

11201
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

LINFOMAS NAALES

**UN ESTUDIO HISTOLOGICO CON ANALISIS
INMUNOFENOTIPICO Y CORRELACION
CLINICOPATOLOGICA**

TESIS DE POSTGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
E S P E C I A L I S T A E N
ANATOMIA PATOLOGICA**

P R E S E N T A

DR. ISRAEL SANTIAGO MORALES



MEXICO, D. F.

1998



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

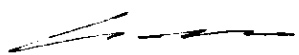
DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES:


DR. HÉCTOR VILLAREAL VELARDE

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

HOSPITAL GENERAL

DR. MANUEL GEA GONZALEZ

DIRECCION DE
INVESTIGACION

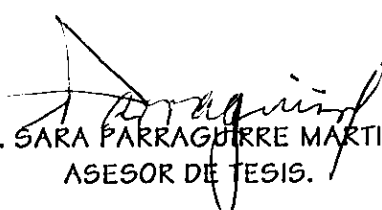

DRA. DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS

DIRECTOR DE INVESTIGACION


HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ

SUBDIRECCION
DE ENSEÑANZA

DRA. MA. TERESA VELASCO JIMENEZ
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA

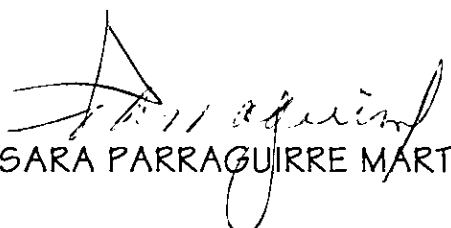

DRA. SARA PARRAGUIRRE MARTINEZ
ASESOR DE TESIS.

FACULTAD DE MEDICINA
Servicio de Serv. Escolares

OCT. 20 2000

Unidad de Servicios Escolares
(Parraguirre)

PROFESOR TITULAR DEL CURSO
ASESOR DE TESIS.


DRA. SARA PARRAGUIRRE MARTINEZ

CON UNA DEDICACIÓN ESPECIAL
A MI FUENTE DE INSPIRACION.

A MI PADRE

A TODAS LAS PERSONAS CON
QUE CONTRIBUYERON A MI
FORMACIÓN.

CON AFECTO A TODOS MIS
PROFESORES EN ESPECIAL
A LOS DOCTORES:

SARA PARRAGUIRRE MARTINEZ
ROBERTO HERRERA GOEPFERT

LINFOMAS NASALES

UN ESTUDIO HISTOLOGICO CON ANALISIS INMUNOFENOTIPICO Y CORRELACIÓN CLINICOPATOLOGICA.

INTRODUCCIÓN.

Las neoplasias malignas de la cavidad nasal son poco frecuentes, pero dada la relación que guarda este órgano con las importantes estructuras adyacentes las hacen de pronóstico muy adverso.

La cavidad nasal tiene relación estrecha con los huesos de la región centrofacial y con los senos paranasales, estos juegan un papel muy importante en la diseminación de los procesos patológicos que afectan esta región debido a la comunicación que existe a través de los agujeros de drenaje. Entre los principales senos están el esfenoidal, etmoidal, frontal y el maxilar superior, su comunicación la realizan por los meatos superior, medio e inferior y los agujeros etmoidal y esenoetmoidal. La separación ósea de la cavidad nasal con la cavidad orbitaria lo constituye la pared interna de dicha cavidad y con las fosas cerebrales anterior y media a través del seno etmoidal y la lamina papirácea del etmoides, estas estructuras son muy delgadas y débiles lo que permite que los trastornos

afecten rápidamente a los órganos vitales contenidos en esas cavidades, antes de diseminarse sistémicamente.

Las neoplasias malignas epiteliales son los más frecuentes, ocupando el carcinoma epidermoide sinonasal el primer lugar seguido por el adenocarcinoma, y después las neoplasias malignas de otras estirpes como los angiosarcomas, melanoma, linfomas ó tumores raros de los tejidos blandos como el esteseoneuroblastoma o tumores de origen neural.

ANTECEDENTES

En conjunto las lesiones que afectan más frecuentemente la región centrofacial y en especial a la cavidad nasal, son las lesiones inflamatorias y neoplasias benignas, estas lesiones tienen cuadros clínicos muy parecidos, pues ambos forman tumor, pueden infectarse y ulcerarse, aunque los procesos malignos son poco frecuente presentan signos y síntomas semejantes. El rinoescleroma y la rinosporidiosis son procesos inflamatorios provocados por bacterias y hongos que pueden producir formación de pseudotumores. Los pólipos inflamatorios, papilomas y angiofibromas alcanzan tamaños considerables, se infectan, se ulceran y muestran aspectos muy parecidos. Ocasionalmente los tumores malignos pueden mostrar un aspecto benigno en la superficie aunque hayan invadido extensamente los tejidos adyacentes. Los

tumores malignos más frecuentes en esta región son los epiteliales, los sarcomas y son raros los procesos linfoproliferativos. Estos últimos alcanzan una frecuencia de 5.8% de los trastornos sinonasales (9) y representan el 1.5% de los Linfomas No Hodgkin (LNH) en general (9,10).

Los Linfomas No Hodgkin son neoplasias malignas constituidas por una proliferación de linfocitos, células plasmáticas o sus precursores (21,23). Este tipo de neoplasias pueden ser: a) ganglionares, que tienen su origen en los órganos linfoides como los ganglios linfáticos, el timo y el bazo. y b) extraganglionares, que se originan en sitios donde hay cúmulos de linfocitos, secundarios a estímulos inmunes o infecciosos, pueden presentarse en sitios como el estómago, glándula tiroides, glándulas salivales y en la cavidad nasal.

Los linfomas extraganglionares alcanzan una frecuencia de 10 a 34% (3,5,9) entre los linfomas en general y pueden estar constituidos, al igual que los linfomas ganglionares, por células linfoides de fenotipo B ó T. Este último concepto fue desarrollado cuando se descubrió que las células muestran en sus superficies ciertos marcadores que desarrollan y cambian durante su evolución y se estudian a través de Inmunohistoquímica (21,23). El hecho de estar constituido por linajes celulares B o T es una característica importante debido a que tienen implicaciones pronósticas. Además existen marcadores de evolución temprana que nos permiten saber si los linfocitos son inmaduros o maduros, y

esto le confiere a la neoplasia también características histológicas y pronósticas particulares.

La clasificación histológica de los LNH de la cavidad nasal tuvo en periodo prolongado de desarrollo. Desde el siglo pasado se conocía los linfomas de tipo convencional, actualmente clasificados de acuerdo al Panel de trabajo para uso clínico, como linfomas de grados alto, intermedio y bajo: los linfomas de la cavidad nasal fueron descritos como infiltrados monomórfos, de manera semejante a los linfomas ganglionares (8,10,12). Actualmente todos los linfomas se estadifican bajo el sistema de Ann Harbor (8,10).

Desde el siglo pasado se advirtió la aparición de cierto tipo de lesiones de la región centrofacial que mostraban una agresividad extrema y a pesar de los tratamientos proporcionados en esas épocas nunca se alcanzaba remisión completa e histológicamente no tenía ningún parecido a las lesiones conocidas en la época en que se describió. Fue en 1897 cuando McBride publica el primer caso y lo titula "Fotografías de destrucción rápida de la cara y la nariz", en la que describe la aparición de lesiones ulceronecrotizantes en la cavidad nasal que se extendían rápidamente a los tejidos blandos y óseos provocando su destrucción, que causaron la muerte del paciente en un año. El estudio histopatológico de esta lesión mostró un infiltrado polimorfo, principalmente linfocitos, células plasmáticas, macrófagos, células reticulares y células de aspecto blástico que

semejaban inmunoblastos y otras parecidas a células de Reed Sternberg, situadas en zonas extensas de necrosis e invasión de vasos sanguíneos. A estas lesiones se les denominaba clínicamente Granuloma Letal de la Línea Media (GLM) (3,13,14) término que agrupaba a lesiones de origen infeccioso como la sífilis, lepra; a lesiones de origen inmune y a procesos malignos como los linfomas. En los años '30 se describe la Granulomatosis de Wegener (WN) (4,7); a esta lesión también se le agrupa bajo el rubro de GLM, sin embargo difiere de ella por la afección a los vasos sanguíneos en general y a los riñones, y es semejante a ella por la afección a la región nasal. Histológicamente la característica de esta entidad son los granulomas perivasculíticos o pericolagenosos, con necrosis geográfica en áreas extensas de los tejidos, sin embargo el infiltrado es muy semejante al GLM y consiste en linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y células gigantes multinucleadas.

La conducta de ambos procesos se describía como muy parecida, comportándose como procesos malignos con diseminación extensa afectando órganos vitales como el ojo, cerebro, ó destrucción renal, sin embargo por la histología polimórfica fueron considerados entidades inflamatorias, sin poder explicar el contraste entre la conducta y la histología.

En 1960 se trató de diferenciar a estas dos lesiones y a los LNH convencionales en terrenos histológicos y clínicos para efectos de tratamiento y

las separan en Granulomatosis de Wegener (WG) (4,7) definida como una enfermedad benigna, inflamatoria y sistémica; el Granuloma Clásico Maligno (GLM) como una lesión inflamatoria, centrofacial localmente agresiva, y el Sarcoma de Células Reticulares (LNH) como un proceso maligno desde su instalación y con diseminación sistémica rápida.

Otra entidad descrita en 1972, fue la Granulomatosis Linfomatoide (GL) (6,15) que también afecta de manera importante a la región centrofacial, sin embargo el asiento principal e inicial de esta lesión son las vías aéreas inferiores, histológicamente muestra también infiltrado polimorfo sin embargo predominaban los linfocitos y células grandes blásticas, áreas de necrosis y vasculitis. En este estudio el pronóstico y agresividad de las lesiones dependía de las células grandes. Además se describe la transformación a Linfomas No Hodgkin convencionales en un 12% de los casos estudiados (7,15,18).

En todas estas lesiones, el tratamiento se basó en cirugía inicial y radioterapia y quimioterapia basada en ciclofosfamida, vincristina y prednisona, con resultados frustrantes por respuesta inicial incompleta y recurrencias tempranas con mayor agresividad.

DeRemme (6) piensa que en realidad tanto el Granuloma Letal de la Línea Media como la Granulomatosis Linfomatoide son una misma lesión con diferentes

expresiones clínicas y que la Granulomatosis de Wegener es una entidad diferente.

En 1984 Lipford, Jaffe y Medeiros (17, 19) agrupan a las lesiones linfoides que presentan la característica histológica de angiocentricidad bajo el rubro de Lesiones Inmunoproliferativas Angiocéntricas (LIA) las dividen en tres grados bajo perspectivas pronósticas, siendo el factor pronóstico principal el conseguir la remisión total en el primer ciclo de tratamiento. Consideran esos autores que los dos primeros grados representan lesiones de carácter inflamatorio con evolución hacia lesiones de tercer grado que denominan Linfomas Angiocéntricos, estas lesiones pueden aparecer en cualquier parte de la economía como piel, aparato digestivo, aparato respiratorio, riñones, nariz, etc. La descripción histológica que señalan en los dos primeros grados es de lesiones con infiltrados polimorfos con linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y en las de segundo grado presencia de escasas células blásticas, áreas de necrosis parchada y muy discreta angiocentricidad y finalmente en las lesiones de tercer grado, un infiltrado polimorfo con linfocitos atípicos y abundantes células blásticas; mitosis frecuentes y atípicas, angiocentricidad, angiodestrucción y áreas extensas de necrosis, (características histológicas de los Linfomas Angiocéntricos). Sin embargo este tipo de Linfomas recientemente caracterizados, pueden tener histologías diversas, pudiendo ser mixtos de células pequeñas hendidas y células grandes, o de células grandes o pequeñas. Las dos primeras son las más frecuentes.

Autores japoneses en 1982 tipifican a estas entidades como Linformas de estirpe T, principalmente a las que se presentan en la cavidad nasal (20,24).

Actualmente los Linfomas Angiocéntricos Centrofaciales son considerados neoplasias Linfoides de fenotipo cooperador CD 4+ y CD 8-y de linaje Periférico T (2,3,5,13,18,22,25).

En 1994 es descubierto el genoma de Virus del Epstein Bar en las células grandes de carácter blástico de los Linfomas Angiocéntricos de la cavidad nasal (1,11,18,21).

Actualmente la mayor parte de los linfomas nasales están considerados como linformas angiocéntricos centrofaciales que pueden afectar la cavidad nasal, los senos paranasales, el paladar duro y la faringe. La sintomatología depende del sitio de afección; así los linfomas propiamente nasales muestran una evolución prolongada con síntomas iniciales vagos como obstrucción nasal, rinorrea hialina anterior y posterior y signos como tumores polipoides pequeños y úlceras agudas, que crecen, se necrosan, remiten y recidivan, para finalmente alcanzar una fase de crecimiento rápido e infiltrante y se diseminan a las estructuras anatómicas adyacentes como ojo y cerebro.

Estas neoplasias se presentan en gente muy joven con promedio de edad de 40 años en la mayor parte de reportes (1,2,3,11,13) que muestran la evolución e histologías descritas y con tratamiento de quimioterapia y sobrevividas muy cortas con promedio de 6 meses.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo. Se revisaron los libros del archivo de Patología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" buscando los casos diagnosticados como Linfomas de la Cavidad Nasal, en el periodo comprendido entre el 1ro. de Enero de 1989 y el 31 de diciembre de 1996, se revisaron los expedientes clínicos para recabar datos como: edad, sexo, sintomatología, hallazgos de la exploración física y estudios de gabinete y de laboratorio. Se revisaron las laminillas teñidas con Hematoxilina y Eosina. Método en el que el tejido se fija en Formol al 10%, se incluye en parafina, se corta a 4 micras, se hidrata, se tiñe con hematoxilina por dos minutos, se deshidrata con baños sucesivos de alcohol de 96° hasta alcohol absoluto y tinción con Eosina por cinco minutos, montado con resina. El estudio consistió en la búsqueda de las características clínicas, morfológicas y resultados del tratamiento que poseen estos tumores. La cuantificación se realizó de manera subjetiva. Los parámetros histológicos buscados fueron: cantidad porcentual de linfocitos pequeños y grandes. La angiocentricidad se cuantificó en cruces (+ escasas células dentro de

la pared vascular hasta ++++ células malignas abundantes que destruían la pared vascular). De manera semejante, de una a cuatro cruces fueron reportados los siguientes parámetros: la necrosis, según la percepción subjetiva percepción subjetiva del autor, correspondió a áreas extravasculares; la trombosis, en este hallazgo se cuantificaron el número de vasos afectados y la cantidad de oclusión de la luz de los vasos trombosados y la apoptosis de + cuando había 1 a 5 células apoptóticas, ++ más de 5 células apoptóticas. Las mitosis se buscaron a 40x (alto poder) en un microscopio de luz, marca Olympus. Se reportó el número de mitosis atípicas (tripolares ó tetrapolares característica de los tumores malignos) encontradas en 10 campos, cuantificadas como + de 1 -5 mitosis; ++ de 5 a 10 mitosis y de +++ más de 10 mitosis/10 campos de alto poder. La revisión de las laminillas sometida a reacciones de inmunohistoquímica, para corroborar la monoclonalidad de los tumores, se llevó a cabo en todos los casos del estudio. Se realizaron reacciones de inmunohistoquímica con la técnica de inmunoperoxidasa y el método de Adivina-Biotina, en todos los casos incluidos en el estudio con los siguientes anticuerpos CD-45 RB (Antígeno Leucocitario Común) (Enzo, Ca, USA), CD 43 RO (Antígeno Monoclonal contra Linfocitos T; Pan T) Enzo, Ca. USA), CD-26 (Antígeno Monoclonal contra Linfocitos B; Pan B) (Enzo; Ca. USA) y HMB-45 (antígeno Monoclonal Antihumano de Ratón Contra el Melanoma) (Enzo CA,USA) este último anticuerpo se utilizó en dos casos cuyas células mostraron pseudoinclusiones nucleares, que es una característica del melanoma. Brevemente la técnica consiste en aplicar a cortes de tejido desparafinizado,

alcohol absoluto para deshidratación, aplicar ácido peryódico al 2.5%; lavar con agua, aplicar Bromuro de sodio, incubar, lavar y amortiguar. Aplicar 4 a 6 gotas de suero de conejo con anticuerpos primarios (CD-45 RB; CD-43 RO: CD-26 Y HMB-45) contra los antígenos problema, incubar durante 20 minutos, lavar con agua y amortiguar; aplicar 4 a 6 gotas de suero de cabra con anticuerpos antiinmunoglobulina de conejo previamente conjugado con biotina, incubar 20 minutos, lavar con agua y amortiguar; aplicar peroxidasa conjugada con avidina-biotina, lavar con agua, amortiguar y aplicar el cromógeno (dibenzidina), contrateñir con Hematoxilina de Harris y montar.

Para recabar datos del tratamiento, evolución y estado actual de los pacientes se revisaron los expedientes en el Instituto Nacional de Cancerología de los que se recabó datos sobre el diagnóstico de admisión, modalidad de tratamiento (Cirugía, radioterapia sola, radioterapia más quimioterapia, quimioterapia sola), evolución y estado actual de los pacientes.

RESULTADOS

HALLAZGOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS Y TRATAMIENTO.

Se encontraron 17 casos diagnosticados como Linfomas No Hodgkin de la Cavidad Nasal. En cuatro casos el diagnóstico de revisión en la investigación no

alcohol absoluto para deshidratación, aplicar ácido peryódico al 2.5%; lavar con agua, aplicar Bromuro de sodio, incubar, lavar y amortiguar. Aplicar 4 a 6 gotas de suero de conejo con anticuerpos primarios (CD-45 RB; CD-43 RO: CD-26 Y HMB-45) contra los antígenos problema, incubar durante 20 minutos, lavar con agua y amortiguar; aplicar 4 a 6 gotas de suero de cabra con anticuerpos antiinmunoglobulina de conejo previamente conjugado con biotina, incubar 20 minutos, lavar con agua y amortiguar; aplicar peroxidasa conjugada con avidina-biotina, lavar con agua, amortiguar y aplicar el cromógeno (dibenzidina), contrateñir con Hematoxilina de Harris y montar.

Para recabar datos del tratamiento, evolución y estado actual de los pacientes se revisaron los expedientes en el Instituto Nacional de Cancerología de los que se recabó datos sobre el diagnóstico de admisión, modalidad de tratamiento (Cirugía, radioterapia sola, radioterapia más quimioterapia, quimioterapia sola), evolución y estado actual de los pacientes.

RESULTADOS

HALLAZGOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS Y TRATAMIENTO.

Se encontraron 17 casos diagnosticados como Linfomas No Hodgkin de la Cavidad Nasal. En cuatro casos el diagnóstico de revisión en la investigación no

fue consistente con el diagnóstico reportado en los libros del archivo y en uno de los casos no se encontró material suficiente para llevar a cabo los estudios de laboratorio y reacciones de inmunohistoquímica. Doce casos fueron admitidos en este estudio, nueve fueron hombres y tres mujeres, con una relación de 3 a 1. La edad media fue de 30 años, siendo el paciente más joven de 25 años y el mayor de 62 años. Los síntomas de presentación fueron obstrucción nasal en siete de los doce casos (58%) y descarga retranasal purulenta y serosanguinolenta en cinco de los doce casos (41%). Los signos encontrados en la exploración física fueron tumor nasal en nueve de los doce casos (75%); úlceras necrotizantes en 8/2 casos para un (66%) y desviación septal en 5/12 casos (41%) (Cuadro 1). Deformación facial por inflamación de los tejidos blandos fue observado en todos los pacientes (Fig. 1). Los estudios de gabinete solicitados fueron radiografías de senos paranasales en dos de los doce pacientes (16%) y Tomografía Axial Computada en dos pacientes de los doce (16%). En siete de los doce pacientes la sospecha clínica inicial fue de procesos benignos como pólipos, rinoscleroma, En tres pacientes (26%) se sospechó entidades malignas linfoides (Edades 26, 34, 56 años) y en dos (16%) la sospecha fue de entidades malignas epiteliales (Edades 59,62). Se realizó biopsia incisional en todos los pacientes.

**CUADRO 1.-
SIGNOS Y SÍNTOMAS DE PACIENTES CON LINFOMAS
NO HODGKIN CENTROFACIALES**

SINTOMAS	FRECUENCIA
Obstrucción	7/12 (58%)
Descarga retranasal serosanguinolenta.	5/12 (41%)
SIGNOS	
Tumor	9/12 (75%)
Úlceras necrotizantes nasales	8/12 (66%)
Desviación septal	5/12 (41%)



Fig. 1: Aspectos clínicos de los --
Linfomas Nasales Angiocén-
tricos.

Ocho de los doce pacientes recibieron tratamiento en el Instituto Nacional de Cancerología México (INCan). El diagnóstico de admisión fue el mismo que se emitió en la referencia a ese centro oncológico, como revisión de las laminillas enviadas ó como producto de una nueva biopsia. La edad media de los pacientes tratados fue de 30 años, el menor de 26 años y el mayor de 50 años. La modalidad de tratamiento fue radioterapia más quimioterapia en 4/8 pacientes (50%); radioterapia sola en 2/8 pacientes (25%) y quimioterapia sola en 2/8 pacientes. (25%). La quimioterapia consistió en ciclofosfamida, vincristina y prednisona. La Deshidrogenasa Láctica (DHL) se cuantificó en 6/8 pacientes (75%).

HALLAZGOS HISTOLÓGICOS (Cuadro II).

La revisión de las laminillas de los doce casos seleccionados mostraron los siguientes resultados: la histología en todos fue polimorfa constituidas por células linfoides atípicas, grandes o pequeñas, mezcladas con células plasmáticas, macrófagos y polimorfonucleares, esto último secundario cuadros infecciosos agregados. Otros hallazgos fueron necrosis angioinvasión y angiodestrucción. En siete de los doce casos (58%) el tipo células predominante fueron linfocitos pequeños hendidos, que se encontraron con porcentajes mayores al 50% estas células se caracterizaban por presentar escaso citoplasma y núcleos hipercromáticos, convolutos y multilobulados; en los otros cinco de los doce casos (41%) el tipo de células predominante fueron los linfocitos grandes de aspecto blástico, que se caracterizaron por tener citoplasma abundante acidofílico y núcleos redondos, de cromatina polvorulenta y nucleolos centrales (Fig. 2).

**CUADRO II: HALLAZGOS HISTOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS
DE LINFOMAS ANGIOCÉNTRICOS CENTROFACIALES**

CELULAS									INMUNOHIST.	
No	Edad	Peque- ñas.	Gran- des	Angio- cent	Necro- sis	Trom- bosis	Apop- tosis	Mitosis	PAN T	PAN B
1	27 a.	25	65	++	+++	+	++	+	+++	-
2	28 a.	55	40	++	+	+	+	+	++	-
3	54 a	60	30	++	+++	+	+	+	+++	-
4	31 a.	55	40	++	++	-	+	+	+++	-
5	37 a	50	30	+	++	++	+	+	+++	-
6	50 a.	25	60	+++	++	+	++	+	++	-
7	30 a.	30	55	+++	+	+	++	+	++	-
8	30 a.	60	35	++	0	-	+	+	+	-
9	62 a.	10	90	+	0	-	++		-	+++
10	25 a.	60	30	++	+++	+	+	+	+++	-
11	34 a.	65	30	++	+	+	+	+	+++	-
12	26 a.	25	60	+++	+++	+	++	+	+++	-

Claves: Angiocent: angiocentricidad: Inmunohist. inmunohistoquímica.



Fig. 2: Histología de los Línfomas Nasales angiocentricos: celulas grandes y pequeñas.
(HyE) 100 x.

La angiocéntrica se encontró en proporciones variables. El mayor número de casos 7/12 (58%) fue cuantificado en dos cruces, en los linfomas de células grandes fue donde se encontró mayor destrucción de los vasos sanguíneos, con ruptura de las fibras elásticas (Fig. 3), con zonas patentes de hemorragia en las áreas vecinas de los vasos afectados.

Los trombos arteriales reportados con frecuencia en otros estudios sobre este tema, fueron un hallazgo poco frecuente, hecho que contrasta con la presencia de necrosis que fue cuantificada con tres cruces en 4/12 casos (33%) y en dos cruces en otros cuatro casos (33%) que en conjunto suman 66%.

Las mitosis fueron observadas en número menor de cinco en diez campos de alto poder (+) en 11/12 casos (91%). La apoptosis fue cuantificada en dos cruces en 41% (5/12) de los casos y en una cruz en el 58% (7/12) de los casos.



Fig. 3: Ruptura de las fibras elásticas vasculares
(Reticulina) 100 X.

HALLAZGOS DE INMUNOHISTOQUIMICA

Todos los casos resultaron positivos para el Antígeno Leucocitario Común (CD-45 RB) indicando que las células atípicas eran de estirpe linfoide y monoclonales. El resto de las reacciones inmunohistoquímicas tuvieron los siguientes resultados: CD-43 RO (Pan T) fue positivo en 11 de los 12 casos (91%) (Fig. 4) y el CD-26 (Pan B) resultó positivo en solo 1 caso de los 12 estudiados (9%). Las inmunotinciones con el HMB-45 (Antígenos contra el Melanoma) resultaron negativas en los dos casos en los cuales se aplicaron.



Fig. 4: Positividad al antígeno CD-43RO (PanT)
(Inmunohistoquímica) 100 X.

HALLAZGOS DEL TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

En el cuadro III se detallan los hallazgos del tratamiento y seguimiento extrahospitalario. Los casos 5 y 8 de la tabla se diagnosticaron como Linfomas Angiocéntricos de la Cavidad Nasal de células grandes semejante a Sarcoma Inmunoblástico y los otros 6 como LNH con predominio de células pequeñas y un caso con predominio de células grandes. Los Sarcomas Inmunoblásticos se presentaron en hombres de 26 y 28 años, ambos fueron tratados con quimioterapia sola, agresiva desde el principio y remitieron en forma total con el primer tratamiento, posteriormente recurrieron aunque fueron perdidos del seguimiento. Dos mujeres, casos 1 y 4, (28,59 años) y dos hombres, casos 4 y 6, (30, 37 años) recibieron quimioterapia y radioterapia secuencial, y los casos 2 y 8, mujer de 33 años y un hombre de 26 años recibieron quimioterapia sola. Los casos no Sarcomas Inmunoblástico, excepto el caso 4, tuvieron una supervivencia media de 3 meses y el caso 4 que fue diagnosticado como LNH Nasal de celularidad mixta con predominio de células grandes, tuvo una supervivencia de 13 meses. En los pacientes que fallecieron las cifras de DHL fueron por muy arriba de las cifras normales (575,927,489) (Normal: 44-155 UI). y en los que tuvieron sobrevividas prolongadas, de 13 a 33 meses las cifras se mantuvieron por abajo ó muy cercanas a lo normal.

DISCUSIÓN

Los Linfomas No Hodgkin de la Cavidad Nasal actualmente conocidos como Lesiones Inmunoproliferativas Angiocéntricas Centrofaciales de tercer grado ó simplemente Linfomas Angiocéntricos Centrofaciales pasaron por un período prolongado para que se aclarara su verdadero carácter maligno a pesar de su historología benigna, esto se logró al correlacionar histología, evolución, tratamiento y al advenimiento de técnicas de investigación sofisticadas como la Inmunohistoquímica. Los primeros reportes en relación estas lesiones las denominaron Granuloma Letal de la Línea Media (3,13,22), posteriormente Reculosis Polimórfica (7,14) término que agrupa también a la Granulomatosis Linfomatoide (7,14,22) frecuentemente confundida con la Granulomatosis de Wegener, (4,8) descrita como un proceso benigno.

En este estudio se encontró predominio del sexo masculino en una relación de 3 a 1, confirmado por muchos estudios sobre el tema. Los síntomas con obstrucción nasal y descarga retranasal serosanguinolenta también son reportados en la literatura. Los principales signos físicos fueron tumor nasal y úlceras necrotizantes. Las úlceras se presentaron en un 66% hecho que contrasta con los reportes en los que el porcentaje máximo es de 35% (4,10,11,13,14). La correlación clinocopatológica fue muy pobre, la sospecha clínica de trastorno linfóide maligno fue de dos de doce casos (16%), aunque el diagnóstico

presuntivo de malignidad fue de 5/12 casos (44%). Quizá esto se deba al hecho de que este tipo de neoplasias se presentan en gente joven, edad en la que también se presentan la mayor parte de los procesos benignos y a que los cuadros clínicos de todos los padecimientos nasales son muy parecidos.

La estadificación clínica no se realizó en los pacientes en ninguna de la Instituciones que les prestaron atención médica y este hecho también sucede en la mayor parte de los reportes. Solo Ho y cols, lo hacen (12). Es necesario que ante cualquier lesión sospechosa de malignidad se realice siempre la estadificación clínica, debido a que el tratamiento puede ser paliativo o curativo.

En cuanto a la conformación histológica fue mixta en la mayor parte de los casos (66%), con un predominio de casos con células pequeñas hendidas de manera semejante a lo reportado por Lipford y Medeiros (18,20) y en cinco casos la histología predominante fueron las células grandes, aunque la diferencia en realidad es mínima, 7:5, no es estadísticamente significativa. En dos casos de células grandes, la angiocentricidad y la necrosis fueron marcadas, sin embargo el volumen tumoral fue análogo al resto de los casos. El tratamiento consistió principalmente en radioterapia y quimioterapia secuencial en 4 casos y quimioterapia y radioterapia sola en dos casos, respectivamente. En los dos casos, diagnosticados como LNH Sarcomas Inmunoblásticos el tratamiento fue quimioterapia sola y en estos se consiguió remisión total en el primer tratamiento

lo que permitió un periodo libre de enfermedad prolongado, 13 y 33 meses, lo que confirma lo estipulado por Jaffe (19). La sobrevida media encontrada en este estudio es de 3 meses (2 a 10 meses) menor a los seis meses reportado por Frierson y Ho (10,12).

CUADRO III

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON LINFOMAS

ANGIOCÉNTRICOS CENTROFACIALES.

No.	SEXO	EDAD	TRATA MIENTO	D.H.	CONDI- CION	SUPERVI- VENCIA
1	F	28	Rt y Qt	575	MCAT	4 m
2	F	33	Rt	N,R.	MCAT	2m
3	M	37	Rt y Qt	927	MCAT	3m
4	F	50	Rt y Qt	141	PSAT	13 m
5	M	28	Qt	150	PCAT	33m
6	M	30	Rt y Qt	N,R.	MCAT	10m
7	M	34	Rt	489	MCAT	3m
8	M	26	Qt	259	VSAT	13m

Claves: DHL: Deshidrogenasa Láctica (N:55-140 UI/l.); Qt: quimioterapia. Rt: Radioterapia. MCAT: Muerto con actividad tumoral. PCAT: perdido con actividad tumoral. PSAT: perdido sin actividad tumoral. VSAT; Vivo sin actividad tumoral. N:R: No realizado.

CONCLUSIONES

1. Los LHN Angrocentricos Centrofaciales afectan más frecuentemente a hombres que mujeres: relación de 3 a 1.
2. Los Linformas No Hodgkin Angiocéntricos Centrofaciales son neoplasias malignas que se presentan en gente joven, edad media de 30 años.
3. Son neoplasias altamente letales con sobrevida media de 3 meses.
4. La frecuencia de estas neoplasias es baja y debido a la edad de presentación la sospecha inicial es de transtornos benignos.
5. Tumor nasal y ulceras necrotizantes son signos de presentación muy frecuentes en estas neoplasias raras.
6. Los linfomas angiocéntricos centrofaciales con predominio de celulas grandes respondan mejor al tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Arber DA: LA: Albuja PF: Chen Y and Jaffe ES: Nasal lymphomas in Peru: high incidence of T-cell immunophenotype and epstein barr infection. *Am J. Surg Pathol* 17(4):392-399;1993.
2. Chan JKC: Ng C. Path MRC: Lau WH and Lo STH: most nasal/nasopharyngeal lymphomas are peripheral T-cell neoplasms. *Am J Surg Pathol*: 11(6):418-429;1987.
3. Chott A: Rappersberger K: Schlossarek W and Radaszkiewics MD: Peripheral T-cell lymphoma presenting primarily as lethal midline granuloma *Hum Pathol*: 19:1093-1111: 1988.
4. Colby TV: Talezar HD; Specks U: DeRemme RA: Mayo clinic Rochester MN: Institut Fur Biochemie Max Planck; Munich, Germany: Nasal biopsy in wegner's granulomatosis: Editorial: *Hum Pathol*. 22(2): 101-104:1991.
5. DeCoteau JF: Kadin ME: New insight into peripheral T-cell lymphomas. Review article. *Current Op Oncol*: 7:408-414:1995.
6. DeRemme EA: Weiland LH: McDonald TJ. Polimorphic reticulosis, lymphomatoid granulomatosis. Two disease or one? *Mayo Clinic Proc*. 53:634-640:1978.
7. Devaney KO: Travis WD: Hoffman G: Leavitt R: Lebovics R: Fauci AS: Interpretation of head and neck biopsies in wegner's granulomatosis. A

- pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg Pathol* 14(6);555-564;1995.
8. Ferry JA: Sklar J: Zukerberg LR: Harris NL: Nasal lymphoma. A clinicopathologic study with immunophenotypic and genotypic analysis. *Am J Surg Pathol*. 15(3);268-279: 1991.
 9. Frederickson JF: Harker LA: Krause JCH: Schuller DE; Neoplasm of sinonasal region. *Commins WCH: Otolaryngology head neck surgery*. 754-764. 2nd. Ed. Mosby Yearbook Inc 1993.
 10. Frierson HF Jr: Mills SE and Innes DJ. Non-Hodgkin's lymphoma of the sinonasal region: histologic subtypes and their clinicopathologic features. *Am J Clin Pathol* 11:721-727:1984.
 11. Harabuchi Y: Yamanaka N: Kataura A: Imai A: Kinoshita T: Mizuno F: Osato T. Epstein Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. *Lancet* 335:126-130:1990.
 12. Ho FCS: Choy D: Loke SL: Kung ITM: Fu KH: Liang R: Todd D and Khoo RKK: Polymorphic reticulosis and conventional lymphoma of the nose and upper aerodigestive tract; a clinicopathologic study of the 70 cases and immunophenotypic studies of 16 cases. *Hum Pathol* 21: 1041-1050:1990.
 13. Ishii Y: Yamanaka N: Ogawa K: Yoshida Y: Takami T: Matzura A: Isago H: Kataura A: Kikuchi K: Nasal T-cell lymphoma as a type so-called lethal midline granuloma. *Cancer* 50:2336-2344;:1982.

- 14.Kassel SH; Echavarria RA; Guzzo FP: Midline malignant reticulosis (so-called lethal midline granuloma). *Cancer* april 23:920-935;1969.
- 15.Katzenstein AA; Carrington CHB; Liebow AA: Lymphomatoid granulomatosis, A clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer* 43:360-373;1979.
- 16.Liebow AA; Carrington CHB; Friedman PJ: Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 3:4: 457-556:1972,
- 17.Lipford ECH Jr; Margolik JB; Longo DL; Fauci AS; Jaffe ES. Angiocentric immunoproliferative lesions. A clinicopathologic spectrum of postthimic T-cell proliferations. *Blood* 72(5):1764-1781:1981.
- 18.Medeiros LJ; Jaffe ES; Chan Y; Weiss LM: Localization of Epstein-Barr viral genomes in angiocentric immunoproliferative lesions. *Am J Surg Pathol* 16(5):439-447:1992.
- 19.Medeiros LJ; and Jaffe ES: Angiocentric immunoproliferative lesions. A molecular analysis of eight cases. *Hum Pathol* 22:1150-1157:1991.
- 20.Mishima KD; Horiuchi K; Kojya S; Takahashi H; Oshawav M; Aozasa K:.. Epstein-Barr virus in patients with polimorphic reticulosis (lethal midline granuloma) from china and Japan. *Cancer* 73:3041-3046:1994.
- 21.Picker LJ; Weiss LM; Medeiros LJ; Wood GS; Warnke R: Review article. Immunophenotypic criteria of the diagnosis of non-hodgkin lymphoma. *Am J Pathol* 128:181-201:1987.

22. Pinkus SG: Said: Neoplastic hematopathology. Knowless MD: Peripheral T lymphomas. 2nd. Ed. Williams & Wilkins. 2(227);838-867: Balt, Maryland: USA: 1992.
23. Veronese ML: Schicman SA: Croce CM: Molecular diagnosis of lymphoma. Review article. Current Op Oncol. 8:346-352:1996.
24. Weiss LM: Picker LJ: Grogan TM: Warnke RA: Slark J: Rapid communication. Absence of clonal beta and gamma T-cell receptor gene rearrangement in a subset of peripheral T-cell lymphomas. Am J. Pathol 130: 436-442:1988.
25. Weiss JW: Winter MW: Phylly RL: Banks PM: Peripheral T-cell lymphomas: Histologic, immunohistologic and clinical characterization. Mayo Clin Proc 61:411-426:1986.