

ESTUDI DE CASOS

Fiebre y linfoma no Hodgkin

Fever and non-Hodgkin lymphoma

Sara Aida Jiménez¹ , **Héctor Rodrigo Lara²** , **Ana Sofía de Freitas³** ,
Rafael Félix Ramos Asensio², **Manuel del Río Vizioso^{4,5}** , **Beatriz Crespo Martín^{4,5}** 

1. Servicio de Hematología 2. Servicio de Anatomía Patológica 3. Servicio de Oncología
4. Servicio de Medicina Interna 5. Servicio de Hospitalización a Domicilio

Correspondencia

Beatriz Crespo Martín
Unidad de Hospitalización a domicilio, Planta 0, modulo F
Hospital Universitari Son Espases
Ctra. de Valldemossa, 79, 07120 - Palma de Mallorca
E-mail: beatrizcrespo@ssib.es

Recibido: 1 -X - 2020

Aceptado: 11 - I - 2021

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.36.01.63

Resumen

Hombre de 45 años con reciente hallazgo de linfoma B estadio IV en proceso diagnóstico que presenta neutropenia febril. El 7º día evoluciona a fracaso multiorgánico sin respuesta a tratamiento antibiótico con desenlace fatal.

Palabras clave: Linfoma, lymphoma, non-Hodgkin, neutropenia febril, insuficiencia multiorgánica.

Abstract

A 45-year-old man in process of diagnosis of B cell lymphoma with neutropenic fever. On the seventh day of antibiotic treatment he presents multiple organ dysfunction with fatal outcome.

Key words: Lymphoma, lymphoma, non-Hodgkin, febrile neutropenia, multiple organ failure.

Presentación del caso

Se trata de un paciente de 45 años que acude a nuestro centro por fiebre de 39°C de 24h de evolución. La anamnesis revela el diagnóstico hace 1 mes de un linfoma B estadio IV, en contexto de anemia y plaquetopenia, a través de la realización de una biopsia de ganglio inguinal izquierdo hace 14 días. En la exploración, presenta taquicardia y fiebre de 39,2°C, se palpan adenopatías axilares derechas, inguinales bilaterales y se observa eritema en región inguinal izquierda con placa eritematosa, indurada y fluctuante sin secreción purulenta.

Se realiza una analítica urgente que destaca neutropenia grado 4 (30 uL neutrófilos), linfopenia grado 2, anemia normocítica normocromica (hemoglobina 6.67 gr/dl) y elevación de PCR. Se decide ingreso para estudio y se realizan serologías, COOMBS directo, hemocultivos y urocultivo que resultan negativos, carga viral de VEB que es indetectable y cultivo de exudado de herida en que crecen *Citrobacter koseri* y *Staphylococcus aureus*.

En una ecografía de partes blandas se observa una colección de 8 x 2,5 cm inguinal izquierda compatible

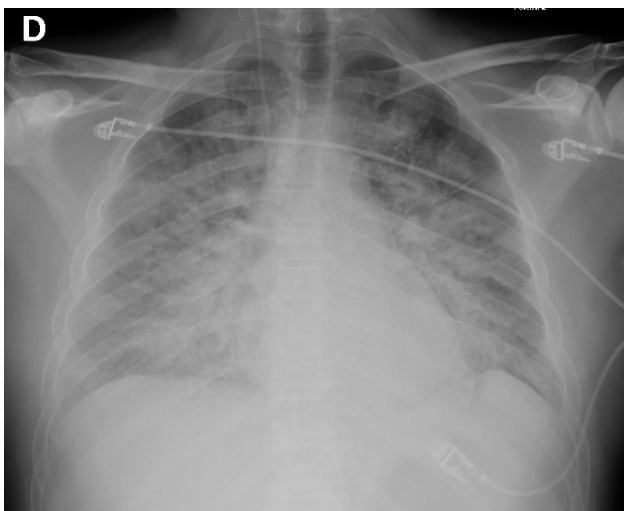
con celulitis. En PET-TAC destaca hipermetabolismo óseo difuso (compatible con infiltración medular tumoral), hipermetabolismo de adenopatías supra e infradiaphragmáticas y una lesión ametabólica secundaria a posible seroma postquirúrgico en zona inguinal izquierda. En radiografía de tórax (**Imagen 1**) y ecocardiograma no se observan alteraciones.

Dada la sospecha de celulitis, se inicia tratamiento antibiótico empírico con meropenem y teicoplanina. Se inicia además quimioterapia con rituximab y bendamustina. Durante el ingreso, los resultados de la biopsia informan de un Linfoma Marginal. Dada la mejoría del paciente, al sexto día, se decide permiso domiciliario de 24h con ciprofloxacino oral. Al séptimo día de ingreso, el paciente presenta deterioro clínico, observándose en la radiografía de tórax un infiltrado reticular bilateral (**Imagen 2**), por lo que se añade cotrimoxazol al tratamiento y se traslada a la UCI. Posteriormente presenta fracaso multiorgánico, insuficiencia respiratoria y shock refractario, siendo éxitus a las 24h.

Imagen 1



Imagen 2



Discusión del caso clínico

Los síntomas guía que permiten la resolución del cuadro son la fiebre, citopenias, esplenomegalia e infiltrados pulmonares.

El linfoma marginal (LM) es un tipo de linfoma no Hodgkin (LNH) indolente en que los linfocitos neoplásicos derivan de la zona marginal de los folículos linfoides, que, histológica e inmunológicamente, se relaciona con estímulos antigénicos continuos¹.

El LM se presenta con adenopatías, en un 20-40% encontraremos afectación de la médula ósea y en sangre periférica¹. Tiene un curso indolente y la mayoría de

pacientes están asintomáticos por lo que el tratamiento se recomienda cuando se presentan síntomas (incluyendo esplenomegalia dolorosa, citopenias progresivas Hb<10g/dL, plaquetas <80 000/uL o afectación extranodal. La media de supervivencia global es de 9 años. Entre los múltiples tratamientos de primera línea, se encuentra el esquema con inmunoterapia Bendamustina - Rituximab².

La transformación histológica forma parte de la historia natural de los LNH indolentes. La presencia de síntomas B, elevación de LDH y aumento de las adenopatías podría hacernos sospechar una transformación a un linfoma agresivo, siendo hasta en un 15% de los casos del tipo linfoma difuso de células grandes B (LDCGB). Ahora bien, la media de tiempo desde el diagnóstico hasta la transformación es de 4.5 años³. Con estos datos, y disponiendo de una biopsia inguinal reciente que describe linfoma marginal, sería poco probable.

Como causas iatrogénicas podemos incluir una reacción postransfusional o el tratamiento utilizado. El daño pulmonar asociado a la transfusión de hemoderivados o TRALI ("transfusion-related acute lung injury") por sus cifras en inglés, es una complicación postransfusional que cursa con fiebre e infiltrados pulmonares. En algunos casos puede cursar con neutropenia por secuestro pulmonar⁴. Ahora bien, dado que no cursa con esplenomegalia sería un diagnóstico poco probable. Dado que a su llegada al hospital el paciente presenta citopenias grado 4, es candidato a iniciar tratamiento sin demora. La bendamustina es un agente quimioterápico que produce mielosupresión, con el consecuente aumento del riesgo de infecciones, especialmente bacterianas, por gérmenes oportunistas (*P. jiroveci*) y por herpes virus (VZ, CMV). Por otra parte, produce linfopenia prolongada y depleción de células TCD4, así como reactivación del VHB. El Rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20, produce del mismo modo, depleción de linfocitos B con aumento del riesgo infeccioso. Ahora bien, ninguno de los agentes utilizados produce toxicidad pulmonar de manera significativa.

Otra entidad que deberíamos considerar en un paciente hematológico con citopenias, fiebre, esplenomegalia e infiltrados pulmonares es la linfocitosis hemofagocítica, y en este caso, el paciente cumple los criterios (**Tabla I**) que puede ser secundaria a infecciones, enfermedad autoinmune, al propio linfoma o primaria por una alteración en el gen de las perforinas. En ambos casos tiene un curso clínico fatal si no se detecta a tiempo⁵.

El tromboembolismo pulmonar también sería una causa poco probable, puesto que es poco frecuente en pacientes con trombocitopenia aunque habría que incluirlo en el diagnóstico diferencial de disnea de origen súbito. Suele cursar sin alteraciones radiográficas y no se disponían de otros hallazgos que apoyaran este diagnóstico.

Tabla I: Criterios diagnósticos de linfocitosis hemofagocítica.

<p>A. Diagnóstico molecular consistente (por ejemplo mutaciones en PRF1, UNC13D, STX11)</p>
<p>B. 5 de los 8 criterios siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fiebre ✓ 2. Esplenomegalia ✓ 3. Citopenias (en > 1 series de sangre periférica): ✓ Hb < 9 g/dL Plaquetas < 100 000/uL Neutrófilos < 1000/uL 4. Hipertrigliceridemia (>265mg/100mL) o hipofibrinogenemia < 150mg/100mL 5. Hemofagocitosis en la MO, bazo o ganglios linfáticos 6. Actividad de los linfocitos NK baja o ausente 7. Ferritina > 500ng/mL 8. CD25 soluble > 2400 U/mL

Abreviaciones: MO: médula ósea; NK: natural killer.

Los pacientes con linfoma en tratamiento con quimioterapia son pacientes inmunodeprimidos por lo que deben constar las causas infecciosas en el diagnóstico diferencial. En este caso, disponemos de dos aislamientos microbiológicos: *C. koseri* y *S. aureus*. El primero, descrito como causante de infecciones nosocomiales (del tracto urinario, intraabdominales, peritonitis, pulmonares, de partes blandas, herida quirúrgica, etc.) es generalmente sensible al tratamiento con carbapenems o fluoroquinolonas, y ambos fueron administrados a nuestro paciente⁶. En segundo lugar, también se ha aislado un *S. aureus*, del que no se dispone de antibiograma. Basándonos en las resistencias locales, el 100% de las cepas son sensibles a meticilina y MARSa son sensibles a teicoplanina⁷, tratamiento que nuestro paciente recibió durante seis días.

Otros patógenos a considerar son *E. faecium*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter species*, bacterias multiresistentes frecuentemente causantes de infecciones nosocomiales⁸.

Las infecciones fúngicas invasoras se presentan en el 5-25% de pacientes con neutropenia prolongada, especialmente en pacientes con leucemia mieloide aguda y receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos⁹. *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Pneumocystis jirovecii* son patógenos a considerar. Ahora bien, la inmunosupresión inducida por rituximab-bendamustina es de bajo riesgo, por lo que sería poco probable.

Las infecciones víricas no se relacionan tan directamente con la neutropenia sino con la mucositis (virus herpes simple) o con defectos de la inmunidad celular. Nuestro paciente presenta un recuento de linfocitos TCD4 de 512/uL por lo que es poco probable que se trate de una infección vírica.

Al no disponer de datos personales del paciente (procedencia, viajes recientes, etc.) al pero encontrarlos en Mallorca, deberíamos considerar la Leishmania como

una opción, por ser éste un patógeno habitual en nuestro medio. Sin embargo, las infecciones por parásitos suelen tener un curso clínico más larvado, por lo que consideramos esta causa como poco probable.

En resumen, se trata de un paciente con reciente diagnóstico de linfoma marginal que requiere inicio de tratamiento con inmunoterapia por citopenias. Con los datos proporcionados y antes de tener los resultados del estudio anatomopatológico, la causa de éxitus más probable es una infección respiratoria por una bacteria multiresistente, sin disponer de datos suficientes para descartar un síndrome hemofagocítico asociado.

Examen anatómico y patológico postmortem

Hombre adulto de raza caucásica que externamente muestra un abdomen globuloso, sin palpación de masas ni organomegalias.

Como hallazgos relevantes al estudio de las cavidades internas se observa moderado derrame pleural seroso bilateral, junto a abundantes adenopatías paraaórticas aumentadas de tamaño e induradas y esplenomegalia de 300 g de peso y presencia de improntas costales (**Imagen 3**). El resto de órganos no muestran alteraciones macroscópicas significativas.

El estudio histológico de los ganglios linfáticos muestra una arquitectura borrada por una población de células linfoides de pequeño tamaño, de núcleos hiperromáticos e irregulares y con escaso citoplasma, que se disponen principalmente formando nódulos de diferentes tamaños (**Imagen 4**). Con técnicas inmunohistoquímicas se observa positividad de estas células para CD20 y Bcl2, siendo negativas para CD3, CD10, CD5, Bcl6, Sox11, Ciclina D1, CD25, CD38, CD21, CD23 e Inmunoglobulina D. El índice de proliferación celular fue bajo. En el resto de órganos, incluyendo el bazo y la médula ósea, no se observa neoplasia residual. Se trata pues de un Linfoma no Hodgkin de células B pequeñas de bajo grado inclasificable, residual post-quimioterapia. En hígado, bazo, ganglios linfáticos y especialmente en médula ósea se observan abundantes células histiocitarias (positivas para CD 163 y CD68) que muestran fagocitosis de restos hematológicos, que en el bazo predominan en la pulpa roja, en el hígado en los sinusoides, en la médula ósea en el intersticio y sinusoides y en los ganglios alrededor de las células neoplásicas (**Imagen 5**). Este hallazgo se corresponde con hemofagocitosis compatible con un síndrome hemofagocítico secundario a un proceso infeccioso o al propio linfoma. El diagnóstico de esta entidad no es exclusivamente patológico, sino que requiere la presencia de un marcador molecular o de cinco criterios clínicos que incluye el hallazgo histológico de hemofagocitosis (**Tabla II**). Nuestro paciente presentaba fiebre, esplenomegalia, pancitopenias y hemofagocitosis.

Imagen 3

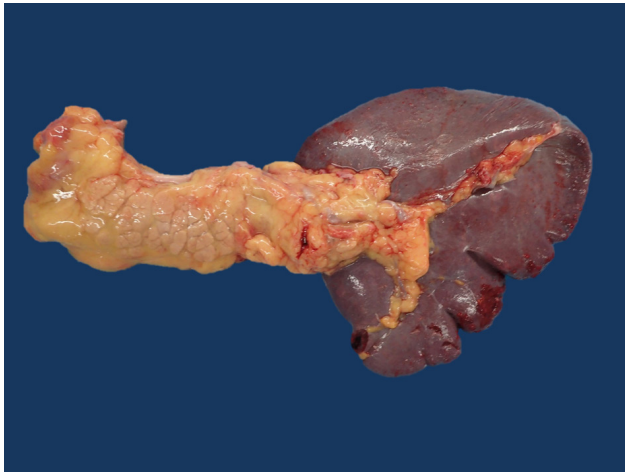


Imagen 4

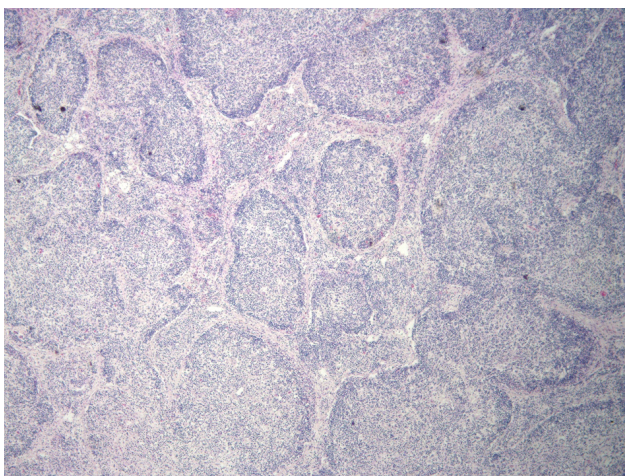
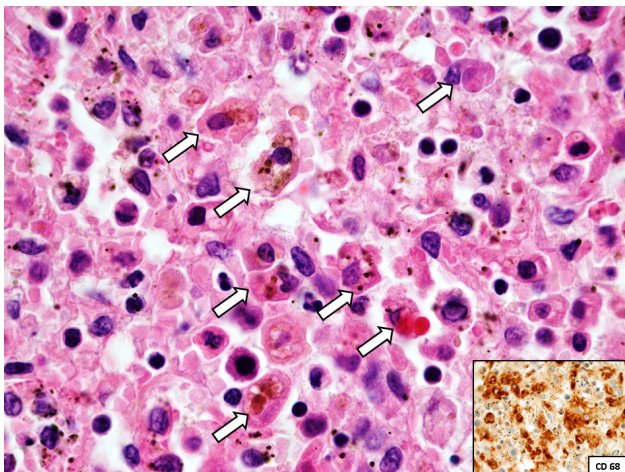


Imagen 5



Y aunque el quinto dato de laboratorio no se pudo demostrar, se concluyó que la causa de muerte fue un síndrome hemofagocítico secundario intenso con fallo multiorgánico sistémico, y el padecimiento fundamental es el linfoma no Hodgkin de células B pequeñas estadio IV, en estado postquimioterapia (**Tabla III**).

Tabla II: Haemophagocytic syndrome classification.

Primary or genetic haemophagocytic syndrome

Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis

Immunodeficiency syndromes:

- Chediak-Higashi syndrome
- Griscelli syndrome
- X-linked lymphoproliferative syndrome
- Wiskott-Aldrich syndrome
- Severe combined immunodeficiency
- Lysinuric protein intolerance
- Hermansky-Pudlak syndrome

Secondary or reactive haemophagocytic syndrome

Infection associated haemophagocytic syndrome

• Virus-associated haemophagocytic syndrome

Herpes virus infection (herpes simplex virus, varicella zoster virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, human herpes virus 6, human herpes virus 8)

HIV

Other viruses: adenovirus, hepatitis viruses, parvovirus, influenza

• Other infections associated with haemophagocytic syndrome

Bacteria including mycobacteria and spirochaetes

Parasites

Fungi

Malignancy-associated haemophagocytic

Lymphohistiocytosis (especially lymphoma-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis)

Macrophage activation syndrome (associated with autoimmune diseases)

Tabla III: Haemophagocytic syndrome classification.

1. Estado postquimioterapia po linfoma no Hodgkin de células B pequeñas de bajo grado:

A. Linfoma residual: Ganglios abdominales

2. Hemofagocitosis reactiva diseminada intensa

(síndrome hemofagocítico secundario):

A. Hemofagocitosis en: médula ósea, ganglios linfáticos abdominales, bazo e hígado

3. Disfunción multiorgánica

Padecimiento fundamental:

Linfoma no Hodgkin de células B estadio IV

Estado postquimioterapia

Causa de muerte:

Síndrome hemofagocítico secundario severo con DFMO

Conclusión

El síndrome hemofagocítico es un cuadro clínico que afecta a 1,2 pacientes de cada millón y que, aunque se suele dar en la infancia, puede darse en la edad adulta. Se debe a un estado de hiperinflamación y activación macrófaga aberrante, debido a la secreción desmedida de citoquinas, lo que acaba en fagocitosis de células hematológicas y puede llevar al fracaso multiorgánico. Tiene una mortalidad estimada del 20%, con una supervivencia media de 2 a 6 meses tras el diagnóstico^{10, 11, 12, 13,14}.

Bibliografía

1. Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, Thieblemont C, Raderer M, Ladetto M. Marginal zone lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct; 24 Suppl 6:vi144-8
2. Wierda WG, Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Mar; 15(3):293-311
3. Khalil MO, Morton LM, Devesa SS, et al. Incidence of marginal zone lymphoma in the United States, 2001-2009 with a focus on primary anatomic site. *Br J Haematol* 2014; 165:67.
4. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004; 44:1774.
5. Daver N, McClain K, Allen CE, Parikh SA, Otrrock Z, Rojas-Hernandez C et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer*. 2017 Sep 1;123(17):3229-40
6. Mensa J, Soriano A, García-Sánchez J, Marco F, Letang E, Llinares P et al. Guía de terapéutica antimicrobiana. 29 Edición. Antares. 2019
7. Informe de resistencia antibiótica de los microorganismos más comunes en el Hospital Son Espases. Análisis de tendencias. Año 2018. Código:DL-IN-033
8. Lupo A, Haenni M, Madec JY. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp. *Microbiol Spectr*. 2018 Jun; 6(3)
9. Mateos MC, Argiñano JM, Ardaiz MA, Oyarzábal FJ. Infections in non-transplanted oncohaematological patients. *An sist sanit navar*. 2005 Jan-Mar;28(1):59-81
10. Ito S, Takada N, Ozasa A, Hanada M, Sugiyama M, Suzuki K et al. Secondary Hemophagocytic Syndrome in a Patient with Methicillin-sensitive *Staphylococcus Aureus* Bacteremia due to Severe Decubitus Ulcer. *Intern Med*. 2006; 45(5):303-7
11. Young Bae Choi, Dae Yong Yi. Fatal case of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with group B streptococcus sepsis. A case report. *Medicine* (2018) 97:40
12. Karras A. What nephrologists need to know about hemophagocytic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(6):329-36
13. Wang H, Xiong L, Tang W, Zhou Y, Li F. A systematic review of malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis that needs more attentions. *Oncotarget*. 2017;8(35):59977-85
14. Elaine S. Jaffe, Daniel A. Arber, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Leticia Quintanilla-Martinez. *Hematopathology*, Second Edition. (2017). Elsevier.