

*Nota clínica***Linfoma prostático y revisión de la literatura**

Jorge Rioja Zuazu*, Rebeca Iglesias**, David Rosell Costa*, Anibal Rincón Mayans*, Xavier Brugarolas i Roselló*, Ángel Panizo Santos***, José M^a Berián Polo*

*Departamento de Urología, **Departamento de Hematología, ***Departamento de Anatomía Patológica, Clínica Universitaria de Navarra. España.

Resumen

El linfoma prostático es una patología excepcional que suele diagnosticarse como consecuencia de su sintomatología prostática o como consecuencia de su invasión por un linfoma extraprostático. Presentamos un caso de un paciente afecto por un linfoma prostático y realizamos una revisión de la literatura, para establecer las pautas diagnósticas y terapéuticas.

Palabras clave: Linfoma prostático. Diagnóstico. Resección transuretral de próstata.

Prostatic Lymphoma and review of the literature**Abstract**

Prostatic Lymphoma is an exceptional pathology, that usually is diagnosed because its prostatic symptomatology or as consequence of its invasion by an extraprostatic lymphoma. We present a case of a patient affected by a prostatic lymphoma and we perform a review of the literature in order to establish the diagnostic and therapeutic steps.

Keywords: Prostatic lymphoma. Diagnosis. Transurethral resection of the prostate.

El cáncer de próstata es problema con gran repercusión socio-sanitaria en el mundo occidental, supone la segunda causa de mortalidad por cáncer y la segunda en cuanto a incidencia.

El 90% de los cánceres de próstata son adenocarcinomas, mientras las neoplasias hematológicas a nivel prostático, son raras, tan sólo un 0,2%. Pueden ser de origen primario o secundario a una diseminación sistémica de un linfoma, leucemia o mieloma¹. Presentamos el caso de un paciente que se diagnosticó de un linfoma prostático como consecuencia de su sintomatología prostática.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de 56 años, que como antecedentes personales de interés había presentado una tuberculosis pulmonar resuelta; una angina de pecho intervenida con cuatro by-pass aorto-coronario en 1997, y en tratamiento antiagregante, con buen control en la actualidad; una hemorragia digestiva secundaria a un úlcus duodenal por *H. Pylori*, tratada con triple terapia, en remisión con controles de test del aliento negativos, y en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (Omeprazol); antecedentes de fiebre tifoidea, síndro-

me prostático en tratamiento con α -bloqueantes, con un episodio de prostatitis aguda, que precisó ingreso en 2002; síndrome de apnea obstructiva de sueño, en tratamiento con CPAP; colelitiasis; y amigdalectomía en la infancia. Recientemente, y a consecuencia de una ecografía abdominal, se diagnosticó una adenopatía celiaca, pendiente de filiación. Como antecedentes familiares, su padre había fallecido por cáncer de colon.

Acudió a consulta para revisión, presentando una sintomatología prostática con severa afectación de su calidad de vida (IPSS:22; L:4), un PSA de 1,6 ng/ml, una próstata fibroelástica, no dolorosa, sin induraciones palpables, por lo que se recomendó la realización de una resección transuretral (RTU) de próstata. El paciente la demoró porque se realizó una colecistectomía laparoscópica y una biopsia ganglionar para filiar la adenopatía celiaca, con diagnóstico de Hiperplasia Linfocitaria reactiva.

Posteriormente se realizó una RTU de próstata que transcurrió sin incidencias. El estudio histológico demostró áreas de tejido prostático normal, con glándulas dilatadas y estroma normal, músculo y tejido, así como alteraciones de la coagulación por RTU. Otras áreas con mayor densidad de glandular

y menor densidad estromal, diagnósticas de Hipertrófia Nodular de Próstata (Fig. 1). Se vieron otras áreas en las que se visualizaban glándulas prostáticas, ausencia de estroma normal, proliferación celular muy densa en el estroma, que con mayor aumento permitía la visualización de células redondas y pequeñas (Fig. 2). Lo que nos planteó un diag-

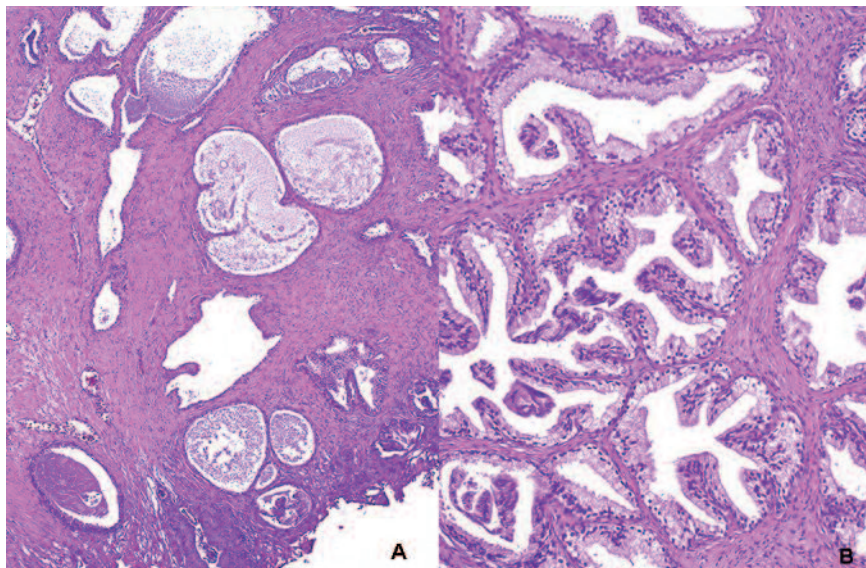


FIGURA 1. Próstata Normal A) Glándulas dilatadas + estroma normal, músculo y tejido, esquina inferior defecto de coagulación por RTU B) Mayor densidad de glándular y menor densidad estromal. Diagnóstico de Hipertrófia Nodular de Próstata.

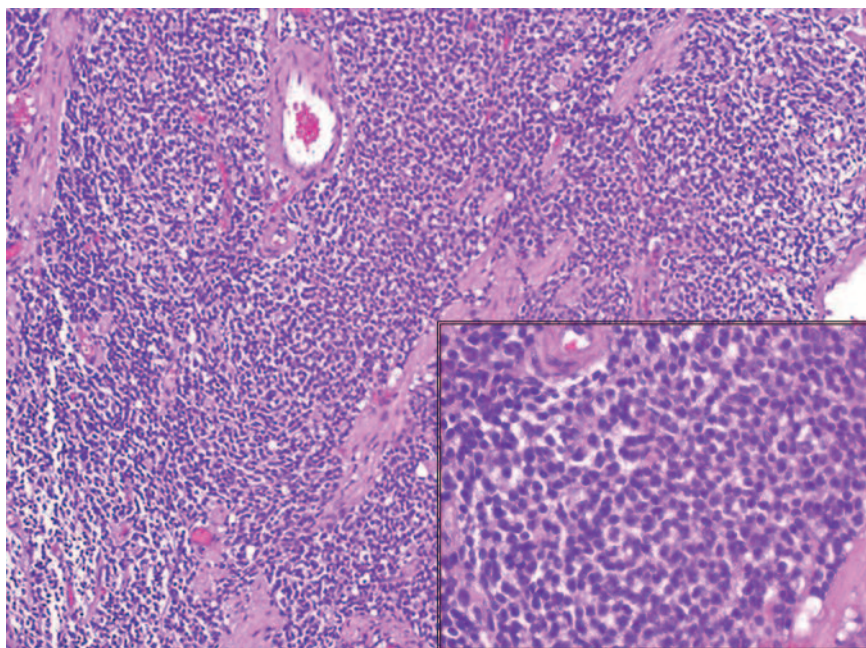


FIGURA 2. Proliferación celular muy densa en el estroma. En el recuadro inferior se observan, a mayor detalle, células pequeñas y redondas. Situación que nos plantea un diagnóstico diferencial entre linfoma, ca. de células pequeñas, anaplásico, y PENET (Tumor Neuroectodérmico primitivo).

nóstico diferencial entre linfoma, ca. de células pequeñas anaplásico, y un tumor neuroectodérmico primitivo. Por lo que se realizaron técnicas de inmunohistoquímica. Resultaron positivos los marcadores CD 20+;CD 10+, BCL2+, BCL6+, (Fig. 3) típicos de linfocitos B, origen folicular y linfomas no Hodgkin. Se realizó un estudio molecular mediante PCR, en la

que se observó traslocación 14-18 típica de linfomas B, y otra traslocación característica de los linfomas foliculares (Fig. 4).

Con el diagnóstico anatomopatológico de Linfoma difuso de células pequeñas-medias tipo b (CD 20+;CD 10+, BCL2+, BCL6+) e hiperplasia benigna de próstata. Se completó el estudio mediante biopsia de médula ósea, sin evidenciarse infiltración tumoral. TAC tóraco-abdominal y PET. En la TAC se apreció una adenopatía laterocervical, una masa paravertebral, adenopatía paratraqueal inferior derecha, signos colecistectomía, (Fig. 5). En la PET existía una captación de adenopatías mediastínicas (paratraqueales derechas), ganglios inguinales y submandibulares izquierdos, captación a nivel presacro, subpleural (D8) y axilar (Fig. 6). Se realizó un cariotipo con resultado de 46XY.

Con el diagnóstico de Linfoma No Hodgkin folicular Estadio IIIEA de próstata IPI:1 FLIPI:1; se propuso tratamiento con poliquimioterapia de primera línea con FMD 6 ciclos/4 semanas (Fludarabin, Mitoxantrone, Dexametasona) asociado con anticuerpos monoclonales anti-CD20 (*rituximab*), como tratamiento profiláctico del *Neumocisti carinii* secundario al Fludarabin, siguió tratamiento con Seprin (Trimetropin sulfametoxazol), por seis ciclos.

Posteriormente acudió a revisiones sin evidenciar recidiva, presentando buena respuesta al tratamiento. Se ha realizado estu-

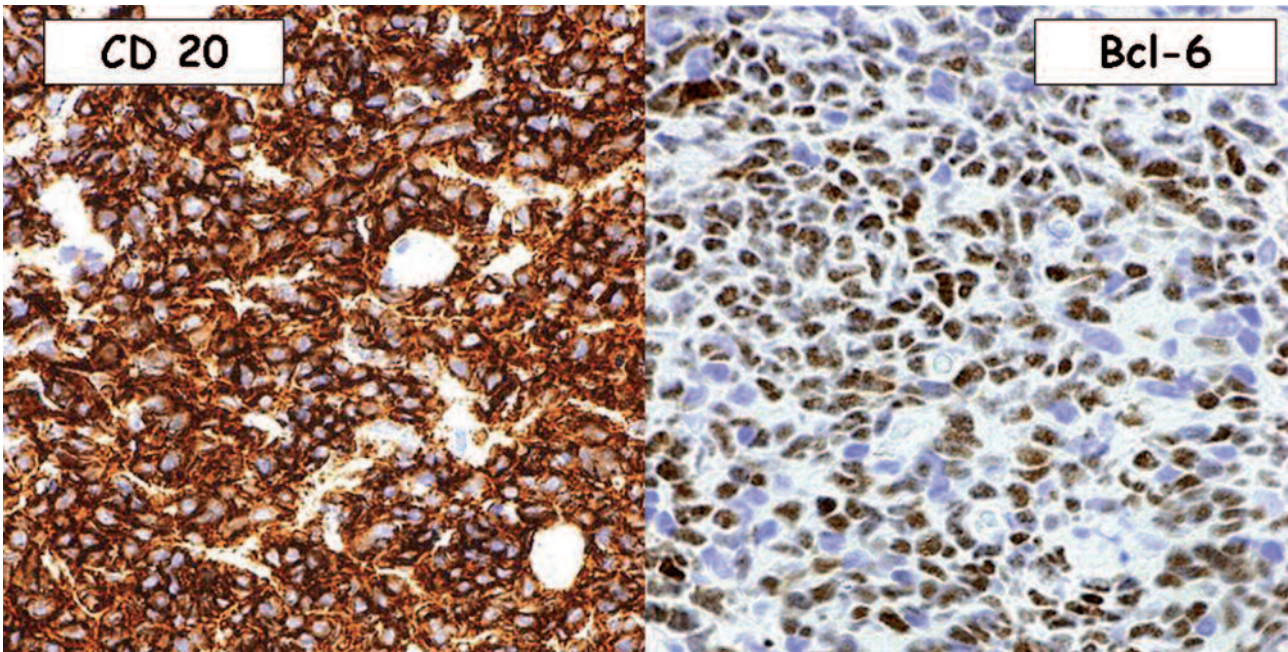


FIGURA 3. Inmunohistoquímica CD20=Marcador de linfocitos B y de linfoma No Hodgking y BCL6=Marcador de células B de origen folicular.

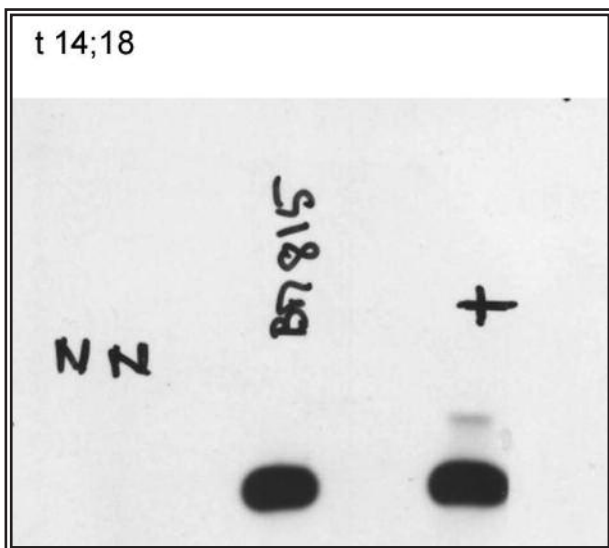


FIGURA 4. Estudio Molecular mediante PCR -Traslocación 14-18 típica de linfomas B -Traslocación características de los linfomas foliculares

dios de imagen de control, mediante TAC y PET, observando la desaparición de las adenopatías. Tras un control de 24 meses el paciente continuó asintomático sin evidencia de recidiva.

DISCUSIÓN

La afectación prostática por linfomas, tanto primaria como secundaria, es un hecho muy infrecuente, tan sólo hay alrededor de 169 casos de lin-

fomas con origen prostático o con infiltración prostática². Habitualmente conlleva mal pronóstico, independiente del tratamiento instaurado. Su forma de presentación es indistinguible de la que aparece en la hiperplasia benigna de próstata o de la prostatitis crónica, lo cual hace necesario sospecharlo en todo paciente con clínica prostática y especialmente, en aquellos diagnosticados de linfomas malignos³. Los síntomas sistémicos incluyen fiebre, sensación de termia, sudoración nocturna, pérdida de peso, siendo infrecuentes y se manifiestan en casos de linfomas muy diseminados¹.

Los linfomas primarios son menos frecuentes que los secundarios. Ewing et al.⁴ cuestionaron la existencia de linfomas primarios debido a la escasez de tejido linfático en la próstata, sin embargo la descripción de nódulos linfáticos rudimentarios intraprostáticos por Fukase⁵, el reconocimiento de linfomas extraganglionares, y la confirmación histológica de casos de linfomas con infiltración limitada a la próstata, confirman la existencia de linfomas con origen prostático. La prevalencia de linfoma prostático primario en autopsia es de hasta un 0,2%⁶. La incidencia del linfoma no-Hodgkin en pacientes con cáncer de próstata es muy baja (0,2%), y mucho más la infiltración prostática por el linfoma⁷, que llega hasta un 0,8% de pacientes⁸.

La edad media en la que se presentan los linfomas de células B no foliculares, de bajo grado, es entorno

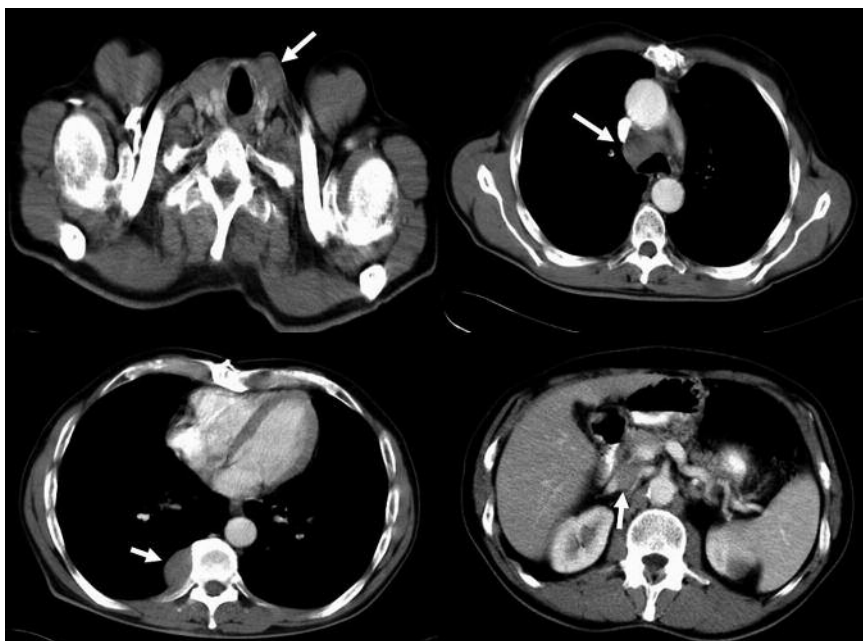


FIGURA 5. Estudio de extensión mediante TAC en la que se observan adenopatías paratraqueales, mediastínicas, pleurales y mesentéricas.

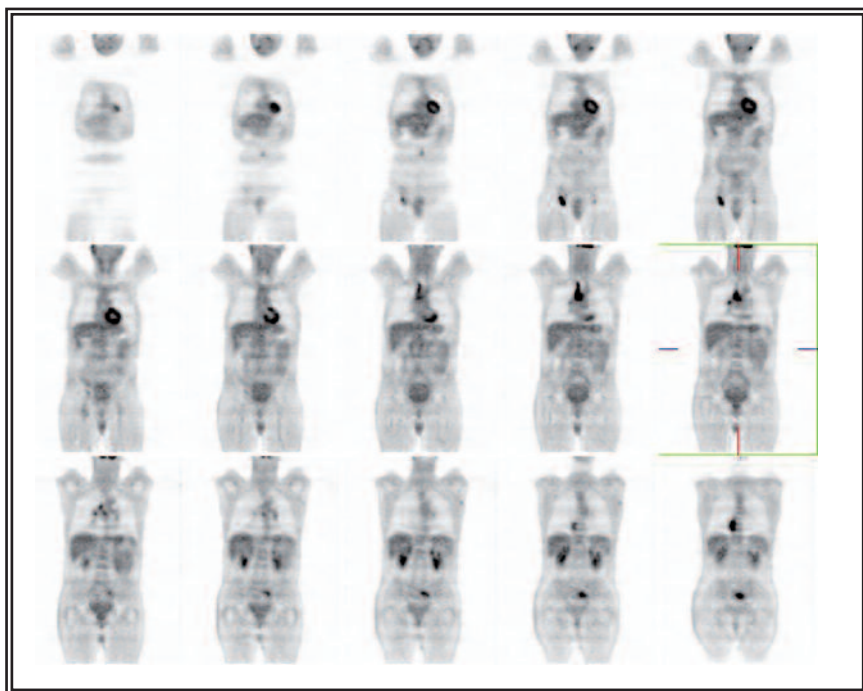


FIGURA 6. Estudio mediante PET, en la que se observan captaciones patológicas a nivel submandibular, mediastínicas e inguinales, así como captación a nivel presacro, subpleural (D8) y axilar.

a los 60 años, y raramente se presentan en pacientes más jóvenes de 30 años⁹, aunque actualmente, la edad media de los pacientes afectados por linfoma está descendiendo, debido a la mayor supervivencia de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adqui-

suele presentar una consistencia dura, pétreo. Radiológicamente, se comporta como un tumor de próstata avanzado, es decir, con infiltración del suelo de la vejiga y compresión de ambos uréteres^{10,15}.

rida (SIDA)¹⁰, y a un aumento de la incidencia en pacientes inmunodeprimidos, fundamentalmente los secundarios a los tratamientos inmunosupresores de los pacientes trasplantados, situación en la que se han descrito casos de linfomas prostáticos secundarios¹¹.

Los linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades malignas de origen ganglionar que se caracterizan por una proliferación indiscriminada del tejido linfóide. En un 24-48% de los casos se presentan como enfermedad extranodal, y entre éstas la afectación de tracto genitourinario (TGU) es un hecho muy infrecuente, que aparece en menos del 10% de los casos^{12,13}. Los órganos del tracto urinario que se ven afectados con mayor frecuencia son el riñón, los testículos y la vejiga, siendo el tejido prostático, el que más raramente se ve infiltrado por linfomas.

La presentación clínica no difiere de la de un síndrome prostático, motivo por el cual el diagnóstico sólo es posible realizarlo en base a un estudio histopatológico¹². Bostwick et al. en una serie de trece pacientes con afectación prostática por LNH, observaron que la sintomatología más frecuente era la derivada de la obstrucción urinaria (polaquiuria, nocturia, urgencia miccional) mientras que en ninguno de ellos se encontró alteraciones del sedimento urinario¹⁴.

En exploración física, se suele encontrar pacientes con la próstata aumentada de tamaño, de manera difusa, que en ocasiones

El diagnóstico clínico de la infiltración prostática por linfomas, es difícil, no pudiendo ser diagnosticado mediante técnicas de imagen. A su vez las biopsias guiadas con ecografía tienen una sensibilidad de un 22% para el diagnóstico de infiltración prostática por linfomas⁷, por lo que en muchos casos el diagnóstico es incidental, después de realizar un tratamiento quirúrgico, RTU de próstata o Prostatectomía simple, por una sintomatología prostática obstructiva^{16,17}.

Los ganglios linfáticos de una pieza de prostatectomía radical, pueden presentar cambios reactivos, como folículos secundarios prominentes, histiocitosis sinusal, hiperplasia de células-B debido a la neoplasia, biopsias previas y/o tratamientos neoadyuvantes con quimio, radioterapia¹⁸. Cuando existe infiltración de los ganglios linfáticos pélvicos por linfomas no foliculares de células-B de bajo grado, éstos no son fácilmente identificables en tinciones de hematoxilina-eosina, y pueden simular una hiperplasia linfoide reactiva¹⁹.

Histológicamente, se pueden encontrar todo el espectro de linfomas afectando la próstata, aunque parece existir una predominancia de los de células hendidas y de los de células grandes, siendo muy poco frecuente la infiltración prostática por linfomas foliculares¹⁴ y tan sólo se han descrito dos casos de infiltración por linfoma tipo Burkitt^{15,20}. El diagnóstico diferencial debe incluir, leucemia, prostatitis granulomatosa, prostatitis crónica con hiperplasia folicular y carcinoma neuroendocrino¹.

El pronóstico, en general, es malo, con pobre respuesta a tratamientos quimio o radioterápicos, ya que, viene condicionado por la edad del paciente, la clasificación histológica, el estadio del tumor, el tipo de infiltración (primaria o secundaria)^{14,21}. Más de un 60% de pacientes mueren del linfoma, aunque la supervivencia a 10 años es posible con tratamientos quimioterápicos¹. En este sentido, la mayoría de los autores opina que la prostatectomía no mejora la supervivencia, aunque puede ser eficaz como medida paliativa, en aquellos pacientes con síntomas derivados de su obstrucción urinaria^{6,10}.

El adenocarcinoma de próstata y linfoma no Hodgkin son patologías asociadas a la edad, pero excepcionalmente coinciden en la próstata de un mismo paciente, en una serie de 62 linfomas de próstata, tan sólo se encontraron 8 casos²², aparte de esa revisión, sólo se han publicado pequeños casos aislados^{17,23,24}.

REFERENCIAS

- Bostwick D. Neoplasm of the prostate. St Louis. Mosby, 1997.
- Iczkowski K, Lopez-Beltran A, Sakr W. Hematolymphoid tumors of prostate. Lyon, France: IAR Press, p. 212, 2004.
- Rodríguez-Calvillo M, Panizo C, Rifón J, Cuesta B, Rocha E. Prostatic infiltration by non-Hodgkin's lymphoma: report of a case. *Rev Clin Esp.* 2000; 200(11):640.
- Ewing J. Neoplastic diseases, 4 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1940.
- Fukase N. Hyperplasia of the rudimentary lymph nodes of the prostate. *Surg Gynecol Obstet.* 35: 131, 1922.
- Fell P, O'Connor M, Smith JM. Primary Lymphoma of prostate presenting as bladder outflow obstruction. *Urology.* 1987;29(5): 555-556.
- Terris MK, Hausdorff J, Freiha FS. Hematolymphoid malignancies diagnosed at the time of radical prostatectomy. *J Urol.* 1997;158(4):1457-1459.
- Eisenberger CF, Walsh PC, Eisenberger MA, Chow NH, Partin AW, Mostwin JL, et al. Incidental non-Hodgkin's lymphoma in patients with localized prostate cancer. *Urology.* 1999;53(1): 175-179.
- National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. Summary and description of working formulation for clinical usage: Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer.* 1982;49(10): 2112-2135.
- Salem YH, Miller HC. Lymphoma of the genitourinary tract. *J Urol.* 1994; 151(5):1162-1170.
- Mallén Mateo E, Trivez Boned MA, García García MA, Sancho Serrano C, Allepuz Losa C, Rioja Sanz LA. Secondary prostatic lymphoma in a kidney transplant patient. *Act Urol Esp.* 2002;26(6):429-431.
- Sacanella E, Fernández-Solá J, Junqué JA, Hernández V, Casado X, Coca A. Prostatic syndrome as presentation form of non-Hodgkin's lymphoma. *Act Urol Esp.* 1992;16(10):816-818.
- Weimar G, Culp DA, Loening S, Narayana A. Urogenital involvement of malignant lymphomas. *J Urol.* 1981;125(2):230-231.
- Bostwick DG, Mann RB. Malignant Lymphomas involving the prostate. *Cancer.* 1985;56(12):2932-2938.
- Peyri, E.: Linfoma primario de próstata. *Act Urol Esp.* 405, 1991.
- Benekli M, Büyüksakik Y, Haznedaroglu IC, Savas MC, Ozcebe OI. Chronic lymphocytic leukemia presenting as acute urinary retention due to leukemic infiltration of the prostate. *Ann Hematol.* 1996;73(3):143-144.
- Ballario R, Beltrami P, Cavalleri S, Ruggera L, Zorzi MG, Artibani W. An unusual pathological finding of chronic lymphocytic leukemia and adenocarcinoma of the prostate after transurethral resection for complete urinary retention: case report. *BMC Cancer.* 2004;4:95.
- Chu P, Huang Q, Weiss L. Incidental and Concurrent Malignant Lymphomas Discovered at the Time of Prostatectomy and Prostate Biopsy: A Study of 29 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(5):693-699.
- Weir E, Epstein J. Incidental small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia in pelvic lymph nodes excised at radical prostatectomy. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127(5):567-572.
- Boe S, Nielsen H, Rytto N. Burkitt's lymphoma mimicking prostatitis. *J Urol.* 1981;125(6):891-892.
- Sridhar K, Woodhouse C. Prostatic infiltration in leukemia and lymphoma. *Eur Urol.* 1983;9(3):153-156.
- Bostwick DG, Iczkowski KA, Amin MB, Discigil G, Osborne B. Malignant Lymphoma involving the prostate. A report of 62 cases. *Cancer.* 1998;83(4): 732-738.
- López JI, Elorriaga K, Irizar E, Bilbao FJ. Adenocarcinoma and non-Hodgkin's lymphoma involving the prostate. *Histopathology.* 2000;36(4): 373-374.
- Gros R, Richter S, Bechar L. Prostatic carcinoma with concomitant non-Hodgkin lymphoma: report of 2 cases. *Urol. Int.* 1984;39(2):121-122.

Correspondencia autor: Dr. Jorge Rioja Zuazu
Departamento de Urología. Clínica Universitaria de Navarra
Av. Pio XII, 36 - 31080 Pamplona
Tel.: 948 255 400
E-mail autor: jrjoazu@gmail.com
Información artículo: Nota clínica
Trabajo recibido: septiembre 2007
Trabajo aceptado: octubre 2007