

Linfoma linfoblástico sistémico de células precursoras T con afección extrema del aparato genital femenino. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía

Karla Butrón Valdez,* Miguel Ramírez Galves,** Fernando Germes Piña,*** Ernesto Ramos Martínez,**** Arturo Zamora Perea¹

Nivel de evidencia: III

RESUMEN

El linfoma no Hodgkin primario del aparato genital femenino es una neoplasia poco frecuente durante la infancia. Su clasificación extraganglionar primaria todavía se discute. Se han reportado pocos casos de linfoma linfoblástico primario de células precursoras B del aparato genital femenino, pero ninguno de linfoma linfoblástico sistémico de células precursoras T con afección extrema del aparato genital femenino durante la infancia. Se comunica el caso de una adolescente de 16 años de edad con tumores bilaterales en los ovarios, linfadenopatía paraaórtica y enfermedad diseminada hacia el aparato genital, con extensión del tumor hacia órganos vecinos (omento y apéndice). Se efectuó una laparotomía exploradora con salpingooforectomía bilateral, histerectomía, omentectomía, apendicectomía, lavado peritoneal, muestreo ganglionar pélvico y paraaórtico; además de la obtención de biopsia peritoneal y de la cúpula vaginal. El régimen de quimioterapia consistió en CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona/prednisolona) y metotrexato. Tres meses después tuvo hemiparesia facial izquierda, con evolución hacia la derecha; siete meses posteriores tuvo afección del sistema nervioso central y evolución a leucemia linfocítica aguda. Después de 16 meses de establecer el diagnóstico y tras una tórpida evolución, la paciente falleció.

Palabras clave: linfoma linfoblástico de células precursoras T, linfoma linfoblástico durante la infancia, linfoma sistémico del aparato genital femenino,

ABSTRACT

Primary female genital tract non Hodgkin's lymphoma is a rare presentation for a common disease in the childhood, and its classification as primary extranodal lymphoma is still controversial. There are a few cases reported as a primary precursor B-cell lymphoblastic lymphoma of the female genital tract, but there is not any case reported as primary precursor T-cell lymphoblastic lymphoma of the ovary in childhood. Herein we describe a 16 years old young woman with bilateral ovarian tumors, paraaortic lymphadenopathy and disseminate disease to the female genital tract including extension of the tumor to neighboring organs like the omentum and the appendix. Exploratory laparotomy were performed with bilateral salpingo-oophorectomy, hysterectomy, omentectomy, appendectomy, pelvic and para-aortic lymphadenectomy, pelvic washings and with biopsy of vaginal vault. The chemotherapy regimen comprised of CHOP (Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednisone/Prednisolone) and methotrexate, 3 months later presents left facial hemiparesia follow by right facial hemiparesia, 7 months later presents more Central Nervous System (CNS) complications and apparently was complicated with acute lymphocytic leukemia and after 16 months from the diagnosis, following by a torpid evolution, the patient finally died.

Key words: Lymphoma lymphoblastic Pre -T, childhood lymphoma lymphoblastic, female genital tract systemic lymphoma.

RÉSUMÉ

Le lymphome non Hodgkin primaire de l'appareil génital féminin est une néoplasie peu fréquente pendant l'enfance. Son classement extraganglionnaire primaire est encore en discussion. On a rapporté peu de cas de lymphome lymphoblastique primaire de cellules précurseurs B de l'appareil génital féminin, mais aucun de lymphome lymphoblastique systémique de cellules précurseurs T avec dommage extrême de l'appareil génital féminin pendant l'enfance. On communique le cas d'une adolescente de 16 ans avec des tumeurs bilatérales dans les ovaires, lymphadénopathie para-aortique et maladie disséminée vers l'appareil génital, avec extension de la tumeur vers des organes voisins (omentum et appendice). On a effectué une laparotomie exploratrice avec salpingo-oophorectomie bilatérale, hystérectomie, omentectomie, appendicectomie, lavage péritonéal, échantillonnage ganglionnaire pelvien et para-aortique ; en plus de l'obtention de biopsie péritonéale et de la coupole vaginale. Le régime de chimiothérapie a compris CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisona/prednisolone) et méthotrexate. Après trois mois elle a eu hémiparésie faciale gauche, avec évolution vers la droite ; sept mois après elle a eu trouble du système nerveux central et évolution à leucémie lymphocytaire aiguë. Aux 16 mois d'avoir établi le diagnostic et après une torpide évolution, la patiente est morte.

Mots-clés: lymphome lymphoblastique de cellules précurseurs T, lymphome lymphoblastique pendant l'enfance, lymphome systémique de l'appareil génital féminin.

RESUMO

O linfoma não Hodgkin primário do aparelho genital feminino é uma neoplasia pouco freqüente durante a infância. Sua classificação extra ganglionar primária ainda se discute. Foram informados poucos casos de linfoma linfoblástico primário de células precursoras B do aparelho genital feminino, mas nenhum caso de linfoma linfoblástico sistêmico de células precursoras T com afeição extrema do aparelho genital feminino durante a infância. Comunica-se o caso de uma adolescente de 16 anos de idade com tumores bilaterais nos ovários, linfadenopatia paraaórtica e doença disseminada para aparelho genital, com extensão do tumor para os órgãos vizinhos (omento e apêndice). Foi feita uma laparotomia exploradora com sapingooforectomia bilateral, histerectomia, omentectomia, apendicectomia, lavado peritoneal, amostra ganglionar pélvica e paraaórtica; além da obtenção de biopsia peritoneal e da cúpula vaginal. O regime de quimioterapia consistiu em CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona/prednisolona) e metotrexato. Depois de três meses a paciente teve hemiparesia no lado esquerdo da face com evolução para o lado direito; sete meses depois teve afeição do sistema nervoso central e evolução a leucemia linfocítica aguda. Depois de 16 meses de estabelecer o diagnóstico e trás uma rápida evolução, a paciente faleceu.

Palavras-chave: Linfoma linfoblástico de células precursoras T, linfoma linfoblástico durante a infância, linfoma sistêmico do aparelho genital feminino.

La manifestación primaria del linfoma no Hodgkin en tejidos extraganglionares y su localización circunscrita en una región determinada (conducto genital femenino) es un proceso extremadamente raro. A continuación se describe el caso de una mujer de 16 años de edad, con linfoma linfoblástico sistémico de células precursoras T, con afectación extrema del aparato genital, que cursó con una evolución progresiva y mortal.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 16 años de edad con los siguientes antecedentes obstétricos: menarquia a los 11 años, ciclos de 30 x 6 y sin vida sexual activa. Su padecimiento se inició un mes previo a la hospitalización, con edema facial y distensión abdominal. Antecedentes heredofamiliares sin importancia para el padecimiento actual.

En la exploración física se observó que el abdomen estaba blando, depresible, con un tumor en el mesogastrio, no doloroso a la palpación, a 5 cm por arriba de la cicatriz umbilical. El estudio ultrasonográfico reportó una lesión extensa de aspecto tumoral, que se proyectaba hacia la pelvis y afectaba la línea media y ambas regiones laterales; áreas anecóicas centrales, quizá relacionadas con necrosis o degeneración quística, y líquido libre de ascitis; no se observó el útero ni los anexos/ovarios, probablemente por desplazamiento o infiltración tumoral, por lo que se sospechó sarcoma o alguna neoplasia ovárica. La radiografía de tórax mostró borramiento del ángulo subfrénico.

Los estudios paraclínicos resultaron con biometría hemática al ingreso: leucocitos $3.25 \times 10^3/\text{UL}$, eritrocitos $3.85 \times 10^6/\text{UL}$, hemoglobina de 12.4 g/dL, hematócrito de 34.1%, neutrófilos $1.88 \times 10^3/\mu\text{L}$, linfocitos $0.91 \times 10^3/\mu\text{L}$; química sanguínea: albúmina de 3.8 g/dL, globulina de 2.4, albúmina-globulina de 1.6, bilirrubina total de 0.47 mg/dL, bilirrubina directa de 0.09, bilirrubina indirecta de 0.38; TGO de 80, TGP de 50 y deshidrogenasa láctica de 2,596 UI/L; antígeno carcinoembrionario < 0.5 ng/mL (valores de referencia 0.00 a 3.0), fracción cuantitativa de β -hCG < 1.20 mUI/mL (valores de referencia 0.0-

- * Médico pasante de servicio social en Investigación. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Chihuahua.
- ** Médico residente del tercer año de la especialidad de Ginecología y Obstetricia.
- *** Médico adscrito al Departamento de Ginecología y Obstetricia. Hospital General de Chihuahua Dr. Salvador Zubirán Anchondo.
- **** Patólogo del Hospital CIMA y del Hospital Clínica del Centro, Chihuahua, Chih.
- ¹ Cirujano oncólogo del Hospital General de Chihuahua, Dr. Salvador Zubirán Anchondo, y del Hospital General Presidente Lázaro Cárdenas del Río (ISSSTE), Chihuahua, Chih.

Correspondencia: Dr. Fernando Germes Piña. Avenida Américas, esquina con avenida Universidad, s/n, colonia Magisterial, CP 31160, Chihuahua, Chih, México.
Correo electrónico: germes@hotmail.com

Recibido: diciembre, 2008. Aceptado: febrero, 2009.

Este artículo debe citarse como: Butrón VK, Ramírez GM, Germes PF, Ramos ME, Zamora PA. Linfoma linfoblástico sistémico de células precursoras T con afección extrema del aparato genital femenino. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Ginecol Obstet Mex 2009;77(6):291-9.
La versión completa de este artículo también está disponible en www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

5.0), antígeno CA-125 (verificado por doble ensayo con técnica de META); quimioluminiscencia: 210.1 U/mL (0.0 a 35.0) y antígeno CA-19 por quimioluminiscencia: 8 U/mL (0.0 a 33.0)

Se realizaron cortes axiales del domo de los diafragmas hacia la sínfisis del pubis en forma simple y contrastada. La tomografía reportó derrame pleural bilateral, alteración en la densidad del tejido graso mesentérico, ascitis, imágenes nodulares ganglionares de 1 cm de diámetro en el retroperitoneo y perivasculares hacia la aorta, específicamente en la zona infrarrenal hasta la bifurcación previa de la aorta. En la pelvis se observó un tumor nodular de densidad heterogénea, con áreas de aspecto quístico, de 15.3 x 10.5 cm en sus dimensiones transversal y anteroposterior, localizado anterior al útero; no se definían ni observaban los ovarios ni hubo datos de adenopatía pélvica o inguinal.

La paciente fue valorada por el personal de oncología quirúrgica, quienes indicaron laparotomía exploradora. Se encontró ascitis, tumoraciones ováricas bilaterales sólidas, tejido pélvico con proceso inflamatorio, apéndice y epiplón de aspecto metastásico.

Para el estudio transoperatorio se envió el ovario derecho, conformado por un tumor ovoide de 1,081.4 g y 16.6 x 12 x 7.4 cm. La neoformación era semifirme, blanca-rosada, rugosa y con algunas cavidades con líquido amarillo, de 0.4 a 2.8 cm de diámetro (figura 1). El informe diagnóstico, en cortes por congelación, fue de carcinoma de células pequeñas.



Figura 1. Ovario derecho completamente afectado por el linfoma.

Después se enviaron el ovario izquierdo, útero, apéndice cecal, epiplón y líquido de ascitis. El ovario izquierdo tenía una neoformación similar a la contralateral que

pesaba 531.4 g y medía 12.4 x 11.6 x 9.4 cm. En contacto con los dos ovarios se encontraban las dos trompas sin alteraciones macroscópicas. El útero estaba aumentado de volumen, sobre todo en el cuerpo, el segmento y los cuellos; sus dimensiones eran de 15 x 6.6 x 6.4 cm. A la sección exhibía una neoplasia difusa, semifirme y de color blanca que afectaba las zonas mencionadas y el rodete vaginal; medía 9.3 x 6.2 cm (figura 2). El apéndice cecal era blanco-rosado y ahulado. El epiplón no tenía anomalías macroscópicas, pero en la disección se encontraron dos nódulos semifirmes de color marrón-blanquecinos, de 0.6 y 1 cm de diámetro, respectivamente.



Figura 2. El linfoma invadía todo el útero y el manguillo vaginal.

El estudio histopatológico reveló una neoplasia maligna de estirpe linfoide, que afectaba completamente y de manera difusa los dos ovarios, los dos oviductos, los mesos de ambos ovarios, el útero, el manguillo vaginal, el apéndice cecal y su meso, el peritoneo de estos órganos y el epiplón. En dichos sitios, la lesión contenía extensos mantos de linfocitos grandes, ovales o redondos, con núcleo oval e hipercrómico, e invaginaciones diminutas; nucléolo poco aparente, nueve mitosis por diez campos a seco fuerte y muy escaso citoplasma. En algunas áreas había patrón en “cielo estrellado”, por la coexistencia de histiocitos con citoplasma claro, situados entre los mantos de los linfocitos, intensamente basófilos (figuras 3 y 4). En el precipitado de líquido de ascitis se hallaron incontables linfocitos neoplásicos.

El estudio de inmunohistoquímica mostró expresión nuclear para TdT (figura 5) y citoplásmica para CD5 (fi-

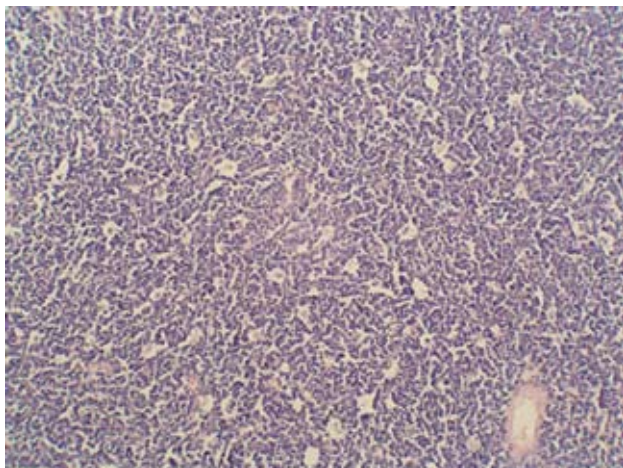


Figura 3. Infiltración por linfoma linfoblástico de células precursoras T en el ovario (patrón en “cielo estrellado”). Hematoxilina-eosina 10x.

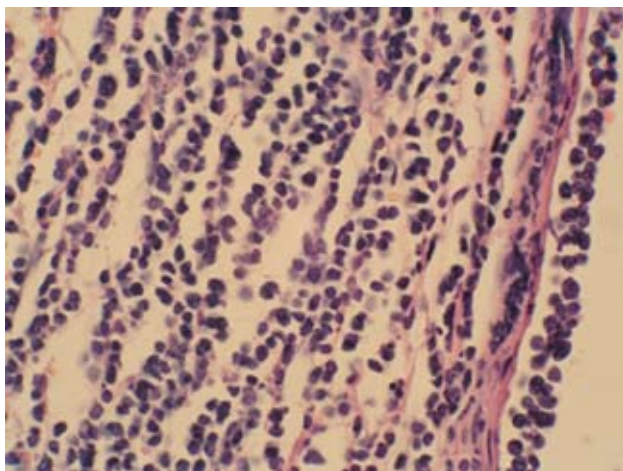


Figura 4. Detalle de la infiltración al ovario. Hematoxilina-eosina 40x.

gura 6), CD10 y bcl2. El TdT (deoxinucleotidil transferasa terminal) es un marcador inmunológico de células precursoras B y T, y el CD5 se expresa en linfocitos T inmaduros. Estos exámenes complementarios permitieron clasificar la lesión en “linfoma maligno no Hodgkin linfoblástico de células precursoras T”. Las células neoplásicas son pequeñas y uniformes, con núcleos irregulares y expresan en forma intensa los marcadores TdT, CD10 y CD5, siendo negativos para CD20. EL Ki-67 es casi de 70%.

La quimioterapia consistió en el régimen CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) y metotrexato; sin embargo, tres meses después tuvo hemiparesia izquierda, desviación de la comisura labial hacia el

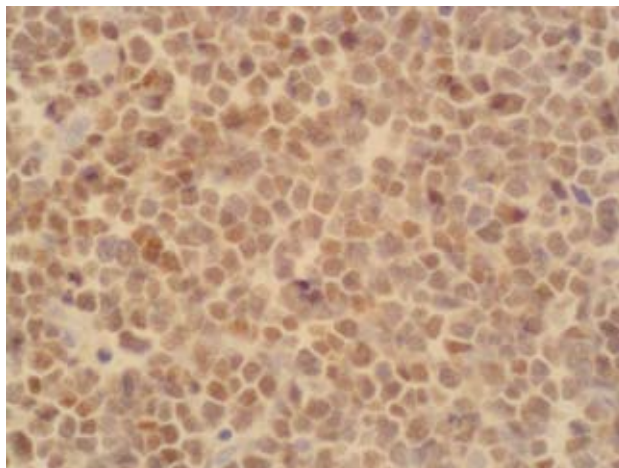


Figura 5. Células de linfoma positivas para TdT (deoxinucleotidil transferasa terminal), marcador de células precursoras B y T. TdT 40x.

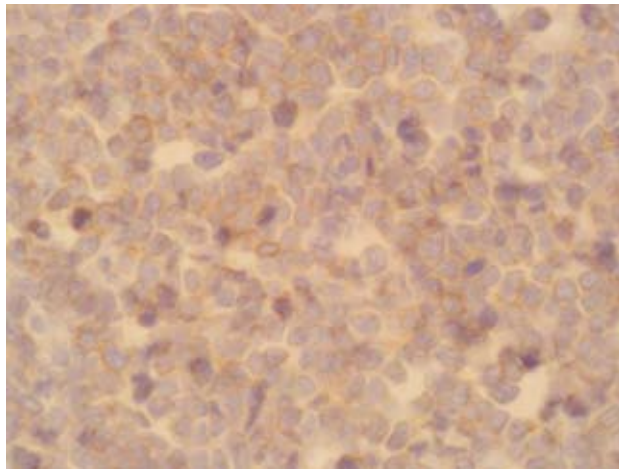


Figura 6. Células linfoides malignas positivas para CD5 (marcador de linfocitos T inmaduros). CD5 40x.

mismo lado, sin datos de adenomegalias palpables, con lo que se diagnosticó parálisis facial periférica derecha. Siete meses después reingresó al hospital con parálisis facial contralateral. La TAC de cuello mostró adenomegalia submaxilar izquierda de 8 mm de diámetro. A los seis meses reingresó con dolor neuropático, infiltración hacia el sistema nervioso central, dolor óseo generalizado y malestar abdominal; facies cushinnoides, síndrome febril, distensión abdominal y deshidrogenasa láctica de 780 UI/L. El tratamiento consistió en radio y quimioterapia intratecal, con previo esquema para leucemia linfoblástica. Posterior a éste, la punción para líquido cefalorraquídeo resultó sin detección de células neoplásicas o agentes infecciosos;

sin embargo, debido a su condición general se dio de alta con tratamiento paliativo, por su mala evolución y escasa respuesta al mismo. Tres semanas después reingresó en peor estado general, con disnea, epistaxis, anemia y trombocitopenia. La radiografía de tórax mostró infiltración neumónica de focos múltiples. Finalmente, después de 15 días sin mejoría clínica, se agregó rectorragia, taquipnea y taquicardia; la deshidrogenasa láctica mostró concentraciones de hasta 2,040 UI/L. La paciente tuvo bradipnea, cayó en paro cardiorrespiratorio y se declaró clínicamente muerta después de 16 meses de establecer el diagnóstico de linfoma linfoblástico de células precursoras T.

DISCUSIÓN

Linfoma es el término general para un grupo de neoplasias originadas en el sistema linfático. Los linfomas se dividen en dos categorías principales: linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin.¹⁻³

Durante las últimas décadas ha habido un progreso significativo en la patogénesis del linfoma no Hodgkin y la expansión clonal de células malignas de estirpe B o T. Las alteraciones citogenéticas asociadas frecuentemente con estos tumores se han caracterizado con estudios moleculares, con la finalidad de detectar genes alterados en ambos tipos de linfoma.³

La OMS clasifica al linfoma B o T según su estirpe celular.^{4,5} Tanto el linfoma de Hodgkin como el no Hodgkin representan entre 10 a 15% de las neoplasias en niños y adolescentes menores de 20 años de edad. La incidencia entre jóvenes de 15 a 19 años se ha incrementado de 10.7 a 16.3 casos por millón de habitantes entre 1979 y 1995, respectivamente.⁶

Este incremento quizá se relacione con agentes infecciosos (VIH), terapias inmunosupresoras, exposición a pesticidas o contaminantes, e infecciones crónicas.^{2,3,5,7,8} Se estima que los pacientes infectados con VIH por seis a ocho años tienen riesgo elevado (50 a 100 veces) de expresar un linfoma no Hodgkin, cuyos subtipos más frecuentes son el linfoblástico y el de Burkitt.^{3,8}

Las infecciones crónicas suelen resultar en linfomagénesis, debido a los efectos virales o la estimulación crónica del sistema inmunitario.^{3,5,8}

Aunque la inmunosupresión incrementa el riesgo para ambos tipos de linfomas, como se observa en los pacientes con VIH, el caso aquí reportado carecía de pruebas

positivas para VIH, entre otros factores que afectaran su sistema inmunitario.

El linfoma no Hodgkin es el más frecuente de los tumores, principalmente el de linfocitos B, pues representa más de 90% de los casos^{5,9} y es el quinto tipo de cáncer más común en Estados Unidos. Aunque la afectación de diversos nódulos linfáticos es común, la extraganglionar es también frecuente, sobre todo en pacientes con manifestaciones extensivas de la enfermedad (la expresión primaria extraganglionar es poco frecuente).¹

El linfoma no Hodgkin es la sexta causa de mortalidad en mujeres mexicanas (3.97% de toda la población)¹⁰ y su tendencia general va en aumento.⁹

En 25 a 40% de los pacientes aparece con un linfoma extraganglionar primario;⁴ la afectación inicial al aparato genital femenino es una manifestación poco frecuente, pero se ha reportado en el retroperitoneo, los ovarios, los cuernos y cuerpo uterinos, el cuello uterino, la vagina y la vulva,^{7,11} incluso con extensión hacia otros órganos, como el omento, el apéndice y el intestino delgado.¹¹

El ovario es una localización poco frecuente para los linfomas. En menos de 20% de los casos aparece como enfermedad extraganglionar (en menos de 1% es primaria de ovario). Generalmente se considera la manifestación local de una enfermedad linfonodal o un sitio secundario de algún padecimiento sistémico,¹² como sucedió en la paciente de este estudio.

Dimopoulos y su grupo señalan que el linfoma no Hodgkin primario constituye sólo de 0.5 a 1.5% del total de las neoplasias ováricas.¹³ Freeman y colaboradores reportaron únicamente dos casos en una revisión de 1,467 pacientes con linfoma no Hodgkin extraganglionar en el Instituto Nacional de Cáncer.⁷ Kosari y colaboradores sugieren que el linfoma primario de ovario es la manifestación pélvica más frecuente de los linfomas no Hodgkin, en hasta 52% de los casos.¹¹

El linfoma no Hodgkin es uno de los tumores malignos de más rápido crecimiento durante la infancia y adolescencia.^{2,3,14,15} Su expresión en niños incluye diferentes características, en comparación con las de los adultos: a) se origina de células maduras e inmaduras, en comparación con la población adulta, que en la mayoría corresponden a células maduras,^{1,14} b) el linfoma no Hodgkin comprende tumores de alto grado de malignidad, que generalmente tienen expresión difusa,^{1,14,15} c) con frecuen-

cia infiltra sitios extranodales,^{15 d)} en pacientes pediátricos se subdividen en neoplasias de células B y T, mientras que en los adultos son, principalmente, de células B, y e) en la población pediátrica sólo existen cuatro subtipos de linfoma no Hodgkin (cuadro 1).^{1,14}

Cuadro 1. Incidencia de los subtipos de linfoma No Hodgkin en la población pediátrica¹

Subtipo	Incidencia (%)
Linfoma de Burkitt	40
Linfoma difuso de células B grandes	20
Linfoma anaplásico de células grandes	10
Linfoma linfoblástico	30

Desde el punto de vista clínico, Mann y su grupo distinguen tres alteraciones de linfoma en niños y adolescentes de hasta 19 años: 1) linfoma de células B maduras (linfoma de Burkitt y linfoma de células B grandes), 2) linfoma linfoblástico (precursores de células B y T) y 3) linfoma anaplásico de células grandes.^{14,15}

La afectación ovárica puede ser primaria (también referida como extraganglionar) o secundaria, pero su clasificación aún se discute. Estudios previos sobre linfoma ovárico utilizan el sistema de estadio de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), el sistema de clasificación de Ann Arbor y la Clasificación histológica REAL (Revised European-American Lymphoma Classification),^{3-5,8,11,13,14,16} ésta última recientemente revisada y redefinida con la clasificación de la Organización Mundial de Salud (OMS), manteniendo su estructura original y compartiendo el enfoque morfológico e inmunofenotípico de los resultados clínicos^{3,5,8,11,14,17} para hacerla más objetiva. Dicha clasificación es aceptada actualmente y se utilizará para el caso aquí reportado.

La clasificación de la OMS combina la leucemia leucocítica aguda con el linfoma linfoblástico y utiliza el término de "leucemia linfoblástica/linfoma linfoblástico de células precursoras B o T" e incorpora el linaje inmunofenotípico y las aberraciones genéticas para la definición de dichas neoplasias.^{3,15}

Para establecer el diagnóstico preciso entre neoplasias primarias y secundarias se consideran los siguientes criterios, sobre todo para el linfoma primario del aparato genital:

1. Al momento del diagnóstico inicial, el linfoma está clínicamente confinado al aparato genital, indistintamente de la afectación de uno o más sitios del mismo (ovarios, cuerpo uterino, etc.).
2. La investigación completa falla para confirmar el linfoma en otro sitio anatómico. Se sigue considerando como linfoma primario si llega a los nódulos linfáticos, inmediata o directamente sobre las estructuras adyacentes.
3. La sangre periférica y la médula ósea no deben tener ninguna alteración celular.
4. Si ocurren lesiones linfomatosas furtivamente en sitios remotos al ovario, deben haber aparecido con al menos seis meses de diferencia con la aparición ovárica.^{11,17}

Cuando se identifica el tipo de linfoma, se realiza primero la distinción de la estirpe celular: células B, T o NK (en nuestro caso la paciente tenía un tumor primario de células T), y después se clasifican los linfomas derivados de linfocitos precursores o maduros.⁵

En la paciente de este estudio el linfoma fue derivado de células precursoras de linfocitos T. El TdT (ADN polimerasa que se utiliza como marcador de células linfoides inmaduras) resultó positivo y el CD20 negativo, se indicó que el linaje de células no era del tipo B.¹⁷

El linfoma linfoblástico de células T se asocia con expresión de CD3 y CD4, subgrupos definidos según el grado de diferenciación tímica: pro-T (CD7 +), pre-T (CD2+, CD5+ o CD8 +), intermedio T (CD1a+) y fenotipo maduro T (CD3+, CD1a -).^{6,14} La expresión de otros antígenos asociados con células T (CD2, CD5+) varía de 50 a 90%.³

La paciente también tuvo resultado positivo para el antígeno CD10 o CALLA, el cual no es específico de ningún linaje; sin embargo, puede tener relevancia pronóstica, además de elevada manifestación (87%) para leucemias linfoblásticas agudas en adolescentes mayores de 10 años de edad.³ En pacientes adultos, la frecuencia de positividad para CD10 es menor a 10%. Esta significativa superposición de inmunofenotipo entre linfoma linfoblástico y leucemia linfocítica aguda de células T sugiere el origen de un solo tipo de célula.³

Aunque 85% de los linfomas nodales foliculares sobreexpresan positividad para BCL-2, la paciente de este estudio, con linfoma linfoblástico extraganglionar, resultó positiva para dicho marcador, lo cual no es común en este tipo de linfomas.³

El BCL-2, un protooncogen relacionado con el origen del linfoma, regula y previene la muerte celular programada; sólo es un miembro de la familia de reguladores apoptóticos, que también incluye a BAX y BCL-X. Cuando BAX se encuentra en elevadas concentraciones, sus homodímeros dominan y se acelera la muerte celular, pero si BCL-2 está elevado, como en los casos de linfoma no Hodgkin portador de reordenamientos, los heterodímeros de BCL-2 y BAX prevalecen y la muerte celular se reprime.³

La tasa de máxima proliferación por Ki-67 se ha detectado en 70% de los casos.

La manifestación clínica de linfoma no Hodgkin de ovario es, en general, similar a la de una tumoración pélvica palpable, con distensión y dolor abdominal; náuseas, vómito, urgencia urinaria y pubertad precoz en niñas.¹⁸ Incluso, puede parecerse al cáncer epitelial de ovario,⁷ o al síndrome de Meigs, que consiste en la tríada de derrame pleural, ascitis y tumor ovárico benigno de origen mesenquimatoso.¹⁸

En 1974 Chorton y su grupo realizaron un estudio retrospectivo y encontraron que el tumor pélvico aparecía en 80% de los casos;⁷ sin embargo, Monterosso reportó un cuadro clínico inespecífico, con tumor pélvico, con o sin dolor, en 67% de las pacientes, asociado con sangrado genital anormal, amenorrea, menstruaciones irregulares, dolor osteoarticular y ascitis.^{12,19}

El diagnóstico clínico es complejo, pues el inicio de las manifestaciones es en etapas avanzadas del proceso tumoral. Se han estudiado algunos marcadores tumorales con propósitos de diagnóstico, pero hasta el momento son poco satisfactorios los resultados, por lo que sólo se utilizan como indicadores de respuesta al tratamiento y pronóstico.⁷

La clasificación de la OMS utiliza el criterio morfológico, inmunofenotípico y genotípico para establecer el diagnóstico de linfoma. El patrón de referencia para el mismo utiliza el tejido de mayor calidad, mediante la biopsia escisional de la lesión.⁵

El estadio clínico se deriva del sistema Ann Arbor modificado en el consenso de Cotswolds en 1989.⁵ Con base en éste sugirió que la paciente de este estudio se encontraba en estadio IIIE, debido a la afectación bilateral de los ovarios y diseminación hacia los nódulos linfáticos regionales periaórticos; sin embargo, ya que la estadificación no se estableció al momento del diagnóstico, carecemos de pruebas suficientes para efectuarlo de manera retrospectiva.

Los linfomas linfoblásticos de células precursoras T son un grupo heterogéneo de neoplasias que implican entre 5 y 10% de los diagnósticos nuevos de linfoma no Hodgkin en Estados Unidos.⁵ Kosari y colaboradores reportaron sólo 2 de 186 casos evaluados,¹¹ mientras que Krol y su grupo no tuvieron ningún caso de 389 pacientes con linfomas extranodales primarios.⁴

Estos linfomas difieren en sus características morfológicas, inmunofenotípicas y clínicas de los demás, ya que frecuentemente se manifiestan con un proceso leucémico, e incluyen la leucemia prelinfocítica de células T, de linfocitos T granulares gigantes, de células NK/T y leucemia-linfoma de células T maduras.^{2,3,5,15}

El linfoma linfoblástico se expresa en 30% de los pacientes con linfomas no Hodgkin durante la infancia, y comparte características clínicas y biológicas similares con la leucemia linfocítica aguda. La distinción entre ambos es arbitraria y no se ha basado en diferencias biológicas.^{3,15}

La definición clínica, ampliamente aceptada, es que si hay infiltración en la médula ósea, más de 25% de las células corresponden a blastos y deberá establecerse el diagnóstico de leucemia linfocítica aguda; de lo contrario, nos encontramos con un estadio IV de linfoma no Hodgkin.³ Desafortunadamente no se obtuvo una biopsia de médula ósea para efectuar este diagnóstico; sin embargo, se sospecha del mismo por la manifestación clínica y evolución tan temprana que tuvo la paciente.

La manifestación de signos y síntomas comunes en pacientes con linfoma linfoblástico-leucemia linfoblástica incluye adenopatía periférica dolorosa de naturaleza crónica, linfocitosis asintomática con persistencia total de linfocitos ($> 5,000$ células/mm³) o síntomas asociados con citopenia por infiltración medular, incluso un proceso autoinmunitario relacionado con la enfermedad.⁵

La manifestación clásica en un paciente adolescente es estrés respiratorio debido a un gran tumor mediastinal anterior (con o sin derrame pleural), tos, sibilancias o falta de aliento con edema facial (evidencia de síndrome de vena cava superior). La mayoría de estos niños se encuentra en estadio avanzado de la enfermedad.^{3,8}

Los síntomas relacionados con inhibición de la función normal de la médula ósea consisten en astenia secundaria a la anemia, fiebre que resulta de las infecciones por ausencia de leucocitos maduros, hemorragias (petequias, equimosis, epistaxis), dolor óseo por infiltración hacia el

tejido subperióstico y manifestaciones del sistema nervioso central (cefalea, vómitos y parálisis nerviosas).^{2,8,15}

El ultrasonido, a pesar de su sensibilidad para detectar tumores pélvicos y abdominales, además de su origen, proporciona pocas características distintivas para establecer el diagnóstico.¹² Se determinó que estos tumores tienen apariencia hipoecóica homogénea, bilateralidad y falta de patrón vascular en el ultrasonido Doppler a color. Los hallazgos tomográficos comunes son homogeneidad estructural, sin datos de necrosis hemorrágica o calcificaciones, patrón hipovascular y bilateralidad. La resonancia magnética ofrece, además, ventajas relacionadas con su topografía.^{7,17}

Los marcadores tumorales CA-19-9 y CA-125 no son útiles para diagnosticar los linfomas malignos de ovario durante la adolescencia.¹⁸ El CA-19-9 coexiste normalmente en el intestino, el páncreas, la vesícula biliar y las glándulas bronquiales y salivares; el CA-125 se encuentra elevado en pacientes con lesiones tisulares de páncreas, pulmón, intestino, estómago, colon, endometrio, mama, carcinoma hepatocelular y mesotelioma, además de diversas enfermedades benignas, como: cirrosis, tuberculosis, peritonitis y enfermedad pélvica inflamatoria; por tanto, son útiles para el seguimiento, valoración de la respuesta a la quimioterapia y el pronóstico de la enfermedad, más no para establecer el diagnóstico.¹⁸

Los factores relacionados con un peor pronóstico son: sexo masculino, edad mayor a 10 años, elevadas concentraciones de leucocitos ($> 50,000$ células/ μL), afectación al sistema nervioso central y respuesta temprana al tratamiento.^{2,3}

En la actualidad se ha estimado que las mujeres tienen mayor riesgo de padecer linfoma linfoblástico, debido a los efectos tardíos, especialmente en el sistema nervioso central y el corazón. Otro factor implicado, independientemente del pronóstico, es la concentración elevada de deshidrogenasa láctica.^{3,15}

Evans y colaboradores señalan que un mal pronóstico se relaciona con estadio diseminado, tumoración abdominal mayor a 10 cm de diámetro, más de tres sitios extranodales de infiltración, afectación de la médula ósea y concentración elevada de deshidrogenasa láctica sérica, esta última asociada con pobre supervivencia.⁸

Según el Índice Pronóstico Internacional para linfomas agresivos, la deshidrogenasa láctica por arriba del parámetro normal, la afectación de dos o más sitios ex-

tranodales y un estadio Ann Arbor de III o IV significan un mal pronóstico, y la supervivencia a cinco años es de 20 a 40%.^{4,5}

Ferrozzi y su grupo reportaron supervivencia de 14 meses cuando detectaron el linfoma primario de ovario.¹²

El linfoma linfoblástico de células precursoras T es muy agresivo y debe tratarse con la misma estrategia de tratamiento que la de leucemia linfocítica aguda, con especial atención en el sistema nervioso central. Los linfomas extraganglionares se tratan como los nodales.⁸

El tratamiento de elección para linfomas agresivos consiste en CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) más rituximab cada 21 días; sin embargo, sólo debe indicarse en pacientes con linfoma de células B, porque el rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que destruye las células del linfoma por apoptosis.⁹ El esquema CHOP es el estándar de referencia para tratar los linfomas no Hodgkin.^{3,8,17}

El linfoma linfoblástico de células precursoras T es un tumor agresivo, formado por linfocitos inmaduros, que afecta predominantemente a niños y adultos jóvenes de entre 15 y 20 años de edad.² Si no se establece el tratamiento oportuno puede fallecer el paciente. Casi siempre evoluciona a leucemia aguda con afectación del sistema nervioso central.³

El ginecólogo debe estar alerta de la manifestación de linfoma no Hodgkin en el aparato genital de niñas y adultas jóvenes para incluirlo como diagnóstico diferencial. Aunque esta combinación es poco frecuente, su incidencia va en aumento. Si no se diagnostica y establece el tratamiento oportunos, su evolución suele ser mortal.

REFERENCIAS

1. Anis M, Irshad A. Imaging of abdominal lymphoma. *Radiol Clin N Am* 2008;46:265-85.
2. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Patología humana. 7ª ed. St Louis: Elsevier, 2004;pp:419-36.
3. DeVita V Jr, Hellman S, Rosenberg S. Cancer principles and practice of oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;pp:2131-211.
4. Krol AD, le Cessie S, Snijder S, Kluin-Nelemans JC, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma: the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. *Ann Oncol* 2003;14:131-9.
5. Matasar M, Zelenetz A. Overview of lymphoma diagnosis and management. *Radiol Clin N Am* 2008;48:175-98.

6. Abramson S, Price A. Imaging of pediatric lymphomas. *Radiol Clin N Am* 2008;46:313-38.
7. Trenhaile T, Killackey M. Primary pelvic non-Hodgkin's lymphoma. *Obstetr Gynecol* 2001;97:717-20.
8. Evans L, Hancock B. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2003;362:139-46.
9. Hernández-Rivera G, Aguayo-González A, Cano-Castellanos R, Loarca-Piña L. Actualidades terapéuticas en el tratamiento del linfoma no Hodgkin. *Gac Med Méx* 2008;144(3):275-77.
10. Secretaría de Salud. Registro histopatológico de neoplasias malignas. Compendio mortalidad-morbilidad. México: Secretaría de Salud, 2003.
11. Kosari F, Daneshbod Y, Parwaresch R, Krams M, Hans-Heinrich W. Lymphomas of the female genital tract a study of 186 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1512-20.
12. Ferrozzi F, Tognini G, Bova D, Zuccoli G. Non-hodgkin lymphomas of the ovaries: MR findings. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000;24(3):416-20.
13. Vang R, Medeiros J, Warnke R, Higgins J, Deavers M. Ovarian non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study of eight primary cases. *Mod Pathol* 2001;14(11):1093-99.
14. Mann G, Attarbaschi A, Steiner M, Simonitsch I, et al. Early and reliable diagnosis of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence: contribution of cytomorphology and flow cytometric immunophenotyping. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23:167-76.
15. Ellison D, Parham D, Sawyer J. Cytogenetic findings in pediatric T-lymphoblastic lymphomas: one institution's experience and review of the literature. *Pediatr Develop Pathol* 2005;8:550-6.
16. Chang WC. Effect of age on the characteristics and clinical behavior of non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol* 1997;8:973-8.
17. Sakurai N, Tateoka K, Taguchi J, Terada T. Primary precursor B-cell lymphoblastic lymphoma of the ovary: case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27(3):412-7.
18. Koksall Y, Caliskan U, Ucar C, Reisli I. Case of primary ovarian lymphoma in a child with high levels of CA125 and CA19-9. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(11):594-5.
19. Monterosso V, Jaffe ES, Merino MJ, Medeiros LJ. Malignant lymphomas involving the ovary: a clinicopathologic analysis of 39 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:154-70.