

Idrocele bilaterale. Inusuale modalità di presentazione clinica del linfoma primitivo del testicolo in età avanzata

E. Spaziani¹, A. Di Filippo¹, P. Francioni³, F. Fiorini¹, R. Di Costanzo¹, V. Ciaschi¹, M. Spaziani¹, A. De Cesare¹, M. Picchio²

¹Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Biotecnologie, "Sapienza" Università di Roma, Polo Pontino, Terracina, Latina, Italia; ²Dipartimento di Chirurgia, Ospedale "P. Colombo", Velletri, Roma, Italia; ³Dipartimento di Radiologia, Ospedale "A. Fiorini", Terracina, Latina, Italia

Riassunto

Il linfoma testicolare primitivo (PTL) rappresenta il 5% dei tumori del testicolo, l'incidenza aumenta nei pazienti di età >60 anni. L'idrocele bilaterale rappresenta un'inusuale modalità di presentazione clinica. La recidiva nel sistema nervoso centrale e nel testicolo controlaterale è di frequente osservazione. L'ecotomografia evidenzia completo sovvertimento strutturale del didimo da lesioni nodulari ipoecogene, con ipervascularizzazione parenchimale al color-Doppler. L'orchietomia è indispensabile per la valutazione istopatologica della malattia e la definizione dell'assetto immunofenotipico. L'istotipo più comune è il linfoma B diffuso a grandi cellule. La polichemioterapia con rituximab e doxorubicina ha radicalmente cambiato la prognosi della malattia.

Gli Autori riportano due casi di pazienti di 81 e 82 anni con voluminoso idrocele bilaterale causa di limitazione alla deambulazione.

La diagnosi differenziale fra versamento endoscrotale da patologia neoplastica e patologia infiammatoria è risultata difficoltosa in presenza di esame citologico negativo per cellule neoplastiche. All'esame istopatologico si poneva diagnosi di LNH-B di alto grado diffuso a grandi cellule, rispettivamente stadio IV-E e III-E.

Il paziente di 82 anni veniva sottoposto a 6 cicli di chemioterapia con rituximab, ciclofosfamide, vincristina, prednisone. L'exitus era secondario a complicanze di ernia ombelicale.

Nel paziente di 81 anni il deficit cognitivo e la grave compromissione delle condizioni generali costituivano controindicazione assoluta al trattamento polichemioterapico. La rapida progressione neoplastica conduceva il paziente all'exitus a 2 mesi dalla diagnosi.

In entrambi i casi riportati la diagnosi di PTL è stata tardiva, probabilmente a causa della riduzione delle tutele assistenziali nei pazienti di età avanzata e in condizioni sociali meno favorevoli. *Clin Ter 2017; 168(2):e136-139. doi: 10.7417/CT.2017.1995*

Parole chiave: età avanzata, idrocele bilaterale, linfoma primitivo testicolo

Abstract

Bilateral hydrocele. Uncommon clinical presentation of primary testicular lymphoma in the elderly

Primary testicular lymphoma (PLT) represents 5% of testis tumors, the incidence increases in patients older than 60 years of age. Bilateral hydrocele is an unusual clinical presentation. Relapse in the central nervous system and in the contralateral testis is often observed. The US shows hypoechoic nodular lesions with a complete structural involvement of didymus and hypervascularization at Color Doppler.

Orchiectomy should be performed in all cases as it is indispensable for the histopathological diagnosis and to characterize the immunophenotypic features. The most common histotype is diffuse large-B cell lymphoma.

Combined biological approach and chemotherapy with rituximab and doxorubicin has radically changed the prognosis of disease.

The authors report two patients of 81 and 82 years-old who referred for evaluation of massive bilateral hydrocele causing severe limitation of deambulation.

Negative cytological findings for neoplastic cells in the scrotal effusion made difficult the differential diagnosis between inflammatory and malignant disease.

Histopathologic findings made a diagnosis of high grade diffuse large B-cell NHL, respectively stage IV-E and stage III-E.

The 82 years old patient was treated with 6 chemotherapy cycles of rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone. The exitus was due to the umbilical hernia complications.

In the 81 years old patient, cognitive deficit and severe impairment of general conditions constituted an absolute contraindication to polychemotherapy treatment. Rapid tumor progression led the patient to exitus 2 months after diagnosis.

In both patients the delayed diagnosis of PLT was probably due to the reduction of welfare protection in the elderly with adverse social conditions. *Clin Ter 2017; 168(2):e136-139. doi: 10.7417/CT.2017.1995*

Key words: elderly, bilateral hydrocele, primitive testis lymphoma

Introduzione

Il linfoma primitivo del testicolo (PTL) è una forma di linfoma-non-Hodgkin (LNH) extra-nodale, aggressivo e di riscontro non comune (1).

Rappresenta l'1-2% dei LNH in pazienti di età >60 anni e solitamente si manifesta come una tumefazione del testicolo, bilaterale nel 6-10% dei casi (1,2,3). L'idrocele è stato osservato nel 43% dei pazienti, sempre associato a massa linfomatosa testicolare (1,2). Il linfoma diffuso a grandi cellule B è l'istotipo di più frequente riscontro rappresentando l'80% dei PTL (1,2,4). Il decorso clinico è caratterizzato da lesioni ripetitive nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) e nel testicolo controlaterale (5). Tali sedi sono considerate immuno-privilegiate per la presenza delle membrane emato-encefalica ed emato-testicolare, scarsamente permeabili ai chemioterapici (6,7).

All'ecotomografia (US) il PTL è indistinguibile da altri tumori e da lesioni non-neoplastiche (8).

L'orchietomia è indicata negli stadi I-E e II-E (2,9). La chemioterapia sistemica con ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisolone rappresenta il trattamento di scelta negli stadi III-E e IV-E. Nel 10%-14% dei pazienti considerati ad alto rischio di interessamento del SNC e del testicolo controlaterale, è indicata la chemioterapia profilattica intratecale e la radioterapia scrotale (10). L'impiego di schemi di polichemioterapia con doxorubicina e rituximab ha radicalmente cambiato la prognosi della malattia, inducendo la remissione completa (RC) nella quasi totalità dei pazienti, con una sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) superiore all'80% (11).

In questo studio vengono riportati due casi di PTL giunti all'osservazione degli Autori.

Caso clinico-1

Paziente di 82 anni che si presenta alla nostra osservazione per idrocele bilaterale di cospicua entità. All'anamnesi patologica nega patologia infiammatoria e trauma. All'esame fisico si reperta versamento scrotale bilaterale con manovra di trans-illuminazione positiva. L'esame citologico per ago-aspirazione risultava negativo per emazie e cellule neoplastiche. Alla palpazione i didimi si rivelavano aumentati di volume, di consistenza duro-ligneo e con superficie irregolare dovuta alle multiple lesioni nodulari dal diametro di 1-2cm.

All'indagine US entrambi i didimi risultavano di dimensioni aumentate e con struttura completamente sovvertita per la presenza di grossolane aree ipo-ecogene tra loro confluenti, iperemici al color-Doppler.

Gli esami emato-chimici mostravano anemia di lieve entità (Hb 10.5g/dl), leucociti e piastrine nel range di normalità, aumento della Beta-2-microglobulina (6.39 mg/dl, v.n.0.8-2.7 mg/dl) e del LDH (609 UI/L, v.n.125-243 UI/L).

All'intervento chirurgico si metteva in evidenza un quadro di coinvolgimento simil-infiammatorio esteso a didimo, epididimo e funicolo spermatico bilateralmente. Venivano effettuate biopsie delle lesioni nodulari didimali. All'esame istopatologico veniva posta diagnosi di malattia linfoproliferativa a tipo LNH-B diffuso a grandi cellule. All'indagine

immuno-fenotipica le cellule linfoidi esprimevano positività al CD5, CD20, Bcl-2, Bcl-6.

La stadiazione della malattia linfomatosa basata sui criteri di Ann Arbor è stata effettuata con esame fisico, esami ematologici, TC total-body con mdc, TC-PET e biopsia osteo-midollare (12). Il paziente si presentava allo stadio III-E, con malattia "bulky" localizzata a livello delle stazioni linfonodali para-aortiche delle dimensioni di 9x7cm (1).

La Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) secondo la scala di Balducci ha classificato il paziente come "unfit" ad un trattamento chemio-terapeutico con intento curativo a causa dell'età avanzata, dell'Activity of Daily Living (ADL) pari a 5, dell'Instrument Activity of Daily Living (IADL) pari a 6 (13,14). La valutazione effettuata secondo la Scala Geriatrica cumulativa delle Comorbidità (CIRS-G) ha posto un indice di severità pari a 3 e un indice di comorbidità pari a 5.

Il paziente è stato quindi sottoposto ad un trattamento conservativo con dosaggio ridotto del 50%, secondo lo schema Rituximab, Ciclofosfamide, Vincristina, Prednisone (R-CVP) ogni 21 giorni, per un totale previsto di 6 cicli. Al momento della nostra valutazione nei primi 3 cicli il paziente non ha presentato tossicità ematologica di grado 3-4. All'esame fisico si evidenziava una netta riduzione di volume di entrambi i testicoli ed all'US assenza di versamento endoscrotale. Il trattamento polichemioterapico non è stato completato per il decesso del paziente da complicanze post-operatorie di ernioplastica ombelicale.

Caso clinico-2

Paziente di 81 anni che si presenta alla nostra osservazione per rapido aumento di volume del testicolo sinistro. All'anamnesi patologica riporta positività per severo deficit ventilatorio da BPCO, condizioni generali scadute ed iniziale decadimento cognitivo. All'esame obiettivo si reperta testicolo sinistro nettamente aumentato di volume ed idrocele bilaterale con manovra di trans-illuminazione positiva.

L'US mostrava abbondante idrocele a sinistra e di modesta entità a destra, marcato incremento volumetrico del didimo di sinistra, disomogeneo per la presenza di multiple lesioni solide ipoecogene, con marcata ipervascolarizzazione al color-power-Doppler (Figg. 1 e 2), incremento di spessore dell'epididimo omolaterale. Il funicolo spermatico appariva marcatamente ispessito ed edematoso con calibro di 2cm. Le tuniche di rivestimento dell'emiscroto mostravano diffuso ispessimento. Didimo, epididimo e funicolo spermatico controlaterali risultavano nei limiti morfovolumetrici ed ecostrutturali.

All'agoaspirazione dell'emiscroto sinistro il liquido appariva marcatamente ematico ed all'esame microscopico dei cito-centrifugati non si rilevavano cellule riferibili a neoplasia.

Gli esami ematochimici non mostravano alterazioni degne di rilievo (Hb 16.7g/dl, leucociti 5.43/mm³, 52.5% neutrofili, 32.2% linfociti, piastrine 255.000/mm³, VES 12, alfa-1 4.2%, alfa-2 10%) e i marcatori tumorali plasmatici risultavano negativi (alfa-fetoproteina (AFP) 4.13ng/ml; antigene carcino-embrionario (CEA) 4.34 ng/ml; Beta-HCG <1.20 mIU/ml).



Fig. 1. Ecografia: Didimo sinistro di volume aumentato, con sovvertimento parenchimale per la presenza di multiple aree ipoecogene confluenti.



Fig. 2. Eco-Doppler: Didimo sinistro con iperemia diffusa da neoangiogenesi parenchimale.

Il paziente veniva sottoposto ad orchio-funiculectomia sinistra. All'atto chirurgico il testicolo si mostrava di dimensioni aumentate (10x7x5cm) con parenchima completamente sostituito da formazioni plurinodulari di colorito giallo-brunastro infiltranti l'epididimo e il funicolo (Fig. 3).

All'esame microscopico il parenchima testicolare presentava architettura completamente sovvertita per la presenza di cellule linfoidi di media e grande taglia, con nuclei clivati, multilobati, dotati di uno o più nucleoli talora addossati alla membrana nucleare o occasionale nucleolo centrale eosinofilo e scarso citoplasma. Aspetti di infiltrazione della rete testis, dell'epididimo, del margine di resezione del funicolo e delle tonache testicolari.

L'assetto immunofenotipico della proliferazione linfoide è risultato: CK AE1/AE3, PLAP, alfa-inibina, AFP, beta-HCG e c-Kit (CD117) negativi; Vimentina, CD45, CD20, Bcl-2 e MUM-1 diffusamente positivi; CD5 e CD79 debolmente e distrettualmente positivi; C-Myc debole positività



Fig. 3. Pezzo Operatorio: Il parenchima testicolare appare completamente sostituito da tessuto neoformato. L'infiltrazione linfoide interessa l'epididimo e la trancia di sezione del funicolo spermatico.

nel 20% delle cellule; CD3, CD10 e Bcl-6 negativi; Ki-67 pari al 70%. Si poneva diagnosi di LNH di alto grado a grandi cellule B.

Per il rapido deterioramento della funzione renale (creatinina 2.34 mg/dl), non è stato possibile eseguire TC con mdc. La stadiazione della malattia è stata effettuata con TC senza mdc e US che mostravano interessamento linfonodale sopra- e sotto-diaframmatico, stadio IV-E.

Il decadimento cognitivo, il severo deficit respiratorio, l'insufficienza renale e il mancato consenso dei familiari hanno controindicato il trattamento riservato agli stadi più avanzati di malattia (10). Il paziente andava incontro a decesso per rapida progressione neoplastica.

Discussione

Il PTL rappresenta approssimativamente il 5% dei tumori del testicolo con maggiore incidenza nei pazienti di età >60 anni (3).

L'ipervascularizzazione al color-Doppler e le lesioni ipoecogene all'US sono di frequente riscontro nelle forme linfomatose focali e diffuse, indicative di un processo di natura infiltrativa (15). Esse però non sono specifiche del linfoma, poiché descritte nel plasmocitoma, nell'infiltrazione leucemica e in altri processi neoplastici (8,16). Anche le condizioni infiammatorie non-neoplastiche possono presentare iper-vascularizzazione e riduzione unifocale o multifocale dell'ecogenicità (17).

L'orchietomia va eseguita in tutti i casi. La chirurgia risulta indispensabile per la corretta diagnosi istopatologica e per la rimozione del testicolo "santuario" della malattia, inaccessibile alla chemioterapia sistemica (3).

L'idrocele bilaterale rappresenta una inusuale modalità di presentazione clinica del linfoma primitivo del testicolo (2,18).

Nel Caso-1 l'aspetto citrino del versamento endoscrotale, la positività della manovra di trans-illuminazione, l'esame citologico negativo per cellule neoplastiche deponevano per una patologia infiammatoria non-neoplastica. Ma il completo sovvertimento strutturale del parenchima testicolare all'indagine US e l'ipervascolarizzazione al color-Doppler mal si accordavano con una flogosi acuta o cronica.

Analogamente, anche nel Caso-2 la malattia si è manifestata con un idrocele bilaterale e la ricerca delle cellule neoplastiche su agoaspirato di liquido endoscrotale si è rivelata negativa, a dimostrazione della scarsa importanza dell'esame citologico nell'algoritmo diagnostico.

L'indagine US con color-Doppler è una metodica diagnostica il cui ruolo si è dimostrato irrinunciabile. In entrambi i casi riportati l'US ha evidenziato nel didimo la presenza di multiple e grossolane aree che associate a marcata iperemia al color-power-Doppler sono di frequente riscontro nelle lesioni linfomatose, anche se non specifiche di PTL (16). Ma la diagnosi differenziale fra tumore infiltrativo e lesione infiammatoria sulla base dei segni clinici e dell'imaging si è dimostrata particolarmente difficoltosa.

Per tali motivi e per un controllo della grave compromissione della deambulazione, causata dall'ingombro del voluminoso idrocele, in entrambi i casi si poneva indicazione all'intervento chirurgico: nel Caso-1 di resezione bilaterale della tunica vaginale con prelievi biotipici delle multiple lesioni nodulari, nel Caso-2 di orchio-funiculectomia sinistra diagnostica e terapeutica.

Entrambi i pazienti risultavano affetti da LNH-B diffuso a grandi cellule in stadio avanzato, nel Caso-1 allo stadio III-E con malattia "bulky" localizzata a livello delle stazioni linfonodali para-aortiche, nel Caso-2 allo Stadio IV-E con interessamento linfonodale sopra e sotto-diaframmatico. L'esame istopatologico ha confermato l'aggressività della malattia che mostrava un indice di proliferazione cellulare pari al 70% (1). Nel Caso-2 l'infiltrazione linfoide si è rivelata massiva interessando, oltre al didimo e l'epididimo, le tonache extra-testicolari e il margine di resezione del funicolo spermatico.

I casi riportati confermano che il LNH-B di alto grado diffuso a grandi cellule è di più frequente riscontro nei pazienti di età avanzata (19). Al momento della diagnosi la malattia era diffusa ai linfonodi pelvici e addominali. Il ritardo diagnostico osservato nei due pazienti è da ricondurre alla riduzione delle tutele assistenziali e alle condizioni sociali meno favorevoli.

Pertanto, l'età del paziente >60 anni, il reperto di abbondante idrocele monolaterale o bilaterale, i valori plasmatici aumentati di LDH, l'AFP e la gonadotropina corionica nella norma, il reperto US di multiple lesioni ipoecogene confluenti del didimo e l'ipervascolarizzazione al color-Doppler suggeriscono la diagnosi di PTL. La diagnosi definitiva è comunque sempre istopatologica con esame eseguito su biopsie di parenchima testicolare o su pezzo operatorio.

La precocità della diagnosi, la stadiazione clinica, laboratoristica e strumentale condizionano il trattamento terapeutico e la sopravvivenza dei pazienti con PTL (20).

Bibliografia

1. Moller MB, D'Amore F, Christensen B E. Testicular lymphoma: a population-based of incidence, clinic-pathological correlation and prognosis. The Danish Lymphoma Study Group, LYFO. Eur J Cancer. 1994;30A(12):1760-4
2. Vitolo U, Ferreri A J, Zucca E. Primary testicular lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2008;65:183-9
3. Gundrum JD, Mathiason MA, Moore DB, et al. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study on the incidence, natural history, and survival comparison with primary nodal counterpart before and after the introduction of rituximab. J Clin Oncol. 2009;27:5227-32
4. Horne MJ, Adeniran AJ. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the testis. Arch Pathol Lab Med. 2011;135:1363-7
5. Seymour JF, Solomon B, Wolf MM, et al. Primary large-cell non-Hodgkin's lymphoma of the testis: a retrospective analysis of patterns of failure and prognostic factors. Clin Lymphoma. 2001;2:109-15
6. Booman M, Douwe J, Glas AM, et al. Mechanisms and effect of loss of human leukocyte antigen class II expression in immune-privileged site-associated B-cell lymphoma. Clin Cancer Res. 2006;12:2698-705
7. Bart J, Groen HJ, van der Graaf WT, et al. An oncological view on the blood-testis barrier. Lancet Oncol. 2002;3:357-63
8. Ishigami K, Yousef-Zahra DM, Abu-Yousef MM. Enlargement and hypervascularity of both the epididymis and testis do not exclude involvement with lymphoma or leukemia. J Clin Ultrasound. 2004;32:365-9
9. Bhatia K, Vaid AK, Gupta S, et al. Primary testicular non-Hodgkin's lymphoma: a review article. Sao Paulo Med J. 2007;125: 286-8
10. Lagrange JL, Ramaioli A, Theodore CH, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the testis: a retrospective study of 84 patients treated in the French anticancer centres. Ann Oncol. 2001;12:1313-19
11. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. Eds. AJCC Cancer Staging Manual. 7ed. New York, NY:Springer 2010;607-11
12. Coiffier B. Rituximab therapy in malignant lymphoma. Oncogene 2007;26:3603-13
13. Monfardini S, Ferrucci L, Frattino L, et al. Validation of a multidimensional evaluation scale for use in elderly cancer patients. Cancer. 1996;77:395-401
14. Balducci L, Beghe C. The application of the principles of geriatrics to the management of the older person with cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2000;35:147-54
15. Zicherman JM, Weissman D, Gribbin C. Best cases from the AFIP: primary diffuse large B-cell lymphoma of the epididymis and testis. Radiographics. 2005;25:243-8
16. Walker FB, Bluth EI, Kenney A, et al. Plasmacytoma of the testis. J Ultrasound Med. 2005;24:1721-5
17. Dogra VS, Gottlieb RH, Oka M. Sonography of the scrotum. Radiology. 2003;227:18-36
18. Srisuwan T, Mutturak M, Kitarattrakarn P, et al. Clinics in diagnostic imaging. Singapore Med J. 2011; 52:204-8
19. Horne MJ, Adeniran AJ. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the testis. Arch Pathol Lab Med. 2011;135:1363-7
20. Spaziani E, Di Filippo A, Picchio M, et al. The age factor in bilateral hydrocele diagnosis secondary to a primitive testis lymphoma: case report, diagnosis and therapy. Clin Ter. 2012;163: e23-26