

**LINFOMA TESTICULAR DE CÉLULAS T EN PACIENTE JOVEN.**

**A PROPÓSITO DE UN CASO**

***T-cell testicular lymphoma in a young patient. About a case.***

*Dra. Dayelin Otero Rodriguez<sup>1</sup>, Dr. Ariel Salgado Sansaricq<sup>2</sup>, Dra. Beatriz Balloqui Rodriguez<sup>3</sup>.*

*<sup>1</sup>Esp Primer Grado Hematología, Prof. Asistente, Victoria Hospital Seychelles.*

*<sup>2</sup> Esp Primer Grado Urología, Prof. Asistente, Victoria Hospital Seychelles.*

*<sup>3</sup>Esp Primer Grado Anatomía Patológica, Master Genética Medica, Victoria Hospital Seychelles.*



*Autor para la correspondencia: \* [dayeor@gmail.com](mailto:dayeor@gmail.com).*

**Resumen:**

El Linfoma Non Hodgkin de células T es una enfermedad de baja incidencia en la población joven, se presenta como una de las variantes de peor pronóstico y con mayor probabilidad de infiltración de sitios santuarios.

**Objetivo:** Describir un caso clínico de Linfoma de células T con compromiso testicular diagnosticado como segunda neoplasia en paciente joven con antecedentes de Leucemia Mieloide Aguda, en el Hospital Victoria Seychelles.

**Métodos /resultados:** Paciente masculino 29 años de edad, con seguimiento en consulta de hematología por antecedente de Leucemia Mieloide Aguda en remisión, para lo cual llevó tratamiento según protocolo 3+7. Luego de lo cual recibe consolidación con Trasplante Alogénico de Médula Ósea desarrollando Enfermedad Injerto Contra Hospedero Crónica, acude a consulta programada por la presencia de dolor acompañado de aumento de volumen testicular derecho. Luego de la realización de estudios complementarios se realiza orquiectomía inguinal con diagnóstico de Linfoma Non Hodgkin tipo T, estadio IV E-A según clasificación Ann-Arbor. Recibe tratamiento con quimioterapia protocolo E-CHOP + Terapia Intratecal con Metrothexate al tratarse de fenotipo T con infiltración de sitio santuario (testículo) , con signos de progresión de la enfermedad e infiltración de medula ósea, evoluciona hacia el exitus por fallo múltiple de órgano.

**Conclusiones:** Los linfomas de células T pueden comprometer los testículos en casos infrecuentes, con menor incidencia en pacientes jóvenes. Merecen especial atención debido al pobre pronóstico de esta enfermedad, y a la necesidad de realizar un adecuado y temprano diagnóstico que pueda ayudar a implementar mejores estrategias terapéuticas.

**Palabras claves:** Linfoma no Hodgkin, linfoma de células T, testículo, orquiectomía

**Summary:**

Non-Hodgkin's T-cell lymphoma is a disease of low incidence in the young population, it is presented as one of the variants with the worst prognosis and with a higher probability of infiltration of sanctuary sites.

**Objective:** Describe a clinical case of T-cell lymphoma with testicular involvement diagnosed as a second neoplasm in a young patient with a history of Acute Myeloid Leukemia, at the Victoria Seychelles Hospital.

**Methods / results:** 29-year-old male patient, with follow-up in the hematology clinic due to a history of Acute Myeloid Leukemia in remission, for which he underwent treatment according to the 3 + 7 protocol. After which he received consolidation with Allogeneic Bone Marrow Transplantation developing Chronic Graft Against Host Disease, who attended a scheduled consultation due to the presence of pain accompanied by an increase in right testicular volume. After conducting complementary studies, an inguinal orchiectomy was performed with a final diagnosis of Non-Hodgkin Lymphoma type T, stage IV E-A according to the Ann-Arbor classification. He receives treatment with chemotherapy protocol E-CHOP + Intrathecal Therapy with Metrothexate as he is phenotype T with infiltration of the sanctuary site (testicle), with signs of disease progression and infiltration of the bone marrow and evolution towards death due to multiple organ failure.

**Conclusions:** T-cell lymphomas can compromise the testes in rare cases, with less incidence in young patients. They deserve special attention due to the poor prognosis of this disease, and the need for an adequate and early diagnosis that can help implement better therapeutic strategies.

**Key words:** Non-Hodgkin lymphoma, T-cell lymphoma, testis, orchiectomy

## INTRODUCCIÓN:

Los tumores testiculares son en general poco frecuentes, ellos representan solo el 1 al 2% de los tumores que afectan a los hombres, siendo más frecuentes entre los 20 y 35 años de edad,<sup>1,2</sup> donde se observa una clara predominancia por tumores de origen germinal, por lo anterior, los tumores de este linaje son los más frecuentes en forma global, representando entre el 85 al 90.4% de las neoplasias primarias de los testículos.<sup>1</sup>

Los linfomas testiculares son mucho menos frecuentes, ellos se encuentran solo en el 1 al 9% de los tumores testiculares, se observan con una incidencia de 0.26 casos por 100.000 personas al año, y se presentan con mayor frecuencia en pacientes mayores de 60 años, grupo de edad donde llegan a constituir el mayor porcentaje de neoplasias testiculares.<sup>2</sup> Son generalmente de células B, entre los que se destaca el linfoma difuso de células B grandes, el cuál es el más común del subtipo observado, pero también, se han informado muy pocos casos de linfomas de células T.<sup>3</sup>

Los linfomas que comprometen los testículos, son en general linfomas no Hodgkin, que poseen características biológicas, inmunofenotípicas, clínicas y de comportamiento particulares, que permiten su reconocimiento a pesar de su baja presentación.<sup>1,4</sup> De sus variantes tiene peculiar importancia el estudio de los linfomas de células T, ya que a pesar de su extraordinaria baja frecuencia, son generalmente letales, con una sobrevivencia media de 12 a 24 meses.<sup>5</sup>

Si además, tenemos en cuenta que el linfoma testicular supone el 1% de los Linfoma No-Hodgkin (LNH)<sup>2</sup> y el 2% de los linfomas extra ganglionares primarios, por lo general, la localización testicular aparece en pacientes mayores de 60 años, usualmente bilaterales y muchas veces diseminado en el momento del diagnóstico así como de tipo B. Dada la baja incidencia de linfoma T testicular unilateral en paciente menor de 60 años de edad se trazó como:

**Objetivo:** Describir un caso clínico de Linfoma de células T con compromiso testicular diagnosticado como segunda neoplasia en paciente joven con antecedentes de Leucemia Mieloide Aguda, en el Hospital Victoria Seychelles.

## CASO CLÍNICO:

Paciente masculino 29 años de edad con antecedente de Leucemia Mieloide Aguda M<sub>2</sub> previamente tratado con quimioterapia Protocolo 3+7 dos ciclos y consolidación con Trasplante Alogénico de Médula Ósea, luego de lo cual desarrolla Enfermedad Injerto Contra Huésped Crónica secundaria al trasplante con afectación en piel y pulmón (bronquiolitis obliterante), quien asiste a consulta de seguimiento en el servicio de Hematología por aumento de volumen y dolor intenso en testículo derecho con aumento progresivo de la intensidad, de un mes de evolución aproximadamente.

Al examen físico se constató palidez cutáneo mucosa con presencia de lesiones hiperpigmentadas características de la enfermedad Injerto Contra Huésped Crónica con afectación en piel, aumento de volumen de aproximadamente 3 cm en región anterior del hemitórax izquierdo así como aumento de volumen con presencia de masa palpable de consistencia irregular dolorosa a la palpación del testículo derecho.

Estudios complementarios que se realizan:

- ✓ Estudio ecográfico ( Figura 1): muestra imagen con aumento de volumen del testículo derecho de 49x25 mm con imagen hipoecogénica de 35 x 16 mm, presencia de adenopatías bilaterales e inflamatorias de 8x4mm en región inguinal derecha .
- ✓ Tomografía Axial Computarizada de cuello, tórax, mediastino y abdomen: describe derrame pleural derecho de mediana cuantía, adenopatías bilaterales de región axilar e inguinal, presencia de masa en región de mediastino superior y hepato-esplenomegalia moderada.
- ✓ LDH: 600 ul/l
- ✓ Alfetoproteína: 9.8 ng/ml
- ✓ Gonadotropina coriónica humana beta: <2000 UI/l
- ✓ Eliza para VIH: negativo
- ✓ antígeno para hepatitis B y hepatitis C: negativos
- ✓ Hb 15.1 g/dl, Leucograma:  $8.2 \times 10^3$ /ul, conteo plaquetas:  $425 \times 10^9$ /ul

- ✓ Creatinina: 74 mmol/l
- ✓ Ácido úrico: 0.36 mmol/l
- ✓ Calcio: 2.56 mmol/l.
  
- ✓ Orquiectomía: Evidencia testículo aumentado de tamaño, blanquecino, fusiforme de consistencia petrea.
- ✓ Estudio histopatológico: Informa infiltración difusa del parénquima testicular por una neoplasia maligna hematolinfoide compuesta por células de mediano tamaño, irregulares, de citoplasma escaso, con angiotropismo y áreas de necrosis asociadas(Figura 2 y 3).
- ✓ Inmunohistoquímica: Confirma células tumorales positivas para CD45RO y CD3 con CD10 y CD20 negativas.
- ✓ Estudio del líquido cefalorraquídeo: Negativo
- ✓ Médula ósea: No infiltrada por células tumorales

Se concluye el diagnóstico como Linfoma Non Hodkings de células T testicular estadio IV (E) –A.

El paciente recibe quimioterapia esquema E-CHOP y tratamiento intratecal con Metrothexate sin evidencias de progresión de la enfermedad hasta el comienzo del quinto ciclo donde se detecta hiperleucocitosis, anemia y trombocitopenia, se realiza aspirado medular nuevamente, se confirma la presencia de más de un 10% de linfocitos con más de un 25 % de blastos con aspecto linfoide. El paciente comienza con deterioro clínico, síntomas neurológicos y signos de lisis tumoral, llegando al fallo múltiple de órgano y al exitus, a pesar del tratamiento.

## **Discusión:**

En 1866-1877 Malassez describe por primera vez el linfoma testicular primario no Hodgkin y fueron posteriormente definidos como una entidad clínica particular por Curling al final del siglo XIX. <sup>1</sup>

Los linfomas testiculares primarios representan aproximadamente el 1% de los linfomas no Hodgkin.<sup>2</sup> Constituye entre el 1 y el 9% de los tumores testiculares según las series, el 1% de los LNH y el 2% de los linfomas extra-ganglionares primarios (LEP).<sup>3</sup>

Se trata de la forma más frecuente de cáncer testicular en varones mayores de 60 años (25-50%) <sup>2</sup> aunque, de modo excepcional, también se han descrito casos en la edad pediátrica y en el adulto joven<sup>4</sup> datos que se corresponde con el caso en discusión al tratarse de adulto joven de 29 años de edad.

En el paciente al momento del diagnóstico se pensó en la posibilidad de una recaída testicular de la leucemia mieloide, Swerdlow considera el tumor testicular como tumor secundario más frecuente para cualquier grupo de edad, sin olvidar que el testículo es el primer lugar de recidiva de la leucemia linfocítica en niños y excepcionales casos han sido recidiva de las leucemias mieloides agudas <sup>3</sup>, en el caso descrito se realizó el diagnóstico de Linfoma testicular como segunda neoplasia lo cual impacta negativamente en el pronóstico del paciente. La etiología del linfoma testicular primario es desconocida, aunque en su génesis se le ha relacionado con episodios de orquitis crónica, traumatismos, criptorquidia o filariasis <sup>2</sup> datos que no coinciden con los antecedentes del paciente. Harris plantea relación del LNH testicular con alteraciones de la inmunidad, aumentando su incidencia (al igual que sucede con otros tumores) en pacientes afectados de SIDA y trasplantados en los que la incidencia se eleva hasta el 25% de las neoplasias testiculares <sup>3,5</sup> elemento que coincide con la literatura al tratarse de paciente con trastornos de la inmunidad secundarios al antecedente del uso de quimioterapia intensiva y trasplante Allogénico de médula ósea.

Al diagnóstico se confirma afectación unilateral del paciente diferente hallazgo con lo descrito por Cheah donde refiere que el 20% los tumores testiculares son o llegan

a ser bilaterales, bien de un modo sincrónico o asincrónico, considerando esto como un signo de mal pronóstico.<sup>3,8</sup>

La manifestación clínica más común es la presencia de dolor testicular, desencadenado con la palpación o espontáneo, de semanas a meses de evolución, con aumento de volumen y de consistencia testicular forma de presentación del paciente en cuestión; aunque también se puede presentar como una masa testicular indolora.<sup>1,2</sup> Además se debe tener en cuenta en la evaluación clínica que el linfoma es el tumor bilateral más común de los testículos, en el cual también, se ha encontrado compromiso del testículo contralateral en los casos de linfoma unilateral hasta en el 35% de los casos, elemento que no se corresponde con la presentación del caso clínico donde se constató la afectación del testículo derecho. Estas neoplasias pueden comprometer el epidídimo, el cordón espermático, piel escrotal y los ganglios linfáticos retroperitoneales; y pueden diseminarse a distancia a múltiples sitios extranodales como el testículo contralateral, sistema nervioso central (6-16%), piel (0-35%), anillo de Waldeyer (5%), pulmón, pleura y tejidos blandos,<sup>3,6</sup> en el paciente se reportó evolución a la infiltración medular y toma neurológica luego de cinco ciclos de tratamiento.

Analíticamente el paciente presentó elevación de la LDH, elemento descrito en la literatura no como marcador específico pero con valor directamente relacionado con la actividad y volumen tumoral. En correspondencia con la literatura otros marcadores tumorales relacionados con otras estirpes de tumores testiculares como la Alfa-feto-proteína, la B-HCG o el CEA, no se encontraron elevados.<sup>2,8</sup>

Microscópicamente, es común observar invasión vascular. Los linfomas que pueden comprometer los testículos son un grupo muy heterogéneo desde el punto de vista histopatológico, el tipo más común de linfoma testicular primario, es el linfoma de células grandes B difuso, el cual es el responsable de alrededor del 70-90% de los casos informados. Los demás subtipos informados incluyen linfoma folicular, plasmocitoma, linfoma linfoblástico, linfoma Burkitt y linfoma Burkitt like, siendo muy infrecuente el hallazgo de linfomas de células T<sup>2,10</sup> diagnostico en el caso en



cuestión . Estos últimos, se caracterizan por su alta agresividad, con medias de supervivencia de 10 a 30 meses <sup>5</sup> comportamientos que difiere en el del paciente que presentó supervivencia de 6 meses.

Las características generales que en el estudio histopatológico con tinción de hematoxilina y eosina, se encuentran, en general, asociados a la presencia de un fenotipo T son: polimorfismo celular, irregularidad de la membrana nuclear, infiltrado reactivo mixto acompañante que puede incluir eosinófilos, neutrófilos, histiocitos y linfoplasmocitos; adicionalmente es frecuente observar angio-invasión que ocasiona extensas áreas de necrosis asociada; y en ocasiones se encuentra un infiltrado difuso linfocítico con numerosos histiocitos de tipo epitelioides, que puede llegar a semejar al linfoma de Hodgkin o al linfoplasmocítico, características histopatológicas similares a las descritas en el reporte histológico del paciente ; por lo anterior, siempre se deben realizar estudios de Inmunohistoquímica o de citometría de flujo para su adecuada clasificación.<sup>14</sup> En el caso afecto fue imposible realizar el estudio inmunohistoquímico adecuado debido a la no disponibilidad de anticuerpos al momento del diagnóstico pero se corrobora linaje T por la presencia de CD3 y CD45RO positivos. Como factores de mal pronóstico se consideran, el estadio tumoral, la edad (peor cuanto más avanzada), la afectación bilateral o de estructuras adyacentes (epidídimo, cordón o vasos), la presencia de síndrome constitucional o síntomas B <sup>2,6</sup> y el grado de esclerosis. Según estudios, el linfoma con esclerosis mostró un mejor pronóstico que los que carecían de esta característica, <sup>6</sup> la descripción histológica del caso no reportó la presencia de esclerosis a lo cual se podría atribuir su discrepancia en cuanto a supervivencia con los datos de la literatura.

En la mayoría de las series se demuestra que el tratamiento con 6 ciclos de quimioterapia, R-CHOP o B-CHOP, aumenta el porcentaje de remisiones completas, en cuanto a tratamiento la diferencia con la literatura consistió en la utilización del Etoposido de acuerdo a esquema E-CHOP por tratarse de linfoma de tipo T, no se logra la remisión de la enfermedad. En general, el número de ciclos, esquema utilizado e intensidad del tratamiento con quimioterapia dependerán de los factores pronósticos iniciales.<sup>6</sup>

## **CONCLUSIÓN:**

Los tumores testiculares tienen mayor incidencia en el adulto a partir de los 60 años con mayor frecuencia de la estirpe B, no obstante se pueden encontrar casos de pacientes jóvenes con linfomas de células T con compromiso de los testículos, con merecida atención especial debido al pobre pronóstico de esta enfermedad, y a la necesidad de realizar un adecuado diagnóstico que puede ayudar a implementar mejores estrategias terapéuticas con mayor índice de remisión de la enfermedad.

Anexos:

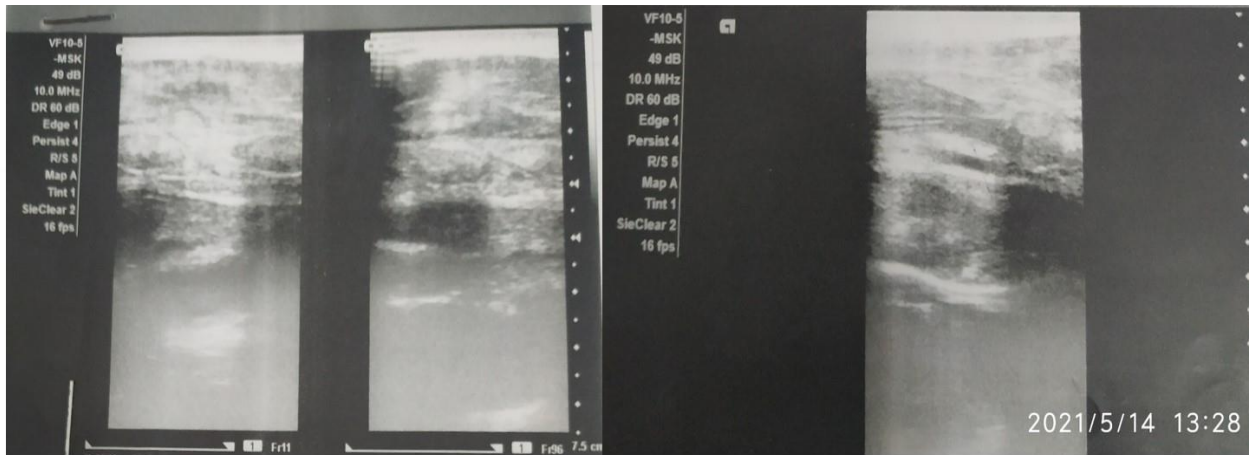


Figura 1 imagen ecográfica testicular

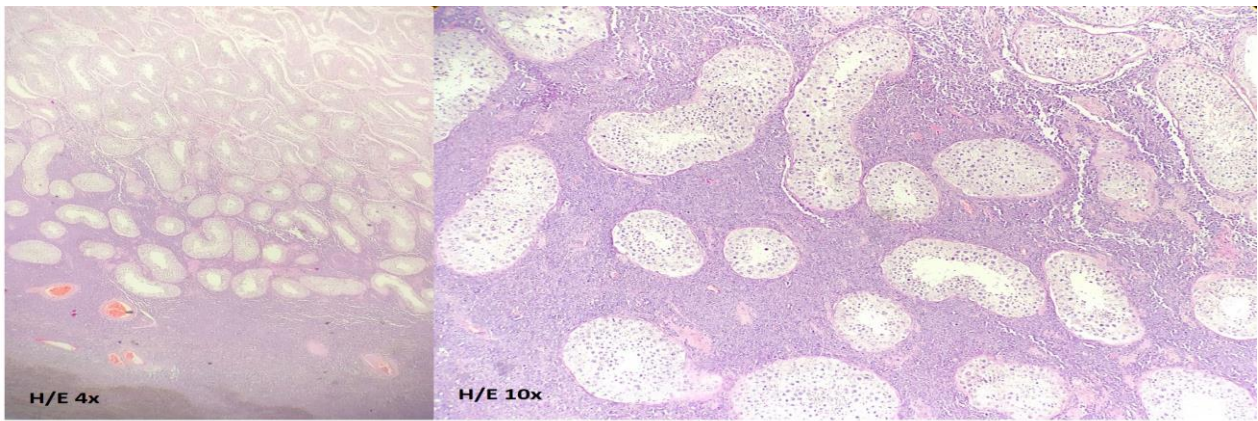


Figura 2 Área de convergencia donde se observa infiltración difusa que se extiende hacia el espacio intersticial

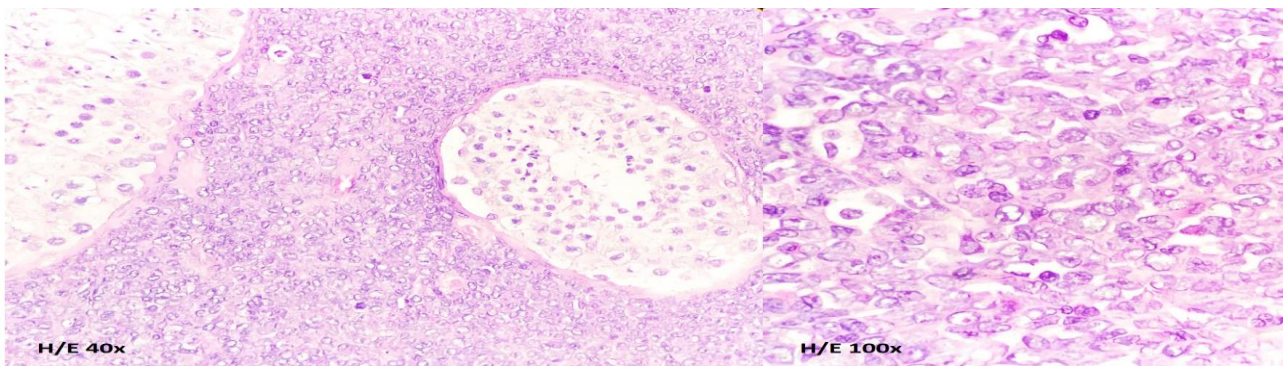


Figura 3 Células tumorales medianas y grandes con núcleos vesiculosos y nucléolo periférico prominente, citoplasma mal definido, algunas de aspecto Sternberoides.

## Referencias bibliográficas:

1. Maurer M.J, Ellin F, Srouf L, Herkemam M, Bennani N.N, et al . International Assessment of Event-Free Survival at 24 Months and Subsequent Survival in Peripheral T-Cell Lymphoma. Journal Clinic Oncology 2017; 35: 4019-4026. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29072976>.
2. Gleeson M, Peckitt C, Cunningham D, Gibb A, Hawkes E.A, et al. Outcomes following frontline chemotherapy in peripheral T-cell lymphoma: 10-year experience at The Royal Marsden and The Christie Hospital. Leukemia Lymphoma 2017;1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29119842>.
3. Swerdlow S.H, Campo E, Pileri S.A, Harris N.L, Stain J, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016;127:2375-2390. Disponible en [:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26980727](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26980727).
4. Jaffe E.S, Harris N.L, Stein H, Isaacson P.G. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease Discovery. Blood 2008; 112: 4384-99.
5. National Comprehensive Cancer Network, T Cells Lymphoma , Guide lines. 2019
6. Tracy S.I, Larson M.C, Feldman A.L, Maurer M.J, Novak A. J, et al. Am J Hematol. 2019 Jun;94 (6):658-666. doi: 10.1002/ajh.25473. Epub 2019 Apr 10. Disponible en: [The utility of prognostic indices, early events, and histological subtypes on predicting outcomes in non-follicular indolent B-cell lymphomas.](#)
7. Provencio M, Cruz Mora M.Á, Gómez-Codina J. Consolidation treatment with Ibritumomab after new induction regimen in patients with intermediate- and high-risk follicular lymphoma according to the follicular lymphoma international prognostic index: a multicenter, prospective phase II trial of the Spanish Lymphoma Oncology Group Leukemia Lymphoma. 2014 Jan;55 (1):51-5.

8. Pavanello F, Zucca E, Ghielmini M. Rituximab: 13 open questions after 20 years of clinical use. *Cáncer Treatment Rev.* 2017 Feb;53:38-46.
9. Cheah C.Y, Wirth A, Seymour J.F. Primary testicular lymphoma. *Blood.* 2014 Jan 23;123 (4):486-93.
10. Jia B, Shi Y, Dong M, Feng F, Yang S, et al . Clinical features, survival and prognostic factors of primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. *Chin J Cáncer Res.* 2014 Aug; 26 (4):459-65.
11. ¿Qué es el cáncer de testículo? American Cancer Society [Internet] 2018[citado Septiembre 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-testiculo/acerca/que-es-el-cancer-de-testiculo.html>