

Casos Clínicos

Linfoma B difuso de células grandes en ovario: presentación de un caso

*Mariam Abulhaj Martínez¹, Nicolás Alayón Hernández¹, Rafael Sotelo Avilés¹,
Encarnación Arévalo Reyes¹, Mercedes Caba Molina², Mercedes Gómez Morales.²*

¹Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología, ²Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica. Hospital Universitario San Cecilio. Granada, España.

RESUMEN

El linfoma B difuso de células grandes es un linfoma no Hodgkin de fenotipo B y gran agresividad, con una diseminación a ovario del 7%. Su presentación de forma primaria en ovario es muy poco común, representando el 0,5% de todos los linfomas no Hodgkin y el 1,5% de todos los tumores de ovario. En este caso se presenta una paciente con clínica de dolor y distensión abdominal con una masa pélvica palpable, estableciéndose posteriormente el diagnóstico de linfoma B difuso de células grandes bilateral de ovario. En determinadas situaciones resulta complicado diferenciar el origen primario o secundario de la neoplasia. Los linfomas primarios localizados en ovario tienen un mejor pronóstico que los secundarios diseminados a ovario cuyo pronóstico es más sombrío. Sin embargo la mayoría de los casos publicados están basados en tratamiento quimioterápico previo a la era de rituximab.

PALABRAS CLAVE: *Linfoma B del ovario, cáncer primario ovario, Rituximab*

SUMMARY

The diffuse large B-cell lymphoma is a highly aggressive phenotype B non-Hodgkin lymphoma which is characterized by 7% dissemination in the ovary. Its presentation in primary form in the ovary is very uncommon and accounts for 0.5% of all lymphomas. In this case, the patient presents symptoms of pain and abdominal strain with a palpable pelvic mass and a post-diagnosis of bilateral diffuse large B-cell lymphoma in the ovary. In certain situations, it is complicated to differentiate between the primary and secondary origin of the neoplasia. The primary lymphomas located in the ovary have a better prognosis than secondary lymphomas whose prognosis is more uncertain. However, the majority of published cases are subjected to chemotherapeutic treatment prior to rituximab.

KEY WORDS: *Ovarian lymphoma B, primary ovarian cancer, Rituximab*

INTRODUCCIÓN

Los linfomas no Hodgkin diseminan a ovario en un 7% de las mujeres. Los tipos histológicos más frecuentes que diseminan a ovario son el linfoma B difuso de células grandes y el linfoma de Burkitt (1). En cuanto al linfoma primario de ovario es muy

poco común, representando el 0,5% de todos los linfomas no Hodgkin y el 1,5% de todos los tumores de ovario (2).

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides, que se definen como una proliferación de células cuyo tamaño nuclear es igual o ligeramente más

grande que el de un macrófago, o del tamaño del doble de un linfocito normal, según la actual clasificación de neoplasias hematolinfoides de la Organización Mundial de la Salud (3).

LBDCG es un linfoma no Hodgkin (LNH) de fenotipo B y de gran agresividad. Representa el 80% de los linfomas agresivos y el 30-35% de todos los LNH en el adulto. Es el linfoma más frecuente en la edad adulta, seguido del linfoma folicular. Es una enfermedad propia de los ancianos, con una edad mediana en el momento del diagnóstico de unos 70 años y con predominio en el sexo masculino.

En un tercio de los pacientes se presenta en estadios localizados (I-II), en forma de una masa ganglionar o extraganglionar con crecimiento rápido, acompañada o no de síntomas B. El 66% restante se presenta en estadios diseminados (III-IV). Hasta un 40% de los casos tiene afectación extraganglionar, principalmente del tubo digestivo (estómago, región ileocecal), anillo de Waldeyer, piel, pulmones, testículos, riñones, huesos, timo, tiroides y más infrecuente en el aparato genital femenino (4). Un linfoma primario pélvico puede debutar con clínica sugestiva de neoplasia ginecológica.

El objetivo de esta comunicación es presentar el caso de una paciente con clínica de dolor y distensión abdominal, con masa pélvica palpable que correspondió a un linfoma B difuso de células grandes bilateral de ovario.

Caso clínico

Mujer de 46 años sin antecedentes personales de interés. Intervenida de safenectomía y herniorrafia crural. Con antecedentes gineco-obstétricos de tres partos eutócicos y ligadura tubárica. Acude a nuestro centro por sensación de distensión abdominal y dolor a nivel hipogástrico de mediana intensidad, así como astenia de un mes de evolución y

febrículas de hasta 37,5°C. No presenta pérdida de peso y anorexia.

Al examen físico se evidencia buen estado general y coloración de piel y mucosas. El abdomen es blando y depresible, palpándose masa pélvico-abdominal, irregular y de consistencia elástica, móvil, no dolorosa a la presión. A la exploración ginecológica se observan genitales externos y vagina de aspecto normal, sin signos de vaginitis. Cérvix con ectopia periorificial no sangrante al roce, con estudio citológico negativo para malignidad. Al tacto bimanual presenta cérvix móvil, no doloroso, útero no delimitable y se palpa masa anteriormente descrita que ocupa ambas fosas ilíacas, sin permitir discriminar su dependencia anexial.

La ultrasonografía transvaginal revela útero en anteversión, de tamaño y forma normal, con endometrio en fase secretora, y la presencia de una formación sólida, heterogénea, dependiente del anexo derecho de 108 x 83 mm de diámetro que ocupa fosa ilíaca derecha y Douglas. Además se evidencia otra masa sólido-quística dependiente de anexo izquierdo de 105 x 78 mm. Moderada cantidad de líquido libre en Douglas. Se completa el estudio mediante TAC abdomino-pélvico con contraste iv que nos informa de dos masas sólidas de captación heterogénea con áreas quísticas en su interior de 12 x 9 x 11cm (LxTxAP) y 9 x 9 x 9 cm (LxTxAP) que parecen proceder de los anexos, pequeña cantidad de líquido libre en pelvis y gotera paracólica derecha, y adenopatía inguinal izquierda de 12,5 mm de diámetro menor (Figura 1 y 2).

En la analítica destaca la presencia de leucopenia (3.100 leucocitos) con monocitosis (21,1%), el resto del hemograma, bioquímica y estudio de coagulación dentro de la normalidad. Marcadores tumorales CEA y Ca 19.9 ambos negativos y Ca 125 elevado de 246 U/ml.

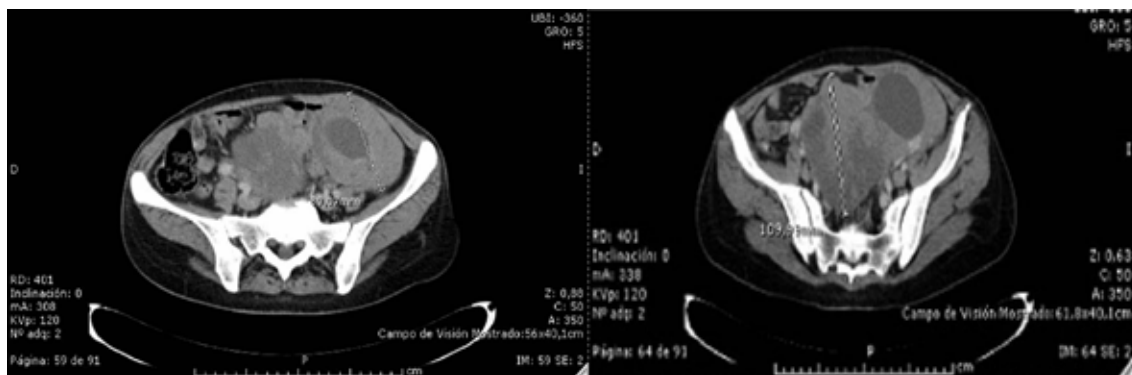


Figura 1 y 2. Imagen de TAC que muestra gran tumoración bilateral abdomino-pélvica.

Ante la sospecha diagnóstica de tumoración de origen anexial se indica laparotomía exploradora con biopsia intraoperatoria, encontrando los siguientes hallazgos: presencia de líquido ascítico en pelvis y abdomen superior en cantidad moderada. Útero de tamaño y forma normales. Tumoración ovárica bilateral anteriormente descrita, sólida y heterogénea. Importante flogosis en anexo derecho que involucra trompa y ligamento infundíbulo-pélico homolateral. Exploración de la cavidad abdominal sin hallazgos significativos. Se realiza aspiración de ascitis y toma de muestra para estudio oncocitológico y exéresis de ambas tumoraciones que se envían a Anatomía Patológica para biopsia intraoperatoria, siendo informadas como tumor de probable origen digestivo. Ante el diagnóstico anátomo-patológico se completa la intervención en un segundo tiempo mediante la realización de histerectomía total, apendicectomía, biopsia de epiplón y linfadenectomía pélvica unilateral izquierda.

El estudio definitivo de las piezas quirúrgicas tras inclusión en parafina informa de linfoma B difuso de células grandes bilateral en ambas tumoraciones; positivo para CD45, CD20, Pax-5, CD79a, Bcl-6, Bcl-2 y MUM1 y negativo para CD10, lo que hace que se clasifique dentro de los linfomas B difuso de células grandes con fenotipo activado. La positividad para Bcl-2 va en contra de la posibilidad de que se trate de un linfoma de Burkitt. El índice proliferativo determinado mediante la tinción para Ki67 es del 80% (Figura 3). Útero con acúmulos linfoides benignos en endometrio, apéndice, epiplón y citología de líquido ascítico negativos para malignidad. Se aíslan siete adenopatías, todas negativas.

El postoperatorio inmediato transcurre con normalidad y tras presentar el caso clínico en Comité de Oncología se decide completar tratamiento con quimioterapia adyuvante, concretamente CHOP-Rituximab en régimen de 6 ciclos que se completan con buena tolerancia clínica. Se realiza biopsia de médula ósea con resultado negativo para malignidad con estudio de imagen (PET-TAC) de control, sin imágenes sugerentes de malignidad. Controles analíticos sucesivos revelan normalización de los parámetros hematológicos, excepto ligera elevación de las transaminasas y LDH. Actualmente la paciente se encuentra clínicamente estable, asintomática y en fase de seguimiento según protocolo.

DISCUSIÓN

El LBDCG es común en mujeres entre la cuarta y quinta década de la vida, secundario también al aumento de actividad del flujo sanguíneo del ovario durante el periodo premenopáusico, lo que puede ayudar a incrementar la presencia de células del linfoma. Sin embargo, los LBDCG primarios de ovario son excepcionalmente raros (5).

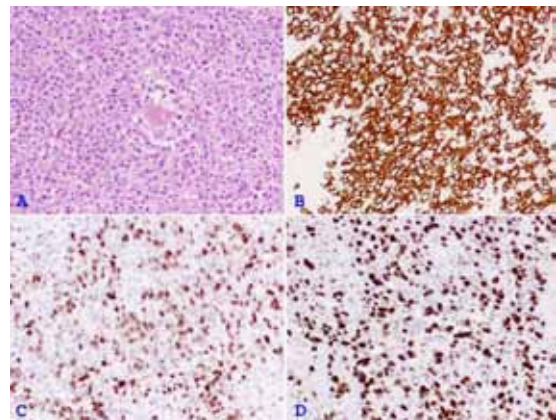


Figura 3. A) Neoplasia con patrón difuso de crecimiento formada por células grandes, con morfología predominantemente centroblástica (HE x200). B) Las células son positivas de manera difusa para CD20, marcador de linfocitos B (inmunoperoxidasa x200). C) Positividad nuclear en las células para MUM-1 marcador de fenotipo post-germinal (inmunoperoxidasa x200). D) Índice proliferativo alto determinado mediante la tinción para Ki67 (inmunoperoxidasa x200).

En determinadas situaciones resulta difícil diferenciar el origen primario o secundario de la neoplasia. Si la clínica en el momento del diagnóstico está asociada solamente al ovario, no hay evidencia de afectación a distancia (exceptuando infiltración tumoral de zonas anexas), la biopsia de médula ósea es negativa y no aparece afectación extraovárica en un periodo de varios meses, podemos afirmar que el linfoma es de tipo primario, situación extremadamente difícil de diagnosticar (6). En nuestro caso se cumplen estrictamente todos los criterios, por lo tanto se trata de un LBDCG primario de ovario.

La tomografía computarizada (TC) es la principal prueba de imagen para diagnosticar la extensión y características del linfoma en el ovario, aunque la RM también resta como una posibilidad (7), en nuestro caso la TC fue la primera prueba de imagen tras realización de la ultrasonografía vaginal.

En cuanto a la clínica este tipo de tumores primarios suelen presentar sintomatología de tipo abdominal y en algunos casos elevación del Ca 125 (8) tal y como ocurrió en el caso que se presenta.

Los linfomas primarios localizados en ovario tienen un mejor pronóstico que los secundarios diseminados a ovario, cuyo pronóstico es más sombrío. Sin embargo, la mayoría de los casos publicados están basados en tratamiento quimioterápico previo a la era de Rituximab. Tras la aparición de Rituximab se ha visto que LBDCG secundario a

ovario tiene un pronóstico comparable con las pacientes que presentan un LBDCG primario de ovario, pero se necesitan más estudios que confirmen que por el tratamiento con Rituximab la supervivencia ha aumentado.

Existe cierta controversia con respecto a la mayor o menor agresividad del tratamiento quirúrgico ante la falta de estudios, dado los pocos casos publicados, en nuestro caso se optó por la realización de histerectomía total, doble anexectomía con inclusión de ambas tumoraciones, apendicectomía y biopsia de epiplón. Dada la presencia de una adenopatía inguinal izquierda en el TC se consensuó la realización de linfadenectomía pélvica unilateral izquierda.

La terapia con CHOP-Rituximab, tras la cirugía ha mejorado mucho el pronóstico de la enfermedad. En nuestro caso la paciente fue tratada con dicho régimen de quimioterapia durante 6 ciclos. Actualmente la paciente se encuentra asintomática tras un período libre de enfermedad de 10 meses con controles seriados de tomografía por emisión de positrones (PET-TAC). Como se ha descrito en numerosas publicaciones PET-TAC es una de las mejores armas para el control de respuesta clínica tras el tratamiento (9).

CONCLUSIÓN

El LBDCG primario de ovario es una enfermedad rara que precisa de más estudios para adecuar el tratamiento quirúrgico de elección. La terapia con Rituximab ha permitido un aumento de la supervivencia siendo actualmente el tratamiento de elección.

REFERENCIAS

1. Woodruff JD, Noli C, Novak ER. Lymphoma of the ovary. A study of 35 cases from the Ovarian Tumor Registry of the American Gynecological Society. *Am J Obstet Gynecol* 1963;85:912-8.
2. Yamada T, Mori H. Ovarian metastases of lymphomas and other haematological malignancies. *CME J Gynecol Oncol* 2004;9:195-7.
3. Romero-Guadarrama MB, Hernández-González M, Durán-Padilla M. Linfoma B difuso de células grandes. Características patológicas y de inmunofenotipo en 148 pacientes estudiados en el Hospital General de México. *Rev Méd Hosp Gen Méx* 2006;192-8.
4. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report. *Am J Clin Pathol* 1999;111:S8-12.
5. Ferrando M, Marcos C, Carmona V, Nohales F. Presentación ginecológica de un linfoma no Hodgkin. *Clin Invest Gin Obst* 2010;37:75-8.
6. Fox H, Langley FA, Govan AD, Hill AS, Bennett MH. Malignant lymphoma presenting as an ovarian tumour: a clinicopathological analysis of 34 cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:386-90.
7. Ferrozzi F, Catanese C, Uccelli M, Bassi P. Ovarian lymphoma: findings with ultrasonography, computerized tomography and magnetic resonance. *Radio Med (Torino)* 1998;95:493-7.
8. Elharroudi T, Ismaili N, Errihani H, Jalil A. Primary lymphoma of the ovary. *J Cancer Res Ther* 2008;4:195-6.
9. Komoto D, Nishiyama Y, Yamamoto Y, Monden T, Sasaki Y, Toyama Y, Satoh K, Ohno M, Kanenishi K, Ohkawa M. A case of non-Hodgkin's lymphoma of the ovary: usefulness of 18F-FDG PET for staging and assessment of the therapeutic response. *Ann Nucl Med* 2006;20:157-60.