

## Casos Clínicos

# Diagnóstico de Metástasis Ováricas de un linfoma B diseminado mediante ecografía 3D

Darya Dudenko<sup>1</sup>, Francisco Raga Baixauli<sup>1,4</sup>, Anabel Teruel Casasús<sup>2</sup>, Claudia Mestre<sup>3</sup>, Antonio Cano Sánchez<sup>1,4</sup>.

<sup>1</sup> Unidad de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España.

<sup>2</sup> Unidad de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España.

<sup>3</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España.

<sup>4</sup> Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Universidad de Valencia, Valencia, España.

### RESUMEN

La participación del aparato genitourinario en el contexto de la enfermedad hematológica maligna es bien conocida. No obstante, la afectación ovárica por linfomas es inusual, ya sea de novo o como manifestación tardía de linfoma diseminado. El objetivo de esta comunicación es exponer la aportación diagnóstica de la ecografía tridimensional (3D) en la detección de metástasis ováricas, cuando todavía algunas de las pruebas de imagen estándar como la tomografía computarizada (TAC) son normales. En este caso presentamos una paciente con linfoma B difuso de células grandes mediastínico de crecimiento rápido y diseminación precoz a aparato gastrointestinal y genitourinario.

**PALABRAS CLAVE:** metástasis ováricas; Linfoma B difuso de células grandes; métodos diagnósticos; nuevos modos ecográficos; quimioterapia.

### ABSTRACT

Genitourinary participation in the context of malignant hematologic disease is well known. However, ovarian involvement by lymphoma is unusual, either de novo or as late manifestation of disseminated lymphoma. The purpose of this communication is to show the diagnostic contribution of three-dimensional ultrasound (3D) in the detection of ovarian metastases, when still some of the standard imaging tests such as computed tomography (CT) are normal. Here we present a patient with primary mediastinal large B-cell lymphoma diffuse with fast growing and early dissemination to gastrointestinal and genitourinary tract.

**KEYWORDS:** ovarian metastases; diffuse large B-cell lymphoma; diagnostic methods; new modes of ultrasound; chemotherapy.

## INTRODUCCIÓN

Los linfomas no Hodgkin diseminan a ovario en un 7 % de las mujeres, siendo los tipos histológicos más frecuentes el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) y el linfoma de Burkitt<sup>1,2</sup>. En cambio, el linfoma no Hodgkin primario de ovario (LNHPO) es extremadamente raro, representando un 0,5 % de todos los LNH y un 1,5 % de todas las neoplasias ováricas<sup>3</sup>.

Ambas neoplasias pueden afectar a personas de cualquier edad, pero generalmente el LBDCG ocurre en las personas de edad avanzada con un subtipo común de linfoma primario mediastinal de células B que afecta a mujeres jóvenes, mientras el LNHPO tiene mayor incidencia en la cuarta década de la vida<sup>4</sup>. Es trascendente hacer esta diferenciación desde el principio. La importancia radica en términos de distintas opciones terapéuticas y pronósticas. La manifestación clínica inicial de un linfoma ganglionar oculto, como una masa ovárica, tiene unas tasas de supervivencia en el rango de 7-38% a los 5 años, mientras que el LNHPO tiene mejor pronóstico, con tasas de supervivencia alrededor del 80%, manifestándose de diferentes formas, desde hallazgo accidental con la única elevación del marcador sérico Ca 125 hasta la presencia de ascitis<sup>5,6</sup>.

Presentamos un caso clínico de una paciente con metastasis ováricas de linfoma primario mediastínico en cuyo caso la ecografía 3D ha aportado claro beneficio en el diagnóstico y estadiaje.

## CASO CLÍNICO

Mujer 26 años sin antecedentes personales ni familiares de interés. Como antecedentes ginecológico-obstétricos tiene una cesárea y dos abortos espontáneos, usa métodos anticonceptivos de barrera. Acude a nuestro Hospital por dolor torácico central, opresivo de un mes de evolución que empeora con los esfuerzos y la flexión ventral del tronco, asociando en las últimas semanas disnea de grandes esfuerzos. Asimismo refiere astenia sin pérdida ponderal, fiebre ni sudoración. No refiere ningún tipo de síntoma ginecológico, urinario o cambios en los hábitos intestinales.

Al examen físico se evidencia un estado funcional bajo (PS 3) con circulación colateral en la región cervical y pectoral, se confirma taquipnea marcada, sin estridor ni sibilancias. El abdomen sin evidencia de masas pélvico-abdominales. La exploración ginecológica, incluyendo tacto bimanual y el estudio

citológico, anodina. En la analítica destaca únicamente un valor de LDH de 679 U/L con estudio serológico negativo.

En la radiografía de tórax se evidencia engrosamiento nodular hiliar derecho y aumento de la densidad en ventana aorto-pulmonar. El estudio se completa mediante TAC cervico-torácico y abdomino-pélvico que nos informa de una gran masa sólida mediastínica anterior de 104,4 x 42,1 mm que engloba y desplaza en sentido posterior el cayado aórtico y la vena cava superior (fig.1 y 2), infiltración por contiguidad del esternón, pared torácica anterior y ambos músculos pectorales mayores, altamente sugestiva de proceso linfoproliferativo. Sin otros hallazgos significativos a nivel cervical, torácico y abdominal. El aparato genitourinario dentro de límites de normalidad.

La ultrasonografía transvaginal 2D revela útero de características normales, y la presencia de una formación sólida, heterogénea, dependiente del anexo izquierdo de 28x14 mm (fig. 3). En la ecografía Doppler-color se confirma una gran neoangiogénesis de la tumoración anexial izquierda con una marcada caída de las resistencias vasculares con un índice de resistencia (IR) de 0,51 que sugiere malignidad (fig. 4). Anexo derecho normal con buena reserva folicular. Presencia de escaso líquido libre en Douglas. El estudio ecográfico 3D se valora por un especialista en ecografía ginecológica con el ecógrafo General Electric Voluson E10 en el modo multiplanar confirmando la presencia de un área sólida y heterogénea en los tres planos del espacio que ocupa mayor parte del ovario izquierdo (fig. 5).

Ante la sospecha diagnóstica de tumoración de origen hematológico se indica biopsia percutánea guiada ecográficamente. Debido al mal estado general y gran dificultad de anestesiarse a la paciente, el material se obtiene mediante punción con aguja gruesa. Se obtienen muestras cilíndricas totalmente infiltradas por células linfoides grandes incluidas en estroma colágeno denso. La evaluación inmunohistoquímica muestra fuerte tinción para CD20 y CD79, siendo negativas para CD15, CD30 y CD23. En definitiva, se establece el diagnóstico de Linfoma B mediastínico con esclerosis (Fig. 6,7).

Para completar un correcto estadiaje de la enfermedad se realizan pruebas de imagen y biopsia de la médula ósea, esta última sin estar infiltrada por células malignas.

La tomografía por emisión de positrones (PET-TAC) muestra un intenso hipermetabolismo tumoral en la masa del mediastino anterior (SUVmáx. 24,9

g/mL). A nivel abdomino-pélvico se objetiva un intenso hipermetabolismo focal en colon izquierdo (SUVmáx. 12,8 g/mL) y en ambos ovarios (SUVmáx izquierdo 15,9 g/mL y SUVmáx derecho de 10,1 g/mL). En las imágenes tardías aumenta la actividad metabólica de los depósitos, por lo que son sugestivos de malignidad.

Tras completar el estudio de extensión se etiqueta el linfoma B de células grandes mediastínico esclerosante estadio IVA con afectación ovárica e intestinal según Clasificación de Ann Arbor.

Se inicia tratamiento con quimioterapia CHOPE-Rituximab (Ciclofosfamida, Prednisona, Vincristina, Doxorubicina, Etopósido, Rituximab) en régimen de 6 ciclos, siendo la primera administración de urgencia. El estudio ecográfico pélvico 3D y TAC completo tras 3er ciclo informa de marcada mejoría respecto al estudio previo y tras 6 ciclos de quimioterapia en el PET-TAC de cuerpo entero se observa remisión completa de enfermedad al no visualizarse tejidos infiltrados por linfoma.

## DISCUSIÓN

Los ovarios son un sitio común de asiento de metástasis, representando un 5-6% de tumoraciones malignas de ovario, aunque ésta incidencia puede llegar a ascender hasta 30% en algunas zonas endémicas de cáncer gástrico.<sup>7</sup> Los tumores primarios más frecuentes derivan de la mama y aparato gastrointestinal (estómago y colon-recto). Éstos representan aproximadamente un 50-90% de todas las metástasis ováricas<sup>2,8</sup>. Entre los sitios primarios con menor implicación se encuentran la vía biliar, endometrio, íntestino delgado, apéndice cecal, páncreas, cuerpo uterino, cervix<sup>7</sup>. La diseminación por otros tumores primarios es peculiar, como es el caso de nuestra paciente afectada por linfoma B de células grandes mediastínico, que más que una enfermedad metastásica se le denomina una infiltración<sup>9</sup>. El aumento de flujo sanguíneo al ovario en las mujeres fértiles, las sucesivas laceraciones en cada ovulación y la falta de recubrimiento peritoneal podría explicar la mayor incidencia de LNH en mujeres de mediana edad. No obstante, los LNH primarios de ovario son excepcionalmente raros, representando 0,5% de todos los LNH<sup>3</sup>. El origen de estos linfomas ha sido objeto de debate durante mucho tiempo ya que son órganos carentes de tejido linfóide en los cuales se considera la llegada de linfocitos a través de vasos sanguíneos y linfáticos que entran por el hilio del ovario. Hay situaciones en las que resulta difícil

diferenciar el origen primario o secundario de la neoplasia. La participación secundaria puede cursar asintomática, siendo un factor de pronóstico sombrío, porque indica un tumor primario más agresivo o puede alcanzar volúmenes grandes simulando un tumor primario y ser la primera manifestación clínica de una enfermedad generalizada<sup>6</sup>.

La tomografía computarizada (TAC) es la principal prueba de imagen para diagnosticar la extensión y las características del linfoma primario en el ovario, sin embargo un complejo estadiaje de LNH de origen nodal requiere un estudio algo más extenso con pruebas de imagen como la PET-TAC seguido de biopsia de la médula ósea<sup>10,11</sup>. En nuestro caso la TAC fue la primera prueba de imagen que se realizó sin observar anomalías ni masas en aparato genitourinario. Sin embargo, la PET-TAC supraestadió la enfermedad mediastínica a la hora de visualizar infiltración por linfoma en ambos ovarios y colon. Ya se ha descrito en numerosas publicaciones que la PET-TAC es mejor herramienta para la detección de afectación extralinfática en pacientes con LH y LNH de alto grado con una mayor sensibilidad y especificidad (100% y 90%, respectivamente) en comparación con TAC con contraste (88% y 55%, respectivamente)<sup>11,12</sup>.

Así mismo, gracias a las innovaciones tecnológicas en ecografía tridimensional hemos podido diagnosticar la metástasis ovárica incluso antes que las pruebas de imagen convencionales. En nuestro caso la contribución de la reconstrucción multiplanar tridimensional y la técnica de Doppler-color han sido fundamentales, permitiendo observar un crecimiento tumoral con distribución irregular unido a un aumento de los vasos tortuosos con dilataciones en fase muy temprana de enfermedad a distancia.

La evolución de nuestra paciente fue extraordinaria, con clara mejoría clínica tan solo después de primer ciclo de QT, y remisión radiológica completa tras un período de 6 meses. Actualmente la paciente se encuentra asintomática con controles seriados ecográficos, TAC y PET-TAC dos veces al año.

El interés del caso que se presenta es la rareza de la buena respuesta al tratamiento y remisión completa de la enfermedad, siendo el linfoma de carácter tan agresivo. La ecografía vaginal es un componente esencial para el diagnóstico lo más precoz posible de masas anexiales, ampliando de esta forma las opciones terapéuticas, mejorando el pronóstico y con ello, la esperanza de vida. Los criterios ecográficos de benignidad/malignidad se basan en la ecotextura del

contenido tumoral (sólido, quístico, mixto), la presencia de papilas, septos, el patrón de crecimiento, la visión de ascitis, etc.<sup>13</sup>. Las imágenes 3D han resultado ser superiores a las convencionales 2D, especialmente cuando se ha pretendido ver estructuras anatómicas en superficie, como las paredes, tabiques y papilas de tumores ováricos, alcanzando una sensibilidad entre 90-100 % y una especificidad entre 80-100%, según distintos autores<sup>14</sup>. Pese a estos resultados, la ecografía tridimensional en la evaluación de tumores ováricos tiene un uso controvertido en actualidad, pero con grandes expectativas en la aplicación práctica en el futuro inmediato.

## CONCLUSIÓN

Aunque es excepcional en la práctica de un ginecólogo abordar un linfoma primario o secundario, debe incluirse en el diagnóstico diferencial de los tumores ginecológicos malignos. Al ser tumores de elevada agresividad y rápida diseminación, un correcto diagnóstico y tratamiento quimioterapéutico ayudará a incrementar la supervivencia. Los nuevos modos ecográficos representan un gran avance y podrían tener una aplicación práctica valiosa en el diagnóstico de metástasis ováricas.

### Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

### Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Vang, R., Medeiros, L. J., Fuller, G. N., Sarris, A. H. & Deavers, M. Non-Hodgkin's lymphoma involving the gynecologic tract: a review of 88 cases. *Adv. Anat. Pathol.* 8, 200–217 (2001).
- Moore, R. G., Chung, M., Granai, C. O., Gajewski, W. & Steinhoff, M. M. Incidence of metastasis to the ovaries from nongenital tract primary tumors. *Gynecologic Oncology* (2004). doi:10.1016/j.ygyno.2003.12.039
- Central, H. CASO CLÍNICO Primary ovarian non-Hodgkin. 64, (2018).
- Yadav, R., Balasundaram, P., Mridha, A. R., Iyer, V. K. & Mathur, S. R. Primary ovarian non-Hodgkin lymphoma: Diagnosis of two cases on fine needle aspiration cytology. *Cytojournal* (2016). doi:10.4103/1742-6413.173588
- Weingertner, A. S., Hamid, D., Roedlich, M. N. & Baldauf, J. J. Non-Hodgkin malignant lymphoma revealed by an ovarian tumor: Case report and review of the literature. *Gynecologic Oncology* (2004). doi:10.1016/j.ygyno.2004.08.020
- Niitsu, N. et al. Ovarian follicular lymphoma: A case report and review of the literature. *Ann. Hematol.* 81, 654–658 (2002).
- Vázquez García, H. et al. Tumores metastásicos de ovario. Un reto diagnóstico y terapéutico. *Gaceta Mexicana de Oncología* (2016). doi:10.1016/j.gamo.2016.01.002
- Petru, E. et al. Nongenital cancers metastatic to the ovary. *Gynecol. Oncol.* (1992). doi:10.1016/0090-8258(92)90017-D
- Koyama, T., Mikami, Y., Saga, T., Tamai, K. & Togashi, K. Secondary ovarian tumors: Spectrum of CT and MR features with pathologic correlation. *Abdominal Imaging* (2007). doi:10.1007/s00261-007-9186-4
- Ferrozzi, F., Catanese, C., Uccelli, M. & Bassi, P. [Ovarian lymphoma. Findings with ultrasonography, computerized tomography and magnetic resonance]. *Radiol. Med.* (1998).
- Ömür, Ö., Baran, Y., Oral, A. & Ceylan, Y. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET-CT for extranodal staging of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Diagnostic Interv. Radiol.* (2014). doi:10.5152/dir.2013.13174

12. Schaefer, N. G. et al. Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin disease: Coregistered FDG PET and CT at Staging and Restaging-Do We Need Contrast-enhanced CT? *Radiology* (2004). doi:10.1148/radiol.2323030985
13. Gómez, N. Ultrasonografía en la identificación de masas anexiales. *Rev. Médica Costa Rica y Centroam.* LXXIII 619, 403–408 (2016).
14. Alcázar, J. L., Pombo, I., Laparte, C. & Jurado, M. Ecografía tridimensional en la evaluación de los tumores de ovario. *Rev. Médica Univ Navarra*, 49, 23–27 (2005).

Fig. 1

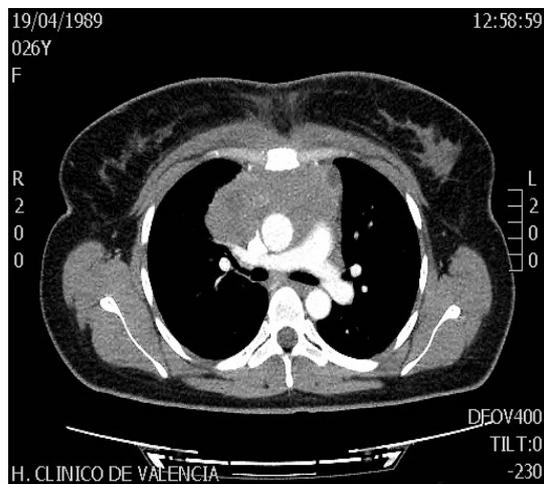
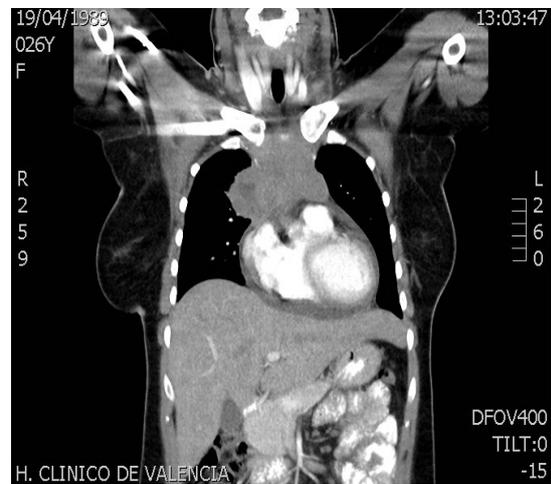


Fig. 2

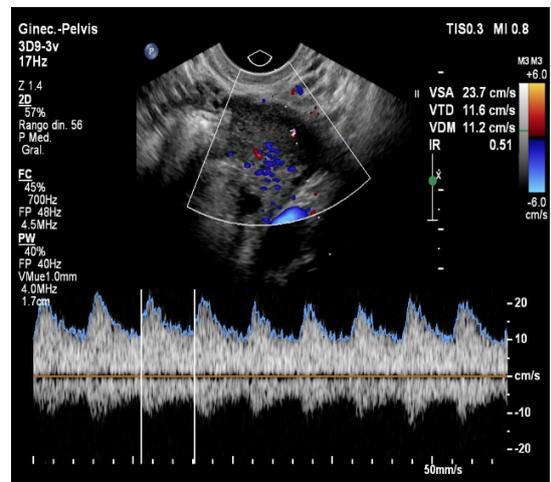


**Fig. 1 y 2.** Imágen de TAC con corte axial (fig.1) y coronal (fig. 2) a nivel torácico que muestra masa mediastínica anterior de 104,4 x 42,1 mm.

Fig. 3

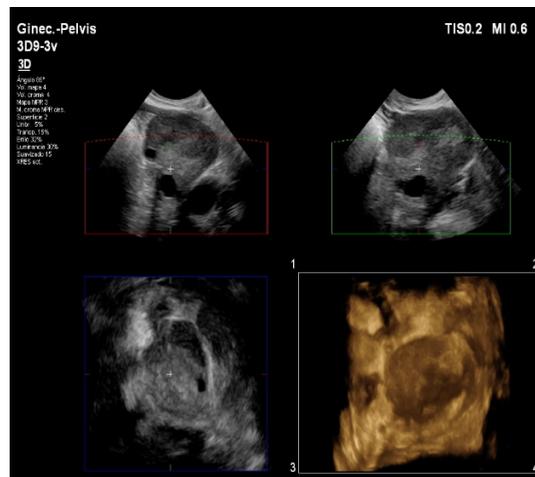


Fig. 4



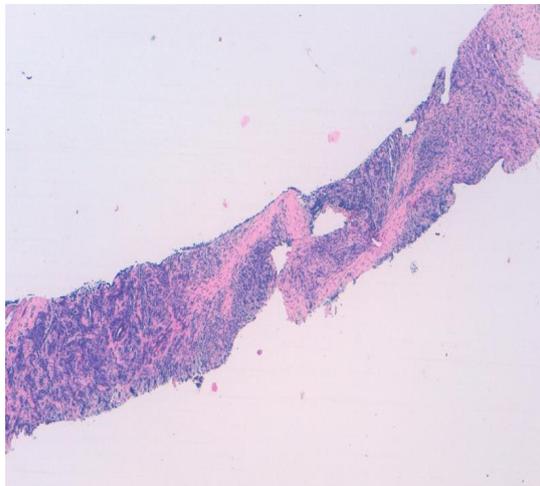
**Fig. 3 y 4.** Se representa ecográficamente ovario izquierdo con tumoración hipocóica de contenido denso de 28x14 mm (fig. 3) y ecografía Doppler de la tumoración con gran vascularización central y resistencias disminuidas (IR 0.51) (fig. 4).

Fig. 5

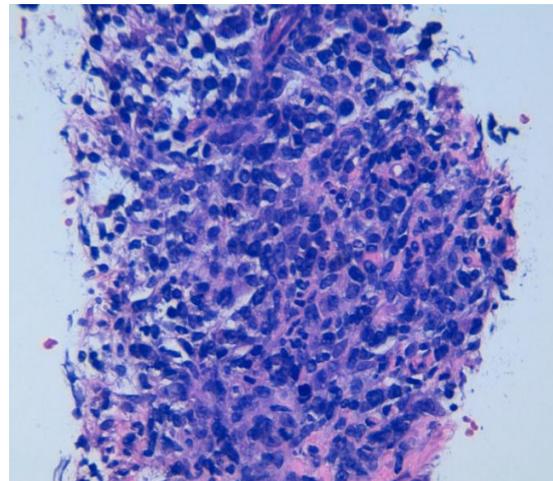


**Fig.5.** Imagen multiplanar en la que se observan los tres cortes (longitudinal, transversal y el coronal) que permite la reconstrucción tridimensional del ovario izquierdo ocupado por masa sólida heterogénea a estudio.

**Fig. 6**



**Fig. 7**

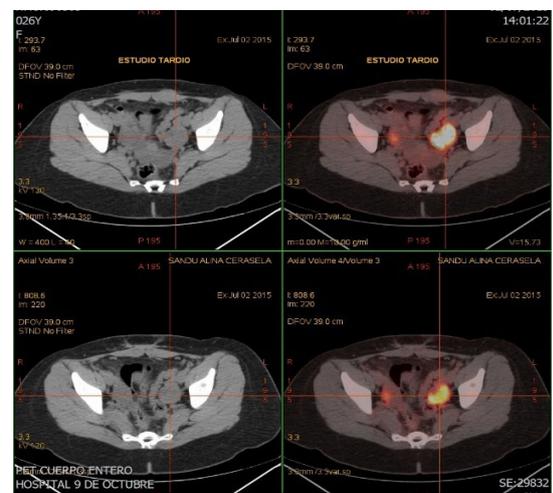


**Fig. 6 y 7.** Visión panorámica del infiltrado difuso de células linfoides con estroma colágeno denso (H-E 4x) (fig. 6). Infiltrado difuso de células de núcleo grande y nucleolo prominente (H-E 40x) (fig.7).

**Fig. 8**



**Fig. 9**



**Fig. 8 y 9.** PET-TAC donde se evidencia intenso hipermetabolismo en ambos ovarios (Fig. 8). Estudio tardío que muestra mayor actividad metabólica en los depósitos (Fig. 9).