



Caso clínico

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO
ASOCIADO A TUMOR PRIMARIO OCULTO:
REPORTE DE UN CASO

Lublinsky Laura^{*}, Salomón Susana^{**,*}, Anci Cynthia^{*}, Abaca María Celeste^{*}, Valdemoros Paula^{**},
Carena José A^{***}

*Servicio de Clínica Médica, Hospital Luis Lagomaggiore.

** Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo.

Correo de contacto: lauralublinsky@hotmail.com

Resumen

Se comunica un caso de un hombre joven con carcinoma primario desconocido asociado a un síndrome hemofagocítico para reportar esta asociación, que para nuestro conocimiento, no ha sido publicada hasta la fecha y realizar una revisión de ambas patologías.

Abstract

We communicate a case of a young man with cancer of unknown primary origin associated to an hemophagocytic syndrome with the purpose of reporting this association, which to our knowledge, has not been publicated until now and to perform a review of both pathologies.

Introducción

En un paciente joven la presencia de linfadenopatías generalizadas en el contexto de un síndrome febril persistente reconoce varias etiologías, desde procesos infecciosos hasta procesos neoplásicos principalmente linfoproliferativos, así como metástasis de tumores sólidos.

Cuando encontramos metástasis de tumores sólidos en ausencia de un tumor primario podemos decir que estamos frente a una entidad conocida como “cáncer primario oculto” (CPO). Esta entidad comprende un grupo heterogéneo de enfermos y se caracteriza por la imposibilidad de determinar el sitio primario de origen de un cáncer metastático, luego de un estudio estandarizado.¹

La inmuno histoquímica es una de las herramientas más importantes para establecer el origen del tumor.

El síndrome hemofagocítico (SH) reconoce numerosos causantes, pero no hemos encontrado en la literatura revisada la asociación con CPO.^{2, 3, 4} El SH se caracteriza por una inflamación desproporcionada que produce fiebre, citopenias, esplenomegalia, hemofagocitosis en médula ósea, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia.

Con el objetivo de comunicar el caso de un paciente de 19 años con SH asociado a CPO y realizar una revisión de la literatura sobre estos temas, realizamos esta presentación.

Caso clínico

Varón de 19 años, refiere presentar nueve meses previos al ingreso, dolores óseos generalizados asociados a fiebre de hasta 39°C, poliadenopatías no dolorosas, debilidad y sudoración nocturna. Refiere pérdida de peso estimada en 15 kg en el último mes con hiporexia. Dentro de los antecedentes se destaca tabaquismo actual y consumo de sustancias ilícitas (cannabis-benzoilmetilecgonina) no actual. Sin otros antecedentes de relevancia. Al examen físico mal estado general, BMI: 20,2kg/m², T° axilar: 37,5°C,

mucosas pálidas, múltiples adenopatías duro-pétreas localizadas en cadenas yugulares, occipitales, supraclaviculares, axilares e inguinales bilaterales, indoloras, sin visceromegalias, con movilidad activa y pasiva limitada por dolor. Resto del examen sin particularidades. En los exámenes complementarios presenta un hematocrito de 17%, Hb 5.2 g/dL, leucocitos 33.780/mm³ (PMN 82%, Linfocitos 5%, monocitos 1%, eosinófilos 0%, basófilos 0%, neutrófilos en cayado 12%), plaquetas 55.000/mm³, VCM 89 fL.

El frotis muestra hematíes con punteado basófilo y en rouleaux; 3 eritroblastos cada 100 leucocitos, mielocitos 4%, metamielocitos 1%, macroplaquetas; VSG 40 mm en la 1ª hora, PCR 204 (VN: 5 mg/L), función renal normal; ionograma normal; LDH 3149 U/L (VN: 240-480), triglicéridos 423 mg/dL, albumina 25 mg/dL. Serología viral negativa (HIV, HBV, HCV, CMV, EBV, HSV), Protrombina 47%, TTPK 39 segundos (que corrige con plasma), Fibrinógeno 52 mg% (VR: 150-450): Dímero D 10359 ng/mL, Factor II: 52%, Factor X: 58%, Factor V: 86%, Factor VIII: 100%. CEA: 6,48 ng/mL (VR: 0-4,7); CA19.9: 152,7 U/mL (VR: 0-39); CA125: 459,1 U/mL (VR: 0-35); Alfa fetoproteína: 2,05 UI/ml (VR: 0-5,8); Subunidad beta HGC: 0,35 mUI/mL (VR: < 1). En la TAC de cuello se evidencian adenopatías en ambas regiones laterales, a predominio del lado derecho, donde se aprecia detrás del paquete yugulocarotideo posterior al musculo esternocleidomastoideo, conglomerado adenopático de 27mm x 16mm.

Discusión

Las linfadenopatías generalizadas se vinculan a menudo a procesos no malignos como infecciones, principalmente en el contexto de síndromes mononucleósicos (mononucleosis infecciosa, citomegalovirus, toxoplasmosis, HIV), infecciones bacterianas, tuberculosis, a enfermedades autoinmunes e hipersensibilidad a drogas. Reviste gran importancia su asociación a enfermedades malignas hematológicas y neoplasias sólidas.

Si bien las características clínicas del paciente (adenopatías, fiebre, pérdida de peso, edad de presentación) fueron sugestivas de un proceso onco-hematológico, los hallazgos en los exámenes complementarios orientaron hacia a un tumor sólido metastásico.

En este caso el frotis periférico (citopenias) y el extendido de médula ósea permitieron

En TAC de Tórax marcado derrame pleural bilateral y ganglios levemente aumentados de tamaño en región axilar del lado izquierdo. En Abdomen existen algunos ganglios en retroperitoneo central y en cadenas ilíacas de tamaño en el límite superior.

La biopsia de médula ósea y de un ganglio supraclavicular muestra infiltración difusa por neoplasia pobremente diferenciada

La inmuno histoquímica de médula ósea y ganglio linfático revela: Citoqueratina AE1-AE3: positivo intenso y difuso, Vimentina: positivo, en aisladas células. CD30: positivo aislado, CD45 o ACL: positivo en ganglio residual y negativo en células neoplásicas, CD117, Melan A, CK7, CK20, PLAP, EMA, TTF1, Cdx2: negativos. Conclusión: Inmunofenotipo vinculable a carcinoma indiferenciado. El inmunofenotipo no permite determinar origen. La positividad para marcadores epiteliales apoya el diagnóstico de carcinoma anaplásico. El paciente fallece al 8º día.

sospechar y confirmar la presencia de un SH.

El SH fue descrito por primera vez en 1939 y se caracteriza por una activación inmune patológica, con signos y síntomas de inflamación descontrolada, resultado de la disfunción de las células natural killer (NK) que lleva a sobre estimulación, proliferación y migración ectópica de células T.⁵ El cuadro clínico se caracteriza por una inflamación desproporcionada que produce fiebre, citopenias, esplenomegalia, hemofagocitosis en médula ósea, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia.^{2,3,4,5}

La mortalidad por este síndrome es alta y su incidencia se estima en 1.2 casos/millón de individuos/año, aunque probablemente es una cifra subestimada, ya que en muchas ocasiones es un diagnóstico que no se sospecha.^{2,3,4,5}

Existen dos formas de presentación de este síndrome, la hereditaria (primaria) y la adquirida (secundaria).

El SH secundario puede asociarse a un gran número de condiciones. Por prevalencia se incluyen infecciones virales (Epstein Barr, Citomegalovirus, Parvovirus B19, HIV, Herpes virus 6) (29%), otras infecciones (bacterianas, tuberculosis, micóticas) (20%), neoplasias malignas (27%), enfermedades reumatológicas (Lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Still, Artritis juvenil) (7%), y síndromes de inmunodeficiencia (hipogammaglobulinemia, pacientes trasplantados, inmunodeficiencia común variable)(6%).⁶

Dentro de las enfermedades malignas existe clara evidencia de su asociación con neoplasias hematológicas como linfomas, mielomas y algunas leucemias, pero también se han reportado casos asociados a tumores sólidos originados en próstata, pulmón y carcinoma hepatocelular. No hemos encontrado que exprese un CPO, como este caso.^{2, 3, 4, 5, 6}

Los CPO comprenden aproximadamente el 7 al 10% de los enfermos con condiciones malignas.

Los enfermos portadores de CPO se presentan frecuentemente con deficiente capacidad funcional física y mal estado general, siendo habitual que la enfermedad invada múltiples sitios viscerales, con mayor frecuencia hígado y pulmón, además de metastatizar el sistema esquelético.^{1, 7} Se desconoce la razón de esta forma de presentación. Una hipótesis es que el tumor primario experimenta regresión después de la siembra de las metástasis o se mantiene tan pequeño que lo hace indetectable, aun en la autopsia.^{1, 7} La mediana de supervivencia en la mayoría de los pacientes con CPO diseminados es de 6-10 meses.⁷

El estudio de estos pacientes se inicia con una anamnesis completa, exploración física y estudios de laboratorio que comprenden pruebas de funcionamiento hepático y renal, biometría hemática y tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis con contraste.^{1, 7}

Los estudios invasivos (broncoscopia, endoscopia digestiva alta, colonoscopia) deben limitarse a pacientes sintomáticos o con imágenes sugestivas de un primario a dicho nivel.^{1, 7}

La contribución diagnóstica de la tomografía por emisión de positrones (PET) en la evaluación de un CPO no está bien establecida pues contribuye a detectar el tumor de origen sólo en un 20-35% de los pacientes.^{1, 7}

La mayoría de los marcadores tumorales séricos (CEA, CA 125, CA 19-9 y CA 15-3) cuando están elevados no son específicos ni útiles para determinar el sitio del tumor primario.^{1, 7}

En la microscopia electrónica, la mayoría de los CPO son identificados como adenocarcinomas (60%) o adenocarcinomas pobremente diferenciados o neoplasias indiferenciadas (30%-35%) y el resto de lesiones corresponden a carcinomas de células escamosas (5%) o tumores neuroendócrinos (2%).⁸

Con respecto a la inmunohistoquímica, existen al menos 20 subtipos de filamentos intermedios de citoqueratina con diferentes pesos moleculares y diversa expresión en distintos tipos de células y neoplasias malignas que ayudarían a determinar el sitio de origen del tumor.^{1, 7}

Con los anticuerpos monoclonales para antígenos tumorales específicos se podrían clasificar los tumores conforme a su sitio de origen. Las tinciones iniciales que suelen utilizarse son CK 7 y CK20. Se encuentra CK7 en tumores de pulmón, ovario, endometrio y mama y no en los de la parte baja del tubo digestivo y CK20 normalmente se expresa en el epitelio gastrointestinal, urotelio y células de Merkel.^{1, 7}

El CDX 20 es un factor de transcripción nuclear que es el producto de un gen necesario para la organogénesis intestinal y ayuda en el diagnóstico de adenocarcinomas gastrointestinales.^{1, 7}

El factor de transcripción tiroideo 1 (TTF1) es una proteína nuclear que es típicamente positiva en neoplasias malignas de pulmón y tiroides.^{1, 7}

Nuestro paciente presentó afinidad clara para citoqueratinas en general, siendo negativo para todos los demás marcadores, por lo que resultó imposible determinar el sitio de origen.

El uso de microarrays y técnicas de PCR son estrategias prometedoras para la aplicación de terapias dirigidas. Los estudios de expresión de genes requieren un set de perfil de genes de tumores conocidos que se sospechan en la población de estudio. Se necesitan aún estudios prospectivos para validar el uso de estas técnicas en pacientes con CPO.⁸

Respecto del tratamiento, los CPO podrían considerarse como una entidad aparte

independiente del sitio de origen, ya que se presume que comparten propiedades biológicas, incluyendo la rápida progresión y diseminación. Tradicionalmente se han utilizado esquemas de quimioterapia combinada a base de platino para tratar a estos pacientes.^{1,7}

El SH es una entidad rara y de extrema gravedad, siendo imperativo para su diagnóstico, su previo conocimiento y sospecha. Éste puede ser secundario a gran variedad de entidades, no encontrándose en la literatura su asociación con los CPO, por lo cual sugerimos tenerlo en cuenta como posible etiología en pacientes con este síndrome.

Referencias bibliográficas

1. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site: 20 questions to be answered. *Ann Oncol* 2010; 21(7): vii303–07.
2. Campo M, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults. *Hematol Oncol Clin N Am* 2015; 29(5): 915–25.
3. Rosado F, Kim A. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. An Update on Diagnosis and Pathogenesis. *Am J Clin Pathol* 2013; 139: 713–27.
4. Usmani N, Woda B, Newburger P. Advances in understanding the pathogenesis of HLH. *British Journal of Haematology* 2013; 161(5): 609–22.
5. Espinosa K, Garcia P, Fossas D, Rodríguez E. Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales. *Gaceta Médica de México* 2013; 149: 431–7.
6. George M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med* 2014; 5:69–86.
7. Varadhachary G, Raber M. Cancer of Unknown Primary Site. *N Engl J Med* 2014; 371: 757–65.
8. Varadhachary G, Raber M. Carcinoma of Unknown Primary Origin. *Gastrointest Cancer Res* 2007; 1:229–235.