



Presentación testicular de un linfoma no Hodgkin tipo NK nasal

Busto-Martín Luis,¹ Pombo-Otero Jorge,¹ Busto-Castañón Luis²



■ RESUMEN

Objetivos: Comunicar un caso de un tumor de células NK de tipo nasal originado en el testículo y realizar una revisión de la literatura biomédica publicada.

Métodos y resultado: Presentamos un paciente de 68 años de edad, sin historia urológica previa, que acudió a nuestra consulta refiriendo desde hace 11 meses clínica de inflamación del testículo derecho y afectación de la piel escrotal, con mala respuesta a tratamiento antibiótico. Se realizó una orquiectomía por vía inguinal y se resecó la piel afectada. El diagnóstico histológico definitivo fue de linfoma no Hodgkin tipo NK nasal de células grandes. Posteriormente, fue derivado al servicio de Hematología que realizó un estudio de extensión confirmando con un frotis sanguíneo el diagnóstico de linfoma y tras estadificar al paciente se realizó un tratamiento sistémico con tres ciclos de CHOP y profilaxis intratecal. Tras 20 meses de seguimiento desde el inicio de los síntomas el paciente no ha presentado afectación ganglionar o de algún otro órgano.

Conclusiones: Los linfomas de células T/NK nasales, son tumores poco frecuentes en nuestro medio, siendo su presentación extranasal toda una rareza y encontrado en la literatura revisada sólo 12 casos de esta presentación testicular. Es esencial el estudio anatomopatológico mediante inmunohistoquímica para clasificar dichos linfomas, ya que este tipo se caracteriza por una rápida diseminación sistémica y mala respuesta al tratamiento.

■ ABSTRACT

Objective: To present a case of nasal-type NK-cell tumor arising in the testis along with a review of the published biomedical literature.

Methods and result: Patient is a sixty-eight-year-old man with no prior urological history who sought medical attention at the authors' department for inflammation of the right testis of 11-month progression affecting scrotal skin that responded poorly to antibiotic treatment. Inguinal orchiectomy was carried out and affected skin was resected. Definitive histological diagnosis was large cell nasal-type, NK cell non-Hodgkin lymphoma. The Hematology Department later carried out extension study that confirmed lymphoma diagnosis through blood smear. Patient was staged and then received three cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, oncovin, and prednisone chemotherapy and intrathecal prophylaxis. At follow-up twenty months from the time of symptom onset patient has not presented with disease involvement in lymph nodes or in any other organ.

Conclusions: Nasal T/NK-cell lymphomas are rare tumors in the Mexican population and extranasal presentation is extremely rare with only twelve cases of testicular presentation reported in the literature reviewed. Anatomicopathological study by means of immunohistochemistry is essential for classifying these lymphomas given that this type is characterized by rapid dissemination and poor treatment response.

1 Servicio de Urología.

2 Servicio de Anatomía Patológica.

Complejo Hospitalario Universitario da Coruña. La Coruña. España.

Correspondencia: Luis Busto Martín. Maestro Mateo 8, entrada izquierda. La Coruña. (España).

Correo electrónico: lbm@urologiabusto.com.

Palabras clave: Linfoma de células NK tipo nasal, linfoma testicular, linfoma no Hodgkin, España.

Keywords: Nasal-type NK cell lymphoma, testicular lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, Spain.

■ INTRODUCCIÓN

Los linfomas NK nasales representan una pequeña parte de todos los tumores no Hodgkin.¹⁻³ Sus formas de presentación extraganglionar (denominados linfoma NK tipo nasal) a pesar de ser raros, son la variante más frecuente.⁴ Estos tumores se caracterizan por una extensa destrucción vascular y una prominente necrosis del tejido siendo el lugar extraganglionar habitual de presentación de estos linfomas la vía aérea superior, especialmente la cavidad nasal.

Presentamos este caso como una rareza a tener en cuenta, puesto que su confusión con otras patologías más comunes, como una orquiepididimitis crónica con mala respuesta a antibióticos, puede producir una demora del diagnóstico y del tratamiento.

Este tipo de linfomas NK de tipo nasal se caracterizan por el mal pronóstico que conllevan apareciendo diseminación sistémica en poco tiempo con mala respuesta a los tratamientos actuales.

■ PRESENTACIÓN DEL CASO

Hombre de 68 años, que acude a nuestra consulta remitido por dolor e inflamación del testículo derecho con mala respuesta a antibióticos, desde hace 11 meses. Con antecedentes personales de intolerancia a inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trombosis venosa profunda, anemia crónica y varios ingresos hospitalarios por infección respiratoria con fallo cardíaco secundario.

Refería desde hace dos meses inflamación del testículo derecho acompañado de dolor continuo y ocasionalmente clínica miccional (disuria ocasional) sin haber presentado en ninguna ocasión fiebre u otra clínica de interés.

Su médico de atención primaria previamente lo había derivado a nuestra consulta y había realizado dos cultivos de orina (siendo en un caso positivo para *E. Coli* multisensible y en otro caso negativo) y dos pautas de 10 días con antibióticos de amplio espectro (ciprofloxacino oral 750 mg cada 12 horas y amoxi/clavulánico 875/125 mg, cada ocho horas). A pesar de la mejoría parcial el paciente volvía a tener recidiva de los síntomas tras terminar el tratamiento.

A la exploración física, el paciente estaba afebril, con buen estado general y ligera palidez de piel y mucosas. El escroto derecho estaba ligeramente indurado. El testículo izquierdo era de características normales y el testículo derecho presentaba al tacto, un aspecto irregular con el epidídimo engrosado y ligeramente doloroso. No se visualizaba ninguna adenopatía inguinal ni otro tipo de alteración.

El análisis de sangre mostraba una anemia de tipo crónico (Hb: 9.9, Hto: 32 con microcitosis y anisocitosis) con leucocitos y linfocitos dentro del rango de la normalidad. El análisis de orina mostró un pH urinario de 5, nitritos negativos, esterasa + y leucocituria de 15 leucocitos/campo.

Tras pensar en una posible epididimitis crónica secundaria a micobacterias, debido a los resultados analíticos y a la mala respuesta a antibióticos, solicitamos una ecografía escrotal, tinción de Ziehl Neelsen y cultivo de BAAR en orina. La ecografía escrotal describía un engrosamiento en la piel escrotal derecha, de la cola y del cuerpo del epidídimo derecho con compresión del parénquima testicular y pequeñas calcificaciones groseras. Describían estos hallazgos como posible epididimitis crónica sin poder descartar patología tuberculosa (**Imágenes 1 y 2**).

Tras este informe y mientras esperábamos los resultados microbiológicos solicitamos placas de tórax y abdomen, y una eco reno-vesico-prostática sin encontrar ninguna patología de interés. Los resultados bacteriológicos fueron negativos con lo cual se optó por poner al paciente en lista de espera para orquiectomía puesto que continúa teniendo epididimitis crónica con mala respuesta antibióticos comenzando a afectarse la piel del escroto.

Una vez ingresado, fue intervenido de por vía inguinal de orquiectomía con resección de la región parcial de escroto puesto que presentaba necrosis del tejido celular subcutáneo. Durante el postoperatorio la herida del paciente presentó mala evolución con el desarrollo de un seroma que precisó curación con soluciones de plata ionizada (Aquacel®).

La pieza quirúrgica pesó 110 g, el parénquima testicular estaba sustituido por un tejido de apariencia necrótica densa con coloración amarillenta que afectaba



Imagen 1. Ecografía transescrotal.

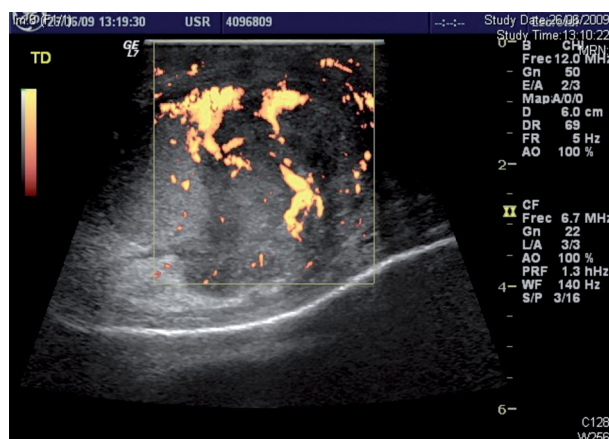


Imagen 2. Ecografía transescrotal modo doppler color.

a la albugínea, tejido subcutáneo y piel dando lugar a úlceras cutáneas. La descripción microscópica mostraba la infiltración del testículo, de la capa albugínea, la capa muscular y de la piel por unas células de hábito linfoide con importante pleomorfismo y distribución en áreas muy angiocéntricas. Las células presentaban núcleos grandes e irregulares, con prominentes nucléolos y frecuentes mitosis que rodeaban estructuras vasculares y producen amplias zonas de necrosis. El estudio inmunohistoquímico con anticuerpos monoclonales mostraba CD3+, débil positividad focal con CD56, MIB-1+, y positividad del virus de *Epstein Baar* según técnica de Eber. Las células fueron negativas para CD5, CD20, CD 30, CD 75, BCL-2 BCL-6. Estas células neoplásicas muestran un fenotipo de células NK dando un diagnóstico definitivo de linfoma no Hodgkin NK de tipo nasal de localización testicular con infiltración de piel de escroto.

Tras conocer este diagnóstico definitivo se remitió al paciente al servicio de Hematología, quienes solicitaron un TC toraco-abdomino-pélvico para estudio de extensión y un frotis sanguíneo. El frotis mostró la presencia de un cuadro citológico correspondiente a linfoma mientras que la TC no identificó ninguna adenopatía sospechosa ni la presencia de visceromegalia. Se le administraron tres ciclos de quimioterapia sistémica según el esquema CHOP con profilaxis intratecal, precisando un ingreso desde Urgencias por: fiebre, náuseas, vómitos y diarrea debido a un shock séptico, en el contexto de una aplasia postquimioterapia que se solventó tras la administración de antibióticos de amplio espectro y soporte transfusional.

Posteriormente, se le ha ido controlando de forma ambulatoria realizándose hasta el momento cuatro

citologías de líquido cefalorraquídeo que han sido negativas. El paciente, tras 12 meses desde el inicio del cuadro testicular y seis meses después del diagnóstico definitivo, permanece vivo y sin evidencia de visceromegalias ni de afectación ganglionar en TC de cuerpo completo. (Imagen 3).

■ DISCUSIÓN

El linfoma primario de testículo supone 1% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH).⁵ La entidad designada por la World Health Organization previamente se conocía como linfoma angiocéntrico o granuloma letal de la línea media. Este tipo de linfomas suele ser diagnosticado en adultos, siendo la edad media de presentación de 50 años con un predominio de 3:1 de hombres respecto mujeres.⁶ La incidencia de estos linfomas es mucho mayor en poblaciones de Asia y América del Sur, donde se han originado la mayoría de los estudios de esta patología.⁷ Es posible que exista una influencia sobre el estilo de vida y factores ambientales que contribuyan a una mayor incidencia en estas poblaciones.

De este tipo de linfomas, 80% tiene su origen primario en la cavidad nasal (lo que se denomina linfoma T/NK nasal), con una clínica de masa nasal ulcerada acompañada habitualmente de rinorrea purulenta y sangrado. En 20% de los pacientes el tumor afecta primariamente a sitios fuera de la cavidad nasal (lo que se conoce como linfoma T/NK de tipo nasal), incluyendo el tracto aerodigestivo alto, la piel, el tracto gastrointestinal, bazo, pulmón, cerebro, tejidos blandos y testes; habiéndose encontrado de este último únicamente 12 casos publicados en la bibliografía revisada.^{8,9}

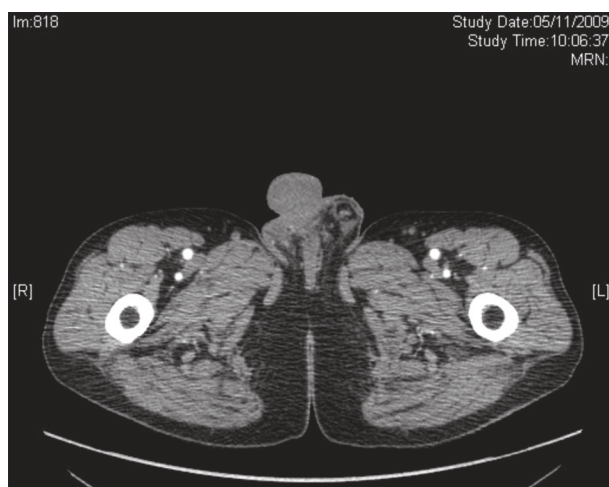


Imagen 3. TC abdomino-pélvica, cinco meses después de la cirugía.

Es importante explorar en estos casos la cavidad nasal para confirmar que realmente se trata de un linfoma de tipo nasal y no un linfoma primario nasal con metástasis sistémicas. Lo más común, es que los pacientes tengan afectación sistémica pero con ausencia de linfadenopatías lo cual puede dificultar su diagnóstico.⁷

Suele presentar un curso clínico rápidamente progresivo con afectación de varias regiones extraganglionares siendo habitual la presentación de estadios avanzados en el momento del diagnóstico. En la mayoría de los casos, en los frotis sanguíneos o los estudios de aspiración de médula ósea no encontraremos células malignas.¹⁰

No existe ninguna clasificación satisfactoria para este tipo de linfomas, aunque habitualmente se realiza una estadificación siguiendo la clasificación de Ann Arbor. También es útil el IPI (International Prognostic Index: edad, estadio, nivel LDH, sitios extranodales y estado general) para una valoración de la gravedad.¹⁰

Es esencial realizar una orquiectomía inguinal y resección de los tejidos afectados puesto que el estudio anatómo-patológico de las células es concluyente para el diagnóstico.

Histológicamente es habitual encontrar un patrón angiocéntrico y la expresión de células con fenotipo T/NK. Mediante inmunohistoquímica realizamos el diagnóstico definitivo con expresión de marcadores de células NK (positivo para la glicoproteína CD56 y CD3- en superficie, aunque se han descrito casos CD3+). En algunas publicaciones se ha sugerido que la expresión de CD56 puede explicar la localización extranodal de estos

linfomas, puesto que es una molécula de adhesión homofílica que se expresa en el sistema linfoide, en cerebro, nervio y células epiteliales de la *rete testis*.⁹

No es habitual la reordenación en los genes del TCR; sin embargo, se han descrito casos similares en los que el TCR no se encuentra en la línea germinal. Estos casos podrían ser considerados como linfomas t/NK de tipo nasal o, alternativamente, linfomas T con un fenotipo inusual (CD56 y VEB positivos).¹¹ Mediante hibridación *in situ* de RNA viral se ha encontrado una importante asociación con el virus de *Epstein Barr* (hasta en 90% de las afectaciones, ya sean nasales o de localización extranasal).

En el tipo testicular, debido a que en múltiples ocasiones no se espera este tipo de patología, tras realizar orquiectomía y confirmar el diagnóstico deberemos realizar un estudio de extensión mediante TC o RMN.

Mientras que los pacientes con origen nasal suelen ser tratados inicialmente con radioterapia, aquellos con un tumor localizado no nasal, como es nuestro caso, pueden verse beneficiados también con la radioterapia local complementaria; aún así es reconocido que este tipo de tumores tienen una rápida diseminación sistémica por lo que es habitual asociar desde el inicio quimioterapia sistémica.⁶ Existen múltiples estudios con protocolos experimentales, sobretudo de países asiáticos (puesto que son los que mayor incidencia tienen), que incluyen L-asparaginasa observando una mejoría significativa de la supervivencia.

Los resultados de la quimioterapia están muy lejos de ser satisfactorios y se han empleado múltiples pautas sin obtener en ningún caso resultados favorables, falleciendo la mayoría de los pacientes antes del primer año tras su diagnóstico.

Debido a la escasez de casos existentes, todas las publicaciones se basan en series retrospectivas de pacientes y el tratamiento óptimo todavía no se ha establecido. Linfoma T/NK nasal ha sido más estudiado, existiendo escasa información de los de localización extranasal. Las pautas más frecuentes encontradas en las publicaciones suelen ser tres ciclos de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) acompañado en algunos casos de MTX intratecal profiláctica.¹⁰ Actualmente se están empleando combinaciones de radioterapia y quimioterapia en los de localización nasal, mientras que en los extranasales (como en nuestro caso) lo inicial es realizar la exéresis de la masa (sería suficiente con una biopsia diagnóstica) y completar el tratamiento con quimioradioterapia, si está localizado y quimioterapia si ya presenta afectación sistémica.¹² La radioterapia profiláctica se realiza en algunas ocasiones sobre el testículo contralateral, la cadena ganglionar pelviana e incluso sobre el cerebro debido al importante número de afectaciones existentes del SNC.^{10,13,14}

A pesar del empeño en probar diferentes manejos terapéuticos no hemos encontrado ningún estudio publicado en el que se haya logrado una remisión completa de la enfermedad.

Por esto y tras el empeño fallido de las diferentes líneas de tratamiento, la gran agresividad de este tipo de tumores y su corta supervivencia con las terapias actuales, ha llevado a algunos médicos a considerar el trasplante de médula ósea o de células periféricas pluri-potenciales como una alternativa al tratamiento, siempre y cuando el estado vital y el estadiaje del paciente sean adecuados.

■ CONCLUSIONES

Presentamos el caso de un linfoma tipo nasal de células T/NK primario de testículo. Este tipo de presentación es extremadamente raro, incluso en países orientales donde estos linfomas son más frecuentes. Hasta la actualidad sólo hemos encontrado 12 casos publicados de linfoma primario de células T/NK de testículo. A diferencia del linfoma T/NK que afecta la cavidad nasal y la nasofaringe, este tipo de tumores tienen una rápida progresión, que acaba con la vida del paciente en un corto periodo de tiempo. El diagnóstico definitivo se realiza mediante el estudio inmunohistoquímico de la pieza quirúrgica. El tratamiento debe ser multidisciplinario

(con quimioterapia y/o radioterapia) sin existir actualmente ningún protocolo que prolongue de forma significativa la supervivencia de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kwong YL, Chan AC, Liang RH. Natural killer cell lymphoma/leukemia: pathology and treatment. *Hematol Oncol* 1997;15:71-9.
2. Kwong YL, Chan AC, Liang R. CD56+ NK lymphomas: clinicopathological features and prognosis. *Br J Haematol* 1997;97:821-9.
3. Liang X, Graham DK. Natural killer cell neoplasm. *Cancer* 2008;112:1425-36.
4. Kwong YL. Natural killer-cell malignancies: diagnosis and treatment. *Leukemia* 2005;19:2186-94.
5. Asensio AJ, Besses C, Palacin A, Sans-Sabrafen I. Linfoma primario testicular. Presentación de tres casos. *Med Clin (Barc)* 1994;103:339-41.
6. Liang R. Advances in the management and monitoring of extranodal NK/T-lymphoma, nasal type. Review. *Br J Haematol* 2009;147:13-21.
7. Greer JP, Kinney MC, Loughran TP. T cell and NK cell lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol.* 2007;127:887-95.
8. Chan JK, Tsang WY, Lau WH, et al. Aggressive T/NK lymphoma presenting as testicular tumour. *Cancer* 1996;77:1198-205.
9. Sun T, Brody J, Susin M, Marino J, et al. Aggressive natural killer cell lymphoma/leukemia. A recently recognized clinicopathologic. *Am J Surg Pathol* 1993;17:1289-99.
10. Kim YB, Chang SK, Yang WJ, et al. Primary NK/T Cell Lymphoma of the testis. *Acta Haematol* 2003;109:95-100.
11. Jaffe ES, Chan JK, Su JJ. Report of the workshop on nasal extranodal angiocentric T/NK cell lymphomas. Definitions, differential diagnosis and epidemiology. *Am J Surg Pathol* 1996;20:103-11.
12. Khosravi-Shahi P, Díaz-Muñoz M. Linfoma T/NK extraganglional tipo nasal: caso clínico y revisión de la literatura. *An Med Interna (Madrid)* 2005;22:597-600.
13. Yang C, Ma J, Yang X, et al. Natural killer T cell nasal type lymphoma: unusual primary spinal tumor. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33:E929-32.
14. Kwong YL, Liang X. Leukaemia and lymphoma of NK cell origin. In: *The Lymphoid Neoplasm*, 3rd edition. Hodder Arnold. London; 2009.