

Linfoma no Hodgkin con presentación testicular. A propósito de un caso pediátrico

Adela López, Óscar González-Llano, Ana C Ramírez, Madia Corolla, David Gómez-Almaguer, Yuridia Alvarado

RESUMEN

Los linfomas no Hodgkin son, junto con el linfoma de Hodgkin, la tercera causa de cáncer en niños. Puesto que el daño a los testículos, como manifestación inicial, es excepcional en pacientes pediátricos no suele considerarse como diagnóstico diferencial en niños con tumor testicular. Se comunica el caso de un niño de cinco años de edad que fue llevado a consulta debido al aumento de tamaño del testículo izquierdo, sin otros síntomas o signos. Se le realizó orquiectomía por diagnóstico de linfoma linfoblástico de células B con los siguientes marcadores positivos: CD20, TdT, CD34 y PAX5. Se descartó la infiltración al sistema nervioso central y médula ósea y se determinó que el paciente se encontraba en estadio II del sistema de estadiaje del Hospital San Judas en Memphis, Estados Unidos. El tratamiento indicado fue quimioterapia, con base en el esquema COG 5971, hasta ahora con excelentes resultados. El diagnóstico temprano es decisivo para obtener la curación.

Palabras clave: linfoma no Hodgkin, tumor testicular, infiltración extralinfática, niños.

Los linfomas no Hodgkin, o linfomas unicelulares, son un grupo de neoplasias malignas de tejido linfoide derivadas de células B o células T. Se caracterizan por su alta incidencia de afectación extra-

Servicio de Hematología, Centro Universitario contra el Cáncer y Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, NL, México

Correspondencia: Dra. Adela López
Servicio de Hematología
Avenida Francisco I Madero y Gonzalitos s/n
64460 Monterrey, Nuevo León
dra.adela.lopez@gmail.com

Recibido: agosto 2013
Aceptado: septiembre 2013

Este artículo debe citarse como: López A, González-Llano O, Ramírez AC, Corolla M, Gómez-Almaguer D, Alvarado Y. Linfoma No Hodgkin con presentación testicular. A propósito de un caso pediátrico. Hematol Rev Mex 2013;14:154-157.

ABSTRACT

Non-Hodgkin lymphoma (NHL) and Hodgkin disease are the third cause of cancer in childhood. The testis involvement as an initial manifestation is rare at this age, so it is not usually considered as a differential diagnosis in children with testicular tumor. We present a five years old child with increase in size in left testicle, with no other symptoms. Orchiectomy was performed. The pathology report was positive for B-cell lymphoblastic lymphoma with the following markers CD10, TdT, CD34, PAX5. In the extension studies, infiltration in central nervous system and bone marrow was negative. We classified the disease as stage II of the staging system of St. Jude's Hospital. We started treatment with the COG 5971 protocol and obtained, until now, very good results. Good prognosis is related to a prompt diagnosis and therapeutic intervention.

Key words: No Hodgkin lymphoma, testicular mass, childhood, extralymphatic infiltration.

linfática y de órganos santuarios. En Estados Unidos se estima una incidencia de 800 casos nuevos por cada millón de habitantes. Junto con el linfoma de Hodgkin ocupa el segundo lugar en frecuencia de cáncer en niños, después de la leucemia aguda, y son responsables de 14% de las neoplasias malignas en niños.^{1,2} Sin embargo, en nuestro país la incidencia de linfomas no Hodgkin se estima en 5% de los casos de malignidad.³ La distribución de las diferentes variedades anatomopatológicas de linfomas no Hodgkin depende de la edad, raza y región geográfica, pero en general los más comunes en niños son los que derivan de las células B progenitoras, de estos, 40% de los casos corresponderán a linfoma Burkitt, 10% a linfomas anaplásicos, 10% a linfomas de células grandes y el restante 25 a 30% a linfoma linfoblástico de células T.⁴ A pesar de que esta enfermedad frecuentemente se inicia con infiltración a los órganos extralinfáticos, un lugar poco común al momento del diagnóstico son los testículos, con una incidencia menor a 3% de los casos^{5,6} y con predilección en adultos, sobre todo entre la quinta

y octava década de la vida. Los tumores primarios de testículo son raros, representan 2% de los casos de masas sólidas en pacientes pediátricos y de éstos sólo 2% son de origen linfoide.

CASO CLINICO

Paciente masculino de cinco años de edad, con siete días de evolución de aumento de volumen del testículo izquierdo, sin otro síntoma acompañante. A la exploración física el testículo izquierdo se encontró de 5 cm de diámetro, de consistencia pétreo, no doloroso. El testículo derecho era normal. Inicialmente se trató con antibiótico por vía oral por diagnóstico presuntivo de orquiepididimitis. Una semana después, un ultrasonido testicular reportó aumento de volumen, microcalcificaciones e incremento del flujo vascular. Las determinaciones de alfa-proteína en 0.98 ng/mL y de hormona gonadotropina coriónica humana, fracción beta, en menos de 0.1 mUI/mL; es decir, dentro de límites normales. Con base en lo anterior se decidió la orquiectomía.

Los estudios de laboratorio previos a la cirugía se encontraron dentro de parámetros normales para la edad, con hemoglobina de 11.8 g/dL, leucocitos de 9.47 kg/dL, neutrófilos totales de 4.49K/dL y plaquetas de 484K/dL. Los exámenes bioquímicos no reportaron alteraciones hidroelectrolíticas, DHL en 196 UI/dL, función renal y hepática normales. Se realizó orquiectomía izquierda y la pieza retirada se envió al departamento de Patología (Figura 1). La inmunohistoquímica de los cortes histopatológicos reveló positividad para CD34, TdT, CD20 y PAX5, que fueron negativos para CD117, CD3 y CD1 alfa, compatible con linfoma linfoblástico de células B (Figura 2).

Entre los estudios efectuados para valorar el estadio, la tomografía axial computada de cuello, tórax y abdomen detectó adenopatías a nivel para-aórtico izquierdo, la mayor de 5.2 x 3.1 x 2.5 cm; inter-aortocava de 1.5 x 0.6 cm y cava-iliaca de 1.5 x 0.9 cm. El aspirado y la biopsia de médula ósea fueron negativos para infiltración y líquido cefalorraquídeo; esto se clasificó como estadio II del sistema de estadificación del Hospital San Judas (Memphis EUA) para niños con linfomas no Hodgkin.¹⁰

El tratamiento se inició inmediatamente después del diagnóstico, con el esquema de quimioterapia similar al del Children's Oncology Group A5971.¹¹ En la actualidad,

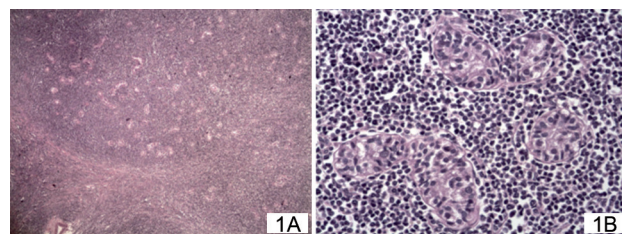


Figura 1. A) Imagen microscópica de tejido testicular que muestra infiltración difusa por células de tamaño intermedio que reemplazan el parénquima testicular con escasos conductos residuales. B) Acercamiento microscópico, se observa pérdida de la relación núcleo citoplasma con cromatina fina y presencia de nucléolo pequeño.

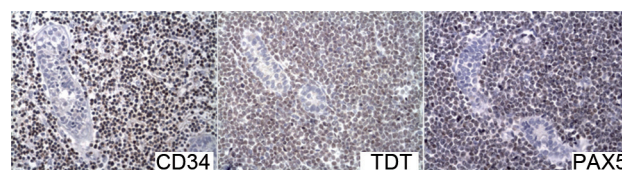


Figura 2. Los marcadores de inmunohistoquímica para CD34 y Tdt confirman el diagnóstico de linfoma linfoblástico y el linaje de célula B es confirmado con la positividad para PAX5.

el paciente continúa en tratamiento con remisión completa al terminar la fase de inducción.

DISCUSIÓN

La infiltración al testículo, como primera manifestación del linfoma no Hodgkin, es muy rara en niños; es más común en personas mayores de 50 años y suele relacionarse con estadios tardíos de la enfermedad.^{6,13} En pacientes pediátricos la afectación de este órgano al diagnóstico no se ha relacionado con daño a otros órganos; por lo tanto, no parece tener implicaciones en el pronóstico de la enfermedad.^{7,8,11} En términos generales, el aumento del volumen testicular a la edad de nuestro paciente no se relaciona con tumor, por ello la primera impresión fue de un proceso infeccioso o inflamatorio.

La incidencia de infiltración testicular por linfomas no Hodgkin es muy rara, se reporta en menos de 3% de todos los casos de linfoma y es responsable de 2% de todas las neoplasias testiculares; esto es lo que hace difícil sospecharlo para el médico de primer contacto. La mayoría tiene infiltración unilateral, como es el caso de nuestro paciente y se ha reportado 18% de afectación bilateral.¹⁶ En el diagnóstico diferencial se incluyen: procesos infecciosos, hidrocele, hernias inguinales, hematomas, quistes y otros

tumores no hematológicos, como el tumor de células germinales con una incidencia reportada de entre 50 y 70% y, en segundo lugar, el rabdomiosarcoma con 38%.¹⁷

Desde el punto de vista clínico no es posible tener certeza del origen, por eso es necesario practicar estudios complementarios que permitan llegar al diagnóstico. Al principio, el ultrasonido testicular es uno de los más solicitados y proporciona información de la masa tumoral sin ser invasivo; contribuye de manera importante a determinar la posible etiología.^{18,19} Otros estudios de gabinete útiles de considerar antes de practicar una biopsia son la resonancia magnética, que ofrece una alta sensibilidad para diferenciar procesos benignos de malignos.²⁰ También se recomienda solicitar, en caso de sospecha de malignidad, la medición de las concentraciones séricas de alfa feto proteína, para diagnosticar un tumor de células germinales. En niños con diagnóstico de linfomas no Hodgkin testicular se ha discutido el papel de la biopsia testicular y la orquiectomía, sobre todo en los que tienen afectación bilateral porque la repercusión social y física es importante para el paciente. La decisión acerca de cuál de estos procedimientos debe practicarse depende del grado y tipo de afectación al momento del diagnóstico. En los últimos 20 años se han diseñado nuevas técnicas para la menor invasión al paciente y poder preservar el testículo. La biopsia guiada por ultrasonido ha sido efectiva para el diagnóstico y con mínimos efectos secundarios durante el procedimiento.²¹ Dalle y colaboradores describieron una serie de casos de 24 pacientes con linfoma no Hodgkin e infiltración al testículo al diagnóstico, de los que nueve se diagnosticaron mediante biopsia y cinco mediante orquiectomía, sin diferencia en la supervivencia entre ambos grupos.⁷ Esto hace suponer que la mejor opción para el paciente es la preservación del testículo; sin embargo, debido a que es un órgano santuario para tratar la enfermedad se requieren dosis altas de quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, no se cuenta con estudios comparativos en niños que permitan con certeza recomendar alguna de estas dos opciones por lo que cada caso debe individualizarse. En nuestro caso, se optó por la orquiectomía porque la masa infiltraba más de 90% del tejido testicular y las características orientaban a malignidad; sin embargo, la sospecha de linfoma no se consideró de primera intención.

Se han descrito varias opciones de tratamiento que dependen del subtipo de linfomas no Hodgkin y del estadio del padecimiento. El tratamiento utilizado en el paciente

motivo de esta comunicación fue un esquema similar al aplicado a pacientes con leucemia linfoblástica aguda. La evidencia indica que con esta estrategia se consigue una alta tasa de respuesta y supervivencia libre de enfermedad; por eso hoy es el tratamiento de elección.^{7,11,23} Este esquema consiste en una etapa de inducción con cuatro medicamentos, revaloración al final de la inducción y, posteriormente, completar 24 meses de tratamiento con dosis altas de metotrexato. Las variaciones en este esquema son mínimas de un grupo a otro; sin embargo, sigue discutiéndose si debe o no incluirse la radioterapia. En la última década, el grupo alemán ha investigado la eliminación profiláctica de la radiación al sistema nervioso central y la radioterapia dirigida a eliminar el tumor residual. En el protocolo NHL-BFM 75 esta terapia estaba restringida a tumores residuales; sin embargo, en el último protocolo del 2000 NHL-BFM 90²³ la radiación se omitió por completo y se obtuvieron tasas de supervivencia global de 90% a cinco años. Otro estudio más reciente (2012) del Children's Oncology Group¹¹ reportó supervivencia libre de enfermedad de 90% y global de 96% sin utilizar radiación profiláctica al sistema nervioso central; por eso hasta hoy la radioterapia craneal no parece ser necesaria para evitar la infiltración.

La radiación al testículo es otro punto de controversia; en adultos está debidamente establecida la radiación contralateral al testículo sano porque a esa edad la tasa de recidiva es muy alta; sin embargo, en los niños, por los efectos secundarios a largo plazo⁶ se discute esta opción de tratamiento.^{7,8,21} Existen pocas evidencias relacionadas con la radioterapia al testículo contralateral en estos niños, lo publicado sugiere que puede ser suficiente con la quimioterapia intensiva y los protocolos descritos, que incluyen dosis altas de metotrexato sin radioterapia. Esto parecería ser suficiente para erradicar la enfermedad en este órgano santuario y lograr tasas de supervivencia global de 87%.⁷ En nuestro paciente no se consideró necesario radiar el testículo sano.

En niños, el linfoma no Hodgkin con afectación del testículo es raro, pero esto no le confiere un mal pronóstico a la enfermedad, sobre todo en el caso que se expuso, cuando el diagnóstico se establece rápidamente. El plan de tratamiento debe orientarse con el propósito de disminuir la posibilidad de mayor invasión linfomatosa, con la idea de minimizar los efectos secundarios al paciente y preservar la función del órgano afectado.

REFERENCIAS

1. Ries LA, Smith MA, Gurney JG. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. National Cancer Institute 1999;179.
2. Li J, Trevor D, Thompson BS. Cancer incidence among children and adolescent in the Unites States 2001-2003. *Pediatrics* 2008;6:e1470-e1477.
3. Ramirez A. Principales tipos de cáncer diagnosticados en la Unidades Médicas Acreditadas (UMA) de la Secretaría de Salud, para la atención de niños y adolescentes con cáncer en 2007 y 2008. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia.
4. Termuhlen A, Gross T, Park J. Overview of pediatric non-Hodgkin lymphoma. *FALTAN DATOS*
5. Garcia VA, Alobeid B, Traina MJ, et al. Isolated Primary Testicular B Lymphoblastic Lymphoma: An unusual presentation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:e88-e90.
6. Larrange JL, Ramaioli A, Theodore Ch. Non-Hodgkins lymphoma of the testis: A retrospective study of 84 patients treated in the French anticancer centres. *Annals of Oncology* 2001;12:1313-1319.
7. Dalle JH, Mechinaud F, Michon J, et al. Testicular disease in childhood B-cell Non. Hodgkins lymphoma. The French Society of Pediatric Oncology experience. *J Clin Oncol* 2001;19:2397-2403.
8. Kellie SJ, Pui CH, Murphy SB. Childhood Non-Hodgkins Lymphoma involving the testis: clinical features and treatment outcome. *J Clin Oncol* 1989;7:1066-1077.
9. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJM. Lymphoblastic lymphoma. *Critical Reviews in oncology/Hematology* 2011;79:330-343.
10. Rivera Luna R. Linfoma linfoblástico. *Protocolos técnicos. Cáncer en niños*. México: Editores Mexicanos, 2010;119-127.
11. Termuhlen A, Smith Lynett, Perkins S. Outcome of newly diagnosed children and adolescents with localized lymphoblastic lymphoma treated on children's oncology group trial A5971: A report from Children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer* 2010;59:1229-1233.
12. Haddy TB, Sandlund JT, Magrath IT. Testicular involvement in young patients with non-Hodgkins lymphoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1988;10:224-229.
13. Koukourakis G, Kouloulis V. Lymphoma of the testis as primary location: tumor review. *Clin Trans Oncol* 2010;5:321-325.
14. Bujons A, Sfulcini C, Pascual M. Prepubertal testicular tumors and efficacy of testicular preserving surgery. *BJU International* 2010;107:1812-1815.
15. Kumari M, Husain N, Babu S. Bilateral primary B-cell lymphoma of testis in a three years old male child. *Indian Journal of Pathology and Microbiology* 2010;53:181-182.
16. Mousa A, Abbadi A, Hattab E. Primary testicular and paratesticular lymphoma. A restrospective clinicopathologic study of 34 cases with emphasis on differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1040-1046.
17. Nogeira F, Petrilli S, Macedo D. Testicular tumors in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2012;88:87-92.
18. McDonald M, Reed A, Tran P. Testicular tumor ultrasound characteristics and association with histopathology. *Urol Int* 2012;89:196-202.
19. Wang W, Gong ZH, Dai YT. Value of ultrasonography in the diagnosis and differential diagnosis of testicular tumor. *National Journal of Andrology* 2007;13:424-427.