

Casos Clínicos

Arch. Esp. Urol. 2009; 62 (6): 489-493

LINFOMA TESTICULAR PRIMARIO CON AFECTACIÓN EXTRANODAL

Cristóbal García Peñalver, Andrés Lecki, Carlota Sevilla Cecilia, Mario Díaz Delgado, Juan Luis Parra Escobar y Eloy Sánchez Blasco.

Servicio de Urología y Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Mérida. Mérida. Badajoz. España.

Resumen.- OBJETIVOS: Presentamos un caso de masa testicular derecha en varón de 65 años con afectación sincrónica de piel y anillo de Waldeyer, datos que nos orientan a que se trate de un linfoma testicular maligno por lo característico de la presentación del cuadro clínico.

MATERIAL/RESULTADOS: Se realiza una presentación y comentarios de las características del caso clínico, así como una revisión de la literatura.

CONCLUSIONES: El linfoma testicular primario es un tumor testicular infrecuente, suponiendo no más del 9% de

los tumores testiculares en las series con mayor incidencia; a su vez el linfoma testicular como tumor hematopoyético es infrecuente, con una incidencia del 1% de los linfomas, pero debido a su histopatología en la mayoría de los casos de alta malignidad, les hace ser de los tumores testiculares más agresivos. La edad de aparición es por encima de los 60 años, convirtiéndose en el tumor más frecuente para este grupo de edad. En el momento del diagnóstico el 70% de los pacientes presentan estadios I y II de Ann Arbor. Cuando el debut es en forma de estadio avanzado, las localizaciones extranodales más frecuentes son el sistema nervioso central, la piel, el anillo de Waldeyer y el pulmón.

Palabras clave: Neoplasia testicular. Linfoma extranodal. Linfoma testicular.

Summary.- We report the case of a 65-year-old man who presented with a right testicular mass and synchronous involvement of skin and Waldeyer's ring. These facts led us to the working diagnosis of malignant primary testicular lymphoma.

MATERIAL/RESULTS: We present the case with comments and make a bibliographic review of the disease.

CONCLUSIONS: Primary testicular lymphoma is an uncommon testicular tumour that accounts for not more than 9% of all testicular tumours in the series with higher incidence. Testicular lymphomas are also rare among haematopoietic tumours, accounting for just 1% of all lymphomas, but due to their highly malignant histopathology they may become highly aggressive tumours. Patient age at presentation is over 60 years which makes it the most frequent tumour for this age group. 70% of recently diagnosed patients show Ann Arbor stages I and II. Tumours in advanced-stage have a predilection for spreading to extranodal sites such as central nervous system, skin, Waldeyer's ring and lungs.

Keywords: Testicular neoplasm. Extranodal lymphoma. Testicular lymphoma.

CORRESPONDENCIA



Cristóbal García Peñalver
Villarta de los Montes, 33
06800 Badajoz (España)

garciapcr@hotmail.com

Trabajo recibido: 5 de agosto 2008.

INTRODUCCIÓN

Descrito por primera vez por Malassez en 1987, los linfomas testiculares primarios representan aproximadamente el 1% de los linfomas no Hodgkin, sin embargo es más usual la afectación secundaria testicular por linfoma pudiendo aparecer en más del 4% de los linfomas tipo Burkitt (1).

Y es que, la denominación de linfoma testicular primario es discutida debido a la ausencia de tejido linfoide

en el testículo y a que la mayoría de los pacientes presentan diseminación sistémica poco tiempo después del diagnóstico, siendo tres sus formas de presentación (2,3):

- Manifestación inicial de un linfoma oculto
- Afectación testicular de un linfoma ya conocido
- Linfoma testicular primario, sin afectación de otros órganos

Por lo tanto y según la literatura actual, se debe pensar siempre en una enfermedad extratesticular primaria con afectación testicular, considerando estrictamente como linfoma testicular primario, aquel tumor que no presenta masas tumorales en el resto del organismo o que presentándolas, su volumen no superen la masa del tumor testicular.

CASO CLÍNICO

Varón de 65 años con antecedentes de hiperglucemia en tratamiento dietético y episodios de rectorragia con colonoscopia y toma de biopsias negativas para malignidad hace tres años. Remitido a nuestras consultas desde urgencias por presentar aumento progresivo del hemiescrotro derecho durante el último mes. En estos últimos 15 días refiere dolor escrotal junto con febrícula, sin Sd. constitucional asociado.

La exploración física mostraba buen estado general, con buena coloración de piel y mucosas. Auscultación cardiopulmonar sin alteraciones. Pene y teste izquierdo normales. Hemiescrotro derecho aumentado de tamaño, fijo, con enrojecimiento de la piel y doloroso a

la palpación. Transiluminación negativa. No adenopatías inguinales palpables. Tacto rectal con próstata lisa, fibroelástica, volumen II/IV. Destacaba la presencia de una nodulación cutánea levemente dolorosa, de aparición también brusca en los últimos 15 días localizada justo encima del labio superior (Figura 1). La exploración orofaríngea revelaba la existencia de amígdala derecha hipertrofiada y con una úlcera en su superficie (Figura 2).

Análiticamente destacaba únicamente una LDH de 603 U/L [230-460]. Marcadores tumorales testiculares en el rango normal (α -fetoproteína y β HCG). Función hepática normal, proteínas totales de 7.9 g/dl y β 2microglobulina normal. PSA de 1.4 ng/dl. Hemograma con 14.5 g/dl de Hb 43.4% Hto $7600 \times 10^6/l$ leucocitos con fórmula normal, 298000 plaquetas y coagulación normal.

Radiografía de tórax sin alteraciones relevantes.

Ecografía escrotal con gran lesión sólida muy heterogénea, con flujo en su interior y que ocupa la mayor parte del teste (Figura 3).

Con el diagnóstico de masa testicular derecha por probable linfoma testicular se realizó orquiectomía inguinal derecha. Tras clampaje de los vasos espermáticos, realizamos biopsia intraoperatoria de una de las 2 nodulaciones sólido-pétreas localizadas en el polo superior del teste. La biopsia intraoperatoria fue informada como compatible con neoplasia maligna de hábito linfoide con ocasionales células grandes, sin poder distinguir entre linfoma o seminoma. En el estudio definitivo en parafina se mostraba a nivel macroscópico un testículo de 4.9 x 4.3 x 4 cm y 68 gramos. En los cortes seriados se identificó una masa expansiva

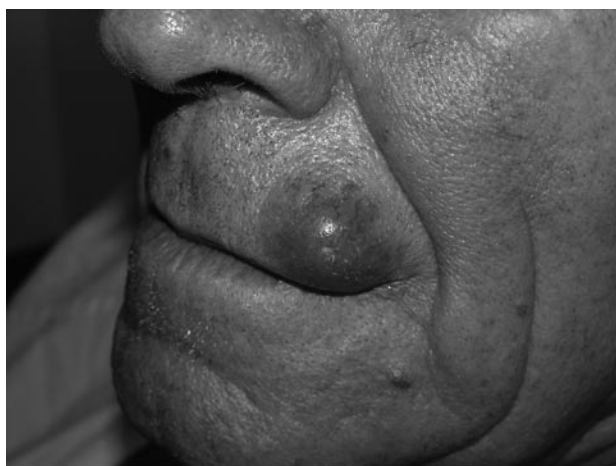


FIGURA 1. Nodulación cutánea de 3,5x2 cm, levemente dolorosa localizada en el labio superior.



FIGURA 2. Amígdala derecha hipertrofica y con pequeña úlcera en su superficie (adenopatía en anillo de Waldeyer)

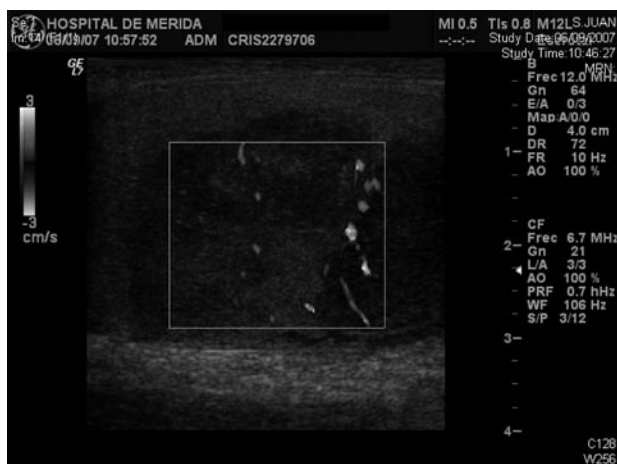


FIGURA 3. Ecografía testicular que muestra un testículo derecho con gran lesión sólida muy heterogénea, con flujo en su interior y que ocupa la mayor parte del mismo

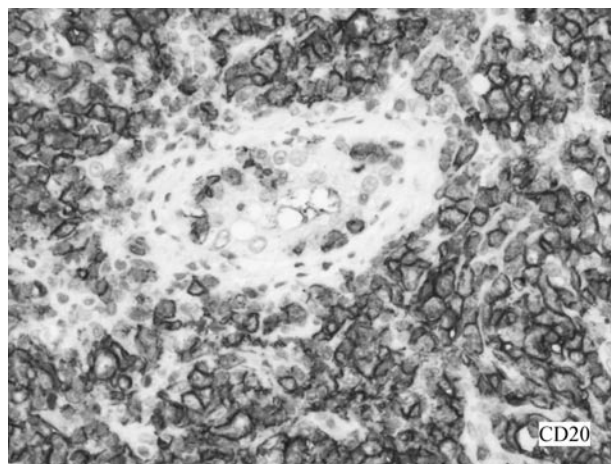


FIGURA 4. Neoplasia maligna linfoide con patrón de crecimiento difuso e intersticial, que en el estudio inmunohistoquímico es positivo a CD20 y Bcl-2. En el centro de la imagen se observa la estructura de un túbulo seminífero. Índice Ki65 del 70-80%

de 4.1 cm localizada en el polo superior testicular quedando próxima a la túnica albugínea sin sobrepasarla. El diagnóstico microscópico e inmunohistoquímico confirmaba que se trataba de un linfoma no Hodgkin B difuso de células grandes con marcadores inmunohistoquímicos positivos para CD20 y Bcl-2, y negativos para marcadores T. Índice de proliferación celular mediante Ki67 del 70-80% (Figura 4).

El estudio de extensión realizado mediante TAC abdomino-pélvico no mostraba imágenes que sugiriesen afectación a distancia intraabdominal.

Fue clasificado como estadio IV-A, sin infiltración de médula ósea y recibió 6 ciclos con R-CHOP (finalizando en Febrero del 2008), presentando como complicación neutropénica post-quimioterapia una neumonía en LID que se controló con tratamiento antibiótico adecuado.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

El linfoma testicular constituye entre el 1 y el 9% de los tumores testiculares según las series (3), siendo el tumor testicular maligno más frecuente en los varones mayores de 60 años, representando entre el 25 y 50% de los tumores testiculares en ese grupo de edad; el 23% son bilaterales (de forma sincrónica o asincrónica) siendo éste un signo de mala evolución.

La etiología de los LNH es aún en gran parte desconocida, sin embargo ciertos estados de inmunodeficiencia adquiridos o congénitos, agentes infecciosos, agentes químicos y físicos se han asociado a una mayor incidencia de estos tumores.

Enfermedades congénitas como los síndromes de Ataxia-Telangectasica, Wiscott-Aldridge, linfoproliferativo asociado a cromosoma X, tienen una alta incidencia de LNH B de alto grado. De la misma forma inmunodeficiencia asociada a drogas o infecciones también presentan mayor incidencia. Por ejemplo en pacientes post-transplante presentan un riesgo de entre 25-50% mayor de desarrollar LNH en comparación a la población general. Así mismo en pacientes sometidos a quimioterapia, especialmente con agentes alquilantes, el desarrollo de estos tumores es más frecuente.

En cuanto a la inmunosupresión por VIH, el riesgo aumenta en casi 90-100 veces en comparación a la población general, constituyendo el 25% de los tumores testiculares, siendo diagnosticados en pacientes más jóvenes, con histología más agresiva y peor pronóstico (4).

Enfermedades tales como el síndrome de Sjogren, Tiroiditis de Hashimoto, Enfermedad Celíaca, promueven el desarrollo de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) y aumentan el riesgo de LNH tipo B.

La infección por *Helicobacter Pylori* a nivel del estómago promueve el desarrollo de gastritis crónica y MALT con alta asociación a linfoma gástrico.

El virus Epstein-Barr, infecta e inmortaliza a los linfocitos B, su infección tiene alta asociación con el linfoma de Burkitt y tumores de células B en pacientes inmunocomprometidos.

También se ha observado una mayor incidencia de linfomas en pacientes con exposición a radiaciones intensas (bomba atómica o explosión de reactores).

La forma de presentación más habitual es la de dolor testicular a la palpación y espontáneo, acompañándose de aumento del volumen y de la consistencia testicular. La presentación como masa testicular indolora es menos frecuente. Se puede asociar hidrocele hasta en el 40% de los pacientes. Una cuarta parte de los pacientes presentan Sd. Constitucional (5).

Cuando la presentación clínica es en forma de estadio avanzado, las localizaciones extranodales más características son el sistema nervioso central, la piel, el anillo de Waldeyer y el pulmón (6,7).

Analíticamente la LDH está elevada, correlacionándose con la actividad tumoral. El resto de marcadores tumorales testiculares están normales.

Ecográficamente aparecen masas hipoeoicas junta a áreas de ecogenicidad normal.

El diagnóstico diferencial se plantea con el seminoma y la orquitis granulomatosa (8). Los marcadores inmunohistoquímicos así como la clasificación de los antígenos de superficie de los linfomas, sirven hoy en día para un diagnóstico de certeza.

Macroscópicamente se muestran de color blanco-grisáceo y su aspecto recuerda al del seminoma. En contraste con el seminoma, donde se produce una destrucción masiva de los conductos seminíferos, en el linfoma son respetados ya que el proceso tumoral tiene lugar en el espacio peri-canalicular, pero de todas formas la espermatogénesis está perturbada (6). En la preparación encontramos una población de células linfoides grandes, hendidas y no hendidas, de núcleos hiper cromáticos y varios nucleolos, con elevado número de mitosis. La histología predominante es el linfoma B difuso de células grandes en un 80-90% de los casos, siendo los T excepcionales (9).

Los factores pronósticos más importantes son la edad y el estadio tumoral (estadaje Ann Arbor, Tabla I), siendo la estirpe histológica un factor pronóstico secundario, ya que la mayor parte de los casos son de alto grado de malignidad (8). Los factores con un mal pronóstico son: la edad avanzada, presencia de síntomas B, tumor primario mayor de 9 cm, grado de esclerosis, infiltración de epidídimo, cordón o vasos.

El estudio de extensión se realiza con TAC *total body*, biopsia de médula ósea y radiografía de tórax.

El primer escalón para el tratamiento es la orquiectomía radical en el caso de estadios no avanzados; en los avanzados se puede post poner al tratamiento sistémico (1,5,10). La orquiectomía bilateral no está indicada en los tumores unilaterales de manera profiláctica (7). El uso de la radioterapia local (2500-3500 cGY) es controvertido (6,7), existiendo autores que le conceden escasa utilidad y otros que la consideran indicada

en estadios locales (I y II) al prevenir la aparición de linfoma contralateral (probabilidad de recidiva contralateral del 8-35%) y al reducir la dosis de quimioterapia en pacientes jóvenes.

La base del tratamiento es la quimioterapia adyuvante a la cirugía (neoadyuvante en estadios avanzados), ya que la cirugía por sí sola en estadios localizados, conlleva un riesgo de recidiva en menos de dos años del 90%.

La terapia standard de los LNH son 6 ciclos del esquema CHOP-(ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona), el agregado de etopósido o la combinación con rituximab mejoran marcadamente la respuesta antitumoral y por lo tanto el pronóstico. Rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido hacia los antígenos de superficie CD-20, que se presentan en casi todos los linfomas de células B. En el caso que hemos expuesto, también se administró Rituximab de forma conjunta al CHOP.

En estadios avanzados la supervivencia no suele ser superior a los 2 años, estando justificada la quimioprofilaxis intratecal del sistema nervioso central (5,10).

De todas formas los linfomas testiculares primarios tienen una evolución agresiva con una supervivencia a los 5 años entre el 10 y el 40% según las series. Suelen diseminarse de forma rápida, afectándose de forma muy característica en los casos avanzados áreas extraganglionares como anillo de Waldeyer, sistema nervioso central, piel, pulmón y médula ósea, ensombreciendo el pronóstico (5,7,10).

CONCLUSIONES

Los linfomas testiculares no-Hodgkin de células B son una entidad infrecuente pero no una rareza. La localización extranodal le confiere un mal pronóstico, existiendo recidiva en estadios localizados en más del 90% de los casos antes de dos años. El diagnóstico suele ser tardío y demorarse por confundir en la mayoría de los casos con la orquitis bacteriana crónica. En nuestro caso el diagnóstico no se demoró al presentar el paciente dolor. El diagnóstico, tratamiento con orquiectomía unilateral y la aplicación posterior de quimioterapia sistémica tipo CHOP siguió las directrices marcadas por la experiencia en estos casos y aunque el tiempo de seguimiento es corto, nuestro paciente permanece vivo y libre de recidiva tumoral.

A pesar de de ser un proceso tumoral de alta malignidad, la combinación terapéutica con pretensiones curativas con cirugía, quimioterapia, radioterapia y anticuerpos monoclonales como el rituximab permiten una curación en el 50 % de los casos. Esto se logra a través de un trabajo interdisciplinario entre urólogos, oncólogos, radioterapeutas e internistas.

**BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS
RECOMENDADAS (*lectura de interés y **
lectura fundamental)**

1. Charnsangavej C. Lymphoma of the genitourinary tract. *Radiol Clin North Am* 1990 jul; 28 (4):865-877.
2. Costa B, LLorente A, García V, Alonso C, Richart C. Linfoma linfocítico pobremente diferenciado con manifestación primaria testicular. *Medicina Clínica* 1986; 85 (5): 218.
3. Turner RR, Colby TV, Mackintosh FR. Testicular lymphomas: a clinicopathologic study of 35 cases. *Cancer* 1981 nov 1; 48 (9): 2095-2102.
4. Leibovitch I, Goldwasser B. The spectrum of acquired immune deficiency syndrome-associated testicular disorders. *Urology* 1994 dec; 44 (6): 818-824.
5. Shahab N, Doll DC. Testicular lymphoma. *Semin Oncol* 1999 jun; 26 (3): 259-269
6. Moller MB, dÁmore F, Christensen BE. Testicular lymphoma: a population-based study of incidence, clinicopathological correlations and prognosis. The Danish Lymphoma Study Group, LYFO. *Eur J Cancer A* 1994, 30:1760-1764
7. Asensio AJ, Besses C, Palacin A. Linfoma primario testicular. Presentación de 3 casos. *Med Clin* 1994 sep 24; 103 (9): 339-341
8. I. Gómez García, R. Rodríguez Patrón, E. Sanz Mayayo, et al. Linfoma testicular primario. Aportación de un nuevo caso y revisión de la literatura. *Actas Urol Esp.* 28 (2): 141-146, 2004
9. Soto Delgado M, Varo Solís C, Juárez Soto A. Consideraciones sobre los tumores de testículo: nuestra experiencia. *Arch Esp Urol* 1999 mar; 52 (2): 123-131; discussion 132
10. Connors JM, Klino P, Voss N. Testicular lymphoma: improved outcome with early brief chemotherapy. *J Clin Oncol* 1988 may; 6 (5): 776-781