



Presentación inicial de un linfoma plasmablástico como tumor ovárico

Alejandro Avilés-Salas,^{*,****} José G Chanona-Vilchis,^{*} Myrna G Candelaria-Hernández,^{**} María de Lourdes Peña-Torres,^{***} Miguel Enrique Cuéllar-Mendoza^{****}

RESUMEN

El linfoma plasmablástico es un linfoma de células B poco común. Representa menos de 3% de todos los linfomas no Hodgkin asociados con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana y tiene la tendencia característica de presentarse de forma extraganglionar en la cavidad oral. Se reporta el caso de una paciente de 27 años de edad con linfoma plasmablástico que afectó extensamente el ovario, el cuello uterino y los tejidos blandos del muslo, con infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

Palabras clave: linfoma plasmablástico, ovario, virus de inmunodeficiencia humana, VIH.

ABSTRACT

Plasmablastic lymphoma is an uncommon B – cell lymphoma representing <3% of all non-Hodgkin lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. It displays a distinctive affinity for extranodal presentation in the oral cavity. The case of a plasmablastic lymphoma present in the ovary, cervix and soft thigh tissues of a 27 year-old woman with human immunodeficiency infection is reported.

Key words: plasmablastic lymphoma, ovary, human immunodeficiency virus, HIV.

RÉSUMÉ

Lymphome plasmablastique est un lymphome à cellules B rares. Représente moins de 3% de tous lymphome non hodgkinien associée à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine tend présenté sous la forme caractéristique de la cavité buccale extraganglionnaire. Un cas d'un patient avec un lymphome plasmablastique que fortement touché les tissus des ovaires, col de l'utérus et mous de la cuisse dans un 27 ans des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine.

Mots-clés: lymphome plasmablastique, de l'ovaire, virus d'immunodéficience humaine.

RESUMO

Linfoma Plasmablastic é um linfoma de células B incomum. Representa menos de 3% de todos os linfomas não-Hodgkin associada com a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tende apresentada em uma característica forma da cavidade oral extranodal. Um caso de um paciente com linfoma plasmablastic que extensivamente os tecidos afetados colo do útero, ovário e suave da coxa em um paciente de 27 anos de idade infectados com o vírus da imunodeficiência humana.

Palavras-chave: linfoma plasmablastic, ovário, vírus da imunodeficiência humana.

* Departamento de Patología.

** Departamento de Hematología.

*** Laboratorio de Patología Molecular e Inmunopatología.

Instituto Nacional de Cancerología, México, DF.

**** Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México, DF.

Correspondencia: Dr. Alejandro Avilés Salas, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando 22, colonia Sección XVI. México14080, DF. Correo electrónico: alejandroaviles2001@yahoo.com

Recibido: 2 de marzo 2012. Aceptado: 19 de abril 2012.

Este artículo debe citarse como: Avilés-Salas A, Chanona-Vilchis JG, Candelaria-Hernández MG, Peña-Torres ML, Cuéllar-Mendoza ME. Presentación inicial de un linfoma plasmablástico como tumor ovárico. Ginecol Obstet Mex 2012;80(6):430-434.

Es poco común que los linfomas afecten la vía genital femenina, aun cuando con frecuencia lo infiltran como una manifestación tardía de una enfermedad ganglionar. Los estudios de autopsia reportan que los linfomas afectaron los ovarios de pacientes en 7 a 26% de los casos, pero en menos de 1% hubo una afección ovárica inicial.¹

Los linfomas afectan entre 5 y 10% de las pacientes infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana y son la segunda neoplasia más frecuente en esta población después del sarcoma de Kaposi. El riesgo de tener un linfoma no Hodgkin en pacientes con infección por el VIH es 200 veces mayor en comparación con la población

general.² Los linfomas observados son predominantemente de estirpe B, incluidos: linfoma difuso de células grandes, linfoma de Burkitt, linfoma primario de serosas y linfoma plasmablástico.³

El linfoma plasmablástico representa, aproximadamente, 2.6% de todos los linfomas no Hodgkin asociados con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.⁴ Tiene una fuerte predilección por la cavidad oral; sin embargo, también se han reportado casos en otras partes que incluyen: estómago, pulmón, ganglios linfáticos, región anorrectal y senos paranasales.⁵⁻¹⁰ Se reporta un caso de linfoma plasmablástico con infiltración extensa de ovario, cuello uterino y tejidos blandos en una mujer joven con infección por el virus de inmunodeficiencia humana de reciente diagnóstico.

INFORME DEL CASO

Paciente femenina de 27 años de edad, con menarquia a los 13 años, ritmo regular de 30 X 3 días y nulípara. Su padecimiento se inició en noviembre de 2010 con dolor abdominal y sensación de hormigueo, parestesias y disestesias en el miembro pélvico izquierdo. Acudió a un hospital particular donde se le realizó un ultrasonido pélvico que mostró un tumor de anexo izquierdo, por lo que se programó una ooforectomía izquierda y cono cervical con diagnóstico histopatológico de disgerminoma y neoplasia intraepitelial cervical grado III. Se le envió al Instituto Nacional de Cancerología para su valoración y tratamiento en enero de 2011.

Al ingresar, se le encontró orientada, con palidez de tegumentos, con índice de Karnofsky de 90% y 1 en la escala ECOG. Tenía abdomen blando sin dolor y una herida quirúrgica sin alteraciones ni visceromegalias. Se palpó un conglomerado inguino-femoral izquierdo de cinco centímetros de diámetro; así como una lesión indurada en la cara interna del muslo izquierdo de aproximadamente ocho centímetros.

Al revisar los nuevos cortes del tumor ovárico, se observó una neoplasia maligna con crecimiento difuso y patrón de “cielo estrellado” (Figura 1). La mayor parte de las células neoplásicas tenía tamaño intermedio o grande, núcleos ovoides, un nucléolo aparente y moderada cantidad de citoplasma, lo que les daba un aspecto plasmablástico. La población residual consistía de células plasmáticas de aspecto maduro (Figura 2).

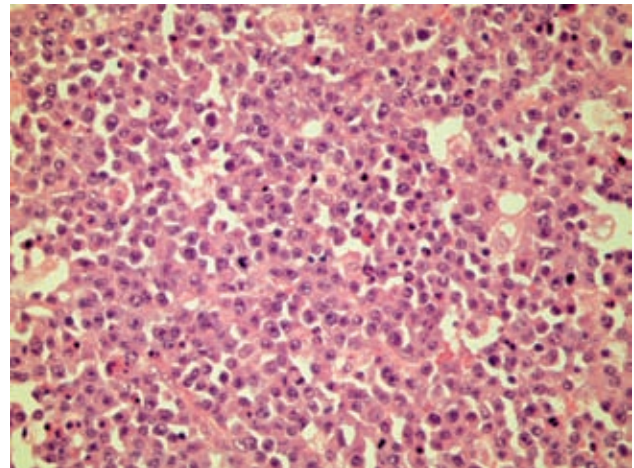


Figura 1. Neoplasia maligna con crecimiento difuso y patrón de “cielo estrellado” (hematoxilina-eosina, 400X).

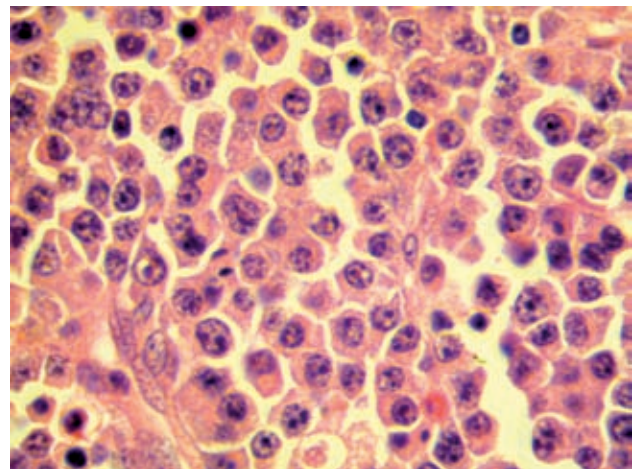


Figura 2. Las células neoplásicas son grandes, tienen un núcleo excéntrico, un nucléolo prominente y abundante citoplasma de aspecto plasmablástico. Se observan células plasmáticas de aspecto maduro (hematoxilina-eosina, 1000X).

Se realizó un estudio de inmunohistoquímica; todas las pruebas se efectuaron con el equipo automatizado *Benchmark ULTRA* y anticuerpos contra: CD20 (L26; 1:300 Dako), CD3 (Policlonal; 1:80 Dako), CD56 (BC56C04; 1:50 Biocare), CD138 (MI15; 1:200 Dako), MUM-1 (MUM-1p; 1:200 Dako), PAX-5 (Cell marque), kappa (A8B5; 1:500 Dako), lambda (N10/2; 1:2000 Dako) y LMP-1 (CS1-4; 1:50 Dako), con el sistema de detección *ultraView Universal DAB*. Las células neoplásicas dieron resultados positivos para CD 138, MUM-1 (Figura 3) y cadenas ligeras kappa. Se realizó una hibridación *in situ* de EBER, la que resultó positiva en el núcleo de las cé-

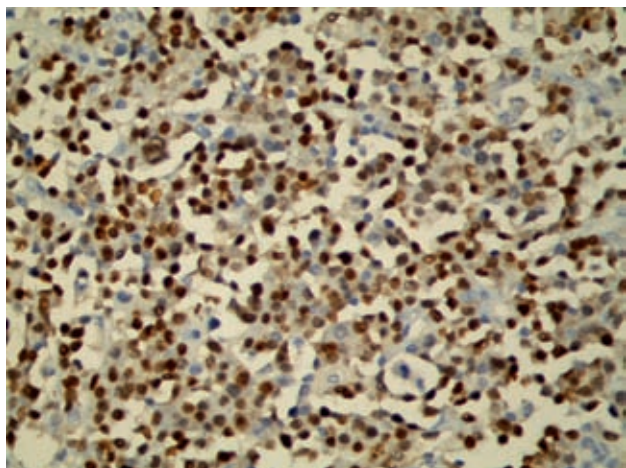


Figura 3. Las células neoplásicas expresan intensamente MUM-1 (técnica de inmunohistoquímica, 400X).

lulas neoplásicas. Con base en el aspecto morfológico y los resultados de la inmunohistoquímica y la hibridación *in situ*, se diagnosticó un linfoma plasmablastico con diferenciación plasmocítica. También se diagnosticó un carcinoma epidermoide *in situ* con extensión glandular y una neoplasia intraepitelial cervical grado III en los cortes del cuello uterino.

Los datos relevantes de laboratorio fueron: leucocitos: 4.5 miles/mm³, hemoglobina: 11.2 /dL, hematócrito: 34%, albúmina: 3.2 g/dL, creatinina sérica: 0.49 mg/dL, tiempo de protrombina 18.4 seg, DHL: 586 UI/L y -2 microglobulina: 3.73 mg/L.

En la TAC se observaron múltiples lesiones nodulares periféricas y bilaterales de aproximadamente cinco milímetros en el parénquima pulmonar, así como conglomerados ganglionares retroperitoneales, pélvicos e inguinales; el mayor de éstos de 18 cm de diámetro en la crura izquierda.

La colposcopia mostró que el centro del cuello uterino estaba eutrófico, de 2 x 3 cm en proceso de cicatrización, con lesiones acetoblancas en radios de 3 a 7 y de 11 a 1 con un discreto relieve hacia el canal endocervical, de las que se tomó biopsia. En el estudio histopatológico de las nuevas biopsias del cuello, se corroboró el diagnóstico de carcinoma epidermoide *in situ* con extensión glandular e infiltración por linfoma plasmablastico.

La biopsia de médula ósea con infiltración por linfoma se estadificó como EC IV BX (ovario, cuello uterino, tejidos blandos, médula ósea) con índice de pronóstico internacional intermedio alto.

La prueba de ELISA para detección del VIH resultó positiva. La carga viral fue de 2,116,630 copias/mL y linfocitos CD4 82 células/mL, lo que corroboró un estadio de infección C3. Se administró trimetoprima con sulfametoxazol, fluconazol y terapia antirretroviral con abacavir-lamivudina y efavirenz.

Como parte del tratamiento también se le indicaron: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona antes de que se confirmara la infección por VIH y el avance del proceso neoplásico. Al confirmarse, se cambió el esquema de quimioterapia a etopósido, doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida y prednisona en dos ciclos. La lesión del muslo izquierdo aumentó de tamaño cerca de 30 cm; la paciente sufrió choque séptico e insuficiencia orgánica múltiple, por lo que ingresó a la unidad de cuidados intensivos. A siete meses de su ingreso, la paciente se encontraba enferma, pero viva.

DISCUSIÓN

La infiltración ovárica de un linfoma puede ser de las siguientes maneras: como linfoma primario, como presentación clínica inicial de una enfermedad extraovárica oculta o como manifestación de una enfermedad ampliamente diseminada. Para establecer el diagnóstico entre un linfoma primario y uno secundario se consideran los criterios propuestos por Fox y Langley: 1) al momento del diagnóstico el linfoma debe estar confinado al ovario y no haber evidencia de enfermedad sistémica, 2) la sangre periférica y la médula ósea no deben tener células neoplásicas y 3) si ocurre infiltración linfóide en sitios alejados del ovario, deben haber aparecido al menos seis meses después que en el ovario.¹¹

En general, los linfomas de ovario aparecen en mujeres jóvenes con una media de edad de 33 años;¹² cuando son primarios, la media es de 41 a 47 años,¹³ y cuando son secundarios, es de 33 años.¹⁴ Casi siempre es un tumor pélvico y en raras ocasiones se manifiesta como síndrome de pseudo-Meigs, sangrado vaginal, anemia hemolítica autoinmunitaria o asociado con carcinoma seroso.^{12,13,15-17}

De todos los linfomas primarios de ovario, 96% tienen inmunofenotipo B; el linfoma difuso de células grandes es el tipo histológico más frecuente.^{17,18} Sin embargo, el caso que se reporta corresponde a un linfoma plasmablastico con extensa infiltración en el ovario al momento del diagnóstico, lo que es un hallazgo extremadamente raro.

Las células del linfoma plasmablástico se caracterizan por tener citoplasma basófilo, un núcleo excéntrico y un nucléolo central prominente. Tienen crecimiento cohesivo, son relativamente uniformes y con frecuencia muestran patrón de “cielo estrellado”.¹⁹ Por definición, son CD 138, MUM-1 e Ig citoplásmica positivos y CD 20 negativos. La detección del virus de Epstein Barr mediante inmunohistoquímica con proteína latente de membrana-1 es muy baja; por el contrario, al utilizar hibridación *in situ* con EBER el porcentaje aumenta hasta 76%.^{4, 20}

Los pacientes con infección por VIH y linfomas no Hodgkin con frecuencia tienen enfermedad avanzada o extraganglionar y síntomas en aproximadamente 80% de los casos. El sitio más común de afección extraganglionar es el tubo gastrointestinal, sobre todo en el intestino delgado, el estómago y la región perianal.²¹

En general, los linfomas asociados con VIH tienen un comportamiento biológico agresivo y rápidamente fatal.^{2, 20, 22} Sin embargo, el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado para ambos padecimientos han mejorado significativamente el pronóstico de estos pacientes.

La terapia antirretroviral que indica el Centro Nacional para la Prevención y Control del virus de inmunodeficiencia humana-síndrome de inmunodeficiencia adquirida en México consiste en: efavirenz 600 mg, 1 tableta cada 24 horas por la noche, más truvada (emtricitabina 200 mg o tenofovir 300 mg), 1 tableta cada 24 horas; o como régimen alterno, Kaletra (lopinavir 200 mg / ritonavir 100 mg), 2 tabletas cada 12 horas, más Truvada (emtricitabina 200 mg / Tenofovir 300 mg), 1 tableta cada 24 horas.

Los diferentes esquemas de quimioterapia que se utilizan en estos pacientes incluyen: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP); etopósido, doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida y prednisona (EPOCH); ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, metotrexato, ifosfamida, etopósido y citarabina (CODOX-M/IVAC); doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina y prednisona (ACVBP) y ciclofosfamida, metotrexato, citarabina, vincristina, doxorubicina y dexametasona (hiper-CVAD).^{23, 24}

Debido a la baja incidencia del linfoma de ovario, no hay un consenso ampliamente aceptado para su tratamiento. Las pacientes con enfermedad limitada a un ovario suelen tratarse con ooforectomía seguida de quimioterapia. La quimioterapia se basa en el principio de que el linfoma de ovario debe considerarse una manifestación localizada de

una enfermedad sistémica. En nuestro caso, a la paciente se le realizó al principio una laparotomía exploradora con salpingooforectomía debido a que la evidencia inicial orientaba hacia una neoplasia ovárica de tipo germinal; además, se indica la evaluación quirúrgica y patológica en todo tumor ovárico mayor de ocho centímetros en las mujeres premenopáusicas. La supervivencia global después de cinco años de un linfoma primario de ovario es de 80 a 100%.¹³ El diagnóstico diferencial del linfoma de ovario debe incluir otros tumores ováricos, como el disgerminoma, el carcinoma de células pequeñas de tipo hipercalcémico, el tumor de células de la granulosa, el tumor de células de Sertoli-Leydig y el tumor desmoplásico intraabdominal de células redondas.²⁵

Finalmente, los factores que se asocian con mal pronóstico en pacientes con infección por VIH y linfomas no Hodgkin incluyen: edad mayor de 35 años, cuenta de CD 4 < 100 células/mm³ al momento del diagnóstico, pobre estado funcional, infiltración de la médula ósea, DHL sérica elevada, estadio III o IV y pobre respuesta al tratamiento antirretroviral altamente activo.

REFERENCIAS

1. Liang R, Chiu E, Loke SL. Non-Hodgkin's lymphomas involving the female genital tract. *Hematol Oncol* 1990;8:295-299.
2. Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P, Avilés-Salas A, Calderón-Flores E. AIDS and non-Hodgkin's lymphoma. Experience at an oncological center in Mexico. *Rev Invest Clin* 2008;60:375-381.
3. Folk GS, Abbondanzo SL, Childers EL, Foss RD. Plasmablastic lymphoma: a clinicopathologic correlation. *Ann Diagn Pathol* 2006;10:8-12.
4. Carbone A. AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas: from pathology and molecular pathogenesis to treatment. *Hum Pathol* 2002;33:392-404.
5. Borrero JJ, Pujol E, Pérez S, Merino D *et al*. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity and jaws. *AIDS* 2002;16:1979-80.
6. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, Hummel M *et al*. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997; 89:1413-1420.
7. Chetty R, Hlatswayo N, Muc R, Sabaratnam R, Gatter K. Plasmablastic lymphoma in HIV+ patients: an expanding spectrum. *Histopathology* 2003;42:605-609.
8. Pruner G, Graziadei G, Ermellino L, Baldini L *et al*. Plasmablastic lymphoma of the stomach. A case report. *Haematologica* 1998;83:87-89.
9. Lin Y, Rodrigues GD, Turner JF, Vasef MA. Plasmablastic lymphoma of the lung: report of a unique case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:282-285.

10. Lim JH, Lee MH, Lee MJ, Kim CS *et al.* Plasmablastic lymphoma in the anal canal. *Cancer Res Treat* 2009;41:182-185.
11. Rosas-Cabral A, Alatríste-Martínez S, Muñoz-Fernández L, Bernal-López C y col. Linfoma primario de ovario con afectación a sistema nervioso central. *Cir Ciruj* 2008;76:523-528.
12. Monterroso 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.
13. Vang R, Medeiros J, Warnke RA, Higgins JP, Deavers MT. Ovarian non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study of eight primary cases. *Mod Pathol* 2001;14:1093-1099.
14. Weingartner 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.
15. Junq CK, Park JS, Lee EJ, Kim SH *et al.* Autoimmune hemolytic anemia in a patient with primary ovarian non-Hodgkin's lymphoma. *J Korean Med Sci* 2004;19:294-296.
16. Trenhaile T, Killackey M. Primary pelvic non-Hodgkin's lymphoma. *Obstet Gynecol* 2001;97:717-720.
17. Skodras G, Fields V, Kragel PJ. Ovarian lymphoma and serous carcinoma of low malignant potential arising in the same ovary. A case report with literature review of 14 primary ovarian lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:647-650.
18. Elharroundi T, Ismaili N, Errihani H, Jalil A. Primary lymphoma of the ovary. *J Cancer Res Ther* 2008;4:195-196.
19. Gujral S, Shet TM, Kane SV. Morphological spectrum of AIDS-related plasmablastic lymphomas. *Indian J Pathol Microbiol* 2008;51:121-124.
20. Rafaniello Raviele P, Pruner G, Maiorano E. Plasmablastic lymphoma: a review. *Oral Dis* 2009;15:38-45.
21. Powles T, Matthews G, Bower M. AIDS related systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Sex Transm Infect* 2000;76:335-341.
22. Carbone A, Gloghini A, Vaccher E, Cerri M *et al.* Kaposi's sarcoma – associated herpesvirus/human herpesvirus type 8 – positive solid lymphomas: a tissue – based variant of primary effusion lymphoma. *J Mol Diagn* 2005;7:17-27.
23. Riedel DJ, Gonzalez-Cuyar LF, Zhao XF, Redfield RR, Gilliam BL. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity: a rapidly progressive lymphoma associated with HIV infection. *Lancet Infect Dis* 2008;8:261-267.
24. Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, Perez K *et al.* Prognostic factors in chemotherapy-treated patients with HIV-associated plasmablastic lymphoma. *Oncologist* 2010;15:293-299.
25. McCluggage WG, Young RH. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in the evaluation of ovarian tumors. *Semin Diagn Pathol* 2005;22:3-32.