

# Hipertrofia amigdalina bilateral como primera manifestación de linfoma de linfocitos pequeños *B* con patrón interfolicular

## RESUMEN

El linfoma de linfocitos pequeños *B* afecta tejido ganglionar o extraganglionar de manera difusa, con centros de proliferación (pseudofolículos) que reemplazan la arquitectura normal. Existen patrones de infiltración poco frecuentes, como el interfolicular que puede ser de difícil diagnóstico histológico y probablemente corresponda a afección parcial o inicial de la enfermedad. Los linfomas amigdalinos por lo general se presentan como crecimiento unilateral o lesión fungante/ulcerada en las amígdalas; la mayoría corresponde a linfomas difusos de células grandes *B*, siendo los linfomas de bajo grado excepcionales. Se reseña el caso de un paciente de 54 años de edad con linfoma de linfocitos pequeños *B* y patrón interfolicular que afectaba las amígdalas palatinas, manifestado clínicamente por crecimiento bilateral/simétrico de las amígdalas y apnea del sueño.

## SUMMARY

B-cell small lymphocytic lymphoma typically involves nodal or extranodal tissues as a diffuse proliferation with proliferation centers (pseudofollicles) obliterating normal architecture. But there are unusual patterns of involvement including interfollicular pattern that can be difficult to recognize histologically and probably represent partial or early involvement by neoplasm. Tonsillar lymphoma usually presents either as a unilaterally enlarged palatine tonsil or as an ulcerative and fungating lesion over the tonsillar area. Most lymphomas that involve the tonsil are diffuse large *B* cell lymphomas and primary low-grade lymphomas are exceptional. We present a primary B-cell small lymphocytic lymphoma affecting palatine tonsils with interfollicular pattern in a 54 year-old man that clinically presented with symmetric / bilateral tonsillar enlargement and sleep apnea.

<sup>1</sup>Departamento de Patología

<sup>2</sup>Departamento de Cirugía

<sup>3</sup>Departamento de Biología Celular y Tisular, Universidad Panamericana, Distrito Federal, México

Autores 1 y 2, Centro Médico American British Cowdray, Distrito Federal, México

Comunicación con: Carlos Ortiz-Hidalgo. Correo electrónico: cortiz@abchospital.com

## Introducción

El linfoma/leucemia de linfocitos pequeños es un linfoma *B* (LLP-B) de bajo grado que característicamente es de curso indolente, con sobrevida aproximadamente de 10 años.<sup>1-3</sup> Por lo general este tipo de linfoma se presenta con linfadenopatía cervical en estadios avanzados, siendo raro el diagnóstico temprano.<sup>2</sup> El diagnóstico de LLP-B se efectúa ante la presencia de linfocitos neoplásicos (en tejido ganglionar o extraganglionar), sin infiltración en sangre periférica o médula ósea. Los pacientes con infiltración de la médula ósea corresponden a leucemia linfocítica crónica.<sup>1,3</sup> La Organización Mundial de la Salud considera ambas neoplasias como parte de un espectro de la misma enfermedad.<sup>1,3</sup> De los procesos linfoproliferativos que afectan las amígdalas, el más frecuente es el linfoma difuso de células grandes *B*, siendo los linfomas de bajo grado, entre ellos el linfoma de lin-

focitos pequeños, muy raros y pocas veces diagnosticados en estadios tempranos.<sup>4</sup>

Reseñamos la evolución de un adulto con hipertrofia bilateral de amígdalas palatinas y apnea del sueño, en quien por el estudio histopatológico de las amígdalas palatinas se identificó infiltración de linfoma de linfocitos pequeños con inmunofenotipo *B*; la médula ósea resultó negativa. Comentamos la importancia del examen patológico en el diagnóstico temprano de las neoplasias linfoides en las amígdalas.

## Caso clínico

Hombre de 54 años quien acudió a consulta por obstrucción de vías respiratorias altas de un año de evolución, asociada a infecciones de vías respiratorias superiores de repetición y apnea del sueño. No pre-

## Palabras clave

linfoma linfocítico  
pequeño  
hipertrofia  
neoplasias tonsillares  
síndromes de la apnea  
del sueño

## Key words

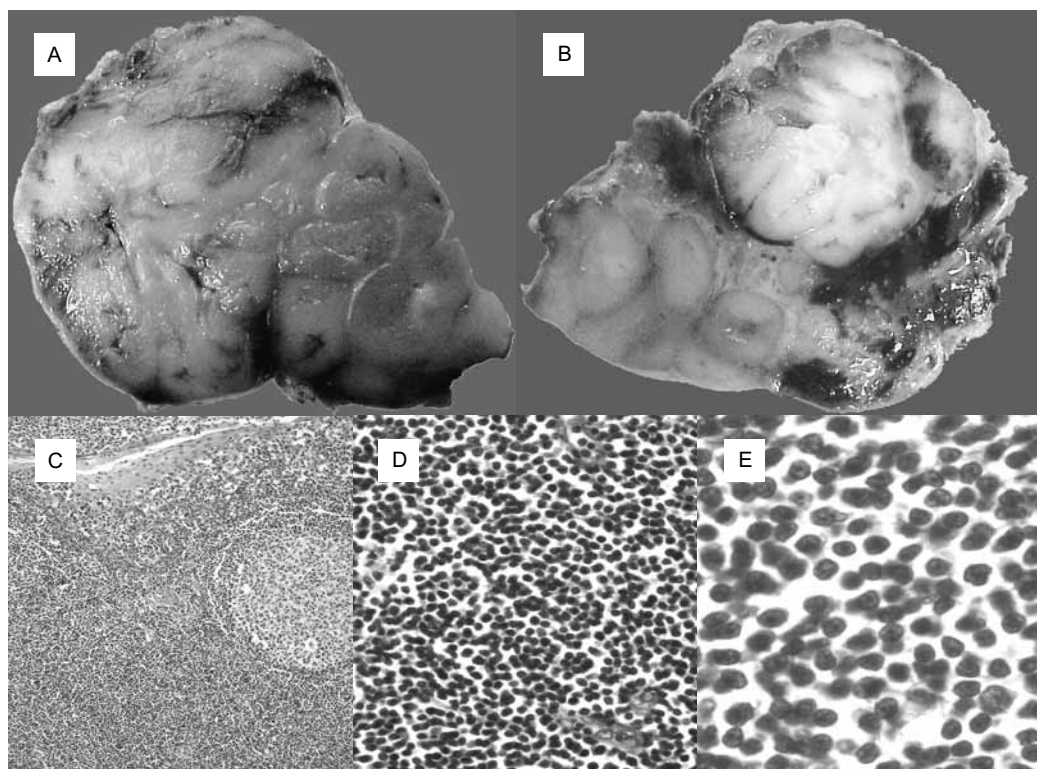
lymphoma, small  
lymphocytic  
hypertrophy  
tonsillar neoplasm  
sleep apnea syndromes

sentó adenomegalias, fiebre, diaforesis ni pérdida de peso. El paciente tenía antecedente de hipertensión arterial sistémica de 30 años de evolución, bajo tratamiento. A la exploración naso y orofaringe se observó hipertrofia bilateral y simétrica de las amígdalas palatinas, sin adenomegalias sistémicas ni otras alteraciones clínicas evidentes. Los estudios de laboratorio se encontraron dentro de los parámetros normales. Se realizó amigdalectomía palatina bilateral sin complicaciones quirúrgicas ni posoperatorias.

Macroscópicamente ambas amígdalas palatinas pesaron en conjunto 16.7 g y en promedio cada una midió  $3 \times 2.3 \times 1.5$  cm. La superficie externa era de aspecto edematoso, con hipertrofia de las criptas y hemorragia reciente. Al corte, la superficie era sólida, gris-rosada, blanda y ligeramente nodular (figura 1).

Histológicamente ambas amígdalas presentaron preservación parcial de la arquitectura, con folículos linfoides con centros germinales activos y acentuada

expansión paracortical (interfolicular). La zona parafolicular estaba infiltrada por linfocitos pequeños, monótonos, con escaso citoplasma, núcleos redondos, cromatina condensada y algunos nucléolos pequeños, alternando con escasas células grandes, con escaso citoplasma y nucléolo pequeño central (paraimunoblastos), sin formación de centros de proliferación (figura 1). Por inmunohistoquímica, las células neoplásicas de la paracorteza expresaron CD20 (DAKO 1:50), CD5 (Bio S.B. 1:30), CD23 (Cell Marque 1:25), CD43 (DAKO 1:150) y fueron negativas a CD10 (Bio S.B. 1:30), ciclina D1 (DAKO 1:300), con un índice de proliferación medido con Ki-67 (Cell Marque 1:25) de 20 % (figura 2). Con las características morfológicas e inmunofenotípicas, el diagnóstico fue linfoma/leucemia de linfocitos pequeños B con patrón de infiltración interfolicular en amígdalas palatinas. Se realizó posteriormente biopsia de médula ósea, la cual resultó negativa para infiltración neoplásica.



**Figura 1.** Amígdalas palatinas edematosas, derecha (A) e izquierda (B), con hipertrofia de las criptas y hemorragia reciente. C) Expansión parafolicular, con persistencia de un centro germinal (derecha) e infiltración del epitelio escamoso (arriba) (hematoxilina-eosina, 100x). D y E) Linfocitos neoplásicos pequeños, monótonos, con escaso citoplasma, núcleos redondos, cromatina condensada y algunos nucléolos evidentes (hematoxilina-eosina, 1000x)

## Discusión

El LLP-B por lo general se manifiesta con linfadenopatía cervical y en estadios avanzados, siendo poco frecuente el diagnóstico temprano con afectación exclusiva amigdalina.<sup>1-3</sup> Histológicamente (si afecta ganglios linfáticos o sitios extraganglionares) el LLP-B se caracteriza por proliferación monótona de linfocitos pequeños, redondos, con escasas células grandes (prolinfocitos y parainmunoblastos) que pueden formar agregados, llamados pseudofolículos o centros de proliferación. Las células neoplásicas expresan CD20, CD19, CD5, CD23 y son negativas a CD10 y ciclina D1.<sup>1,3</sup> El patrón de infiltración más común es el difuso, sin embargo, puede haber infiltración interfolicular, que se presenta en 8 a 17 % de los casos, y se ha postulado que corresponde a una etapa inicial de la enfermedad.<sup>3</sup> Es importante conocer e identificar este patrón de infiltración interfolicular porque puede ser confundido histológicamente con proliferación benigna interfolicular (generalmente secundaria a problemas virales), o con proliferaciones neoplásicas T.<sup>3-6</sup>

El paciente presentó afectación exclusiva de amígdalas con distribución interfolicular de las células neoplásicas y la biopsia de médula ósea no mostró afección neoplásica leucémica. De acuerdo con Gupta y colaboradores, este patrón de afectación interfolicular del LLP-B posiblemente se deba a que las células neoplásicas se originan de linfocitos B CD5/CD23 positivos recirculantes del centro pregerminal, que se alojan en la zona del manto y posteriormente crecen hacia la paracorteza, dejando los folículos linfoides libres.<sup>3</sup> Otra hipótesis es que la proliferación es difusa y que los folículos son secundarios a la liberación de citocinas producidas por las células neoplásicas, originando un patrón interfolicular.<sup>3</sup>

De los procesos linfoproliferativos que afectan las amígdalas, el linfoma difuso de células grandes B es el más frecuente (66.7 %). Los linfomas de bajo grado (linfoma de la zona marginal extraganglionar [0.3-6 %], linfoma de células del manto [3-4 %] y linfoma folicular de bajo grado [6-9 %]) son raros y pocas veces diagnosticados en estadios tempranos.<sup>4</sup> El paciente descrito acudió a consulta por problemas de apnea del sueño e hipertrofia amigdalina bilateral y simétrica. Las causas de la apnea del sueño son diversas en niños y adultos. En los niños, la causa más común es la hipertrofia amigdalina; en los adultos, la hipertrofia amigdalina es rara pero puede producir apnea del sueño.<sup>7</sup> En un informe de Zonato y colaboradores,<sup>7</sup> solo 14.4 % de los pacientes adultos estudiados con apnea del sueño presentó hipertrofia

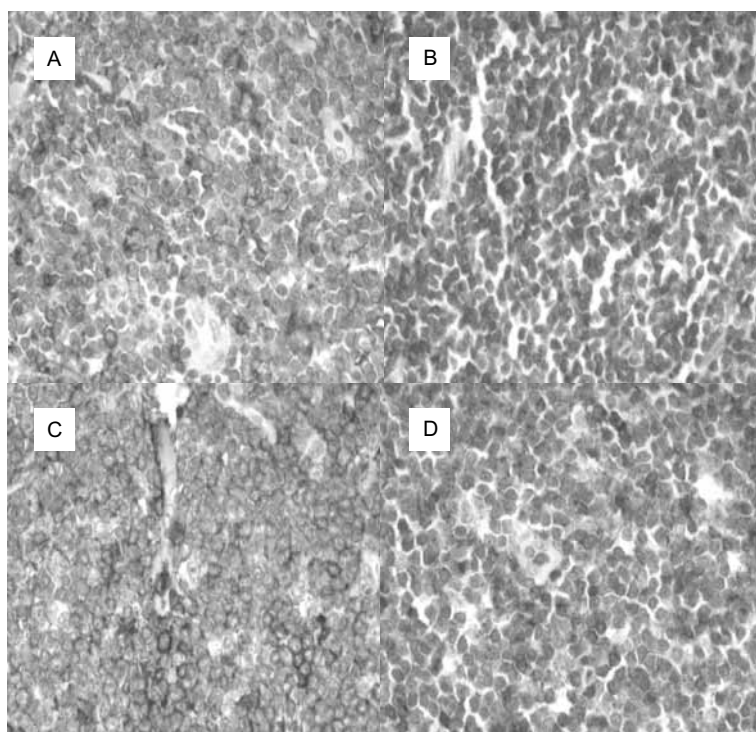
amigdalina. El estudio de pacientes adultos con este síndrome es complejo y multifactorial, y las causas pueden dividirse en centrales (lesiones del sistema nervioso) y obstructivas. Dentro de estas últimas deben considerarse las variaciones anatómicas de las vías respiratorias superiores y alteraciones craneofaciales (estructura faríngea y huesos circundantes de menor tamaño en relación al promedio), así como problemas de la musculatura/inervación faríngea (trauma, inflamación).<sup>8</sup>

Hay informes de apnea del sueño producida por enfermedad linfoproliferativa, la mayoría de las veces originada en la faringe.<sup>9,10</sup> Solo encontramos un caso reseñado por Tsou y colaboradores de linfoma/leucemia linfocítico de células pequeñas B en un adulto con hipertrofia bilateral de amígdalas y apnea del sueño.<sup>2</sup> Sin embargo, a diferencia del caso aquí presentado, aquel tuvo infiltración difusa amigdalina e infiltración neoplásica en la médula ósea. No encontramos en la literatura médica ningún caso de linfoma/leucemia de linfocitos pequeños B con patrón de infiltración interfolicular con afectación exclusiva de las amígdalas palatinas y sin infiltración en la médula ósea al diagnóstico.

En resumen, llevamos a cabo el informe de un adulto que clínicamente presentó síndrome de apnea

Soria-Céspedes D et al.

**Linfoma de linfocitos pequeños B en amígdala palatina**



**Figura 2.** Inmunohistoquímica. Las células neoplásicas linfoides paracorticales muestran positividad en la membrana a CD20 (A), CD5 (B), CD23 (C) y CD43 (D)

del sueño e hipertrofia amigdalina bilateral y simétrica causada por infiltración de linfoma/leucemia de linfocitos pequeños B, con patrón histológico interfolicular, que corresponde a una etapa inicial de la enfermedad, el cual ilustra la importancia del estudio histopatológico e inmunohistoquímico en las lesiones linfoproliferativas tempranas.

## Referencias

1. Asplund AL, McKenna RW, Howard MS, Kroft SH. Immunophenotype does not correlate with lymph node histology in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2002;26(5):624-629.
2. Tsou YA, Cheng YK, Lin CD, Chang WC, Tsai M. Small B cell lymphocytic lymphoma presenting as obstructive sleep apnea. *World J Surg Oncol* 2004; 2(1):26-29.
3. Gupta D, Lim M, Medeiros J, Elenitoba-Johnson K. Small lymphocytic lymphoma with perifollicular, marginal zone, or interfollicular distribution. *Mod Pathol* 2000;13(11):1161-1166.
4. Tan LHC. Lymphomas involving Waldeyer's ring: placement, paradigms, peculiarities, pitfalls, patterns and postulates. *Ann Acad Med* 2004; 33(Suppl) 4:15-26.
5. Ellison DJ, Nathwani BN, Cho SY, Martin SE. Interfollicular small lymphocytic lymphoma: the diagnostic significance of pseudofollicles. *Hum Pathol* 1989;20(11):1108-1118.
6. Nguyen DT, Diamond LW, Schwonzen M, Bohlen H, Diehl V. Chronic lymphocytic leukemia with an interfollicular architecture: avoiding diagnostic confusion with monocytoid B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1995;18(1-2):179-184.
7. Zonato AI, Bittencourt LR, Martinho FL, Ferreira SJ, Gregorio LC, Tufik S. Association of systematic head and neck physical examination with severity of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Laryngoscope* 2003;113(6):973-980.
8. White D. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172: 1363-1370.
9. Gómez-Merino E, Arriero JM, Chiner E, Signes-Costa J, Marco J. Obstructive sleep apnea syndrome as first manifestation of pharyngeal non-Hodgkin's lymphoma. *Respiration* 2003;70(1):107-109.
10. Espinosa G, Alarcón A, Morello A, Vilaseca I, Ayuso JR, Montserrat JM. Obstructive apnea syndrome during sleep secondary to a pharyngeal lymphoma. Improvement with continuous pressure treatment of the upper airway. *Arch Bronconeumol* 1996;32(10):547-549.