

Linfoma primario cervical no Hodgkin de células grandes con inmunofenotipo B. Presentación de un caso

HÉCTOR HUGO BUSTOS-LÓPEZ,^a JESÚS BAQUERA-HEREDIA,^b
CARLOS ROBLES-VIDAL,^c MARTHA JURADO-JURADO,^d GABRIEL ROJAS-POCEROS,^e
JULIO GONZÁLEZ-COFRADES,^f MERUHELIN LEGER-VARGAS^f

RESUMEN

Los linfomas y las leucemias en etapas avanzadas pueden infiltrar el cuerpo uterino, cervix y vagina. Sin embargo, la localización cervical como sitio primario es extremadamente rara. Se presenta el caso de una paciente tratada en el American British Cowdry Medical Center de la Ciudad de México, de 35 años de edad, nulípara, con linfoma cervical primario no-Hodgkin, que acude a consulta por una segunda opinión, puesto que contaba con el diagnóstico inicial de leiomiomatosis uterina y hemorragia uterina anormal. La dismenorrea severa y la hemorragia uterina anormal eran los síntomas principales, de varios meses de evolución, al momento de llegar a consulta. El protocolo diagnóstico incluyó citología cervical, ultrasonido transvaginal, histerosonografía, tomografía axial computarizada, biopsia cervical, biopsia endometrial, histeroscopia y una laparotomía diagnóstica; el estudio de patología incluyó técnicas de inmunohistoquímica, lo que permitió llegar al diagnóstico final de linfoma cervical no-Hodgkin difuso, de células grandes, con inmunofenotipo B, de bajo riesgo, estadificado como IE de acuerdo con el Sistema de Clasificación de Ann Arbor para linfomas extraganglionares. Se practicó una histerectomía radical ampliada recibiendo, además, quimioterapia a base de (CHOP): ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona y Mabtera durante seis ciclos a intervalos de tres semanas, recibiendo radioterapia 50 Gys. La paciente se encuentra libre de enfermedad a 30 meses desde su diagnóstico. Debido a la rareza de los linfomas primarios uterinos, no se ha definido un solo tratamiento de elección, por lo que la mayoría van encaminados a ser una combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia. La mayoría de estos tumores en sus etapas tempranas responden de manera eficaz a la terapia, por lo cual es importante para los ginecólogos incluir a los linfomas dentro del diagnóstico diferencial del cáncer de origen ginecológico. Se espera que el material presentado sea de utilidad en el momento de confrontar casos similares. Hasta nuestro conocimiento, éste es el primer informe nacional de esta variedad de cáncer ginecológico.

PALABRAS GUÍA: *Linfoma primario cervical, tumor cervical, cervix.*

^a Profesor Titular del Curso de Ginecología y Obstetricia. Hospital ABC.

^b Médico Adscrito al Departamento de Patología del Hospital ABC.

^c Cirujano-Oncólogo del Hospital ABC y del Instituto Nacional de Cancerología.

^d Gineco-Obstetra Hospital ABC.

^e Profesor Adjunto del Curso de Ginecología y Obstetricia del Hospital ABC.

^f Médico Residente del Hospital ABC.

Recibido: 29 de abril de 2002.

Aceptado: 03 de junio de 2002.

Correspondencia:

Dr. Héctor Hugo Bustos López

The American British Cowdry Medical Center. Sur 136 #116. Colonia Las Américas.

C.P. 01120. México, D.F.

Departamento de Enseñanza e Investigación

Correo electrónico: hhbustos@yahoo.com.mx

INTRODUCCIÓN

Los linfomas tienen una frecuencia de 2%, entre todos los cánceres. Se caracterizan por la transformación de células linfoides "B" y "T", en células malignas. Cuando los linfomas no Hodgkin (LNH) se encuentran en etapas avanzadas, frecuentemente afectan el tracto genital femenino. Sin embargo, la localización pélvica primaria de este tumor es extremadamente rara. Según el Centro de Recolección Nacional de Datos de los Estados Unidos (National Cancer Database), entre los años de 1985 a 1988 y de 1990 a 1993, solamente 1.5% de los linfomas extraganglionares no-Hodgkin se originaron en el tracto genital femenino. En la década previa, los linfomas pélvicos primarios no-Hodgkin han sido informados en el retroperitoneo, ovario, cuerpo uterino, cervix, vagina y vulva.¹ Uno de cada 175 linfomas extraganglionares en la mujer se originan en el útero o en la vagina, 25% de todos los linfomas tiene origen extraganglionar y sólo 1% de las mujeres con tumores extraganglionares tienen como sitio primario de presentación el tracto genital.²

Los LNH constituyen un grupo diverso de neoplasias, que están constituidas por células del sistema inmunitario, que afectan los ganglios linfáticos, tejido linfoide extraganglionar o ambos. Estos linfomas son trastornos proliferativos de los linfocitos "T" o "B", con diferentes grados de transformación linfocitaria. Pueden involucrar sitios extraganglionares, como la submucosa del estómago o del intestino. Ocasionalmente empiezan en otros lugares extraganglionares, por ejemplo, en el cerebro, pulmón, tiroides o en el ovario. Este último sitio constituye la localización más frecuente en el tracto reproductor femenino, mientras que la localización cervical es extremadamente rara.³ Debido a lo anterior, la experiencia internacional sobre linfoma no Hodgkin de localización cervical es escasa. De hecho, a la fecha existen 16 estudios a nivel mundial, que incluyen pocos casos cada uno.^{2,4} La serie que ha reunido el mayor número de casos es la de Harris y Scully, con 20 pacientes.⁵ Las edades de presentación oscilan entre los 20 y 80 años, con una media de 41 años. Se ha

descrito también en mujeres premenopáusicas y en pacientes nulíparas.

Dentro de los LNH se encuentran los linfomas de células B, que componen aproximadamente 75% de todos los linfomas. Éstos pueden proliferar en forma difusa o folicular (nodular). La mayoría de los linfomas difusos están formados por linfocitos de aspecto inactivo (aunque no todos ellos), y son de células B. Los linfomas difusos de células grandes comprenden a los linfomas de células centrofoliculares, los linfomas de células grandes de origen no centrofolicular y al linfoma histiocitario verdadero.^{3,5}

En este trabajo informamos el caso de una mujer con diagnóstico final de linfoma de cervix no Hodgkin difuso, de células grandes, con inmunofenotipo B. Este tumor resulta extremadamente raro y se debe realizar un particular abordaje diagnóstico y terapéutico. Hasta nuestro conocimiento, es el primer informe nacional de un tumor de este tipo.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de 35 años de edad, atendida en American British Cowdray Medical Center de la Ciudad de México (ABC), nuligesta, con deseos de fertilidad, la cual tenía un diagnóstico de leiomiomatosis uterina de medianos y grandes elementos. Dentro de sus antecedentes ginecológicos destacan los siguientes: menarca a los 13 años, ritmo menstrual de 30-40 x 7 días, con dismenorrea severa; inicio de vida sexual activa a los 20 años; control de la fertilidad con métodos de barrera (preservativo); última citología cervical con menos de un año de realizado en el momento de la consulta, la cual fue negativa para células neoplásicas, con "inflamación inespecífica intensa, clase II".

El cuadro clínico tenía seis meses de evolución, caracterizado por hemorragia uterina anormal y dismenorrea severa. La exploración física mostró cabeza y cuello sin datos relevantes para el padecimiento actual, no se palparon masas ni adenomegalias. Cardio-pulmonar sin datos patológicos. La exploración ginecológica bimanual mostró un útero aumentado de tamaño con dimensiones de

110 x 90 mm a nivel de cuerpo uterino, el cervix aumentado de tamaño de 90 mm de diámetro de consistencia leñosa, sin lesiones exofíticas ni endofíticas, con movilidad limitada, el cual se encontraba en posición anterior, lateralizado a la derecha de aspecto normal; a nivel vaginal se identificó, además, una zona de 4 cm que protruía a través del fondo de saco anterior sobre la mucosa vaginal, sin afección de la misma. El parametrio izquierdo se encontraba engrosado. El tacto rectal reveló incremento del útero con diámetro mayor a nivel cervical, la mucosa rectal se encontraba lisa, sin tumor demostrable.

Se realizó ultrasonido vaginal y una histerosonografía e histeroscopia que evidenciaron un útero aumentado de tamaño a expensas del cervix, el cual se apreció de forma cilíndrica (*cervix en barril*), de 59 x 79 mm. La cavidad uterina se observaba normal con una longitud de 5 cm y un eco central, endometrial de 9 mm, se realizó biopsia con aguja trucut dirigida por ultrasonido a la masa cervical, sin complicaciones, que fue interpretada como pseudotumor inflamatorio mioblástico, con datos de mitosis (sic), se realizaron, además, biopsias de endometrio y cervix que no mostraron datos relevantes. Se realizó una tomografía axial computada abdominopélvica, en donde se identificó tumor dependiente principalmente de cervix, con desplazamiento de tejidos



Figura 1

Tomografía computarizada donde se observa cuerpo uterino y tumoración adyacente

vecinos sin adenomegalias regionales. La cavidad uterina se observaba prácticamente normal (Figura 1).

Por lo anterior se decidió llevar a la paciente a cirugía, previa preparación intestinal, se tipó y cruzó sangre, cateterización de ureteros y se procedió a practicar biopsia de parametrio izquierdo, con informe transoperatorio de neoplasia maligna indeterminada. Por lo que se procedió a una laparotomía exploradora mediante incisión media infraumbilical, evaluando adenomegalias pélvicas y paraórticas y se descartaron metástasis sólidas viscerales, se procedió a disecar los espacios paravesicales y pararrectales para tratar de evaluar la resecabilidad. Se decide realizar una histerectomía radical ampliada, disecando uretero derecho hasta la vejiga, se reseca parametrio derecho cercano a la pared pélvica (previa ligadura de vasos hipogástricos); posteriormente se identifica y diseca uretero izquierdo, se corta parametrio izquierdo, se esqueletiza la vagina y se corta en

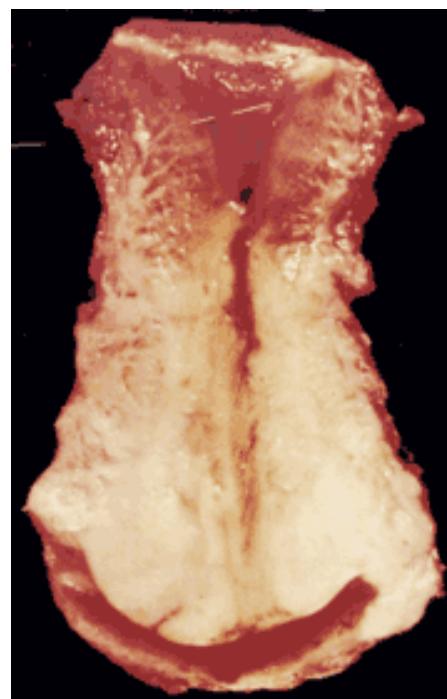


Figura 2

Vista macroscópica de la pieza quirúrgica, en la que se observa la pérdida de la relación de útero-cervix, (1:3), debido a la presencia del tumor

su tercio medio, se extrae pieza que incluye salpingooforectomía bilateral, se marsupializa la vagina (Figura 2).

El diagnóstico definitivo fue de linfoma de cervix no-Hodgkin difuso, de células grandes, con inmunofenotipo B, de bajo grado de malignidad (Figuras 3 y 4). Se practicaron estudios de extensión, biopsia de médula ósea, tomografía computada de tórax, centellografía con Galio, endoscopia de tubo digestivo alto, los cuales se informaron como negativos. La

paciente recibió quimioterapia con CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) por seis ciclos, aplicados cada tres semanas y por presentar un marcador CD + mabtera y se completó tratamiento con radioterapia a pelvis total con 50 Gy.

La paciente se encuentra libre de enfermedad a 30 meses posteriores al diagnóstico, su seguimiento se realiza mediante tomografías de abdomen y pelvis, tele de tórax, centellografía con galio y exámenes de laboratorio cada seis meses.

DISCUSIÓN

Las posibilidades de encontrar un linfoma no Hodgkin, como el presentado en este caso clínico, se reduce a una frecuencia de linfomas de 2% dentro de todos los cánceres. De los linfomas extraganglionares, sólo uno de cada 175 se origina en el útero o en la vagina. En otras palabras, sólo 1% de las mujeres con tumores extraganglionares tienen como sitio primario de presentación el tracto genital.² Sin embargo, la incidencia de estos tumores, especialmente los de localización extraganglionar se ha incrementado en décadas recientes. Dentro de las posibles causas de este aumento, se incluye una asociación de distintos agentes infecciosos, como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), terapias inmunosupresoras, exposición ambiental a tóxicos y contaminantes.¹ El aumento puede ser también resultado de los avances logrados con nuevas técnicas diagnósticas. Al respecto, el empleo de nuevos reactivos citoquímicos y anticuerpos monoclonales derivados de hibridoma, permite diferenciar la subpoblación de linfocitos involucrada. Así, es posible reconocer células "B" (médula ósea, como en el presente caso), células "T" (timo) y células no "A" no "B". El caso presenta además la dificultad de un diagnóstico preoperatorio de certeza, a pesar de la toma de citología cervical, biopsia cervical, endometrial, dirigida a la lesión cervical por ultrasonido y de la cavidad endometrial guiada por histeroscopia.

En este sentido, desde el punto de vista clínico, los síntomas iniciales de esta neoplasia son, en la mayoría de los casos, una

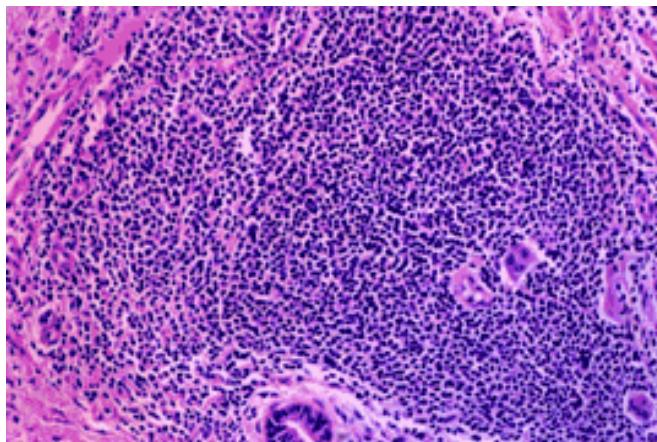


Figura 3
Tejido endocervical infiltrado por células linfoides atípicas grandes e hiperlobuladas que sustituyen el estroma (HE, 200x)

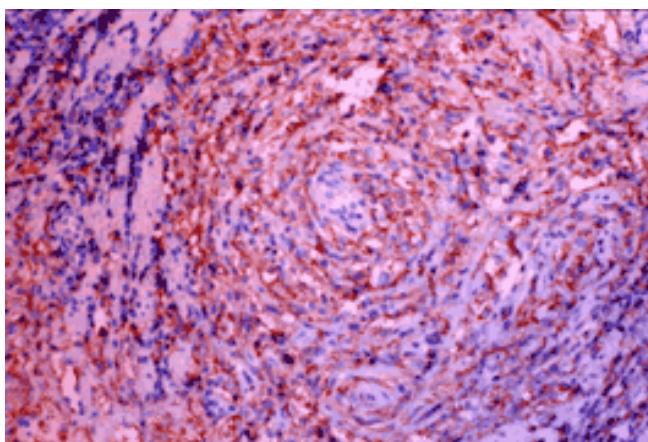


Figura 4
Anticuerpo contra el marcador de células B, CD-79^a, que decora las membranas de las células neoplásicas, como una malla de tinte café contra el contraste azul (200x)

hemorragia uterina anormal (HUA), el dolor abdominal y/o pélvico, dispareunia, dismenorrea, ocasionalmente obstrucción uretral, síndrome de compresión de vena cava o de médula espinal,⁴⁻⁶ presión perineal (en 40%) y leucorrea vaginal en 20% de los casos.² En el presente caso, la paciente presentó una HUA, evento informado hasta en 70% de los casos y una dismenorrea severa.

Asimismo, destaca que la primera sospecha diagnóstica (de malignidad, no de linfoma) fue establecida a partir de la exploración dada la consistencia firme y localización, principalmente cervical (Figura 2). De hecho, macroscópicamente el aspecto más común de los linfomas cervicales es el de un crecimiento difuso (cervix en barril), sin lesión ni ulceración en la mucosa. En ocasiones con lesiones multinodulares y masas polipoideas que protruyen a través del orificio cervical.⁵ En este caso, el aspecto de cervix en barril se pudo apreciar en el estudio ultrasonográfico, tomográfico y la pieza quirúrgica (Figura 2).

En el examen pélvico, estas pacientes a menudo presentan tumor grande y voluminoso que involucran el cervix, el cuerpo uterino o ambos, con extensión a los parametros, pared de la pelvis o vagina.⁶ La enfermedad paracervical toma la forma de un engrosamiento difuso o multinodular. Las superficies de los linfomas cervicales seccionadas muestran el aspecto similar al de los linfomas de otras localizaciones. El tejido neoplásico se describe como firme, blanco a café, multinodular y usualmente bien demarcado del tejido adyacente. Este comportamiento obliga a una meticulosa disección del tumor en parametros por el riesgo de lesión ureteral. Al respecto, como en el presente caso, es deseable la participación de un cirujano oncólogo.

Microscópicamente estos tumores cervicales pueden presentarse como lesiones superficiales y pequeñas o como lesiones que abarcan el espesor total de la pared cervical. La ulceración, hemorragia y necrosis son raras, siendo la esclerosis el hallazgo más común de los linfomas de vagina y cervix. El diagnóstico requiere un alto grado de sospecha, de hecho la primera interpretación de la biopsia dirigida fue errónea.

Adicionalmente, el diagnóstico microscópico requiere una fijación con técnica de hematoxilina y eosina y tinciones especiales como la de Giemsa o la del ácido peryódico de Schiff (PAS). Se puede practicar también microscopia electrónica y obtener además marcadores de superficie.² La determinación de la línea celular específica de la neoplasia es muy importante y esto se realiza través de estudios de inmunohistoquímica, como la tinción de cloroacetato esterasa para granulocitos o las tinciones con inmunoperoxidasa para lisozimas intracelulares e inmunoglobulinas, así como su clasificación con anticuerpos monoclonales.⁵ El diagnóstico diferencial de esta patología deberá realizarse con lesiones inflamatorias crónicas, carcinoma de células pequeñas y sarcoma; así como, distinguir entre los linfomas y tumores no linfoides, a través de la identificación de uniones intercelulares, tonofilamentos cervicales. La microscopia electrónica puede ser útil para gránulos citoplasmáticos y otras evidencias no apreciables a través del microscopio óptico.

La evaluación clínica de la paciente deberá incluir una biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento hepático y renal, medición de deshidrogenasa láctica sérica, beta-2 microglobulina, linfocentrografía, tomografía abdominalpélvica y radiografía de tórax. La biopsia de médula ósea debe realizarse dada la alta incidencia de afección de médula ósea.^{3,7} Una laparotomía estadificadora no está usualmente indicada. La estadificación es el factor predictor más importante de sobrevida. El sistema de Ann Arbor para linfomas extraganglionares es operativamente más útil que la clasificación de la FIGO, ya que los linfomas no tienen un comportamiento locorregional como los tumores epiteliales (Tabla 1).⁵ En el caso de afección a vagina, cervix, cuerpo uterino y parametros, la estadificación corresponderá a IE. Los factores pronósticos adversos se describen en la tabla 2. Además de lo anterior, el Index International identifica grupos de riesgo de acuerdo con los siguientes parámetros: edad mayor a 60 años, estadio Ann-Arbor III-IV, más de un sitio extraganglionar y valores elevados de DHL. Con esto,

Tabla 1
Sistema de estadificación para linfomas extranodales de Ann Arbor

Estadio	Descripción
Estadio IE	Involucra un sitio extralinfático o un solo órgano.
Estadio IIE	Involucra un órgano o sitio extralinfático y uno o más ganglios regionales en el mismo lado del diafragma.
Estadio IIIE	Involucra un órgano o sitio extralinfático y los ganglios regionales de ambos lados del diafragma.
Estadio IV	Involucra en forma difusa o diseminada uno o más tejidos extralinfáticos con o sin ganglios.

Tabla 2
Factores pronósticos adversos

-
1. Sexo masculino, las mujeres tienen mayor sobrevida.²
 2. Síntomas constitucionales como fiebre, sudor nocturno y pérdida del 10% del peso corporal.
 3. Estadio inicial avanzado, inversamente correlacionado con una respuesta completa.
 4. Médula ósea involucrada.
 5. Masa abdominal mayor a 10 centímetros con afección gastrointestinal.
 6. Afectación hepática.
 7. Hemoglobina < a 120 g/L.
 8. Deshidrogenasa láctica sérica > de 250 U.⁶
-

los tumores pueden ser clasificados como: de bajo riesgo (0-1), bajo intermedio (2), alto intermedio (3) y alto (4 o 5).⁶

Una observación clínica importante es que el LNH de útero y vagina tienen mejor pronóstico que el ovárico con sobrevida general de 73% a cinco años para los primeros y de 34% para el último.⁵

Aunque no existe uniformidad en los tratamientos, debido al escaso número de pacientes por serie, se sabe que aproximadamente 30% de las pacientes con linfomas difusos tienen enfermedad limitada. Sin embargo, en algunas de ellas se ha utilizado la radioterapia sola, el tratamiento de elección es la quimioterapia con ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (CHOP), como en el presente informe.⁶ La remisión completa se ha obtenido en 95% de las pacientes. La

variedad de linfomas histiocíticos difusos de células grandes tienen el mayor índice de recurrencias dentro de los 18 meses posteriores al tratamiento, por lo cual después de este periodo, si no existe enfermedad, el pronóstico de curación es excelente.⁷

CONCLUSIONES

La incidencia de la presentación cervical primaria de un linfoma es extremadamente baja. Informes recientes indican que esta frecuencia tiende a aumentar debido a una asociación mal estructurada con distintos factores ambientales. El artículo busca alertar al ginecólogo a considerar a los LNH como diagnóstico diferencial de enfermedades malignas del tracto genital. El escenario presentado en este artículo destaca, además, la dificultad diagnóstica preoperatoria, donde

el principal indicador de malignidad fue siempre la impresión clínica. Esta sospecha favorece el pronóstico de estas pacientes, dado que permite el trabajo conjunto con ginecólogos-oncólogos, así como evaluar la extensión de la enfermedad, planear el acto quirúrgico y evitar complicaciones.

La presencia de los LNH extraganglionares constituye una amplia gama de neoplasias que requieren una cuidadosa evaluación, un diagnóstico preciso y un correcto tratamiento. El caso reúne, además, el empleo de métodos

diagnósticos tradicionales, en conjunto con histeroscopia, biopsia de la lesión guiada por ultrasonido y una tomografía axial computada. Con el advenimiento de nuevas técnicas como la inmunohistoquímica es posible establecer un diagnóstico preciso. Como se pudo observar en el presente informe, el diagnóstico y tratamiento de la paciente requirió la cooperación de un equipo multidisciplinario de especialistas, lo que se traduce en un mejor pronóstico para la paciente.

ABSTRACT

Although lymphoma and leukemia frequently infiltrate the uterine corpus, cervix and vagina in cases of advanced disease, these organs are only rarely the initial site of recognized involvement.

We present a case of primary Non-Hodgkin cervical lymphoma in a 35 year-old nulliparous woman who assisted at The American British Cowdray Medical Center in Mexico City. She had a first diagnosis of uterine fibroids and abnormal uterine bleeding. Dysmenorrhea and irregular menstrual periods for several months were the presenting complaints. The cervical cytology, vaginal ultrasound, hysterosonography, computed tomography scan, cervical ultrasound guided biopsy, endometrial biopsy, hysteroscopy, laparotomy, histology and immunohistochemistry techniques made feasible the final diagnosis of Non-Hodgkin diffuse cervical lymphoma of large cells with B cells origin, of low risk, stage IE by the Ann Arbor Staging System for extranodal lymphomas. A radical extended hysterectomy was made, plus chemotherapy with cyclophosphamide, adriamycin (doxorubicin), vincristine and prednisone (CHOP) and Mabtera given during six cycles every three weeks, and irradiation to pelvis 50 Gys. She was free of disease after 30 months.

Because of the rarity of primary uterine lymphomas, a standard of treatment has not been defined. Treatments regimens reported have included surgery, radiation and chemotherapy modalities.

The majority of these tumors in the early stages are highly responsive to therapy, it is important for gynecologists to include pelvic lymphoma in the differential diagnosis of gynecologic cancer.

Our awareness alone should help effect a cure in many more patients in the future.

KEY WORDS: *Primary cervical lymphoma, cervical tumor, cervix.*

REFERENCIAS

1. Trenhaile TR, Killackey MA. Primary pelvic non-Hodgkin's lymphoma. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 717-20.
2. Komaki R, Cox JD, Hansen RM, Gunn WG, Greenberg M. Malignant lymphoma of the uterine cervix. *Cancer* 1984; 54: 1699-704.
3. Rapaport S. Introducción a la Hematología. 2^a Ed. Barcelona, España: Salvat Editores; 1988, p. 317.
4. García B, Rosas GM, Suárez JA, Rosas-Uribe A. Linfomas e infiltrados linfohema-
topoyéticos ginecológicos. *Patología* 2001; 39: 221-9.
5. Harris NL, Scully RE. Malignant lymphoma and granulocytic sarcoma of the uterus and vagina. *Cancer* 1984; 53: 2530-45.
6. Stroh EL, Besa PC, Cox JD, Fuller LM, Cabanillas FF. Treatment of patients with lymphomas of the uterus or cervix with combination chemotherapy and radiation therapy. *Cancer* 1995, 75: 2392-9.
7. Crisp WE, Surwit EA, Grogan TM, Freedman MF. Malignant pelvic lymphoma. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 69-74.