

# Linfoma primario de esófago en una paciente con Sida

## SUMMARY

Primary esophageal lymphomas are extremely rare. We report a primary esophageal T cell lymphoma of a diffuse large cell phenotype B in a patient with AIDS. Also we reviewed other published cases.

The diagnosis of this complication should be considered in HIV seropositive patients with progressive dysphagia and endoscopic findings of masses, polyps or ulcerations and, specially in those unresponsive to antifungal or antiviral therapy. Biopsy and histopathologic studies are needed to confirm the diagnosis.

**Index:** Linfoma primario de esófago. Sida  
Acta Gastroenter. Lat.Amer. 33:2003

Dr. Corti, M.\*;  
Dr. Villafañe, M.F.\*;  
Dr. Soto, I.\*  
Dr. Narbaitz, M.\*\*;  
Dr. Castro Ríos, M.\*\*\*;  
Dr. Corti, R.\*\*\*;  
Dr. Fernández, E.\*\*\*

## INTRODUCCIÓN

El compromiso del esófago es una causa frecuente de morbilidad en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo-1 (HIV-1) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Sida). Las infecciones oportunistas se asocian con el mayor número de casos de enfermedad esofágica sintomática, en tanto que los tumores, especialmente los linfomas pueden afectar a un pequeño número de pacientes. Si bien el compromiso gastrointestinal ha sido descrito con relativa frecuencia en los linfomas asociados con el sida, el linfoma primario de esófago (LPE) es extremadamente raro<sup>1</sup>.

Se presenta un paciente con enfermedad HIV/sida avanzada y LPE.

## CASO CLÍNICO

Paciente varón, de 42 años, con serología reactiva para HIV-1 en 1997 y antecedentes de tuberculosis diseminada y candidiasis esofágica grado II en octubre de 2000, con tratamiento completo para ambas complicaciones oportunistas. En enero de 2001, con recuento de linfocitos T CD4+ de 22 células/μL y carga viral de 74.095 copias/μL ( $\log_{10}$  4,88) inicia terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART) en base a D4T+3TC+efavirenz, a dosis habituales. Luego de un año de tratamiento la carga viral se mantenía en menos de 400 copias/μL y el recuento de CD4+ era de 243 células/μL. En enero de 2002 comienza con dolor abdominal, disfagia a sólidos, náuseas y vómitos. Se realiza seriada esofagogastroduodenal que permitió observar

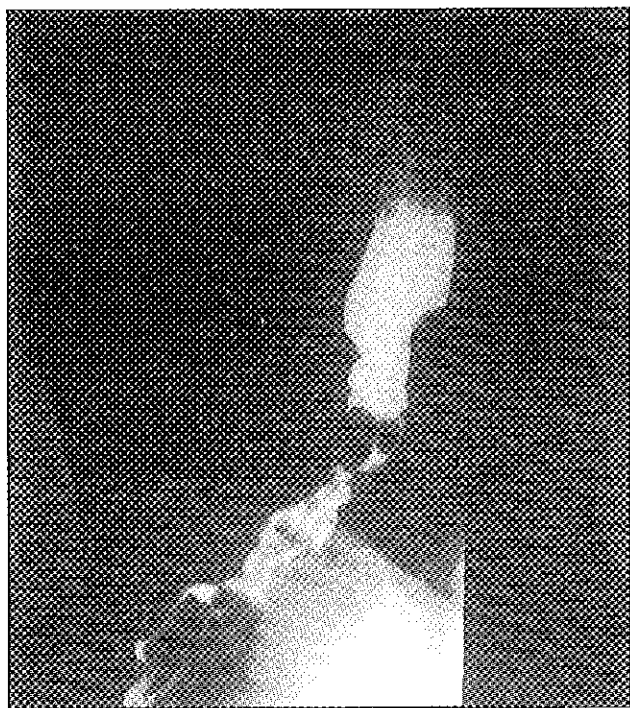
\* Unidad 10, Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires - Argentina

\*\* Servicio de Anatomía patológica. Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires - Argentina

\*\*\* Unidad de Esófago y Estómago, Hospital de Gastroenterología Dr. Bonorino Udaondo. Ciudad de Buenos Aires - Argentina

una imagen infiltrativa ulcerada a nivel del tercio medio e inferior del esófago (Fig.1). La fibroendoscopia digestiva alta (FEDA) mostró, a 35 cm de la arcada dentaria, una formación mamelonada, vegetante, de superficie irregular, que tomaba toda la circunferencia del órgano, estrechando su luz. Se realiza biopsia de la lesión cuyo examen histopatológico mostró áreas de necrosis y presencia de acúmulos de células con escaso citoplasma y núcleos redondeados basófilos. La inmunomarcación resultó positiva para ACL y CD20 (Pan B).

El diagnóstico fue de linfoma de células grandes, de alto grado de fenotipo B. Se realizó detección del VEB en tejido de biopsia mediante dos técnicas: LMP-1 (proteína latente de membrana del VEB) por inmunohistoquímica y EBER 1 y 2 (Epstein Barr encoded RNA 1 y 2) por hibridización "in situ", resultando ambas negativas. La tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis no mostró alteraciones. La punción biopsia de médula ósea mostró una médula reactiva, normocelular, sin infiltración por células atípicas.



**Figura 1:** Radiografía contratada de esófago que muestra imagen infiltrativa ulcerada a nivel del tercio medio e inferior del órgano.

## DISCUSIÓN

La relación entre el linfoma del tracto gastrointestinal y el sida ha sido bien establecida por numerosos autores<sup>2</sup>. Sin embargo, los LPE son raros y en la población no infectada

por el retrovirus constituyen menos del 1% del total de los linfomas gastrointestinales<sup>1,3,4</sup>. El riesgo relativo de presentar un LNH en pacientes con infección por HIV-1 es 104 veces mayor que en la población general<sup>5</sup>. En los pacientes con sida, los linfomas esofágicos son por lo general de tipo no Hodgkin (LNH), de fenotipo B, de alto grado y comprometen con mayor frecuencia el tercio distal del órgano y el fundus gástrico contiguo<sup>6</sup>, como en el paciente que se presenta.

El compromiso primario del esófago por estos tumores ha sido poco descrito en la literatura<sup>7,8,9</sup>. Hasta el año 1995 sólo se habían publicado 5 casos de compromiso del esófago por LNH en pacientes infectados por el HIV-1, 4 de los cuales fueron considerados como tumores primarios del esófago<sup>7,8</sup>. Se trataba de pacientes varones, con una edad promedio de 40 años y con enfermedad HIV/sida avanzada e inmunodepresión severa.

Rosemberg y col<sup>4</sup> en una revisión de 1269 pacientes con linfomas sólo comprobaron el compromiso del esófago en menos del 1% y en ningún caso se trató de lesiones primarias.

Clínicamente los LNH en pacientes con sida se caracterizan por el compromiso extranodal. La presentación clínica del compromiso esofágico en estos tumores ha sido descrita por distintos autores y coincide con el paciente que presentamos. El síntoma predominante es la disfagia de instalación progresiva que se comprueba en el 90% de los casos<sup>10,11</sup>. Los hallazgos radiológicos y endoscópicos incluyen lesiones polipoides, nodulares, ulceradas o simplemente mucosa anormal.

El paciente que se describe presentó una estenosis de aspecto infiltrativo a nivel del tercio inferior del esófago en la radiografía contrastada con bario y una lesión mamelonada, vegetante, de superficie irregular, que comprometía toda la circunferencia del órgano con marcada estrechez de la luz, en la FEDA. No existen aspectos macroscópicos endoscópicos de los linfomas primarios del tubo digestivo que sean evocadores de tipo histológico o del grado de invasión de la pared. Sin embargo, las lesiones de gran tamaño suelen correlacionar con mayor frecuencia con los tumores de alto grado, como pudimos comprobar en el paciente que se presenta<sup>1</sup>.

A veces el aspecto endoscópico puede ser el de una úlcera de gran tamaño que deberá diferenciarse de las de etiología viral por citomegalovirus y virus herpes y de las idiopáticas<sup>3,12</sup>.

La endoscopia es un importante método de diagnóstico para la estadificación de los linfomas que permite valorar el grado de penetración en la pared y la existencia de adenopatías.

El diagnóstico histológico de estos tumores puede

ofrecer dificultades pues las muestras de tejido suelen contener extensas áreas de necrosis y sólo en pequeños sectores se observa el infiltrado linfoide atípico. La distinción entre linfoma gastrointestinal primario y secundario adquiere importancia terapéutica y fue bien descrita por Dawson y col<sup>13,14</sup>.

Estos criterios para el diagnóstico de linfomas primarios incluyen: presencia de lesiones que sólo involucran el tubo digestivo, ausencia de adenomegalias mediastinales por TAC y ausencia de células linfoides atípicas en médulas ósea y sangre periférica. Puede haber adenopatías regionales, pero el hígado y el bazo deben estar libres de invasión tumoral<sup>13</sup>.

El paciente que se relata cumplía con los mismos, por lo que arribamos al diagnóstico de LPE.

En relación con el pronóstico, el tipo histológico, el rápido crecimiento y la alta tasa de recurrencia después de la quimioterapia, explican la corta supervivencia luego del diagnóstico.

En la era pre-HAART la supervivencia no superaba los 6 meses y guardaba relación con la enfermedad de base, el recuento de CD4 de menos de 100 células y un índice de Karnofsky bajo en el momento del diagnóstico de la neoplasia. Además, en los pacientes con sida se observa un mayor riesgo de perforación de estos tumores en comparación con la población general<sup>15</sup>. Recientemente Antinori<sup>16</sup> y col comprobaron que aquellos pacientes bajo HAART muestran una mejor respuesta a la quimioterapia y tienen una mayor supervivencia.

En este estudio 19 de los pacientes incluidos se

encontraban recibiendo HAART al momento del diagnóstico del LNH; de ellos, un 42% tenían respuesta virológica. El paciente que presentamos tenía una carga viral indetectable (< 400 copias/ $\mu$ L) y CD4 de 234 células/ $\mu$ L (13%) al momento del diagnóstico de la neoplasia de esófago. De esta manera, la HAART parece modificar la historia natural de los LNH asociados con el sida, aunque no está claro si alcanza para prevenir su desarrollo.

Los pacientes que reciben HAART con buena respuesta virológica e inmunológica y desarrollan un LNH presentan un mejor estado clínico general y una mayor reserva de la médula ósea, lo que permite la administración de quimioterapia en dosis óptimas, que como es bien conocido, es un factor importante en relación con la respuesta de los linfomas y la supervivencia.

La HAART puede evitar el deterioro inmunológico asociado con la quimioterapia y favorecer la reconstitución inmunológica tras suspender la misma. Este hecho influye de manera importante en la reducción de la morbilidad asociada con las infecciones oportunistas y mejora el pronóstico de los linfomas.

A pesar de que el LPE es una complicación rara en los pacientes con sida su diagnóstico debe considerarse en todos aquellos pacientes con disfagia progresiva que no responden al tratamiento empírico con antivirales o antifúngicos.

La endoscopia y la biopsia son necesarias para confirmar en diagnóstico.

## Resumen

Los linfomas primarios de esófago son extremadamente raros. Presentamos un paciente con sida en quién se diagnosticó un linfoma primario de esófago de células grandes de fenotipo B en un paciente con sida y efectuamos una revisión de casos publicados.

El diagnóstico de esta complicación debe ser considerado en pacientes HIV seropositivos que presentan disfagia progresiva y hallazgos endoscópicos de masas, pólipos o ulceraciones y, especialmente, en aquellos que nos responden al tratamiento con antifúngicos o antivirales. La biopsia y los estudios histopatológicos son necesarios para confirmar el diagnóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Galindo, F.; Kogan, Z.; Cabnane, A.; Fernández Marty, P.; Barugel, M.; Corti, R.; et al. Linfoma gástrico primario y cirugía. *Rev Argent Cirug* 2001; 80: 38-48.
- 2 - Safai, B.; Díaz, B.; Schwartz, J. Malignant neoplasms associated with human immunodeficiency virus infection. *CA Cancer J Clin* 1992; 42: 74-95.
- 3 - Chow, D.; Sheikh, SH.; Eickhoff, L.; Soloway, G.; Saul, Z. Primary esophageal lymphoma in AIDS presenting as nonhealing esophageal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1996; 3: 602-3.
- 4 - Roesenberg, SA.; Diamond, HD.; Jaslowitz, B.; et al. Lymphosarcoma: a review of 1269 cases. *Medicine* 1961; 40: 31-84.
- 5 - Agha, FP.; Schnitzer, B. Esophageal involvement in lymphoma. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 412-6.
- 6 - Levine, AM. Acquired immunodeficiency syndrome related lymphoma. *Blood* 1992; 50: 8-20.
- 7 - Maipang, T.; Panjapiyankul, C.; Spriplung, H. Primary lymphoma of the esophagus: a case report. *J Med*

Assoc Thai 1992;75:299-303.

8 - Berman, MD.; Fabohuk, KR.; Trey, C.; Gramm, HE. Primary histiocytic lymphoma of the esophagus. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 883-6.

9 - Mengoli, M.; Marchi, M.; Rota, E.; Bertolotti, M.; Gollini, C.; Signorelli S. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the esophagus. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 737-41.

10 - Orvidas, LJ.; McCaffrey, TV.; Lewis, JE.; Kurtin, PJ.; Habermann, TM. Lymphoma involving the esophagus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 843-8.

11 - Bernal, A.; Del Junco, GW. Endoscopic and pathologic features of esophageal lymphoma: a report of four cases in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroint Endosc* 1986; 32: 96-9.

12 - Wilcox, CM.; Schwartz, DA. A pilot study of oral corticosteroid therapy for idiopathic esophageal ulcerations associated with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1992; 93: 131-4.

13 - Dawson, IM.; Cornes JS.; Morson BC. Primary malignant lymphoid tumors of the intestinal tract: Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg* 1961; 49: 80-9.

14 - O'Reilly, S.; Connors, J. Non-Hodgkin's lymphoma. Characterization and treatment. *Br J Med* 1992 ;304: 1682-6.

15 - Imrie, KR.; Sawka, CA.; Kutas, G.; Brandwein, J.; Warner, E.; Burkes, R.; et al. HIV-associated lymphoma of the gastrointestinal tract: The University of Toronto AIDS-lymphoma Study Group Experience. *Leukemia Lymphoma* 1995; 16: 343-9.

16 - Antinori, A.; Cingolani, A.; Alba, L.; Ammassari, A.,; Serraino, D.; Ciancio, BC.; et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 1483-91.

---

SEPARATA

Dr. Marcelo E. Corti

Puán 381 2º piso

(C1406 CQG)

Ciudad de Buenos Aires, Argentina

E-mail: marcelocorti@ciudad.com.ar