

Linfoma tipo Burkitt bilateral de ovario. Presentación de un caso

RESUMEN

Antecedentes: el linfoma de Burkitt es una forma agresiva de los linfomas no Hodgkin de células B que ocurre con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes; el linfoma de ovario puede aparecer como lesión primaria o, más comúnmente, como una metástasis. Las lesiones primarias de ovario son manifestaciones raras que corresponden a 0.5% de los linfomas no Hodgkin y 1.5% de los tumores de ovario.

Caso clínico: paciente femenina de 31 años de edad, con debilidad generalizada, incapacidad para la marcha, disnea, hiporexia, fiebre, diaforesis, pérdida de 20 kg de peso, abdomen plano, con dolor abdominal; Ca125 610 U/mL. La tomografía computada abdominal mostró un gran tumor de aspecto sólido que afectaba a la cavidad pélvica derecha. Se extirparon los tumores ováricos bilaterales. Desde el punto de vista microscópico ambas lesiones muestran una imagen en "cielo estrellado" compuesta por un patrón de infiltrado monótono de linfocitos mezclada con macrófagos de citoplasma amplio y claro, abundantes mitosis atípicas, zonas de necrosis y hemorragia. La inmunohistoquímica reveló positividad para CD10 y CD20, negativo con CD3, índice de proliferación Ki67 alto. Se diagnosticó linfoma tipo Burkitt bilateral de ovario.

Conclusiones: el linfoma de Burkitt de ovario bilateral es poco frecuente, con variabilidad de presentación; el dolor abdominal y los tumores abdominales son lo más frecuente. El pronóstico a corto plazo de las pacientes es malo, por lo que es necesario conocer esta afección para poder establecer el diagnóstico temprano.

Palabras claves: linfoma tipo Burkitt, ovario.

Bilateral ovarian Burkitt's lymphoma. A case presentation

ABSTRACT

Background: Burkitt lymphoma, is described as an aggressive form of non-Hodgkin lymphoma of B cells which occurs most often in children and young adults, ovarian lymphoma can appear as a primary lesion or more commonly referred to as a metastasis. Primary ovarian lesions are rare manifestations corresponding to 0.5% of non-Hodgkin lymphoma and 1.5% of ovarian tumors.

Clinic case: 31 years old female with general weakness, march incapacity, dyspnea, hyporexia, fever, diaphoresis, weight loss of 20 kg, flat abs with abdominal pain; Ca125 610 U/ml. Abdominal computed tomography shows a solid aspect tumor which affects the right pelvic cavity. Bilateral ovarian tumors were removed. Microscopically, both lesions show a "starry sky" pattern composed by a monotonous infiltration of

Andrés Alejandro Briseño-Hernández¹
Deissy Roxana Quezada-López¹
Agar Castañeda-Chávez¹
Michel Dassaejv Macías-Amezcu²
Julio César Pintor-Belmontes¹

¹Departamento de Patología
Hospital General de Occidente
Zapopan, Jalisco, México
²Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional de Occidente
Instituto Mexicano del Seguro Social
Guadalajara, Jalisco. México

Recibido: 15 de enero 2013

Aceptado: 11 de junio 2013

Correspondencia

Dr. Michel Dassaejv Macías Amezcu
Avenida San Fernando 150
28000 Colima, Colima, México
Tel.: 01 (52) (312) 1571112
mikedassaejv@hotmail.com



lymphocytes mixed with large and clear macrophages, several atypical mitoses, and necrosis and hemorrhage areas. Immunohistochemistry was positive for CD10, CD20, and negative for CD3 and high Ki67 proliferation index. Bilateral ovarian Burkitt's lymphoma was diagnosed.

Conclusion: Bilateral ovarian Burkitt's lymphoma is a rare entity, with a variability of presentations, the abdominal pain and abdominal tumors are the most frequent. The patient's prognosis at short term is poor, therefore it's necessary to know this entity and make an early diagnosis.

Key words: Burkitt's lymphoma, ovary.

ANTECEDENTES

El linfoma de Burkitt de ovario es la presentación más agresiva de los linfomas no Hodgkin de células B; este linfoma tiene mayor incidencia en niños y adultos jóvenes y puede aparecer como una lesión primaria (0.5%) o más comúnmente como metástasis (26%).¹⁻³

La Organización Mundial de la Salud define al linfoma de Burkitt como un linfoma no Hodgkin altamente agresivo, compuesto por células B monomórficas de tamaño intermedio, citoplasma basófilo y numerosas figuras mitóticas atípicas; lo clasifica en tres subtipos de presentación: endémico, esporádico y asociado con inmunodeficiencia. En el hemisferio occidental la mayoría de los casos aparece en el aparato gastrointestinal.⁴⁻⁶

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 31 años de edad, que acudió a consulta por: disnea y ataque al estado general de dos meses de evolución. El padecimiento se inició con: debilidad generalizada e incapacidad para la marcha, acompañada de disnea de medianos esfuerzos e hiporexia, fiebre intermitente no cuantificada, diaforesis, pérdida

de peso de 20 kg (de manera no intencionada en los últimos 2 meses); carecía de antecedentes de importancia. A la exploración física se encontró con el abdomen plano, peristalsis disminuida; a la palpación sintió dolor opresivo, leve, sin irradiaciones a las fosas iliacas, y sin datos sugerentes de irritación peritoneal. En la fosa ilíaca derecha se palpó un tumor único de bordes irregulares, de consistencia pétrea, de 15 × 10 cm de diámetro. Los estudios de laboratorio reportaron: deshidrogenasa láctica de 375 UI/L, hemoglobina de 9.2 g/dL, leucocitos totales de 5,280 células por mm³, plaquetas 180,000 células por mm³, Ca125 de 610 U por mililitro. Citología de líquido pleural sin evidencias de células malignas, sólo con proceso inflamatorio crónico agudizado. Serologías para VIH negativas.

La tomografía computada de abdomen reportó un gran tumor de aspecto sólido, bien definido e hipodenso que afectaba a la cavidad pélvica derecha porque comprimía severamente el colon sigmoideo y la vejiga.

La laparotomía exploradora reportó un tumor ovárico bilateral, el ovario derecho de 14 × 9 × 7 cm, el izquierdo 7 × 4 × 2 cm, ambos de forma ovoide, con superficie externa lobulada y rugosa

de color marrón-amarillo, con focos de hemorragia (Figura 1). Al corte eran de: consistencia blanda, superficie lisa, color blanco-grisáceo, homogénea con zonas de hemorragia localizada (Figura 2). Al microscopio ambas lesiones mostraron una imagen en “cielo estrellado” compuesta por un patrón de infiltrado monótono de linfocitos mezclada con macrófagos de citoplasma amplio y claro, con abundantes mitosis atípicas, zonas de necrosis y hemorragia; que reemplazaba 96% del estroma ovárico (Figuras 3 y 4). Se realizaron tinciones de inmunohistoquímica, que fue positivo para CD20 (+++ o > 75% de expresión) y CD10 (+++), negativo para CD3 (< 5%), con índice de proliferación con Ki67 alto (95%), IgM (+++), bcl-6 (90%) y bcl-2- (86%). Reúne criterios clínicos, histológicos e inmunohistoquímicos para linfoma tipo de Burkitt bilateral de ovario.

El tratamiento médico se inició con dos ciclos de terapia Hyper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, dexametasona) y rituximab. La paciente experimentó complicaciones severas durante y después del tratamiento: hipertensión



Figura 1. Imagen macroscópica. Se aprecian dos tumores, el mayor corresponde al ovario derecho que mide 14 x 9 x 7 cm, ovario izquierdo 7 x 4 x 2 cm. Tienen una superficie externa lobulada, rugosa, color marrón-amarillo, de consistencia ahulada.



Figura 2. Imagen macroscópica. Al corte, el ovario de-
recho tiene una superficie lisa, color blanco-grisáceo
con zonas de hemorragia.

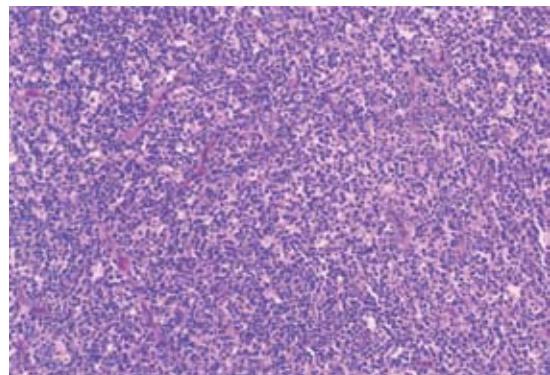


Figura 3. Corte histológico con hematoxilina y eosina (4x / 0.10). Se aprecia pérdida de la arquitectura normal del ovario, reemplazada por un patrón difuso y monótono linfoide mezclado con macrófagos de citoplasma claro, imagen en “cielo estrellado”.

e insuficiencia renal que requirieron ingresarlo a terapia intensiva en donde además sufrió episodios de fiebre y neutropenia con la consecuente sepsis e insuficiencia orgánica múltiple que ameritaron la discontinuación de la quimioterapia por toxicidad; la paciente falleció a los dos meses del diagnóstico.

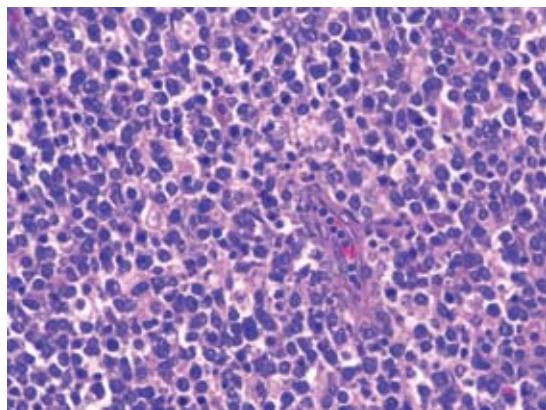


Figura 4. Corte histológico con hematoxilina y eosina (40x / 0.65). Se observan células de tamaño intermedio, con núcleos redondos y ovales, cromatina con grumos gruesos, nucléolos pequeños, numerosas mitosis atípicas y macrófagos que fagocitan detritus celulares.

DISCUSIÓN

La existencia de linfomas primarios de ovario se ha puesto en duda porque los estudios recientes reportan que no pueden originarse en el ovario debido a la falta de tejido linfoide, aunque en 54% de las pacientes se han reportado grupos pequeños de linfocitos en el ovario, en la periferia de los vasos sanguíneos y de los cuerpos lúteos.^{7,8} Los linfomas no Hodgkin aparecen por excepción en la zona ginecológica; sin embargo, cuando lo hacen, el ovario es el sitio anatómico más afectado.⁸

La aparición ovárica del linfoma puede ser primaria o secundaria; la distinción entre uno y otro es importante debido a que el linfoma extranodal primario es menos agresivo, con supervivencia a cinco años de 80%, en contraste con el linfoma maligno secundario que es de 33%.⁹

La edad media de los pacientes con linfomas no Hodgkin primario de ovario es de 35 años

(límites 6 y 74 años) y la mayoría se manifiesta con dolor abdominal o tumores pélvicos, y la presentación bilateral es excepcional. El tipo histológico más frecuente es el difuso de células B grandes.^{7,10,11}

La OMS clasifica al linfoma de Burkitt en tres variantes clínicas: a) linfoma de Burkitt endémico, b) linfoma de Burkitt esporádico, y c) linfoma de Burkitt asociado con inmunodeficiencia.¹² Este caso, particularmente, se considera linfoma de Burkitt esporádico debido a que la paciente contaba con serologías negativas para VIH, además de que en nuestro país no se considera una zona endémica.

Estratificar los linfomas primarios de ovario es complicado, sobre todo al categorizar si es primario o secundario. El sistema de clasificación de FIGO es posiblemente más benéfico que el de Ann Arbor. Según la clasificación de este último, la paciente se ubica en IVB (afección difusa o diseminación a uno o más órganos extraganglionares distantes, con o sin afección asociada de los ganglios linfáticos; con síntomas B) y IB (crecimiento limitado a ambos ovarios, sin ascitis con células malignas y sin tumor en la superficie externa) acorde con la estadificación propuesta por la FIGO.^{13,14}

Fox y sus colaboradores¹⁵ sugieren como criterios diagnósticos para establecer que se trata de un linfoma primario de ovario: a. En el momento del diagnóstico el linfoma es clínicamente confinado al ovario, sin evidencia de que se encuentre en cualquier lugar fuera del ovario; b. La sangre periférica y la médula ósea no deben contener células neoplásicas; c. Las lesiones futuras en sitios remotos al ovario deberán demostrarse meses después de la lesión primaria. En este caso, la paciente tuvo la afección principal en el ovario sin manifestaciones al momento del diagnóstico en la médula, sangre o algún otro sitio corporal.

Los linfomas malignos del ovario pueden confundirse con disgerminomas, sarcomas granulocíticos, tumor de células de la granulosa o carcinoma indiferenciado metastásico de mama; por esto es necesario el diagnóstico diferencial con estas afecciones.^{7,9,10}

Ferrozzi y sus colaboradores¹⁶ describieron los hallazgos ultrasonográficos, tomográfico y de resonancia magnética del linfoma de ovario en ocho pacientes. En todos los casos reportaron un patrón ultrasonográfico inespecífico, homogéneo e hipoeocoico. En la tomografía computada los autores refieren lesiones bien definidas, hipodensas y con hipocaptación de contraste en todos los casos. Los hallazgos en la resonancia magnética incluyeron tumores sólidos bilaterales, con baja intensidad en proyecciones T1, y mediana intensidad en T2 en todos los casos. Esta es la prueba más específica para el diagnóstico de este tumor. En nuestro caso, por falta de recursos no se tuvo acceso a la resonancia magnética; apoyados en la compatibilidad de los hallazgos tomográficos y debido a la evolución y severidad del padecimiento se optó por la laparotomía exploradora con la finalidad de continuar con el abordaje diagnóstico y terapéutico del tumor.

Desde el punto de vista histológico el linfoma de Burkitt se caracteriza por el alto índice de mitosis y su patrón en “cielo estrellado” acompañado de múltiples histiocitos que fagocitan detritus celulares. Morfológicamente las células del linfoma aparecen de forma monótona en el tejido, de tamaño intermedio, con núcleo redondo, cromatina gruesa, múltiples nucleólos pequeños y un citoplasma anfófilo o basófilo escaso, que puede tener pequeñas vacuolas lipídicas.^{2,5,10,11,17,18}

El linfoma difuso de células B grande y el linfoma de Burkitt constituyen la mayor parte de los linfomas de células B en niños y adolescentes; la distinción entre ambos es importante para establecer una estrategia terapéutica porque

ambos tienen un pronóstico diferente. Los casos clásicos de estos dos linfomas tienen una similitud morfológica importante, que dificulta su diferenciación sólo por morfología, por lo que es necesario recurrir a métodos auxiliares.¹⁸

Desde la perspectiva inmunohistoquímica el linfoma de Burkitt se caracteriza por la expresión de seis proteínas (c-myc, CD10, bcl-6, bcl-2, CD138 y MIB-1); la de la proteína c-myc es consecuencia de la traslocación en el cromosoma 8q24, mientras que el CD10 es una endopeptidasa asociada con la proteína de membrana. Chuang y sus coautores⁶ encontraron CD10 positivo en 100% de los 20 casos estudiados de linfoma de Burkitt. La oncoproteína bcl-2 es útil en distinguir entre una proliferación reactiva y una neoplasia de células B, en la mayor parte de los linfomas de Burkitt esta oncoproteína no se expresa. MIB-1 es un anticuerpo que reconoce la proliferación y la asociación con el antígeno Ki67, que se utiliza para determinar el índice de proliferación de la población celular en el tumor, los casos típicos de linfoma de Burkitt revelan una fracción de crecimiento alto en órdenes de 90 a 100%. La proteína bcl-6 tiene la utilidad de expresarse en células linfoides o derivarse de los centros foliculares.^{2,6,18} Huang y colaboradores¹⁸ reportan 21 casos de linfoma de Burkitt que se expresan inmunofenotípicamente CD45+/CD3-/CD20+/CD79a+/IgM+/IgG-/IgA-/TdT-/CD10+. Chuang y coautores⁶ reportan que el prototipo inmunofenotípico del linfoma de Burkitt es IgM+ (89%) / CD10+ (100%) / bcl-2- (89%) / bcl-6+ (96%), con un índice de proliferación de Ki67 cercano al 100%.

En todos los estadios el tratamiento de este agresivo tumor es la quimioterapia sistémica; de acuerdo con las Guías de Práctica Clínica,¹⁹ en México es la quimioterapia combinada de hyper-CAVD más rituximab, la que ha demostrado la remisión completa de 87% de los linfomas de Burkitt, supervivencia libre de enfermedad a



cinco años de 48% y mortalidad asociada con el tratamiento de 8%.²⁰⁻²²

En la mayoría de los casos reportados en la bibliografía médica se recurrió a la laparotomía exploradora con tumorectomía, con la finalidad de precisar el diagnóstico histopatológico y no el tratamiento de la patología en cuestión. Esto debido a que se ha observado que la citorreducción del tumor no se relaciona con mejor pronóstico.^{2,3,5,10,11,23,24}

CONCLUSIONES

El linfoma de Burkitt de ovario bilateral es poco frecuente, sus manifestaciones son diversas y el dolor abdominal y los tumores abdominales son las formas más frecuentes. El pronóstico de las pacientes es malo a corto plazo. Para poder ampliar las posibilidades diagnósticas es importante conocer este tipo de tumor y confirmarlo con base en la clínica y el reporte de patología que considere los hallazgos morfológicos del tejido, en conjunto con los resultados de la inmunohistoquímica para así establecer el diagnóstico correcto y poder clasificar al paciente para su correcto abordaje terapéutico.

REFERENCIAS

1. Bonet-Fonseca I, Díaz-Anaya A, Francis T, Fajardo-Tornés YL. Linfoma de ovario. Rev Cub Obstet Ginecol 2012;38:424-430.
2. Hatami M, Whitney K, Goldberg GL. Primary bilateral ovarian and uterine Burkitt's lymphoma following chemotherapy for breast cancer. Arch Gynecol Obstet 2010;281:697-702.
3. Taylor JS, Frey MK, Fatemi D, Robinson S. Burkitt's lymphoma presenting as ovarian torsion. Am J Obstet Gynecol 2012;207:e4-e6.
4. Tumwine LK, Agostinelli C, Campidelli C, Othieno E, Wabinga H, Righi S, et al. Immunohistochemical and other prognostic factors in B cell non Hodgkin lymphoma patients, Kampala, Uganda. BMC Clin Pathol 2009;16:1-7.
5. Onimoe GI, Kahwash S, Termuhlen A, Gross TG, Varga E, Rose MJ. Bilateral Burkitt Lymphoma of the Ovaries: A Report of a Case in a Child with Williams Syndrome. Case Report Med 2011;2011:1-4.
6. Chuang SS, Ye H, Du MQ, Lu CL, Dogan A, Hsieh PP, et al. Histopathology and immunohistochemistry in distinguishing Burkitt lymphoma from diffuse large B-cell lymphoma with very high proliferation index and with or without a starry-sky pattern: a comparative study with EBER and FISH. Am J Clin Pathol 2007;128:558-564.
7. Cabanillas F. Non-Hodgkin's Lymphoma: The Old and the New. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2011;11(Suppl 1):S87-S90.
8. Mori HT. Ovarian metastases of lymphomas and other hematological malignancies. CME J Gynecol Oncol 2004;9:195-197.
9. Vang R, Medeiros LJ, Warnke RA, Higgins JP, Deavers MT. Ovarian Non-Hodgkin's Lymphoma: A Clinicopathologic Study of Eight Primary Cases. Mod Pathol 2001;14:1093-1099.
10. Ng SP, Leong CF, Nurismah MI, Shahila T, Jamil MA. Primary Burkitt Lymphoma of the Ovary. Med J Malaysia 2006;61:363-365.
11. Chishima F, Hayakawa S, Ohta Y, Sugita K, Yamazaki T, Sugitani M, et al. Ovarian Burkitt's lymphoma diagnosed by a combination of clinical features, morphology, immunophenotype, and molecular findings and successfully managed with surgery and chemotherapy. Int J Gynecol Cancer 2006;16(Suppl 1):337-343.
12. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Fladrup G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization Classification of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999;17:3835-3849.
13. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecologic Cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet 2000;70:207-312.
14. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1989;7:1630-1636.
15. Fox H, Langley FA, Govan ADT, Hill AS, Bennett MH. Malignant lymphoma presenting as an ovarian tumor: a clinicopathological analysis of 34 cases. Br J Obstet Gynaecol 1988;95:386-390.
16. Ferrozzi F, Catanese C, Uccelli M, Bassi P. Ovarian lymphoma. Findings with ultrasonography, computerized tomography and magnetic resonance. Radio Med 1998;95:493-497.
17. Frost M, Newell J, Lones MA, Tripp SR, Cairo MS, Perkins SL. Comparative Immunohistochemical Analysis of Pediatric Burkitt Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Am J Clin Pathol 2004;121:384-392.
18. Huang YH, Wu QL, Zong YS, Feng YF, Liang JZ, Hou JH, et al. Clinicopathologic features and Epstein-Barr virus infection status of Burkitt's lymphoma in Guangzhou district. Chin J Can 2009;28:805-812.
19. Guía de Práctica Clínica, Linfomas No Hodgkin en el Adulto. México: Secretaría de Salud 2009 (consultado 17 Abr 2013).

- Disponible en http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/174_GPC_LINFOMA_NO_HODGKIN/Imss_174ER.pdf.
20. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of Treatment With Hyper-CAVD, a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:547-561.
 21. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, García-Manero G, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106:1569-1580.
 22. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, Broglio KR, Hage-meister FB, Pro B, et al. High Rate of Durable Remissions After Treatment of Newly Diagnosed Aggressive Mantle-Cell Lymphoma With Rituximab Plus Hyper-CVAD Alternating With Rituximab Plus High-Dose Methotrexate and Cytarabine. *J Clin Oncol* 2005;23:7013-7023.
 23. Weingertner AS, Hamid D, Roedlich MN, Baldauf JJ. Non-Hodgkin malignant lymphoma revealed by an ovarian tumor: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004;95:750-754.
 24. Yamada T, Iwao N, Kasamatsu H, Mori H. A case of malignant lymphoma of the ovary manifesting like an advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:215-219.