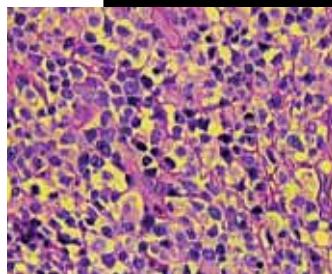


Frecuencia y descripción clínica de linfoma extraganglionar en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza



Rosa Ruiz Betanzos, Annel Martínez Ríos, Alberto Trejo González*

Resumen

Antecedentes: En los últimos 50 años la frecuencia de linfoma aumentó 4%; esta enfermedad es la quinta causa de cáncer en México, es más frecuente en los ancianos, en el sexo masculino y en especial en pacientes con inmunosupresión primaria y secundaria.

Objetivos: Primario: Determinar cuál es la frecuencia de linfoma con presentación extraganglionar primaria. Secundarios: Describir las características clínicas de los linfomas extraganglionares, y determinar la frecuencia de linfoma extraganglionar de acuerdo a la edad y el sexo.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, abierto. Se incluyeron los casos de pacientes con diagnóstico histopatológico de linfoma en un periodo de 2 años, y se obtuvieron los datos de la historia clínica y el reporte histopatológico.

Resultados: Se diagnosticaron 48 casos de linfoma, la edad de presentación más frecuente es en mayores de 60 años, principalmente en el sexo masculino. Los linfomas extraganglionares representan el 22.9% (11 casos).

Conclusiones: los linfomas de presentación extraganglionar primaria representan el 22.9% del total de los linfomas, que en general son más frecuentes en hombres mayores de 60 años.

Palabras clave: linfomas extraganglionares, MALT.

Frequency and clinical description of extraganglionar lymphoma at General Ignacio Zaragoza Regional Hospital Summary

Background: In the last 50 years, the increment in the frequency of lymphomas was of 4%. This disease is the fifth cause of cancer in Mexico, being more frequent in the elderly, mainly in men, and particularly in patients with primary and secondary immunosuppression.

Objectives: Primary: To determine the frequency of lymphomas with primary extranodal presentation. Secondary: To describe the clinical characteristics of extranodal lymphomas, and to determine the frequency of extranodal lymphoma by age and sex.

Material and methods: Observational, retrospective, descriptive open study. It included all the cases of patients with a histopathology diagnostic of lymphoma in a period of two years, obtaining the data from their clinical history and histopathological report.

Results: 48 cases of lymphomas were diagnosed; appearing more frequently in patients age 60 or older, mainly in masculine patients. Extranodal lymphomas represent 22.9% of the cases (11 cases).

*Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)
Solicitud de sobretiros: rosi_ruiz_betanzos@yahoo.com.mx

Conclusions: Primary extranodal presentation lymphomas represent 22.9% of the total of lymphomas, more frequently developed in men 60 years or older.

Key words: extranodal lymphomas, MALT.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente un tercio (20-34%) de los linfomas no Hodgkin (LNH) se presentan inicialmente en sitios extraganglionares o fuera del bazo, es decir donde normalmente no existe tejido linfoide, a esto se le conoce como linfomas extraganglionares.^{1,2} Pero, debe destacarse que su definición es controversial,³ especialmente cuando existe afectación ganglionar y extraganglionar; la definición inicial fue propuesta en 1961 por Dawson, quien describió la presentación gástrica con o sin involucramiento de los ganglios linfáticos⁴; la inclusión de pacientes en estadio III y IV en este grupo es cuestionable. Cuando se incluye el bazo en esta definición la frecuencia incrementa a 40%.⁵ Esta entidad representa un cambio en el diagnóstico rutinario del linfoma en cuanto a la presentación clínica, variedad histológica y tipo molecular.⁴

La etiología es multifactorial e incluye supresión inmunológica, infecciones tanto viral como bacteriana⁶ y exposición a agentes tóxicos, es indudable el estímulo antigénico crónico a un sistema inmune disregulado; la inestabilidad geográfica, la pérdida de control de un proceso infeccioso por organismos potencialmente oncogénicos son componentes importantes en la patogenia de esta neoplasia. También influye la variabilidad geográfica, como es el caso del virus de Epstein-Barr y el virus Linfotropo humano tipo I, involucrados en la patogenia de esta entidad, que tienen mayor incidencia en Asia en relación con Europa y Norte América;⁴ asimismo, la presencia de *Borrelia burgdorferi* se ha reportado en pocos casos observados en Europa.⁷ Más recientemente se ha establecido la estrecha relación existente entre la bacteria *Helicobacter pylori* y el linfoma gastrointestinal.⁸

El espectro histológico muestra algunas diferencias respecto al linfoma primario ganglionar, casi la mitad de los casos extraganglionares son difusos de células grandes, los subtipos agresivos generalmen-

te se presentan en sistema nervioso central, testículos, hueso e hígado;⁴ en cuanto a su localización, en 1972 se observó en el estudio de C. Freeman y cols., del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, que los linfomas extraganglionares se originan en orden decreciente en el tracto gastrointestinal, seguido de la orofaringe y en menor grado de los demás órganos, lo cual no es diferente a lo reportado más recientemente.

Los casos de linfoma a nivel gastrointestinal son los más frecuentes de esta entidad, y representan del 10 al 14% (30-40% de los casos extranodales); es más común que el sitio involucrado sea el estómago, seguido del íleon, colon y recto;⁹ a nivel ocular la frecuencia es de alrededor del 5%,⁹ testicular del 1-2% con una incidencia de 0.26/100,000 habitantes por año, la mayoría de estos pacientes son mayores de 60 años;¹¹ en mama se reporta en el 2%;¹² a nivel renal en 1%,¹³ y en piel solo hay alrededor de 17 casos publicados.¹⁴ Se ha reportado casos esporádicos en la glándula suprarrenal, páncreas y vesícula biliar.¹⁵

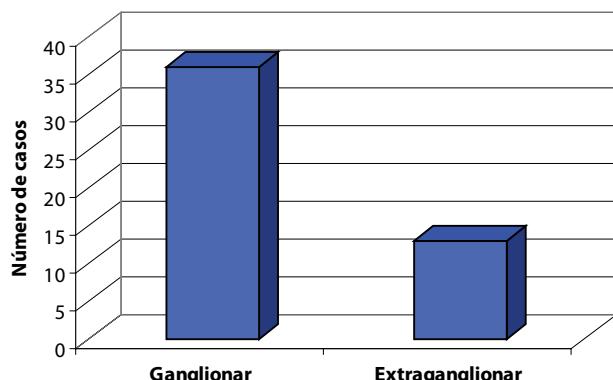
OBJETIVOS

Objetivo primario: Determinar cuál es la frecuencia del linfoma con presentación extraganglionar primaria.

Objetivos secundarios: Describir las características clínicas de los linfomas extraganglionares, y determinar la frecuencia de linfoma extraganglionar según la edad y el sexo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, abierto, donde se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico anatomo-patológico de linfoma hospitalizados en el servicio de medicina interna, y pacientes que acudieron a la consulta externa de hematología del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) de marzo de 2006 a mayo del 2009. Esta información se obtuvo de las hojas de consulta diaria y de la libreta de ingresos y egresos del servicio de hematología, posteriormente se revisaron los expedientes clínicos de donde se obtuvo: nombre, edad, sexo, fecha de diagnóstico anatomo-patológico de linfoma y localización anatómica primaria, sea por biopsia quirúrgica o pieza

**Figura 1.** Localización primaria

operatoria, estadio clínico al momento del diagnóstico (con o sin compromiso ganglionar adyacente). Se identificaron los casos de linfoma de presentación extraganglionar en aquellos pacientes que no presentaron evidencia imagenológica de involucración ganglionar, y se registraron los signos y síntomas relacionados con linfoma presentados al momento del diagnóstico y durante su evolución.

Análisis estadístico

Con base en la información de las historias clínicas a través de la cedula de recolección de datos, se empleó la estadística descriptiva para caracterizar el total de pacientes con linfoma. El análisis se realizó con el programa Microsoft Office Excel 2003.

RESULTADOS

Durante marzo del 2006 a mayo del 2009 se diagnosticaron 48 casos de LNH, 11 de ellos fueron de localización primaria extraganglionar (22.9% del total de los linfomas) (fig. 1).

En la muestra participaron 27 varones (56.2%) y 21 mujeres (43%) (fig. 2) de entre 16 y 88 años, con un promedio de edad de 55.56 años.

En orden de frecuencia, en primer lugar están los linfomas de localización ganglionar con 37 casos (78%), seguidos de los de localización nasal con 3 casos (6%), ocular con 2 casos e intestinal con otros 2 (ambos representaron el 4%); oral, tejidos blandos, y gástrico con el 2% de los casos (fig. 3).

Es evidente la mayor frecuencia de linfomas de células B en todas las localizaciones; sin embargo,

de los linfomas primarios extraganglionares, 2 casos (18%) fueron de células T.

El conocimiento de la diversidad de manifestaciones clínicas de los linfomas extranodales es importante para la sospecha diagnóstica, por ello presentamos los datos clínicos sobresalientes de 11 casos diagnosticados en nuestra unidad hospitalaria (Ver Tabla 1. pag 13).

Caso 1

Mujer de 42 años que asistió a la consulta de odontología por una protrusión de los incisivos centrales superiores que llevaba 4 meses de evolución. En la exploración inicial solo se detectó hiperemia y deformidad de la encía; se realizó una biopsia que reportó linfoma difuso de células grandes.

Caso 2

Varón de 71 años de edad que presentaba dolor en el segundo ortejo izquierdo con 6 meses de evolución. En la exploración física se manifestó hiperemia, hipertermia y posterior necrosis, por lo que requirió de una intervención quirúrgica en la que se encontró una tumoración que abarcaba el segundo y tercer ortejos izquierdos cuyo reporte histopatológico fue de linfoma de linfocitos pequeños extirpe T.

Caso 3

Mujer de 68 años que inició en junio del 2006 con epífora de ojo derecho sin aparente alteración en la agudeza visual, hiperemia conjuntival y escleral, presencia de 3 nódulos de aproximadamente 0.5 cm de

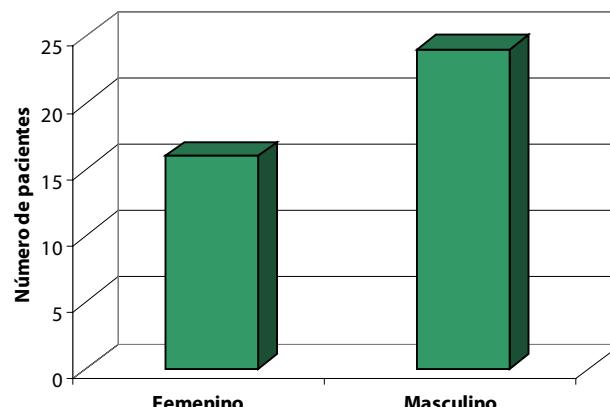
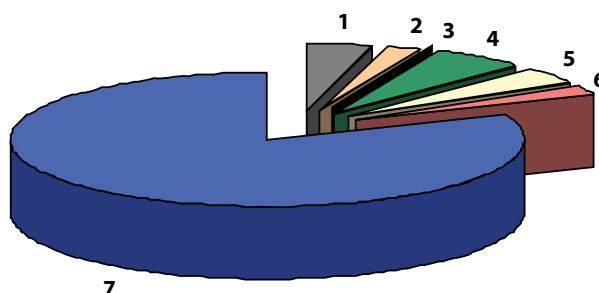
**Figura 2.** Linfomas, presentación por sexo

Figura 3. Distribución de acuerdo al sitio anatómico primario



Frecuencia de presentación anatómica. 1: ocular 4%, 2: mucosa oral 2%, 3: tejidos blandos, 4: nasal 6%, 5: intestinal 4%, 6: gástrico 2%, 7: ganglionar 78%.

diámetro, superficie irregular, consistencia blanda no adherida a planos profundos, móvil, con vaso prominente en la conjuntiva bulbar nasal del lado derecho y un discreto desplazamiento del globo ocular hacia la derecha.

Tomografía axial computarizada: exoftalmos.

Reporte de biopsia incisional de conjuntiva bulbar: linfoma difuso de bajo grado, positivo a malignidad a CD20, constituido por proliferación monótoma y difusa de linfocitos de tamaño pequeño.

Caso 4

Varón de 65 años de edad con padecimiento de 6 meses de evolución caracterizado por un aumento de volumen en la región temporal derecha, indurado, inmóvil, adherido a planos profundos de 3.5 cm de diámetro y base Cecil.

Reporte por ultrasonido: masa hipoecoica de bordes bien definidos en tejido celular subcutáneo de 49 por 14 mm avascular.

Biopsia: neoplasia maligna de estirpe linfoide con patrón de crecimiento difuso.

Varón de 47 años que inició con su padecimiento 4 meses previos al diagnóstico con obstrucción nasal de predominio derecho, que evolucionó a úlcera en el paladar duro y progresó a fistula palatonasal, rinorrea anterior y posterior, verdosa, fétida, halitosis, malestar general, fiebre, pérdida de peso y cefalea frontal.

TAC de senos paranasales: masa esfenoidal y etmoidal con fistula palatonasal de 1 x 1 cm.

Estudio histopatológico: LNH difuso de células grandes tipo B.

Caso 6

Mujer de 70 años quien 6 meses previos presentó pérdida de peso de 8 kg, dolor abdominal difuso y aumento de volumen en el flanco derecho. Ingresó al servicio de cirugía a causa de un cuadro compatible con obstrucción intestinal.

TAC abdominal: tumor en colon ascendente.

Laparotomía abdominopélvica exploradora: tumor en colon ascendente de 18 cm de diámetro.

Estudio histopatológico: linfoma difuso de células grandes tipo B.

Caso 7

Mujer de 88 años con padecimiento de 3 meses de evolución manifestado por lesión papulosa en el párpado inferior y posterior, y defecto de acomodación del globo ocular.

TAC de órbita: imagen isodensa a músculo que no refuerza con el contraste IV, se extiende hacia el canto interno sin causar lesión ósea y que cubre parcialmente el globo ocular.

Biopsia: linfoma difuso de células grandes.

Caso 8

Varón de 46 años con padecimiento de 6 meses de evolución manifestado por distensión y dolor abdominal posprandial inmediato. Síntomas generales: pérdida de 7 kg de peso corporal, náusea con vómito posprandial de contenido gastroalimentario.

Biopsia de la mucosa gástrica: linfoma difuso de células grandes hendiditas.

Caso 9

Mujer de 77 años que presentó durante 3 años distensión abdominal posprandial con aumento inmediato de volumen abdominal y dolor punzante en los flancos con intensidad de 5 de 10, cuadro que se acentúa durante los últimos 3 meses.

Biopsia de tumor del siego: linfoma asociado a mucosa.

Caso 10

Varón de 54 años con cuadro intermitente caracterizado por secreción nasal anterior amarilla verdosa,

Tabla 1. Características de los linfomas extraganglionares diagnosticados

Caso	Edad	Sexo	Diagnóstico	Estirpe	Localización
1	42	F	Linfoma difuso de células grandes	B	Mucosa oral (encía)
2	71	M	Linfoma de linfocitos pequeños	T	Segundo ortejo del pie izquierdo
3	63	F	Linfoma difuso de bajo grado	B	Conjuntiva bulbar superior
4	65	M	Linfoma no clasificable	B	Partes blandas de la región temporal
5	47	M	Linfoma de linfocitos pequeños	B	Mucosa nasal
6	70	F	Linfoma de células grandes	B	Colon ascendente
7	88	F	Linfoma difuso de células grandes	B	Ocular izquierdo
8	58	M	Linfoma difuso de células hendidas	B	Gástrico
9	77	F	Tejido linfoide asociado a mucosas	B	Ciego
10	32	M	Linfoma asociado a virus Epstein-Barr	B	Mucosa nasal
11	27	F	Linfoma de linfocitos pequeños	T	Mucosa nasal

epistaxis ocasional de predominio en la fosa nasal izquierda y cefalea ocasional. En la exploración física se aprecia una masa blanquecina perlada de aproximadamente 0.5 cm de diámetro en la fosa nasal izquierda. *Biopsia:* LNH asociado a virus de Epstein-Barr.

Caso 11

Mujer de 27 años que durante 2 años presentó obstrucción nasal persistente, escurrimiento nasal seropurulento y perforación del septum nasal, congestión, prurito y sangrado.

Biopsia de mucosa nasal: LNH difuso de células pequeñas tipo T.

DISCUSIÓN (Ver Tabla 2. pag 14)

Los pacientes con linfoma en nuestra sede hospitalaria generalmente son referidos en estadios avanzados, no todos presentan síntomas B (diaforesis, fiebre y pérdida ponderal) en estadios iniciales, sobre todo los diagnosticados de linfoma de localización extraganglionar primaria. En los casos presentados, 2 pacientes refirieron pérdida de peso y solamente uno manifestó fiebre anterior al diagnóstico de linfoma extraganglionar, lo cual consideramos la causa de la referencia tardía, ya que los síntomas y signos iniciales son inespecíficos; sin embargo, todos los pacientes refirieron en la historia clínica la presencia de una masa –o por lo menos síntomas secundarios a ocupación– causante de deformidad, como en el caso número 1; en otros casos hubo síntomas sugestivos de obstrucción (caso 5), y en la minoría se presentaron cambios de coloración (caso número 2) o laceración en piel o mucosa.

En las series encontradas en la literatura médica, los linfomas extraganglionares –en Estados Unidos y en Europa– ocupan el 20-30% del total de los linfomas; en México son la quinta causa de muerte por neoplasias. En nuestra serie, representan el 22.9% y solo existe una mínima diferencia en el sexo (femenino, 54.54%, y masculino, 45.45%); se presenta sobre todo en mayores de 60 años, aunque los linfomas extraganglionares en relación con los ganglionares se observan en sujetos más jóvenes.

Lo anterior determina que no son infrecuentes y que las manifestaciones clínicas pueden no ser las habituales, por ello los médicos de primer contacto –sobre todo los internistas y cirujanos generales– deben tener un amplio conocimiento de las diversas manifestaciones clínicas de esta enfermedad y así obtener un diagnóstico temprano para ofrecer un tratamiento oportuno, ya que es bien conocido que el inicio del tratamiento en estadio I y II de la Ann Arbor (sin otro factor clínico de riesgo) tienen un riesgo bajo de acuerdo al índice pronóstico internacional de los LNH, con una supervivencia del 73% a 5 años, y solo representan el 35% del total de los linfomas diagnosticados, la mayoría de los casos ya se encuentran en estadios III o IV con un pronóstico sombrío.

CONCLUSIONES

De acuerdo con lo observado, podemos concluir que los linfomas en general predominan en el sexo masculino en mayores de 60 años, y los de inicio en sitios extraganglionares no son infrecuentes ya que representan el 22.9% del total de los linfomas. Los de lo-

calización primaria extraganglionar predominan en el sexo femenino (54.54%) en relación con el sexo masculino (45.45%), y en mayores de 60 años.

Su presentación es diversa, se caracterizan principalmente por un aumento de volumen en el sitio primario, causando deformidad y en ocasiones por una masa palpable o visible según sea el área anatómica.

Aunque es muy raro, hay que tener en cuenta la presentación primaria en cavidad oral, ya que pueden representar el comienzo de la progresión de la enfermedad hacia otros ganglios linfáticos y órganos reticuloendoteliales. Un claro diagnóstico de linfoma puede ser enmascarado por signos y síntomas sugestivos de otras enfermedades orales como gingivitis ulceronecrotizante o pericoronaritis crónica, así como osteomielitis. En el caso 1 la paciente solo presentó protrusión de 2 piezas dentarias sin que se documentara una tumoración a la exploración física inicial, pero es evidente que ya existía una lesión causante de la deformidad de la encía que ocasionó que se presentara la protrusión dentaria.

Según la literatura, la presentación dérmica es infrecuente, y se corrobora en nuestra serie con solo un caso encontrado (núm. 2), manifestado por dolor en el segundo ortejo izquierdo. Se observó con mayor frecuencia en la localización nasal (27.2%), por lo que se concluye que todas las lesiones ocupativas, deformidades, cambios de coloración o ulceraciones en cualquier localización anatómica deben ser sometidas a una biopsia para descartar la presencia de malignidad. ●

Tabla 2. Presentación clínica inicial de los linfomas extraganglionares

Caso	Con síntomas B	Sin síntomas B
1	—	Cuerpo extraño
2	—	Dolor local
3	—	Cuerpo extraño
4	—	Cuerpo extraño
5	Pérdida de peso, fiebre	—
6	Pérdida de peso	—
7	—	Cuerpo extraño
8	Pérdida de Peso	—
9	—	Distensión abdominal
10	—	Epistaxis
11	—	Cuerpo extraño

BIBLIOGRAFÍA

1. Psyri A, Papageorgiou S, Economopoulos T. Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management. *Ann Oncol.* 2008;19:1992-9.
2. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Conconi A, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 2: Head and neck, central nervous system and other less common sites. *Ann Oncol.* 1999;10:1023-33.
3. Krol AD, Ie-Cessie S, Snijder S, Kluin-Nelemans JC, Kluin PM, Noordijk EM. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. *Ann Oncol.* 2003;14:131-9.
4. E. Zucca. Extranodal lymphoma: a reappraisal. *Ann Oncol.* 2008;19:77-80.
5. Lee WK, Lau EW, Duddalwar VA, Stanley AJ, Ho YY. Abdominal manifestations of extranodal lymphoma: spectrum of imaging findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:198-206.
6. Rosado M, Byrne G, Ding F, Fields KA, Ruiz P, Dubovy SR, et al. Ocular adnexal lymphoma: a clinicopathologic study of a large cohort of patients with no evidence for an association with Chlamydia psittaci. *Blood* 2006;107:467-72.
7. Wood GS, Kamath NV, Guitart J, Heald P, Kohler S, Smoller BR, et al. Absence of *Borrelia burgdorferi* DNA in cutaneous B-cell lymphomas from the United States. *J Cutan Pathol.* 2001;28:502-7.
8. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet.* 1991;338:1175-6.
9. Papaxoinis G, Papageorgiou S, Rontogianni D, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study of 128 cases in Greece. A Hellenic Cooperative Oncology Group study (HeCOG). *Leuk Lymphoma.* 2006;47:2140-6.
10. Frederick A, Jakobiec FA. Ocular adnexal lymphoid tumors: progress in need of clarification. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:941-50.
11. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et al; International Extranodal Lymphoma Study Group. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21:20-7.
12. Ryan G, Martinelli G, Kuper-Hommel M, et al; International Extranodal Lymphoma Study Group. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: prognostic factors and outcomes of a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Ann Oncol.* 2008;19:233-41.
13. Sheth S, Ali S, Fishman E. Imaging of renal lymphoma: patterns of disease with pathologic correlation. *RadioGraphics* 2006;26:1151-68.
14. Venizelos ID, Tatsiou ZA, Mandala E. Primary cutaneous T-cell-rich B-cell lymphoma: a case report and literature review. *Acta Dermatoven APA.* 2008;17:177-181.
15. Kim MJ, Kim KW, Kim HC, et al. Unusual malignant tumors of the gallbladder. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187:473-80.