



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

**“LINFOMAS PLASMABLÁSTICOS: EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN”**

**TESIS DE POSTGRADO QUE PRESENTA
Dr. José Argenis López Sánchez**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**Asesor de tesis:
Dr. Braulio Martínez Benítez**



México D.F., 22 Julio de 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN

DR. SERGIO PONCE DE LEON ROSALES

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

DR. ARTURO ÁNGELES ÁNGELES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. BRAULIO MARTÍNEZ BENÍTEZ

ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanas que siempre apoyaron decisiones, trabajo y esfuerzo en el transcurso de éstos tres años de cambios en ámbitos profesionales, personales y emocionales.

A mis compañeras de curso, Shaddaí, Gandhi y Carolina, con quienes no pensé en formar una gran amistad y confianza al cursar la especialidad, y que de ahora en adelante, serán siempre parte importante de mi.

Al Dr. Martínez, de quien admiro gran capacidad diagnóstica, deductiva y analítica, aunado a una personalidad que encaja perfectamente en la forma que el residente aprende patología en un ambiente de gran exigencia académica.

A la Dra. De Anda, quien siempre encontró la paciencia de enseñarme las bases morfológicas de las enfermedades en las diferentes áreas en las que el patólogo se ve involucrado, no dejando de lado nunca el punto de vista de los demás y el trato hacia el clínico de manera responsable.

Al Dr. Ángeles, que siempre tiene un punto de vista ecuánime y acertada de los casos que estudiamos individual y grupalmente, nunca dejando pasar la oportunidad de corregir y enseñar aspectos básicos de la patología

A los técnicos de inmunohistoquímica Noema y Ricardo, a los técnicos de histología Maru y Jaime, a las citotecnólogas Gaby y Gregoria, de quienes aprendí importantes aspectos básicos en el procesamiento de piezas y materiales en los laboratorios de patología

A los clínicos que siempre y todos los días tuvieron inquietudes en conocer el diagnóstico de los pacientes, obligándome a conocer más entidades y a ser eficiente en mis diagnósticos

A todos gracias por todo!

TABLA DE CONTENIDOS

1. Resumen	5
2. Marco teórico	8
3. Justificación	15
4. Planteamiento del problema	15
5. Objetivo general	16
6. Objetivos específicos	16
7. Material y métodos	17
8. Resultados	23
9. Discusión	29
10. Conclusión	32
11. Bibliografía	33
12. Anexos	

1. RESUMEN

El linfoma plasmablástico (LPB) corresponde a un subtipo específico de los linfomas difusos de células grandes B, fue reportado inicialmente en 1997 por Delecluse, Stein y cols., en 16 pacientes VIH positivos. También se ha descrito en pacientes receptores de trasplantes, con enfermedades autoinmunes, edad avanzada u otro tipo de inmunodeficiencias. Además recientemente se han descrito algunos casos en pacientes inmunocompetentes. Con frecuencia afecta la cavidad oral, sin embargo, se ha observado compromiso de sitios extra-orales, tales como cavidad nasal, tracto gastrointestinal (incluida región anal), piel, pulmón, hueso y tejidos blandos. La patogénesis del linfoma plasmablástico es poco comprendida, se ha planteado con base en estudios moleculares y de inmunohistoquímica, su probable origen en células B activadas, post-centro germinal, en transición de inmunoblasto a célula plasmática. Estudios recientes han demostrado asociación con rearrreglos MYC/IgH, siendo un factor predictor de comportamiento clínico agresivo. Se consideran también como factores determinantes la inmunodeficiencia, estimulación antigénica crónica y virus oncogénicos como el virus de Epstein Barr (VEB). La asociación con HHV8 aún es incierta, su presencia podría indicar una entidad diferente conocida como linfoma plasmablástico asociado a HHV8 derivado de enfermedad de Castleman multicéntrica. En el examen histológico se identifica una proliferación difusa de células grandes monomórficas, que asemejan inmunoblastos o células plasmáticas inmaduras atípicas, con una cantidad variable de citoplasma basófilo. El núcleo es excéntrico, redondo u oval, con cromatina dispersa y uno o varios nucléolos prominentes. Se puede observar un patrón en “cielo estrellado”, identificando macrófagos con cuerpos teñibles, frecuentes figuras mitóticas, cuerpos apoptóticos, algunos linfocitos pequeños y células plasmáticas. El perfil de inmunohistoquímica del LPB, corresponde al de un linfocito B terminalmente diferenciado, presentando escasa o nula expresión de CD45 y otros marcadores de células B tales como CD20, CD79a y PAX5. Al igual que los plasmablastos adquiere marcadores de célula plasmática como CD38, CD138, y MUM1, puede presentar también positividad para CD30 y EMA, así como expresión aberrante de marcadores como CD4, CD10 y CD56, siendo mayor la expresión de este último en pacientes VIH positivos. Se ha identificado a menudo restricción de cadenas ligeras e inmunoglobulinas citoplasmáticas. El índice de proliferación celular Ki67 es elevado, generalmente mayor del 80%. En algunos estudios se ha demostrado pérdida de la expresión de p16 y p27, así como sobreexpresión de p53 por inmunohistoquímica. En el presente

estudio se determinan las características clínicas de los pacientes mexicanos con diagnóstico de linfoma plasmablastico del INNSZ y se describe su perfil inmunofenotípico, en el período comprendido entre el 30 de abril del 2005 y el 30 de abril del 2015. **Justificación:** El linfoma plasmablastico es una neoplasia altamente agresiva, de mal pronóstico, con una supervivencia global de 11 a 13 meses. Se presenta con mayor frecuencia en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, siendo el 2% de todos los linfomas asociados a VIH (2). En la actualidad se han descrito cerca de 590 casos a nivel mundial (3), sin embargo no existen estudios en América Latina incluido México, que describan las características clínicas e inmunofenotípicas de esta entidad. **Objetivos:** Determinar las características clínicas de los pacientes con linfomas plasmablasticos y describir el perfil inmunofenotípico de los linfomas plasmablasticos. **Materiales y métodos:** El siguiente estudio es retrospectivo y descriptivo, comprendido en el periodo del 30 de abril del 2005 al 30 de abril del 2015, en el departamento de Anatomía Patológica del INNSZ. Se revisaron los reportes diagnósticos de los archivos de patología del Instituto, obteniéndose un total de 17 linfomas plasmablasticos, los cuales fueron seleccionados para su estudio. El material histopatológico, constituido por laminillas teñidas con hematoxilina y eosina, fue evaluado con los métodos convencionales, a través del microscopio de luz, y la interpretación diagnóstica se basó en los criterios especificados y descritos por la OMS para los linfomas plasmablasticos. Se realizaron estudios de inmunohistoquímica, aplicando una batería de anticuerpos, que incluyó CD45, CD20, CD79a, CD38, MUM1, BCL-6, CD10, CD56, CD30, Kappa, Lambda, HHV8, y p53, así como CISH (EBER) para determinar la presencia de RNA del VEB. Los estudios de inmunohistoquímica fueron realizados usando un sistema de detección y amplificación basado en los complejos avidina-biotina-peroxidasa. La hibridación in situ para el RNA del VEB se realizó con un oligonucleótido complementario para el gen EBER1. Todos los estudios analizados contaron con controles positivos y negativos apropiados. La interpretación de los resultados de inmunohistoquímica fue realizada por dos patólogos. La información clínica fue obtenida de los expedientes en el INNSZ. **Resultados:** Se revisaron los reportes diagnósticos de los archivos de patología del Instituto obteniéndose un total de 17 linfomas plasmablasticos, de los cuales todos fueron seleccionados para su estudio. De los 17 casos, 16 fueron pacientes de sexo masculino (90% de los casos) y 1 mujer (10%), de éstos 15 eran VIH positivos y en 2 no se pudo obtener esta información en los registros clínicos. La edad promedio fue de 41.9 años, con un rango que va desde los 27 hasta los 87

años. El tracto gastrointestinal fue el sitio que con mayor frecuencia presentó afectación, observando compromiso del mismo en 8 de 17 casos. Se realizaron tinciones de inmunohistoquímica para diversos marcadores, como se indicó en la sección de “Materiales y métodos”. Los resultados de inmunohistoquímica e hibridación in situ de todos los casos, se encuentran especificados en la Tabla 2. De estos resultados cabe resaltar que todos los casos fueron negativos para CD20, todos fueron positivos para CD38 (100%) y MUM1 (100%). El CD30 fue positivo en 5 casos (29%). Se observó expresión de CD10 en 5 casos (35%) y de HHV-8 en 2 casos (11.7%). El estudio de biología molecular con CISH para EBV, fue positivo en 8 de 17 casos (48%). El índice de proliferación celular Ki67 fue elevado en la mayoría de los casos y la expresión del p53 fue variable, en un rango que va desde el 20 hasta el 95% de las células neoplásicas. **Conclusiones:** El linfoma plasmablástico es una entidad hematológica incluida en el grupo de los linfomas no Hodgkin B de alto grado con un comportamiento clínico que puede llegar a ser altamente agresivo y que se presenta más en un contexto de inmunosupresión de base, principalmente asociado con infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Tiene predilección por pacientes masculinos y esto podría ser explicado en parte por la alta tasa de infección por este virus en este subgrupo de pacientes comparado con la prevalencia de la enfermedad en pacientes de sexo femenino. En nuestro estudio tan sólo un caso se presentó en una mujer. Aunque inicialmente se describió que afectaba principalmente la cavidad oral, también puede afectar otros sitios como lo es el tracto gastrointestinal, que en nuestro estudio fue el sitio más frecuentemente afectado. Además un caso se presentó en tracto genital femenino, específicamente en cérvix lo cual es muy poco frecuente. Su morfología clásica es de apariencia plasmablástica y su inmunofenotipo al igual que lo descrito en la literatura es CD20 negativo, CD38 y MUM1 positivo, con un alto índice de proliferación celular, y usualmente asociado con infección por el virus de Epstein Barr demostrable por hibridación in situ. Si bien en la literatura se describe baja expresión de CD45 en los LPB, en nuestro estudio observamos positividad de este marcador en el 41.1% de los casos. Además llama la atención que 2 casos presentaron positividad para el virus HHV8, los cuales no presentaron las características clínicas de Linfoma B primario de cavidades serosas ni de linfoma plasmablástico asociado a enfermedad de Castleman multicéntrica, lo cual podría sugerir que la expresión de HHV8 no es un determinante diagnóstico en estas entidades.

2. MARCO TEÓRICO

El linfoma plasmablástico es una proliferación de células neoplásicas grandes, las cuales en su mayoría recuerdan inmunoblastos B, pero en las cuales y toda la neoplasia presentan inmunofenotipo de células plasmáticas. Ésta neoplasia fue inicialmente descrita en la cavidad oral, pero puede ocurrir en cualquier otro sitio, predominantemente en sitios extranodales¹. En 1997, Delecuse y colaboradores presentaron una serie de 16 casos de pacientes con linfoma plasmablástico, un subtipo del linfoma difuso de células grandes B agresivo con características clinicopatológicas distintivas, en los que la mayoría de los pacientes presentaban infección por VIH y tenían involucro de la cavidad oral, por lo que desde entonces a partir del año 2008, se ha clasificado al linfoma plasmablástico dentro de los linfomas comúnmente observados en pacientes con VIH².

La incidencia del linfoma plasmablástico asociado a VIH ha sido estimada en aproximadamente el 2% de todos los linfomas relacionados a VIH, además de que está reportado en otras causas de inmunodeficiencia tales como inmunosupresión iatrogénica en el contexto de trasplante de órgano sólido o en pacientes ancianos³.

Dentro de las 10 causas más frecuentes de muerte en los Estados Unidos de América, según el National Center for Health Statistics 2013, el cáncer ocupa el primer lugar en los grupos de edades de 40 a 59 años y 60 a 79 años, el segundo lugar en mayores de 80 años y siendo también la segunda causa de muerte promedio en todos los grupos de edad y de todos estos casos, los linfomas no Hodgkin son la 4° causa más frecuente en varones de 20 a 39 años y en mujeres la 5ª causa más frecuente en los grupos de más de 80 años, en ambos géneros solamente precedidos en frecuencia por el carcinoma colorectal, el carcinoma pancreático y las leucemias. La incidencia global reportada del linfoma no Hodgkin en éste país es de 23.3 y 16.3 en hombres y mujeres respectivamente por cada 100,000 habitantes⁴.

En nuestro país según la encuesta nacional de salud 2011, existe una transición demográfica y epidemiológica de las causas de mortalidad observadas en el periodo de 1998 a 2011, caracterizada por la tendencia de morir inicialmente por enfermedades infecto-contagiosas a actualmente morir por enfermedades crónico-degenerativas, con marcado incremento en la frecuencia de 3 causas: cáncer (tumores malignos), diabetes mellitus y enfermedades del

corazón, siendo ésta última la más frecuente. El cáncer constituye la 3° causa global más frecuente de muerte, con predominio en los grupos de edad de 1 a 4 años, 5 a 14 años, 15 a 64 años y 65 y más años, en orden de frecuencia 3°, 2°, 1° y 3° respectivamente. La tasa anual de tumores malignos reportada es de 65.3 por cada 100,000 habitantes, siendo los tumores de pulmón, próstata, estómago e hígado los más frecuentes y con predominio en el sexo masculino⁵.

En nuestro país, en el estudio de Rizo et. al. 2007, el registro hospitalario de cáncer del Instituto Nacional de Cancerología, reporta a los linfomas no Hodgkin dentro de los tumores malignos de tejido linfoide y hematopoyético más frecuentes, siendo específicamente el linfoma difuso de células grandes B, la primer causa de neoplasia linfoide maligna (3.4% con 658 casos), seguido por los linfomas no Hodgkin de otro tipo no especificado (2.4% con 453 casos), en los que el linfoma plasmablastico está incluido, y los linfomas de Hodgkin en 3er lugar⁶.

Dentro de las funciones más importantes del centro germinal, es la producción de clones de células B con la más alta afinidad contra antígenos específicos. Dentro del centro germinal, las células B migran desde la zona clara hacia la zona oscura y viceversa, compitiendo unas con otras no solo por cantidades limitadas de antígenos presentados por las células foliculares dendríticas, sino también por señales de supervivencia de los linfocitos T ayudadores. Las células clones B adquieren entonces mutaciones somáticas como mecanismos de maduración afín. En adición, las células B clones desarrollan clases de ADN intercambiando recombinaciones a inmunoglobulina A (IgA), IgE o IgG, incrementando con ello la diversidad de anticuerpos. Las células B autoinmunes o anérgicas son consideradas a desarrollar apoptosis, por lo que una gran proporción celular muere en esta reacción del centro germinal. La apoptosis ya descrita, está dirigida por el receptor de células B (BCR), el factor de crecimiento β de células T (TGF- β) o por procesos mediados por FAS. Los receptores de señalización TGF- β , y el BCR inducen apoptosis a través de la activación de la vía proapoptótica del BCL-2, resultando en un incremento de proteínas solas BH-3 y pérdida de BCL-XL, lo cual conlleva a la despolarización mitocondrial y apoptosis intrínseca. Pocas veces, las células B del centro germinal desarrollan apoptosis vías FAS. La vía de señalización mediada por FAS, naturalmente se encuentra inactiva, pero puede activarse por ausencia de señalización de células T y células dendríticas foliculares, induciendo la activación de la caspasa 8, con la subsecuente apoptosis extrínseca.

El destino de los linfocitos B del centro germinal es convertirse en linfocitos de memoria de larga vida o en células plasmáticas. Un subgrupo de linfocitos llega a ser célula plasmática a través de un proceso estocástico, sin la necesidad de estimulación antigénica. Las señales que involucran la diferenciación hacia célula plasmática involucra la inactivación de factores de transcripción PAX-5 y BCL-6 mediante la transcripción del factor BLIMP-1 de la célula plasmática. Morfológicamente, los centrocitos se transforman a plasmablastos antes de llegar a ser células plasmáticas maduras, y fenotípicamente las células expresan CD38, interferón del factor regulador 4 / mieloma múltiple 1 (IRF-4/MUM-1) y pérdida de CD20 con preservación de la expresión de CD19⁷.

La célula de origen en linfoma plasmablástico, se piensa que es el plasmablasto, el cual corresponde a una célula B activada que sufrió hipermutación somática y una clase de recombinación por trasposición en el proceso de diferenciación hacia célula plasmática⁸.

La presencia de plasmablastos es notoria en procesos reactivos asociados a infecciones virales tales como virus Epstein-Barr (VEB) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) entre otros. La patogénesis del linfoma plasmablástico hasta ahora es poco comprendida; sin embargo hay recientes estudios en los que han identificado la presencia de rearrreglos en el gen MYC en adición a la asociación a la infección por VEB como importante mecanismo patogénico.⁸

El gen MYC es un gen codificador del factor de transcripción de la proliferación celular, crecimiento celular, replicación del DNA, metabolismo celular, es por tanto considerado oncogen que se ha visto desregulado en carcinoma, inicialmente descrito en linfoma de Burkitt, que se asocia con el gen de la cadena pesada de inmunoglobulina (IgH). Los rearrreglos en MYC involucran los genes de las cadenas ligeras kappa y lambda, así como otros genes no-Ig también descritos. Sin embargo esta desregulación no es suficiente para causar linfoma, en vista de que se han detectado bajos niveles de t(8;14)(q24;q32) en individuos sanos, a través de la reacción en cadena de la polimerasa. Su principal función esta asociada con la amplificación de la activación de otros genes que intervienen en las funciones descritas.⁷

Dos diferentes tipos de linfoma plasmablástico han sido descritos para clasificarlo como Linfoma plasmablástico oral y linfoma plasmablástico extra-oral. La variante oral se encuentra fuertemente asociada a infección por VIH y comúnmente presenta morfología plasmablástica

sin diferenciación plasmacítica. Por otra parte, la variante extra-oral tiende a ocurrir en pacientes con inmunosupresión generalmente no relacionada a la infección por VIH y universalmente demuestran características de diferenciación plasmacítica. En relación al pronóstico, ambas categorías difieren, ya que la variante oral, presenta mucho mejor sobrevida comparada con la variante extra-oral ($P=0.02$)⁹

Clínicamente, éste linfoma es más frecuente en varones, con una media de edad de 40 años, en la cavidad oral y en otros sitios menos frecuentes como senos paranasales, piel, ganglios linfáticos cervicales, orbita, tracto gastrointestinal estómago, pulmón y recto.¹⁰

El cuadro clínico varía dependiendo la localización de la infiltración neoplásica y va desde casos clínicos complejos en los que la infiltración en órbita produce pérdida visual unilateral, diplopía, parálisis de ramas terminales del III par craneano y de la sensibilidad del V par⁹, así como casos menos complejos, en los que la infiltración local gástrica de 3 semanas de evolución, causaron náuseas, vómitos, epigastralgia y pérdida de peso, en un hombre de 31 años fuera de inmunosupresión¹¹. Cabe mencionar, que la mayoría de los casos reportados predominan en la cavidad oral y en los pacientes inmunodeprimidos por la infección del VIH¹¹. Uno de los sitios más comunes de origen extraganglionar del linfoma plasmablástico es estómago, seguido de ganglios linfáticos y piel, siendo que la mayor parte de los linfomas originados en éste primer sitio, corresponden a linfomas no Hodgkin de la zona marginal del tejido asociado a mucosas (MALT) y que se diferencian de éstos por la ausencia de componentes de bajo grado de linfoma MALT y por ausencia de infección por *Helicobacter Pylori*, así como la extensa diferenciación plasmablástica, con positividad para CD38 y carencia de expresión para CD45 y CD20¹¹. De Mascarel y colegas refieren así un caso de un paciente con linfoma gástrico de células grandes compuesto por plasmablastos que expresaron citoqueratinas e IgA monomérica pero no antígeno común leucocitario (CD45), lo que sugiere que los linfomas plasmablásticos pueden desarrollarse claramente en sitios extraganglionares diferentes a los de la cavidad oral y no necesariamente bajo la influencia de la infección por VIH¹². Otros sitios referidos en la literatura mucho menos frecuentes son sistema nervioso central^{13, 14}, senos paranasales¹⁵, mediastino¹⁶, pulmón^{17, 18}, hígado¹⁹ y testículo²⁰. El involucro a la medula ósea es del 30% tanto en pacientes infectados por VIH como los no infectados²¹.

El aspecto morfológico del linfoma plasmablástico, como su nombre lo indica, corresponde a infiltraciones difusas por células de gran tamaño, con aspecto centroblastico o meramente plasmocitoide aunado a expresión de marcadores de células plasmáticas y carencia de marcadores celulares B. el diagnostico puede ser desafiante, debido a que las células pueden ser indistinguibles de mieloma plasmablástico, o de linfomas con morfología plasmablástica. Además de ello, el patrón difuso de infiltración que borra la arquitectura del ganglio linfático, puede estar acompañada de un patrón en cielo estrellado, con numerosos macrófagos con cuerpos teñibles. Las células neoplásicas grandes, son de citoplasma abundante, núcleo central oval vesiculoso con nucléolo prominente, notado frecuentemente en los inmunoblastos. En los pacientes seropositivos a VIH, las células neoplásicas del linfoma plasmablástico de la cavidad oral tienen apariencia de centroblastos grandes o de inmunoblastos, mientras que el aspecto de diferenciación hacia célula plasmática, con abundante citoplasma basófilo, Golgi negativo paranuclear y núcleo excéntrico, es más aparente en los casos donde el linfoma es extraganglionar de origen distinto a la cavidad oral o de pacientes seronegativos a VIH. Otros datos morfológicos frecuentes son necrosis, cariorrexis y mitosis frecuentes³.

El inmunofenotipo es similar al de las neoplasias de células plasmáticas, los cuales presentan positividad para CD79a, IRF-4/MUM-1, BLIMP-1, CD38 y CD138. Las células neoplásicas son negativas para marcadores de células B tales como CD19, CD20 y PAX-5; sin embargo, un subtipo especial puede presentar tenue positividad para CD45. Algunos casos además, presentan positividad para marcadores T, CD2 y CD4. Los índices de proliferación por MIB-1/Ki67, demuestran positividad nuclear en la mayoría de las células neoplásicas. La expresión de MYC está presente en mas del 50% de los casos y correlaciona con las translocaciones o amplificaciones de MYC. Cerca del 70% de los casos son positivos para ARN codificado de Virus Epstein-Barr (EBER), el cual es el método más sensible para la detección de la infección por el virus, dentro de las células neoplásicas. En un estudio reciente, la infección por virus Epstein-Barr basada en la expresión de EBER, fue mucho mas común en pacientes con VIH (75%) y en pacientes con linfoma plasmablástico originado en el contexto de transplante (67%), en comparación con pacientes inmunocompetentes (50%)²².

La proteína latente de membrana-1 (LMP-1), usualmente es negativa en la mayoría de los estudios, siendo el patrón de latencia tipo I el más común; sin embargo, el patrón de latencia tipo III puede observarse en pacientes con infección por VIH y en los casos posttransplante²².

Los análisis genéticos revelan que cerca de 2/3 de los casos de linfoma plasmablástico presentan rearrreglos en MYC y un subtipo menor presenta amplificación de MYC²³. Los estudios de comparación genómicos por hibridación muestran que el linfoma plasmablástico es por mucho mas relacionado al linfoma difuso de células grandes B que a mieloma múltiple²⁴.

El diagnostico morfológico diferencial incluye carcinoma poco diferenciado e indiferenciado, linfoma linfoblástico, linfoma de Burkitt variante plasmablástica y plasmocitoma anaplásico. La principal diferencia entre plasmocitoma anaplásico radica clínicamente, ya que el espectro morfológico puede ser indistinguible uno de otro. Mieloma múltiple y plasmocitoma extramedular pueden tener predominancia de plasmablastos con inmunofenotipo similar a linfoma plasmablástico, pero las células de mieloma múltiple son generalmente negativas para Virus Ebstein-Barr. La presencia de niveles séricos monoclonales altos de proteínas, involucro de la medula ósea aunado a lesiones líticas radiográficamente, favorecen el diagnostico de mieloma. Mieloma múltiple y plasmocitoma son poco frecuentes en el contexto de infección por VIH y en pocos casos reportados de la literatura hay una progresión derivada de gamapatía monoclonal de significado incierto²⁵.

Sin embargo, la presencia de gammapatía monoclonal de significado incierto es frecuente en los pacientes con VIH, lo que refleja la desregulación del sistema inmune aunado a la presencia de VIH y la cual desaparece cuando las cuentas virales llegan a ser indetectables²⁵.

El tratamiento de esta enfermedad en individuos no infectados por VIH, no ha sido estandarizado aun en estudios prospectivos. En otros casos donde la infección por HIV esta presente, los tratamientos se han dividido en tratamientos de primera y segunda línea. En la revisión de casos tratados de linfoma plasmablástico, muestran una tasa de respuesta a quimioterapia del 77%, con 46% de pacientes que logran respuesta completa y 31% parcial respuesta²⁶. En general, aquellos pacientes no tratados con quimioterapia, invariablemente mueren en los primeros 3 meses. Los regímenes CHOP (Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona) y los similares a CHOP, han sido utilizados en la mitad de los

pacientes reportados hasta ahora, y debido a la decepcionante respuesta y sobrevida, la guías clínicas de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), recomiendan dar tratamientos mas intensivos tales como EPOCH en infusión, HyperCVAD o CODOX-M/IVAC²⁷. Pese a ello, en una revisión reciente de la literatura, los regímenes mas intensivos no han mostrado conferir una ventaja en la sobrevida, cuando se compara con regímenes CHOP/CHOP-like, sin embargo solo han sido tratados de forma intensiva una cuarta parte de los pacientes con linfoma plasmablástico²⁶. Ciertamente, las translocaciones en MYC en una proporción de pacientes con linfoma plasmablástico justifica los tratamientos mas intensivos. Los datos relacionados al trasplante de células madre aun son muy escasos para conjeturar conclusiones²⁸.

En los pacientes con linfoma plasmablástico con infección por VIH, la terapia HAART sigue estando recomendada. En un estudio de 70 pacientes con VIH y linfoma plasmablástico tratados con quimioterapia, el uso de terapia HAART se encontró asociada con tendencia estadística hacia una mejor sobrevida²⁶, incluso la sola terapia HAART se ha visto relacionada a espontanea remisión en pocos casos²⁹.

Pese a una buena tasa de respuesta global a la quimioterapia, la media de sobrevida es de 14 meses con una sobrevida global a 5 años de 31%³⁰. Es de notar, que estas tasas de sobrevida representan una variedad de aproximaciones terapéuticas en una población heterogenea de pacientes. Los estudios mas recientes han reportado valor potencial del inhibidor de proteasomas bortezomib en pacientes con linfoma difuso de células grandes B de origen post-germinal, que encaja bien en el perfil del linfoma plasmablástico. El bortezomib, bloquea el factor nuclear-κB (NF-κB) para sensibilizar con ello las células malignas no centro germinal hacia la citotoxicidad quimioterapeutica³¹.

En vista de la carencia de expresión de CD20 por las células del linfoma plasmablástico, el uso de rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, no es actualmente un estándar terapéutico. Sin embargo, puede ser considerado cuando existe minima o parcial expresión de CD20 en las células malignas.

3. JUSTIFICACIÓN

Los linfomas plasmablasticos son una entidad relativamente reciente descrita, actualmente considerada en la Organización Mundial de la Salud y que es poco frecuente en nuestro país, siendo alrededor del 2% de los linfomas relacionados a VIH, con predilección por varones en estados de inmunosupresión y con implicaciones de salud directamente relacionadas al mal pronóstico. Pese a esto, existen numerosos reportes de casos en los que se documentan los múltiples sitios además de la cavidad oral, en los que puede aparecer la neoplasia, además de que existen pocos trabajos en México y el continente americano, que detallen aspectos clínicos y patológicos en relación a linfoma plasmablastico.

Teniendo en cuenta los datos antes mencionados, el presente trabajo de tesis se realiza con la finalidad de conocer las características clínicas y patológicas importantes de los casos diagnosticados como linfoma plasmablastico, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, para con ello obtener un panorama institucional de la enfermedad en cuestión y poder sugerir futuramente nuevas alternativas al tratamiento que le permitan a los pacientes lograr sobrevidas de mejor calidad y cantidad de tiempo, así como identificar factores de riesgo que predispongan a empeorar el estado de salud del paciente.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas y patológicas de los linfomas no Hodgkin de células B, CD20 negativos de tipo plasmablastico, diagnosticados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, en el periodo de tiempo comprendido del 30 de abril del 2005 al 30 de abril del 2015?

5. OBJETIVO GENERAL

Describir los aspectos clínicos y patológicos de los linfomas no Hodgkin de células B, CD20 negativos de tipo plasmablastico, diagnosticados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, en el periodo de tiempo comprendido del 30 de abril del 2005 al 30 de abril del 2015 y correlacionar los resultados con las características clínicas y patológicas de importancia para el pronóstico y tratamiento de los pacientes.

6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Correlacionar los aspectos microscópicos morfológicos de los casos identificados, con los últimos criterios diagnósticos patológicos de la Organización Mundial de la Salud, a través de la revisión conjunta con dos patólogos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.
- Identificar la proporción de casos en los que la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana está presente, en los casos de la población estudiada del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, en el periodo de tiempo comprendido del 30 de abril del 2005 al 30 de abril del 2015.
- Identificar el estadio clínico se encontraban los pacientes de los casos analizados, así como la proporción de casos con afección a medula ósea.
- Determinan cuáles fueron los niveles de CD4+ y cargas virales de los pacientes analizados.
- Identificar cuáles fueron los tratamientos quimioterapéuticos administrados a los pacientes de los casos analizados y correlacionarlos con el grado de respuesta a tratamiento, en los casos en los que así se les halla determinado.
- Evaluar la sobrevivencia global de los pacientes de los casos analizados.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

El proyecto de investigación que se presenta a continuación corresponde a un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo y observacional.

UNIVERSO

El universo que corresponde a este estudio, es el conjunto de casos histopatológicos de pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin de células B, CD20 negativo de tipo plasmablastico, en el periodo de tiempo comprendido del 30 de abril del 2005 al 30 de abril del 2015.

MUESTRA

Debido a que es una enfermedad poco frecuente, se incluyeron, por conveniencia todos los pacientes en el periodo antes descrito.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyen en el estudio de análisis clinicopatológico, todos los casos histopatológicos de pacientes del instituto, que reúnen las siguientes características:

- Casos del acervo interno de laminillas y bloques de parafina del instituto, que cuenten con el diagnóstico de Linfoma no Hodgkin de células B, CD20 negativo, de tipo plasmablastico, con laminillas teñidas en hematoxilina-eosina y los correspondientes marcadores de inmunohistoquímica (CD45, CD20, CD79a, CD38, MUM-1, BCL-6, CD10, CD56, CD30, kappa, lambda, HHV8, P53 y CISH-EBER para determinar la presencia de ARN del virus Epstein-Barr), del periodo del 30 de abril del 2005 al 30 de abril del 2015.

- Casos del acervo interno de bloques de parafina que no pertenecen al instituto, asignados en el acervo como revisión de bloques de parafina y casos consulta, que tengan el diagnóstico de Linfoma no Hodgkin de células B, CD20 negativo, de tipo plasmablástico, en el periodo de tiempo comprendido del 30 de abril del 2005 al 30 de abril del 2015.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

No se incluirán en el estudio, los casos de pacientes del instituto con:

- Un diagnóstico distinto al ya mencionado en los criterios de inclusión
- Casos en los que no se cuente con el material necesario para el diagnóstico histopatológico de Linfoma no Hodgkin de células B, CD20 negativo de tipo plasmablástico: laminillas o bloques de parafina con tejido evaluable

DEFINICION DE LAS VARIABLES

NOMBRE	DEFINICION TEORICA	DEFINICION OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	TIPO DE GRÁFICO	TIPO DE ESTADISTICA
EDAD	Corresponde al número de años completos transcurridos entre la fecha del nacimiento de la persona y la fecha de la entrevista	En números arábigos la edad señalada por la persona SD = Sin datos clínicos	Cuantitativa Continua	Histograma	Medidas de Tendencia central (media, mediana, moda) y Medidas de dispersión (Rango, desviación estándar, varianza, percentiles)
SEXO	Es una condición biológica que distingue a las personas en hombres y mujeres	Hombre = H Mujer = M SD = Sin datos clínicos	Cualitativa Nominal	Gráfica de barras	Medidas de frecuencia (tasas, razones y proporciones)
VIH	Enfermedad infecto-contagiosa crónica causada por un retrovirus infección viral en linfocitos T CD4	Presente = Si Ausente = No SD = Sin datos clínicos	Cualitativa Ordinal	Gráfica de barras	Medidas de frecuencia (tasas, razones y proporciones)

ESTADIO	Clasificación de Lugano modificada del sistema Ann Arbor para estadiar linfomas no hodgkin primarios nodales.	<p>I = Involucro de uno o un grupo de nodos adyacentes. El estado extranodal (E) corresponde a lesiones extranodales únicas sin involucro nodal.</p> <p>II = Involucro de dos o más grupos de nodos del mismo lado del diafragma. El estado extranodal (E) corresponde a Estadio I o II por extensión nodal con involucro extranodal contiguo limitado</p> <p>II voluminoso = Estadio II con anteriormente se definió con enfermedad "voluminosa". El estado extranodal no aplica para ésta categoría</p> <p>III = Involucro de nodos en ambos lados del diafragma o nodos por encima del diafragma aunado a involucro esplénico. El estado extranodal no aplica para ésta categoría.</p> <p>IV = Estadio III como anteriormente se definió, con adicional involucro extralinfático no contiguo. El estado extranodal no aplica para ésta categoría</p> <p>SD = Sin datos clínicos</p>	Cualitativa Nominal	Gráfica de barras	Medidas de frecuencia (tasas, razones y proporciones)
AFECCION A MEDULA OSEA	Presencia de células neoplásicas en médula ósea, correspondientes al diagnóstico establecido en el sitio primario nodal o extranodal.	<p>+ = Presencia de infiltración neoplásica</p> <p>- = No hay evidencia de infiltración o no se realizó estudio histopatológico en éste espécimen</p> <p>SD = Sin datos clínicos</p>	Cualitativa Ordinal	Gráfica de barras	Medidas de frecuencia (tasas, razones y proporciones)
NIVELES DE LINFOCITOS T CD4	Refiere al número de leucocitos sanguíneos, específicamente linfocitos T-CD4, expresado como el número de células en numeración arábica por mililitro (ml).	<p>En números arábigos por mililitro</p> <p>SD = Sin datos clínicos</p>	Cuantitativa Continua	Histograma	Medidas de Tendencia central (media, mediana, moda) y Medidas de dispersión (Rango, desviación estándar, varianza, percentiles)

CARGA VIRAL	Refiere al cálculo estimado de partículas virales en los fluidos corporales, específicamente sangre periférica, expresado en numeración arábica por mililitro (ml).	En números arábigos por mililitro SD = Sin datos clínicos	Cuantitativa Continua	Histograma	Medidas de Tendencia central (media, mediana, moda) y Medidas de dispersión (Rango, desviación estándar, varianza, percentiles)
TRATAMIENTO	Referente a la terapéutica médica farmacológica acorde a las recomendaciones de la National Comprehensive Cancer Network, las cuales son 2A en los ensayos clínicos	En abreviaturas designadas de la siguiente forma: CODOX-M/IVAC = Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina, Metrotexato a dosis alta alternada con Ifosfamida, Etopósido y Citarabina a alta dosis + Rituximab EPOCH a dosis ajustada = Etopósido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorubicina EPOCH a dosis ajustada + Rituximab CDE = Ciclofosfamida, Doxorubicina y Etopósido CDE + Rituximab HiperCVAD = Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y Dexametasona alternada con dosis altas de Metrotexato y Citarabina + Rituximab CHOP + Rituximab Rituximab y cuentas de CD4 ICE = Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido ESHAP = Etopósido, Metilprednisolona, ARA-C, Cisplatino HLH = Etopósido, Metrotexate, Dexametasona y Ciclosporina SD = Sin datos clínicos	Cualitativa Nominal	Gráfica de barras	Medidas de frecuencia (tasas, razones y proporciones)

RESPUESTA A TRATAMIENTO	Corresponde al grado de respuesta al tratamiento en el lapso de tiempo establecido por la terapéutica médica empleada, definido en base con los criterios de Lugano para respuesta a tratamiento en Linfoma No Hodgkin de la American Society of Clinical Oncology 2014.	RC/SEE = Respuesta Completa / Sin evidencia de enfermedad RP = Respuesta Parcial SREE = Sin respuesta o Enfermedad Estable EP = Enfermedad Progresiva ET = En tratamiento, siempre y cuando, hasta la fecha actual no ha sido establecida la respuesta al tratamiento. SD = Sin datos clínicos	Cualitativa Nominal	Gráfica de barras	Medidas de frecuencia (tasas, razones y proporciones)
SOBREVIDA	Corresponde al lapso de tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad hasta la actualidad o el fallecimiento por la enfermedad o por otras causas no determinadas.	En números arábigos por año SD = Sin datos clínicos	Cuantitativa Continua	Histograma	Medidas de Tendencia central (media, mediana, moda) y Medidas de dispersión (Rango, desviación estándar, varianza, percentiles)

CONTROL DE SESGO

Todos los casos fueron evaluados por un médico anatomopatólogo del instituto, con más de 10 años de experiencia y por una hematopatóloga de más de 20 años de experiencia laboral.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de datos se utilizó estadística descriptiva (medidas de tendencia central y de dispersión). Para el análisis de supervivencia de variables dicotómicas, se utilizó la prueba de Log-Rank y se representaron mediante curvas de Kaplan-Meier. El análisis se realizó con el programa SPSS 16.

RECURSOS HUMANOS

Asesor de tesis: Dr. Braulio Martínez Benítez M. A. P.

Profesor titular del curso: Dr. Arturo Ángeles Ángeles M. A. P.

Técnico de inmunohistoquímica: Ricardo Aguilar Guadarrama

Médico hematopatólogo: Dra. Carmen Lome Maldonado

Médico especialista en formación: Dr. José Argenis López Sánchez

RECURSOS MATERIALES

- Computadora
- Impresora
- Hojas blancas
- Lápices
- Plumas
- Carpeta con protectores
- Fichas de trabajo
- Engrapadora
- Grapas
- Memoria USB
- Microscopio de luz
- Laminillas
- Cajas archivero de laminillas
- Bloques de parafina
- Tren de tinción hematoxilina-eosina
- Reactivos de inmunohistoquímica

Anticuerpo	Marca	Clona	Dilución
CD45	CELL MARQUE	2B11&PD	1:100
CD20	BIOSV	L26	1:200
CD38	NOVOCASTRA	SPC32	1:100
MUM-1	DAKO	MUM1p	1:300
CD10	BIOCARE	56c6	1:50
CD30	BIOSV	BER-H2	1:150
CD56	BIOSV	123C3.D5	1:100
KAPPA	ZYMED	POLICLONAL	1:400
LAMBDA	BIOSV	LAMB14	1:500
EBER			
HHV-8	BIOSV	LNA	1:50
KI67	BIOSV	EP5	1:50
P53	BIOGENEX	D07	1:600
LMP-1	BIOSV	CS1-4	1:100

8. RESULTADOS

En la siguiente tabla, se describen las características estudiadas en los 17 casos con diagnóstico linfoma plasmablastico.

VARIABLE	RESULTADO
SEXO VARONES MUJERES	16 (94%) 1 (6%)
EDAD	27 – 87 (Mediana 40)
VIH	13 / 17: POSITIVOS (76.4%) 4 / 17: SE DESCONOCE (23.5%)
LOCALIZACION PIEL Y MUCOSAS TRACTO G.I. HEMATOPOYETICO-LINFATICO	9 / 17 (57%) 10 / 17 (58%) 3 / 17 (17%)
ESTADIO CLINICO	1 = 2 (11.7%) 2 = 2 (11.7%) 3 = 3 (17.6%) 4 = 4 (23.5%) SE DESCONOCE = 6 (35.2%)
MEDULA ÓSEA	INFILTRADA: 4 / 17 (23.5%) NO INFILTRADA: 7/17 (41.1%) SE DESCONOCE: 6 / 17 (35.2%)
NIVELES CD4	8 – 980 (Mediana 250)
CARGA VIRAL	35 – 512 (Mediana 40)
TRATAMIENTO	EPOCH = 12 (70.5%) NO EPOCH = 1 (6%) NO RECIBIO = 1 (6%) SE DESCONOCE = 3 (17.6%)
RESPUESTA A TRATAMIENTO	SIN EVIDENCIA DE ENF = 4 / 17 (23.5%) EN TRATAMIENTO = 5 / 17 (29.4%) MURIERON = 2 / 17 (11.7%) SE DESCONOCE = 6 (35.2%)
SOBREVIDA	1 – 50 (Mediana 7)

Se identifica predominio del sexo masculino en 16 de 17 pacientes (94%), de los cuales la media de edad fue de 41.6 años, el estatus de infección por VIH fue del 76.4% infectados y en 23.5% se desconoce. La afección a diversos órganos fue variable, destaca la afección al tracto gastrointestinal en hasta 58%, piel y mucosas 57% y sistema hematopoyético y linfático 17%. El estadio clínico se desconoció en 35.2% de los casos, seguido de un 23.5% de casos en estadio 4 y 17.6% en estadio 3, siendo que los estadios 2 y 1 presentaron un promedio de 11.7%. La afección a la médula ósea se identificó en 23.5% de los casos. Los niveles de CD4 se encontraron en rangos de 8 a 980/ml, con una mediana de 250/ml. La carga viral se encontró

en rangos de 35 a 512/ml, con una mediana de 40/ml. Con relación a los tratamientos, el más empleado fue EPOCH en un 70.5%, seguido de los tratamientos no conocidos y hasta 6% en los casos en los que no se recibió terapia o no fue EPOCH sino otra alternativa (ESHAP, ICE). La respuesta a tratamiento se desconoce en la mayoría de los casos (35.2%), seguida de respuesta a tratamiento sin evidencia de enfermedad en 23.5% y en tratamiento en 29.4%. la sobrevida se encontró en rangos de 1 a 50 meses, con una mediana de 7 meses.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE LOS 17 PACIENTES CON LINFOMA PLASMABLÁSTICO DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

CASO	SEXO	EDAD	VIH	LOCALIZACIÓN	ESTADIO	MÉDULA ÓSEA	NIVELES DE CD4 (ML)	CARGA VIRAL (ML)	TRATAMIENTO	RESPUESTA	FECHA DEL DIAGNÓSTICO	FECHA DE ÚLTIMA CONSULTA	SOBREVIDA (MESES)
1	M	27	+	Intestino	IBe	-	8	100.000	E-POCH 6C	SEE	08/08/2010	06/09/2013	37
2	M	37	+	Perianal	IIIB-E	-	408	<40	E-POCH 6C	SD	24/11/2010	26/07/2012	8
3	M	36	+	Duodeno y estómago	IVB-E	+	980	35.400	HLH E-POCH 4C	Muerto	26/11/2010	14/12/2010	1
4	M	40	+	Piel, estómago e íleon	IVB	-	250	<40	EPOCH 5C ICE 6 C	SEE	14/03/2011	02/06/2015	50
5	M	42	+	Orbita	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
6	M	28	+	Piel y estómago	SD	SD	190	SD	No recibió	Muerto	01/07/2013	25/06/2013	1
7	M	29	+	Piel, colon y ganglio linfático.	IIIB-A	-	175	512	EPOCH 6C Rt ESHAP + ICE	Re ET	05/10/2012	09/10/2013	12
8	M	87	SD	Piel	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
9	M	59	SD	Recto-sigmoides	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
10	M	35	+	Gingival	IA-E	-	314	43	EPOCH 4C	ET	09/04/2014	19/12/2014	8
11	M	42	+	Ganglio linfático y pericardio	IVB-E	+	524	<40	EPOCH 6C	SEE	12/08/2011	08/11/2013	35
12	M	48	+	Piel y Ganglios linfáticos	IV-E	+	SD	SD	EPOCH 1C	SD	22/07/2013	19/07/2013	1
13	M	35	+	Estómago	IIB-E	-	12	SD	EPOCH 2C + ICE 5C	ET	01/10/2014	29/05/2015	7
14	M	42	+	Medula ósea	SD	+	SD	SD	EPOCH	SD	27/01/2011	27-04-2011	3
15	M	49	+	Lesión maxilar	IIA		639	SD	EPOCH	SD	17/06/2015	16/07/2015	1
16	M	31		Recto	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
17	F	SD	SD	Cérvix	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	4

ET: En tratamiento. EPOCH: Etopósido, Vincristina, Doxorubicina, Ciclofosfamida y Prednisona. ESHAP: Etopósido, Metilprednisolona, Ara-C y Cisplatino. ICE: Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido. HLH: Etopósido, Metotrexate, Dexametasona y Ciclosporina. Re: Recaída. Rt: Radioterapia. SD: Sin datos clínicos. SEE: Sin evidencia de enfermedad

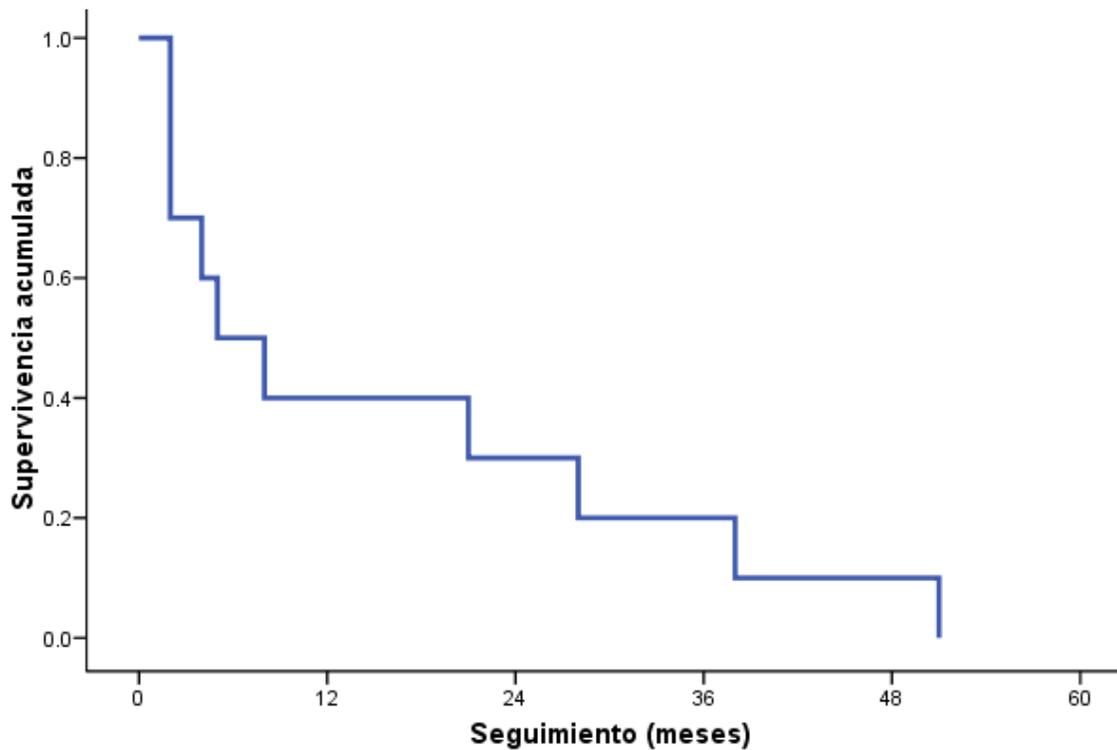
En la siguiente tabla se muestran los resultados de tinciones en hematoxilina-eosina y de las reacciones de inmunohistoquímica, las cuales se representan con signo (+) en los casos interpretados como positivos y con el signo (-) los negativos. Los casos SD corresponden a reacciones no realizadas debido a la falta del material (bloque de parafina). Todos los casos fueron negativos para CD20 (0/17), todos fueron positivos para CD38 (100%) y MUM1 (100%). CD30 fue positivo en 5 casos (29.4%). Se observó expresión de CD10 en 5 casos (29.4%) y de HHV-8 en 2 casos (11.7%). El estudio de biología molecular con CISH para EBV, fue positivo en 8 de 17 casos (47%). El índice de proliferación celular Ki67 fue elevado en la mayoría de los casos y la expresión del p53 fue variable, en un rango que va desde el 20 hasta el 95% de las células neoplásicas.

RESULTADOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA E HIBRIDACIÓN IN SITU PARA VIRUS EBSTEIN-BARR EN 17 PACIENTES CON LINFOMA PLASMABLÁSTICO DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

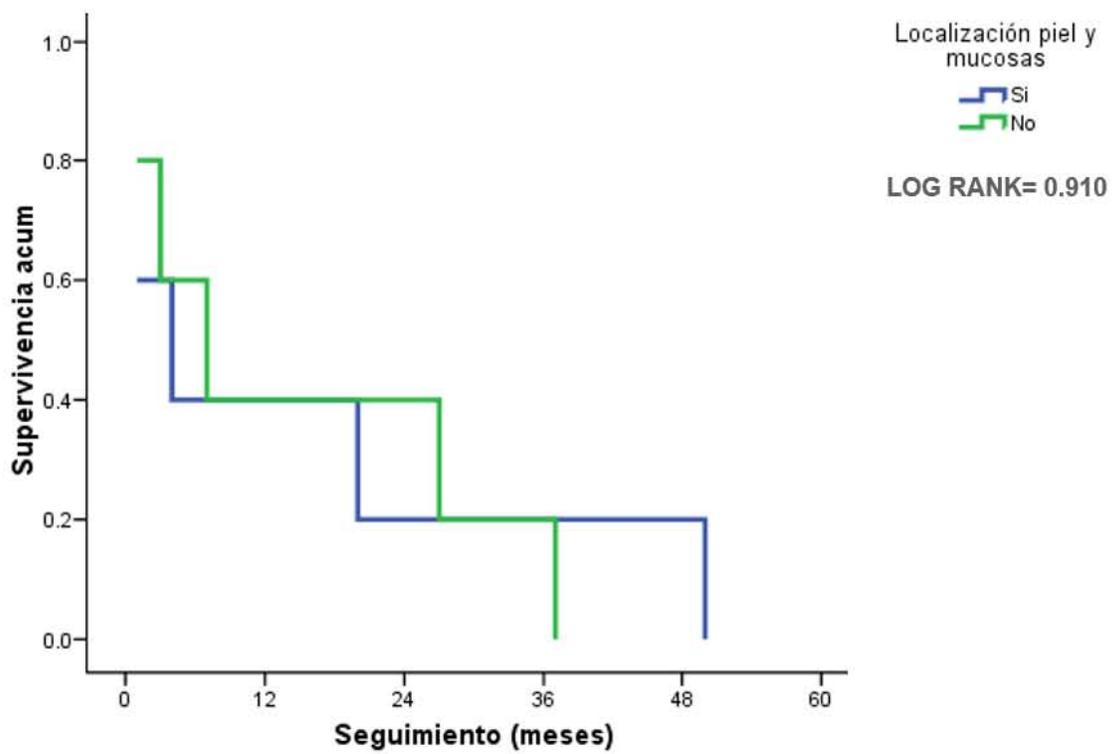
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	%
CD45	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	41.1
CD20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
CD38	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100
MUM1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100
CD10	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	29.4
CD30	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	35.2
CD56	-	-	-	-	-	-	-	-	SD	+	-	+	-	+	-	-	-	17.6
Kappa	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	23.5
Lambda	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
EBER	+	+	+	SD	-	+	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	47
HHV8	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11.7
Ki67(%)	80	80	80	90	60	90	90	80	70	80	90	90	90	60	80	80	80	80.5
P53(%)	20	20	90	80	90	90	90	70	80	90	90	30	80	70	80	80	80	77

SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LOS 17 PACIENTES CON LINFOMA PLASMABLÁSTICO DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

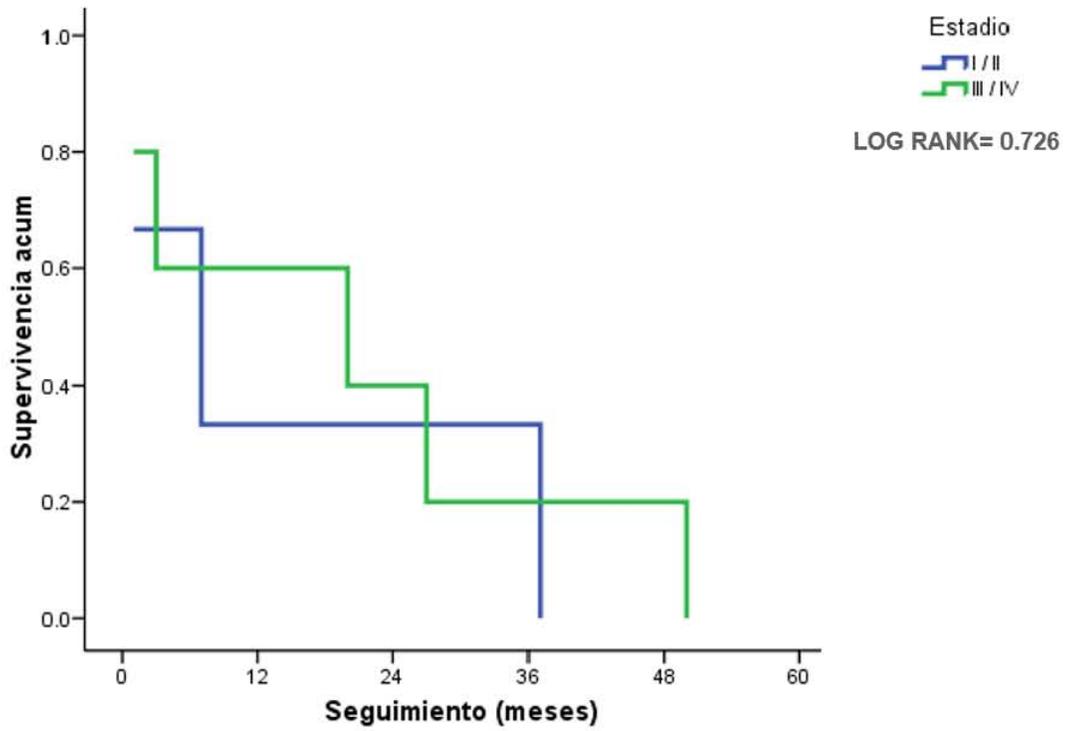
Se identifica disminución de la supervivencia global en los pacientes con linfoma plasmablástico en los primeros 7 meses con o sin tratamiento en más del 50% de los casos, seguida de una disminución paulatina de la misma curva hasta los 50 meses en rangos de 4 a 12 meses.



En la supervivencia de los pacientes con linfoma plasmablastico con afección a piel y mucosas, se observa disminución de la supervivencia en los primeros 7 meses, en comparación con los pacientes sin afección a piel y mucosas (Log Rank=0.910)



La curva de supervivencia de los pacientes con linfoma plasmablastico con base en el estadio clinico (Log Rank=0.726)



9. DISCUSIÓN

El linfoma plasmablástico es una entidad poco frecuente de linfoma no Hodgkin con características que sobreponen linfoma con neoplasia de células plasmáticas³². Los estudios iniciales de la enfermedad datan de descripciones similares a lo que hoy conocemos como linfoma plasmablástico³³. No es hasta 1997 cuando Delecuse et al, describen 16 pacientes con características clínicas de una enfermedad agresiva, la cual tiene diferenciación plasmablástica y caracterizada clínicamente por predilección por la cavidad oral además de una asociación muy fuerte a Virus Epstein-Barr y Virus de la inmunodeficiencia humana³⁴. Los resultados obtenidos en el estudio correspondientes a la proporción de varones y mujeres, muestra predominio por el sexo masculino, tal y como lo presenta la epidemiología global de la enfermedad. Los rangos de edad que se identificaron, presentan una mediana de 40 años y un promedio de edad de 41.6 años, lo cual igualmente es equivalente a los datos estadísticos de las series de casos mas grandes³⁵.

La asociación inmunosupresión con involucro de cavidad oral, sexo masculino y progresión clínica agresiva, se han documentado en múltiples ensayos clínicos³. El estado de infección por VIH encontrado en todos los casos analizados, es una condición que caracteriza esta entidad pero la cual no es privativa de la misma, ya que existen escasos reportes de casos en los cuales la infección por VIH no está presente³⁶, sin embargo en el resto de los estudios, la infección está presente en más del 90% de los casos.

Con respecto a los sitios de afección por linfoma plasmablástico, la prevalencia de la cavidad oral/nasal en los pacientes HIV positivos, resultó comparativamente similar a la reportada en la literatura²², ya que los casos estudiados en el rango “tracto gastrointestinal” que incluyeron casos de la cavidad oral, duodeno, estómago, íleon, colon y recto, resultaron ser los afectados mas frecuentes, seguido de los casos incluidos en el rango “piel y mucosas” que incluyeron casos de infiltración a nivel perianal, dérmico, orbitario y maxilar, y quedando como los menos frecuentes afectados, los casos incluidos en el rango “hematopoyético y linfático” que incluyeron sitios de afección ganglionar y en medula ósea. Cabe destacar que éstos resultados pueden variar en base al tipo de padecimientos por los cuales, los pacientes son atendidos en la institución, que en su mayoría corresponden al tracto gastrointestinal, lo que pudiese conllevar a un sesgo en la interpretación de éstos datos. En adición, la prevalencia de infección por virus

Ebstein-Barr, resultó bastante común en los casos estudiados (47%) y que comparativamente es de similares proporciones a lo que se refiere en otras series^{7,22}, sin embargo, en comparativa con estudios de cohorte con más casos, resulta relativamente alta³. La frecuencia de infección por virus HHV-8 resultó positiva en 2 casos (11.7%), una muy baja proporción en ausencia de enfermedad clínica de Castleman multicentrica y como descrito en las series de casos más grandes, donde parece ser de 0%³.

En relación al estadio clínico, los 277 casos reportados por Morscio et al, presentan estadios clínicos avanzados en la mayoría de los casos con infección por VIH (8.3%), y en trasplantados e inmunocompetentes en hasta 11.19% y 6.4% respectivamente²². En la serie de casos del instituto, se desconoce el estadio clínico en el 35.2% de los casos por falta de seguimiento o por ser casos de revisión / consulta, sin embargo en el 41.1% de los casos el estadio clínico fue avanzado (III-IV) y en menos del 24% se identificaron en estadios clínicos tempranos, lo que correlaciona con las características clínicas de mal pronóstico, agresiva y de rápida evolución.

La afectación a la médula ósea, que es una característica en pocos casos identificada, se identificó en hasta 23.5% de los casos analizados del instituto y a su vez, correlacionó con las supervivencias más cortas de la enfermedad en 3 de 4 de los casos, lo cual hasta ahora no se ha estudiado como factor pronóstico relevante en series más grandes, mas únicamente es reportado como una variante más del estudio como sitio extranodal.

Los niveles de CD4 se encontraron en rangos de 8 a 980/ml en 10 de 17 pacientes, 4 de ellos en niveles menores a 200 CD4/ml, y las cargas virales se identificaron en rangos de 40 a 100,000 viriones/ml, con una mediana de 43/ml. Los datos encontrados refieren control de la enfermedad en mas del 76% de los casos, con mal apego y control de CD4 en 23%

Los resultados de tinciones de hematoxilina-eosina, muestran en todos los casos una proliferación de células grandes de morfología plasmablástica clásica aunado a inmunofenotipo canónico de algunos plasmablastos CD19 bajo, CD20 negativo, CD38 alto y CD138 intermedio, con expresión intermedia para CD20 en los pre-plasmablastos³⁷. El inmunofenotipo encontrado en los casos estudiados corresponde a expresión de marcadores para células plasmáticas CD38 y MUM1 en el 100%, así como CD10 en 29% y CD30 en 35%. Los hallazgos encontrados

en la expresión de CD45, resultaron positivos en hasta 41% de los casos, que comparativamente con las series estudiadas es equivalente en los casos infectados por VIH³⁵.

El tratamiento empleado para los pacientes, presenta predominancia por la terapia EPOCH en 70.5%, siendo en éste estudio y en otros estudios de series de casos, la terapéutica más empleada, además de estar recomendada por las guías clínicas de la National Comprehensive Cancer Network²⁷. Entre otras alternativas del tratamiento empleadas en la serie del instituto destacan ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido), HLH (Etopósido, Metrotrexate, Dexametasona y Ciclosporina) y ESHAP (Etopósido, Metilprednisolona, Ara-C y Cisplatino), solamente en 4 casos en los que se presentó recaída o sin datos clínicos en expediente, las cuales están presentes en las supervivencias más largas. A esto último, los estudios clínicos de seguimiento en pacientes con Linfoma plasmablastico tratados con CHOP o con EPOCH no muestran diferencias críticas en la supervivencia³⁸.

Con respecto a la respuesta a tratamiento, 29% se encuentran en tratamiento y hasta 23.5% de los casos sin evidencia de enfermedad que van desde 1 a 50 meses. La mediana de supervivencia global es de 7 meses, la cual es equivalente a la reportada en la literatura de hasta 6.5 meses^{22, 30}, con 2 pacientes que fallecieron (11.7%) al cabo de 1 mes sin tratamiento en 50% de ellos y ambos en estadios clínicos I-II, lo que correlaciona con el carácter agresivo de la neoplasia, pese el estadio temprano. El paciente con supervivencia mayor (50 meses) correspondió a un paciente de 40 años con infiltración por linfoma plasmablastico en piel, estómago e íleon, el cual lleva tratamiento con EPOCH + ICE, actualmente sin evidencia de enfermedad. Los factores pronósticos favorables reportados en la literatura incluyen estadio temprano, remisión de la enfermedad con quimioterapia, edad menor a 60 años, localización oral y ausencia de rearrreglos en MYC/IGH³⁹. La supervivencia observada en los casos con infiltración al tracto gastrointestinal, los cuales fueron los más frecuentes en este estudio, presentan una curva de supervivencia que disminuye drásticamente en los primeros 7 meses con o sin quimioterapia, en comparación con los no infiltrados en este sistema. Los casos con infiltración a piel y mucosas, presentan una diferencia estadística poco clara, debido a que la proporción de pacientes es muy baja, siendo 7 los casos con afección a éste nivel y cuya sobrevida se ve importantemente disminuida a partir de los 17 meses de seguimiento. En relación a la supervivencia de los pacientes dado su estadio clínico, la curva disminuye de forma

importante en los estadios clínicos tempranos (I-II), y de forma paulatina en los estadios clínicos avanzados (III-IV), los cuales no son equivalentes a lo reportado por Castillo et al³⁹, y que pueden estar influenciados por la muestra significativamente pequeña de éste estudio.

10. CONCLUSIÓN

Los linfomas plasmablásticos son neoplasias linfoides poco frecuentes. Son más frecuentes en pacientes adultos jóvenes del género masculino con inmunosupresión. El sitio anatómico mas frecuente fue cavidad oral y tubo digestivo. La morfología es distintiva y en todos los casos se identificó el patrón plasmablástico característico. El inmunofenotipo mas frecuente fue CD38/CD138 positivo, MUM1 positivo, CD20 negativo, CD3 negativo, con expresión variable de otros marcadores. El tratamiento estándar fue EPOCH, salvo en dos pacientes quienes presentaron recaída, se agregaron tratamientos de segunda línea. La supervivencia media global fue de 7 meses, lo que confirma que es un linfoma clínicamente agresivo.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. H. Stein, N. L. Harris, E. Campo. Plasmablastic Lymphoma. World Health Organization. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. France: Lyon; IARC Press 2008. p.256-257.
2. Castillo Jorge J, Furman Michael, Beltrán Brady E., Bibas Michele, Bower Mark, Chen Weina, et. al. Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma. *Cancer*, November, 2012;118:5270-7
3. Castillo J.J, Bibas M, Miranda N. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood* 2015; 125(15): 2323-2330.
4. Siegel Rebecca MPH, Ma Jiemin PhD, Zou Zhaohui MS, Jemal Ahmedin DVM. *Cancer Statistics, 2014. CA Cancer J Clin* 2014; 64:9-29.
5. SINAVE/DGE/SALUD/Panorama Epidemiológico y estadístico de la mortalidad en México 2011.
6. Rizo Rios Pedro, Sierra Colindres María Isabel, Vázquez Piñon Gabriela, Cano Guadiana Marcos, Meneses García Abelardo, Mohar Alejandro. Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cáncer 2000-2004. *Cancerología* 2 (2007):203-287.
7. Jorge J. Castillo, Michele Bibas, Roberto N. Miranda. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma *Blood* 2015; 125: 2323-2330.
8. Stein H, Harris N, Campo E. Plasmablastic lymphoma. In: Swerdlow S, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008:256-257.
9. Mihaela Vatca, Katherine Robbins, David D. Grier, James O. Cappellari IV, Seema Naik. Plasmablastic lymphoma presenting as proptosis and impending visual loss. *Commun Oncol* 2013; 10:27-32.
10. Vieira F, El Gandour O, Buandi F, Williams G, Shires C, Zafar N. Plasmablastic Lymphoma in a Previously Undiagnosed Aids Patient: A Case Report. *Head and Neck Pathol*, 2008; 2:92–6

11. Hasan Riaz MD, Robert Zaiden MD, Mohammad Khan MD, Nahem Latif MD. Plasmablastic Lymphoma of the stomach: An unusual Presentation. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 2012; 10(7):477-81.
12. De Mascarel A, Merlio JP, Coindre JM, Goussot JF, Broustet A. Gastric large cell lymphoma expressing cytokeratin but no leukocyte common antigen. A diagnostic dilemma. *Am J Clin Pathol.* 1989; 91:478-481.
13. Shuangshoti, S., Assanasen, T., Lerdlum, S., Srikijvilaikul, T., Intragumtornchai, T., and Thorner, P.S. (2008) Primary central nervous system plasmablastic lymphoma in AIDS. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 34, 245–247.
14. Ustun, C., Reid-Nicholson, M., Nayak-Kapoor, A., Jones-Crawford, J., McDonald, K., Jillella, A.P., and Ramalingam, P. (2009) Plasmablastic lymphoma: CNS involvement, coexistence of other malignancies, possible viral etiology, and dismal outcome. *Ann. Hematol.* 88, 351–358.
15. Vega, F., Lin, P., and Medeiros, L.J. (2005) Extranodal lymphomas of the head and neck. *Ann. Diagn. Pathol.* 9, 340–350.
16. Nasta, S.D., Carrum, G.M., Shahab, I., Hanania, N.A., and Udden, M.M. (2002) Regression of a plasmablastic lymphoma in a patient with HIV on highly active antiretroviral therapy. *Leuk. Lymphoma* 43, 423–426.
17. Lin, Y., Rodrigues, G.D., Turner, J.F., and Vasef, M.A. (2001) Plasmablastic lymphoma of the lung: report of a unique case and review of the literature. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 125, 282–285.
18. Sarode, S.C., Zarkar, G.A., Desai, R.S., Sabane, V.S., and Kulkarni, M.A. (2009) Plasmablastic lymphoma of the oral cavity in an HIV-positive patient: a case report and review of literature. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 38, 993–999
19. Riedel, D.J., Gonzalez-Cuyar, L.F., Zhao, X.F., Redfield, R.R., and Gilliam, B.L. (2008) Plasmablastic lymphoma of the oral cavity: a rapidly progressive lymphoma associated with HIV infection. *Lancet Infect. Dis.* 8, 261–267
20. Dong, H.Y., Scadden, D.T., de Leval, L., Tang, Z., Isaacson, P.G., and Harris, N.L. (2005) Plasmablastic lymphoma in HIV-positive patients: an aggressive Epstein-Barr virus-associated extramedullary plasmacytic neoplasm. *Am. J. Surg. Pathol.* 29, 1633–1641

21. Castillo, J.J., Winer, E.S., Stachurski, D., Perez, K., Jabbour, M., Milani, C., Colvin, G., and Butera, J.N. (2010) Clinical and pathological differences between human immunodeficiency virus-positive and human immunodeficiency virus-negative patients with plasmablastic lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 51, 2047–2053
22. Morscio J, Dierickx D, Nijs J, et al. Clinicopathologic comparison of plasmablastic lymphoma in HIV-positive, immunocompetent and posttransplant patients: single-center series of 25 cases and meta-analysis of 277 reported cases. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38(7):875-886.
23. Alexandra Valera, Olga Balagué, Luis Colomo, Antonio Martínez, Jan Delabie, Lekidelu Tadesse-Heath, et al. IG/MYC Rearrangements are the Main Cytogenetic Alteration in Plasmablastic Lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(11): 1686–1694
24. Chang CC, Zhou X, Taylor JJ, Huang WT, Ren X, Monzon F, et al. Genomic profiling of plasmablastic lymphoma using array comparative genomic hybridization (aCGH): revealing significant overlapping genomic lesions with diffuse large B-cell lymphoma. *J Hematol Oncol.* 2009;2:47.
25. Michele Bibas, Jorge J. Castillo. Current knowledge on HIV-associated Plasmablastic Lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014, 6(1): e2014064.
26. Castillo, J.J., Winer, E.S., Stachurski, D., Perez, K., Jabbour, M., Milani, C., Colvin, G., and Butera, J.N. (2010) Prognostic factors in chemotherapy-treated patients with HIV-associated plasmablastic lymphoma. *Oncologist* 15, 293–299
27. NCCN Practice Guidelines in Oncology. AIDS-related B-cell lymphomas (AIDS-2). Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nhl.pdf. Accessed on November 27, 2010.
28. Dawson, M.A., Schwarzer, A.P., McLean, C., Oei, P., Campbell, L.J., Wright, E., Shortt, J., and Street, A.M. (2007) AIDS-related plasmablastic lymphoma of the oral cavity associated with an IGH/MYC translocation--treatment with autologous stem-cell transplantation in a patient with severe haemophilia-A. *Haematologica* 92, e11–12.
29. Armstrong, R., Bradrick, J., and Liu, Y.C. (2007) Spontaneous regression of an HIV-associated plasmablastic lymphoma in the oral cavity: a case report. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 65, 1361–1364.

30. Castillo, J., Pantanowitz, L., and Dezube, B.J. (2008) HIV-associated plasmablastic lymphoma: lessons learned from 112 published cases. *Am. J. Hematol.* 83, 804–809.
31. Dunleavy, K., Pittaluga, S., Czuczman, M.S., Dave, S.S., Wright, G., Grant, N., Shovlin, M., Jaffe, E.S., Janik, J.E., Staudt, L.M., and Wilson, W.H. (2009) Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 113, 6069–6076
32. Vega F, Chang CC, Medeiros LJ, et al. Plasmablastic Lymphomas and plasmablastic plasma cell mieloma have nearly identical immunophenotypic profiles. *Mod Pathol.* 2005; 18:806-15.
33. Banks PM, Keller RH, Li CY, White WL. Malignant lymphoma of plasmablastic identity. A neoplasm with both “immunoblastic” and plasma cellular features. *Am J Med.* 1978;64:906–9.
34. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood.* 1997;89:1413–20.
35. Sanam Loghavi, Khaled Alayed, Tariq N. Aladily, Zhuang Zuo, et al. Stage, age and EBV status impact outcomes of plasmablastic lymphoma patients: a clinicopathologic analysis of 61 patients. *J. hematol and oncol* 2015; 8(65): 1-11.
36. Charu Thakral, Lilian Thomas and Ajeet Gajra, Robert E. Hutchison, Gregory C. Ravizzini. Plasmablastic Lymphoma in an Immunocompetent Patient. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(25):e78-e81
37. Covens K, Verbinnen B, Geukens N, et al. Characterization of proposed human B-1 cells reveals pre-plasmablast phenotype. *Blood* 2013;121:5176–83
38. Cattaneo C, Re A, Ungari M, et al. Plasmablastic lymphoma among human immunodeficiency virus-positive patients: results of a single center’s experience *Leuk Lymphoma.* 2014;1–3
39. Castillo JJ, Reagan JL. Plasmablastic lymphoma: a systematic review *Sci World J.* 2011;11:687–96.

12. ANEXOS

Figura 1. Cuadro comparativo del estudio morfológico de los linfomas plasmablásticos (tinción hematoxilina-eosina)

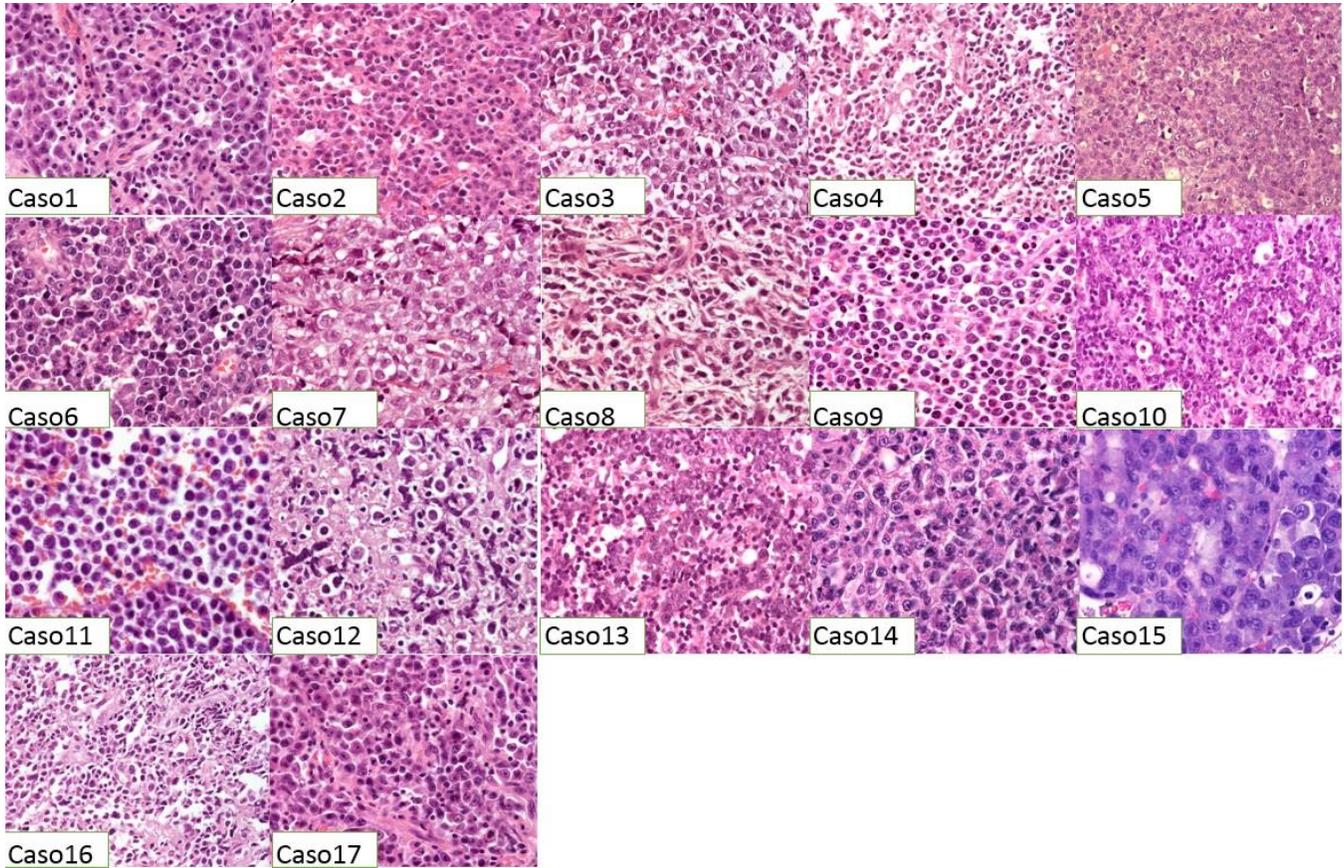


Figura 2. Perfil inmunofenotípico del LPB (Caso No. 6)

