

R. Peiró^a
P. Fusté^a
C. Mariné^a
F. Alameda^b
S. Serrano^b
R. Carreras^a

^aServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario del Mar. IMAS. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.
^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario del Mar. IMAS. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

Correspondencia:
Dr. R. Peiró Muntadas.
Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital del Mar.
P.º Marítimo, 25-29.
08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: 93631@imas.imim.es

Fecha de recepción: 29/9/02
Aceptado para su publicación: 3/12/02

Linfomas primarios del aparato genital femenino

227

*Primary lymphomas of the
female genital tract*

*R. Peiró, P. Fusté, C. Mariné, F. Alameda, S. Serrano,
R. Carreras. Linfomas primarios del aparato genital femenino.*

RESUMEN

Presentamos dos casos de linfomas primarios del aparato genital femenino que afectan a ovario y útero. Los linfomas del aparato genital femenino son una enfermedad poco frecuente; es más habitual la afección secundaria por un linfoma sistémico que la afección primaria. Acostumbran presentarse con la sintomatología típica de otros cánceres ginecológicos, por lo que es difícil establecer el diagnóstico de sospecha previamente a la cirugía. Para realizar el diagnóstico diferencial preciso a menudo se requieren técnicas inmunohistoquímicas. El tipo histológico más habitual es el linfoma no hodgkiniano del tipo B. Se les aplica el sistema de estadificación de Ann-Arbor, y la extensión de la enfermedad es el principal factor pronóstico. Aprovechamos para efectuar una revisión de los datos existentes en la bibliografía.

PALABRAS CLAVE

Linfoma. Ovario. Útero. Inmunohistoquímica.

SUMMARY

We present two cases of primary lymphoma of the genital tract affecting ovary and uterus. Genital lymphomas are rare, being more frequent as a secondary affection of a systemic lymphoma than primary affection. Clinical features are similar to other gynecological cancers, so it is difficult to suspect the diagnosis before surgery.

Inmunohistochemical staining techniques are often needed in order to make a differential diagnosis. The more frequent histological type is type B, Non Hodgkin lymphoma. The staging system used is the Ann-Arbor classification and the main prognostic factor is the extension. We review data reported in literature.

KEY WORDS

Lymphoma. Ovary. Uterus. Immunohistochemistry.

228 INTRODUCCIÓN

Los linfomas que afectan al aparato genital femenino son una enfermedad rara, y es mucho más frecuente la infiltración secundaria por un linfoma sistémico que el linfoma primario. Por orden de frecuencia, afectan a ovario, útero y vagina¹.

Presentamos dos linfomas primarios del aparato genital femenino (ovario y útero).

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer de 77 años de edad, sin antecedentes médicoquirúrgicos ni ginecoobstétricos de interés, que acude a su médico de familia refiriendo un síndrome tóxico acompañado de distensión abdominal, de 4 meses de evolución.

La ecografía abdominal muestra una masa pélvica de 15 x 8,5 cm, que parece depender de útero y desplaza la vejiga urinaria. Se solicitan marcadores tumorales (CA 125, CEA y CA 19.9), que resultan negativos.

Se realiza una tomografía axial computarizada (TAC), en la que se observa una masa pélvica heterogénea de 15 cm de diámetro sin solución de continuidad con el útero, sin adenopatías ni ascitis. Se orienta la lesión como posible leiomioma uterino.

Se interviene a la paciente, vía laparotómica, visualizándose una masa de aspecto friable, con áreas blanquecinas, amarillentas y hemorrágicas, de unos 20 cm de diámetro, dependiente de ovario derecho. La masa infiltra el saco de Douglas y la pared pélvica izquierda, y se observan múltiples implantes peritoneales. El útero es de aspecto atrófico y el ovario izquierdo es macroscópicamente normal. Se realiza una histerectomía total con anexectomía bilateral, omentectomía y exéresis de implantes mayores de 2 cm para citorreducción, quedando múltiples implantes peritoneales no resecables. No se observa enfermedad retroperitoneal macroscópica.

El examen microscópico demuestra infiltración del parénquima ovárico por una población linfoide atípica, con células de tamaño grande, con núcleo oval, nucléolo, cromatina irregular y citoplasma escaso y mal definido. Los estudios inmunohistoquímicos practicados demuestran positividad para

CD20, BCL2, BCL6, CD10, y cadenas kappa; negatividad para cadenas lambda, P53, CD5 y CD3; índice proliferativo (ki-67), situado alrededor de un 80-90%.

El estudio anatopatológico demuestra linfoma difuso B de células grandes, que afecta a ambos ovarios (al ovario izquierdo microscópicamente).

Se realiza estudio de sangre periférica y biopsia de médula ósea con resultados negativos. No se detectan adenopatías ni afección de otros territorios. La serología para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) resulta negativa.

La paciente recibe 6 ciclos de CHOP (ciclofosfamida + adriamicina + vincristina + prednisona). En la TAC posterior no se visualiza enfermedad residual. La paciente se encuentra en estos momentos con buen estado general y sin enfermedad aparente.

Caso 2

Mujer de 82 años de edad, sin antecedentes médicoquirúrgicos ni ginecoobstétricos de interés, que acude al servicio de urgencias por metrorragia de 24 horas de evolución.

Se realiza una ecografía transvaginal en la que se observa un endometrio hiperrefringente de 25 mm de grosor, por lo que se decide realizar una biopsia de endometrio por aspiración, que resulta insuficiente para diagnóstico.

Se programa a la paciente para realizar una histeroscopia con toma de biopsias, que no resulta posible por atrofia cervical. Se practica legrado fraccionado, mostrando el estudio histológico un tumor maligno pobemente diferenciado.

La resonancia nuclear magnética describe un útero aumentado de tamaño con configuración de aspecto tumoral y engrosamiento endometrial, sin signos de extensión vaginal, parametrial ni adenopática.

En la laparotomía se observa infiltración tumoral de vejiga, recto y parametros que imposibilitan la cirugía radical, practicándose cirugía citorreductora mediante histerectomía subtotal y anexectomía bilateral.

En el examen microscópico de la pieza todas las secciones demuestran infiltración de la pared uterina (endometrio y miometrio) por una población linfoide atípica, que disecciona y sustituye a fibras musculares y mucosa endometrial. Las células son de gran tamaño con núcleo oval, nucléolo, cromatina

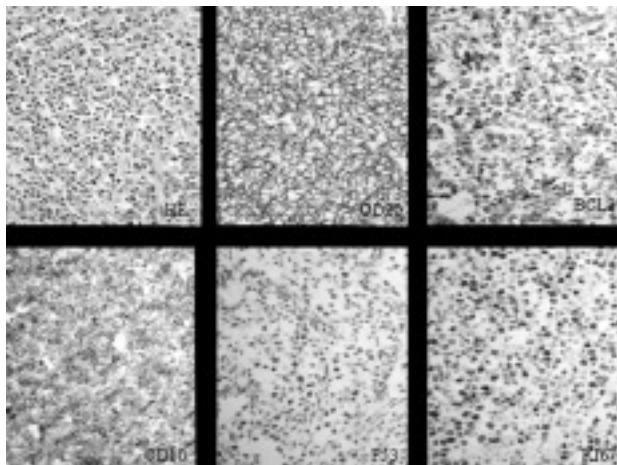


Figura 1. Linfoma no hodgkiniano tipo B de útero (caso 2). Tinción hematoxilina-eosina (HE) e inmunohistoquímicas para CD20, BCL2, CD10, P53 y ki-67.

irregular y citoplasma escaso y mal definido.

Los estudios inmunohistoquímicos practicados revelan positividad para CD20, BCL2, BCL6, CD10, P53 y cadenas kappa; negatividad para cadenas lambda, CD5 y CD3; índice proliferativo (ki-67), situado alrededor de un 70% (fig. 1). El diagnóstico definitivo informa de linfoma difuso B de células grandes de útero.

Se realiza estudio de sangre periférica y biopsia de médula ósea con resultados negativos. No se detectan adenopatías ni afección de otros territorios. La serología para el VIH resulta negativa. La paciente evoluciona con un deterioro progresivo, infección nosocomial y CID. Fallece a los 35 días de la intervención. La familia no autoriza estudio necrópsico.

DISCUSIÓN

Los linfomas que afectan al aparato genital femenino pueden tener su origen primario en el aparato genital o representar la afección extranodal de un linfoma sistémico, siendo mucho más frecuentes los linfomas secundarios¹⁻⁸. Sólo el 1,5% de los linfomas no hodgkinianos tiene su origen primario en el aparato genital femenino⁹.

Los linfomas del aparato genital femenino acostumbran manifestarse con síntomas ginecológicos¹⁻⁸, de manera que la mayoría de las pacientes acuden

initialmente al especialista y son a menudo orientadas y tratadas como ante otros cánceres ginecológicos más frecuentes. Los signos y síntomas que presentan con más frecuencia son masa abdominal (caso 1) y metrorragia (caso 2). La información que ofrecen las técnicas de imagen habituales a menudo es muy inespecífica, siendo muy difícil establecer el diagnóstico diferencial con otros tumores más comunes. Por todo ello, el diagnóstico final suele ser histopatológico al examinar la pieza quirúrgica reseada (como ocurrió en los dos casos expuestos).

En cuanto al tipo histológico, es mucho más frecuente la afección por linfomas no hodgkinianos. De éstos, los más habituales son los linfomas del tipo B²⁻⁵. Los linfomas no hodgkinianos del tipo T y la enfermedad de Hodgkin son excepcionales.

Los linfomas ováricos son los más frecuentes entre los que afectan al aparato genital femenino. La edad de presentación oscila entre los 5 y los 75 años, con un pico a los 35 años⁵ (en el linfoma uterino se sitúa a los 50 años)². En menores de 20 años el tipo más frecuente es el linfoma de Burkitt⁵, mientras que en las mujeres mayores de 20 años lo es el linfoma difuso B de células grandes (el caso 1 pertenece a este grupo).

Macroscópicamente, los linfomas de ovario son tumores sólidos, de superficie lisa y coloración amarillenta, y acostumbran tener un diámetro que oscila entre los 5 y los 25 cm⁵. Aproximadamente en el 55% son bilaterales, y en el 65% de los casos presentan afección extragonadal⁵. El diagnóstico diferencial histológico se plantea con el carcinoma indiferenciado, el carcinoma de células pequeñas de tipo neuroendocrino o de tipo hipercalcémico, el tumor de células de la granulosa, el disgerminoma y el carcinoma metastásico¹⁰.

Los linfomas uterinos asientan en el cérvix con mayor frecuencia que en el cuerpo uterino^{2,4} (en el caso 2 no se puede asegurar el origen cervical o uterino). Cuando asientan a nivel cervical no suelen provocar ulceraciones cervicales, lo cual hace muy difícil el diagnóstico citológico (la citología del cérvix es positiva sólo entre el 10 y el 50% de los casos)⁴. El diagnóstico diferencial histológico debe plantearse con las lesiones inflamatorias-infecciosas (cervicitis crónica, etc.), las enfermedades hematológicas (histiocitosis), el sarcoma del estroma endometrial, los tumores neuroectodérmicos y el melanoma^{2,4}.

230

Para realizar el diagnóstico diferencial preciso, a menudo se requieren técnicas inmunohistoquímicas^{2,3,5,6,11} (como en los casos expuestos). La diferenciación folicular de un linfoma viene dada por la expresión de CD20, BCL2 y CD10. En el caso 2, los tres marcadores son intensamente positivos; en consecuencia está clara la diferenciación folicular de éste. En el caso 1, la expresión de CD20 y BCL2 y la expresión de CD10, si bien no es diagnóstica *per se* dada su focalidad, apoyan su origen folicular. De manera que, en los dos casos, los datos inmunohistoquímicos apoyarían un origen folicular (CD10+), que hubiera progresado a una forma difusa (p53+), al menos en el segundo caso. Ambos casos muestran un alto índice proliferativo (ki-67 > 50%).

El sistema de estadificación planteado en la mayoría de los trabajos recientes es el de Ann Arbor, que se aplica a todos los linfomas independientemente de su origen. Algunos trabajos antiguos han utilizado la clasificación de la FIGO⁵, aunque es una clasificación pensada para los tumores epiteliales de

ovario y que, por tanto, no sería aplicable a los linfomas.

Para el linfoma ovárico se han descrito como factores de mal pronóstico la forma de presentación aguda, la presencia de síntomas sistémicos, la bilateralidad, los estadios avanzados y todo patrón histológico diferente del tipo B^{4,6}. El pronóstico del linfoma uterino depende en gran medida de la extensión de la enfermedad: 89% de supervivencia a los 5 años en tumores limitados a útero, 20% de supervivencia cuando hay afección ovárica o ganglionar (el segundo caso mostraba una afección pélvica extensa).

Aunque el linfoma primario del aparato genital es raro, puede que se encuentre cada vez con más frecuencia, dado el aumento de incidencia del linfoma no hodgkiniano observado en los últimos años. Como acostumbra presentarse con una clínica parecida a la de otros cánceres ginecológicos más frecuentes, será necesario un alto índice de sospecha para planificar adecuadamente el estudio histológico y el apoyo hematológico y oncológico posterior.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vang R, Medeiros IJ, 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.
2. Vang R, Medeiros IJ, Ha CS, Deavers M. Non-Hodgkin's lymphomas involving the uterus: a clinicopathologic analysis of 26 cases. *Mod Pathol* 2000;13:19-28.
3. Monterroso V, Jaffe ES, Merino MJ, Medeiros IJ. Malignant lymphomas involving the ovary. A clinicopathologic analysis of 39 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:154-70.
4. Harris NL, Scully RE. Malignant lymphoma and granulocytic sarcoma of the uterus and vagina. A clinicopathologic analysis of 27 cases. *Cancer* 1984;53:2530-45.
5. Osborne BM, Robboy SJ. Lymphomas or leukemia presenting as ovarian tumors. An analysis of 42 cases. *Cancer* 1983;52:1933-43.
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. Trenhaile TR, Killackey MA. Primary pelvic non-Hodgkin's lymphoma. *Obstet Gynecol* 2001;97:717-20.
8. Vang R, Medeiros IJ, Warnke RA, Higgins JP, Deavers MT. Ovarian non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study of eight primary cases. *Mod Pathol* 2001;14:1093-9.
9. Glass AG, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1997;80:2311-20.
10. Chorlton I, Norris HJ, King FM. Malignant reticuloendothelial disease involving the ovary as a primary manifestation: a series of 19 lymphomas and 1 granulocytic sarcoma. *Cancer* 1974;34:397-407.
11. van de Rijn M, Kamel OW, Chang PP, Lee A, Warnke RA, Salhaney KE. Primary low-grade endometrial B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1997;21:187-94.
12. Mueller N. Overview of the epidemiology of malignancy in immune deficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21(Suppl 1):S5-10.
13. Goedert JJ. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Semin Oncol* 2000;27:390-401.