



Linfoma no Hodgkin de células T primario de laringe. Presentación de un caso clínico.

Armando Quero-Hernández,* Alberto Garnica Castillo,** Zoila Socorro López***

RESUMEN

Introducción. El linfoma no Hodgkin es un grupo heterogéneo de neoplasias, resultado de una proliferación de células malignas de linaje linfóide o histiocítica. La evolución de la enfermedad es aguda y el ataque al estado general es rápido. Del total de las neoplasias malignas en pacientes menores de 18 años de edad, 12% corresponde a las localizadas en cabeza y cuello. Los linfomas primarios de laringe en niños son muy raros, lo descrito han sido reportes de casos clínicos. Se presenta el caso de un paciente con linfoma no Hodgkin de células T primario de laringe. **Caso clínico.** Masculino de 12 años, procede de medio rural, sin antecedentes hereditarios de neoplasias, con un cuadro de 12 días de evolución, caracterizado por fiebre intermitente, accesos de tos, tres días previos a su ingreso con dificultad respiratoria y sibilancias audibles a distancia. La biopsia de la tumoración supraglótica, mediante estudio de inmunohistoquímica, reporta linfoma no Hodgkin de células T. Se aplica quimioterapia de combinación con respuesta total en el tercer curso. **Conclusión.** Con el presente caso enfatizamos el cuadro clínico, ruta de diagnóstico y consideramos conveniente un registro de tumores de cabeza y cuello, que sean referentes para la toma de decisiones.

Palabras clave: Linfoma no Hodgkin, células T, laringe, niños.

ABSTRACT

Introduction. Non-Hodgkin lymphoma is a heterogeneous group of neoplasias, the result of a proliferation of malignant cells of linfóide or histiocytic lineage. The evolution of the illness is acute and the attack on the general condition is fast. Of the total malignant neoplasias in patients under 18, 12% correspond to those located in the head and neck. The primary lymphomas of the larynx in children are very rare. The ones mentioned have been reports of clinical cases. Below is the case of a patient with non-Hodgkin lymphoma of primary T cells of the larynx. **Clinical case.** He is a male age 12, from a rural area, without a history of hereditary neoplasia, with a 12-day development chart, characterized by intermittent fever, cough fits 3 days prior to his entry and with respiratory problems and sibilants that one can hear from a distance. The biopsy of the supraglottic tumor, done by way of an immunohistochemical study, reports the presence of non-Hodgkin lymphoma T cells. Furthermore, a chemotherapy combination with a total result has been applied in the third course. **Conclusion.** With the present case we emphasize the clinical chart, diagnostic route and we consider that a registry of the tumors of the head and throat be kept and they are relevant to taking decisions.

Key words: Non-Hodgkin lymphoma, T cells, larynx, children.

INTRODUCCIÓN

El linfoma no Hodgkin es un grupo heterogéneo de neoplasias, resultado de una proliferación de células malignas de linaje linfóide o histiocítica, que incluye diferentes entidades, definidas por características clínicas, epidemiológicas, histológicas, inmunológicas, moleculares y citogenéticas.¹ Con capacidad de diseminación impredecible, debido a que están constituidas por células del sistema inmune y su circulación es sisté-

mica, aunque generalmente se restringe al tejido linfóide, puede ocurrir en tejido extralinfóide y es posible el involucramiento a médula ósea.²

Los linfomas, a nivel internacional, representan 10% del total de neoplasias que inciden en menores de 15 años de edad, ocupando el tercer lugar en frecuencia relativa, después de las leucemias agudas y tumores del sistema nervioso central.² En nuestro país se ubican en el segundo lugar, enseguida del grupo de leucemias agudas, con una frecuencia de 16%.^{3,4}

* Área de Oncología Pediátrica del Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso, Oaxaca. México.

** Otorrinolaringología del Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso, Oaxaca. México.

*** Anatomía Patológica del Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso, Oaxaca. México.

Los linfomas no Hodgkin en niños se dividen en tres categorías histológicas: linfoma linfoblástico, linfoma de células pequeñas no hendidas (Burkitt y no Burkitt), difuso de células grandes y de células grandes inmunoblástico, todas ellas de alto grado de malignidad, los subtipos histológicos pueden ser de precursores de células B o de células T.^{5,6}

La evolución de la enfermedad es aguda y el ataque al estado general es rápido. Los linfomas no Hodgkin tienen variada presentación clínica y por lo general ésta se correlaciona con el subtipo celular. Los pacientes con linfoma linfoblástico precursores de células T por lo general se manifiestan por problemas de tipo respiratorio, ocasionado por el ensanchamiento mediastinal (50-70%) o derrame pleural y secundariamente con edema de cara, disfagia, disnea y adenopatías cervicales.² En cambio los linfomas no Hodgkin precursores de células B, por lo general su involucramiento es a nivel infradiaphragmático (80%) cursando con dolor abdominal, el cuadro de invaginación intestinal es frecuente, sangrado gastrointestinal y cambios en el patrón de evacuación.⁷

Del total de las neoplasias malignas en pacientes menores de 19 años de edad, 12% corresponde a las localizadas en cabeza y cuello.^{8,9} Los linfomas son el grupo predominante con 59% de los casos, le siguen los sarcomas de partes blandas, sobre todo rabdomiosarcomas (17.5%), carcinomas tiroideos (10%), neuroblastomas (5%), carcinoma nasofaríngeo (5%), de glándulas salivales (2.5%) y por último los teratomas malignos (1%).¹⁰⁻¹⁴

De los linfomas no Hodgkin de cabeza y cuello, la mayoría tiene su origen del tejido ganglionar cervical y 70% son del fenotipo B.⁹ En esta región se han reportado localizaciones inusuales del linfoma no Hodgkin, sobre todo extraganglionares, como son: seno maxilar, esfenoidal, tráquea, glándula tiroides, etc.^{15,16}

Los linfomas primarios de laringe en niños son muy raros, lo descrito han sido reportes de casos clínicos. La mayoría de los casos informados son pacientes que cursan con inmunodeficiencias primarias.¹⁷⁻¹⁹ La sintomatología se ha caracterizado por: ronquera crónica, odinofagia, disfagia, obstrucción aérea progresiva.^{20,21} Frecuentemente confundido con enfermedades inflamatorias agudas, tales como: croup, epiglotitis alérgica crónica, abscesos retrofaríngeos, etc. No hay predominio de sexo.

La exploración laringoscópica directa e indirecta permite visualizar el sitio de la lesión y obtener tejido para su estudio histopatológico. Macroscópicamente se ha descrito como una masa rosa-pálida, de localización supraglótica y laríngea y no ulcerada.²² A nivel histopatológico la variedad predominante son los precursores de células B, con características inmunoblásticas.^{18,23,24} Sin embargo,

Mok y cols.²⁵ describen tres pacientes con linfoma primario de laringe, en uno de ellos con variante de célula T, y en los otros dos casos linfoma de células T/NK.

El objetivo del presente trabajo es dar a conocer las características clínicas e histológicas de un paciente pediátrico con linfoma primario de laringe y revisión de la literatura.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de 12 años de edad, procede del estado de Oaxaca, México. Ingresó el 21 de enero del 2003 en el Servicio de Urgencias del Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso. Oaxaca.

No tiene antecedentes heredofamiliares de importancia para su padecimiento actual. Negados hematooncológicos.

Procede de un medio socioeconómico débil, habita casa de carrizo, una sola habitación, conviven seis personas, cuenta con agua entubada, letrina.

Antecedentes personales patológicos: un cuadro de crisis convulsiva a los 11 años de edad. Enfermedades exantemáticas negadas. Cuadro de inmunización completa.

Padecimiento actual: lo inicia el 11 de enero del 2003 con fiebre de 38.8 °C, intermitente, tos húmeda, accesos frecuentes, emetizante y cianosante. Tres días previos a su ingreso con dificultad respiratoria y sibilancias, motivo de su referencia y hospitalización. Terapia recibida previo a su ingreso; antiinflamatorios, antibióticos y broncodilatadores, sin mejoría.

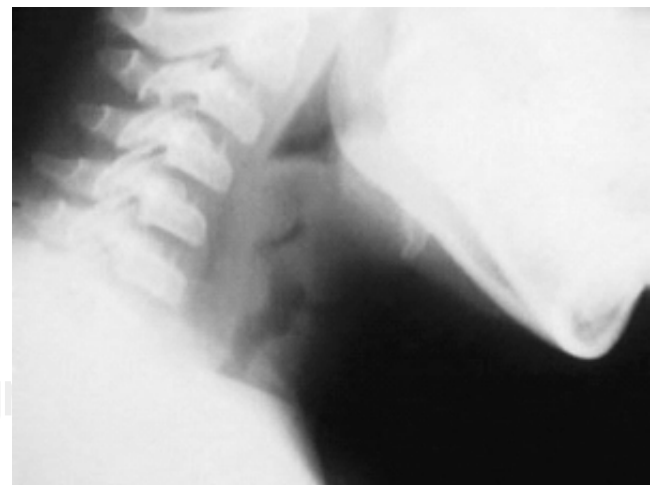


Figura 1. Rx lateral de cuello, se aprecia deformidad de la luz traqueal por masa sólida infiltrativa en laringe.

E.F. Peso 20 kg, temperatura 38 gc, FC 136 x min, FR 42 x min. Escolar masculino, con edad aparente a la referida, con facies de angustia, pálido de piel y de mucosas, orofaringe con hipertrofia amigdalina grado II, hiperémica, cuello sin adenopatías periféricas, tórax con sibilancias audibles a distancia, tiraje intercostal, taquicárdico, FC de 140 x min, abdomen blando, depresible, sin megalias, genitales tanner I. Extremidades normales.

En el área de pediatría fue manejado con broncodilatadores y esteroide local, remitiendo parcialmente sus crisis de broncoespasmo, y 15 días después del ingreso se agudiza la dificultad respiratoria, agregándose estridor laríngeo. Se realiza traqueostomía y laringoscopia directa.

Estudios de laboratorio. CTH: Hb 12.8 g/dL, Hto 37.3%, leucocitos 7,300/mm³, neutrófilos 60%, linfocitos 30%, monocitos 9%, eosinófilos 1%, plaquetas 267,000/mm³. QS: glucosa 110 mg/dL, BUN 9 mg/dL, urea 19 mg/dL. Proteínas totales 8.3 g/dL, albúmina 3.6 g/dL. PFH: TGO 86, TGP 116, fosfatasa alcalina 390 UI/L, DHL 602 UL. VIH negativo. Perfil de inmunoglobulinas séricas normales.

Radiografía simple de cuello con masa ocupativa que deforma y comprime la vía aérea subtotal, con densidad mayor de tejido blando subyacente (Fig. 1).

TAC de cuello en fase simple y contrastada. Se aprecia aumento de volumen del área subglótica, cuerdas vocales y del receso aritenoepiglótico izquierdo, disminuyendo la luz hasta en 50%. Con la administración del medio de contraste se refuerza discretamente la lesión (Fig. 2).

Laringoscopia directa: se observa tumoración laríngea, afectando subglotis, glotis, vestíbulo laríngeo, epiglottis,

zona de esfacelo epiglótica con hemorragia y obstrucción subtotal de glotis por la masa tumoral.

Reporte histopatológico de la biopsia del área subglótica (Figs. 3 y 4). Los cortes examinados muestran fragmentos de mucosa respiratoria, revestidas de epitelio cilíndrico y plano estratificado. Los fragmentos exhiben áreas irregulares de necrosis y hemorragia. En el seno de los mismos hay una neoplasia maligna linfoide, compuesta por células más o menos grandes, pleomórficas con atipias, están mezclados con linfocitos reactivos y otras células inflamatorias (neutrófilos, histiocitos, etc.).

Inmunohistoquímica: CD 3 positivo en células linfoides, grandes, atípicas. CD 20 positiva en células linfoides reactivas, CD 68 positivo. Tdt, CD 34 negativo. VEB negativo. CD 99 negativo.

Concluyen: linfoma no Hodgkin difuso de células T.

Recibe quimioterapia de combinación, basados en ciclofosfamida, vincristina, esteroides y doxorubicina, logrando remisión completa en el tercer curso. Se mantiene en remisión completa durante 21 meses y fallece por proceso bronconeumónico.

DISCUSIÓN

Los linfomas extraganglionares no sólo se originan de tejidos que normalmente contienen tejido linfoide, como intestino delgado, también se han originado de áreas de tejidos no linfoides.²⁶ La laringe contiene tejido linfoide organizado, principalmente en la región supraglótica, lo que explicaría que muchos linfomas primarios de laringe ocurren únicamente en este sitio. En un estudio

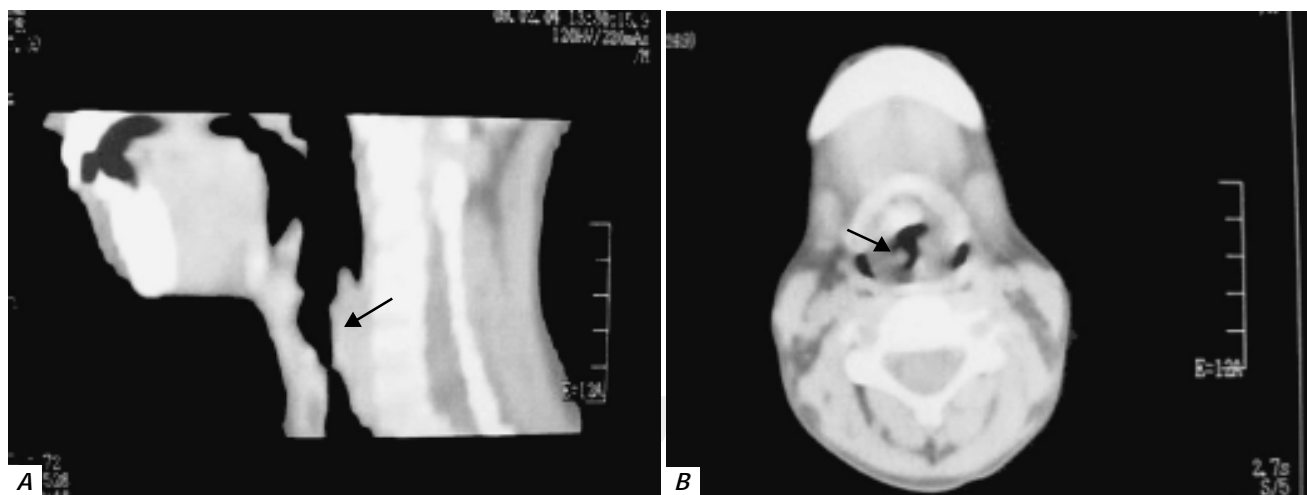


Figura 2. A) Imagen compuesta de TAC, se observa masa tumoral homogénea a nivel de supraglotis que obstruye la luz laríngea, B) la flecha señala masa ocupativa laríngea que estrecha su luz.

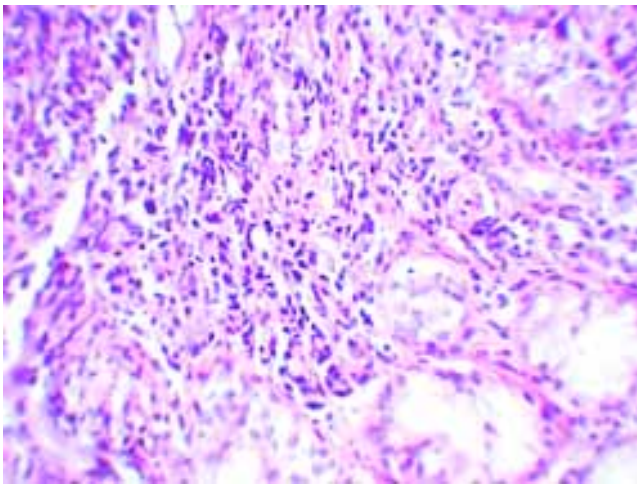


Figura 3. Microfotografía 100x en H-E mostrando áreas de necrosis y los linfocitos atípicos, destruyendo focalmente la mucosa.

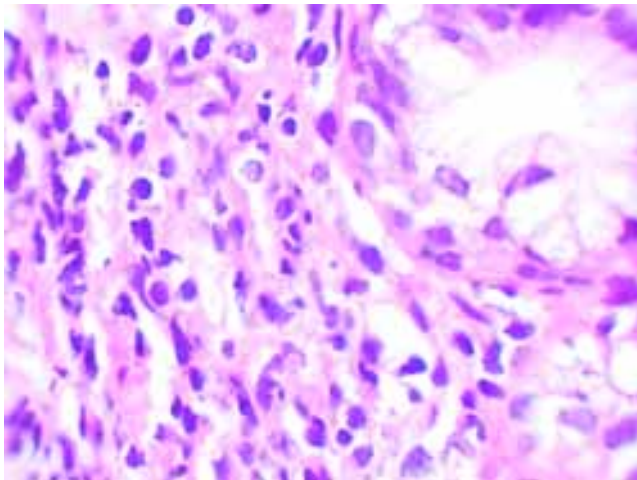


Figura 4. Microfotografía 400x en H-E, donde se aprecian con mayor detalle los linfocitos atípicos.

realizado por Kutta y cols.,²⁷ demostraron la existencia de tejido linfoide en las falsas cuerdas vocales del 100% de los niños estudiados, y en adolescentes cerca de 90%, disminuyendo considerablemente en individuos de la sexta década de la vida a 7.1%; sin embargo, aún no se explica el porqué los linfomas primarios de laringe se ubican en supraglotis exclusivamente.

Del paciente aquí descrito, su evolución fue aguda y la sintomatología inespecífica. La ruta de orientación diagnóstica inicial fue presuntiva en problemas de tipo infec-

cioso respiratorio inferior y de reactividad bronquial, siendo determinante una radiografía lateral de cuello, que permitió la observación de una masa tumoral que deformaba y obstruía la luz laríngea, y la tomografía axial computarizada de cuello permitió delimitar mejor las estructuras involucradas.

La laringoscopia directa con toma de biopsia permitió contar con el material para el diagnóstico del linfoma laríngeo; asimismo, fue orientadora para la extensión de la enfermedad.

Al parecer, éste es el primer caso en la literatura nacional de un linfoma no Hodgkin primario de laringe y por el estudio de inmunohistoquímica se define de la variedad de células T, más raro aún. De los reportes existentes a nivel internacional, en su mayoría son de precursores de células B y de localización supraglótica. El caso propósito, la infiltración neoplásica se extendió de glotis, subglotis, epiglotis y vestíbulo laríngeo. Los estudios de extensión descartaron lesión infiltrativa fuera de la región arriba mencionada.

El contexto de inmunodeficiencias primarias o secundarias, más el involucramiento del virus Epstein-Barr, son factores predisponentes para el desarrollo de neoplasias linfoides, sobre todo de precursores de células B.^{18,19,28} Donadieu y cols.²⁹ describen un síndrome linfoproliferativo familiar, en donde el fenotipo gama delta del virus Epstein-Barr se vio involucrado, sobre todo en linfomas de células T y de localización inusual. En nuestro caso el escrutinio para el virus Epstein-Barr fue negativo y la condición inmunológica del paciente también normal.

Los mejores resultados en el tratamiento de los linfomas no Hodgkin se han logrado con esquemas de quimioterapia de combinación, debiéndose evitar cirugías en "bloques" para no aumentar la morbilidad postoperatoria. Los resultados son adecuados para los de estirpe B,⁹ no así para el fenotipo T.²⁵ Existen reportes de casos donde la radioterapia ha logrado el control de la enfermedad, pero no el evitar recaídas posteriores; sin embargo, la experiencia con radioterapia es con linfomas de bajo grado en reportes de casos de linfomas primarios de laringe en adultos.^{22,25,30}

Aunque los linfomas de cabeza y cuello son sitio de origen frecuente de linfomas extraganglionares, el involucramiento del linfoma en laringe es excepcional. El diagnóstico de las neoplasias malignas de laringe depende de una alta sospecha clínica, ante pacientes que presenten obstrucción aérea progresiva, disfonía, disfagia, debiendo realizar estudios de imagen con TAC o IRM, para delimitar el área afectada y la extensión de la enfermedad. Con la laringoscopia bajo anestesia general permitirá biopsiar la lesión si hay evidencia de malignidad. La

quimioterapia de combinación es la piedra angular en el tratamiento de los linfomas, diferenciando el esquema de manejo e intensidad, de acuerdo con la estirpe celular y etapa de la enfermedad.

Con el caso que aquí presentamos se enfatiza sobre su presentación clínica y ruta del diagnóstico. Consideramos conveniente crear un registro de tumores de cabeza y cuello en pediatría, que puedan ser referentes para la toma de decisiones.

REFERENCIAS

- Skarin A, Dorfman D. Lymphomas non-Hodgkin's: current classification and management. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 351-72.
- Shad A, Magrath I. Malignant non-Hodgkin's lymphomas in children. In: Pizzo P, Poplack D. *Principles and practice pediatric oncology*. Third Ed. Lippincott-Raven; 1997, p. 545-87.
- Rivera-Luna R, Leal-Leal C, Cárdenas-Cardós R, Martínez-Avalos A, et al. A survey of 4,706 children with cancer. Certain epidemiological aspects from a single institution. *Bol Med Hosp Infan Mex* 1996; 53: 598-605.
- Fajardo-Gutiérrez A, Mendoza-Sánchez H, Valdez-Martínez E, et al. Frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio multicéntrico. *Bol Med Hosp Infan Mex* 1996; 53: 5766.
- Weinstein H, Tarbell N. Leukemia and lymphoma children. In: *Cancer. Principles and practice of Oncology*. DeVita V, Hellman S, Rosenberg S. 5ª edit. USA: Lippincott Williams Inc.; 1997, p. 2144-2220.
- Skarin AT. Non Hodgkin's Lymphoma. *Adv Intern Med* 1989; 34: 209-42.
- Rivera-Luna R. Linfomas. En: Ruano J, Calderón C. *Oncología médico-quirúrgica pediátrica*. 1a. Edic. McGraw-Hill Interamericana; 2001, p. 229-42.
- Albright JT, Topham AK, Reilly JS. Pediatric head and neck malignancies: US incidence and trends over 2 decades. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 6: 655-9.
- La Quaglia MP. Non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck in childhood. *Semin Pediatr Surg* 1994; 3: 207-15.
- Cunningham MJ, Myers EN, Bluestone CD. Malignant tumors of the head and neck in children: a twenty-year review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1987; 3: 279-92.
- Muñoz-Borge F, González A, Galera-Ruiz H. Avances en el diagnóstico de los tumores otorrinolaringológicos. *An Pediatr* 2003; 58(5): 456-63.
- Tom LW, Anderson GJ, Comer RB, et al. Nasopharyngeal malignancies in children. *Laryngoscope* 1992; 5: 509-14.
- Martínez FJ, Rodríguez CM, Ruano AJ y cols. Características clínicas de los tumores malignos primarios de la región cervical en niños del Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediatr Méx* 1998; 19(2): 43-9.
- McGuirt WF, Little JP. Laryngeal cancer in children and adolescents. *Otolaryngol Clin North Am* 1997; 2: 207-14.
- Weisberger EC, Davidson DD. Unusual presentations of lymphoma of the and neck in childhood. *Laryngoscope* 1990; 4: 337-42.
- McGuirt WF, Little JP. Laryngeal cancer in children and adolescents. *Otolaryngol laryngoscope* 1990; 2: 207-1.
- Palenzuela G, Bernard F, Gardiner Q, Mondain M. Malignant B cell non-Hodgkin's of the larynx in children with Wiskott Aldrich syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 9: 989-93.
- Kroft SH, Finn WG, Singleton TP, et al. Follicular large cell lymphoma with immunoblastic features in a child with Wiskott-Aldrich syndrome: an unusual immunodeficiency-related neoplasm not associated with Epstein-Barr virus. *Am J Clin Pathol* 1998; 1: 95-9.
- Yoshida K, Minegishi Y, Okawa H, Yata J, et al. Epstein-Barr virus-associated malignant lymphoma with macroamylasemia and monoclonal gammopathy in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 1997; 1: 85-9.
- Cohen SR, Thompson JW, Siegel SE. Non-Hodgkin's lymphoma of the larynx in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96(4): 357-61.
- May M. Neck masses in children: diagnosis and treatment. *Pediatr Ann* 1976; 8: 518-35.
- Gregor RT. Laryngeal malignant lymphoma-an entity? *J Laryngol Otol* 1981; 1: 81-93.
- Franzen A, Kurrer MO. Malignant lymphoma of the larynx: a case report and review of the literature. *Laryngorhinotologie* 2000; 10: 579-83.
- Cavalot AL, Preti G, Vione N, et al. Isolated primary non-Hodgkin's malignant lymphoma of the larynx. *J Laryngol Otol* 2001; 4: 324-6.
- Mok JS, Pak MW, Chan KF, et al. Unusual T- and T/NK- cell non-Hodgkin's lymphoma of the larynx: a diagnostic challenge for clinicians and pathologists. *Head Neck* 2001; 8: 625-8.
- Bassi GS. An unusual presentation of non-Hodgkin's lymphoma in the head and neck. *Am J Clin Oncol* 2001; 2: 131-4.
- Kutta H, Steven P, Tillmann BN, Tsokos M, Paulsen FP. Region-specific immunological response of the different laryngeal compartments: significance of larynx-associated lymphoid tissue. *Cell Tissue Res* 2003; 3: 365-71.
- Gulley ML, Chen CL, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus-related lymphomagenesis in a child with Wiskott-Aldrich syndrome. *Hematol Oncol* 1993; 3: 139-45.
- Donadieu J, Canioni D, Cuenod B, et al. A familial T-cell lymphoma with delta phenotype and an original location.



Possible role of chronic Epstein-Barr virus infection. Cancer 1996; 8: 1571-7.

30. Kato S, Sakura M, Takooda S, Sakurai M, Izumo T. Primary non-Hodkin's lymphoma of the larynx. J Laryngol Otol 1997; 111(6): 571-4.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Armando Quero-Hernández.

Área de Oncología Pediátrica. Hospital General
Dr. Aurelio Valdivieso, Secretaría de Salud del
Estado de Oaxaca.

Av. Hidalgo No. 314, Col. Centro. Ciudad de
Oaxaca. Oaxaca, México.

CP 68000

Tel.: 0195151 64073.

Correo electrónico:

A_quero_hernandez@hotmail.com