

Linfoma Plasmablástico de Cavidade Oral em Paciente sem Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana: Relatório de Caso

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n2.4660>

Oral Cavity Plasmablastic Lymphoma in Patient without Human Immunodeficiency Virus Infection: Case Report

Linfoma Plasmablástico de Cavidade Oral em Paciente sem Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana: Relatório de Caso

Martín Sebastian Rondón Salas¹; Victória Bulcão Caraciolo²; Leandro Luongo de Matos³

RESUMEN

Introducción: El linfoma plasmablástico comprende un tumor raro que corresponde aproximadamente al 2% de los linfomas no Hodgkin, con una mayor prevalencia en hombres, con una edad media de diagnóstico de 50 años y una evolución agresiva. Es común su diagnóstico en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), así como con infección por el virus de Epstein-Barr (EBV). **Informe del caso:** Dada la escasez de datos en la literatura y la necesidad de comprender mejor su diagnóstico, manejo y pronóstico, se presenta el caso de un paciente masculino sin infección por el virus de inmunodeficiencia humana, pero con serología positiva para el virus de Epstein-Barr, diagnosticado con linfoma plasmablástico de la mucosa de la cavidad oral. El paciente había sido tratado por un absceso periapical aproximadamente 30 días antes de la primera consulta con poca mejoría, progresando a ulceración de la mucosa. Debido a la sospecha de carcinoma de mucosa, se realizó una biopsia que reveló linfoma plasmablástico, y se inició el tratamiento con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). Aproximadamente un mes después de comenzar el primer ciclo, el paciente fue admitido en la sala de emergencias con un deterioro del estado general, confusión mental, fiebre y shock séptico debido a neutropenia febril refractaria a las medidas de apoyo, lo que finalmente resultó en su fallecimiento. **Conclusión:** Una descripción detallada del linfoma plasmablástico y su curso clínico es importante para agregar información a la comunidad científica, especialmente dada la limitada disponibilidad de datos sobre esta enfermedad agresiva.

Palabras clave: Linfoma Plasmablástico/diagnóstico; Linfoma no Hodgkin/diagnóstico; Infecciones por Virus de Epstein-Barr; Boca/lesiones.

ABSTRACT

Introduction: Plasmablastic lymphoma comprises a rare tumor, accounting for approximately 2% of non-Hodgkin lymphomas, with a higher prevalence in men, with a mean age of diagnosis of 50 years and aggressive evolution, its diagnosis is common in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection, as well as Epstein-Barr virus (EBV) infection. **Case report:** Given the scarcity of data in the literature and the need for a better understanding of its diagnosis, management, and prognosis, the case of a male patient without HIV infection but with positive serology for EBV, diagnosed with plasmablastic lymphoma of the oral cavity mucosa is reported. The patient was treated for a periapical abscess approximately 30 days before the initial consultation with little improvement, progressing to mucosal ulceration. Due to suspicion of mucosal carcinoma, a biopsy was performed, revealing plasmablastic lymphoma, and treatment was initiated with CHOP chemotherapy regimen (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone). Approximately one month after starting the first cycle, the patient was admitted to the emergency room with a decline in general condition, mental confusion, fever, and septic shock due to febrile neutropenia refractory to supportive measures, ultimately resulting in death. **Conclusion:** A detailed description of plasmablastic lymphoma and its clinical course is important for providing information to the scientific community, given the limited data available on this aggressive disease.

Key words: Plasmablastic Lymphoma/diagnosis; Lymphoma, Non Hodgkin/diagnosis; Epstein-Barr Virus Infections; Mouth/injuries.

RESUMO

Introdução: O linfoma plasmablástico compreende um tumor raro que corresponde a cerca de 2% dos linfomas não Hodgkin, com maior prevalência em homens, com idade média de diagnóstico de 50 anos e de evolução agressiva, sendo comum seu diagnóstico em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), bem como com infecção por Epstein-Barr vírus (EBV). **Relato do caso:** Em vista da escassez de dados na literatura e da necessidade de maior entendimento sobre o seu diagnóstico, manejo e prognóstico desses pacientes, relata-se o caso de um paciente do sexo masculino, sem infecção pelo HIV, com sorologia positiva para EBV, diagnosticado com linfoma plasmablástico de mucosa da cavidade oral. O paciente em questão foi tratado de um abscesso periapical há cerca de 30 dias da primeira consulta com pouca melhora, evoluindo com ulceração da mucosa. Por suspeita de carcinoma de mucosa, foi realizada biópsia com diagnóstico de linfoma plasmablástico e iniciado tratamento com esquema quimioterápico CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona). Aproximadamente um mês após início do primeiro ciclo, o paciente foi admitido em sala de emergência com quadro de queda do estado geral, confusão mental, febre e choque séptico por neutropenia febril refratária às medidas de suporte, evoluindo a óbito. **Conclusão:** A descrição detalhada sobre o linfoma plasmablástico e seu curso clínico faz-se importante ao fornecer informações ao meio científico, considerando a escassez de dados sobre essa doença tão agressiva.

Palavras-chave: Linfoma Plasmablástico/diagnóstico; Linfoma não Hodgkin/diagnóstico; Infecções por Vírus Epstein-Barr; Boca/lesões.

¹2Pesquisador Autônomo. São Paulo (SP), Brasil. E-mails: martin.srs@hotmail.com; victoriacaraciolo40@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0002-0426-4479>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-0124-0076>

³Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo (SP), Brasil. E-mail: leandro.matos@einstein.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-5068-8208>

Dirección para correspondencia: Martín Sebastian Rondon Salas. Rua Marc Chagall, 339 – Perdizes. São Paulo (SP), Brasil. CEP 05036-170. E-mail: martin.srs@hotmail.com



INTRODUCCIÓN

Los linfomas son neoplasias hematológicas ampliamente conocidas y pueden ser divididos en linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH). Entre los no Hodgkin, existen diversos subtipos de clasificaciones, siendo el linfoma difuso de grandes células B uno de los más comunes, correspondiendo a cerca del 25% a 40% de los casos. Ocurre predominantemente en hombres (55%) y posee diferentes categorías, entre ellos el linfoma plasmablasto (LPB)¹⁻⁴, un tumor raro que corresponde a aproximadamente el 2% de los LNH. Se define entonces como una neoplasia de grandes células B de alto grado de fenotipo plasmocítico. Presenta una prevalencia mayor en hombres, siendo el promedio de edad al diagnóstico de 50 años. Se caracteriza por un cuadro clínico de evolución agresiva, siendo común su diagnóstico en pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), pudiendo estar asociado también a la infección por el virus de Epstein-Barr (EBV). La presentación fuera del sistema linfático es común⁴, siendo los lugares de ataque preferenciales la cavidad oral y el tracto digestivo. El diagnóstico clínico es muchas veces desafiante debido a características superpuestas de linfomas de alto grado y malignidad de células plasmocíticas⁴⁻⁶. El manejo se hace con esquemas quimioterápicos intensos, pero sin ser un estándar universalmente definido, con pronóstico reservado en la mayor parte de los casos.

En vista de la escasez de datos en la literatura, se informa el caso clínico de un paciente de sexo masculino (VIH negativo y EBV positivo) no inmunocomprometido, diagnosticado con LPB de la mucosa de la cavidad oral, para mejor entendimiento sobre su diagnóstico y curso clínico, además del manejo y pronóstico de estos pacientes.

El paciente forma parte de protocolo de investigación registrado en el Comité de Ética en Pesquisa (CEP) de la institución bajo el número de parecer 6724433 (CAAE: 32884214.5.0000.0065) y, debido al desenlace, existe la dispensa aprobada de consentimiento para investigaciones futuras, conforme con la Resolución n.º 466/2012⁷ del Consejo Nacional de Salud.

INFORME DEL CASO

Hombre, 88 años, en tratamiento odontológico por absceso periapical del canino inferior izquierdo hace cerca de 30 días, con poca mejora del cuadro, evolución con ulceración de mucosa con empeoramiento rápido y progresivo. Estuvo presente en primera consulta con el Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello el día 8 de noviembre de 2021. Tenía como antecedentes hipertensión tratada y tabaquismo esporádico y pasivo. Fue enviado

para evaluación del área de Cirugía de Cabeza y Cuello después de realizarle biopsia de la lesión el odontólogo el 26 de octubre de 2021, con resultado preliminar de neoplasia maligna poco diferenciada, aguardando examen inmunohistoquímico complementario.

En la oroscopia (Figura 1), se evidenció una lesión vegetoinfiltrativa de aproximadamente 3,0 x 2,5 cm, de epicentro en reborde gingival inferior a la izquierda acometiendo desde los incisivos hasta el primer molar, con compromiso de elementos dentales, presencia de necrosis tumoral central y acometimiento del piso anterior de la boca. Había además presencia de linfadenomegalias en niveles I y II bilateralmente, y el paciente se presentaba con compromiso significativo de *performance status* (KPS = 70; ECOG = 2).



Figura 1. Oroscofia del paciente mostrando lesión vegetoinfiltrativa en reborde gingival inferior de aproximadamente 3,0 x 2,5 cm, con compromiso de elementos dentales y presencia de necrosis tumoral central

En la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET-CT) de estadificación (Figura 2), realizada el 10 de diciembre de 2021, se evidenció una lesión expansiva e infiltrativa en el cuerpo de la mandíbula a la izquierda, midiendo 5,2 x 3,5 cm (*standardized uptake value* – SUV máximo de 44,7), con erosión de la mandíbula sobrepasando la línea media y extensión hasta el piso de boca a la izquierda, sin otros hallazgos significativos.

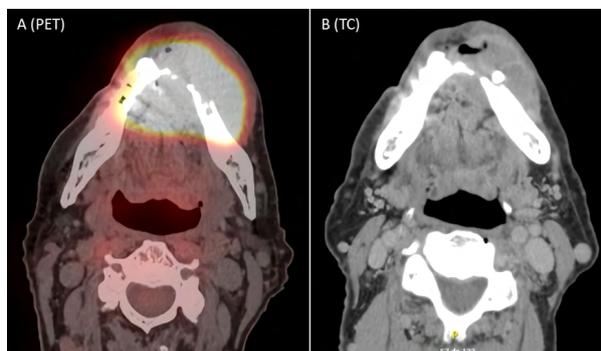


Figura 2. PET-CT mostrando lesión expansiva e infiltrativa con realce heterogéneo en reborde alveolar de la mandíbula a la izquierda, envolviendo la región de la sínfisis mentoniana y parasinfisaria bilateral con SUV máximo de 44,7

Una nueva biopsia fue realizada y el informe anatomopatológico definitivo concluyó que se trataba de un LPB de mucosa, luego de que el examen inmunohistoquímico demostrase CD3 negativo, CD20 negativo y CD138 positivo, además de EBV positivo. El paciente fue encaminado para evaluación y tratamiento por el área de hematología.

Inició tratamiento con esquema quimioterápico CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) en “dosis total” (D1 en 20 de diciembre de 2021), debido a que había comorbilidades compensadas y, a pesar de la edad avanzada, se trataba de una enfermedad agresiva. Tras el primer ciclo del tratamiento, el paciente evolucionó con sangrado oral, leucopenia grave con neutropenia asintomática, plaquetopenia y fue adecuadamente tratado para esas toxicidades. Sin embargo, fue admitido en sala de emergencia el día 2 de enero de 2022 por caída del estado general, confusión mental, fiebre y choque séptico por neutropenia febril refractarios a las medidas de soporte, antibioticoterapia de amplio espectro y fármacos vasoactivos, evolucionando rápidamente al fallecimiento.

DISCUSIÓN

Por ser una afección rara, hay pocos casos de LPB en la literatura. Sin embargo, existen algunos factores que pueden ayudar a identificar o sospechar de esa enfermedad. EL LPB es una variante inmunoblástica y generalmente se presenta en pacientes VIH-positivos, inmunocomprometidos y tiene relación con el EBV¹⁻³. La presentación clínica es generalmente agresiva, con rápida evolución, como se muestra en este caso, en el cual el paciente se presentó con masa voluminosa en cavidad oral, con queja de rápida evolución, en solo 30 días. Además, la presentación extranodal es muy común⁴, como presentó este paciente, con una afección de la cavidad oral (uno de los lugares más atacados por el fenotipo en discusión). La búsqueda de ciertos patrones inmunohistoquímicos mediante la biopsia es esencial para el diagnóstico, puesto que la presencia de ciertos marcadores (v.g.: CD38, CD138, PRDM1, IRF4 Y CD79a) y la ausencia de otros (v.g.: CD19, CD20 y el PAX5) pueden indicar fuertemente el diagnóstico^{4,5}. En este caso, el paciente presentaba ausencia de CD20, generalmente expresado en células B maduras u otros tipos de linfomas como el de Burkitt, y la presencia de CD138 (marcador relacionado con diferenciación plasmocitaria), asociado al EBV, que tiene como principal involucramiento la teoría de la inhibición de la apoptosis mediante diversos mecanismos intracelulares, favoreciendo el surgimiento de dicha neoplasia. Este patrón inmunohistoquímico

asociado a la afección de la mucosa oral y a la clínica agresiva condujo al diagnóstico de este linfoma. No obstante, ni siempre las presentaciones tendrán el mismo patrón, como en el caso de este paciente, con presentación clínicamente compatible, pero sin infección por VIH o antecedentes de inmunocompromiso. Además, vale resaltar la importancia de la realización del PET-CT para la estadificación inicial de la enfermedad, una vez que tal examen puede ser responsable por el cambio de la terapéutica de algunos casos, por medio de aumento o disminución de estadificación cuando se compara con la CT aisladamente⁶. Sin embargo, debido a la falta de evidencia y de estudios que comparen la sensibilidad y especificidad de los resultados de la CT aisladamente con el PET-CT en el mismo paciente, por medio del método de referencia (análisis patológico), la mayoría de los resultados de desenlaces oncológicos está determinada por el seguimiento clínico de largo plazo para confirmar la presencia o ausencia de la enfermedad⁶.

El tratamiento del LPB no tiene un esquema estándar bien establecido, aunque la mayoría de las recomendaciones en la literatura considera regímenes más intensos. Dicho esto, en el caso del paciente de este informe, el régimen CHOP fue empleado en “dosis total” justamente por tratarse de una enfermedad agresiva. En la literatura, se describen estudios que también demuestran eficacia del esquema EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina) en pacientes con linfomas asociados al VIH, a pesar de no ser especificada su aplicabilidad al LPB. De acuerdo con un artículo de revisión sobre la biología y el tratamiento del LPB, publicado por la *American Society of Hematology*⁴, los esquemas de tratamiento más utilizados actualmente, por causa de su intensidad y mayor sobrevida en relación a otros esquemas, son el EPOCH, CODOX-M/IVAC (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, metotrexato alternando con ifosfamida, etopósido y citarabina) y el hyper-CVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, y dexametasona) alternando con metotrexato y citarabina. A pesar de no ser el esquema CHOP el más recomendado, hay dos artículos citados en esta revisión que no demostraron diferencia entre el esquema CHOP y EPOCH. El pronóstico del LPB, por ser una enfermedad agresiva, no tan fácilmente diagnosticada y exigir un tratamiento agresivo, es generalmente reservado^{4,5,8-10}. Algunos artículos y revisiones sistemáticas en la literatura^{4,5,10} señalan una sobrevida general de 15 meses para pacientes con LPB VIH-positivos y entre siete y nueve meses para pacientes con LPB VIH-negativos (11 meses para VIH-negativos inmunocompetentes). En el presente relato, el paciente presentó una sobrevida de poco menos de dos meses, incluso sin antecedentes de



inmunocompromiso y VIH-negativo, aunque debido a la grave oncología intercurrente.

CONCLUSIÓN

La descripción detallada e informada sobre el LPB y su curso clínico se vuelve importante al adicionar informaciones al medio científico, en el cual la cantidad de datos disponibles para esta enfermedad es muy limitada. Dada la elevada cantidad de diagnósticos diferenciales, la inespecificidad de varios síntomas, los esquemas terapéuticos no bien definidos y el pronóstico reservado, la descripción detallada de los casos, así como los regímenes de tratamientos utilizados, el patrón de identificación inmunohistoquímica bien descrito y el esclarecimiento de la asociación con otras enfermedades virales son fundamentales para una mejor precisión diagnóstica, mejor tratamiento y aumento de la sobrevida, especialmente en una enfermedad tan agresiva.

APORTES

Todos los autores contribuyeron substancialmente en la concepción y en el planeamiento del estudio; en la obtención, análisis e interpretación de los datos; en la redacción y revisión crítica; y aprobaron la versión final a publicarse.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Nada a declarar.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No hay.

REFERÊNCIAS

1. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107(1):265.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, organizadores. *Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised*. 4. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.

4. Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood*. 2015;125(15):2323-30.
5. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood*. 1997;89(4):1413-20.
6. Kirby AM, Mikhael NG. The role of FDG PET in the management of lymphoma: what is the evidence base? *Nucl Med Commun*. 2007;28(5):335-54. doi: <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3280895e23>
7. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*. 2013 jun 13; Seção I:59.
8. Silveira NPV, Michel FPS, Gomes PMS, et al. Linfoma Plasmablastico em paciente sem infecção pelo vírus da imunodeficiência humana: relato de caso. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022;44(Sup2):s94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.157>
9. Stocco DC, Donadel CD, Monteiro CMLB, et al. Relato de caso: descrição clínica e histopatológica de Linfoma Plasmablastico em paciente portador do vírus da imunodeficiência humana. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020;42(Sup2):242-3 doi: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.407>
10. Castillo J, Pantanowitz L, Dezube BJ. HIV-associated plasmablastic lymphoma: lessons learned from 112 published cases. *Am J Hematol*. 2008;83(10):804-9. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.21250>

Recebido em 8/4/2024
Aprovado em 23/5/2024

