

CASO CLÍNICO

Linfoma testicular primario. A propósito de 2 casos nuevos



Emilio Andrés Ripalda Ferretti^{a,*}, José Antonio Herranz Yagüe^a,
José Miguel Calderón Izquierdo^b y Álvaro Páez Borda^a

^a Servicio de Urología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Fuenlabrada, Madrid, España

Recibido el 21 de mayo de 2020; aceptado el 17 de octubre de 2020

Disponible en Internet el 31 de enero de 2022

PALABRAS CLAVE

Linfoma;
Cáncer testicular;
Orquiectomía

Resumen El linfoma testicular primario es una entidad muy poco frecuente; sin embargo, su curso clínico es desfavorable, con una elevada tasa de recaídas y baja supervivencia. A propósito de su baja prevalencia, presentamos 2 casos con la actualización en el tratamiento y evolución. © 2022 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Lymphoma;
Testicular cancer;
Orchiectomy

Primary testicular lymphoma. Two new case reports

Abstract Primary testicular lymphoma is a very rare entity. However, its clinical course is poor with a high recurrence and low survival rate. Given its low prevalence, we present 2 cases with an update on the treatment and progression of this disease.

© 2022 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Descrito por primera vez en 1887 por Malasez¹, el linfoma testicular primario ocupa menos del 5% de todos los casos de tumores testiculares y el 1-2% de todas las formas de

linfomas no hodgkinianos¹⁻⁴. El 90% son linfomas de células B, de los que el subtipo histológico más frecuente es el linfoma difuso de células grandes. También se han descrito casos de linfoma de células T, linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico, linfoma folicular y linfoma folicular en la edad pediátrica: son mucho menos frecuentes, pero de mayor agresividad⁴.

La edad media de presentación se sitúa entre los 65 y los 68 años^{3,5}. La clínica no difiere de la del resto de los tumores testiculares: masa indolora, sin tener preferencia por la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eripalda@gmail.com (E.A. Ripalda Ferretti).

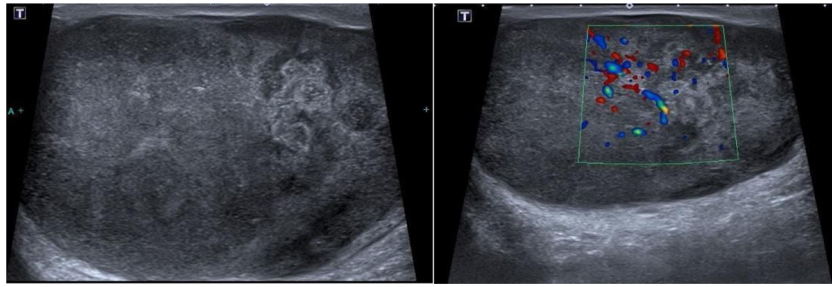


Figura 1 Ecografía testicular con el parénquima desestructurado, ocupado totalmente por tumor y con hipoperfusión del parénquima.

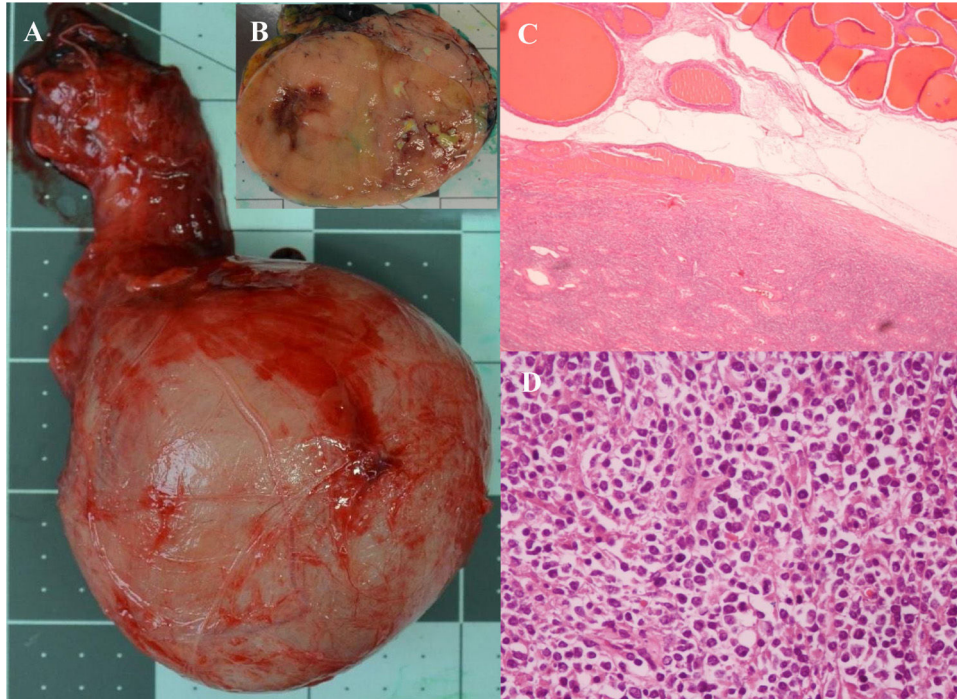


Figura 2 A) Testículo de 93,5 g y $7,3 \times 6,1 \times 4,9$ cm, con un cordón espermatóico de $6,5 \times 2$ cm. Túnica vaginal indemne macroscópicamente. B) Al corte muestra una arquitectura alterada a expensas de una lesión sólida, blanquecina, bien delimitada, que mide $7,6 \times 5,5 \times 3$ cm. No se identifica parénquima testicular normal. C) HE-20X. La lesión ocupa la totalidad del parénquima testicular; se observan reducidos de túbulos seminíferos afectados por la neoplasia (parte inferior de la figura) y un epidídimo respetado. D) HE-400X. La neoplasia está compuesta por una proliferación linfoide maligna, constituida por células grandes de hábito centroblástico y ocasionales células de morfología inmunoblástica, que se disponen en un patrón difuso.

lateralidad, aunque, en el 40% de los pacientes con linfoma testicular primario, se pueden acompañar de hidrocele o ser bilaterales en el 6-10% de los casos⁶. Así mismo, tienen una cierta tendencia a desarrollar metástasis en el sistema nervioso central, en la piel, en el testículo contralateral o en la pleura⁷, aunque, en su inicio, suelen estar en estadios localizados (I-II de Ann Arbor). Por este motivo es primordial hacer un estudio de extensión exhaustivo que incluya: tomografía con emisión de protones, resonancia magnética nuclear del sistema nervioso central, biopsia de médula ósea, punción de líquido cefalorraquídeo y serología viral⁸.

Los factores de riesgo conocidos son los síndromes de inmunodeficiencia adquirida o congénita, como el VIH, el síndrome de ataxia-telangiectasia, el síndrome de Wiscott-Aldridge y el síndrome linfoproliferativo asociado

al cromosoma X. También están predispuestos los pacientes trasplantados y los que han estado expuestos a quimioterapia o radioterapia, especialmente a agentes alquilantes. También se ha descrito una relación estrecha con los procesos inflamatorios crónicos, como la filariasis, la criptorquidia y la orquitis granulomatosa⁹.

Entre las características desfavorables están la edad avanzada, estadios de Ann Arbor > II, presencia de síntomas B (fiebre, sudoración profusa nocturna y pérdida de peso) y tumores con un tamaño mayor a 9 cm^{9,10}.

El tratamiento establecido es la orquiectomía radical transinguinal, la quimioterapia sistémica adyuvante con 6 ciclos de ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, vincristina y prednisona (CHOP), a lo que se puede añadir rituximab (R-CHOP). Adicionalmente, por su alto trofismo al sistema

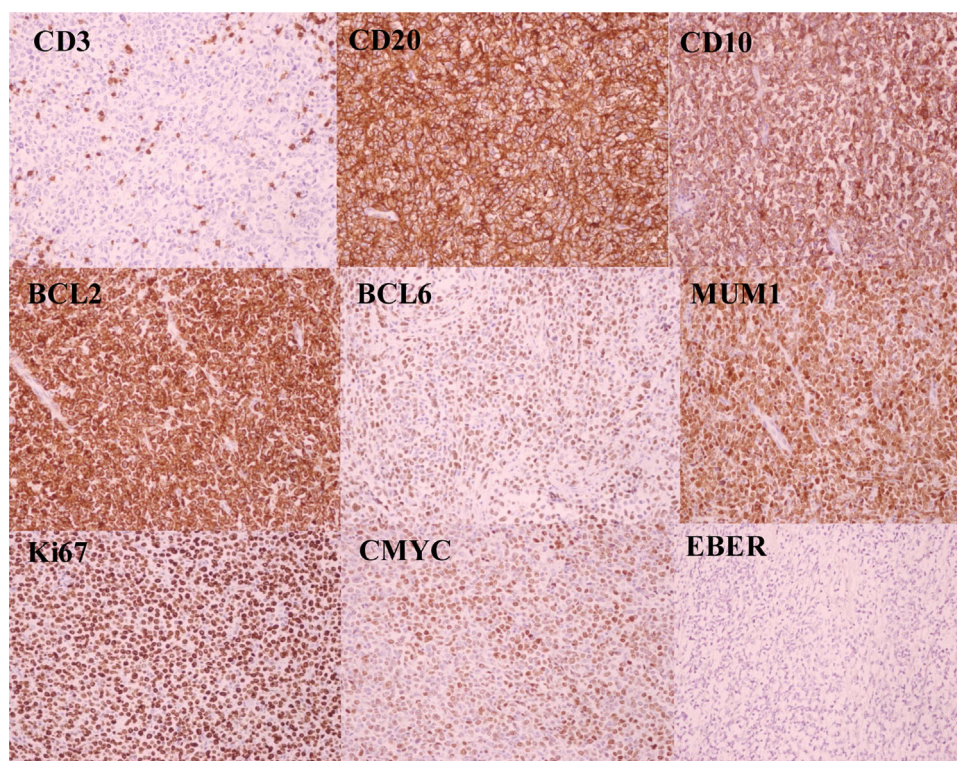


Figura 3 La neoplasia mostró fenotipo de línea B (CD20+, CD3–), subtipo centrogerminal (algoritmo de Hans: CD10+), *double hit* (BCL2+, BCL6+). El índice proliferativo medido mediante Ki67 fue de un 90%. La neoplasia mostró una sobreexpresión inmunohistoquímica de C-Myc, pero el estudio molecular resultó negativo para la translocación mediante FISH. El estudio de CISH para EBER no detectó virus de Epstein-Barr. El estudio de CD30 resultó negativo.

nervioso central y al testículo contralateral, está recomendada la quimioterapia intratecal¹¹ y la radioterapia locorregional con 30 Gy, ya que disminuyen la probabilidad de recaída entre el 8 y el 35% de los casos^{10,12,13}. Según las diferentes series prospectivas analizadas, con 16 y 56 pacientes estudiados, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años varía entre el 65 y el 85%¹³⁻¹⁵.

Métodos

Presentamos el caso de 2 pacientes diagnosticados de linfoma testicular primario en nuestro centro. Realizamos una revisión actualizada de la literatura sobre el diagnóstico, tratamiento y evolución de esta entidad poco frecuente.

Resultados

Se trata de 2 pacientes varones de 66 y 70 años, que acudieron a consulta por dolor y aumento del tamaño testicular. En ambos la exploración física fue compatible con una masa testicular y en la ecografía se podía observar un parénquima completamente desestructurado y heterogéneo (fig. 1).

Mediante una orquiectomía reglada por vía inguinal fueron diagnosticados de linfoma no hodgkiniano B difuso de células grandes (LNHBDCG), variante centroblastica, subtipo centrogerminal, con sobreexpresión inmunohistoquímica de C-Myc (translocación negativa) y con un elevado índice proliferativo (figs. 2 y 3).

En el primer caso, el estudio de extensión fue negativo (tomografía con emisión de protones, resonancia magnética nuclear del sistema nervioso central, biopsia de médula ósea, punción de líquido cefalorraquídeo, marcadores y serología) y el segundo paciente presentó 2 adenopatías paraaórticas de aproximadamente 2 cm (N2).

Tras la cirugía, el primero de ellos fue tratado con 6 ciclos de R-CHOP. En el segundo caso, por tratarse de un paciente con historia de cardiopatía isquémica con una fracción de eyección del 30% y para disminuir la toxicidad cardíaca de las antraciclinas, se sustituyó la hidroxidaunorrubicina por etopósido. Además, recibió radioterapia sobre las cadenas paraaórticas.

Por último, los 2 pacientes fueron tratados con radioterapia locorregional sobre el testículo contralateral (30 Gy).

Después de 24 meses de seguimiento, los pacientes estaban asintomáticos, con respuesta metabólica completa y libres de enfermedad.

Discusión

El cáncer de testículo representa el 2-3% de todos los tumores en el hombre. Sin embargo, es el proceso maligno más frecuente en los varones entre 15 y 35 años.

La afectación testicular en pacientes con síndromes linfoproliferativos, como linfoma o leucemia, es más frecuente que el linfoma testicular primario^{1,6}.

La edad media de presentación fue similar a la de los estudios publicados, pero los síntomas descritos

habitualmente como masa testicular indolora fueron distintos, ya que nuestros pacientes presentaron una masa dolorosa.

El diagnóstico diferencial debe plantearse con otras entidades que cursan con tumefacción testicular y clínica similar; para ello nos apoyaremos en una historia clínica detallada y pruebas de complementarias.

La confirmación de la neoplasia se obtiene mediante estudio histológico. Su aspecto macroscópico blanco grisáceo recuerda al del seminoma. En el estudio microscópico, el linfoma se desarrolla en el espacio pericanicular con conservación de los conductos seminíferos, a diferencia del seminoma, que produce su destrucción masiva².

Otras enfermedades para diferenciar son el seminoma espermatocítico, el carcinoma embrionario e incluso algunos casos de orquitis de etiología viral^{6,7}.

En nuestra experiencia, la inmunohistoquímica desempeña un papel importante para identificar los antígenos de la línea mieloide (CD13, CD33, CD43, CD117, lisozima, MPO y CD68), que son decisivos para un diagnóstico certero^{8,10}.

A diferencia de lo descrito en la literatura, la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) fue normal en nuestros pacientes, cuando generalmente se encuentra elevada en relación con la actividad tumoral. Otros marcadores tumorales, como la AFP, B-HCG y CEA, fueron negativos.

En nuestro trabajo los pacientes estaban en un estadio precoz de la enfermedad, de forma similar a los de otros estudios, que describen un diagnóstico en estos estadios en el 79% de los pacientes⁹.

Aunque su etiología es desconocida, se ha descrito su asociación con diferentes síndromes de inmunosupresión, entre los que destaca el VIH, ninguno de los cuales ha sido identificado en nuestros pacientes⁹.

El tratamiento definitivo es la orquiectomía radical por vía inguinal. La quimioterapia adyuvante y la radioterapia retroperitoneal fueron introducidas a comienzos de los 80 y han demostrado la reducción de recaídas y la mejora en la supervivencia global. Sin embargo, el uso de radioterapia local es controvertido^{6,7}, aunque la inmensa mayoría de los autores la consideran indicada en estadios locales para prevenir la aparición de linfoma contralateral.

Conclusiones

En nuestra experiencia el linfoma testicular primario es una entidad poco habitual en la práctica urológica: solo se han diagnosticado 2 casos en nuestro centro, por lo que es importante conocerla para no demorar el diagnóstico y el tratamiento secuencial con quimio- y radioterapia adyuvantes, actualmente recomendado.

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 en este artículo no aparecen 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

1. Magnoli F, Ricotti I, Novario M, Mazzucchelli L, Dainese E, Ambrosiani L, et al. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: Morphological and immunophenotypical study with characterization of the T-cell component of the tumor micro-environment. *Leuk Lymphoma*. 2015;7:1–3.
2. The Danish Lymphoma Study Group, LYFOMøller MB, d'Amore F, Christensen BE. Testicular lymphoma: A population-based study of incidence, clinicopathological correlations and prognosis. *Eur J Cancer*. 1994;30A:1760–4, [http://dx.doi.org/10.1016/0959-8049\(94\)00311-r](http://dx.doi.org/10.1016/0959-8049(94)00311-r).
3. Hasselblom S, Ridell B, Wedel H, Norrby K, Sender Baum M, Ekman T. Testicular lymphoma: A retrospective, population-based, clinical and immunohistochemical study. *Acta Oncol*. 2004;43:758–65, <http://dx.doi.org/10.1080/02841860410002851>.
4. Shahab N, Doll DC. Testicular lymphoma. *Semin Oncol*. 1999;26:259–69.
5. Seymour JF, Solomon B, Wolf MM, Januszczewicz EH, Wirth A, Prince HM. Primary large-cell non-Hodgkin's lymphoma of the testis: A retrospective analysis of patterns of failure and prognostic factors. *Clin Lymphoma*. 2001;2:109–15, <http://dx.doi.org/10.5045/br.2014.49.3.170>.
6. Crellin AM, Hudson BV, Bennett MH, Harland S, Hudson GV. Non-Hodgkin's lymphoma of the testis. *Radiother Oncol*. 1993;27:99–106, <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.1994.213>.
7. Avilés A, Neri N, Huerta-Guzman J, Perez F, Fernandez R. Testicular lymphoma: Organspecific treatment did not improve outcome. *Oncology*. 2004;67(3–4):211–4, <http://dx.doi.org/10.1159/000081319>.
8. Chan YC, Wirth A, Seymour FJ. Primary testicular lymphoma. *Blood*. 2014;123:486–93, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-10-530659>.
9. Gundrum JD, Mathiason MA, Moore DB, Go RS. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma population-based study on the incidence, natural history, and survival comparison with primary nodal counterpart before and after the introduction of rituximab. *J Clin Oncol*. 2009;27:5227–32, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009225896>.
10. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, Sarris AH, Seymour JF, Vitolo U, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21:20–7, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.200311141>.
11. Mazloom A, Fowler N, Medeiros LJ, Iyengar P, Horace P, Dabaja BS. Outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma of the testis by era of treatment: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *Leuk Lymphoma*. 2010;51:1217–24, <http://dx.doi.org/10.3109/10428191003793358>.
12. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, Martelli M, Baldi I, Balzarotti M, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: Final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:2766–72, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010314187>.
13. Wang Y, Li ZM, Huang JJ, Xia Y, Li H, Li YJ, et al. Three prognostic factors influence clinical outcomes of

- primary testicular lymphoma. *Tumour Biol.* 2013;34:55–63, <http://dx.doi.org/10.1007/s13277-012-0510-4>.
14. Avilés A, Nambo MJ, Cleto S, Neri N, Huerta-Guzmán J. Rituximab and dose-dense chemotherapy in primary testicular lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;9:386–9, <http://dx.doi.org/10.3816/CLM.2009n075>.
15. Balis FM, Blaney SM, McCully CL, Bacher JD, Murphy RF, Poplack DG. Methotrexate distribution within the subarachnoid space after intraventricular and intravenous administration. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000;45:259–64, <http://dx.doi.org/10.1007/s002800050038>.