

Linfoma testicular primario bilateral de células B, como primera manifestación de un linfoma no-Hodgkin.

Diagnóstico y tratamiento de este infrecuente tumor

Bilateral primary testicular lymphoma of B-cell, as first manifestation of a no-Hodgkin lymphoma.

Diagnostic and treatment of this infrequent tumor

Dres. Verger-Kuhnke A.B¹;

Beccaria M.L.¹;

Seyrich T.¹;

Reuter M.A.¹;

Outrata J.².

INTRODUCCIÓN

En casi todos los tejidos del cuerpo, es posible que se desarrolle un cáncer. El cuerpo humano posee aproximadamente 30 billones de células (3×10^{13}), en el transcurso de una vida se producen (1×10^{16} divisiones celulares) sin tener en cuenta la influencia de carcinógenos externos. Se ocasionan casi 1.000.000 de mutaciones espontáneas por gen, debido a errores naturales en la replicación del ADN celular. Así se encuentran teóricamente en una vida (10×10^{10}) mutaciones genéticas en el organismo humano.

Si observamos estos números es para sorprenderse que los procesos neoplásicos en general no se desarrollen más tempranamente en la vida⁷.

Como con otros órganos que en principio no pertenecen al sistema linfático, se presentan también en los testículos linfomas primarios. Se observan sobre todo entre la 5ª y 8ª década de la vida, en general como masas tumorales indoloras unilaterales, también de forma bilateral y a veces sincrónicos que pueden adquirir un gran tamaño.

El linfoma no-Hodgkin (LNH) es una neoplasia maligna del sistema linfático y derivan tanto de linfocitos B como T, el 70 % aproximadamente son de bajo grado de malignidad y el 30 % restante son de un alto grado de malignidad. Las 2/3 partes de todos los LNH tienen su origen en los nódulos linfáticos, y solamente 1/3 se originan en hueso, sistema nervioso, testículos, piel, tracto gastrointestinal, etc.^{1,2,4,5,6,8}.

Linfomas malignos del testículo suelen combinarse con procesos similares en la piel, SNC, o en el anillo faríngeo de *Waldeyer*.

Macroscópicamente es de color blanco-grisáceo y su aspecto recuerda al del seminoma.

En contraste con el seminoma, donde se produce una destrucción masiva de los conductos seminíferos, en el linfoma son respetados, ya que el proceso tumoral tiene lugar en el espacio peri-canalicular, pero de todas formas la espermatogénesis está perturbada^{8,9,10,11}.

Ante la presencia de un linfoma testicular se debe pensar siempre en una enfermedad extratesticular primaria con afectación testicular.

Según la literatura actual se debe considerar estrictamente como linfoma testicular primario, aquel tumor que no presenta masas tumorales en el resto del organismo o que presentándolas, su volumen no supera la masa del tumor testicular¹⁰.

¹ Reuter Klink, Servicio de Urología Hospital Karl-Olga Krankenhaus, Hospital escuela de la Universidad de Ulm.

² Servicio de Anatomía patológica Hospital Karl-Olga Krankenhaus, Hospital escuela de la Universidad de Ulm.

Hack Str. 61 C.P. 70190. Stuttgart, Estado Federal de Baden-Württemberg, Germany.

Clasificación de Ann Arbor (1971)

- Estadio I** Afectación de una sola región ganglionar (I), de un solo órgano o de un único lugar extralinfático (IE)
- Estadio II** Afectación de dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (II), o afectación localizada de un órgano o lugar extralinfático y de una o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (IIE). Puede incluirse el bazo (IIS o IIES)
- Estadio III** Afectación de regiones ganglionares situadas a ambos lados del diafragma (III). Puede incluir afectación de un lugar extralinfático (IIIE), del bazo (IIIS) o de ambos (IIIES)
- Estadio IV** Afectación diseminada o difusa de uno o más órganos extraganglionares, con o sin afectación ganglionar asociada (IV)

IV a: pacientes sin síntomas de afección generalizada

IV b: pacientes con síntomas de afección sistémica como fiebre, pérdida de peso y sudor nocturno.

CASO CLÍNICO

Anamnesis:

Paciente de 75 años se presenta por una masa indolora en el testículo izquierdo de 4 semanas de evolución. El paciente carece de antecedentes nosológicos, no padece pérdida de peso, tendencia a infecciones, alergias u otros síntomas de enfermedad en las últimas semanas.

Examen físico al momento de la consulta:

Paciente de hábito masculino, en buen estado general y nutrición. Examen cardiovascular sin particularidades, abdomen blando, sin resistencias, hígado y bazo no palpables, puño percusión renal y trayectos ureterales indoloros.

Genitales externos:

Pene y piel escrotal normales, ambos testículos aumentados de tamaño e indurados, el izquierdo de aproximadamente 10 cm de diámetro. Ausencia de hernias y linfadenopatías inguinales. El tacto rectal demuestra una próstata de consistencia adenomatosa ligeramente aumentada de tamaño.

Sonografía:

Sonográficamente ambos riñones de tamaño, localización y forma normal, vejiga normal y sin residuo

postmiccional. Próstata de 5,5 cm de ancho por medición suprapúbica.

La **sonografía escrotal** demuestra la presencia de un testículo izquierdo de ecoestructura heterogénea e inhomogénea con áreas hipocogénicas e hiperecogénicas alternadas, el tamaño aproximado es de 7 cm x 6,5 cm, el epidídimo no se puede individualizar de la masa tumoral testicular.

El testículo derecho es de características similares y debido a ello, también sospechoso de patología tumoral, pero de menor volumen, el tamaño aproximado es de 4 cm x 3,2 cm.

Marcadores tumorales :

Los marcadores tumorales AFP, fracción Beta-GCH y LDH dentro de límites normales.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La orquifunculectomía bilateral

Debido a la fuerte sospecha de tumores testiculares bilaterales se decide efectuar una exposición de ambos testículos a través de un abordaje inguinal alto.

Se comienza por el testículo izquierdo, el aspecto

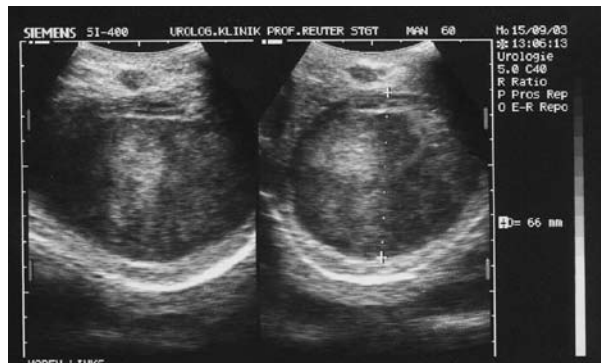


Figura 1. Sonografía testículo izquierdo

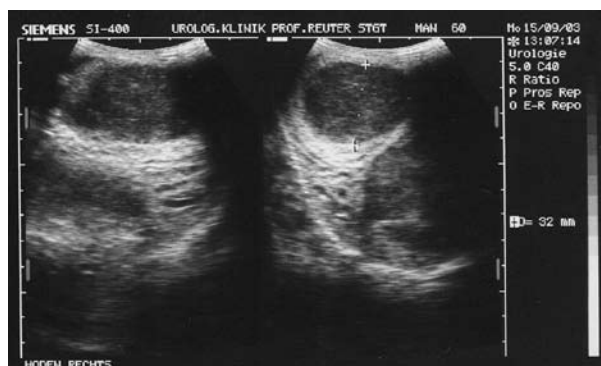


Figura 2. Sonografía testículo derecho

macroscópico es sin duda alguna de un proceso tumoral, el corte por congelación intra-operatorio indica la presencia de un linfoma maligno, el posible diagnóstico diferencial sería el seminoma anaplásico.

Debido al diagnóstico intraoperatorio se resuelve efectuar una orquifuniculectomía (el conducto espermático es extirpado hasta el anillo inguinal interno).

Se prosigue con la exposición del testículo derecho, el diagnóstico es el mismo que el izquierdo, por lo que se efectúa la ablación.

El preparado quirúrgico izquierdo tiene un diámetro de 9 cm, el parénquima testicular es totalmente reemplazado por una masa tumoral blanco-grisácea. El epidídimo es difícil de diferenciar del tumor.

El testículo derecho tiene un diámetro de 6 cm y permite diferenciar en su interior un tumor de aproximadamente 4 cm x 1 cm x 0,8 cm demarcado del tejido sano. El conducto espermático tiene una longitud de 6 cm.



Figura 3. Piezas de orquifuniculectomía. Pieza izquierda con testículo de 9 cm de diámetro totalmente infiltrado por el LNH; pieza derecha con tumor de menor tamaño.

Histopatología del LNH testicular

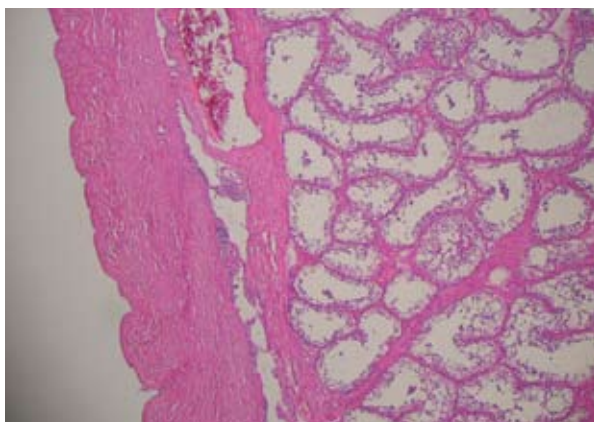


Figura 4. Túnica albugínea y túbulos seminíferos.

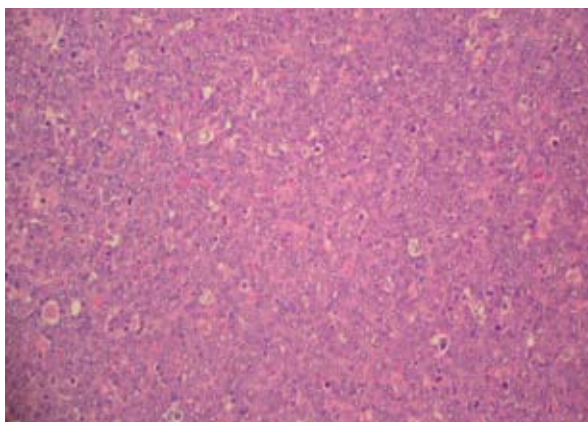


Figura 6. Células linfoideas polimorfas

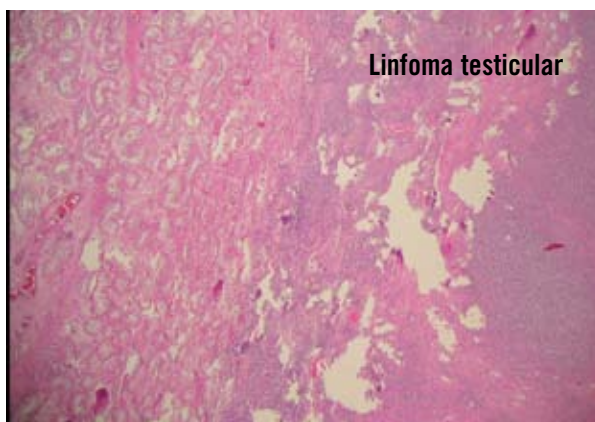


Figura 5. Atrofia tubular y LNH

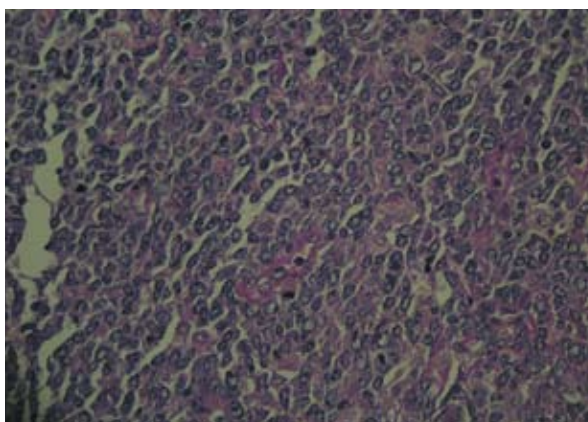


Figura 7. Coloración PAS neg. del LNH.(9)

Diagnóstico microscópico del testículo izquierdo:

Se observa una completa destrucción parenquimatosa testicular por una infiltración difusa de células linfoideas con núcleos poligonales. De forma aislada se observan algunos túbulos seminíferos. El tumor infiltra el epidídimo y el conducto espermático hasta el extremo de ablación del mismo. El conducto deferente está libre de tumor.

Diagnóstico: linfoma maligno no-Hodgkin con infiltración masiva del epidídimo y cordón espermático. El borde de ablación es infiltrado por la neoplasia.

Diagnóstico microscópico del testículo derecho:

Parénquima testicular con acentuada atrofia de los conductos seminíferos, además áreas con infiltración tumoral similar a la descrita en el testículo izquierdo. El tumor infiltra también en un punto la túnica albugínea. No se observa infiltración del epidídimo o del cordón espermático.

Diagnóstico: linfoma maligno no-Hodgkin sin infiltración del epidídimo y cordón espermático.

Control histopatológico adicional:

En el estudio por inmunohistoquímica se demuestra una fuerte positividad para células B con marcadores CD 20. También una fuerte expresión del marcador bc 12. Las células son negativas para CD 10 y CD 5. La proliferación tumoral es muy acentuada y estimada en 90 %.

Se trata, por lo tanto, de un tumor maligno no-Hodgkin (LNH) del testículo de un alto grado de malignidad, especialmente un infiltrado difuso por células B grandes, de tipo monomorfo-centroblástico.

La evolución post-operatoria fue sin complicaciones, el paciente fue derivado a un Servicio de oncología para su estadificación tumoral completa y tratamiento quimioterápico.

Estudios complementarios efectuados luego de la orquifuniculectomía bilateral:

Inmunoelectroforesis: gamapatía monoclonal Ig M, tipo Kappa. IgG 10,7g/l, IgA 1,5g/l, IgM 3,3 g/l

RMN de cráneo: sin patología.

Control otorrinolaringológico: sin particularidades.

ECG: ritmo sinusal, frecuencia 100/m. Extrasístoles ventriculares aisladas.

RX de tórax: sin evidencia de patología tumoral

TAC de cuello: sin evidencia de nódulos ganglionares o osteólisis.

TAC tórax: sin evidencia de metástasis mediastinales o intrapulmonares.

TAC abdomen y pelvis: masas ganglionares paraor-

tales, iliacales y retroperitoneales de hasta 3 x 3 cm. Colon ascendente con estenosis del lumen (sospecha de infiltración tumoral por el linfoma). Sospecha de trombosis de la vena femoral derecha. Diverticulitis del sigma.

Biopsia de médula ósea: infiltración por el LNH.

Histopatología del colon: biopsia endoscópica del colon ascendente a 70 cm del conducto anal, demuestra una infiltración de la submucosa, por un linfoma maligno no-Hodgkin.

Plan terapéutico luego de la orquifuniculectomía bilateral:

1. **Quimioterapia con el esquema CHOP:** ciclofosfámid (750 mg/m²), adriamicina (50 mg/m²), vincristina (1,4 mg/m²) y prednisona (100 mg/m²) de 4 a 8 ciclos.
2. **Anticuerpos monoclonales CD-20:** Rituximab (375 mg/m²).
3. **Radioterapia:** de 45 Gy en los focos con LNH residuales luego de la quimioterapia.

Diagnósticos hemato-oncológicos del paciente:

1. Linfoma testicular primario bilateral, en estadio IV a según ANN ARBOR (enfermedad diseminada con afección de órganos extra-linfáticos sin síntomas sistémicos) e infiltración de médula ósea, testículos y colon por el LNH.
2. Anemia macrocítica hiperocrómica
3. Gamapatía monoclonal de tipo IgM, clase kappa, en el marco de un síndrome paraneoplásico.

Evolución del Paciente:

El estado general del paciente desmejoró en las semanas siguientes a la operación de forma rápida y acentuada, aunque las heridas quirúrgicas curaron por primera.

Se efectuó su traslado a un Servicio de oncología, donde se continuó con las medidas terapéuticas previstas, que no pudieron modificar la evolución desfavorable del LNH, falleciendo el paciente a consecuencia de la progresión fulminante del proceso neoplásico, poco tiempo después.

DISCUSIÓN

Linfomas no-Hodgkin primarios del testículo son una entidad infrecuente. A partir de los 50 años son los linfomas primarios del testículo la segunda enfermedad tumoral maligna luego de los seminomas¹⁷.

Representan entre el 2 y 4 % de todos las neoplasias testiculares. La mayor cantidad de tumores se presentan entre la 5° y 8° década de la vida. A menudo se afectan ambos testículos en forma sincrónica o asincrónica²¹.

La etiología de los LNH es aún en gran parte desconocida, sin embargo ciertos estados de inmunodeficiencia adquiridos o congénitos, agentes infecciosos, agentes químicos y físicos se han asociado con una mayor incidencia de estos tumores.

En estados de inmunodeficiencia y la permanente desregulación inmune, asociado con la exposición crónica de antígenos, aumenta el riesgo de desarrollar LNH secundario. Enfermedades congénitas como los síndromes de Ataxia-Telangectásica, *Wiscott-Aldridge*, linfoproliferativo asociado con cromosoma X, tienen una alta incidencia de LNH B de alto grado. De la misma forma inmunodeficiencia asociada con drogas o infecciones también presentan mayor incidencia. Por ejemplo en pacientes post-transplante presentan un riesgo de entre 25-50% mayor de desarrollar LNH en comparación a la población general. Caso similar se observa en pacientes VIH cuyo riesgo aumenta en casi 90-100 veces en comparación con la población general.

Enfermedades tales como el síndrome de *Sjogren*, tiroiditis de *Hashimoto*, Enfermedad celíaca, promueven el desarrollo de tejido linfoide asociado con mucosas (MALT) y aumentan el riesgo de LNH tipo B. No ha sido posible demostrar riesgo similar en pacientes con AR o LES.

Helicobacter pylori, la infección por este germen a nivel del estómago promueve el desarrollo de gastritis crónica y MALT con alta asociación a linfoma gástrico.

El virus *Epstein-Barr* infecta e inmortaliza a los linfocitos B, su infección tiene alta asociación con el linfoma de *Burkitt* y tumores de células B en pacientes inmunocomprometidos.

HTLV Retrovirus tipo C originalmente aislado en pacientes con linfoma de células T de adulto en USA y Japón. La infección por este virus endémico en ciertas regiones del Caribe y Japón, pueden ir de síntomas gripales hasta el desarrollo de linfomas y leucemias en adultos.

Alta incidencia de linfomas se ha observado en pacientes con exposición a radiaciones intensas (bomba atómica o explosión de reactores), así mismo en pacientes sometidos a quimioterapia, especialmente con agentes alquilantes, el desarrollo de estos tumores es más frecuente.

El diagnóstico diferencial más frecuente es el seminoma, la inmunohistoquímica, así como la clasificación de los antígenos de superficie de los linfomas, sirven hoy en día para un diagnóstico de certeza, también el marcador PLAP para los seminomas^{12,13,14,15}.

A diferencia de los linfomas, en los seminomas no se observa una infiltración difusa del epidídimo o conducto espermático. En el linfoma los conductos seminíferos

son desplazados y comprimidos por el proceso tumoral y no son destruidos como en el seminoma debido a que el proceso tumoral se desarrolla "entre" éstos^{18,19,20}.

La terapia estándar de los LNH es la quimioterapia con el esquema CHOP-(ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona), el agregado de etopósido o la combinación con rituximab mejoran marcadamente la respuesta antitumoral y por lo tanto el pronóstico. Rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido hacia los antígenos de superficie CD-20, que se presentan en casi todos los linfomas de células B^{3,16}.

Según la literatura actual se debe considerar estrictamente como linfoma testicular primario, aquel tumor que no presenta masas tumorales en el resto del organismo o que presentándolas, su volumen no supere la masa de tumor testicular²¹.

La sistematización de *Ann Arbor*, diseñada para la enfermedad de Hodgkin, es imperfecta para ser usada en los linfomas no Hodgkin, pero nos proporciona una clasificación por estadios de gran valor pronóstico, como han validado la mayoría de los trabajos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Darby S; Hancock BW Oncology Centre, Academic Unit of Clinical Oncology, Weston Park Hospital, Whitham Road, Sheffield S10 2SJ, UK.
Localized non-Hodgkin lymphoma of the testis: the Sheffield Lymphoma Group experience. *Int J Oncol* 2005 Apr;26(4):1093-9
2. Duncan y col. (1980): Extranodal non-Hodgkin lymphoma presenting in the testicle. A clinical and pathological study of 24 cases. *Cancer* 45: 1578-1584.
3. Fischer RI, Gaynor ER., Dahlberg S.: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced Non-Hodgkin`s lymphoma. *Engl J Med* 1993,328: 1002-1006.
4. Galati G; Sammartino F; Tiziano G; Fiori E; Bononi M; Caputo M; Gazzanelli S: Non-Hodgkin`s lymphoma of the testis. Report of a clinical case and review of the literature]. Dipartimento di Chirurgia Pietro Valdoni, Università degli Studi La Sapienza Roma. *G Chir* 2002 Jun-Jul;23(6-7):257-259.
5. Gowing NFC (1976): Malignant Lymphoma of the testis. Pathology of the testis. Blackwell Scientific, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, pp 334-355.
6. Hasselblom S. Ridell B. Wedel H.et al.(2004). Testicular lymphoma-a retrospective, population-based, clinical and immunohistochemical study. *Acta Oncol* 43:758-765.
7. Kassen A., Hofmockel G. Molekulargenetische und zellbiologische Grundlagen der Entstehung von malignen Tumoren. Urologische Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, Germany. *Der Urologe A.*(2000) 39:214-221.
8. Levin und Mostofi (1970). Symptomatic plasmacytoma of the testis. *Cancer* 25: 1193-1203.
9. Liggins AP; Brown PJ; Asker K; Pulford K; Banham AH Nuffield Department of Clinical Laboratory Scien-

- ces, University of Oxford, LRF Immunodiagnosics Unit, Level 4 Academic Block, John Radcliffe Hospital, Oxford, Oxfordshire OX3 9DU, UK. amanda.liggins@ndcls.ox.ac.uk. A novel diffuse large B-cell lymphoma-associated cancer testis antigen encoding a PAS domain protein. *Br J Cancer* 2004 Jul 5;91(1):141-149.
10. Mitrou P.S. (2001): Non-Hodgkin-lymphome Buchreihe des Tumorzentrums Rhein-Main e.V. Frankfurt S 214-215.
 11. Moller M.B. d'Amore F. Christensen B.E. (1994): Testicular lymphoma: a population-based study of incidence, clinicopathological correlations and prognosis. The Danish Lymphoma Study Group, LYFO. *Eur J Cancer* A 30:1760-1764.
 12. Petrescu A; Dobra C; Vasilica M; Andrei F; Niculescu L Pathology Department, «Prof. dr. Th. Burghel» Hospital, Bucharest, etamy58@yahoo.com. Primary malignant lymphoma of the testis. *Rom J Morphol Embryol* 2005;46(2):83-86.
 13. Schmoll HJ. Höffken K. Possinger K (1999): Kompendium internistische Onkologie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S:430-432.
 14. Shahab N. Doll DC. (1999): Testicular lymphoma. *Semin Oncol* 26:259-269.
 15. Talerma A. (1977): Primary malignant lymphoma of the testis. *J. Urol.* 118: 783-786.
 16. Visco C. Medeiros LJ. Mesina OM. Et al. (2001): Non-Hodgkin's lymphoma affecting the testis: is it curable with doxorubicin-based therapy? *Clin Lymphoma* 2: 40-46.
 17. Wilkins et al. (1989). Morphological and immunohistological study of testicular lymphomas. *Histopathologie* 15: 147-156.
 18. Xie X; Wacker HH; Huang S; Regitz E; Preuss KD; Romeike B; Parwaresch R; Tiemann M; Pfreundschuh M Department of Internal Medicine, Saarland University Medical School, D-66421 Homburg/Saar, Germany. Differential expression of cancer testis genes in histological subtypes of non-Hodgkin's lymphomas. *Clin Cancer Res* 2003 Jan;9(1):167-173.
 19. Yang JL; Shi YK; He XH; Zhou AP; Liu P; Ai B; Zhang CG Department of Medical Oncology, Cancer Institute (Hospital), Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China. Clinical and pathological features of 23 patients with primary lymphoma of the testis] *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2003 Sep;25(5):498-500
 20. Zucca E. Conconi A. Mughal TI. y col. (2003): Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the international Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 21:20-27.
 21. Zugor V(1). Frank M(2). Krause F.S(1). Schott G.E(1). Aigner T(3). Engenhausen D.G(3) Urologische Klinik mit Poliklinik, Friedrich-Alexander Universitäts-Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany.
 22. Medizinische Klinik II, Waldkrankenhaus St. Marien, Erlangen, Germany.
 23. Institut für Pathologie der Universitäts- Leipzig, Germany. B-Zell-Lymphome des Hodens. *Der Urologe* 2006 45:1308-1311.