

Factores clínicos predictores de malignidad en biopsia de ganglios cervicales en pediatría

Marcela del Pilar Vargas-Vallejo,¹
Rubén Martín Álvarez-Solís,²
Margarita Juárez-Quintal,³
David Bulnes-Mendizábal,⁴
Armando Quero-Hernández⁵

RESUMEN

Objetivo: identificar factores clínicos asociados con etiología maligna en niños con biopsia de ganglio linfático cervical, y tratar de conformar un modelo clínico.

Material y métodos: estudio retrospectivo, descriptivo y de corte transversal, que abarcó un periodo de 10 años, en el que se estudiaron 43 pacientes con adenopatías en cuello a quienes se les realizó biopsia en el Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón", Villahermosa, Tabasco. **Resultados:** en 23 casos se identificó etiología maligna y en 20, benigna. El tamaño del ganglio biopsiado, el número de adenopatías, la edad y el tiempo de evolución estuvieron asociados con el riesgo de malignidad. Los factores asociados con malignidad incluyeron dos o más ganglios, ganglios cervicales bilaterales y tiempo de evolución ($p < 0.05$ para todas las variables). Los factores no asociados fueron sexo, edad del paciente, fiebre y esplenomegalia.

Discusión: los linfomas de Hodgkin fueron la patología más frecuente, afectaron más al sexo masculino y en edad escolar. El tamaño del ganglio mayor a 3 cm, la presencia de ganglios cervicales bilaterales y el tiempo de evolución corto (seis meses a un año) fueron las diferencias más significativas entre adenopatías de etiología maligna y benigna. Otros factores en la literatura son la radiografía de tórax y los ganglios linfáticos supraclaviculares, no identificados en este estudio.

SUMMARY

Objective: to present the clinical data that would anticipate the risk of malignancy in children subject to a lymph node biopsy for cervical lymphadenopathy.

Methods: this is a descriptive, retrospective and cross-sectional study that included 43 patients who were seen for cervical adenopathy in a 10-year period at the *Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón"*.

Results: 23 cases turned out to be malignant disease (Hodgkin disease being the most frequent) and 20 non-malignant diseases (infectious or reactive). The age at the moment of the diagnosis, duration of clinical progression and the number of nodes involved (2 or more) and the size of the lymph node biopsied were the risk factors for malignancy. Non associated risk factors were sex, age of the patient, fever and spleen enlargement.

Conclusion: Hodgkin disease was the most common that affected boys in school age. The size of the lymph node bigger than 3 cm and bilateral cervical lymph nodes and the progression of the disease shorter than 6 months, were the most significant differences between malignant and benign adenopathy.

¹Servicio de Oncología

²División de Cirugía
Pediátrica

³Servicio de Pediatría

⁴Servicio de Anatomía
Patológica

⁵Servicio

de Hematología
Pediátrica,

Hospital Pediátrico,
Secretaría de Salud,
Oaxaca, Oaxaca

Autores 1 a 4,
Hospital del Niño "Dr.
Rodolfo Nieto Padrón",
Villahermosa, Tabasco

Comunicación con:

Rubén Martín

Álvarez-Solís.

Correo electrónico:

rubenalsol@hotmail.com

Introducción

La linfadenopatía periférica es común en la práctica quirúrgica pediátrica. Los ganglios linfáticos aumentados de tamaño son los tumores más frecuentes en el cuello. El aumento de tamaño de un ganglio linfático en un niño provoca preocupación en los pediatras y ansiedad en los padres, aun cuando la probabilidad de malignidad sea

baja; el miedo de malignidad es la principal indicación para biopsia en la mayoría de los casos.¹

Aunque las masas cervicales más frecuentes son benignas,¹⁻³ las malignas son frecuentemente encontradas y se puede necesitar biopsia de las mismas. En una revisión retrospectiva de resultados de biopsia de ganglios linfáticos, Lee y colaboradores fundamentaron que 77 % de las biopsias de ganglios fue de etiología benigna en niños de uno

Palabras clave

- ✓ linfadenopatía cervical
- ✓ biopsia

Key words

- ✓ cervical lymphadenopathy
- ✓ biopsy

a 10 años de edad.⁴ Subsecuentemente, la terapéutica de biopsia de ganglio linfático en niños es sólo de 20 %.⁴

La linfadenopatía cervical es la causa más frecuente de masa en cuello en niños. Aunque la etiología infecciosa por virus o bacterias es la más común entre los casos benignos, también se han informado infecciones por mononucleosis, micobacterias y por arañazo de gato.^{5,6} La tuberculosis e infecciones por hongos son ocasionales. Si la etiología es infecciosa, el tratamiento específico para el agente hace que la linfadenopatía remita, aunque por lo general no desaparece.⁵

La linfadenopatía cervical puede ser también de etiología maligna, siendo la principal expresión el linfoma de Hodgking, tercer tumor maligno más encontrado en niños.⁷ El cáncer es la segunda causa de muerte en niños entre uno y 14 años de edad, después de las lesiones traumáticas. Aproximadamente 5 % de las enfermedades malignas involucran cabeza y cuello, pero 27 % del cáncer pediátrico es secundario a tumores primarios en la región del cuello.⁷⁻⁹

La naturaleza benigna de un tumor puede ser precedida por la localización de la masa, tamaño y factores clínicos asociados. Varios estudios se han realizado al respecto y la necesidad de biopsia de ganglio linfático periférico.^{4,10-12} Los resultados predictores de malignidad deben ser identificados para seleccionar a los pacientes para biopsia, ya que un número importante de procedimientos innecesarios puede ser evitado. Un estudio de prevalencia de adenopatías de la cabeza y cuello demostró que 44 % de niños menores cinco años de edad o menos, aparentemente sanos durante la consulta pediátrica, presentaba ganglios linfáticos.¹³ De niños enfermos revisados durante la consulta, 64 % tenía ganglios linfáticos palpables.¹³ Dada la prevalencia de ganglios linfáticos en niños, la identificación de factores clínicos que acompañan o factores pronósticos que determinen malignidad, puede orientar al cirujano pediatra a tomar medidas preventivas. En resumen, los factores de riesgo conocidos pueden disminuir la ansiedad en los pacientes y evitar la cirugía con sus consecuentes riesgos quirúrgicos y anestésicos.

El propósito aquí fue identificar factores clínicos asociados con linfadenopatía maligna y desarrollar un modelo clínico que pueda predecir o determinar el riesgo de malignidad.

La experiencia de 10 años en el Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón" fue revisada en niños con biopsia de ganglio cervical: cuadro clínico, exámenes de laboratorio, reportes quirúrgicos y de histopatología.

Cuadro I
Características del ganglio linfático cervical en niños en quienes se realizó biopsia

Variable	Benigna	Maligna
Doloroso	15	4
No doloroso	5	19
Tamaño (cm) en promedio	2.5	3.7
Consistencia		
Blanda	13	4
Dura	7	19
Fijo	10	17
Móvil	5	3
Fluctuantes	13	4
Número		
Uno	12	1
Dos	1	6
Conglomerado	5	18
Localización		
Bilateral	3	11
Derecha	8	7
Izquierda	8	6

Material y métodos

Se revisaron los expedientes de 43 menores de 14 años a quienes se les realizó biopsia de ganglio linfático cervical, entre noviembre de 1990 y noviembre de 2000, en el Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón". La información revisada incluyó localización del ganglio biopsiado, tamaño (en centímetros), número de ganglios: uno, dos y conglomerado cuando eran tres o más; si estaba fijo o era móvil, fluctuante o no, doloroso o no. Se revisaron algunos antecedentes como tiempo de evolución de la adenopatía, historia de cáncer en la familia, exposición a tuberculosis, análisis de laboratorio (biometría he-

mática completa, exámenes preoperatorios), estudios radiológicos (radiografía de tórax), manejo antibiótico y diagnóstico histopatológico. No se consideraron ni realizaron estudios en ganglios linfáticos con biopsia por aspiración con aguja fina. El método estadístico fue el promedio, aunque sabemos que los modelos de regresión logística pueden ser usados en análisis clínicos para predecir pronóstico estadístico y que el método de regresión logística multivariado puede ampliarse para predecir malignidad en pacientes pediátricos con linfadenopatía. En este trabajo los factores de riesgo según edad, tamaño y número de adenopatías fueron definidas como variables pronósticas o de riesgo para malignidad.

Resultados

Se incluyeron 43 pacientes con adenopatía cervical: seis del sexo femenino y 14 del masculino resultaron con etiología benigna; seis del sexo femenino y 17 del masculino tuvieron etiología maligna. La media de edad para los pacientes con etiología maligna fue de cinco años tres meses y para aquellos con etiología benigna, de seis años seis meses, sin diferencias significativas.

Dentro de los antecedentes de importancia, el cáncer en la familia sólo estuvo presente en un paciente con patología benigna y en uno con patología maligna; en ambos se trató de cáncer cervicouterino. Todos los pacientes con etiología maligna tuvieron Comb negativo. Un paciente con Comb positivo y dos con ausencia de BCG y PPD positivo en el grupo con etiología benigna.

En cuanto al tiempo de evolución de la adenopatía, la investigación mostró que el promedio fue de 14 meses para etiología maligna y cuatro meses para etiología benigna.

En cuanto a las características clínicas de los ganglios estudiados, entre los casos con adenopatías benignas 15 fueron dolorosos y cinco no. En los asociados con etiología maligna, cuatro fueron dolorosos y 19 no. De tal forma, hubo mayor porcentaje de casos no dolorosos en el grupo con etiología maligna (cuadro I).

El tamaño del ganglio varió de 1 a 4 cm con promedio de 2.5 cm para etiología benigna, y de 2 a 5 cm con promedio de 3.7 cm en etiología maligna.

En relación con la consistencia, 13 casos de adenopatía benigna (65 %) fueron blandos y siete (35 %), duros. En la adenopatía maligna, cuatro (18 %) fueron de consistencia blanda y 19 (82 %), dura. Ganglios con etiología benigna y con conglomerado ganglionar se presentaron solamente en cinco (22 %) casos en un lado del cuello y en ningún caso en forma bilateral. Ganglios con etiología maligna y con conglomerado ganglionar se presentaron en 18 casos (78 %) (cuadro II).

En cuanto al sitio de localización, la presentación en ambos lados del cuello ocurrió en tres casos con etiología benigna y en 11 con malignidad. En el resto de los pacientes no hubo diferencia significativa entre lado derecho o izquierdo de la cadena ganglionar cervical anterior.

Cuadro II
Etiología definida en biopsia de ganglio
linfático cervical

Etiología maligna (n)	
Linfoma de Hodgking	15
Linfoma no Hodgking o Burkitt	3
Histiocitosis	3
Leucemia linfoblástica aguda	1
Sarcoma granulocítico	1
Total	23
Etiología benigna (n)	
Hiperplasia linfática	9
Adenitis	6
Micobacteria	3
Linfoma granulomatoso inespecífico	1
Mononucleosis infecciosa	1
Total	20

Las cadenas ganglionares más afectadas fueron las cervicales anteriores submaxilares y por delante del esternocleidomastoideo (benignas cuatro y malignas siete) y solamente en 15 casos de etiología benigna y 14 de etiología maligna se encontraron por detrás y afuera del esternocleidomastoideo. Un caso de etiología benigna y dos casos de maligna estuvieron ubicados en los ganglios retroauriculares.

No se obtuvo radiografía de tórax de rutina en todos los pacientes, únicamente en cinco con etiología benigna y en 12 con maligna. Los resultados de las radiografías no mostraron cambios o datos patológicos en relación con malignidad. Solamente en un caso fue sugestivo de bronconeumonía.

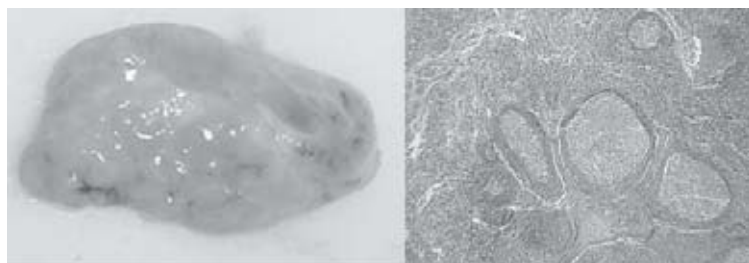


Figura 1. Ganglio linfático con aspecto ligeramente nodular, pero histológicamente con acentuada hiperplasia folicular reactiva inespecífica

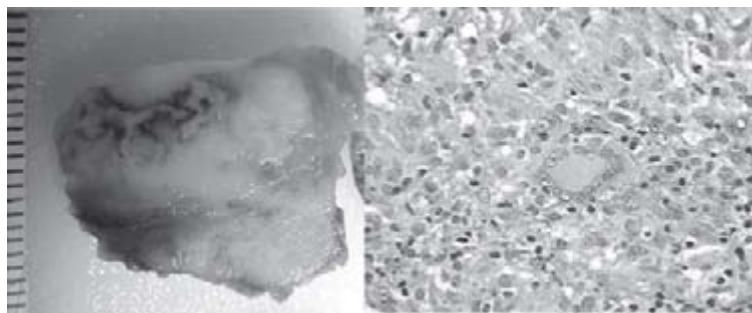


Figura 2. Ganglio linfático cervical con necrosis geográfica, engrosamiento capsular con fibrosis y que en los cortes microscópicos revela zonas con necrosis central rodeada de un exudado granulomatoso con células gigantes tipo Langhans, sugestivo de micobacteriosis

Los diagnósticos clínico-patológicos de 43 pacientes con biopsia de ganglios se muestran en el cuadro I. Se comprobó etiología maligna en 23 pacientes y benigna en 20. El linfoma de Hodgking fue la causa más común de linfadenopatía maligna y otros menos frecuentes fueron el linfoma no Hodgking e histiocitosis X; ninguno era metástasis de otro tumor maligno. La mayoría de los casos de etiología benigna estuvo relacionada con infección: hiperplasia linfática (figura 1) y adenitis, nueve y seis casos, respectivamente, y cinco con linfadenitis granulomatosa (figura 2).

El tratamiento antifímico se aplicó a tres pacientes con etiología por *Mycobacterium*. Seis pacientes cumplieron esquema de 15 días con dicloxacilina y siete pacientes con otros antibióticos, entre ellos penicilina, cefalotina, cefotaxime.

Discusión

Los ganglios linfáticos son los sitios donde los linfocitos quedan expuestos a los antígenos de agentes patógenos (virus, bacterias, hongos) capaces de provocar una respuesta linfocitaria celular o humoral. Normalmente esta respuesta consiste en proliferación de los linfocitos en el interior de los ganglios; esto puede producir aumento de tamaño de los mismos.¹

En ocasiones, la infección se asienta en los propios ganglios linfáticos, como en la tuberculosis (escrófula). Las neoplasias malignas, sobre todo los linfomas y las leucemias, también pueden aparecer o invadir los ganglios linfáticos. Esto puede hacer que los ganglios aumenten de tamaño y que su arquitectura normal se deforme.^{1,2,4,7,8}

Los ganglios linfáticos cervicales grandes ocupan el primer lugar de masa o aumento de volumen en el cuello durante la infancia.¹⁻⁴ En la mayoría de los casos se reporta hiperplasia reactiva inespecífica, probablemente secundaria a la linfa que drena de ganglios cervicales anteriores de infecciones de boca y faringe.

Nosotros identificamos diferentes signos y síntomas en el cuadro clínico que acompaña a la adenopatía cervical, formando un modelo clínico que puede ser útil para predecir el riesgo de malignidad en niños menores de 15 años con linfadenopatía cervical.

Para validar la prueba utilizamos el promedio, dado el pequeño tamaño de la muestra (43 casos) a pesar de analizar un periodo de 10 años, sin embargo, se han descrito modelos de regresión logística relacionando una variable con múltiples variables pronósticas en cáncer de mama.¹⁴ Los modelos logísticos además son comunes para identificar variables pronósticas (factores de riesgo) y estimar coeficientes para determinar la respuesta promedio de una variable pronóstica.^{10,15}

Nuestro modelo clínico incluye el tamaño del ganglio, la consistencia, el número, la localización y tiempo de evolución correlacionados para determinar el riesgo de malignidad. Otros métodos altamente predictivos de malignidad pueden o no estar presentes, sin embargo, se requieren exámenes de laboratorio y gabinete complementarios. La presencia de dolor, fiebre, tos, esplenomegalia, firmeza o dureza, no incrementó el riesgo de malignidad.

La duración de la adenopatía se ha descrito como de poco valor en el diagnóstico diferencial de adenopatía periférica,¹⁰ sin embargo, encontramos que el crecimiento ganglionar fue rápido cuando la adenopatía fue de origen maligno, a diferencia de la evolución lenta e insidiosa en crecimiento ganglionar benigno. Este resultado puede ser contrario a lo que se piensa comúnmente: que en los tumores malignos y en el crecimiento ganglionar de etiología maligna, la presentación clínica tiene más tiempo de evolución.

Algunos estudios retrospectivos se han realizado para examinar los factores clínicos, etiología e indicación de la biopsia de niños con adenopatía periférica.^{4,7,12,13} Estos análisis proveen información útil pero no determinan el riesgo de malignidad que tiene un niño con ganglio cervical aumentado. Srouji refiere que la linfadenopatía en niños es un evento raro y que sólo 15.8 % requiere biopsia.¹⁶ Por otra parte, en países en desarrollo, Moore refiere, en una casuística de 1877 especímenes de ganglios estudiados, que sólo 8.7 % fue maligno.¹⁷

El uso de este modelo propuesto puede orientar al cirujano y al pediatra, a sospechar la posible etiología benigna o maligna cuando exista crecimiento ganglionar cervical en un niño. Entre más características clínicas del modelo sean reunidas, el diagnóstico se acercará más para determinar benignidad o malignidad del ganglio, antes de la biopsia. Es obvio que se necesita un mayor número de pacientes para que los resultados de nuestro estudio sean reforzados y tomados como parámetros más concluyentes, ya que son de tendencia central no de varianza. Sin embargo, la mejor prueba es utilizar el modelo clínico predictor de malignidad en pacientes con ganglio cervical en nuestros hospitales, antes de efectuar la biopsia para determinar su efectividad.

Nuestro grupo fue pequeño, sin embargo, el modelo clínico puede utilizarse en uno de mayor tamaño, prospectivo, donde se apoye estadísticamente la validación significativa. Los factores clínicos utilizados son fácilmente identificables, por lo que la utilidad de este modelo puede ser reportado en el futuro. Lo importante es no retardar el diagnóstico de malignidad, por lo que no se debe descartar la necesidad de más estudios de laboratorio o gabinete y en su momento solicitarlos. Ante todo debe usarse el juicio clínico para determinar el riesgo de malignidad y la urgencia del diagnóstico.

Conclusión

Según los resultados encontrados se puede formar un modelo de presentación clínica para pacientes que necesitan biopsia de ganglio cervical y sospechar antes si la posible etiología es maligna o benigna.

De acuerdo con los parámetros y factores clínicos encontrados, el modelo clínico sugiere que paciente del sexo masculino con tiempo de evolución de pocos meses (en promedio cuatro), con dos o más ganglios cervicales (conglomerado ganglionar) mayores de 3 cm, de consistencia dura, bilaterales, tiene mayor probabilidad de etiología maligna.

Así mismo, paciente femenino con tiempo de evolución mayor de seis meses, con ganglio cervical menor de 3 cm, de consistencia blanda, en un solo lado del cuello, tiene mayor probabilidad de etiología benigna.

Entre más datos clínicos se registren en el paciente candidato a biopsia, mayor la probabilidad de predecir la etiología de la linfadenopatía.

La muestra del estudio fue de pocos casos ($n = 43$), y para poder determinar con mayor exactitud el modelo descrito se necesitaría un mayor número o un estudio multicéntrico con la colaboración de varias instituciones de salud.

Referencias

1. Tapper D. Senos y masas de cabeza y cuello. En: Ascraft H. Cirugía pediátrica. 2a. edición. México: Interamericana-Mc-Graw-Hill; 1995.

2. Hieber JP, Davids AT. Staphylococcal cervical adenitis in young infants. *Pediatrics* 1986;57:424-426.
3. Ritchie AK. Lymphadenopathy in children: A concise review. *WV Med J* 1975;86:402-404.
4. Lee YN, Terry R, Lukes RJ. Lymph node biopsy for diagnosis: A statistical study. *J Surg Oncol* 1980;14:53-60.
5. Altman RP, Margeleth AM. Cervical lymphadenopathy from atypical mycobacteria: Diagnosis and surgical treatment. *J Pediatr Surg* 1975;10:419-422.
6. Carithers HA, Carithers CM, Edwards RO. Cat scratch disease: Its natural history. *JAMA* 1969; 207:312-316.
7. Martínez FJ. Aspectos clínicos y quirúrgicos de los tumores malignos primarios de la región cervical en niños. *Rev Inst Nal Pediatr* 1997;50-53.
8. Pizzo PA, Miser JS, Cassidy JR, Filler RM. Solid tumors of childhood. En: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of Oncology*. 2nd edition. Philadelphia: JB Lippincott; 1985. p. 1511-1589.
9. Nesbit Mark E. Clinical assessment and differential diagnosis of the child with suspected cancer. En: *Principles and practice of pediatric oncology*. 2nd edition. Lippincott Company; 1993. p. 115-119.
10. Oliver SS, Younger JG, Hirschl RB. Predictors of malignancy in childhood peripheral lymphadenopathy. *J Pediatr Surg* 1999;34(10):1447-1452.
11. Knight PJ, Mulne AF, Vassy LE. When is lymph node biopsy indicated in children with enlarged peripheral nodes? *Pediatrics* 1982;69:391-396.
12. Lake AM, Oski FA: Peripheral lymphadenopathy in childhood. *Am J Dis Child* 1978;132:357-359.
13. Herzog LW. Prevalence of lymphadenopathy of the head and neck in infants and children. *Clin Pediatr* 1983;22:485-487.
14. Farewell VT, Math B, Math M. The combined effect of breast cancer risk factors. *Cancer* 1977; 40:931-936.
15. Armitage P, Gehan EA. Statistical methods for the identification and use of prognosis factors. *Int J Cancer* 1974;13:16-36.
16. Srouji IA, Okpala N, Nilssen E, et al. Diagnostic cervical lymphadenectomy in children a case for multidisciplinary assessment and formal management guidelines. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* 2004;68:551-556.
17. Moore SW, Schneider JW, SCAF HS, Diagnostic aspects of cervical lymphadenopathy in children in the developing world: a study of 1 877 surgical specimens. *Pediatr Surg Int* 2003;19(4):240-244. 