

# Linfoma pulmonar asociado a síndrome de Nijmegen

D. Moreno Pérez<sup>a</sup>, F.J. García Martín<sup>a</sup>, R. Vázquez López<sup>a</sup>, E. Pérez Ruiz<sup>b</sup>,  
M.E. González Valentín<sup>c</sup>, B. Weil Lara<sup>d</sup> y A. Jurado Ortiz<sup>a</sup>

Unidades de <sup>a</sup>Infectología e Inmunodeficiencias Pediátricas y <sup>b</sup>Neumología Pediátrica.  
Servicios de <sup>c</sup>Hematología Infantil y <sup>d</sup>Anatomía Patológica.  
Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga. España.

El síndrome de Nijmegen es una rara entidad autosómica recesiva caracterizada por un síndrome dismórfico peculiar (microcefalia, cara de pájaro, talla corta), inmunodeficiencia combinada acompañada de infecciones recurrentes, hipersensibilidad a las radiaciones ionizantes y predisposición a la aparición de neoplasias, sobre todo linfomas, debido a inestabilidad cromosómica por anomalías en los mecanismos de reparación de las roturas del ADN.

Se presenta el caso de un paciente de 6 años con síndrome de Nijmegen, que en su evolución desarrolló un linfoma no hodgkiniano de células B grandes de localización pulmonar sin afectación ganglionar.

## Palabras clave:

*Síndrome de Nijmegen. Roturas cromosómicas. Inmunodeficiencia primaria. Linfoma no hodgkiniano. Linfoma de células B rico en células T.*

## NIJMEGEN BREAKAGE SYNDROME ASSOCIATED WITH PULMONARY LYMPHOMA

Nijmegen breakage syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterized by a peculiar dysmorphic syndrome (microcephaly, "bird-like" facies, short stature), combined immunodeficiency with recurrent infections, X-ray hypersensitivity and predisposition to malignancy, mainly lymphomas, as a consequence of chromosome instability due to anomalies in the repair of double-stranded DNA breaks.

We present a 6-year-old boy with Nijmegen breakage syndrome, who developed a large B-cell non-Hodgkin's lymphoma, localized in the lung without nodal involvement.

## Key words:

*Nijmegen breakage syndrome. Chromosome breakage. Primary immunodeficiency. Non-Hodgkin's lymphoma. T-cell-rich B-cell lymphoma.*

## INTRODUCCIÓN

Descrito por primera vez en 1981<sup>1</sup>, el síndrome de Nijmegen, o más conocido en la literatura anglosajona como *Nijmegen breakage syndrome* es una rara entidad que se transmite con herencia autosómica recesiva, caracterizada por microcefalia, cara de pájaro, talla corta, retraso cognitivo en más de la mitad de los casos, inmunodeficiencia acompañada de infecciones recurrentes, hipersensibilidad a las radiaciones ionizantes y predisposición a la aparición de neoplasias, como linfomas<sup>2</sup>. Se presenta el caso de un paciente con dicho síndrome, que en su evolución presentó un linfoma no hodgkiniano de parénquima pulmonar sin afectación ganglionar.

La caracterización inmunológica y molecular de este paciente ha sido previamente publicada<sup>3</sup>.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente varón de 6 años diagnosticado con 8 meses de síndrome de Nijmegen que presentaba las características típicas de este síndrome, como microcefalia, cara de pájaro, talla corta, retraso mental moderado e inmunodeficiencia combinada, y otras alteraciones menos habituales, como agenesia renal izquierda (fig. 1). Los padres no eran consanguíneos. Un hermano, diagnosticado probablemente de forma errónea de síndrome de Bloom, había presentado una leucemia aguda promielocítica (M<sub>3</sub>) y falleció posteriormente.

**Correspondencia:** Dr. D. Moreno Pérez.  
Santa Julia, 10. 29640 Fuengirola. Málaga. España.  
Correo electrónico: dmorenop@wanadoo.es

Recibido en abril de 2002.

Aceptado para su publicación en julio de 2002.

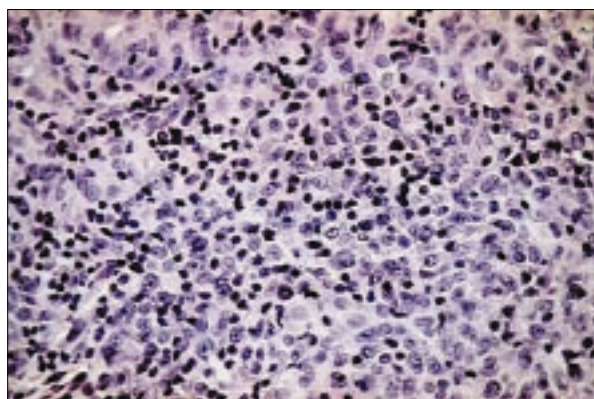


**Figura 1.** *Facies típica del síndrome de Nijmegen: microcefalia, cara de pájaro, frente pequeña, micrognatia, filtrum largo.*

Ingresó en nuestro hospital por un cuadro de fiebre de una semana de evolución, de 38-39 °C, de predominio vespertino, acompañado de sintomatología respiratoria. En la radiografía de tórax se comprobó una condensación en lóbulo inferior izquierdo. Inicialmente se administró antibioterapia empírica intravenosa con amoxicilina-ácido clavulánico. Ante la persistencia del cuadro febril y la imagen radiológica a pesar del tratamiento, se administraron también de forma empírica otros antimicrobianos, como cefotaxima, amikacina y clindamicina. Ante la no resolución del cuadro, se optó por la realización de una fibrobroncoscopia, lavado broncoalveolar y cultivos en medios especiales, sin que se aislara posteriormente ningún agente bacteriano ni fúngico; la reacción en cadena de la polimerasa para micobacterias y citomegalovirus fueron negativas; en cambio, resultó positiva para virus de Epstein-Barr en el líquido de lavado broncoalveolar. La inmunofluorescencia directa y la tinción con metenamina argéntica para detección de *Pneumocystis carinii* fueron negativas.

La evolución tórpida del proceso, con fiebre casi diaria, nos llevó a valorar la existencia de un problema añadido de origen no infeccioso. Así, se realizó una biopsia pulmonar mediante toracoscopia, con el resultado histopatológico de linfoma no hodgkiniano de células B grandes rico en células T (LBRCT), CD15(+), CD20(+), CD30(+), con reordenamiento del gen de las cadenas pesadas Ig (JH) positivo y negativo para el receptor T-gamma (fig. 2). El estudio de extensión del linfoma fue negativo, siendo por tanto de localización extraganglionar, únicamente de parénquima pulmonar.

Actualmente, además de inmunoglobulina intravenosa periódica como terapia de base, el paciente recibe tratamiento quimioterápico para el linfoma pulmonar, siguiendo las recomendaciones del protocolo francés LMB-89, con ciclos de COPAD (ciclofosfamida, vincristina, prednisona y adriamicina), con dosis ajustadas de ciclofosfamida y adriamicina.



**Figura 2.** *Linfoma pulmonar de células B grandes, con gran infiltración de células T.*

## DISCUSIÓN

El síndrome de Nijmegen es una rara entidad de patrón hereditario autosómico recesivo, caracterizado por microcefalia, cara de pájaro, talla corta, inmunodeficiencia combinada acompañada de infecciones recurrentes, hipersensibilidad a las radiaciones ionizantes y predisposición a la aparición de neoplasias. Pueden aparecer además anomalías cutáneas, como manchas color “café con leche” y vitíligo, y malformaciones asociadas, como clinodactilia y/o sindactilia (hasta el 50% de casos), estenosis/atresia anal, disgenesia ovárica, hidronefrosis y agenesia renal entre otras<sup>2</sup>.

Actualmente, desde la primera descripción de 2 casos en 1981<sup>1</sup>, se han llegado a registrar 55 pacientes (incluido el que se presenta) por el Grupo Internacional para el estudio del síndrome, ubicado en la ciudad de Nijmegen, Holanda. La mayoría de los casos proceden del este de Europa, sobre todo de Polonia<sup>2</sup>. Este paciente, en nuestro conocimiento, es el único caso con síndrome de Nijmegen descrito en España.

El síndrome de Nijmegen pertenece al grupo de enfermedades con inestabilidad cromosómica, como la ata-

xia-telangiectasia, el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi grupo D2 y el xeroderma pigmentoso. Las dos primeras, como el síndrome de Nijmegen, presentan también inmunodeficiencia y predisposición al cáncer<sup>2,4</sup>.

Debido a la similitud inmunológica y citogenética con la ataxia-telangiectasia, se creía que eran una misma entidad, idea rechazada actualmente. Los individuos con síndrome de Nijmegen carecen de la mayoría de las manifestaciones de la ataxia-telangiectasia, como ataxia cerebelosa, telangiectasias oculocutáneas y alfafetoproteína sérica elevada<sup>5</sup>. Además, recientemente se ha localizado la anomalía genética responsable del síndrome, el gen *NBS-1*, situado en el cromosoma 8q21<sup>6,7</sup>, diferente del responsable de la ataxia-telangiectasia (11q23)<sup>8</sup>. El *NBS-1* codifica la nibrina, que forma parte del complejo hMre11/hRad50, cuya función es la reparación de las roturas del ADN<sup>7,9</sup>. Su alteración parece ser la responsable fundamental de la predisposición de estos pacientes a desarrollar procesos malignos.

En este paciente, que fue estudiado por el Servicio de Inmunología del Hospital 12 de Octubre a los 6 meses tras ser enviado por nuestra unidad, se detectó una deleción homocigótica en el nucleótido 657 (exón 6) del gen *NBS-1* (que fue también observada en los padres)<sup>3</sup>; esta deleción se observa en el 90% de los casos<sup>2,3,6</sup>. En dicho estudio también se observaron anomalías clonales en los cromosomas 7 y 14 en los linfocitos cultivados y estimulados con fitohemaglutinina<sup>3</sup>, alteraciones presentes también con frecuencia en el síndrome de Nijmegen<sup>3,5</sup>.

Los pacientes con síndrome de Nijmegen presentan una inmunodeficiencia combinada relativamente severa, quizá mayor que la observada habitualmente en la ataxia-telangiectasia. En este paciente, en cuanto a la inmunidad humoral, se observó una disminución de la inmunoglobulina (Ig) G total, con ausencia de IgG<sub>2</sub>, y disminución de IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>3</sub>. En otras ocasiones puede verse también deficiencia de IgA. La IgM suele ser normal. Por otro lado, la inmunidad celular también estaba seriamente dañada en este paciente, con una linfopenia moderada debido a disminución de CD3 y CD4 (descenso notable de la proporción CD4/CD8), estando las respuestas de activación y proliferación linfocitaria *in vitro* muy alteradas.

Es frecuente en el síndrome de Nijmegen la aparición de infecciones de repetición del tracto respiratorio, como neumonías, bronquitis, sinusitis, otitis media y mastoiditis. Es más frecuente que sean infecciones típicas de la comunidad antes que de tipo oportunista. En ocasiones, como ocurre en otras inmunodeficiencias con infecciones recurrentes de vías respiratorias bajas, aparecen bronquiectasias, y a veces, insuficiencia respiratoria<sup>2,5</sup>. Actualmente, con la administración de inmunoglobulina inespecífica intravenosa periódicamente (400-600 mg/kg cada 21-28 días), como se realiza en este paciente, es raro lle-

gar a esta situación. Por otro lado, las infecciones gastrointestinales y del tracto urinario, son las siguientes en frecuencia, y aparecen en el 15% de casos<sup>2</sup>.

Tanto la inmunodeficiencia como la inestabilidad cromosómica predisponen a la malignización en este síndrome, que han presentado hasta ahora 20 (todos menores de 22 años) de los 55 pacientes del Registro Internacional<sup>2,10</sup>. La neoplasia más frecuente es el linfoma, con 15 casos, la mayoría no hodgkinianos de células B<sup>2,11</sup>, describiéndose el subtipo histológico exacto sólo en tres ocasiones<sup>11-13</sup>.

La presencia de un LBRCT difiere de los que aparecen habitualmente en los individuos inmunocompetentes<sup>2,10,14</sup>, en los que además no se han observado anomalías del gen *NBS-1*<sup>15</sup>. Cabe reseñar además la rareza que supone la localización en parénquima pulmonar exclusiva de un linfoma no hodgkiniano, situación más frecuente en sujetos inmunodeprimidos<sup>16,17</sup>. En este caso se da otra situación frecuente en pacientes con inmunodeficiencia e inestabilidad cromosómica: la asociación de LBRCT y virus de Epstein-Barr<sup>11,18</sup>, más que probable en este caso, aunque no fue posible la confirmación mediante la demostración del virus por hibridación *in situ* en las células linfomatosas.

El tratamiento oncológico en estos casos debe ceñirse a la quimioterapia, siempre empleando dosis reducidas<sup>10,14</sup>. Los radiomiméticos (como la bleomicina) y la radioterapia deben evitarse debido al gran potencial efecto cancerígeno que ofrece en estos pacientes la irradiación. Con la mejoría en el conocimiento y el manejo de esta enfermedad y las infecciones recurrentes, las complicaciones neoplásicas son actualmente la causa más frecuente de fallecimiento en este síndrome.<sup>2,10</sup>

Como conclusiones finales, sería factible pensar en el síndrome de Nijmegen en aquellos niños con microcefalia y retraso del crecimiento progresivos, precoces e inexplicados por otras causas, en los que se debe realizar un análisis de inestabilidad cromosómica. Debido a la frecuente aparición a corta edad de neoplasias malignas en este síndrome, es conveniente su diagnóstico precoz. Asimismo, ante un cuadro respiratorio subagudo o crónico en estos pacientes, se deben incluir los linfomas en el diagnóstico diferencial, intentando realizar el menor número de pruebas de imagen que conlleven irradiación.

### Agradecimientos

Al Servicio de Inmunología del Hospital 12 de Octubre, por el estudio inmunitario y molecular de este paciente.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Weemaes CMR, Hustinx TWJ, Scheres JMJC, Van Munster PJJ, Bakkeren JAJM, Taalman RDFM. A new chromosomal instability disorder: The Nijmegen breakage syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:557-64.

2. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. Nijmegen breakage syndrome. *Arch Dis Child* 2000;82:400-6.
3. Garcia-Perez MA, Allende LM, Corell A, Paz-Artal E, Varela P, Lopez-Goyanes A, et al. Role of Nijmegen breakage syndrome protein in specific T-lymphocyte activation pathways. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:757-61.
4. Futaki M, Liu JM. Chromosomal breakage syndromes and the *BRCA1* genome surveillance complex. *Trends Mol Med* 2001;7:560-5.
5. Van der Burgt I, Chrzanowska KH, Smeets D, Weemaes CMR. Nijmegen breakage syndrome. *J Med Genet* 1996;33:153-6.
6. Varon R, Vissinga C, Platzer M, Cerosaletti KM, Chrzanowska KH, Saar K, et al. Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome. *Cell* 1998;93:467-76.
7. Matsuura S, Tauchi H, Nakamura A, Kondo N, Sakamoto S, Endo S, et al. Positional cloning of the gene for Nijmegen breakage syndrome. *Nat Genet* 1998;19:179-81.
8. Carney P. Chromosomal breakage syndromes. *Curr Opin Immunol* 1999;11:443-7.
9. Carney JP, Maser RS, Olivares H, Davis EM, Le Beau M, Yates JR 3<sup>rd</sup>, et al. The hMre11/hRad50 protein complex and Nijmegen breakage syndrome: Linkage of double-strand break repair to the cellular DNA damage response. *Cell* 1998;93:477-86.
10. Seidemann K, Henze G, Beck JD, Sauerbrey A, Kuhl J, Mann G, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in pediatric patients with chromosomal breakage syndromes (AT and NBS): Experience from the BFM trials. *Ann Oncol* 2000;11:141-5.
11. Paulli M, Viglio A, Boveri E, Pitino A, Lucioni M, Franco C, et al. Nijmegen breakage syndrome-associated T-cell-rich B-cell lymphoma: Case report. *Pediatr Dev Pathol* 2000;3:264-70.
12. Elenitoba-Johnson KSJ, Jaffe ES. Lymphoproliferative disorders associated with congenital immunodeficiencies. *Semin Diagn Pathol* 1997;14:35-47.
13. Chrzanowska KH, Kleijer WJ, Krajewska-Walasek M, Bialecka M, Gutkowska A, Goryluk-Kozakiewicz B, et al. Eleven Polish patients with microcephaly, immunodeficiency, and chromosomal instability: The Nijmegen breakage syndrome. *Am J Med Genet* 1995;57:462-71.
14. Seidemann K, Tiemann M, Henze G, Sauerbrey A, Muller S, Reiter A. Therapy for non-Hodgkin lymphoma in children with primary immunodeficiency: Analysis of 19 patients from the BFM trials. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:536-44.
15. Stumm M, Von Ruskowsky A, Siebert R, Harder S, Varon R, Wieacker P, et al. No evidence for deletions of the *NBS1* gene in lymphomas. *Cancer Genet Cytogenet* 2001;126:60-2.
16. Habermann TM, Rvu JH, Inwards DJ, Kurtin PJ. Primary pulmonary lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26:307-15.
17. Ferraro P, Trastek VF, Adlakha H, Deschamps C, Allen MS, Pairolero PC. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2000;69:993-7.
18. Ondejans JJ, Brink A, Van de Brule AJC, Middeldorp JM, Meijer CJL. Virus de Epstein-Barr y linfomas: prevalencia, patogénesis y aspectos clínicos. En: *Síndromes linfoproliferativos*, 1<sup>a</sup> ed. Madrid: Roche, 1999; p. 59-68.