



Linfoma primario del cuello del útero. Presentación de un caso y su diagnóstico diferencial

Mónica B Romero-Guadarrama,* Marco A Durán-Padilla*

RESUMEN

Los linfomas primarios que se originan en el tracto genital femenino como vagina, cuello y cuerpo del útero son raros (menos del 3%). El objetivo del presente artículo es el de comentar las características clinicopatológicas del linfoma primario del cuello del útero y su diagnóstico diferencial. Se reporta el caso de una mujer de 27 años de edad que presentó sangrado transvaginal y pérdida de 7 kg de peso, sin síntomas B en nueve meses de evolución. Al efectuar la exploración física, se observó tumor infiltrante del cuello del útero, por lo que se tomó biopsia. El tumor presentó células grandes, pleomórficas, de abundante citoplasma y núcleos irregulares con figuras de mitosis frecuentes y esclerosis. El marcador pan B (CD20) fue positivo en la membrana citoplásmica de las células neoplásicas, por lo que se efectuó el diagnóstico de linfoma B difuso de células grandes. El PET demostró tumor en cuello del útero que infiltró recto, vejiga y vagina, sin adenomegalias. Se estadificó con IPI de bajo grado y se administró quimioterapia (CHOP) seis ciclos. Los linfomas primarios del tracto genital femenino son raros y afectan a mujeres entre los 20 y 80 años de edad. El síntoma más común es sangrado transvaginal, infiltran de manera difusa, en forma de «barril», rara vez nódulos polipoides o masas fungantes. Histológicamente están constituidos por células grandes, pleomórficas y frecuentemente presentan esclerosis. El diagnóstico diferencial debe de efectuarse con infiltrados linfoides reactivos, con el sarcoma mieloide, con el plasmacitoma con el melanoma maligno y el carcinoma indiferenciado. Las características citológicas de las células pueden orientar el diagnóstico; sin embargo, es importante efectuar los marcadores de inmunohistoquímica.

Palabras clave: Linfoma primario del cuello del útero, diagnóstico diferencial

ABSTRACT

Primary lymphomas originate in the female tract, such as the vagina, cervix, and uterine body are uncommon (less than 3%). The objective of this paper is to comment the clinicopathological characteristics of a primary lymphoma of the uterine cervix and its differential diagnosis. A 27 years old woman, had history of transvaginal bleeding and weight loss of 7 kg, without symptoms for 9 months of evolution. At the physical exploration revealed an infiltrating tumor of the uterine cervix, which prompted a biopsy. The tumor was composed of large pleomorphic cells, with abundant cytoplasm and irregular nuclei with frequent mitoses and sclerosis. Pan B-cell marker (CD 20) was positive in the cytoplasmic membrane of the neoplastic cells, leading to the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma. Positron emission tomography (PET) revealed the tumor in the uterine cervix without lymphadenopathy; six cycles of chemotherapy (CHOP protocol) were administered. Primary lymphomas of the female genital tract are uncommon and affect women between 20 and 80 year of age. The most common symptom is transvaginal bleeding, they infiltrate diffusely, in «barrel» shape. They rarely present polypoid nodes. Histologically they are composed of large pleomorphic cells, and frequently depict sclerosis. Differential diagnosis must be made with regard to reactive lymphoid infiltrates, myeloid sarcoma, plasmacytoma, malignant melanoma, and undifferentiated carcinoma. The cytological characteristic of the cells can orient the diagnosis; however, it is important to determine immunohistochemical markers.

Key words: Primary lymphoma of the uterine cervix, differential diagnosis.

* Unidad de Patología del Hospital General de México, y Facultad de Medicina, UNAM.

Recibido para publicación: 19/04/10. Aceptado: 18/06/10.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas que afectan el tracto genital femenino pueden ser tumores primarios o, más frecuentemente, ser parte de enfermedad ganglionar diseminada.^{1,2}

Dentro del tracto genital femenino el ovario es el órgano más afectado¹ y el tipo histológico más común es el linfoma de Burkitt.³

El aspecto macroscópico de los linfomas es variable y puede presentarse en el cuello del útero en forma sésil, nodular o polipoide, con agrandamiento circunferencial difuso o en forma de «barril», sin alteraciones visibles en la mucosa.⁴

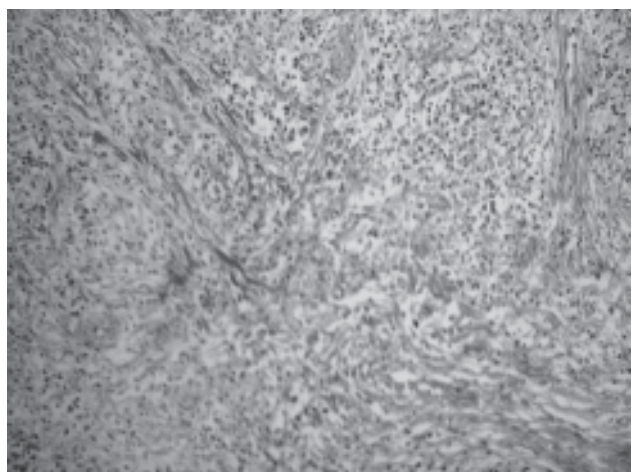


Figura 1. Se observa neoplasia linfoide de células grandes con patrón de crecimiento difuso y esclerosis. (H&E, 10X).

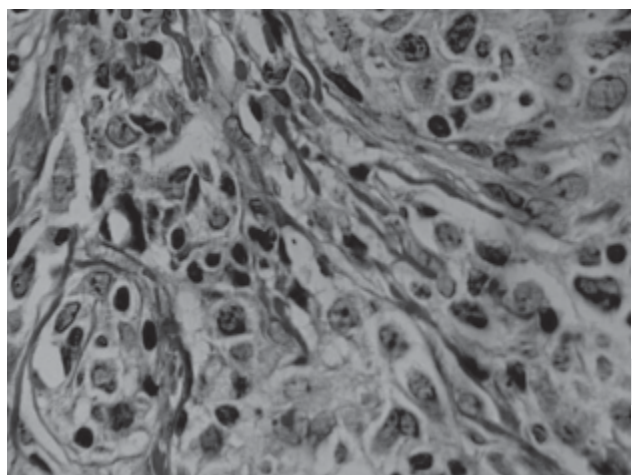


Figura 2. A mayor aumento se observan células grandes de citoplasma débilmente eosinófilo a claro con núcleos con cromatina granular. (H&E, 40X).

El tipo histológico más frecuente es el linfoma B difuso de células grandes; aunque se han descrito otros tipos como el linfoma B de la zona marginal asociado a mucosas y el linfoma folicular.⁵ Característicamente, las células son grandes con núcleos redondos, cromatina vesicular y nucléolos y se disponen en forma difusa o en nidos, rodeadas de esclerosis. Morfológicamente, los linfomas primarios originados de novo en el cuello del útero y los que infiltran secundariamente el órgano son similares y expresan marcadores pan B. Los linfomas del mismo tipo histológico originados en vagina se han asociado al virus de Epstein-Barr.⁵

Presentamos el caso de una mujer de 27 años inmunocompetente, con un linfoma B difuso de células grandes primario del cuello del útero, no asociado al virus de Epstein-Barr, tratada con quimioterapia (CHOP) seis ciclos y cuya evolución clínica ha sido favorable después de dos y medio años de seguimiento clínico.

REPORTE DEL CASO

Mujer de 27 años de edad que presentó sangrado transvaginal escaso y pérdida de peso de 7 kg en nueve meses de evolución. A la exploración ginecológica se observó tumor infiltrante del cuello del útero y toma de biopsia.

El espécimen fue un fragmento irregular de tejido de 3 x 2.3 cm de color blanco-grisáceo y consistencia media, el cual se fijó en formaldehído al 10% por 24 horas. Se efectuaron los cortes histológicos a 4 micras de diámetro y se tiñeron laminillas con hematoxilina-eosina y ácido peryódico de Schiff.

Se identificó tumor submucoso constituido por células grandes, pleomórficas de citoplasma eosinófilo débil, en ocasiones claro, que mostraron grandes núcleos centrales, en ocasiones nucléolos y cromatina irregular, así como mitosis anormales, con patrón de crecimiento difuso y fibrosis (*Figuras 1 y 2*). No se observó lesión linfoepitelial ni cambios displásicos en epitelios exocervical ni endocervical.

Se indicaron los siguientes anticuerpos monoclonales: CD20 (1:100), CD3 (1:100), citoqueratina de alto y bajo peso molecular (1:50), LMP-1 (1:50), Bcl2 (1:50) y Bcl6 (1:10). Todos los anticuerpos monoclonales fueron DAKO (Carpinteira, CA), USA.

Se efectuó la técnica manual avidina-biotina-peroxidasa. El CD20 y Bcl2 fueron positivos en células neoplásicas (*Figura 3*). Bcl6 y LMP-1 fueron negativos. La citoqueratina fue negativa en células neoplásicas y positiva en glándulas endocervicales (*Figura 4*).

En el PET se observó infiltración neoplásica a vejiga urinaria, sin evidencia de infiltración ganglionar. Se estatificó con IPI de bajo grado y se inició tratamiento con quimioterapia (CHOP) seis ciclos con buena respuesta terapéutica a dos y medio años de seguimiento clínico.⁴

DISCUSIÓN

Los linfomas extranodales son divididos en linfomas primarios cuando se originan de novo en el sitio afectado fuera del ganglio linfático y secundarios cuando se originan o se transforman de un tipo

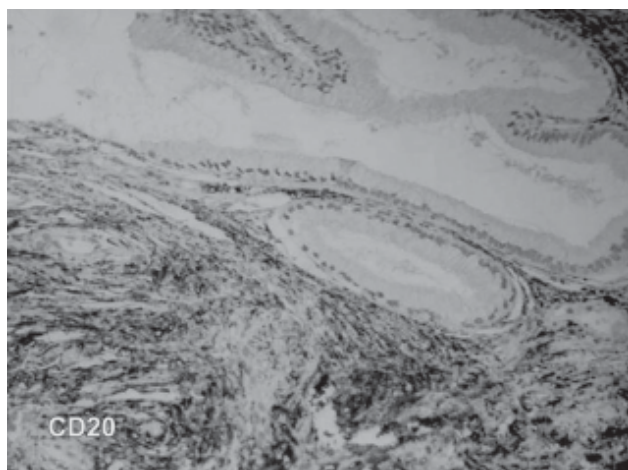


Figura 3. Se observa positividad de las células neoplásicas con el marcador pan B. CD20. (Inmunoperoxidasa, 10X).

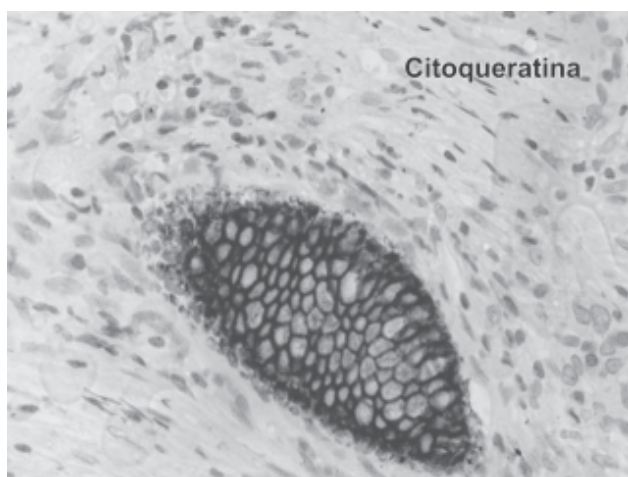


Figura 4. Con citoqueratina de bajo peso molecular se observa glándula endocervical positiva a este marcador y negativo en células linfoides malignas. (Inmunoperoxidasa, 10X).

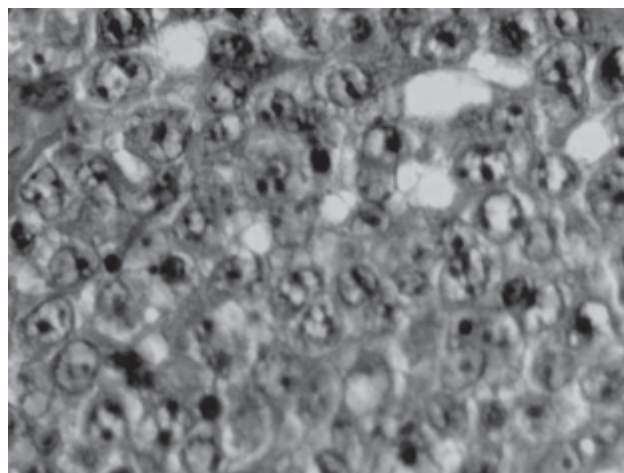


Figura 5. Ejemplo histológico de melanoma primario del cuello del útero. Las células muestran abundante citoplasma y núcleos evidente recordando inmunoblastos.

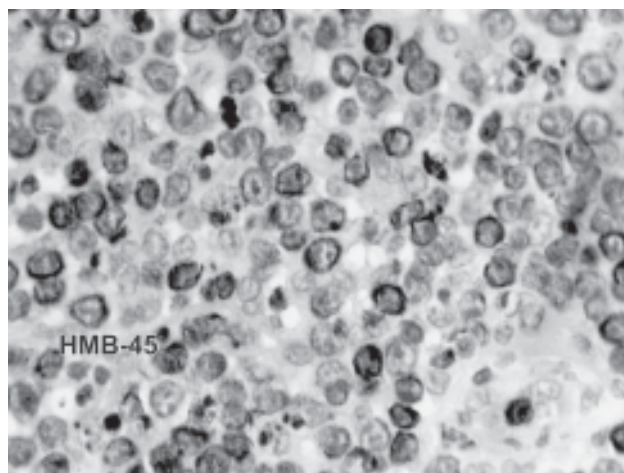


Figura 6. Con HMB-45 se observa positividad en las células de melanoma maligno, útil marcador que ayuda en el diagnóstico diferencial. (Inmunoperoxidasa, 40X).

de linfoma menos agresivo y de mucho tiempo de evolución a uno más agresivo; este tipo de linfoma es diferente histológicamente del previo, el ejemplo más común es un linfoma B difuso de células grandes originado de un linfoma B de la zona marginal tipo «Malt».⁶

Los linfomas primarios que se originan en el tracto genital femenino son raros. En una revisión de 1,467 pacientes con linfomas extranodales, los linfomas no Hodgkin del cuerpo uterino representaron el 0.002% de todos los casos⁷ y la afección a cuello del útero se ha reportado del 0.0008%.⁸ La edad de presenta-

ción es entre la tercera y sexta décadas de la vida, pero se han reportado raros casos en niños.⁸ Clínicamente, hay aumento de tamaño del cuello del útero, sangrado vaginal y dolor pélvico o abdominal.

Histológicamente, la mayor parte son linfomas B difusos de células grandes variantes centroblástica e inmunoblástica (*Cuadro I*), aunque también se han informado casos de linfoma folicular y linfomas de Burkitt.^{4,8}

El linfoma difuso de células grandes en el cuello del útero se presenta en la región subepitelial, raras veces se ulceran; las células son grandes, de

citoplasma débilmente eosinófilo y núcleos irregulares atípicos, que recuerdan centroblastos o inmunoblastos, se disponen en filas, no hay afección a glándulas endocervicales, y se observa fibrosis estromal como cambio constante. En el presente caso, las células eran pleomórficas y se observó fibrosis (*Figura 1, Cuadro I*). Es común observar linfocitos reactivos y células plasmáticas. Otro tipo de linfoma es el folicular y presenta patrón de crecimiento nodular, se observan centroblastos, centrocitos y ausencia de macrófagos con fagocitosis y cuerpos teñibles.⁴ El diagnóstico diferencial

Cuadro I. Diagnóstico diferencial de linfoma B difuso de células grandes del cuello del útero.

<i>Diagnóstico</i>	<i>Tamaño de las células</i>	<i>Núcleo</i>	<i>Citoplasma</i>	<i>Fibrosis.</i>
LBDCG	Grandes/medianas	2 a 4(CB) único (IB) pleomórfico	+/- abundante eosinófilo/claro	Presente
Hiperplasia linfoide	Pequeñas y grandes población heterogénea	Variable	Variable	Ausente
Sarcoma mieloide	Medianas/pequeñas	Blástico/ con diferenciación mieloide	Escaso	Ausente
Plasmacitoma	Grandes	Excéntrico/ en rueda dentada	Abundante	Ausente
Melanoma maligno	Grandes	Central	Abundante eosinófilo	Ausente
Carcinoma indiferenciado	Medianas/pequeñas	Cromatina granular	Escaso	Ausente

Abreviaturas: LBDCG = Linfoma B difuso de células grandes. CB = Centroblástico. IB = Inmunoblástico.

Cuadro II. Marcadores de inmunohistoquímica.

<i>Diagnóstico</i>	<i>Marcadores linfoides CD20, CD3</i>	<i>Epiteliales CK, EMA</i>	<i>Mieloides MPO, CD117 CD34</i>	<i>Melanoma HMB45</i>
Hiperplasia linfoide	CD20+ y CD3+ en linfocitos reactivos	Negativos	Negativos	Negativos
LBDCG	Positivo (CD20)	Negativos	Negativos	Negativos
Sarcoma mieloide	Focalmente positivos CD20 / CD3	Negativos	Negativos	Negativos
Plasmacitoma	Negativos CD138 / CD79a son +	Negativos Se puede observar EMA +	Negativos	Negativos
Melanoma	Negativo	Positivos	Negativos	Positivos
Carcinoma	CD20 + nucleolar	Positivos	Negativos	Negativos

Abreviaturas: CD = Cluster designation. CK = Citoqueratinas. EMA = Antígeno de membrana epitelial.

debe de efectuarse con la hiperplasia linfoide asociada con cervicitis crónica, que puede ser nodular (cervicitis folicular crónica o difusa); una característica que la distingue del proceso linfoide maligno es la presencia de centros germinales con fagocitosis activa. La hiperplasia linfoide difusa muestra linfocitos en diferentes estadios de maduración (desde formas inmaduras como centroblastos e inmunoblastos, hasta células plasmáticas) y otro tipo de células. Young reportó 16 lesiones linfoides que afectaron el cuello del útero, el endometrio y menos frecuentemente la vulva; clínicamente se observa sangrado vaginal postcoito.¹⁰ En un estudio reciente que incluyó 12 pacientes con hiperplasia linfoide reactiva del tracto genital femenino se menciona que en 44% del tejido linfoide se observó rearreglo de IGH, por lo que concluyen que se requieren la correlación clínica, histológica, el inmunofenotipo y los cambios genéticos para establecer el diagnóstico correcto¹¹ (*Cuadros I y II*).

La infiltración leucémica por neoplasia mieloide, como la leucemia granulocítica crónica, puede ser difícil de distinguir del linfoma no Hodgkin, por lo que es importante investigar por los antecedentes de las pacientes y efectuar los marcadores de inmunohistoquímica como CD20, CD3, mieloperoxidasa y CD117.^{12,13}

El sarcoma granulocítico, ahora denominado sarcoma mieloide, lo constituyen tumores extramedulares de la línea granulocítica. Su frecuencia va del 1.5 a 3% de los pacientes con leucemias agudas, síndromes mielodisplásicos o mieloproliferativos de alto riesgo.¹³ Se presentan en el tracto genital femenino y pueden acompañarse de cuadro leucémico o preceder al mismo y el ovario es el órgano más afectado; la edad media de presentación es a los 40 años y las células neoplásicas pueden formar cordones o espacios pseudoglandulares. Las células muestran diferenciación mieloide, aunque algunas son de aspecto blástico, inmaduro o maduro (*Cuadro I*). Es importante efectuar marcadores de inmunohistoquímica¹⁴ (*Cuadro II*).

Las neoplasias de células plasmáticas extramedulares también hay que considerarlas dentro del diagnóstico diferencial, aunque se han reportado casos aislados que afectan la vagina.¹⁵ El diagnóstico morfológico se efectúa con tinciones habituales, aunque es recomendable efectuar CD138 y cadenas ligeras como kappa y lambda (*Cuadros I y II*).

Dentro del grupo de tumores de estirpe epitelial raros en el cuello del útero se encuentra el melanoma, el cual puede presentarse como masa polipoide exo-

fítica y las células pueden, por su morfología, recordar células de carcinoma poco diferenciado. Las reacciones de inmunohistoquímica positivas en células del melanoma son HMB-45 y MART-1.¹⁶

El tumor epitelial más frecuente en nuestro medio es el carcinoma epidermoide. La variante morfológica anaplásica de células pequeñas puede confundirse con linfoma del cuello del útero. No se observa reacción estromal y, a gran aumento, las células son pequeñas a medianas, de núcleo redondo a oval con cromatina granular y nucléolo indistinto con escaso citoplasma; estas células tumorales son positivas para citoqueratinas y negativas para marcadores neuroendocrinos¹⁷ (*Cuadros I y II*).

En conclusión, se presenta un caso raro de linfoma B difuso de células grandes primario del cuello del útero en una mujer de 27 años de edad, con buena supervivencia hasta el momento. En un caso así, hay que considerar otras posibilidades diagnósticas, pues el tratamiento es diferente en cada una de las posibilidades diagnósticas analizadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chorlton I, Karnei RF, King FM et al. Primary malignant reticuloendothelial disease involving the vagina, cervix and corpus uteri. *Obstet Gynecol* 1974; 44: 735-748.
2. Popoff NA, Malinin TI. Cytoplasmic tubular arrays in cells of American Burkitt's lymphoma. *Cancer* 1976; 37: 275.
3. Berard, CW. O'Connor, GT, Thomas LB, Torloni H. Histopathology definition of Burkitt's tumor. *Bull WHO* 1969; 40: 601-607.
4. Muntz HG, Ferry JA, Flynn D et al. Stage IE? Primary malignant lymphomas of the uterine cervix. *Cancer* 1991; 68: 2023-2032.
5. Vang R, Medeiros LJ, Fuller GN, Sarris AH, Deavers M. Non-Hodgkin's lymphoma involving the gynecologic tract: A review of 88 cases. *Adv Anat Pathol* 2001; 8: 200-217.
6. Feller AC, Diebold J. Histopathology of Nodal and Extranodal Non-Hodgkin's Lymphomas. Based on the WHO Classification. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2004; 278-279.
7. Lattari MA, Cipolla C, Gebbia V, Lampasona G, Amato C, Gebbia N. Primary extranodal non-Hodgkin lymphomas of the uterus and the breast: Report of three cases. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21: 432-434.
8. Renno SJ, Moreland WS, Pettenati MJ, Beaty MW, Keung YK. Primary malignant lymphoma of uterine corpus: case report and review of Literature. *Ann Hematol* 2002; 81: 44-47.
9. Aozasa K, Saeki K, Ohsawa M, Horiuchi KM, Mishima K, Tsujimoto M. Malignant lymphoma of the uterus. Report of seven cases with immunohistochemical study. *Cancer* 1993; 72: 1959-1964.
10. Young RH, Harris NL, Scully RE. Lymphoma-like lesion of the lower female genital tract. A report of 16 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1985; 4: 289-293.
11. Geyer JT, Ferry JA, Harris NL, Young RH, Longtine JA, Zuker LR. Florid reactive lymphoid hyperplasia of the

- lower female genital tract (lymphoma-like Lesion): A benign condition that frequently harbors clonal immunoglobulin heavy chain gene rearrangements. *Am J Surg Pathol* 2010 (Epub ahead of print).
12. Hernández RJA, Navarro FJ, Ribera SJM, Del Río BN et al. Sarcoma mieloide: Características clinicopatológicas y tratamiento. <http://www.siicsalud.com/dato/dat040/04921001.htm>
 13. Oliva E, Ferry JA, Young RH et al. Granulocytic sarcoma of the female genital tract: Clinicopathologic study of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1156-1160.
 14. Paydas Semra, Suzan Zorfidemir and Ergin Melek. Granulocytic sarcoma: 32 cases and review of the literature. *Leukemia and Lymphoma* 2006; 47: 2527-2541.
 15. Doss LL. Simultaneous extramedullary plasmacytomas of the vagina and vulva: A case report and review of the literature. *Cancer* 1978; 41: 2468-2470.
 16. Hall DJ, Schneider V, Goplerud DR. Primary malignant melanoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 525-527.
 17. Zaino RJ, Ward S, Delgado G et al. Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix : A Gynecologic. Oncology Group Study. *Cancer* 1992; 69: 1750-1754.

Correspondencia:

Dra. Mónica B. Romero Guadarrama
Hospital General de México
Unidad de Patología
Dr. Balmis 148
Col. Doctores
06726 México, D.F.
Tel: 55-78-46-08. Fax: 55-78-46-08
E-mail: monicaromero@att.net.mx