

LINFOSARCOMA DE TESTICULO

Dr. Solari, J. J. - Dr. Singer, E. - Dr. Secchi, A. - Dr. Costa, M. A. - Dr. Gallardo, H.

Resumen

Se presenta un caso de linfoma con localización en la glándula testicular, al cual se le realizó orquiectomía y tratamiento quimioterápico. Se comentan algunas particularidades con respecto a la patología y clínica de esta afección.

Presentamos en esta Sociedad un caso de tumor de testículo secundario a una enfermedad sistémica, con el objeto de contribuir, con este aporte, a la casuística de la localización de un linfoma en la glándula testicular.

Nuestro caso

28/5/81. Historia Clínica Hospital Español.

Nombre: F. R.; edad: 50 años; sexo: masculino.

Motivo de internación

Paciente que se interna para el tratamiento quirúrgico de tumor de testículo izquierdo.

Enfermedad actual

El paciente constata desde hace 4 a 5 meses un aumento paulatino de tamaño del contenido escrotal; refiere que en las últimas dos semanas observa la aparición de un tumor doloroso en la fosa ilíaca izquierda.

Antecedentes personales

Psoriasis.

Antecedentes urológicos

No refiere.

Examen físico

Buen estado general. Aparato respiratorio: normal. Abdomen: se palpa a nivel de la fosa ilíaca izquierda un tumor ovoide, fijo, doloroso, de superficie lisa y consistencia dura. Genitales externos: tumor de testículo izquierdo, superficie irregular y consistencia dura, no es posible determinar mediante la palpación los elementos anexos al testículo izquierdo. Testículo derecho, normal. Tacto rectal: próstata normal.

Estudios preoperatorios

Análisis generales: hemograma, recuento, fórmula y el resto de los análisis generales, normales. Marcadores biológicos: antígeno carcinoembrionario (C.E.A.) 7,5 mg/ml (V. N. hasta 10).

Alfafetoproteína 5,2 μ g/l (V. N. 2-10). Gonadotropina C, negativa. E.C.G.: normal.

Rx de tórax: normal.

Urograma excretor: se evidencia un rechazo de la línea media del uréter izquierdo.

Colon por enema: desplazamiento anterior del ángulo sigmoideo colónico que puede corresponder a una compresión extrínseca.

Protocolo quirúrgico

Incisión izquierda oblicua desde el orificio inguinal superficial hasta la espina ilíaca anterosuperior.

Se diseña el cordón espermático hasta el orificio inguinal profundo donde se observa un tumor que involucra al cordón, se liga el conducto deferente y los vasos espermáticos por separado y se realiza la ectomía del tumor que se encontraba en la fosa ilíaca izquierda, luego se procede a la orquiectomía izquierda, drenaje retroperitoneal, cierre por planos.

Anatomía patológica

Linfoma difuso linfocítico poco diferenciado.

Tratamiento oncológico

Esquema B.A.C.O.P. (Blocamicina, Adrimicina, Ciclofosfamida, Oncovin, Prednisona) con excelente respuesta inicial.

Evolución

El paciente fallece de un linfoma generalizado al año de la intervención quirúrgica.

Comentario

Bajo la denominación de enfermedades linfoproliferativas, se incluyen a diversos trastornos neoformativos, localizados o sistémicos, quizá neoplásicos, de linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y sus precursores y derivados.

Estas afecciones son las siguientes:

- 1) Linfomas malignos (linfomas no Hodgkin).
- 2) Enfermedad de Hodgkin (linfoma de Hodgkin).
- 3) Leucemias linfocíticas y monocíticas.
- 4) Discrasias de células plasmáticas y trastornos relacionados.
- 5) Histiocitos.

Los linfomas malignos (no Hodgkin) fueron agrupados en una clasificación creada por Rappaport y ha sido una de las más usadas en los Estados Unidos.

Este autor considera tres características:

- 1) Disposición nodular o difusa.
- 2) Tipo celular: linfocito, histiocito, mixto e indiferenciado.
- 3) Grado de diferenciación: bien, mal y poco diferenciado.

Clasificación de Rappaport

Linfomas nodulares (folliculares)

Linfocitos poco diferenciados.

Células mixtas.

Histiocitos.

Linfomas difusos

Linfocitos bien diferenciados.

Linfocitos mal diferenciados.

Linfoblásticos.

Retorcidos.

No retorcidos.

Histiocíticos.

De tipo Burkitt.

No diferenciados (de tipo no Burkitt).

La introducción de una nueva metodología de base inmunológica ha producido nuevos cambios en la concepción de estas neoformaciones.

Lukes y Collins, partiendo del concepto que los linfomas malignos son neoplasias del sistema inmunitario, clasifica a los linfomas

maligno no Hodgkin, teniendo en cuenta su origen, en linfocitos B o T.

En forma algo esquemática podemos describir el origen de estos dos tipos de linfocitos.

Ambos se originan a partir de una célula totipotencial en la médula ósea que da origen al prelinfocito T y B.

El prelinfocito B, llamado bursadependiente, porque en las aves se forma en la bolsa de Fabricio, que no existe en los mamíferos, se transforma en *linfocito B inicial*.

Desde la médula, el linfocito B inicial alcanza el ganglio linfático, donde se ubica en la cortical extrafolicular y continúa su evolución hacia el *linfocito B maduro*.

Tanto el linfocito B inicial, como el B maduro, necesitan el contacto con un antígeno para madurar. El linfocito estimulado comprometido con el antígeno se ubica dentro del folículo. En esta etapa se identifican los siguientes pasos evolutivos:

- 1) células pequeñas hendidas;
- 2) células grandes hendidas;
- 3) células pequeñas no hendidas, y
- 4) células grandes no hendidas.

Estos cuatro tipos de células se denominan células del centro folicular (F.C.C.). Las grandes células no hendidas, ya en situación extrafolicular, se diferencian en inmunoblastos y éstos, a su vez, dan origen a células plasmáticas y al linfocito memoria.

El prelinfocito T, por otra parte, antes de emigrar desde la médula hacia los ganglios, hace un pasaje por el timo, que es una central de maduración de linfocitos T (timodependientes).

Allí es donde los linfocitos inmaduros, provenientes de la médula ósea, se diferencian en linfocitos T maduros. Luego se dirigen hacia el ganglio linfático, sufren la estimulación antigénica y se ubican en la zona paracortical.

En esta zona la célula T desarrolla una serie de lóbulos característicos que hicieron que se los denominara retorcimientos. Estas células, con estas características, pueden dar origen al inmunoblasto. Queremos añadir que estas etapas se identifican, no sólo por los cambios morfológicos, sino por los marcadores inmunohistoquímicos.

Clasificación de Lukes-Collins

Célula B

Linfocito pequeño (célula B).

Linfocito plasmocitoide.

Células del centro folicular (F.C.C.).

Pequeña hendida.

Grande hendida.

Grande no hendida.

Sarcoma inmunoblástico (célula B).

Célula T

Síndrome de Sízary - micosis, fungoide.

Linfocito retorcido.

Sarcoma inmunoblástico (célula T).

Histiocitos.

Tipo celular U (indefinido).

Si bien quedan algunos puntos por aclarar, es indudable que la clasificación inmunológica ha contribuido a una identificación más precisa de ciertos linfomas, como veremos más adelante, y abre un nuevo campo, no sólo en la parte diagnóstica, sino también en la terapéutica.

El linfoma maligno es el más frecuente de los tumores secundarios de testículo, que inicialmente se presenta como una neoforación testicular.

Según Mostofi abarca sólo 5 % de los tumores testiculares, siendo, por otra parte, la neoplasia de testículos, más común en los pacientes por encima de los 50 años.

Macroscópicamente, el testículo afectado se presenta con un moderado agrandamiento difuso, de 7 a 15 cm en su diámetro longitudinal, de consistencia firme y forma globular.

Al corte, la superficie es de color blanco grisáceo, sólida, donde alternan zonas hemorrágicas y necróticas. Según Talerman, el epidídimo estaba comprometido en 50 % de los 32 casos por él publicados.

Kiely y col., Hamlin y col., sostienen por igual que la propagación a los anexos testiculares, especialmente epidídimo, es bastante frecuente en este tipo de neoformaciones.

Este último autor presenta una estadística de 14 epidídimos con un total de 17 con invasión tumoral.

Microscópicamente, el tipo histológico más común es el llamado reticulosarcoma. El resto comprende el linfoma linfoblástico y formas mixtas con células reticulares, linfoblastos y linfocitos. La forma predominante es, al parecer, la difusa, ya que según Sussman, sobre 37 casos no encontraron ninguno de tipo nodular. Hecho que corroboran Hamlin y col., quienes sobre 9 observaciones tampoco hallaron ningún linfoma nodular.

Según Talerman, las formas nodulares e hialinizadas presentan un mejor pronóstico.

Esto coincide con el informe del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, donde se llega a la conclusión de que la presencia de estructura nodular o folicular es un indicador de un pronóstico favorable.

Además, es interesante consignar que el histiocito o célula reticular, componente celular de los reticulosarcomas, es considerado según este estudio, como derivado de los linfocitos. De manera que el verdadero linfoma histiocítico es sumamente raro.

Los estudios de Lukes y Collins con el empleo de marcadores celulares del tipo inmunohistoquímico sugiere que muchos de estos llamados histiocitosis representan células del centro folicular (F.C.C.), voluminosos no hendidos, portadores de marcadores correspondientes a linfocitos B. Así, de acuerdo con estos autores, la mayor parte de los linfomas histiocíticos diagnosticados en años anteriores podrían resultar ser, en realidad, de origen linfocitario B.

Las células neoplásicas infiltran el intersticio testicular, rodean y comprimen los tubos seminíferos. Tardamente invaden la membrana basal haciendo desaparecer la estructura tubular.

Existe, además, un incremento en las fibras de reticulina que forman una malla que envuelve los tubos espermáticos y las células tumorales.

Sussman y col. dicen no haber notado diferencias histológicas entre el linfoma maligno que se presenta primitivamente como tumor testicular y el clínicamente secundario a un linfoma maligno generalizado.

El componente celular está constituido habitualmente por histiocitos poco diferenciados y linfoblastos en distintas etapas de maduración.

Talerman describe la presencia de células plasmáticas en un tercio de sus casos sobre un total de 32 pacientes. Este hecho sugeriría que muchos de los linfomas malignos de testículos están compuestos por células derivadas del linfocito B, ya que los linfocitos B estimulados antigénicamente, se convierten en células plasmáticas.

Desde el punto de vista histológico, es necesario hacer el diagnóstico diferencial con las orquitis granulomatosas y con los tumores germinales de testículo, especialmente con el seminoma y el carcinoma embrionario.

En el seminoma, las células forman un mosaico, mientras que en el linfoma hay espacio entre las células. Por otra parte, la reticulina en el seminoma es escasa y se condensa alrededor de los tubos seminíferos, mientras que en el linfoma maligno es abundante, rodea las células tumorales y forma una malla concéntrica en la pared de los tubos. El carcinoma embrionario forma estructuras glandulares, papilares o tubulares. La orquitis granulomatosa plantea más dificultades. En esta afección el afectado, contrariamente al linfoma maligno, invade la membrana basal que es destruida en forma precoz.

Las células de los tubos son reemplazadas por macrófagos, células benignas, no fácilmente identificables y ocasionalmente células gigantes.

El modo de propagación de estos tumores es muy variable, lo que hace pensar a muchos autores en el origen multicéntrico de estas neoformaciones. Woolley y col. estudiaron 6 pacientes para precisar el grado de propagación y forma de la misma, empleando incluso la laparotomía exploradora, además de otros medios diagnósticos.

Ellos llegan a las siguientes conclusiones:

- 1) Los ganglios retroperitoneales y los huesos fueron los sitios más frecuentes y precoces de compromiso extragonadal.
- 2) El sistema nervioso central se vio afectado en forma predominante en las etapas avanzadas.
- 3) Los ganglios linfáticos restantes, el hígado y la médula ósea, fueron sitios infrecuentes de localización salvo en las etapas tardías.

Clínicamente, el síntoma o signo de presentación habitual es el agrandamiento indoloro del contenido escrotal.

Un hecho interesante es la alta frecuencia de tumores bilaterales simultáneos o sucesivos.

Así por ejemplo, Sussman y col. hallan 38 % de formas bilaterales.

Talerman, en una revisión bibliográfica, dice que la frecuencia de tumores bilaterales en los linfomas malignos es más alta que en otros tumores de testículo.

Hamlin, sobre 9 casos describe 4 bilaterales.

Woolley y col., en su publicación de 6 observaciones tienen 2 bilaterales. Estos datos demuestran el alto porcentaje de tumores bilaterales en esta clase de neoformaciones, en contraste con 2,5 % de bilateralidad de los tumores germinales.

De allí que Sussman y col. afirmen que los tumores bilaterales de testículo, especialmente en personas mayores de 50 años, el diagnóstico más probable es el de linfoma maligno.

Los estudios de sangre periférica, según nuestra consulta bibliográfica, suelen ser normales. Las alfa-fetoproteínas, en los 32 pacientes de Talerman, se encontraron dentro de los límites normales en todos los casos.

En lo que respecta a la evolución, debemos analizar algunos hechos que tienen importancia, no sólo diagnóstica, sino terapéutica.

El linfoma maligno, llamado primitivo de testículo, ha sido cuestionado por algunos autores por el hecho de que la mayor parte de los pacientes con esta afección presentaron manifestaciones generalizadas después de un intervalo libre aparentemente de enfermedad. Sin embargo, se observan ocasionalmente algunos casos publicados en los cuales los enfermos sobrevivieron por un largo período sin que se desarrollara un linfoma maligno generalizado. Al respecto es interesante citar las palabras de Sussman y col. cuando dicen: "El tema de este estudio retrospectivo fue el linfoma maligno con manifestación clínica en el testículo. Esto no es necesariamente sinónimo de linfoma maligno primitivo de testículo.

Hay una gran dificultad para definir al linfoma maligno no primitivo extragonadal.

Habitualmente, la definición implica un arbitrario intervalo libre de enfermedad sistémica".

Bibliografía

1. Estevez, M. E.; Sen, L.: "Clasificación inmunológica de las enfermedades linfoproliferativas malignas: leucemia y linfomas". *Medicine*, 7:337, 1982.
2. Hamlin, J. A.; Kagan, R.; Friedman, N. B.: "Lymphomas of the testicle". *Cáncer*, 29:1352, 1972.
3. Kiely, J. M.; Massey, B. D.; Harrison, E. G.; Utz, D. C.: "Lymphoma of the testis". *Cáncer*, 26:847, 1970.
4. Mostofi, F. K.; Price, E. B.: "Tumors of the male genital system". Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D. C., 1973.
5. National Cancer Institute: "Sponsored study of classifications of Non-Hodgkin's lymphomas". *Cáncer*, 49:2112, 1982.
6. Sussman, E. B.; Haydu, S. I.; Lieberman, P. H.; Whitmore, W. F.: "Malignant lymphoma of the testis: A clinicopathologic study of 37 cases". *J. Urol.*, 118:1004, 1977.
7. Talerman, A.: "Primary malignant lymphoma of the testis". *J. Urol.*, 118:783, 1977.
8. Tanenbaum, B.; Sanford, R. S.; Elquezabal, A.; Klinger, M. E.: "Testicular tumor: Presenting sign of lymphoma". *Cáncer*, 29:1223, 1972.
9. Woolley, P. V.; Osborne, C. K.; Levi, J. A.; Wiernick, P. H.; Canellas, G. P.: "Extranodal presentation of Non-Hodgkin's lymphomas in the testis". *Cáncer*, 38:1026, 1976.

Mostofi ubica el linfoma maligno de testículo como un tumor secundario que se manifiesta inicialmente como una neoplasia primitiva. Talerman dice que 72 % de sus pacientes presentaron manifestaciones de enfermedad generalizada dentro de los 6 a 12 meses de la orquiectomía y fallecieron 2 años después de la operación. Sin embargo, 5 enfermos sobrevivieron libres de enfermedad desde 2 a 15 años. El autor agrega que si bien la mayor parte de los pacientes murieron con un cuadro de enfermedad sistémica y la afección testicular fue probablemente una manifestación localizada de la misma, el linfoma primitivo de testículo es una entidad que debe ser aceptada. Woolley agrega haber encontrado 10 % en etapa I, es decir, localizada sólo en el testículo.

Hamlin rechaza en forma categórica la existencia de formas primitivas localizadas y califica como experiencias anecdóticas los casos de linfomas malignos de testículo factibles de ser curados. El sostiene que la mayor parte de los linfomas de testículo son parte de una enfermedad sistémica o ellos se diseminan tan rápidamente que hacen totalmente inoperantes cualquier terapéutica local.

A manera de síntesis podemos decir que los autores que defienden la tesis del origen unicéntrico o primitivo de los tumores se basan en los siguientes hechos:

- 1) El largo período libre de enfermedad sistémica luego de la orquiectomía en algunos pacientes.
- 2) Ficari, citado por Tanenbaum, dice que el linfoma puede desarrollarse en un sitio extragonadal luego de una alteración inflamatoria.
- 3) Maximow también mencionado por Tanenbaum, sostiene el origen del linfoma maligno testicular a partir de la degeneración o indiferenciación de las células mesenquimáticas del intersticio testicular.

La teoría del origen sistémico de los linfomas malignos de testículo argumenta en base a las siguientes observaciones:

- 1) La mayor parte de los pacientes presenta un intervalo libre de enfermedad, posorquiectomía, corto, muriendo 90 % dentro de los 2 años. El intervalo libre de enfermedad sistémica suele ser, según algunos autores, de 6 a 12 meses.
- 2) La falta de tejido linfático en el testículo normal.
- 3) El alto número de casos bilaterales. Desde que no hay una comunicación directa linfática entre el lado derecho y el izquierdo, la única explicación factible de este hecho sería el origen multicéntrico.

Consideramos que la última palabra al respecto quizá la podrán dar los marcadores inmunológicos, que permitirán, no sólo precisar el diagnóstico y etapa de la enfermedad, sino también una acción terapéutica precisa.