

LINFOMA NO HODGKIN EN UN PACIENTE CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA

Dres. Ana Yéssika Gamboa*, Walter Cartín**, Bertha Valverde**

CASO CLINICO

Se trata de un paciente masculino de 11 años de edad con sobrepeso. A los 22 días de edad se le diagnosticó una hiperplasia suprarrenal congénita e inició tratamiento con 9alfa1fluohidrocortisona e hidrocortisona. En su evolución clínica presentó dificultades para poder suprimir los niveles de andrógenos y se debió aumentar la dosis de esteroides durante algunos períodos. Desde los 8 años se hizo el cambio a Dexametasona a dosis de 1,5mg/d y luego 0,5mg/d x 45 días con descenso progresivo. Actualmente el niño presenta aumento en la edad ósea sin manifestaciones de pubertad precoz.

Como antecedentes perinatales cabe destacar un parto distósico con APGAR 6/9 y entre los antecedentes familiares hipertensión, asma y diabetes.

El paciente ingresó con aumento de volumen del cuello, especialmente en la parte lateral derecha de un mes de evolución la cual era dolorosa a la palpación. Dos semanas antes había presentado un cuadro de infección de vías respiratorias de origen probablemente viral, tos nocturna y dificultad para el decúbito dorsal.

Durante los primeros días de internación curso estable. Se realizó un ultrasonido de cuello que evidenció adenopatías cervicales profundas anteriores de hasta 2,5 cm. El ultrasonido de abdomen fue normal y la radiografía de tórax mostró ensanchamiento mediastínico (Figura 1).

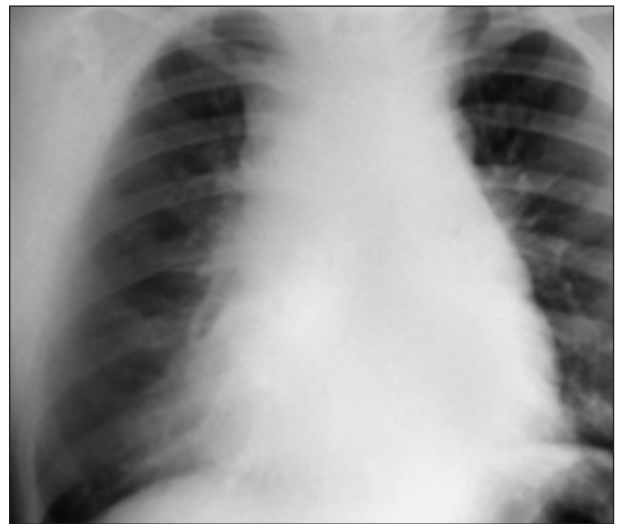


Figura 1: Radiografía tórax inicial: ensanchamiento mediastínico.

Después de unos días de observación, el examen físico evidenció un aumento en los tejidos blandos de la parte superior del tórax anterior y enrojecimiento de las mejillas.

El hemograma de ingreso fue normal pero pocos días después se documentó una linfocitopenia. No tuvo alteraciones en el control metabólico. Se detectó una inmunoglobulina G (IgG) positiva para el virus de Epstein Barr. Se planteó la realización de una biopsia con aguja fina o una minotoracotomía. La médula ósea fue reportada normal. Como estudio complementario se llevó a cabo una ecocardiografía que identificó la presencia de un derrame pericárdico de 225 cc. Se realizó una pericardiocentesis enviándose el líquido a citometría de flujo con la que se diag-

* Pediatra Oncóloga.

** Hematólogos Citometristas del laboratorio de estudios especializados e investigación.

Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica.

nosticó un linfoma no Hodgkin de células T (Figura 2).

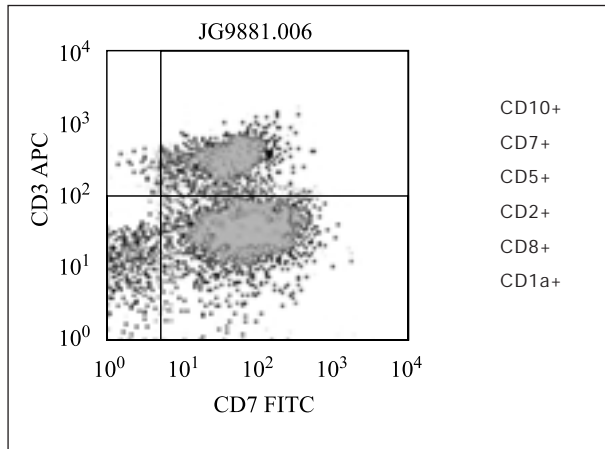


Figura 2: Citometría de flujo: estos son los marcadores más importantes que permitieron el diagnóstico de linfoma inmunoblástico T.

En una broncoscopia se describió un 90 % de obstrucción de la vía aérea (Figura 3). Tuvo una progresión rápida de la enfermedad y signos compatibles con un síndrome de vena cava superior que ameritó intubación endotraqueal, manejo en la unidad de Cuidados Intensivos y el uso de quimioterapia múltiple junto con medidas anti-hiperuricémicas. Presentó un síndrome de lisis tumoral producto de la ruptura de blastos. Afortunadamente tuvo una buena respuesta al tratamiento y fue posible extubarlo a las 48 horas.

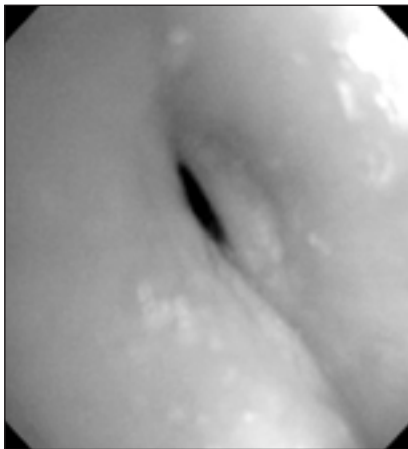


Figura 3: Broncoscopia: estrechez de la vía aérea en un 90%.

Una semana después presentó trombosis profunda de la vena yugular interna por lo que se anticoaguló.

Actualmente está realizando el protocolo de quimioterapia correspondiente, con buena respuesta clínica. (Figura 4)



Figura 4: Radiografía de control después de quimioterapia: muestra la espectacular respuesta a la quimioterapia con una notable reducción de la masa tumoral.

DISCUSION

La hiperplasia suprarrenal congénita representa un desorden familiar que se hereda de forma autosómica recesiva. Se caracteriza por una deficiencia en una de las actividades enzimáticas necesarias para la síntesis de cortisol. El resultado es un aumento en la hormona adrenocorticotrófica, hiperplasia adrenal, sobreproducción adrenal de andrógenos adrenales (que no requieren la actividad de la enzima) y déficit de sustancias distales al defecto en la vía metabólica correspondiente^{1,2}.

El presente caso es sumamente interesante debido a que la hiperplasia suprarrenal congénita no constituye por sí misma una condición de riesgo para linfomas. Sin embargo, en la literatura existen evidencias del papel de los esteroides como la dexametasona en la génesis de tumores, especialmente cuando se usa en dosis mayores a las fisiológicas.

Al ingreso, el paciente tenía una historia de un mes de evolución. Esto hizo pensar que se trataría de un ensanchamiento mediastínico debido a un linfoma de Hodgkin. Sin embargo, posteriormente presentó una fase de crecimiento rápido y una gran agresividad los cuales son más frecuentes en los linfomas no Hodgkin que afectan mediastino (principalmente de celularidad T). La masa generó síndrome de vena cava superior por comprimir el corazón y los grandes vasos.

Es interesante que en el cuadro inicial no se habían documentado anomalías en el hemograma. Posteriormente presentó linfocitopenia. Los linfomas pueden presentarse con poca o ninguna alteración en la médula ósea, por lo cual la realización de un aspirado medular no es suficiente para descartarlo.

Se ha descrito que el virus EB bloquea la vía intrínseca de la apoptosis³. Además, presentaba una población de 4% de células doblemente negativas. Esto se ha descrito como un factor de riesgo para padecer un síndrome linfoproliferativo.

El papel de la citometría de flujo en este caso fue vital para caracterizar de forma precisa la población de blastos T, sin la necesidad de realizar biopsia abierta de la masa en el tórax.

Tenía factores de riesgo para trombosis como son el uso de esteroides, obesidad, inmovilidad y alteraciones en la coagulación sanguínea debido a su linfoma.

En este paciente es sumamente importante considerar cuáles son los factores de riesgo que se asocian a la malignización de los linfocitos T ya que esto constituye el enlace entre su patología de base y la predisposición a padecer una malignidad:

1. Síndrome linfoproliferativo

La causa es un defecto en la apoptosis de los linfocitos que resulta en una acumulación crónica y no maligna de las células linfoides. Se identifican células T CD4- y CD8- (llamadas doblemente negativas que deben encontrarse en cantidades mayores al 1%) y manifestaciones autoinmunes. En los linfocitos T maduros, la apoptosis se lleva a cabo por medio de la vía extrínseca (activa y mediada por el receptor de factor de necrosis tumoral y el Fas) y la intrínseca (pasiva por medio de miembros de la familia Bcl2). Las alteraciones se traducen en una compleja relación entre el genotipo, el fenotipo y la penetrancia de enfermedades. Cuando se da una mutación en el dominio de Fas se ha identificado un alto riesgo de desarrollar linfomas (14 veces mayor al de la población general en el caso del tipo no Hodgkin y 51 veces mayor en el caso de linfoma de Hodgkin). Estos pacientes tienden a presentar mayor afección extranodal⁴.

2. Obesidad

Estudios recientes han descrito que la adiponectina, una hormona secretada por el adipocito, constituye una condición de riesgo para el desarrollo de diversas malignidades cuando se encuentra en niveles altos. Esto se ha correlacionado con cáncer de mama, endometrio, colon, gástrico, próstata, leucemia mieloide aguda pero no con linfática aguda ni con linfoma⁵.

3. Virus de Epstein Barr

Se ha descrito que este virus tiene mecanismos para estimular la proliferación (especialmente en linfocitos B). También se ha demostrado que promueve la síntesis de proteínas semejan-

tes a la Bcl2 y de esta forma bloquea la vía intrínseca de la apoptosis³.

4. Acción de los esteroides

Los esteroides son sustancias liposolubles que atraviesan la membrana celular por difusión pasiva y por transporte activo de proteínas. A nivel del ADN modulan la transcripción, se generan segundos mensajeros y activan cascadas de calcio, AMPcíclico y proteínquinas⁶. Los glucocorticoides estabilizan las membranas de los lisosomas, actúan a nivel de factores de transcripción y disminuyen la respuesta inflamatoria en condiciones de isquemia. También se ha visto que están involucrados en respuestas de stress celular y median la activación de sulfato nitroso endógeno de manera no genómica, mediada por la fosforilación de las proteínas P13K y Akt. Muchos segundos mensajeros no actúan directamente sobre el ADN sino indirectamente modulando la expresión génica de los factores de transcripción⁶. La dexametasona estimula la producción de transcritos de glucocorticoides, actúa a nivel de los codones de iniciación en las células T cuando están en la fase G1 del ciclo celular y lleva a cabo una función contraria en las células B. También puede inhibir o activar la apoptosis en estas células. En leucemias T se han observado defectos en el gen que codifica para el receptor de glucocorticoides (5q31-32). Además existen sustancias que pueden ser producidas por el tumor como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleuquina 1 que pueden actuar a nivel del receptor β de los glucocorticoides⁷.

5. Interleuquinas

Los mediadores de inflamación como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleuquina 1 pueden llevar a cabo una estimulación de niveles de glucocorticoides en el receptor β . También pueden actuar directamente en el cerebro o en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal llevando a cabo una desregulación. Se ha visto que la hiperactividad o la hipoactividad de este eje causa cambios sistémicos en la inflamación y en la inmunidad⁸.

6. Equilibrio entre proliferación y apoptosis

Un concepto importante es que la dexametasona puede llevar a cabo mecanismos estimuladores de proliferación (estimulación en fase G1) y también de estimulación de la apoptosis, lo cual favorece o no los procesos linfoproliferativos. Esto confirma la necesidad de que estas acciones se lleven a cabo de forma equilibrada. Por ende, un fallo en el control de la proliferación celular y la supresión de la apoptosis son los re-

querimientos mínimos para que una célula se convierta en cancerosa⁹.

También se ha visto que pueden actuar en diferentes tejidos como el cerebro, corazón, hueso, ovario, endometrio, timocitos y linfocitos periféricos. Cada uno de estos órganos usa mecanismos diferentes que a través de la bomba Na-K ATPasa, estimulación de tirosinquinasa y a nivel de la fosfolipasa C pueden inhibirla o estimularla dependiendo del tejido donde estén realizando su acción. En el caso de los linfocitos, la dexametasona activa la fosfolipasa C, la IP3 y la Calcineurina. Por medio de su acción se realiza una desfosforilación de la BAD (que es proapoptótica y actúa como parte de la vía intrínseca activándola) donde participan las caspasas 9 y 3 y finalmente se lleva a cabo la fragmentación del ADN¹⁰.

CONCLUSIONES

El caso en análisis muestra que podría haber múltiples factores para riesgo de malignificación en un paciente con hiperplasia suprarrenal congénita entre las que hay que tener en cuenta los corticoides.

REFERENCIAS

1. Meneghello J, Fanta E, Paris E et al. *Pediatría*. Cuarta edición. Buenos Aires. Editorial Panamericana. 1991:1927-1932.
2. Levine L. Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pediatr Rev*. 2000; 21(5):159-170.
3. Marshall W, Yim Ch, Gustafson E et al. Epstein-Barr virus encodes a novel homolog of the bcl-2 oncogene that inhibits apoptosis and associates with Bax and Bak. *J Virol*. 1999;73(6):5181-5185.
4. Oliveira J, Fleisher T. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr Opin Allergy of Clin Immunol*. 2004; 4 (6): 497-503.
5. Kelesidis I, Kelesidis T and Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: a systematic review. *Br J Cancer*. 2006; 94(9):1221-5.
6. Lösel R and Wehling M. Nongenomic actions of steroid hormones. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003; Jan 4(1):46-56.
7. Tuosto L, Candari E, Gilardini Montani MS and Piccolella E. Analysis of susceptibility of mature human T lymphocytes to dexametasone-induced apoptosis. *Eur J Immunol*. 1994;24 (5)1061-1065.
8. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids : new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005; 353: 711-23.
9. Hipfner DR, Cohen SM. Connecting proliferation and apoptosis in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004; Oct 5: 805-815.
10. Tong DC, Buch SM, Roberts Br et al. Calcineurin phosphatase activity: activation by glucocorticoids and role of intracellular calcium. *Transplantation*. 2004; Jan 27: 259-267.
11. Shaw R, Cantley LC. Ras, PI(3)K and mTOR signaling controls tumour cell growth. *Nature*. 2006; 445: 424-430.
12. Karin M. Nuclear factor-KB in cancer development and progression. *Nature*. 2006;441: 431-436.