



Linfoma de células grandes B con un comportamiento similar al tumor de Krukenberg

Carlos Francisco Pérez Beltrán,¹ Kathya Eva Espinosa Peralta,² Oscar Quiroz Castro,³
Adriana Cecilia Gallegos Garza,⁴ Alejandra Zárate Osorno,⁴ Gonzalo Torres Gómez,⁵ Rafael Hurtado Monroy⁶

Resumen

El tumor de Krukenberg se refiere a la metástasis a ovario de una neoplasia de origen en tubo digestivo del tipo adenocarcinoma. La descripción original correspondió al Dr. Friederich Krukenberg, quien en 1896 detalló una morfología característica clásica de células mucosecretoras en forma de anillo de sello. En este trabajo se informa un caso de una neoplasia hematológica (linfoma no Hodgkin difuso de células grandes inmunofenotipo B) cuyo comportamiento clínico y patrón de diseminación fue similar al tumor de Krukenberg y que después del tratamiento con quimioterapia la paciente tiene siete años en primera remisión. Posterior a la revisión de la literatura, el presente caso es el primero que se informa con estas características.

Palabras clave: Tumor de Krukenberg, linfoma no Hodgkin inmunofenotipo B.

Summary

Krukenberg's tumor is a metastasis to ovary from a neoplastic whose origin is from gastrointestinal adenocarcinoma. Dr. Friederich Krukenberg, first described in 1896 a morphology that was characterized by mucus-secreting cells shaped seal ring. Herein we inform a case of hematological malignancy (Non-Hodgkin lymphoma diffuse large B-cell immunophenotype CD20+) that presented a clinical behaviour and pattern of spread similar to Krukenberg's tumor and after chemotherapy treatment, the patient has seven years on first remission. To our knowledge, this is the first case report of Non-Hodgkin Lymphoma with Krukenberg features

Key words: Krukenberg's tumor, non-Hodgkin lymphoma immunophenotype B.

INTRODUCCIÓN

El tumor de Krukenberg (TK) fue descrito por primera vez en 1896 por el Dr. Friederich Krukenberg, el cual se caracteriza por la presencia de células mucosecretoras en forma de anillo de sello. En 1902 Schlangerhauffer informó que no se trataba de un tumor primario de ovario, sino de la metástasis de una neoplasia epitelial de origen gástrico en asociación a una reacción desmoplástica.¹

En la actualidad se sabe que el TK es un adenocarcinoma compuesto de células con distribución uniforme, cuyas características morfológicas le confieren aspecto de "anillo de sello", con base en el desplazamiento del núcleo hacia la periferia y con notable proliferación del estroma ovárico.² La afectación ovárica es bilateral en 80% de los casos.^{2,3} Son tumores sólidos con superficie lisa, las células del estroma presentan forma de huso y su grado de celularidad es variable.² Desde el punto de vista de la inmunohistoquímica tienen expresión coordinada de CK7/20 variable con positividad de 1 a 25% de los casos. La mayoría de los tumores epiteliales de ovario

¹ Residente de segundo año de Medicina Interna.

² Médico Titular del Departamento de Radiología e Imagen.

³ Jefe del Departamento de Radiología e Imagen.

⁴ Médico Titular del Departamento de Patología.

⁵ Médico Titular del Departamento de Cirugía General.

⁶ Jefe del Departamento de Hematología.

Hospital Ángeles Pedregal. México, D.F.

Correspondencia:

Dr. Rafael Hurtado Monroy

Hospital Ángeles Pedregal, México.

Camino a Santa Teresa Núm. 1055, 243.

Col. Héroes de Padierna, 10700, Magdalena Contreras, México, D.F.

Correo electrónico: rafahurtado@prodigy.net.mx

Aceptado: 09-12-2015.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

son CK7+. Cuando éste es negativo debe considerarse la posibilidad de una lesión metastásica. Además, en el TK los marcadores hormonales (receptores de estrógenos y progesterona) son negativos.⁴

Por otro lado, el tracto gastrointestinal es el principal sitio de aparición de LNH de origen extraganglionar.⁵ Representa 5-15% de todas las neoplasias malignas gastrointestinales y engloba 30-40% del total de los linfomas extraganglionares (EG) con una mediana de edad de inicio entre 45 y 70 años.⁶ Sin embargo, no se conocía un comportamiento como el del tumor de Krukenberg en linfoma no Hodgkin.

OBJETIVO

Informar el caso de una neoplasia hematológica cuyo comportamiento clínico y patrón de diseminación simuló la afectación conocida como tumor de Krukenberg, pero con una estirpe histológica diferente al tumor de Krukenberg clásico que es un adenocarcinoma de origen en tubo digestivo. En este caso se trató de un linfoma no Hodgkin difuso de células grandes con inmunofenotipo B.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino, latinoamericana de 68 años de edad que refirió como hallazgo la presencia de un tumor en el cuadrante abdominal inferior derecho. Un mes después, se agregó constipación, dispepsia, náusea y vómito en forma ocasional. Dos semanas después se agregó malestar general, fiebre no cuantificada y síncope, por lo que decidió acudir al servicio de urgencias.

En la exploración física se observó palidez general, no se detectó adenomegalia ni hepatosplenomegalia. Se encontraron dos tumores abdominales en sendos cuadrantes inferiores, del lado derecho con un diámetro de 15 cm y del lado izquierdo de 8 cm en su diámetro mayor.

Se practicó tomografía computarizada cervical, torácica y abdominal que reveló engrosamiento de la mucosa gástrica con adenomegalia retroperitoneal y tumores ováricos bilaterales.

Se realizó panendoscopia, la cual mostró gastritis de aspecto atrófico. Se obtuvo biopsia gástrica de las zonas con afección. Mediante microscopía de luz se observó gastritis crónica moderada y aguda leve en el cuerpo y antró con hiperplasia linfoide folicular y se concluyó linfoma difuso de células grandes inmunofenotipo B CD20+, CD45+ y CD3- (*Figura 1*).

Se practicó laparotomía exploradora y ooforectomía bilateral. Se encontraron 500 mL de líquido de ascitis, un tumor ovárico izquierdo de 6 × 8 × 7 cm y otro derecho de 12 × 15 × 14 cm. Se efectuó microscopía de luz y estudio de inmunohistoquímica de este tejido, los cuales revelaron igualmente linfoma difuso de células grandes inmunofenotipo B CD20+, CD45+ y CD3- (*Figura 2*).

Se clasificó en estadio IV B y se administró quimioterapia con ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona con anti-CD20 (R-CHOP), de forma mensual por ocho meses.

DISCUSIÓN

El TK constituye 1-2% de los tumores de ovario.¹ El sitio más frecuente en el que se desarrolla el tumor primario en 70% de los casos es el estómago, seguido del colon y apéndice; aunque también, con menor frecuencia, puede originarse en la vesícula biliar y el intestino delgado.^{1,2}

Actualmente sólo se consideran TK los tumores metastásicos en ovario de origen en el tracto gastrointestinal⁷ y que cumplan con los dos criterios que establece la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹

1. Metástasis ovárica con células en anillo de sella llenas de mucina.
2. Proliferación pseudosarcomatosa de origen ovárico.

Se postulan cuatro posibles vías de diseminación:

- Por contigüidad.
- Por vía peritoneal.
- Por vía hematogena.
- Diseminación linfática retrógrada (a través de los ganglios coronarios-estomáquicos y preaórticos hacia los lateroaórticos y lumbosacros y de este punto hacia el ovario). Se considera esta teoría la de mayor aceptación.¹

El LCGB es el tipo más frecuente de linfoma no Hodgkin (LNH) en todo el mundo, cuyo diagnóstico se ubica entre 33 y 40% de todos los LNH en pacientes adultos en países occidentales^{8,9} y constituye 30% de todos los linfomas.¹⁰ Afecta principalmente a hombres (relación hombre-mujer 1.3:1) con mediana de edad entre 50 y 60 años.¹¹

Los pacientes con LCGB se presentan con tumores indoloros de rápido crecimiento que pueden aparecer en un ganglio linfático en cuello en 40% de los casos⁹ o de forma extraganglionar (EG), su localización más frecuente es el abdomen. Puede estar acompañado de síntomas B en 30% de los casos. La afectación EG ocurre en 40% de los pacientes y a menudo con implicación del tracto gastrointestinal.^{9,12}

El LNH primario gastrointestinal es uno de los tipos más comunes de linfoma EG que constituye de 30 a 50% aproximadamente de éstos. La ubicación más común es en estómago (52.2%), seguida de colon (34.8%) e intestino delgado (8.7%).⁶

En la literatura se reporta que las manifestaciones clínicas más frecuentes son dolor abdominal (91.3%), epigastralgia

(85%), anorexia o hiporexia (65.2%), pérdida involuntaria de peso (56.5%), náusea y/o vómito (47.8%), anemia (30.4%), fiebre (30.4%), dispepsia (30%), masa abdominal y sangrado gastrointestinal.⁶ Por otro lado, se ha observado que en los pacientes con LNH de origen EG no predominan tanto los síntomas B como en el linfoma de Hodgkin.⁵

Hoy en día se cuenta con los criterios de Dawson que permiten una adecuada clasificación de los linfomas de origen EG.

Criterios de Dawson:

1. Ausencia de ganglios superficiales palpables en el examen físico.
2. Ausencia de linfadenopatía mediastinal por estudio de imagen.
3. Lesión dominante en un sitio EG.
4. Afectación de ganglios linfáticos en la periferia de la lesión primaria.
5. Cifra de leucocitos dentro de rango normal.⁵

El diagnóstico debe realizarse mediante la integración de múltiples elementos.

Mediante el uso de endoscopia, el linfoma presenta aspecto nodular, similar a un nódulo linfático reactivo, o bien puede observarse como una zona de mucosa ulcerada, hiperplasia, polipoide o como una lesión infiltrativa.¹¹ El aspecto de estas lesiones puede variar, por lo que deben tomarse múltiples biopsias de las lesiones sospechosas para poder realizar el diagnóstico correcto.⁶

Otro método útil en el diagnóstico es la ultrasonografía endoscópica. Este método permite valorar la profundidad

del tumor y distingue cuatro patrones indicativos del linfoma: extensión superficial, infiltrante difusa, formación de tumores o mixto.¹¹

Los hallazgos por métodos de imagen resultan inespecíficos, aunque el uso de la tomografía computarizada simple permite apreciar un engrosamiento de la pared gástrica, lo que es compatible con el diagnóstico de linfoma.¹¹

Para elaborar el diagnóstico definitivo debe tenerse en cuenta el resultado del estudio histopatológico.⁶ El LCGB se caracteriza por una proliferación difusa de células grandes atípicas e irregulares. Además, presenta un núcleo vesicular, un nucléolo prominente y un citoplasma basofílico;⁹ no obstante, el diagnóstico de este histotipo con base en la morfología celular a través de microscopía de luz resulta imposible. Por lo tanto es indispensable realizar un análisis mediante inmunohistoquímica, en el cual se identifican los marcadores celulares pan-B que en 60% de los casos incluye: CD19, CD20, CD22, CD79a, Bcl-6 y PAX5.^{9,12} Estos marcadores permiten diferenciar el estado de maduración de la célula neoplásica clonal.¹³

Hasta el día de hoy la etiología es una incógnita. En la mayoría de los casos tiene un origen *de novo*; sin embargo, otros pueden surgir de un linfoma indolente, sobre todo del tipo MALT (linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa).¹¹

La afectación de linfoma en los ovarios ocurre por diseminación de un linfoma ajeno a este órgano^{14,15} con una incidencia de 7 a 26%.^{14,16} El desarrollo de LNH primario en ovario es un hallazgo infrecuente (0.5% de todos los LNH y 1.5% de todas las neoplasias de ovario), debido a que dicho órgano carece de tejido linfático.¹⁴⁻¹⁷

El principal tipo de linfoma involucrado en el LNH primario de ovario es el LCGB.^{14,17} La implicación de más

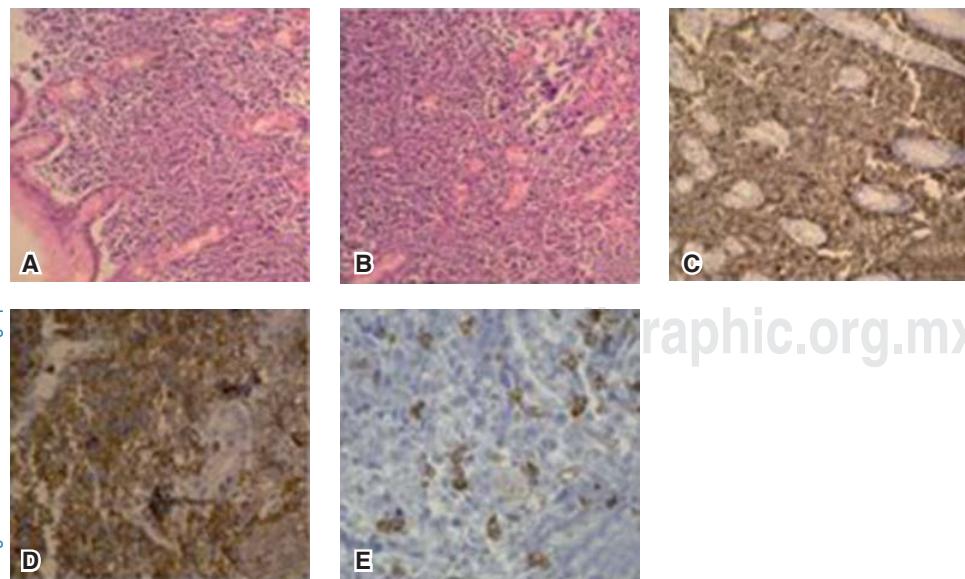
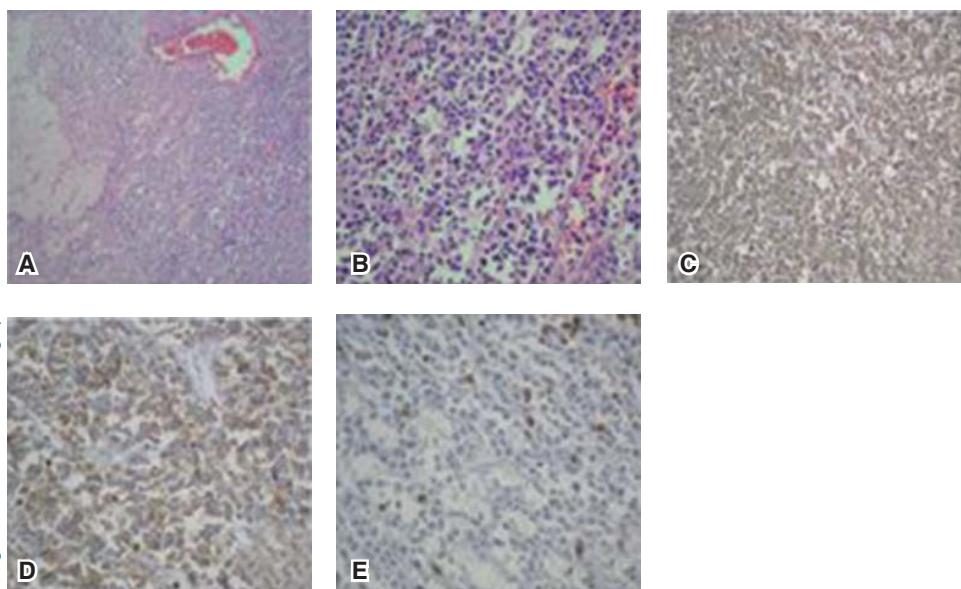


Figura 1.

Biopsia de estómago.

- A)** Tinción HE vista a 10x. Biopsia endoscópica de mucosa gástrica con neoplasia maligna infiltrante difusa. **B)** Tinción HE vista a 20x. Se observa daño linfoepitelial. **C)** Tinción por inmunohistoquímica CD20 (+) 40x. Positividad de membrana (color café). **D)** Tinción por inmunohistoquímica CD45 (+) 40x. Positividad de membrana (color café). **E)** Tinción por inmunohistoquímica CD3 (-) 40x.

**Figura 2.**

Tejido ovárico.

A) Tinción HE vista a 2x. Vista panorámica de parénquima ovárico. Se observa neoplasia maligna infiltrante difusa linfoides. **B)** Tinción HE vista a 10x. Parénquima ovárico sustituido totalmente por linfoma. **C)** Tinción por inmunohistoquímica CD20 (+) 20x. Positividad de membrana (color café). **D)** Tinción por inmunohistoquímica CD45 (+) 40x. Positividad de membrana (color café). **E)** Tinción por inmunohistoquímica CD3 (-) 40x.

de un sitio EG en LNH se considera como un factor de mal pronóstico con base en el IPI (*International Prognosis Index*).¹⁸

Por otro lado, se atribuye una importancia pronóstica tanto al tamaño del tumor como al estadio clínico que presente el paciente al momento del diagnóstico, ya que un tamaño superior a 10 cm y un estadio II/IV en el LNH primario gastrointestinal son factores de mal pronóstico.

Los tumores menores de 10 cm de diámetro presentan una sobrevida de 64% a cinco años en comparación con los que presentan una tumoración de más de 10 cm con sobrevida de 8.7% ($p = 0.0017$) a cinco años, del mismo modo pacientes con estadios I/II tienen una supervivencia a cinco años de 68.2% en comparación con aquéllos que se encuentran en estadio III/IV con supervivencia de 8.3% ($p = 0.002$).⁶

Se desconoce el patrón de diseminación del linfoma gástrico a otros órganos; no obstante, se informa que en pacientes con seguimiento por un periodo mayor de cinco años puede presentar múltiples metástasis en abdomen, pulmones, huesos o cerebro.⁶

En la actualidad, con el tratamiento para este tipo de linfoma (R-CHOP) la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo es posible en al menos 50% de los pacientes y puede alcanzar hasta 80% cuando se localiza el linfoma al momento del diagnóstico.¹⁹

Las recaídas se presentan principalmente en los primeros 2 o 3 años posteriores al término del tratamiento; aunque se considera poco frecuente una recaída en los pacientes que superaron un lapso mayor a cinco años. Se informó que alrededor de 3.6% de los pacientes con LCGB recaen posterior a este periodo.¹⁹

CONCLUSIÓN

El caso clínico que nos ocupa resulta relevante debido a que hasta la fecha no se conocía ningún caso de LNH cuyo mecanismo de diseminación fuera idéntico al presentado por el tumor de Krukenberg.

Por otra parte, cabe resaltar que el tratamiento proporcionado con R-CHOP fue efectivo en la supervivencia libre de enfermedad posterior y actualmente la paciente tiene siete años sin manifestaciones clínicas ni de laboratorio que indiquen recaída del linfoma.

REFERENCIAS

1. Tamayo LT, Santana IO, Fiallo CL. Tumor de Krukenberg. Rev Cubana de Obstet Ginecol. 2014; 40 (1): 96-101.
2. Prat J. Ovarian carcinomas, including secondary tumors: diagnostically challenging areas. Mod Pathol. 2005; 18: S99-S111.
3. Crum C, Nucci M, Lee K. *Diagnostic gynecologic and obstetric pathology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: El Servier Saunders, 2011.
4. Fletcher C. *Diagnostic histopathology of tumors*. 4th ed. Cap 8. 336-337.
5. Padni S, Paul TR, Challa S et al. Primary extra nodal Non Hodgkin Lymphoma: A 5 year retrospective analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2012; 13 (10): 4889-4895.
6. Ding D, Pei W, Chen W et al. Analysis of clinical characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of 46 patients with primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphoma. Mol Clin Oncol. 2014; 2 (2): 259-264.
7. Baldomir Mesa T, Castillo García R. Tumor de Krukenberg. Presentación de caso. Acta Médica del Centro. 2012; 6 (2).
8. Nedomova R, Papajík T, Prochazka V et al. Cytogenetics and molecular cytogenetics in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2013; 157 (3): 239-247.

9. Ghielmini M, Montoto S. Lymphomas essentials for clinicians. 2012. ESMO press.
10. Tilly H, Dreyling M. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009; 20 (4): 110-112.
11. Bautista-Quach M, Ake C, Chen M et al. Gastrointestinal lymphomas: Morphology, immunophenotype and molecular features. *J Gastrointestinal Oncol.* 2012; 3 (3): 209-225.
12. Williams. *Manual de hematología.* Capítulo 100, 8a ed. McGraw-Hill.
13. Sarmiento-Chavero M, Gabiño-López N. Entendiendo el inmunofenotipo de las neoplasias de células B maduras. Artículo de revisión. *Rev Invest Med Sur Mex.* 2012; 19 (4): 212-221.
14. Hu R, Zhang R et al. Ovary involvement of diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Case Rep.* 2012; 13: 96-98.
15. Taskin MI, Gokgozoglu L, Kandemir B. Primary ovary large B-cell lymphoma. Hindawi Publishing Corporation. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2013; 2013: 493836.
16. Senol T, Doger E, Kahramanoglu I et al. Five cases of non-Hodgkin lymphoma of the ovary. Hindawi Publishing Corporation. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology.* 2014.
17. Jung IS, Kim KS et al. A case report of primary ovarian lymphoma presenting as a rectal submucosal tumor. *J Korean Soc Coloproctol.* 2012; 28 (2): 111-115.
18. Takahashi H, Tomita N, Yokoyama M et al. Prognostic impact of extranodal involvement in diffuse large B-cell lymphoma in the Rituximab era. *Cancer.* 2012; 4166-4172.
19. Larouche JF, Berger F, Chassagne-Clément C et al. Lymphoma recurrence 5 years or later following diffuse large B-cell lymphoma: Clinical characteristics and outcome. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (12): 2094-2100.