

LINFOMA NO HODGKIN. A PROPÓSITO DE UN CASO*

NON HODGKIN LYMPHOMA. A CASE REPORT

** Alina María García de Hombre, *** Leonor Mayano Schlegel
**** Claudio Flores Pino

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente portadora de un Linfoma no Hodgkin T periférico de células en fosa nasal y seno maxilar, pequeñas y medianas, sin invasión angiocéntrica con sobreinfección por actinomic. El adecuado examen físico, la tomografía axial computarizada y las pruebas de inmunohistoquímica fueron tres valiosas herramientas para el diagnóstico. Se estudió la enfermedad y se comenzó el tratamiento con poliquimioterapia (VACPE). La radioterapia, dado el compromiso a distancia y la agresividad clínica no fue alternativa terapéutica. Revisamos la bibliografía y hacemos análisis del valor del diagnóstico inmunohistoquímico. La paciente fallece en insuficiencia respiratoria.

Palabras claves: Linfoma no Hodgkin, pruebas de inmunohistoquímica, células T.

SUMMARY

The case of a patient with a peripheal non Hodgkin T lymphoma is presented. The cells in the nasal cavity and maxillary sinus are small and medium-sized, absent of angiocentric invasion, and with overinfection of actinomycetes in the nasal cavity and maxillary sinus. The adequate physical examination, the CT Scan (computerized axial tomography), and the immunohistochemical tests are three valuable tools for the diagnosis. The disease is studied and the treatment with polychemotherapy (VACPE) is started. Due to distant metastasis and the clinical aggressiveness, radiotherapy is not considered as a therapeutical alternative. Literature is reviewed, and the value of the immunohistochemical diagnosis is analyzed. The patient dies from respiratory failure.

Key words: non Hodgkin lymphoma, immunohistochemical tests, T cells.

*Trabajo presentado por primera vez el 29 de mayo de 1998 en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile en Reunión de la Sociedad Chilena de Otorrinolaringología, Medicina y Cirugía de Cabeza y Cuello.

** Médico del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

*** Médico del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

**** Médico del Servicio de Hematología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

INTRODUCCIÓN

Linfoma Maligno es un nombre genérico para denominar a diferentes tumores de linfocitos B, T, histiocitos y células nulas. Esta enfermedad suele invadir diversos órganos, aunque puede haber infiltración sanguínea secundaria, entonces se utiliza el término de linfoma leucemizado. Los Linfomas Malignos han sido clasificados básicamente en dos categorías; La enfermedad de Hodgkin (LH), descrita por Thomas Hodgkin en 1832. Esta responde a una entidad de curso progresivo, evolución que compromete los linfonodos cervicales y/o mediastínicos afectando secundariamente hígado, bazo, médula ósea y prácticamente cualquier tejido. El caso de los Linfomas no Hodgkin (LNH), estos corresponden a un gran número de enfermedades que se diferencian desde el punto de vista clínico, pronóstico y de tratamiento ⁽¹⁾.

Desde el punto de vista histológico la principal característica del LH es la presencia de las células de Reed-Sternberg así como células reactivas, morfológicamente normales, como linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. La célula de Reed Sternberg es considerada patognomónica aunque poblaciones pequeñas pueden encontrarse en diversos tipos de LNH, toxoplasmosis, mononucleosis infecciosa, etc. La proporción entre la variedad celular neoplásica y no neoplásica, da origen a los múltiples modelos histológicos clasificados según Lukes y Butler y luego modificado por Rye en LH con predominio linfocítico, esclerosis nodular, celularidad mixta y depleción linfocitaria ⁽²⁾.

La clasificación anatomopatológica del LNH ha sido difícil tanto para patólogos como para clínicos. De modo general cualquier neoplasia del tejido linfocitario que carezca de la estructura que describimos en el LH pasa a corresponder a los LNH. Algunos subtipos de tumores retienen algunas características del ganglio linfático normal, otros tienen la arquitectura cortical ganglionar borrada. La clasificación que en la actualidad se utiliza más para subdividir a los LNH dependiendo de su evolución natural es la Working Formulation. Los grupos de bajo grado, grado intermedio, y alto grado ⁽³⁾.

Se estima que de un 10% a 40% de los LNH se presentan como extranodales, lo que significa que se originan en tejido distinto al ganglio,

exista o no compromiso de ganglios regionales secundariamente. Este hecho es considerablemente menos frecuente en la enfermedad de Hodgkin. La invasión extraganglionar afecta prioritariamente al tubo digestivo y anillo de Waldeyer.

La afectación del complejo nasosinusal, aparece con menos incidencia en países occidentales. Los LNH nasosinuales de estirpe B son los más frecuentes, siendo uno de los más comunes el difuso de células grandes. Los linfomas pueden originarse en varios niveles de células T. Por ello escuchamos hablar de neoplasias tímicas o centrales y post tímicas o periféricas y esto está dado por el estadio de diferenciación de la célula de origen. Los linfomas T pueden ser fenotípicamente post-tímicos o "periféricos" y pueden exhibir características angiovasculares, con extensas áreas de necrosis. Anteriormente recibían la denominación de granuloma letal de la línea media ^(4,5,6).

Las neoplasias de linfocitos T incluyen la leucemia linfática T, la micosis fungoide, los linfomas T periféricos, linfoma angiocéntrico, linfoma/leucemia del adulto (asociado a infección por HTLV-1), entre otros. En especial este último es un linfoma post tímico causado por la infección de un retrovirus humano llamado HTLV-1, típico del suroeste de Japón. Se ha demostrado la oncogenia del virus en este tipo de leucemia ⁽⁷⁾.

Las neoplasias derivadas de linfocitos T son de curso progresivo y agresivo. Salvo la micosis fungoide que en etapas iniciales es bien controlada por radioterapia.

CASO CLINICO

Paciente de sexo femenino de 40 años de edad con historia de sinusitis crónica de 6 años de evolución para lo cual fue tratada en múltiples oportunidades por rinosinusitis polipóidea de etiología alérgica. En el mes de noviembre de 1997 nota empeoramiento progresivo de la obstrucción respiratoria por fosa nasal izquierda, la que se hace permanente. Consultó al servicio de urgencia de otra institución donde fue tratada con antibiótico y descongestionante nasal por 10 días, encontrando poca mejoría. En febrero de 1998, consulta a nuestro centro por agregarse edema periorbitario izquierdo de dos días de evolución. Al examinarla por rinoscopia anterior y luego por rinoscopia posterior se

consta fosa nasal izquierda ocupada en su totalidad por masas polipoideas de fácil sangrado, provenientes del meato medio, coana del mismo lado cubierta por material necrótico y secreción purulenta.

En cavum se aprecia en rinoscopia posterior irregularidad de la superficie de la pared lateral izquierda y de la fosa de Rosenmüller, la que se extiende hasta el pilar posterior izquierdo en mesofaringe.

Otoscofia: Oído izquierdo (OI) con tímpano opaco.

Se destaca un franco edema facial periorbitario izquierdo, parálisis del músculo recto medial que provoca limitación al movimiento ocular sin causar diplopia.

Como positivo en el resto de examen, esplenomegalia de 12 cm no dolorosa.

Exámenes que aporta en el momento de su hospitalización tomografía axial computarizada (TAC) de cavidades paranasales (figura 1), en la que hay velamiento frontal derecho y pansinusitis izquierda. Se hospitaliza de urgencia con el diagnóstico de pansinusitis, sin descartar la sospecha de un proceso maligno expansivo intrasinusal, dado por la afectación sinusal unilateral, la irregularidad de la mucosa de cavum, el compromiso del oído medio y la parálisis muscular ocular homolateral a la lesión sinusal.

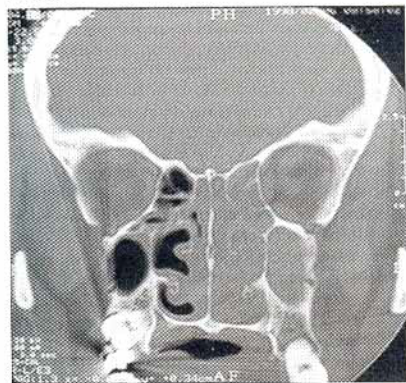


Figura 1: TAC cavidades paranasales

Durante la hospitalización se detecta, hematocrito 27 vol%, hemoglobina 8,9 g/l, plaquetas 28.000 mm³, VHS 53 mm/hr, neutrófilos 12.192. La LDH en 1.698 u/l. Ecografía cervical con poliadenopatías cervicales pequeñas. Ecografía abdominal esplenomegalia de 15 cms. Audiograma e impedanciometría: Hipoacusia de transmisión del oído izquierdo (OI) de 40 db, curva impedanciométrica tipo B.

Ante la clínica que presenta la enferma, los hallazgos encontrados en el examen físico y estudios complementarios como la TAC que confirma una ocupación nasosinusal, la LDH muy elevada que habla a favor de una tumoración maligna, se precisa estudiar anatomopatológicamente el contenido de la ocupación nasosinusal. Ante el peligro de sangrado y la extensión de la lesión se prefiere la anestesia general para realizar la exploración, para ello utilizamos la óptica nasal de 0 grado. Se en-

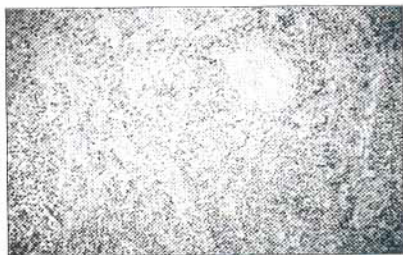


Figura 2: biopsia que muestra LNH de células pequeñas y medianas con subeufeción por actinomic.



Figura 3: Inmunohistoquímica y parasitofocitos T.

cuentra tejido tumoral con áreas de necrosis y de fácil sangrado, que ocupa toda la fosa nasal izquierda proveniente del seno maxilar homolateral, compromiso del septum nasal cartilaginoso en sus dos tercios posteriores. Infiltración de la pared lateral izquierda de rinofaringe.

Por otomicroscopía se aprecia el oído medio izquierdo ocupado por líquido amarillento.

Se procede a la toma de tres biopsias por separado (fosa nasal, seno maxilar y rinofaringe) y se difiere el vaciado nasosinusal ante la evidente impresión macroscópica de malignidad. Además hacemos punción timpánica, aspiración y colocación de drenaje transtimpánico en OI. La biopsia rápida resultó ser un gran infiltrado de actinomicos insertado en un posible proceso linfomatoso.

Con posterioridad con biopsia diferida y a través de las técnicas de inmunohistoquímica se concluye como LNH T periférico de células pequeñas y medianas sin invasión angiocéntrica, con sobreinfección por actinomico (figura 2). No encontramos en la literatura consultada relación de incidencia de la actinomicosis con en LNH⁽¹⁷⁾. Se inicia tratamiento de inmediato con penicilina a altas dosis por la gran sensibilidad que tiene el actinomico a este antibiótico; mientras se hace el estudio de etapificación de la enfermedad. El mismo contempló Radiografía (Rx) de tórax; TAC cerebral, torácica, cervical, abdomen y pelvis; biopsia de médula ósea y de linfonodo cervical; pruebas de inmunohistoquímica, las que arrojan ser positivas para linfocitos T con el marcador CD 45 Ro (figura 3) y el CD 20 negativo para células neoplásicas. En los anteriores estudios apreciamos que existe una enfermedad diseminada con toma de ganglios cervicales, pulmonar, hepática y esplénica. Se clasificó como un tumor etapa IV (A).

En estos casos el tratamiento de LNH T periférico fundamental es la poliquimioterapia. Se han ensayado varios esquemas y en el que se han visto índices mayores de remisión y control es con el esquema a base de vincristina, adriamicina, cisplatino, prednisona, etopósido, (VACPE). A nuestra enferma se le brindó un manejo multidisciplinario, por sicólogos, neurólogo, radiólogos, otorrinolaringólogo, etc. Por parte de hematología se seleccionó el esquema de quimioterapia antes expuesto. Se desechó la radioterapia dada la extensión de la enfermedad y la agresividad de la misma. A pesar de los múltiples esfuerzos por alcanzar a controlar la

enfermedad, la misma se hizo incontrolable y la llevó en veintiocho días a una insuficiencia respiratoria aguda que le causó la muerte a la enferma.

DISCUSIÓN

Los tumores malignos nasosinuales son raros, corresponden al 1% de todos los cánceres y a su vez al 5-10% de todos los tumores malignos de cabeza y cuello. El LNH nasosinusal es poco frecuente, basta señalar que más del 50% de los procesos malignos de la región corresponden al carcinoma escamoso seguido del carcinoma indiferenciado y melanoma^(8,9). La clave para el diagnóstico estriba en relacionar los síntomas clínicos, el hallazgo de una masa tumoral friable, con gran tendencia al sangrado y que puede comprometer estructura ósea y/o cartilaginosa y la confirmación histológica con técnicas de inmunohistoquímica, biología molecular y citometría de flujo⁽⁹⁾. El caso clínico presentado tiene esta variante histológica infrecuente con ubicación en piso medio facial. A diferencia de lo que estamos acostumbrados a ver, en estos casos existe conservación de la armazón osteocartilaginosa y no vemos la destrucción de paladar duro y del septum nasal que se evidencia precozmente en el LNH de células T variedad angiocéntrica (antiguo granuloma letal de la línea media)⁽¹⁰⁾. En especial los linfomas de células T con carácter angiocéntrico son neoplasias que se caracterizan por un infiltrado perivascular invasivo compuesto por una variedad de células linfoides con distintos grados de atipia, acompañados de inmunoblastos reactivos, eosinófilos, células plasmáticas e histiocitos que pueden ocasionar gran dificultad para el diagnóstico⁽¹¹⁾. Para el correcto diagnóstico de estos tumores tenemos que apoyarnos en métodos de inmunohistoquímica, los que sirven para detectar antígenos celulares o tisulares mediante una reacción de antígeno-anticuerpo. Para visualizar el lugar donde ocurre esta reacción es preciso emplear un trazador o marcador. La nomenclatura internacional de los anticuerpos contra el antígeno leucocitario se escribe con las siglas CD que significan conjunto de diferenciación; por ejemplo se sabe por este método inmunohistoquímico que la población de linfocitos en el LH es de T helper por tanto se informa como CD4 positivo o sea de acuerdo con la población linfocitaria de que se trate será el anticuerpo que reaccionará⁽¹²⁾. Los LNH tipo T expresan marcadores linfoides pan T como CD2, CD3, CD5 y CD7; carecen de antígenos T inmaduros

como CD1, CD10, CD 34 y por supuesto, no expresan marcadores B, figura (2,3). En ocasiones cuando el infiltrado celular es muy bien diferenciado es necesaria la confirmación citogenética que demuestra la proliferación monoclonal de linfocitos T. Cabe destacar que el material procesado como biopsia intraoperatoria inicialmente sufre gran deterioro para la interpretación posterior de los marcadores y en muchos casos cuando la muestra es pequeña ya no es satisfactorio (13,14).

El diagnóstico acucioso de los linfomas se ha hecho muy importante, para poder planificar el tratamiento y dar un pronóstico adecuado. Los marcadores inmunohistoquímicos utilizables en material fijado en formalina e incluido en parafina han aumentado en número y han disminuido en costo. Deben ser utilizados en un panel amplio que permita obtener al menos dos de ellos positivos que sustenten el diagnóstico y un grupo que sea negativo, orientando a descartar los diagnósticos diferenciales como carcinomas indiferenciados, carcinoma de células pequeñas, tumores neuroendocrinos, tumor de Merkel, estacioneuroblastoma, sarcomas, Ewin extrasquelético, etc.

Referente al estadiamiento del LNH hay varias clasificaciones y hay que tener en cuenta algunos factores como:

- Riesgo de infección por HIV.
- Terapia inmunosupresora.
- Resultado de la TAC de tórax, abdomen, pelvis, cuello y cerebro.
- Infiltración de médula ósea.
- Toma hepática, esplénica y del tubo digestivo, etc.

Hoy día contamos con varios protocolos de tratamiento tanto para el LH como para el LNH, éstos pueden ser desde terapia conservadora con un quimioterápico más corticoide, poliquimioterapia más corticoide, radioterapia (Rt) combinada con poliquimioterapia, trasplante de médula ósea, el cual se ha visto que prolonga las remisiones de un 20%-40%. También algunos autores hablan del uso del interferón alfa inmunomodulador (6,7,10).

El tipo de modalidad terapéutica escogida y la respuesta esperada dependen, entre otros aspectos, del tipo histológico de tumor, si la enfermedad es o no multifocal, si hay toma extranodal, si el tamaño es mayor de 10 cm peor pronóstico, si está infiltrada la médula ósea peor respuesta. De lo anterior se deduce que cada subtipo tiene su propuesta terapéutica. El LNH de células B se trata casi con la misma combinación de quimioterápicos que el LNH de células T pero en este último es mucho más agresiva la dosis utilizada.

El sistema de determinación del estadio de la enfermedad más conocido es el de Ann Arbor desarrollado para la enfermedad de Hodgkin, el que también se aplica para los LNH. Este sistema tiene en cuenta el número de localizaciones ganglionares y extraganglionares, la situación de las mismas y la presencia o ausencia de síntomas sistémicos. Se enumeran del I al IV. Pueden ir con la letra (B), si hay fiebre mayor de 38 °C y baja de peso mayor del 10%, o de lo contrario con (A) en ausencia de estos síntomas (13).

CONCLUSIONES

1. El carcinoma epidermoide es el tumor maligno más frecuente del complejo nasosinusal, seguido del carcinoma indiferenciado y del linfoma (7,8).
2. El LNH con predominio de células B representa el 85 % y con mayor número de células T el 10-20 % (12).
3. Frente a un adulto con obstrucción nasal unilateral de carácter permanente y progresivo con TC que muestre compromiso nasosinusal homolateral pensar como primera posibilidad diagnóstica que se trata de un proceso expansivo tumoral.
4. Las técnicas inmunohistoquímicas, citometría de flujo y análisis molecular han abierto nuevos horizontes en el diagnóstico y pronóstico de estos enfermos (12,13).
5. La actinomicosis de localización cráneo-facial representa el 60% de los casos diagnosticados, seguida de la ubicación abdominal 25%, y la torácica 15%. En su forma cráneo-facial suele recogerse el antecedente de la extracción de una pieza dentaria o la mala higiene bucal (1,6).

BIBLIOGRAFIA

1. Nancy Lee Harris; Elaine S. Saffé; Harold Stein; Peter Blood. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: A proposal from the International lymphoid study group, vol 84, No 5, (sept 1), 1994; 1361-1392.
2. Harry Ioachim. Lymph node pathology 1994; 311-343.
3. Harrison DG. Hematología y oncología. En: Principios de Medicina Interna; 1995. P. 2042-2044.
4. Hartig G; Montone K; Wasik M; Charlian A; Hayden R. Nasal T. Cell lymphoma and the lethal midline granuloma syndrome. Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 114:653-6.
5. Ratech H; burke JS; Blayney DW; Sheibani K; Rappaport H. A clinicopathologic study of malignant lymphomas of the nose, paranasal sinuses, and hard palate, including cases of lethal midline granuloma. Cancer 1989; 64:2525-31.
6. Cleary KR; Batsakis JG. Sinonasal lymphomas. Ann Otol Rhinol Laryngol 1994; 103:911.
7. Wintrob's; Grichard Lee; Thomas C Bithell; John Foerster; John W Athens. Non Hodgkin's Lymphomas 1993; 80:2109-2119.
8. Grange C; Cabane J; Dubois A; Raphael M; Chomette G; Lamas G; Godeau P; Meyer B; Imbert JC. Centofacial malignant granulomas. Clinicopathologic study of 40 cases and review of the literature. Medicine 1992; 71:179-96.
9. Nishizaki K; Yoshino T; Yorizane T; Masuda Y. Idiopathic midline destructive disease involving the paranasal sinuses and middle ear. Otolaryngol Head and Neck Surg 1997; 116:548-50.
10. Gaulard P; Henni T; Marolleau JP; Haioun C; Henni Z, Voisin MC; Divine M; Goossens M; Farec JP; Reyces F. Lethal midline granuloma (polymorphic reticulosis) and lymphomatoid granulomatosis. Evidence for a monoclonal T Cell lymphoproliferative disorder. Cancer 1988; 62:705-10.
11. Senan S; Symonss RP; Brown IL. Nasal peripheral T cell lymphoma: 20 year review of cases treated in Scotland. Clin Oncol 1992; 4:96-100.
12. J.Charles Jennette. Immunohistology in diagnostic pathology 1990; 131-134.
13. Logsdon MD; Kavadi VS; Cabanillas F; Hess MA; Cox JD. Lymphoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: improved outcome and altered prognostic factors with combined modality therapy. Cancer 1997; 80:477-88.
14. Maxymiw WG; Patterson BJ; Wood RE; Meharchand JM; Munro AJ; Gorska-Flipot B. cell lymphoma presenting as a midfacial necrotizing lesion. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 74:343-7.