

CASOS CLÍNICOS

M.J. Cid^a
J.L. López^b
C. Sánchez^a
N. Camarasa^c
J. Fernández^d
D. Rubio^a

^aServicio de Ginecología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
^bServicio de Oncología Médica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
^dServicio de Cirugía General y Digestivo. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Correspondencia:
Dra. M.J. Cid Reguengo.
Servicio de Ginecología.
Hospital Ramón y Cajal.
Cta. Colmenar Viejo, km 9,100.
28034 Madrid. España.
Correo electrónico: mcid.hrc@salud.madrid.org

Fecha de recepción: 23/5/03
Aceptado para su publicación: 13/3/04

RESUMEN

El linfoma de Burkitt es una entidad con un comportamiento muy agresivo y que raramente presenta una afectación predominantemente ginecológica. Se presenta el caso de una paciente de 39 años con afectación ginecológica global y mamaria que, como consecuencia de un cuadro de abdomen agudo, requirió actuación quirúrgica. En esta enfermedad es preciso el diagnóstico y el tratamiento precoces; el tratamiento se basa en poliquimioterapia urgente, y la cirugía es necesaria para solventar las posibles complicaciones y el diagnóstico.

PALABRAS CLAVE

Linfoma de Burkitt. Útero. Endometrio. Trompas. Ovario. Mama.

ABSTRACT

Burkitt's lymphoma is a highly aggressive pathological entity that only exceptionally presents

Linfoma de Burkitt con afectación ginecológica y mamaria. Descripción de un caso

229

Burkitt's lymphoma with gynecological and breast involvement: a case report

primarily with gynecological involvement. We report the case of a 39-year-old woman with gynecological and mammary Burkitt's lymphoma who required surgery for acute abdomen. Early diagnosis and treatment are required in this disease. Treatment consists of urgent multidrug therapy, and the possible complications are resolved through surgical intervention.

KEY WORDS

Burkitt's lymphoma. Uterus. Endometrium. Fallopian tubes. Ovary. Breast.

INTRODUCCIÓN

El Linfoma de Burkitt (LB) es un linfoma no hodgkiniano (LNH) de células B de alto grado. Supone menos del 3% de los casos no hodgkinianos en la población general y su incidencia se encuentra aumentada en pacientes inmunodeprimidos, como los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en los que la incidencia se estima en un 35-40%¹. Se han descrito 3 variantes de

230 la enfermedad: 1) la endémica, principalmente de origen africano y que afecta a la población infantil, relacionada con el virus de Epstein-Barr cuya presencia se detecta en el 95% de los casos; 2) la no endémica, de distribución geográfica occidental y de predominio en adultos, con localización abdominal (intestinal, mesentérica y ocasionalmente genital) cuya relación con el virus de Epstein-Barr sólo se demuestra en el 30% de los casos, y 3) la asociada a immunodeficiencia, relacionada fundamentalmente con el VIH, y que se presenta casi siempre como enfermedad ganglionar². Es un tipo de linfoma de alta agresividad que requiere un diagnóstico y un tratamiento precoces debido a la elevada velocidad de crecimiento tumoral y las posibles consecuencias metabólicas, y se considera una auténtica urgencia oncológica.

La afectación ginecológica resulta infrecuente, y cuando tiene lugar suele afectar al ovario, y es excepcional en la mama o el endometrio.

El tratamiento de este tipo de linfomas en la actualidad, se centra en la poliquimioterapia, a pesar de que la cirugía suele ser frecuente tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de las posibles complicaciones.

CASO CLÍNICO

Paciente de 39 años, sin antecedentes de interés; ingresa con cuadro de pancreatitis aguda, que cede con tratamiento médico. Durante su ingreso, se modifica el cuadro de dolor, que se focaliza en fosa ilíaca izquierda y se acompaña de secreción vaginal.

En la anamnesis ginecológica destaca ser portadora de dispositivo intrauterino (DIU), dismenorrea habitual, con revisión ginecológica reciente normal. Refiere incremento del volumen abdominal y presencia de tumoración en mama de 15 días de evolución. A la exploración se aprecia una masa que ocupa la pelvis menor, dolorosa al tacto y un nódulo de 5 cm, duro y doloroso, en CSE de mama derecha; se realizó citología cervicovaginal y biopsia de endometrio. La ecografía informó de útero de 16 cm de DL, ambos anejos aumentados de tamaño, de ecogenicidad mixta, de predominio sólido y pequeña cantidad de líquido libre. La tomografía axial computarizada (TAC) mostró un útero voluminoso y una masa sólida en la fosa ilíaca derecha, afectación

de ligamentos anchos, peritoneal, derrame pleural izquierdo y líquido libre.

A las 48 h, pendiente de resultados histológicos, la paciente desarrolla un cuadro de abdomen agudo que requiere laparotomía exploradora urgente ante la sospecha de tumoración ovárica complicada. Se evidencia abundante ascitis y una tumoración ovárica bilateral, friable, de aspecto neoplásico con afectación uterina, de epiplón, e implantes peritoneales. Se realiza omentectomía e hysterectomía subtotal con ooforectomía por problemas hemostáticos.

La biopsia de endometrio informa de linfoma de alto grado, Burkitt, y la citología triple es compatible con linfoma (fig. 1). El informe definitivo de la pieza operatoria ratifica el diagnóstico y se demuestra afectación masiva de todo el aparato genital y el epiplón (fig. 2).

La mamografía puso de manifiesto la presencia de formaciones nodulares bilaterales, que puncionadas se correspondían con linfoma.

Se realizó analítica general, con resultado normal salvo para lactatodeshidrogenasa (LDH) 1.315 U/l. Serología para VIH negativa. Anticuerpo virus Epstein Barr positiva.

En el postoperatorio presentó clínica de compresión medular, y en la resonancia nuclear magnética (RNM) se apreció afectación de D7 y masa paravertebral que comprimía la médula, se procedió a radioterapia en dosis única de urgencia.

Se procedió a completar el estudio sin que se evidenciara afectación de la médula ósea. La paciente sigue tratamiento poliquimioterápico con ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, dexametasona, metotrexato y Ara C intratecal. Con el primer ciclo, la paciente desarrolló un cuadro de fracaso renal que precisó diálisis.

Tras 24 meses sigue en remisión completa de su enfermedad de base.

DISCUSIÓN

El linfoma de Burkitt fue descrito por primera vez por Dennis Burkitt en 1957. Se caracteriza por la presencia de una proliferación difusa monótoma de células de mediano tamaño no hendididas, de núcleo redondo con múltiples nucleolos basófilos centrales, citoplasma basófilo con vacuolas lipídicas e índice mitótico elevado. A menudo, hay una interposición

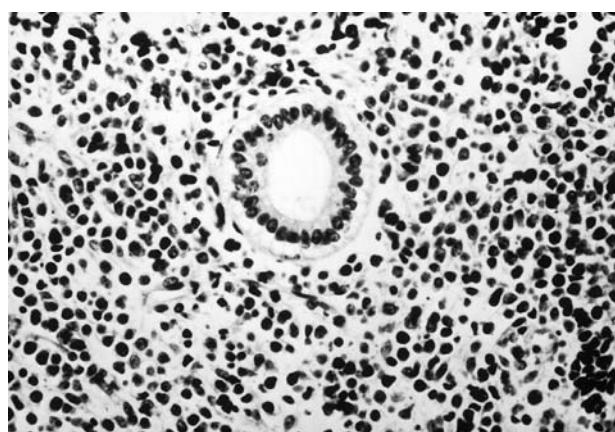


Figura 1. Endometrio. Muestra en la que se realizó el primer diagnóstico. Población celular linfoidal de elementos de pequeño/mediano tamaño, con patrón monomorfo, que llena el estroma de una mucosa funcional. En el centro se aprecia una glándula de patrón secretor precoz, con vacuolas subnucleares (HE, 40).

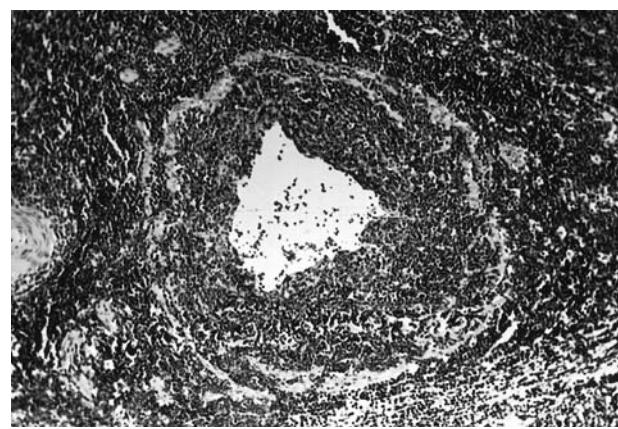


Figura 2. Hilio ovárico. Borramiento difuso de las estructuras por el crecimiento neoplásico. En su área central una vena con pared ocupada masivamente por células linfoides (HE, 20).

de macrófagos, que engloba restos nucleares, lo que se ha denominado "cielo estrellado prominente"³.

El diagnóstico microscópico corresponde a un linfoma de patrón de crecimiento difuso, de fenotipo B (marcadores CD20, CD10, BCL-6 positivos). El índice de proliferación es muy alto, superior al 90%, condición exigible para el diagnóstico de Burkitt (de todos los linfomas es el de crecimiento más rápido). También es exigible la negatividad de la expresión

de BCL-2 y es característica la sobreexpresión y reordenamiento del gen *c-myc*⁴.

La forma no endémica o esporádica, en la cual se englobaría el caso descrito, si bien puede diagnosticarse en cualquier localización, suele presentarse en el aparato digestivo⁵⁻⁸. La afectación mamaria es infrecuente^{1,5}, y cuando tiene lugar en la forma bilateral de mujeres jóvenes suele cursar de forma agresiva con afectación diseminada, y daña frecuentemente los ovarios y el sistema nervioso central (SNC)^{9,10}.

La implicación en el tracto genital femenino es relativamente infrecuente, la afectación más asidua es en el ovario^{5-7,11,12}, mientras que la uterina y endometrial es excepcional^{1,5,12,13}.

La clínica es variable en función de los órganos afectados, puede abocar a episodios de urgencia por obstrucción intestinal o perforación⁷, y se puede acompañar de ascitis y/o derrames pleurales^{6,8,12}. Ocasionalmente, puede iniciarse como un cuadro de pancreatitis¹⁴, como sucedió en la paciente que presentamos. En cuanto al estadio, la mayoría se adscriben a estadios avanzados en el momento del diagnóstico^{1,12}.

El diagnóstico de este proceso hace necesario un estudio exhaustivo por imagen, al igual que descartar la posible afectación de la médula ósea como del sistema neurológico, mediante RNM y análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR)^{1,12,15}, dada la alta tasa de afectación ya sea inicial o en el transcurso del seguimiento^{5,7}. Dentro de los estudios analíticos destaca la determinación de LDH, parámetro que se considera pronóstico.

Dada la velocidad de crecimiento del tumor y las posibles consecuencias metabólicas, es una patología que requiere de un diagnóstico y un tratamiento realizados con la mayor premura posible, ya que se considera una auténtica urgencia oncológica; no es habitual el fallecimiento antes de la instauración de algún tratamiento^{1,5,7}.

El tratamiento de esta entidad se basa en la poliquimioterapia, de la cual existen múltiples paquetes^{1,5,15,16}, si bien, la cirugía ha formado parte de la terapéutica en diversos artículos^{6,7,11,15}, tanto para realizar un diagnóstico de certeza¹⁴, como para eliminar masa tumoral, o por episodios de urgencia.

Además de la toxicidad habitual de la poliquimioterapia, se destaca la problemática secundaria a la lisis tumoral^{7,12} que puede condicionar fracaso re-

232 nal y necesidad de diálisis¹², situación que tuvo lugar en el caso que se presenta a pesar de la reducción amplia de la masa tumoral previa.

Ya sea como tratamiento o como profilaxis meníngea, es recomendable el tratamiento con quimioterapia intratecal dado el riesgo, entre 20-30%, de desarrollar afectación del sistema nervioso^{1,5,12,15,16}.

La poliquimioterapia en dosis altas presenta una alta tasa de remisiones completas^{1,12,15,16}, en función

de los regímenes de tratamientos, extensión de la enfermedad y otros factores pronósticos que se barajan; sin embargo, si bien es una entidad potencialmente curable, puede desencadenarse el fallecimiento durante el tratamiento o en sucesivas recaídas^{1,7}, las cuales suelen presentarse dentro del primer año del inicio del tratamiento, de tal modo que la supervivencia a los 5 años se establece en el 78% en estadios I-III y en el 25% para estadios IV¹².

BIBLIOGRAFÍA

1. Spina M, Tirelli U, Zagonel V, Gloghini A, Volpe R, Babare R, et al. Burkitt's lymphoma in adults with and without human immunodeficiency virus infection. A single-institution clinicopathologic study of 75 patients. *Cancer* 1998;82:766-74.
2. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-49.
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
4. Grogan TM. Morphologic, immunologic and genetic features of Burkitt's and Burkitt-like lymphomas. En: Harris NL, Mason DY, editors. *Clinical Implications of the Real Classification*. Londres: Springer-Verlag, 1999.
5. Haddy TB, Adde MA, Magrath IT. CNS involvement in small noncleaved-cell lymphoma: is CNS disease per se a poor prognostic sign? *J Clin Oncol* 1991;9:1973-82.
6. Haddad MG, Silverman JF, Joshi VV, Geisinger KR. Effusion cytology in Burkitt's lymphoma. *Diagn Cytopathol* 1995;12:3-7.
7. Johnson KA, Tung K, Mead G, Sweetenham J. The imaging of Burkitt's and Burkitt-like lymphoma. *Clin Radiol* 1998;53:835-41.
8. Jung C, Gross M, Kronawitter U, Danhauser-Riedl F, Goebel D, Schlendorff D. Two uncommon lymphomas. Case 1: abdominal Burkitt's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:726-7.
9. Jeon HJ, Akagi T, Hoshida Y, Hayashi K, Yoshino T, Tanaka T, et al. Primary non-Hodgkin malignant lymphoma of the breast. An immunohistochemical study of seven patients and literature review of 152 patients with breast lymphoma in Japan. *Cancer* 1992;70:2451-9.
10. Mann RB. Are there site-specific differences among extranodal aggressive B-cell neoplasms? *Am J Clin Pathol* 1999;111(Suppl 1): S144-S50.
11. Miron I, Frappaz D, Brunat-Mentigny M, Combaret V, Bucron M, Bouffet E, et al. Initial management of advanced Burkitt lymphoma in children: is there still a place for surgery? *Pediatr Hematol Oncol* 1997;14:555-61.
12. López TM, Hagemesister FB, McLaughlin P, Velasquez W, Swan F, Redman JR, et al. Small noncleaved cell lymphoma in adults: superior results for stages I-III disease. *J Clin Oncol* 1990;8:615-22.
13. 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.
14. Jimeno Sainz A, Blázquez Encinar JC, García-Herola A, De Teresa Parreño L. Acute pancreatitis as the first manifestation of pancreatic Burkitt's lymphoma in a patient infected by the human immunodeficiency virus. *Am J Medicine* 2001; 110:744.
15. Magrath I, Adde M, Shad A, Venzon D, Seibel N, Gootenberg J, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996;14:925-34.
16. Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, Pierce S, Faderl S, Albitar M, et al. Hiper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999;17:2461-70.