones extraganglionares más comunes se incluyen la médula ósea, el hígado, las meninges, el tracto gastrointestinal. Entre las localizaciones muy inusuales, pero también características, figuran: ano, corazón, vías biliares, encías y músculos. La evolución clínica es más dinámica, y la enfermedad es más extensa y menos sensible a la quimioterapia. La inmunodeficiencia y las citopenias, comunes en estos pacientes en el momento de la presentación inicial, empeoran con la administración de la quimioterapia. El tratamiento contra la malignidad aumenta el riesgo de infecciones oportunistas que, a su vez, dañan aún más la administración adecuada de este.

Asimismo, el pronóstico de los pacientes con linfoma asociado al sida está condicionado por: estadio (es decir, la extensión de la enfermedad, el daño extraganglionar, la concentración de la lactato-deshidrogenasa y la afectación de la médula ósea), edad, gravedad de la inmunodeficiencia subyacente (medida por el recuento de linfocitos CD4 en sangre periférica), estado general y diagnóstico previo de sida (por ejemplo, antecedentes de infecciones oportunistas o sarcoma de Kaposi). Los pacientes con linfoma primario del SNC asociado al sida suelen padecer una enfermedad subyacente relacionada con el VIH más grave que los pacientes con linfoma sistémico. El índice de pronóstico internacional podría ser un factor pronóstico de la supervivencia. En un estudio de cohorte multicéntrico, con 203 pacientes, la respuesta al tratamiento con antirretrovirales de gran actividad estuvo independientemente relacionada con una supervivencia prolongada (coeficiente de peligro 0,32; intervalo de confianza de 95 % 0,16–0,62).⁵

Según Palma *et al*⁶ se han descrito muy pocos casos de linfoma primario anorrectal, mientras que la localización exclusivamente perianal es excepcional. Los linfomas no Hodgkin rectales en varones se presentan en la edad joven o media, en contraste con la edad avanzada (63 años de media) que presentan los enfermos inmunocompetentes con linfomas anales. Este tipo de linfomas son de estirpe B y alto grado de malignidad, como lo observado en el paciente de este caso clínico. La localización de este linfoma, al igual que en otros tipos de tumores anales, estaría relacionada con las prácticas homosexuales con contacto rectal, es decir, que la presumible puerta de entrada de la infección viral

que causa el sida es también el lugar donde gran número de homosexuales presentan otros tipos de lesiones, como proctitis inespecíficas, erosiones, abscesos perirrectales, fisuras y fístulas.

Para Mariño⁷ la división en linfomas de bajo y alto grados se realiza según la proporción de células blásticas en la lesión. Esta clasificación es importante, puesto que el alto grado conlleva un cuadro clínico más invasivo y un peor pronóstico. El diagnóstico histológico puede ser difícil en determinados pacientes, pues ambos grados pueden coexistir en una misma lesión o en diferentes lesiones multifocales, además se ha descrito la transformación evolutiva de bajo a alto grado en los linfomas MALT. Se considera que la presencia de islotes de más de 20 células transformadas, o una proporción superior a 15-20 % de células de alto grado posee significación clínica. En determinados linfomas de alto grado no se aprecia ningún signo de lesión de bajo grado, por lo que estos tumores pueden considerarse de alto grado "de novo". No obstante, este dato carece de significación pronóstica, pues no se han registrado diferencias clínicas en cuanto a los linfomas que progresan de bajo a alto grado.⁷

Cabrera *et al*⁸ en un análisis de 55 casos de linfomas relacionados con VIH en el hospital público El Salvador, en Chile, notificaron que el linfoma difuso de células grandes B representó el subtipo más común (43,6 %), seguido del linfoma Burkitt (21,8 %), linfoma T y T/NK (14,5 %), el linfoma de Hodgkin (10,9 %) y el linfoma plasmoblástico (9,1 %); en tanto 83,6 % de los LNH (41/49) correspondió a las células B. Dieciséis casos (29 %) tenían enfermedad extranodal localizada al diagnóstico. Los sitios extranodales comprometidos con mayor frecuencia fueron: gastrointestinal, médula ósea, maxilar/cavidad oral/amígdala, óseo, riñón, sistema nervioso central y anorrectal. Se diagnosticó la concomitancia de VIH y linfoma en aproximadamente la mitad de los casos, lo que reveló que aún hay una demora en la pesquisa de individuos con seropositividad; es decir, la serología positiva se hace evidente recién, con la presencia del cáncer.⁸

Avilés Salas *et al*⁹ en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México, entre los años 2000 al 2009, informaron las características clínico-patológicas de 5 pacientes (4 hombres y una mujer) con HIV/sida y linfoma plasmoblástico. Tres tumores se localizaron en la región anorrectal, uno en el colon ascendente y el último en el estómago. Todos los pacientes presentaron positividad de HIV; tres habían adquirido la infección a través de relaciones homosexuales no protegidas, uno por relaciones bisexuales y la fémina por relaciones heterosexuales. En las neoplasias localizadas en la región anorrectal predominó el tumor y la proctorragia. La mediana de edad al momento del diagnóstico de la neoplasia fue de 29 años (en un intervalo de 24 a 37 años). En esta serie todos los pacientes presentaron estadios avanzados de la enfermedad neoplásica y 60 % de estos tumores se localizó en la región anorrectal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosen ST, Winter JN, Gordon LI, Evens AM, Nicolaou N. Non-Hodgkin lymphoma. En: Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. Medical, Surgical, & Radiation Oncology. 13 ed. Norwalk: UBM Medica; 2011.

2. Chang A, Seminario V, Navarrete J, Meléndez R, Torres E, Barrionuevo C, et al. Linfomas extraganglionares en Lima Metropolitana. *An Fac Med.* 2002 [citado 19 May 2015]; 63(1): 193-9.
3. Enfermedades de transmisión sexual. Centro Proctológico de Madrid 2012 [citado 23 May 2015].
4. Mir MA, Besa EC. AIDS-Related Lymphomas. *Medscape.* 2015 Dic [citado 26 May 2015].
5. Estados Unidos. Departamento de Salud y Servicios Humanos. Instituto Nacional del Cáncer. Linfoma relacionado con el sida: Tratamiento (PDQ®). Información general sobre el linfoma relacionado con el sida [citado 19 May 2015].
6. Palma F, Oliva H, Leiva A, Palma P. Linfoma perianal primario en paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Seminario Médico.* 1997 [citado 19 May 2015]; 49(3): 80-6.
7. Mariño A. Actualización de criterios en linfomas gastrointestinales. *Rev Pat Med y Quir Urug.* 2011; 2(1): 1-5.
8. Cabrera ME, Silva G, Soto A, Roselló R, Castro C, Martínez V, et al. Linfoma relacionado a infección por virus de la inmunodeficiencia humana en un hospital público de Santiago, Chile. *Rev Med Chile.* 2012 [citado 19 May 2015]; 140(2): 243-50.
9. Avilés Salas A, Herrera Goepfert R, Aguilar León D, Candelaria Hernández M, Martínez Cordero E, Corti M. Linfomas plasmoblásticos del tracto gastrointestinal en pacientes con sida. *Medicina (B. Aires).* 2011 [citado 19 May 2015]; 71(6).

Recibido: 11 de septiembre de 2015.

Aprobado: 29 de septiembre de 2015.

Ernesto Arias Beatón. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: ernesto.arias@infomed.sld.cu