

Casos Clínicos

Linfoma no Hodgkin primario de vagina

Eva María Guldrís N.¹, María Pía Vázquez C.¹, Elba Carballo N.¹, Magdalena Porto Q.¹, Luis Heliodoro Alba O.¹, Begoña Iglesias R.²

¹ Servicio de Ginecología y Obstetricia, ² Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Pontevedra. España.

RESUMEN

La afectación primaria del tracto genital femenino de los linfomas no Hodgkin es poco frecuente (2% de los linfomas primarios extraganglionares). Los órganos más afectados son los ovarios seguidos del cérvix, siendo la localización endometrial y vaginal extremadamente rara. Presentamos el caso de una paciente de 44 años diagnosticada de linfoma primario de vagina, estadio IE A, con remisión completa tras tratamiento combinado quimioterápico y quirúrgico. Es importante tener presente estas raras aunque posibles localizaciones de linfomas para evitar que se puedan confundir con lesiones inflamatorias u otros tipos de tumores que nos lleven a un fracaso terapéutico.

PALABRAS CLAVE: *Linfoma primario extranodal, linfoma vaginal, linfoma no Hodgkin células B*

SUMMARY

Primary non-Hodgkin lymphomas rarely involve the female genital tract (2% of primary extranodal lymphomas). The ovaries followed by the cervix are the most common affected sites while the involvement of the endometrium and vagina is extremely rare. We report the case of a 44 year old woman with a primary lymphoma of the vagina, stage IE A, with complete remission after combined chemotherapy and surgical treatment. These rare but possible locations must be kept in mind to avoid misdiagnosis with inflammatory lesions or other types of tumors which may lead us to a therapeutic failure.

KEY WORDS: *Primary extranodal lymphoma; vaginal lymphoma; Non-Hodgkin B cell lymphoma*

INTRODUCCIÓN

La localización primaria extraganglionar de un linfoma ocurre en aproximadamente un 25 a 40% de los casos en diferentes órganos y localizaciones. Sin embargo, la afectación primaria del tracto genital femenino por un linfoma es muy poco frecuente y su localización primaria endometrial y vaginal es extremadamente rara. Debido a esta baja frecuencia, no existe, por el momento, un consenso sobre el tratamiento óptimo de estos linfomas y generalmente se utilizan terapias individualizadas en cada caso. Es importante tener presente esta

entidad clínica puesto que su diagnóstico resulta con frecuencia dificultoso, simulando en ocasiones otras lesiones a nivel histopatológico.

Caso clínico

Paciente de 44 años sin antecedentes personales de interés que consultó al Servicio de Ginecología por menometrorragias y útero miomatoso diagnosticado por ecografía. A nivel del parametrio izquierdo se tactaba una masa nodular y dura de 2 cm. Tras estudio ecográfico y resonancia magnética se objetivó una masa sólida de 2,5 cm entre receso

vaginal posterior izquierdo y cérvix. Las biopsias de cuello mostraban cervicitis crónica y la biopsia de vagina a nivel del parametrio izquierdo mostró una proliferación de células de hábito linfoide de mediano y gran tamaño con núcleos irregulares con marcada positividad para CD 20, CD 79a y BCL-6, alto índice de proliferación y una positividad focal para BCL-2 (Figuras 1, 2 y 3). El estudio fue concluyente de Linfoma no Hodgkin difuso de célula grande tipo B (LNHDCGB). La anamnesis dirigida no manifestó síntomas B. Se realizó una analítica completa con velocidad de sedimentación globular (VSG), proteinograma, lactato deshidrogenasa (LDH), beta 2 microglobulina y serologías que fueron normales. En el estudio con tomografía de emisión de positrones se observaron focos de intenso hipermetabolismo a nivel vaginal y hepático sin embargo las biopsias de médula ósea y hepáticas fueron negativas para malignidad.

Ante el diagnóstico de linfoma no Hodgkin primario de vagina estadio IE A se inició quimioterapia con esquema rituximab, ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y prednisona a alta dosis denominándose este esquema R-MEGACHOP. Después de 3 ciclos de quimioterapia se solicitó una tomografía computarizada de control observándose persistencia de la masa paravaginal izquierda sin modificación de su tamaño optándose por erradicación quirúrgica. Se realizó histerectomía total con resección de la lesión vaginal superior izquierda, y anexectomía izquierda, preservando el anexo derecho. En el mismo acto quirúrgico se realizó una nueva biopsia hepática. El estudio histológico fue negativo para malignidad en todo el material recibido, vagina con ligero edema y un mínimo infiltrado inflamatorio crónico poco significativo. Actualmente en seguimiento considerando remisión completa tanto en estudio radiológico como histológico.

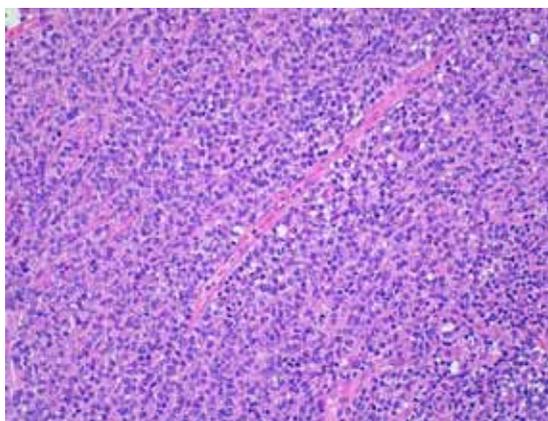


Figura 1. Fragmentos de tejido extensamente infiltrado por una proliferación de hábito linfoide. 20x

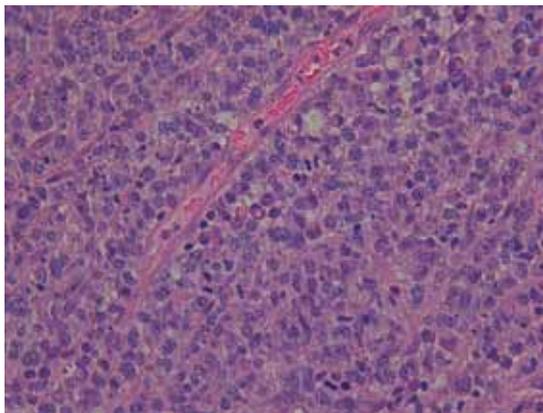


Figura 2. A mayor aumento está constituida por una población homogénea de células de citoplasma escaso y núcleos redondos u ovoides, alguno ligeramente irregular, de cromatina gruesa, con frecuentes mitosis. 40x.



Figura 3. Positividad para marcadores de linfocitos B (CD20).

DISCUSIÓN

Los linfomas son un conjunto de enfermedades neoplásicas que se desarrollan en el sistema linfático y presentan una frecuencia del 2% entre todos los cánceres. Se dividen en dos categorías principales: linfomas Hodgkin (LH) y linfomas no Hodgkin (LNH) y se clasifican como B o T según su extirpe celular (1). El lugar de origen habitual para un linfoma son los ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides como el bazo, el tejido linfoide asociado al intestino y la médula ósea.

La manifestación primaria o extraganglionar de un LNH es poco frecuente y se da en aproximadamente un 30% de los casos, siendo su localización

más frecuente a nivel gastrointestinal (2). Otras localizaciones son pulmón, piel, sistema nervioso central y testículo. La incidencia de los linfomas extraganglionares ha aumentado en las últimas décadas y ello puede ser debido a la asociación de distintos agentes infecciosos como el virus de Epstein Barr, el virus de la inmunodeficiencia humana, terapias inmunosupresoras y la exposición ambiental a tóxicos y contaminantes, aunque el aumento puede deberse también a los avances logrados en las nuevas técnicas diagnósticas (3-5).

La afectación secundaria del tracto genital por un linfoma diseminado es de alrededor del 7 al 30% de los casos. Sin embargo la afectación primaria del aparato genital femenino por un LNH es un hecho extremadamente raro, con una prevalencia entre el 0,2-1,1% según diferentes fuentes, siendo las localizaciones más frecuentes el ovario y el cuello uterino, seguidos del endometrio y la vagina; los de la vulva y las trompas de Falopio son los más raros (6,7). El subtipo histológico más frecuente de los linfomas ginecológicos, tanto primario como secundario, es el linfoma difuso de células grandes tipo B (8).

El LNH primario de vagina afecta a mujeres con una media de edad de 50 años, la mayoría de ellas menopáusicas. La forma más frecuente de presentación es el sangrado vaginal anormal, aunque también pueden consultar por molestias perineales o flujo vaginal persistente. Se presenta como una masa endofítica con invasión local de espacios paracervicales pudiendo extenderse hacia estructuras contiguas y ganglios linfáticos regionales.

Para confirmar el diagnóstico a menudo se precisa más de una biopsia ya que las muestras pequeñas y superficiales pueden ser no representativas. Además de la histología convencional, se emplean la inmunohistoquímica y la genética molecular para establecer el tipo exacto de células que constituyen la proliferación neoplásica (3,9,10).

Para clasificar por estadios a los LNH extranodales se utiliza la clasificación de Ann Arbor modificada por Harris y Scully (11,12) (Tabla I). Cada estadio clínico debe clasificarse en A y B dependiendo de la ausencia (A) o presencia (B) de síntomas generales definidos. Estos síntomas B son: pérdida de peso inexplicada superior al 10% del peso corporal habitual, fiebre inexplicada con una temperatura superior a 38°C de duración mayor a 2 semanas y sudoración nocturna profusa, en los últimos seis meses.

El sistema de Ann Arbor fue particularmente diseñado para los LH porque esta enfermedad tiene tendencia a diseminarse por estructuras contiguas. Pero en los LNH el patrón de extensión de la enfermedad es bastante diferente y por eso el sistema de Ann Arbor es menos preciso para establecer el pronóstico de la enfermedad. Por este motivo se ha creado un Índice de Pronóstico Internacional (IPI)

Tabla I
SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN PARA
LINFOMAS EXTRANODALES.
(ANN ARBOR, MODIFICADA POR HARRIS &
SCULLY)

Estadio	Descripción
IE	Afectación de un solo órgano o un sitio extralinfático.
IIE	Afecta a un órgano o sitio extralinfático y a uno o más ganglios regionales en el mismo lado del diafragma.
IIIE	Afecta a un órgano o sitio extralinfático y los ganglios regionales de ambos lados del diafragma.
IVE	Afectación difusa o diseminada uno o más tejidos extralinfáticos, con o sin afectación asociada de ganglios linfáticos.

que ayuda a establecer mejor el plan pronóstico-terapéutico, que tiene en cuenta la edad del paciente, el estadio (sistema de Ann Arbor), número de lugares extraganglionares afectados, estado general del paciente y los niveles de LDH (13).

Actualmente no existe consenso sobre el tratamiento del LNH primario del tracto genital femenino debido a su baja incidencia. Las modalidades de tratamiento descritas en la literatura incluyen cirugía, radioterapia, quimioterapia o una combinación de estos tratamientos. La quimioterapia con CHOP (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, prednisona) es el tratamiento estándar de los LNH (14,15). Existen diversos intentos para mejorar la eficacia de CHOP como incrementar la dosis de quimioterapia (MEGA-CHOP) o aumentar la frecuencia o el número de ciclos, pero por el momento su empleo se limita a casos particulares. En los últimos años, para los linfomas de células B, al tratamiento de CHOP se ha sumado el rituximab cada 14-21 días. El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD20 que destruye las células del linfoma por apoptosis y además las sensibiliza al efecto tóxico de la quimioterapia. Por el momento y a la luz de los estudios publicados, la combinación R-CHOP parece ser la mejor opción de tratamiento (16,17).

El papel de la cirugía radical, está discutido y suele emplearse en casos refractarios al tratamiento quimioterápico. En este caso la cirugía se realizó ante la falta de disminución del tamaño tumoral. La presencia de fibrosis en los tejidos donde asienta el tumor es frecuente y la ausencia de tejido tumoral confirmó la remisión completa.

En cuanto al pronóstico de la enfermedad las cifras varían según la fuente consultada, en general los estadios iniciales (I y II) tienen una supervivencia media a los 5 años del 83%, frente al 29% de los estadios avanzados (III y IV). Los LNH de célula grande tienen en general un comportamiento más agresivo que los de células pequeñas. El nivel plasmático de LDH es uno de los factores pronósticos individuales que mayor información pronóstica aporta. La $\beta 2$ -microglobulina presenta una estrecha relación con la masa tumoral existente, por lo que es considerada también como una determinación de indudable información. La actividad proliferativa valorada por la expresión del anticuerpo monoclonal Ki-67 sobre el núcleo de las células en proliferación también es un importante factor pronóstico. Otros factores biológicos asociados a una peor evolución son la expresión de BCL-2 y la sobreexpresión de p53 (3).

CONCLUSIÓN

Tanto el ginecólogo como el anatómo-patólogo deben tener presente estas infrecuentes localizaciones primarias de los LNH para evitar un diagnóstico erróneo que pueda llevar a un fracaso en el tratamiento de estas pacientes.

REFERENCIAS

1. Butron Valdez K, Ramirez Galves M, Germes Pina F, Ramos Martinez E, Zamora Perea A. [Systemic lymphoma cells with T precursor condition of extreme female genital tract. A case report and literature review]. *Ginecol Obstet Mex* 2009;77:291-9.
2. Kendrick JET, Straughn JM, Jr. Two cases of non-Hodgkin's lymphoma presenting as primary gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2005;98:490-2.
3. Bermejo RM, Palacios AM, Bermejo B, Simón A, Díaz-Caneja C. Linfoma primario no Hodgkin difuso de células grandes B de vagina. *Prog Obstet Ginecol* 2008;51:316-20.
4. Domingo S, Perales A, Torres V, Alcaraz MJ, Pellicer A. Epstein-Barr virus positivity in primary vaginal lymphoma. *Gynecol Oncol* 2004;95:719-21.
5. Lanjewar DN, Dongaonkar DD. HIV-associated primary non-Hodgkin's lymphoma of ovary: A case report. *Gynecol Oncol* 2006;102:590-2.
6. Krol AD, le Cessie S, Snijder S, Kluin-Nelemans JC, Kluin PM, Noordijk EM. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. *Ann Oncol* 2003;14:131-9.
7. Lagoo AS, Robboy SJ. Lymphoma of the female genital tract: current status. *Int J Gynecol Pathol* 2006;25:1-21.
8. Kosari F, Daneshbod Y, Parwaresch R, Krams M, Wacker HH. Lymphomas of the female genital tract: a study of 186 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1512-20.
9. Akbayir O, Gungorduk K, Gulkilik A, Yavuz E, Tekirdag AI, Odabas E. Successful treatment of primary vaginal diffuse large B-cell lymphoma using chemotherapy. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008;47:334-7.
10. Prevot S, Hugol D, Audouin J, Diebold J, Truc JB, Decroix Y, *et al.* Primary non Hodgkin's malignant lymphoma of the vagina. Report of 3 cases with review of the literature. *Pathol Res Pract* 1992;188:78-85.
11. Vang R, Medeiros LJ, Fuller GN, Sarris AH, Deavers M. Non-Hodgkin's lymphoma involving the gynecologic tract: a review of 88 cases. *Adv Anat Pathol* 2001;8:200-17.
12. Vang R, Medeiros LJ, Ha CS, Deavers M. Non-Hodgkin's lymphomas involving the uterus: a clinicopathologic analysis of 26 cases. *Mod Pathol* 2000;13:19-28.
13. Bustos HH, Baquera J, Robles C, Jurado M, Rojas G, Gonzalez J, *et al.* Linfoma primario cervical no Hodgkin de células grandes con inmunofenotipo B. A propósito de un caso. *Perinatal Reprod Hum* 2002;16:132-9.
14. Rajnics P, Demeter J, Csomor J, Krenacs L, Pajor L, Kollar B, *et al.* Rare primary extranodal lymphomas: diffuse large B-cell lymphomas of the genital tract. *Ann Hematol* 2009;88:1223-8.
15. Signorelli M, Maneo A, Cammarota S, Isimbaldi G, Garcia Parra R, Perego P, *et al.* Conservative management in primary genital lymphomas: the role of chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2007;104:416-21.
16. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, *et al.* CHOP Chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-42.
17. Zwick C, Murawski N, Pfreundschuh M. Rituximab in high-grade lymphoma. *Semin Hematol* 2010;47:148-55.