

Linfoma plasmablastico concurrente con otitis externa maligna en el conducto auditivo externo

Concurrent plasmablastic lymphoma with malignant external otitis in the external auditory canal

Navarro Paule, M^a del Pilar¹; Redondo Luciañez, Raquel²; Salas Barrios, Nuria³; Sánchez Blanco, J.J.²

¹ Especialista en Otorrinolaringología Medical Plena. Granada

² Adjunto FEA Otorrinolaringología Hospital Morales Messeguer. Murcia

³ Residente Otorrinolaringología Hospital Morales Messeguer. Murcia

Resumen

Los linfomas Plasmablasticos, constituyen un subtipo de linfomas de células B, descritos recientemente, caracterizados por su naturaleza agresiva y la diferenciación Plasmablastica. Inicialmente fueron descritos en pacientes VIH positivos. Representan el 2,6% de todos los linfomas en pacientes con SIDA, de tal forma que un 69% se presentan en VIH positivos y el resto en inmunodeprimidos. La media de edad suele ser 39 años para los VIH positivos y 58 en los VIH negativos y son más comunes en hombres. Se localizan más frecuentemente en la cavidad oral, especialmente en los pacientes VIH positivos, aunque pueden desarrollarse en otros lugares como el tracto gastrointestinal, los ganglios linfáticos y piel. El tratamiento se basa en la quimioterapia (Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y prednisona).

Abstract

The Plasmablastic lymphomas are a subtype of B-cell lymphomas, recently described, characterized by its aggressive nature and Plasmablastic differentiation. They were initially described in HIV positive patients. They represent 2.6% of all lymphomas in AIDS patients, so that 69% occur in HIV-positive and other immunosuppressed. The average age is usually 39 years for HIV-positive and 58 HIV negative and are more common in men. They are found most frequently in the oral cavity, especially in HIV-positive patients, although they may develop in other places such as the gastrointestinal tract, lymph nodes and skin. The treatment is based on chemotherapy (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and prednisone).

Palabras clave: linfoma plasmablastico, conducto auditivo externo

Keywords: Plasmablastic lymphoma, external auditory canal

INTRODUCCIÓN

El linfoma plasmablastico (PBL) es una entidad cuya descripción es relativamente reciente, clasificado por la OMS como una variante poco frecuente de linfoma difuso de células B (1). Se trata de un subtipo de linfoma células B caracterizado por un comportamiento clínico agresivo. Este tipo de linfoma se observa con mayor frecuencia en la cavidad oral de pacientes VIH-positivos⁶, aunque también se puede observar en sitios extra-orales en pacientes VIH-negativos, donde el virus de Epstein-Barr (EBV) puede estar estrechamente relacionado con su patogénesis (2). El PBL representa un reto diagnóstico dada su morfología muy característica y la falta de expresión de CD20, y también un desafío terapéutico, con primeras respuestas a la terapia, pero con altas tasas de recaída y mal pronóstico (3). En el presente estudio, se

describe un caso de LBP en el conducto auditivo externo en un paciente de 85 años de edad con otitis externa maligna (OEM).

CASO CLÍNICO

Mujer de 85 años que acude al otorrinolaringólogo por intensa otalgia y otorrea con un subjetivo aumento de su hipoacusia previa en el oído izquierdo, de meses de evolución sin respuestas a los tratamientos médicos habituales. Como antecedentes personales presenta hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, hipoacusia bilateral de largo tiempo de evolución, insuficiencia renal leve y siendo portadora de un marcapasos. A la exploración física se aprecia signo del trago izquierdo positivo (++) y en

la otoscopia, muy dolorosa, aparece un conducto auditivo externo discretamente edematoso y ocupado por secreción purulenta poco abundante y espesa. En el suelo del mismo aparece una tumoración polipoide de coloración rojiza. La exploración del oído derecho no presenta hallazgos significativos. Se envía el exudado ótico al servicio de microbiología, y se recoge una biopsia de la tumoración polipoide del CAE solicitando un TAC de ambos peñascos y gammagrafía ósea.

Ante la sospecha de otitis externa maligna, se ingresa a la paciente para recibir tratamiento con ciprofloxacino intravenoso (i.v), durante 5 semanas.

Las pruebas complementarias resultan esenciales para su diagnóstico: el cultivo de exudado ótico es negativo para aerobios y positivo para *Pseudomona aeruginosa*; el TAC de peñascos con ventana de hueso no mostró hallazgos que sugieran otitis externa maligna izquierda; la gammagrafía ósea en fase pool vascular mostró una hiperactividad de leve intensidad en área temporal izquierda con respecto a la derecha, visible tanto en registro anteroposterior como en el lateral; en fase tardía ósea: se mantuvieron los hallazgos observados en la fase de pool vascular, conformando un patrón gammagráfico compatible con el cuadro de otitis externa maligna.

El resultado anatomopatológico de la biopsia (figuras 1 y 2) mostró una mucosa escamosa ulcerada sin atipia junto con fragmentos que muestran una infiltración densa y en sábana de células atípicas, de aspecto blástico, con núcleos vesiculares con prominente nucléolo y citoplasma basófilo, con picnosis y actividad mitótica. Las células presentaron una frecuente diferenciación plasmocitoide con presencia de abundantes células plasmáticas maduras. En el estudio inmunohistoquímico (IHQ) se demostró la estirpe linfoide de las células neoplásicas CK -, LCA (CD45) +, que fueron negativas en su expresión de CD3, CD20 y CD 79a. Los hallazgos morfológicos descritos y la expresión atípica de marcadores T y B sugieren linfoma B difuso de células grandes con diferenciación plasmablástica.

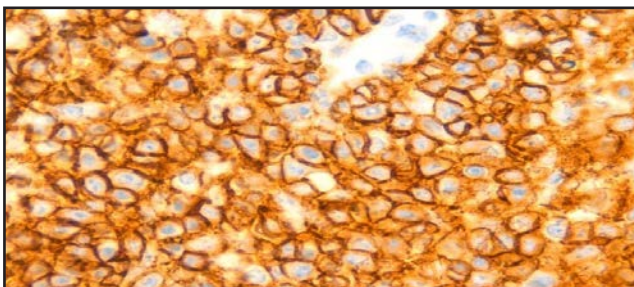


Figura 1. Tinción inmunohistoquímica con Antígeno Leucocitario. Común (CD45) que demuestra la estirpe linfoide de la neoplasia.

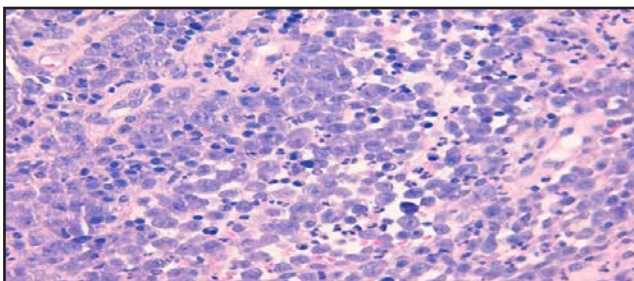


Figura 2. Tinción Hematoxilina-eosina donde aparecen infiltración en sábanas por células de morfología blástica: con núcleos vesiculosos y prominente nucléolo. Muchas de ellas con diferenciación plasmocitoide y con células plasmáticas maduras.

Durante el ingreso se solicita el estudio serológico informa-

do como positivo para Ig G de CMV y VEB. Negativo para sífilis, VHB, VHC y VIH.

El diagnóstico fue de linfoma no Hodgkin de alto grado, sugestivo de subtipo plasmablástico de conducto auditivo externo izquierdo, estadio IE (sin realizar biopsia de médula ósea (BMO) por la edad de la paciente).

Ante dichos resultados se inició tratamiento con ciclofosfámido oral a dosis de 50mg a días alternos y posteriormente recibe 30 sesiones de radioterapia -46 Gy -en total.

Mantiene seguimiento en ORL, la paciente desde el inicio del tratamiento mejora la sintomatología ótica, desaparecen las secreciones y al final del tratamiento refiere un aumento de hipoacusia y mareos de carácter inespecíficos que con el tiempo han desaparecido.

El estudio con PET-TAC con trazadores tumorales para valoración post-radioterapia no visualizó un incremento metabólico significativo sugerente de patología maligna.

En las sucesivas revisiones por ORL y onco-hematología no se aprecian alteraciones en la paciente.

DISCUSIÓN

La otitis externa maligna (OEM) es una infección rara e invasiva del canal auditivo externo que por lo general se presenta en pacientes de edad avanzada con diabetes mellitus y otros inmunodeprimidos. El germen que habitualmente la produce es la *Pseudomona Aeruginosa*. Existen varias hipótesis para explicar esta predisposición en los diabéticos, incluyendo: la microangiopatía en el canal del oído, que también podría ocurrir con más frecuencia en personas de edad avanzada y el aumento de pH del cerumen en diabético, sin embargo, la susceptibilidad a otitis externa maligna no se ha correlacionado con el nivel de intolerancia a la glucosa (4). La evolución en su curso normal puede producir una diseminación de la infección dentro de la mastoides, base de cráneo, senos durales e intracranialmente hasta producir la muerte. La clínica suele presentarse en inmunodeprimidos que acuden a consulta de ORL ante una otalgia intensa de larga evolución que no mejora tras sucesivos tratamientos, siendo la exploración otoscópica bastante anodina e indiferenciada. En caso de que la evolución sea larga y agresiva puede llegar a acompañarse de parálisis facial homolateral. En estas situaciones y con un índice alto de sospecha hay que ofrecer el tratamiento oportuno y evitar las complicaciones que empeoran mucho el pronóstico. El diagnóstico tras la sospecha clínica se basa en pruebas de imagen TAC, RNM, Gammagrafía, PET, cultivos y biopsia de las lesiones que aparecen en la exploración. El tratamiento consiste en antibioterapia mantenida durante meses y controles gammagráficos para ver el hueso temporal y el resto de la base del cráneo. Nuestra paciente se enmarca dentro de esta descripción ya que se trata de una mujer de 85 años con antecedentes personales de diabetes mellitus de larga evolución.

Los pacientes con otitis externa maligna clásicamente se presentan con otalgia y otorrea, que no responden a las medidas tópicas usadas para tratar la otitis externa sencilla. El dolor es generalmente más severo que el que se encuentra en la otitis externa sencilla, aunque los dos pueden ser difíciles de distinguir en sus primeras etapas. Dicho dolor en la otitis externa maligna tiende a ser nocturno y a extenderse a la articulación temporomandibular, que resulta dolorosa durante la masticación. En el examen físico aparece tejido de granulación visible con frecuencia en la porción inferior del conducto auditivo externo en la unión hueso – cartílago (5). En nuestro caso la presencia de otorrea y otalgia, con CAE doloroso y presencia de lesión polipoide en una paciente diabética de edad avanzada, que había recibido varios tratamientos sin respuesta, era sugestiva de otitis externa maligna.

En la otitis externa maligna el diagnóstico inicial es básicamente clínico pero es fundamental determinar la extensión de la enfermedad tanto en tejidos blandos como en los huesos de la base del cráneo (4), para lo cual tanto las pruebas de imagen como el estudio microbiológico son fundamentales.

El agente causal de la OEM es prácticamente siempre, como responsable de la infección es la *Pseudomona aeruginosa*. Existen casos de otitis externa maligna donde se han aislado otros gérmenes como: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* y *Aspergillus fumigatus*, este último asociado mayoritariamente a infección VIH. En nuestro caso el cultivo del exudado ótico fue positivo para *Pseudomona aeruginosa* como ocurre en más del 95% de los casos.

El TAC es ideal para la evaluación de la erosión ósea, que no se encontraba presente en nuestra paciente.

La gammagrafía ósea con tecnecio 99m Tc, donde el marcador radionucleido se acumula en los sitios de la actividad osteoblástica, es muy sensible para hacer el diagnóstico, tal y como ocurrió en nuestro caso en el que se describía un patrón gammagráfico compatible con el cuadro de otitis externa maligna. La OEM fue resuelta a lo largo del proceso de estudio con antibioterapia intra y extrahospitalaria.

La realización de la biopsia en el conducto auditivo externo reveló, como un hallazgo anatomopatológico casual, la existencia simultánea de un linfoma no Hodgkin plasmablastico de alto grado a ese nivel.

Los linfomas Plasmoblásticos son un subtipo de células B7,8 descrito relativamente reciente, caracterizados por su naturaleza agresiva y la diferenciación Plasmoblástica. Inicialmente fueron descritos en pacientes VIH positivos. Representan el 2,6 de todos los linfomas en AIDS, de tal forma que un 69% se presentan en VIH positivos y el resto en inmunodeprimidos. La media de edad suele ser 39 años para los positivos y 58 en los negativos y la prevalencia más frecuente en el sexo masculino. Se localizan más frecuentemente en la cavidad oral, especialmente en los pacientes VIH positivos y otros lugares son el tracto gastrointestinal, ganglios linfáticos y piel. El tratamiento se basa en la quimioterapia (Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y prednisona).

El linfoma plasmablastico (PBL) es un linfoma de células B maduras, estudios recientes han demostrado una elevada prevalencia de translocaciones MYC que pueden contribuir a su naturaleza agresiva, PBL representa un reto diagnóstico dada su morfología característica y la falta de expresión de CD20, y también un desafío terapéutico, con primeras respuestas a la terapia, pero con altas tasas de recaída y mal pronóstico (3), el virus de Epstein-Barr puede estar estrechamente relacionada con su patogénesis (2), en nuestro caso el estudio serológico fue positivo para VEB y CMV, en pacientes VIH negativos los sitios más comúnmente involucrados son la cavidad oral y el tracto gastrointestinal (3); no hemos encontrado referencias bibliográficas de este tipo de linfoma a nivel del CAE como sucedió con nuestra paciente. Un aspecto importante del tratamiento inicial de PBL es el uso de la quimioterapia, con una buena respuesta a la misma pero con una mala supervivencia. Una gran revisión de la literatura de los casos tratados de PBL muestra una tasa de respuesta global a la quimioterapia del 77% , con un 46 % de los pacientes que lograron una respuesta completa y el 31% una respuesta parcial 3. Nuestro caso fue tratado con QT, pero dado la edad de la paciente y su estado de salud, el tratamiento empleado en la quimioterapia se centro en ciclofosfamida oral a dosis de 50mg a días alternos; el tratamiento radioterápico fue recibido en 30 sesiones, en total 46Gy. A continuación se realizó estudio PET-TAC con trazadores tumorales en el que no se evidenciaba enfermedad maligna macroscópica.

En el momento actual, tras 25 meses desde el diagnóstico con su posterior tratamiento, no hay evidencias de recidiva de ninguna de las dos patologías descritas.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de la otitis externa maligna se basa en una constelación de hallazgos clínicos, de laboratorio, incluyendo biopsia para estudio histopatológico y radiográficos (TAC de peñasco y estudio gammagráfico) lo cual es importante a tener en cuenta para detectar enfermedades que puedan cursar de forma paralela a nuestra sospecha diagnóstica (como ocurrió en nuestra paciente).

REFERENCIAS

1. Bahari A, Jahantigh M, Mashhadi A, Bari Z, Bari AR. Plasmablastic Lymphoma presenting as small intestinal polyposis: A case-report. Iran Red Crescent Med Journal. 2012; 14: 669–675.
2. Hassan A, Kreisel F, Gardner L, Lewis JS Jr, El-Mofty SK. Plasmablastic lymphoma of head and neck: report of two new cases and correlation with c-myc and IgVH gene mutation status. Head Neck Pathol. 2007; 1:150-5.
3. Castillo JJ, Reagan JL. Plasmablastic Lymphoma: A Systematic Review. TheScientificWorldJournal. 2011; 11: 687–696.
4. Morales-Avellaneda T, González-Ramírez AI, Rodríguez-Alfonso B, Mucientes-Rasilla J, García-Berrocal JR, De Diego B. Discordancia clínica-gammagráfica en un caso de otitis externa maligna. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2012;31:267–269
5. Rubin Grandis J, Victor L Yu. UpToDate Malignant (necrotizing) external otitis. Literature review current through: Feb 2014. | This topic last updated: oct 24, 2013
6. Morscio J1, Dierickx D, Nijs J, Verhoef G, Bittoun E, Vanoeteren X, et al. Clinicopathologic comparison of plasmablastic lymphoma in HIV-positive, immunocompetent, and posttransplant patients: single-center series of 25 cases and meta-analysis of 277 reported cases. Am J Surg Pathol. 2014; 38: 875-86
7. Dorwal P, Sachdev R, Mishra P, Guleria M, Pande A, Tyagi N, et al. Extraoral plasmablastic lymphoma detected using ascitic fluid cytology and flow cytometry: a case report with a review of the literature. Acta Cytol. 2014;58:309-17.
8. Sugimoto KJ, Shimada A, Sakurai H, Wakabayashi M, Imai H, Sekiguchi Y, et al. Primary gingival diffuse large B-cell lymphoma: a case report and a review of the literature. Int J Clin Exp Pathol. 2013;7:418-24.