



## CASO CLÍNICO

### Derrame pleural como debut de síndrome linfoproliferativo

*Autores: Ochoa Ramírez A<sup>1</sup>, Torres Ceballos B<sup>1</sup>, Roa Ballesteros A<sup>1</sup>, De Vicente Collado M<sup>1</sup>, Solano Ramos F<sup>2</sup>, Marcos Sánchez F<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital General Nuestra Señora Del Prado. Talavera de la Reina.

<sup>2</sup> Servicio de Hematología (Hospital General Nuestra Señora Del Prado. Talavera de la Reina.

#### Resumen:

Los linfomas MALT extranodales son un tipo de síndrome linfoproliferativo perteneciente a los linfomas no Hodgkin. La afectación más frecuente de este tipo de linfomas es el tubo digestivo (80%), siendo la pulmonar en tan sólo el 14% de los casos. Presentamos el caso de una mujer de 73 años que consulta por disnea progresiva, objetivándose gran derrame pleural derecho en la radiografía de tórax. Tras despistaje y diagnóstico diferencial de los distintos tipos de derrame pleural y de los procesos clínicos etiológicos que están involucrados en su producción, se llegó al diagnóstico de proceso linfoproliferativo, comenzando tratamiento quimioterápico con buena evolución tanto del derrame pleural como de la clínica de la paciente.

**Palabras clave:** Derrame pleural; síndrome linfoproliferativo; linfoma; MALT.

#### Resume:

Extranodal MALT lymphomas are a type of lymphoproliferative syndrome belonging to non-Hodgkin's lymphomas. The most common affection of these types of lymphomas is the digestive tract (80%), the lung being only 14% of cases. We present the case of a 73 years old woman who goes to progressive dyspnea, with a large right pleural effusion on the chest x-ray. After screening and differential diagnosis of the different types of pleural effusion and the clinical etiological processes involved in its production, the diagnosis of lymphoproliferative process was reached, starting chemotherapy treatment with good evolution of both the pleural effusion and the patient's clinic.

**Keywords:** Pleural effusion, lymphoproliferative syndrome, lymphoma, MALT.

#### Introducción:

Los síndromes linfoproliferativos son entidades nosológicas que pueden presentarse de forma insidiosa y larvada a lo largo del tiempo. La sintomatología que padecen los individuos afectados por este grupo de patologías puede asemejar a las de otras muchas enfermedades, por lo que es necesario tenerlos siempre presentes para realizar un diagnóstico diferencial adecuado, pues sus consecuencias clínicas pueden ser irreversibles. En el caso que describimos presentamos a una paciente que debutó con un derrame pleural como primera manifestación de un linfoma tipo MALT.

#### Observación clínica:

Mujer de 73 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, dislipemia e hipotiroidismo. En 2012 ingresó por derrame pericárdico severo drenado por pericardiocentesis y con características bioquímicas de exudado de predominio linfocitario, resultando la anatomía patológica del mismo negativa para maligni-

dad y no aislándose germen alguno en el estudio microbiológico. Mantenía seguimiento por dicha patología en consultas externas. Presentaba en el último ecocardiograma de control, realizado el mes previo al ingreso, un derrame pericárdico moderado sin datos de compromiso hemodinámico. Seguía tratamiento con olmesartán 40 mg./día, levotiroxina 100 mg./día, simvastatina 20 mg./día y omeprazol 20 mg./día. No presentaba deterioro cognitivo y era independiente para las actividades de la vía diaria. Había trabajado en el campo y actualmente se encontraba jubilada.

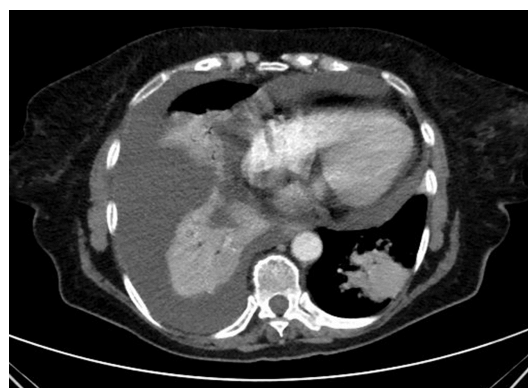
La paciente acudió a urgencias en Julio de 2016 por disnea progresiva de moderados esfuerzos de aproximadamente un mes de evolución, asociando tos con expectoración blanquecina y ligera pérdida de peso en los últimos meses, aunque no llamativa ni cuantificada. No presentaba otra sintomatología. A la exploración física, la paciente se encontraba hemodinámicamente estable, destacando una disminución de murmullo vesicular en los dos tercios inferiores del hemitórax derecho.

En urgencias se solicitaron distintas pruebas complementarias. En el hemograma destacaba la presencia

de una fórmula sanguínea normal, hemoglobina 12.6 g/dl y macrocitosis, con volumen corpuscular medio de 100.3 fl (valores normales: 82-98 fl). En la bioquímica destacaba una LDH de 597 U/L (valores normales 228-407 U/L). No mostraba insuficiencia respiratoria en la gasometría arterial basal. Se realizó una radiografía de tórax que objetivó gran derrame pleural derecho (Figura 1). El electrocardiograma mostró un ritmo sinusal a 96 latidos por minuto y sin alteraciones de la repolarización, con voltajes normales y sin signos indirectos sugerentes de patología pericárdica. Ante dichos hallazgos, la paciente ingresó para estudio. Se constató en un ecocardiograma la aparición de derrame pericárdico de elevada cuantía, con signos de gravedad, sin taponamiento. Se realizaron toracocentesis y pericardiocentesis diagnósticas, obteniendo líquido pleural y pericárdico de características exudativas, predominio linfocitario, glucosa y proteínas en rango normal y leve aumento de LDH, enviándose muestras para bioquímica, microbiología y anatomía patológica. Todas ellas resultaron negativas. Se realizó TAC toracoabdominal en el que se objetivaba el derrame pleural derecho y un infiltrado en hemitórax izquierdo compatible con proceso neumónico (Figura 2). Se llevó a cabo una fibrobroncoscopia para toma de muestras. Las biopsias se obtuvieron de bronquio lobar superior derecho y en profundidad del segmentario posterior. El lavado bronquioloalveolar presentó células bronquiales sin atipia, macrófagos y células inflamatorias, siendo negativo para células malignas. Se realizó diagnóstico diferencial de las distintas patologías que pueden originar un líquido pleural de estas características (fundamentalmente infecciones, enfermedades autoinmunes y neoplasias), siendo todo el estudio negativo para etiología infecciosa (serologías virales y cultivos microbiológicos, incluidas micobacterias) y autoinmunitaria (anticuerpos antinucleares, anti-DNA, ENAs, ANCA, ECA...). Durante el ingreso, la paciente comenzó a desarrollar "síntomas B" (astenia, fiebre vespertina y sudoración profusa). Se amplió el estudio con un proteinograma que objetivó un pico monoclonal de 1.18 g/dl tipo IgM-Kappa. Además, presentó una elevación de la beta-2-microglobulina de 3.51 (con función renal normal). Ante dichos hallazgos clínicos y analíticos se solicitó una citometría de flujo de líquido pleural, ya que se considera más rentable que la de líquido pericárdico, mostrando hallazgos sugerentes de infiltración por linfoma de tipo B, que se confirmó con la llegada de los resultados de la biopsia bronquial obtenida durante la fibrobroncoscopia y que determinaron el diagnóstico final de linfoma de células B extranodal de la zona marginal (tipo MALT) con afectación pulmonar. Además, se realizó estudio de médula ósea que objetivó una infiltración del 0.2% de la misma.



**Figura 1.** Radiografía de tórax: cardiomegalia y derrame pleural derecho que ocupa los 2/3 inferiores del campo pulmonar derecho



**Figura 2.** TAC Torácico: derrame pericárdico de 14 mm de espesor máximo, derrame pleural derecho que condiciona atelectasia del LID y condensaciones en LII y LM

La paciente comenzó tratamiento con corticoides sistémicos para después iniciar quimioterapia con esquema R-bendamustina (rituximab + bendamustina) con buena tolerancia y evolución clínica mostrando remisión completa durante el seguimiento.

## Discusión:

Los linfomas MALT extranodales son un tipo de linfomas no Hodgkin (LNH). Representan aproximadamente el 5% de todos los LNH<sup>1</sup>, siendo su localización más frecuente el tubo digestivo (80%)<sup>2</sup>. La afectación pulmonar corresponde tan sólo al 14% de todos los linfomas MALT<sup>3</sup>, existiendo muy pocos casos publicados en la literatura, de ahí la relevancia del caso que exponemos. Su patogenia se desconoce, aunque parecen verse implicados en ella la estimulación antigénica crónica por patógenos microbiológicos (*H. pylori*, *C. jejuni*...) o autoantígenos<sup>4</sup>. Clínicamente pueden presentar síntomas como disnea, fiebre y pérdida de peso, pero lo más común es que cursen de forma indolente y diagnosticarse de forma incidental en una prueba de imagen, de ahí la importancia de las mismas. En el TAC, los linfomas MALT con afectación pulmonar suelen expresarse en forma de nódulos o consolidaciones pulmonares múltiples/bilaterales (70% de los casos) o en forma de nódulos hiliares/mediastínicos (30% de los casos)<sup>5</sup>. En comparación con el caso que hemos

descrito, existen series como las de *McCulloch et al* (5 casos) donde las presentaciones en forma de linfadenopatía mediastínica y derrame pleural fueron poco usuales, presentando con más frecuencia consolidaciones multifocales y nódulos con broncograma aéreo<sup>6</sup>. En otras series, como la de *Bae et al* (21 casos), la manifestación parenquimatosa pulmonar más frecuente fue la de nódulos o consolidaciones múltiples (43%) seguida de la de nódulo o consolidación única (33% de los casos)<sup>7</sup>. Por último, el tratamiento de este tipo de tumores depende del grado de extensión. En los grados I y II (enfermedad localizada) se utiliza radioterapia, cirugía o quimioterapia adyuvante con esquemas basados en antraciclinas<sup>8,9</sup>. En los grados III y IV (enfermedad extendida) se usan esquemas quimioterápicos basados en rituximab o clorambucilo, pudiéndose añadir bendamustina, sobre todo, en población anciana por su buena tolerancia y pocos efectos secundarios<sup>10</sup>. El curso de este tipo de linfomas indolentes sigue un patrón “respuesta-recaída” al tratamiento<sup>11</sup>, sin embargo, su supervivencia a los 5 años alcanza el 84-94% en comparación con otros linfomas que pueden afectar al parénquima pulmonar, como es el caso del linfoma de células B grandes difuso donde la supervivencia a 5 años es de 0-60%<sup>5</sup>.

### Bibliografía:

1. Armitage JO *et al*. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1998 Aug;16(8): 2780-95.
2. Zucca E *et al*. Marginal zone lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22: 883-901.
3. Thieblemont C *et al*. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood*. 2000 Feb 1;95(3): 802-6.
4. Motta G *et al*. Pleuric presentation of extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: a case report and a review of the literature. *Int J Hematol*. 2010 Sep;92(2): 369-73.
5. Hare SS *et al*. The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative disease. *The British Journal of Radiology*, 85 (2012): 848-864.
7. McCulloch GL *et al*. High-resolution computed tomographic appearance of MALToma of the lung. *Eur Radiol* 1998;8: 1669-73.
8. Bae YA *et al*. Marginal zone B-cell lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue: imaging findings in 21 patients. *Chest* 2008;133: 433-40.
9. Tsang RW *et al*. Stage I and II MALT lymphoma: results of treatment with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Aug 1;50(5): 1258-64.
10. Zinzani PL *et al*. Fludarabine-containing chemotherapy as frontline treatment of nongastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer*. 2004 May 15;100(10): 2190-4.
11. Zucca E *et al*. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 10;31(5): 565-72.
12. Raderer M *et al*. High relapse rate in patients with MALT lymphoma warrants lifelong follow-up. *Clin Cancer Res*. 2005 May 1;11(9): 3349-52.