

Interpretando un caso atípico: el tiempo de evolución determina el diagnóstico e impacta en el pronóstico de los linfomas no Hodgkin

Interpreting an atypical clinical case: the timing of events determines the diagnosis and impacts the prognosis of non-Hodgkin lymphomas

Sr. Editor:

Leemos con gran interés el artículo titulado –*Granulomas pulmonares y en médula ósea: más allá de la tuberculosis. A propósito de un caso*– de C. Peña, A. Soto y P. Villegas, publicado recientemente en esta Revista¹. El artículo describe el caso de una paciente de 59 años que luego de aproximadamente 1 año de síndrome febril y síntomas respiratorios, se diagnostica Linfoma no Hodgkin (LNH). La complejidad del caso, y lo que lo hace tan interesante, se basa en la presentación con granulomas en pulmón y un test de reacción en cadena de polimerasa (PCR) positivo para *M. tuberculosis*, determinando un diagnóstico falso-positivo de tuberculosis pulmonar. Luego de 3 meses de tratamiento antibiótico y evolución tórpida, la paciente es re-estudiada y se logra demostrar la presencia de LNH.

Pese a que el caso es notable dado la infrecuente asociación entre granulomas y LNH, queremos destacar que, más allá de la presencia de granulomas, la presentación clínica de la paciente es absolutamente atípica. De particular importancia es el tiempo de evolución que existe entre el inicio de los síntomas hasta la biopsia que confirma la presencia del LNH. La clasificación de los LNH se basa necesariamente según su comportamiento clínico, ya sea agresivo o indolente³. Pese a que las características de uno u otro son difícilmente dicotómicas, en general los LNH agresivos suelen tener una evolución clínica rápida, frecuentemente con presencia de síntomas B, y que lleva al diagnóstico entre algunas semanas a pocos meses (< 3 meses). Los LNH indolentes, suelen progresar asintomáticos muy lentamente (> 3 meses), no rara vez en uno o varios años. La evolución temporal es especialmente crítica en el caso de los LNH agresivos, dónde la demora en el tiempo entre diagnóstico e inicio de terapia se asocia indirectamente a probabilidad de supervivencia. El estudio más importante publicado al respecto comparó los resultados de tratamiento con quimioterapia R-CHOP de 689 pacientes con LNH DCGB tratados en British Columbia, Canadá. Los pacientes que tuvieron un tiempo entre diagnóstico e inicio de tratamiento mayor a 8 semanas tuvieron 33% más riesgo de recaer (HR 1,33; IC 95% 1,15 - 1,54) y 20% más riesgo de morir (HR 1,20; IC 95% 1,03 - 1,41) que aquellos que lo hicieron antes³. En este caso, la variedad corresponde a un LNH difuso de células grandes B (DCGB) tipo anaplásico. Esta variedad de LNH no sólo es el LNH más frecuente⁴,

además es clínicamente el LNH agresivo por definición, evidentemente sorprendiendo en este caso la presentación clínica solapada y lentamente progresiva. Con una evolución que supera los 12 meses, el caso presentado por Peña et al. va más allá de cualquier rango planteable para considerar clínicamente el diagnóstico de un LNH de tipo agresivo. Este caso es, sin duda, muy atípico (*outlier*, en inglés).

El caso clínico está muy bien presentado y, más importantemente, la paciente fue tratada exitosamente. No obstante, algunas preguntas quedan sin contestar. ¿Pudo ser que el uso previo de antibióticos determinara los resultados negativos de las baciloscopias y cultivos de Koch?, ¿Otros métodos diagnósticos complementarios hubiesen determinado algún cambio?, ¿Cómo interpretamos la presencia de granulomas?, ¿Cómo integramos este *outlier* a nuestra práctica clínica? Sin intentar contestar todas las dudas, y particularmente entendiendo que la paciente ha evolucionado asintomática por más de 5 años, el diagnóstico de LNH DCGB, y no el de tuberculosis, parece ser indiscutible. Sin embargo, este caso no debe llevar a pensar que los LNH agresivos pueden presentarse con clínica indolente, ni que el tiempo que se ocupa en iniciar el tratamiento no importa. Nuestra práctica clínica no debe modificarse en cuanto al cuándo y cómo sospechamos que un paciente tiene linfoma. Este caso parece normalizarse si ponemos en otro contexto la sucesión de los eventos. Las manifestaciones clínicas de linfoma parecen iniciarse cuando la paciente desarrolla poliadenopatías, con ya cerca de 11 meses de evolución, marcando un quiebre en su historia previamente limitada a manifestaciones pulmonares. Los 11 meses anteriores pueden explicarse como un síndrome paraneoplásico, caracterizado por, como se denominó, una reacción sarcoide. Sin duda, la presencia de granulomas también son una rareza dentro de los numerosos síndromes paraneoplásicos que los linfomas pueden desarrollar⁵. Pero, como Malcolm Gladwell consistentemente describe en su libro –*Outliers: The Story of Success*–, al *outlier* debe intentar comprenderse siempre en perspectiva⁶.

En conclusión, el tiempo de evolución es fundamental al momento de considerar un linfoma en el diagnóstico diferencial. Más aún, nos obliga a buscar el diagnóstico e iniciar tratamiento con la mayor prontitud posible, sabiendo que el resultado, y por ende la probabilidad de sobrevivir, dependen de ello. Felicitamos a los autores por resolver un caso clínico de muy alta complejidad y por aportarnos su experiencia.

Daniel Ernst¹, Karen Escobar²

¹Instructor Asistente, Departamento de Hematología-Oncología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Servicio de Hematología, Hospital Dr. Gustavo Fricke. Viña del Mar, Chile.

Referencias

1. Peña C, Soto A, Villegas P. Granulomas pulmonares y en médula ósea: más allá de la tuberculosis. A propósito de un caso. *Rev Med Chile* 2017; 145 (5): 657-61.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127 (20): 2375-90.
3. Hay K, Lee B, Goktepe O, Connors JM, Sehn LH, Savage KJ, et al. Impact of time from diagnosis to initiation of curative chemotherapy on survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015; 1-7.
4. Cabrera ME, Martínez V, Nathwani BN, Muller-Hermelink HK, Diebold J, Maclennan KA, et al. Non-Hodgkin lymphoma in Chile: a review of 207 consecutive adult cases by a panel of five expert hematopathologists. *Leuk Lymphoma* 2012; 53 (7): 1311-7.
5. Hagler KT, Lynch JW. Paraneoplastic Manifestations of Lymphoma. *Clinical Lymphoma* 2004; 5 (1): 29-36.
6. Gladwell M. *Outliers: The Story of Success*. New York: Little, Brown and Company; 2008.

Correspondencia a:

Daniel Ernst
Departamento de Hematología y Oncología.
Instituto de Ingeniería Biológica y Médica.
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dirección: Diagonal Paraguay 319, 6to piso. Santiago, Chile.
dernst@med.puc.cl

Los autores aludidos declinaron una respuesta.