

PELIOSIS HEPATICA ASOCIADO A LINFOMA FOLICULAR CON ELEVACION DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR Y ANEMIA INFLAMATORIA.

Pardal de la Mano E¹, Martín-Sánchez G², López López R¹, Fernández Galán MA¹, Trinidad Ríos S³, Morán Jiménez MJ⁴, García Ruiz de Morales JM⁵, Crespo Santos MA⁶, Martín Núñez G¹.

¹Servicio de Hematología, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia. ²Servicio de Hematología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander. ³Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia. ⁴Instituto de Investigación, Hospital 12 de Octubre, Madrid. ⁵Servicio de Inmunología, Hospital Universitario de León, León. ⁶Servicio de A. Patológica, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia

Autor responsable:

Dra. Emilia Pardal

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Hospital Virgen del Puerto. Av. Valcorchero s/n 10.600 Plasencia. España

Teléfono: 0034 927 42 83 00 (Ext 78269) / 0034 659 28 9594

E-mail: emilia.pardal@salud-juntaex.es

Autores:

Concepto del estudio y diseño, análisis de datos, escritura y revisión crítica del manuscrito: *Pardal de la Mano E (Doctor en medicina), Martín-Sánchez G (Licenciado en medicina), López López R (Licenciado en medicina), Fernández Galán MA (Licenciado en medicina), Martín Núñez G (Doctor en medicina).*

Determinación de prueba analíticas y de imagen: *Trinidad Ríos S (Licenciado en medicina), Morán Jiménez MJ (Doctor en medicina), García Ruiz de Morales JM (Licenciado en medicina), Crespo Santos MA (Licenciado en medicina).*

El número de autores se explica por la complejidad del caso y por la necesidad de otros servicios y otros hospitales para completar el estudio.

RESUMEN

Los linfomas foliculares no suelen debutar con síndrome paraneoplásicos asociados. Describimos el caso de una paciente diagnosticada de un linfoma folicular al estudiar una anemia de trastorno crónico/inflamatorio y que durante su evolución desarrolló una peliosis hepática. Hemos podido constatar el paralelismo entre la clínica, la biología del tumor, la anemia y la peliosis, con el comportamiento del factor de crecimiento endotelial, interleukinas y trastornos del metabolismo del hierro, que se normalizaron con el tratamiento. No hemos encontrado hasta el momento casos en que la peliosis haya sido descrita en este tipo de linfomas.

PALABRAS CLAVE

Linfoma folicular, peliosis, factor de crecimiento endotelial vascular, anemia inflamatoria, hepcidina, interleukina 6,

INTRODUCCION

La peliosis es una anomalía vascular rara, caracterizada por la presencia de dilataciones sinusoidales y múltiples espacios lacunares llenos de sangre. Se localiza con más frecuencia en el hígado, aunque también en el bazo, pulmón y otros órganos [1]. Se observa en pacientes con diferentes enfermedades, especialmente aquellas con un importante componente inflamatorio: tuberculosis, carcinomatosis, tumores hematológicos (Linfoma de Hodgkin [2], Enfermedad de Castleman), infección por HIV y por bacterias *-Bartonella henselae-*, tratamientos con anabolizantes, en algunos pacientes receptores de trasplante renal, etc. En general suele ser asintomática, descubierta al estudiar alteraciones de las pruebas analíticas o de imagen hepáticas, aunque se han descrito casos de hemorragias peritoneales graves y recurrentes o fallo hepático [3]. Su etiopatogenia no está clara. Se ha relacionado con daño endotelial generado por agentes tóxicos e infecciosos, y con la posibilidad de que estos agentes incrementen la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) [4], que es un potente factor angiogénico. Por otra parte, la anemia de procesos crónicos o inflamatoria suele estar asociada a tumores, especialmente aquellos que por diferentes mecanismos secretan citoquinas, especialmente IL6, como el carcinoma de células claras renales [5] y en algunos linfomas con mucho componente inflamatorio como el linfoma de Hodgkin, algunos linfomas T y en la enfermedad de Castleman [6]. En el caso que presentamos hemos podido observar ambos procesos, anemia crónica y peliosis asociada a linfoma y su respuesta al tratamiento.

CASO CLINICO

Mujer de 68 años remitida a la consulta externa de Hematología de nuestro centro (Hospital Virgen del Puerto, Plasencia) en agosto de 2015, para estudio de una anemia progresiva detectada 4 meses antes con astenia, anorexia, sudoración profusa y pérdida de 6 Kg de peso. Tratada con dicumarínicos por fibrilación auricular sin otros antecedentes de interés. En la exploración física: performance estatus 1, palidez cutánea y una pequeña adenopatía axilar. Los datos analíticos y de morfología de sangre periférica se muestran en la figura 1.

Estudios de imagen: Ecografía abdominal: Hígado con discreto aumento de tamaño de forma global, con parénquima homogéneo de ecogenicidad normal, sin lesiones focales. Esplenomegalia homogénea de 14 cm. Porta con ligero aumento de tamaño. Rx Tórax: sin alteraciones. Tomografía axial computerizada (TAC): Ausencia de adenopatías mediastínicas. Hígado levemente aumentado de tamaño con densitometría dishomogénea sin demostrar lesiones focales. Bazo en el límite alto de la normalidad. Pequeñas adenopatías retroperitoneales de 11 mm. Mamografía: normal

Aspirado de Médula ósea: Reactivo y sin datos morfológicos de infiltración tumoral. Hierro en depósitos aumentado, sin sideroblastos.

Otros estudios: Gastroscofia y colonoscopia: normales. Biopsia-aspiración con aguja gruesa de ganglio axilar: no valorable.

La paciente fue controlada periódicamente en la consulta externa y a los dos meses del inicio del estudio, y ante la persistencia de la astenia y anemia, decidimos realizar esplenectomía, extirpándose un bazo de 12 x11.5 x 6.5 cm y peso 317 g. Se detectaron 5 formaciones nodulares, la mayor de 0.5 cm en pulpa blanca constituidas por células de tipo centro germinal compatible con linfoma no Hodgkin folicular (LNHF). Se decide abstención terapéutica dada la buena tolerancia a la anemia y las características biológicas del linfoma.

A los 6 meses la anemia progresa y se detecta hepatomegalia de 6 cms bajo reborde costal. En la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) se observa hepatomegalia severa de aspecto infiltrativo con incremento de las adenopatías retroperitoneales y compromiso de la vía excretora renal derecha (figura 2). Se realiza Tomografía por emisión de positrones/Tomografía axial computerizada (PET/TAC) como valoración de estadio: múltiples lesiones ganglionares hipermetabólicas en retroperitoneo (SUVmax 7) en bloques, la mayor de 2,4 x 3,0 cm, valorándose mejor la hepatomegalia por otras técnicas como la RNM. La biopsia hepática muestra discreta fibrosis portal, marcada

dilatación de los sinusoides que aparecen rellenos de material hemático y con tendencia a formar cavidades quísticas, compatible con peliosis hepática (figura 3).

Tras confirmar la progresión del LNHF con deterioro clínico, se inició tratamiento con inmuno-quimioterapia tipo R-CHOP con buena tolerancia (6 ciclos R-CHOP con rituximab de mantenimiento cada 2 meses durante 2 años). Tras el tercer ciclo, se observó una mejoría de la anemia y de los patrones inflamatorios incluidos los del metabolismo del hierro. En la evaluación tras 6 ciclos de R-CHOP el PET/TAC no detecta focos de captación, no se observaban adenopatías y el hígado presenta tamaño y aspecto normales.

Se realizaron determinaciones analíticas seriadas de hepcidina y de citoquinas (IL-6, VEGF), desde el momento del diagnóstico, al inicio del tratamiento, previo a cada ciclo de quimioterapia y en la finalización del mismo. En la tabla 1 se muestra la evolución de estos parámetros, observándose la disminución de las mismas desde el primer ciclo, destacando el descenso de IL-6 en paralelo a la disminución de hepcidina y de VEGF. Así mismo, el descenso de las enzimas hepáticas se producía en paralelo a la disminución de la hepatomegalia. Los datos radiológicos (TAC y RNM) confirmaron esta regresión de la peliosis (figura 2). Actualmente la paciente ha completado dos años de tratamiento de mantenimiento con buen estado general y remisión completa de su enfermedad.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

La anemia de los procesos crónicos (APC) es consecuencia de un estado inflamatorio asociado a diferentes situaciones (infecciosas, tumorales e inflamatorias) en las que existe una activación del sistema mononuclear fagocítico (SMF) con un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias, entre ellas IL-6 (Figura 3). IL-6 es una citoquina pleiotrópica, que estimula diferentes poblaciones celulares, siendo un potente inductor en el hígado de la síntesis de reactantes de fase aguda (PCR, Fibrinógeno), hepcidina y VEGF por los fibroblastos [7]. El estado de hiperhepcidinemia generado por IL-6, bloquea el hierro en el SMF provocando un estado de hipoferrremia que conjuntamente con otros mecanismos, desarrolla APC [8]. En este caso, se descubrió un LNHF que a pesar de la baja masa tumoral inicial, infiltraba escasamente el bazo, mostraba un intenso aumento de citoquinas, especialmente de IL-6, VEGF y hepcidina, y un bloqueo del hierro en el SMF, que se normalizó tras el tratamiento.

La angiogénesis es un proceso crucial en el crecimiento y desarrollo de metástasis de muchos tipos de tumores, incluyendo linfomas no Hodgkin, siendo VEGF el principal regulador de la misma, por lo que se considera un biomarcador útil para establecer el

pronóstico en estos tumores [9]. Su incremento se ha observado y relacionado con algunos casos de peliosis [4]. En nuestra paciente el VEGF estaba elevado al igual que IL6 y PCR, parámetros que disminuyeron conjuntamente, observándose su descenso a la par que se normalizaba el metabolismo del hierro, corrigiéndose la anemia y desapareciendo la peliosis. La peliosis en nuestro paciente ha podido ser originada por la elevación de VEGF como consecuencia del incremento de IL-6 (Figura 4), dentro del contexto inflamatorio provocado por el tumor. La normalización de VEGF y hepcidina, en paralelo a IL6 tras el tratamiento, y la tendencia a la normalización de la FA y GGT, así como las anomalías radiológicas atribuibles al crecimiento vascular en el hígado, son un dato más que corrobora la posible influencia del efecto angiogénico en el desarrollo de la peliosis de esta paciente. En la actualidad, además de los datos descritos en la tabla, la paciente mantiene una marcada hipogammaglobulinemia sin repercusión clínica, probablemente relacionada con el tratamiento con la inmunoterapia recibida (rituximab) [10].

En la bibliografía revisada (PubMed), no hemos encontrado ningún caso descrito de una peliosis hepática en un LNHF como síndrome paraneoplásico. Hemos podido establecer un posible paralelismo etiológico y evolutivo de alguno de sus síntomas/signos con la secreción de diferentes citoquinas (IL-6, VEGF) y con la hepcidina. Además ponemos de manifiesto que ante una anemia inflamatoria, dados los procesos con los que se asocia, es muy importante el estudio etiológico de la misma, puesto que en muchas ocasiones puede ser el primer paso para el diagnóstico de una enfermedad tratable, como ha sido este caso. El mejor tratamiento de una anemia inflamatoria es eliminar la causa desencadenante. En nuestro caso, la regresión del linfoma normalizó el metabolismo del hierro y desapareció la peliosis.

LISTADO DE ABREVIATURAS

Por orden de aparición:

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

IL: Interleukina

TAC: Tomografía axial computerizada

LNHF: Linfoma no Hodgkin Folicular

RNM: Resonancia Nuclear Magnética

PET/TAC: Tomografía por emisión de positrones/ tomografía axial computerizada

SUVmax: Standarized uptake value maximum

R-CHOP: Rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona

APC: Anemia de proceso crónico

SMF: Sistema mononuclear fagocítico

PCR: Proteína C Reactiva

FA: Fosfatasa alcalina

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa

CONFLICTOS DE INTERES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses y no tener financiación para la publicación de este caso / manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Inaccone R, Federle MP, Brancatelli G, Matsui O, Fishman EK, et al (2006). Peliosis hepatis: Spectrum of imaging findings. *Am J Roentgenol* 187:W43–W52.
- 2- Kleger A, Bommer M, Kunze MKlaus J, Leithaeuser F, Wegener M, Adler G, Dikopoulos N (2009). First reported case of disease: Peliosis hepatis as cardinal symptom of Hodgkin's lymphoma. *The Oncologist* 14:1088-1094.
- 3- Downes RO, Cambridge CL, Diggiss C, Iferenta J, Sharma M (2015). A case of intra-abdominal hemorrhage secondary to peliosis hepatis. *Int J Surg Case Rep* 7C: 47-50.
- 4- Joseph F, Younis N, Haydon G, Adams DH, Wynne S, Gillet M et al (2004). Peliosis of spleen with massive recurrent haemorrhagic ascitis, despite splenectomy, and associate with elevated levels of vascular endothelial growth factor. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16: 1401-1406
- 5- Falkensammer CE, Thurnher M, Leonhartsberger N and Ramoner R (2011). C-reactive protein is a strong predictor for anaemia in renal cell carcinoma: role of IL-6in overall survival. *BJU Int* 107(12):1893–8.
- 6- Kurzrock R, Voorhees PM, Casper C, Furman RR, Fayad L, et al (2013). A phase I, open-label study of Siltuximab, an anti-IL6 monoclonal antibody, in patients with B-cell non Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, or Castleman disease. *Clin Cancer Res.* 19(13):3659-70.
- 7- Tanaka T, Narazaku M, Kishimoto T (2014). IL-6, inflammation, immunity and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*; 6(10): a016295.
- 8- Cangat N, Wolanskyj AP (2013). Anemia of Chronic disease. *Semin Hematol*; 50(3) 232-238.
- 9- Yang J, Li W, He X, Zhang G, Yue L, Chai Y (2015). VEGF overexpression is a valuable prognostic factor for non-Hodgkin's lymphoma evidence from a systemic Meta-analysis. *Disease Markers*, ID 786790. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/786790>
- 10- Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD (2013). Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving Rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma leuk*; 13(2): 106-111.

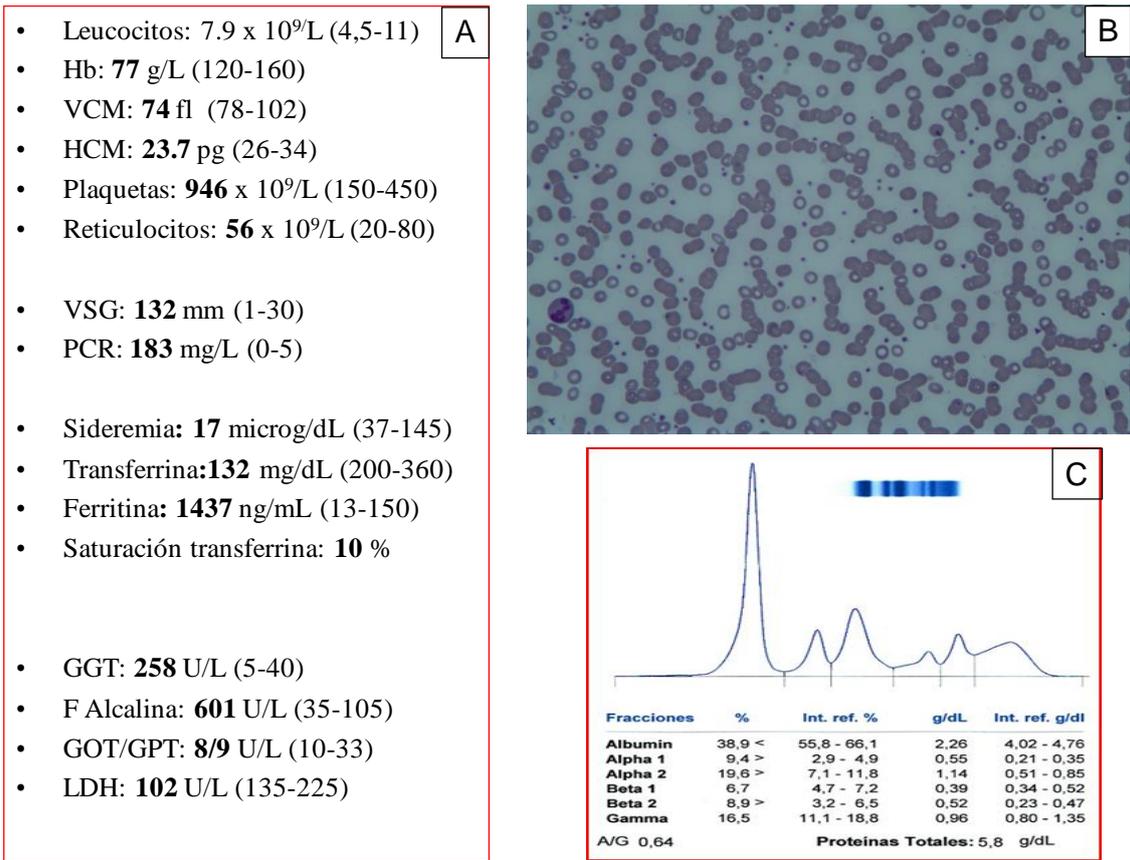
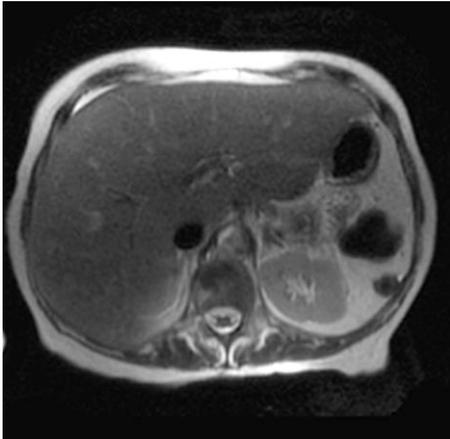


Figura 1. Datos analíticos: **A)** Anemia microcítica hiporregenerativa, alteración del metabolismo del hierro (Fe), elevación de reactantes de fase aguda y alteración de las enzimas hepáticas. **B)** Morfología de la sangre periférica con hipocromía, intenso rouleaux y trombocitosis. **C)** Proteinograma con hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia.

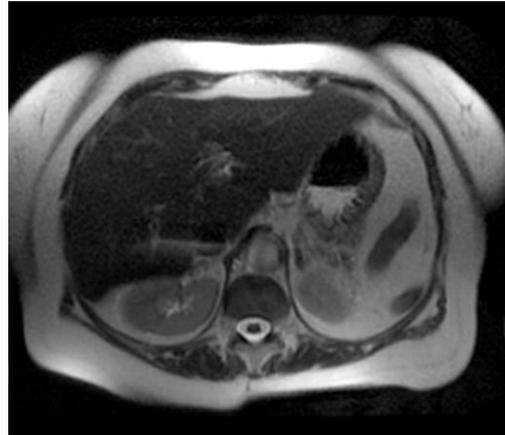
A) Diagnóstico

A1

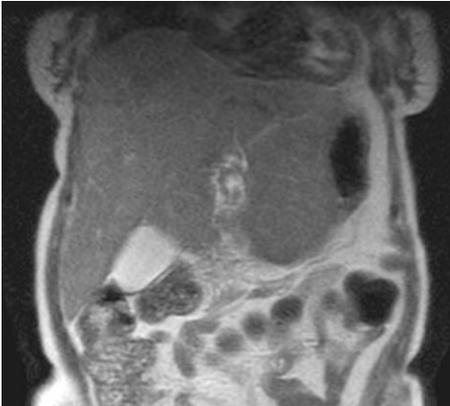


B) Fin de tratamiento

B1



A2



B2

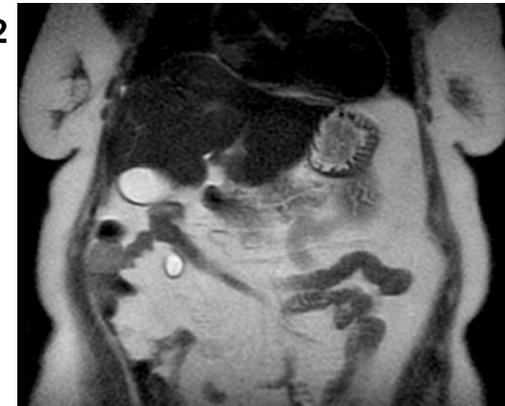


Figura 2. Resonancia Nuclear Magnética abdominal: **A)** vista axial (A1) y coronal (A2) al diagnóstico: Aumento del tamaño hepático, con parénquima finamente heterogéneo y sin lesiones focales. **B)** vista axial (B1) y coronal (B1) tras tratamiento: tamaño hepático dentro de la normalidad con parénquima homogéneo.

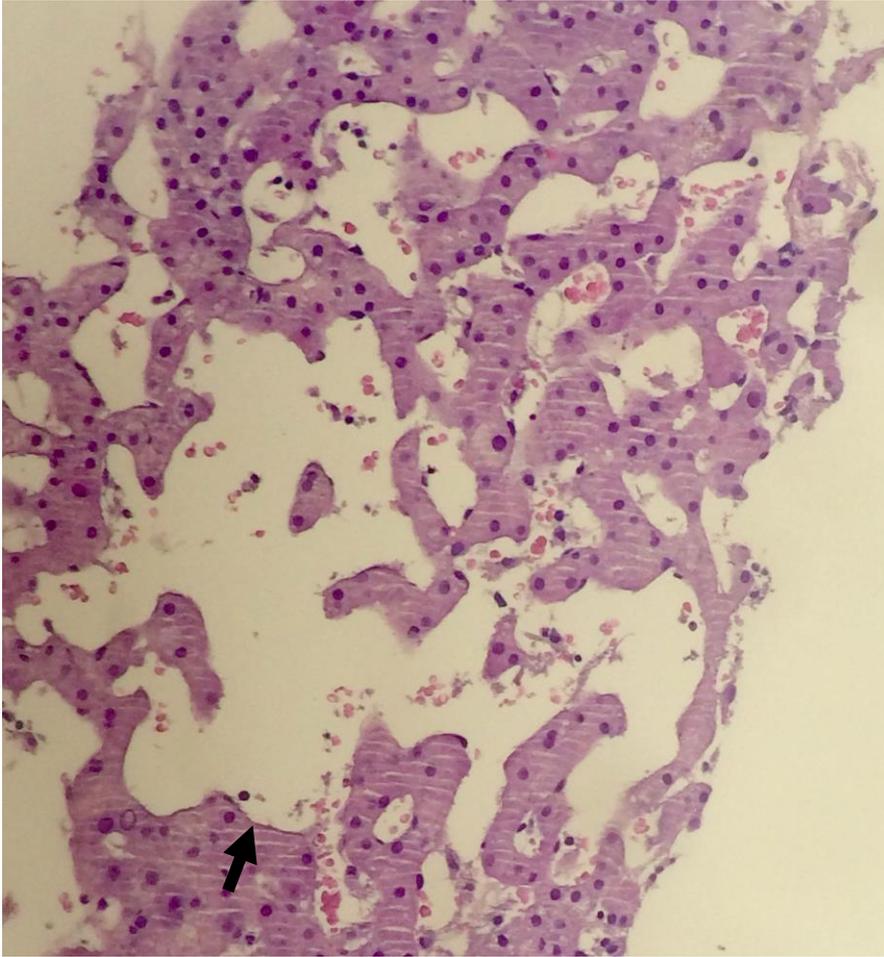


Figura 3. Peliosis hepática. Espacios quísticos sin revestimiento endotelial (flecha).
HE x 10

Tabla 1. Evolución de los parámetros analíticos durante el diagnóstico y tratamiento

Evolución	Hb g/L (120-160)	PCR mg/L (0-5)	FA U/L (35-105)	GGT U/L (5-40)	Hierro µg/L (37-145)	TRF mg/dL (200-360)	Ferritina ng/mL (13-150)	Hepcidina ng/mL (2-26)	VEGF (pg/mL) (<128)	IL-6 (pg/mL) (<7)
(Día 0) 1º ciclo	64	229	578	249	19	149	1542	98	219	123
(Día + 21) 2º ciclo	113	1	178	126	89	259	996	50	3	6
(Día + 42) 3º ciclo	102	9	142	171	102	226	1293	46	3	6
(Día + 63) 4º ciclo	104	5	186	179	77	273	1277	11	3	6
(Día + 84) 5º ciclo	102	9		173	81	265	1590	24	3	6
(Día + 150) Evaluación tras 6º ciclo / Fin tratamiento	100	5	244	281	82		812	52	3	6
Fin Rituximab de Mantenimiento (2 años)	115	3	158	320	72	265	495	53	3	6
1 año tras fin de tratamiento de mantenimiento	116	3	79	169	57	243	252			

Abreviaturas: Hb: hemoglobina, PCR: proteína C reactiva, FA: fosfatasa alcalina, GGT: gamma glutamil transaminasa, TRF: transferrina, VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial, IL: interleukina.

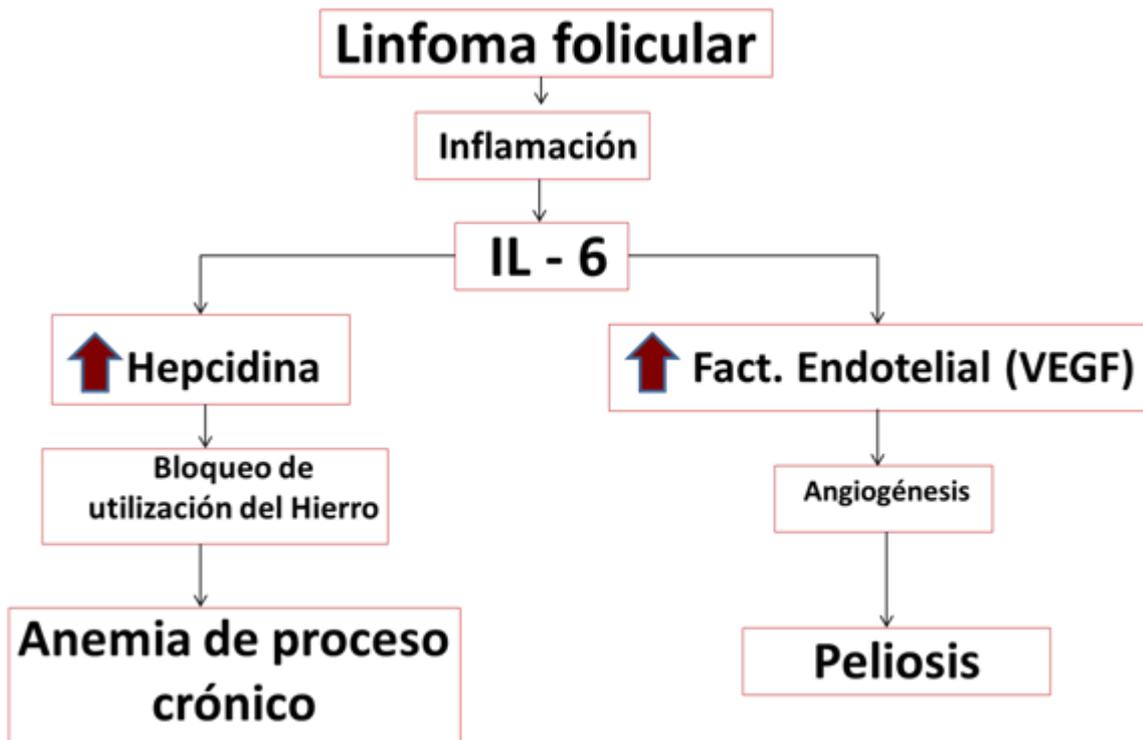


Figura 4. Hipótesis patogénica de la peliosis y anemia de proceso crónico en el contexto del linfoma folicular de este caso.