



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSIO VILLEGAS"

HALLAZGOS Y PATRONES RADIOLÓGICOS IDENTIFICADOS
EN TOMOGRAFÍAS DE PACIENTES CON LINFOMA NASAL EN MÉXICO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

PRESENTA:

DRA. MARIAN ELISA RADILLO GIL

TUTOR:

DR. ARTURO IVÁN GONZÁLEZ GONZÁLEZ

ASESORES:

DR. ERNESTO FERNANDO MARTIN BIASOTTI
DRA. ANGÉLICA MARGARITA PORTILLO VÁSQUEZ

CIUDAD DE MÉXICO

OCTUBRE 2019



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.

APROBADA POR:

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA

Director de Enseñanza

DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA

Subdirectora de Enseñanza

DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO SALAS

Jefa del Departamento de Formación de Posgrado

DR. ARMANDO R. CASTORENA MALDONADO

Profesor Titular de la Especialidad de Otorrinolaringología
y Cirugía de Cabeza y Cuello

Tutor de Tesis

DR. ARTURO IVÁN GONZÁLEZ GONZÁLEZ

Médico adscrito al Departamento de Otorrinolaringología
y Cirugía de Cabeza y Cuello

Asesor de Tesis

DR. ERNESTO FERNANDO MARTIN BIASOTTI

Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Imagen de Cabeza y Cuello,
UNAM, Instituto de Oftalmología FAP "Conde de Valenciana".

COLABORADORES

1. Dr. Ernesto Fernando Martín Biasotti. Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Imagen de Cabeza y Cuello, UNAM, Instituto de Oftalmología FAP “Conde de Valenciana”.
2. Dr. Jorge Enrique Ortiz Gallegos. Médico radiólogo con alta especialidad en cabeza y cuello. Adscrito al Departamento de Imagenología del Instituto de Oftalmología FAP “Conde de Valenciana”.
3. Dra. Angélica Margarita Portillo Vázquez. Médico Otorrinolaringólogo, con Alta Especialidad en Trastornos respiratorios del sueño, Maestría en Ciencias.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El linfoma nasal es una enfermedad de difícil diagnóstico clínico y alta mortalidad. Entre las herramientas para su evaluación se encuentra la tomografía de nariz y senos paranasales, sin embargo, nos e cuenta con un patrón radiológico específico para México, donde el linfoma de células T/NK representa el 40% de todos los linfomas no Hodgkin de células T. Se ha descrito en China y Corea la presencia de engrosamiento de la mucosa a nivel del septum y piso nasal mayores a 2.5 y 2 mm respectivamente, además de otros hallazgos que orientan a un patrón específico. Nuestro objetivo es por tanto identificar si se encuentra un patrón similar en México.

MÉTODOS

Se solicitó al departamento de Bioestadística, Admisión Hospitalaria y Registros Médicos los datos de los pacientes diagnosticados con tumor nasal en los últimos cinco años, posterior a ello se revisaron dichos datos para identificar a los diagnosticados con linfoma nasal. Al contar con la lista de pacientes con diagnóstico de linfoma se solicitó al Departamento de Imagenología sus tomografías computadas para evaluación por médicos radiólogos especialistas en cabeza y cuello. Al mismo tiempo, se seleccionaron 10 pacientes con diagnóstico de rinosinusitis crónica no polipoidea y 10 con diagnóstico de Granulomatosis con Poliangitis (2 de las patologías que más pueden confundirse con linfoma) para así poder cegar a los radiólogos y asegurar una evaluación objetiva. Se proporcionó una lista de cotejo con las características más probables de ser específicas de linfoma para su llenado por paciente. Se realizó análisis estadístico por medio de chi cuadrada, U de Mann Whitney, Wilcoxon o Kruskal Wallis según fuera necesario. Se realizó también una curva ROC y análisis de prueba diagnóstica.

RESULTADOS

Se contó con 19 pacientes con diagnóstico de linfoma nasal, 11 con diagnóstico de rinosinusitis crónica (RSC) y 10 con diagnóstico de Granulomatosis con Poliangitis (GPA), de los cuales se evaluaron 17 con diagnóstico de linfoma, 10 RSC y 10 GPA. Se encontró que había diferencia entre las patologías en la ocupación del seno etmoidal anterior (derecho 0.077, izquierdo 0.255, contra RSC izquierdo 0.074 derecho 0.009), grosor de la mucosa septal (4.27 vs 2.21 vs 2.23, p 0.003 con Kruskal Wallis) y la neosteogénesis del maxilar, con una p contra GPA de 0.024 en izquierdo y 0.07 en derecho. Compilando las características significativas menos el grosor de la mucosa se encontró que la suma de las mismas tiene un AUC de 0.25, con sensibilidad (en suma menor a 6) de 88% y especificidad de 45%.

CONCLUSIÓN

Se encontraron hallazgos que pueden llevarnos a contar con una escala para el diagnóstico radiológico específico de linfoma nasal.

HALLAZGOS Y PATRONES RADIOLÓGICOS IDENTIFICADOS EN TOMOGRAFÍAS DE PACIENTES CON LINFOMA NASAL EN MÉXICO

ÍNDICE

1. Antecedentes	
2. Planteamiento del problema	
3. Pregunta de investigación	
4. Justificación	
5. Hipótesis	
6. Objetivos	
7. Material y Métodos	
8. Consideraciones éticas	
9. Resultados	
10. Discusión	
11. Conclusión	
12. Bibliografía	

1. Antecedentes

De acuerdo a la OMS el linfoma se clasifica en Linfoma de Hodgkin, antes conocido como “Enfermedad de Hodgkin”, es un linfoma de células B cuya célula neoplásica característica se denomina célula de Reed-Sternberg, éste tipo de linfoma tiene una historia natural bien definida y una excelente respuesta al tratamiento; y Linfoma no Hodgkin (LNH), dentro de éste último existen varios subtipos que se clasifican según su origen celular, ya sea de células B o T, y también según deriven de células precursoras primitivas o de células periféricas maduras.

En EUA y Europa el 85 a 90% de los linfomas no Hodgkin son de tipo B. El tipo más frecuente es el Linfoma difuso de células grandes B, que representa el 31% de todos los linfomas no Hodgkin en el mundo. El segundo tipo más común es el Linfoma folicular que corresponde al 22% de los casos.

Se estima que el Linfoma no Hodgkin de células T representa <10% de todos los casos de LNH. El Linfoma extranodal de células T/NK de tipo nasal, antes conocido como “Granuloma letal de la línea media” es un subtipo de LNH de células T periféricas; su incidencia promedio en EUA, Canadá y Europa es del 5% de todos los casos de LNH de células T. En Asia y algunos países de Latinoamérica representa el 22% de todos los casos, mientras que en México representa el 40% de todos los LNH de células T.

Su etiología es desconocida, sin embargo, tiene una fuerte asociación con el Virus de Epstein-Barr. El riesgo de un linfoma no Hodgkin en general se aumenta más de 100 veces en pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana, y existen otros factores de riesgo asociados al desarrollo de esta neoplasia: Hereditarios (inmunodeficiencias, Sd. Linfoproliferativo ligado a X, Síndrome de Wiskott-Aldrich), adquiridos (trasplante de órganos sólidos, SIDA, artritis reumatoide, Síndrome de Sjögren, Tiroiditis de Hashimoto, tratamiento con Metotrexate), infecciosos (VEB, VHH-8, VHC) y ambientales (Herbicidas, disolventes orgánicos, tabaquismo).

Dentro de su presentación clínica se caracteriza por síntomas inespecíficos, tales como: obstrucción nasal, rinorrea purulenta, epistaxis, dolor y edema nasal/ facial, hiposmia, fiebre y pérdida ponderal. Inicialmente puede simular una rinosinusitis crónica, posteriormente progresa hasta presentar ulceración y necrosis con perforación septal y del paladar, así como extensión hacia tejidos blandos y piel facial.

Este tipo de neoplasia es localmente destructiva, con obliteración de la cavidad nasal y los senos maxilares (seno más afectado). Particularmente afecta la porción alveolar del hueso maxilar, paladar duro, órbita y nasofaringe (en más de la mitad de los casos).

Comúnmente muestran destrucción ósea y extensión local a estructuras adyacentes como tejidos blandos de las mejillas y fosa infra temporal.

La mayoría de los pacientes con Linfoma extranodal T/NK nasal (80%) presentan una enfermedad localizada al momento de su presentación (Estadio IE/IIIE de la clasificación de Lugano). A pesar de esto pueden presentar diseminación a otros órganos como: piel, tracto gastrointestinal, hígado, ganglios linfáticos, testículo. El grado de invasión local del tumor es el principal factor que reduce la sobrevida.

Las características por Imagenología de este tipo de linfoma no son muy específicas, de tal manera que distinguir esta neoplasia de otras enfermedades inflamatorias crónicas, infecciosas o granulomatosas resulta casi imposible. Se han observado de forma general los siguientes hallazgos por tomografía:

1. Masa de tejidos blandos lobulada en cavidad nasal y senos paranasales, por orden de frecuencia: maxilar, etmoides, frontal y esfenoides.
2. Remodelación y erosión ósea.
3. Invasión a orbita.
4. Extensión a nasofaringe, orofaringe y paladar (duro y blando).
5. Destrucción septal.
6. Extensión a tejidos blandos: Piel de la nariz, mejilla, músculos faciales, tejido celular subcutáneo.
7. Engrosamiento de la mucosa nasal: Piso > 2mm, septum > 2.5 mm.
8. Engrosamiento de la mucosa de senos paranasales.
9. Adenopatías cervicales (no son frecuentes).

Según la literatura, estudios realizados en el este de Asia, han reportado los siguientes patrones radiológicos por tomografía para este tipo de neoplasia, en orden de frecuencia:

TAIWÁN, CHINA.

1. **Masa tumoral:** Presencia de una masa discernible o un engrosamiento mucoso tan extenso como para obstruir el flujo de aire por la cavidad nasal.
2. **Infiltrativo superficial:** Cuando existe una infiltración difusa del tumor a través de las paredes de las fosas nasales, afectando los cornetes y el septum.
3. **Patrón combinado:** Para el resto de los casos.

Su extensión hacia regiones adyacentes por orden de frecuencia:

1. Cavidad nasal única

3. Senos paranasales

Infiltración a tejidos blandos por orden de frecuencia:

1. Piel de nariz
2. Mejillas y labios
3. Músculos faciales

Erosión ósea por orden de frecuencia:

1. Huesos nasales
2. Hueso de senos paranasales
3. Paladar duro
4. Esfenoides y clivus

En cuanto al espesor de la mucosa, es más frecuente encontrar engrosamiento de la misma a nivel de cavidad nasal (específicamente en septum y piso de la fosa nasal), sin engrosamiento a nivel de senos paranasales.

SEÚL, COREA.

Extensión hacia regiones adyacentes por orden de frecuencia:

1. Senos paranasales
2. Órbita
3. Paladar

Erosión osteo-cartilaginosa por orden de frecuencia:

1. Septum nasal
2. Cornete inferior
3. Pared medial de seno maxilar
4. Paladar duro
5. Lámina papirácea.

Dentro de la fosa nasal las estructuras afectadas por orden de frecuencia:

1. Cornete inferior
2. Piso nasal
3. Septum nasal
4. Cornete medio
5. Vestíbulo nasal

Se observan algunas variantes en cuanto a la afectación de las diferentes estructuras que componen la cavidad nasal y los senos paranasales según la región geográfica, por lo que sería de gran interés analizar los hallazgos radiológicos por tomografía que se

presentan en la población mexicana, y si es que se identifica algún patrón radiológico en específico que facilite la sospecha diagnóstica de esta neoplasia.

2. Planteamiento del problema

El diagnóstico oportuno del linfoma nasal representa un reto, ya que en su estadio inicial se manifiesta con un cuadro clínico inespecífico, el cual es fácil de confundir con un proceso infeccioso crónico o con enfermedades granulomatosas. Actualmente no se ha descrito un patrón radiológico específico a nivel de nariz y senos paranasales en México, ni en el resto de occidente, que ayude a identificar de forma oportuna a los pacientes con este tipo de neoplasia.

3. Pregunta de investigación

¿Existe un patrón radiológico específico en tomografía de senos paranasales realizadas en sujetos mexicanos con diagnóstico de Linfoma nasal?

4. Justificación

El linfoma nasal es una enfermedad de difícil diagnóstico clínico, lo que retarda su tratamiento oportuno. Entre las herramientas con las que se cuenta para su evaluación está la tomografía de nariz y senos paranasales, en la cual se han descrito patrones específicos para la enfermedad en China y Corea. El identificar estos patrones puede ayudar a realizar un diagnóstico patológico más temprano, sin embargo, no se cuenta con estudios que evalúen los hallazgos radiológicos de este tipo de neoplasia en la población occidental, incluyendo México; país en el cual el linfoma nasal de células T/NK representa el 40% de todos los Linfomas no Hodgkin de células T en México, siendo su incidencia mucho mayor que la documentada en Asia, Europa, EUA y Canadá.

5. Hipótesis

Hipótesis alterna:

En la población estudiada se encontrará engrosamiento de la mucosa a nivel de septum y piso de fosa nasal mayor a 2.5 mm y 2 mm respectivamente.

Hipótesis nula:

En la población estudiada no se encontrará engrosamiento de la mucosa a nivel de septum y piso de fosa nasal mayor a 2.5 mm y 2 mm respectivamente.

6. Objetivos

Objetivo general

- Describir los patrones radiológicos encontrados en tomografías de nariz y senos paranasales de pacientes con linfoma nasal.

Objetivos específicos

- Comparar los resultados encontrados con los encontrados en otras poblaciones (rinosinusitis crónica, Granulomatosis con Poliangeitis).
- Conocer la frecuencia de los patrones en nuestra población.
- Conocer la prevalencia de linfoma nasal en sujetos atendidos en nuestro centro.

7. Material y Métodos

A) Lugar del estudio

Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y Departamento de Imagenología del Instituto de Oftalmología FAP “Conde de Valenciana”.

B) Descripción de la población de estudio

Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de Linfoma nasal por patología, además de pacientes con diagnóstico de Granulomatosis con Poliangeítis por patología y rinosinusitis crónica no polipoidea por clínica e imagen; y que contaban con estudio de Tomografía Computada. La población atendida en el INER es población mexicana, con edades entre 16 y 67 años de edad, de estrato socioeconómico medio a bajo, con predominio del género femenino.

C) Procedimientos del estudio

- Se solicitó al Departamento de Bioestadística, Admisión Hospitalaria y Registros Médicos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” los datos de los pacientes diagnosticados con tumor nasal en los últimos cinco años.
- Se realizó una revisión de la base de datos obtenida para identificar los pacientes mayores de 16 años de edad cuyo diagnóstico final registrado haya sido linfoma nasal. Conociéndose el número de sujetos con diagnóstico de linfoma se recabará de las bases internas del departamento de otorrinolaringología datos de pacientes con diagnóstico de Granulomatosis con Poliangeítis y rinosinusitis crónica no polipoidea, esperando obtener el mismo número de sujetos.
- Se solicitó al archivo clínico los expedientes de los sujetos identificados para confirmar que contaran con estudio patológico que diagnostique linfoma nasal.
- Se obtuvieron los estudios de imagen (tomografía computada de nariz y senos paranasales) que se realizaron durante el protocolo diagnóstico de cada paciente, tanto con diagnóstico de linfoma nasal con de Granulomatosis con Poliangeítis y rinosinusitis crónica no polipoidea solicitados al estudio en Departamento de

solicitar los estudios de los pacientes con Granulomatosis con Poliangitis y rinosinusitis crónica no polipoidea se solicitó su consentimiento informado en consulta de seguimiento; consideramos que debido a las características de los pacientes con linfoma (no cuentan con seguimiento en INERICV posterior al diagnóstico, enfermedad con sobrevida a 5 años del 50%, tiempo desde última consulta en INERICV en su mayoría mayor a 1 año) y de los datos a recabar sobre los mismos (información originada del expediente clínico y estudios archivados en el INERICV) no era factible obtener su consentimiento informado.

- Se proporcionaron los estudios tomográficos a médicos radiólogos especialistas en cabeza y cuello (Dr. Biasotti y Dr. Ortiz Gallegos) para su evaluación y detección de patrones radiológicos, sin conocer los médicos el diagnóstico final del paciente. Para ello se utilizó la lista de cotejo basada en los hallazgos reportados previamente, la cual se incluye en el anexo 1. Previo al análisis de los patrones de sujetos con diagnóstico de linfoma se solicitó a ambos médicos un análisis previo de 10 tomografías con la lista de cotejo para evaluar acuerdo intra e inter observador.

D) Número necesario de sujetos de investigación

- Se consideró que el presente estudio es exploratorio y descriptivo de la población atendida en el INER, por lo que se decidió el número de pacientes de acuerdo a la prevalencia en el INER en los últimos 6 años, siendo el mismo número de sujetos el que se recabó con diagnóstico de Granulomatosis con Poliangitis y rinosinusitis crónica. Para la evaluación del acuerdo se considera que en base a Bujang 2017, 10 sujetos son suficientes para un kappa de 0.8, con alfa de 0.05 y beta de 0.2.

E) Criterios de inclusión y exclusión

PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NASAL:

Criterios de inclusión

- Pacientes entre 16 y 65 años.
- Género indistinto.
- Atendidos en el Departamento de Otorrinolaringología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” de 2013 a 2019.
- Con diagnóstico de linfoma nasal confirmado por patología.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no cuenten con tomografía de nariz y senos paranasales para su

PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE GRANULOMATOSIS CON POLIANGITIS:

Criterios de inclusión

- Pacientes entre 16 y 65 años.
- Género indistinto.
- Atendidos en el Departamento de Otorrinolaringología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” de 2013 a 2019.
- Con diagnóstico de Granulomatosis con Poliangeitis confirmado por patología.
- Cuenten con tomografía de nariz y senos paranasales.
- Acepten participar firmando consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico concomitante de linfoma nasal.

PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE RINOSINUSITIS CRÓNICA NO POLIPOIDEA:

Criterios de inclusión

- Pacientes entre 16 y 65 años.
- Género indistinto.
- Atendidos en el Departamento de Otorrinolaringología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” de 2013 a 2019.
- Rinosinusitis crónica no polipoidea por clínica e imagen.
- Cuenten con tomografía de nariz y senos paranasales.
- Acepten participar firmando consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Diagnóstico concomitante de linfoma nasal.

F) Captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información

Se recopilaron de los expedientes clínicos de pacientes con linfoma nasal los siguientes datos:

- Edad del paciente
- Género
- Fecha de nacimiento
- Peso y Talla
- Tiempo desde el inicio de los síntomas
- Estirpe histológica del tumor según anatomía patológica

De los pacientes con diagnóstico de Granulomatosis con Poliangitis y rinosinusitis crónica no polipoidea se recabaron los siguientes datos:

- Fecha de nacimiento
- Género
- Diagnóstico

De la evaluación de los estudios de imagen se recopiló la siguiente información:

- Características del equipo con el que fue realizado el estudio
- Fecha del estudio
- Cortes con los que se cuenta (número, tipo)
- Uso o no de medio de contraste
- Características anatómicas presentes
- Cambios patológicos observados

El último punto fue evaluado por medio de una lista de cotejo que consideró los patrones descritos previamente en la literatura y los cambios que se consideraron puedan estar presentes según la fisiopatología de la enfermedad, la cual se incluye en el anexo 1.

Los datos fueron recabados inicialmente en una base de datos en el programa Microsoft Excel, y posteriormente fueron evaluados con el programa estadístico Stata 14.1. Se evaluaron acuerdo intra e inter observador con kappa de Cohen, se reportaron las variables según sus características, categóricas (datos obtenidos de lista de cotejo, género, contraste, diagnóstico) con porcentajes; continuas (edad, peso, talla, tiempo de síntomas) con media y desviación estándar o mediana y rango inter cuartilar según su distribución. En base a las características más frecuentes según la lista de cotejo se buscó la presencia de diferencias entre diagnósticos por medio de chi cuadrada o t de Student según corresponde.

8. Consideraciones éticas

El presente estudio fue desarrollado de acuerdo a la declaración de Helsinki, se omitió de la base de datos y eventual publicación cualquier dato que pueda identificar directamente a los sujetos. Por ser una revisión de expedientes y de estudios ya realizados se considera que esta es una investigación sin riesgo de acuerdo al artículo 17 del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud. Por ser una revisión de expedientes de pacientes atendidos en algunos casos hace años en el INERICV no se considera factible obtener el consentimiento informado para su participación en todos los casos, dado que muchos pacientes acuden del interior del país no pudiendo acudir al INER en caso de ser llamados, y los datos de contacto por el tiempo transcurrido pueden no corresponder a su situación actual. Se recabó consentimiento informado de los pacientes con diagnóstico de Granulomatosis con Poliangeitis y rinosinusitis crónica no polipoidea para la revisión de sus estudios, lo cual consideramos factible dado que dichos pacientes cuentan con seguimiento en el INERICV.

9. Resultados

Se obtuvieron los siguientes resultados de un total de 40 pacientes, de los cuales 19 tienen diagnóstico de Linfoma extranodal de células T/NK nasal, 10 con diagnóstico de Granulomatosis con Poliangeitis y 11 con diagnóstico de Rinosinusitis crónica. En la **Gráfica 1** se muestra la distribución de la población de estudio, y en la **Tabla 1** se muestra la edad promedio y predominio de género.

Gráfica 1.

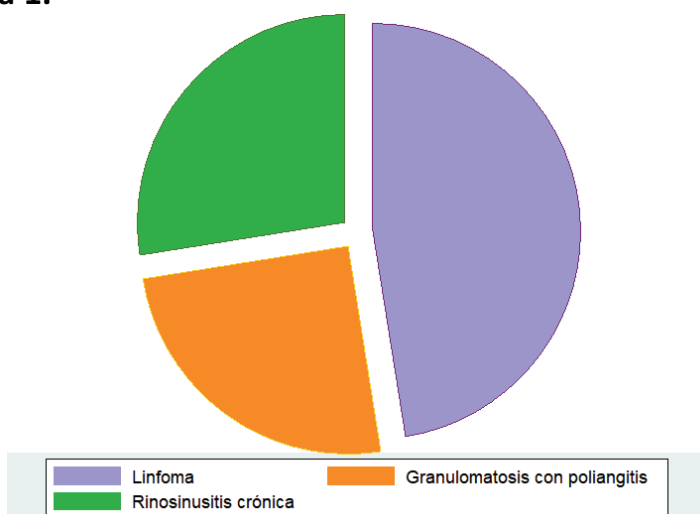


Tabla 1.

	Todos (n=40)	Linfoma (n=19)	GPA (n=10)	Rinosinusitis crónica (n=11)	P
%	100%	47.50%	25%	27.50%	
Edad	43.54 (16.39)	43.79 (15.46)	41.29 (14)	45.16 (20.80)	0.91
Género (% masculino)	42.50%	63.16%	20%	27.27%	0.04

Respecto a los pacientes con diagnóstico de Linfoma extranodal de células T/NK nasal se obtuvieron los siguientes datos generales que se señalan en la **Tabla 2**.

Tabla 2.

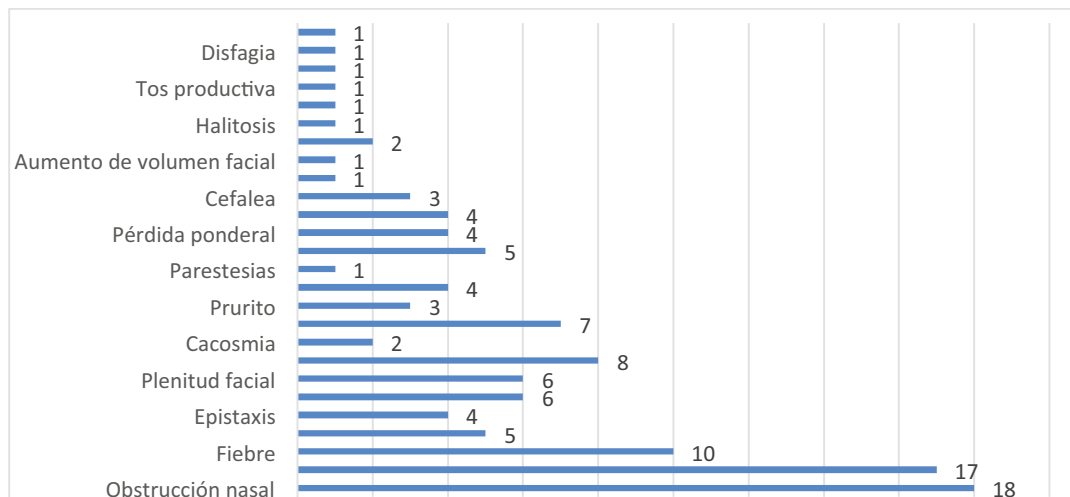
Peso	60.18 kg (10.67)
Talla	1.61 m (0.098)
IMC	23.09 (2.21)
Sobrepeso	4 (21.05%)
Tiempo desde inicio de síntomas	1 año (0.5 - 4)

Se evaluaron los síntomas presentados por cada paciente con diagnóstico de Linfoma extranodal de células T/NK nasal de forma individual, encontrando la siguiente frecuencia de presentación que se describe en la **Tabla 3** y en la **Gráfica 2**.

Tabla 3.

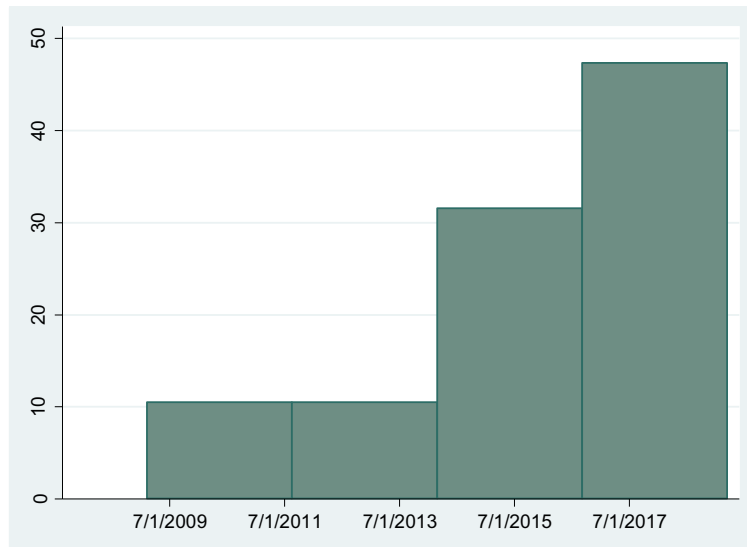
Síntomas	Frecuencia (%)
Obstrucción nasal	18 94.74%
Rinorrea purulenta	17 89.47%
Fiebre	10 52.63%
Anosmia	5 26.32%
Epistaxis	4 21.05%
Dolor facial	6 31.58%
Plenitud facial	6 31.58%
Hiposmia	8 42.11%
Cacosmia	2 10.53%
Descarga posterior	7 36.84%
Prurito	3 15.79%
Epífora	4 21.05%
Parestesias	1 5.26%
Diaforesis	5 26.32%
Pérdida ponderal	4 21.05%
Dehiscencia paladar	4 21.05%
Cefalea	3 15.79%
Estornudo en salva	1 5.26%
Aumento de volumen facial	1 5.26%
Otalgia	2 10.53%
Halitosis	1 5.26%
Plenitud ótica	1 5.26%
Tos productiva	1 5.26%
Odinofagia	1 5.26%
Disfagia	1 5.26%
Disfonía	1 5.26%

Gráfica 2.



Se determinó el porcentaje de tomografías realizadas a pacientes con diagnóstico de Linfoma extranodal de células T/NK nasal incluidos en este estudio, en el periodo de 2009 – 2017; el cual s muestra en la **Gráfica 3**.

Gráfica 3.

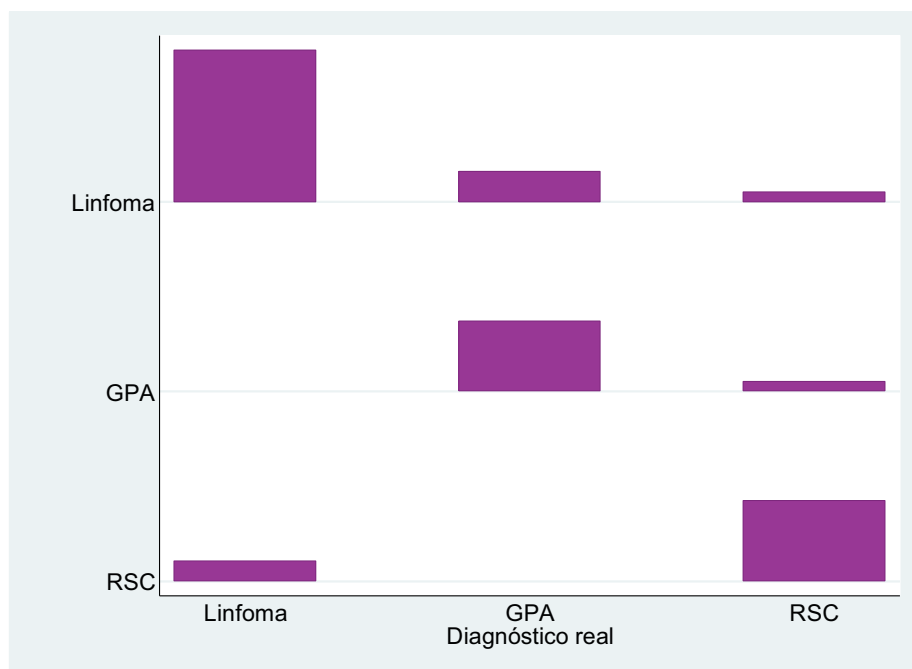


El acuerdo entre el diagnóstico que estableció el primer observador posterior a la revisión de las tomografías y el diagnóstico real de cada paciente fue de 81% con un kappa de 0.71. Esto se ejemplifica en la **Tabla 4** y **Gráfica 4**.

Tabla 4.

Diagnóstico del evaluador	Diagnóstico real			
	Linfoma	GPA	RSC	Total
Linfoma	15	3	1	19
Granulomatosis con Poliangularitis	0	7	1	8
Rinosinusitis crónica	2	0	8	10
Total	17	10	10	37

Gráfica 4.



Se evaluó la ocupación de los senos paranasales de forma individual por porcentajes (0%, 25%, 50%, 75% y 100%). Esto se encuentra documentado en la **Tabla 5** para la totalidad de la población estudiada, en la **Tabla 6** para los pacientes con diagnóstico de Linfoma, en la **Tabla 7** para el diagnóstico de Granulomatosis con Poliangeitis y en la **Tabla 8** para el diagnóstico de Rinosinusitis crónica.

Tabla 5. Totalidad de la población estudiada

Porcentaje ocupación	Maxilar derecho	Maxilar izquierdo	Etmoides anterior derecho	Etmoides anterior izquierdo	Etmoides posterior derecho	Etmoides posterior izquierdo	Esfenoides derecho	Esfenoides izquierdo	Frontal derecho	Frontal izquierdo	Fosas nasales
0%	9 (24.32%)	7 (18.92%)	13 (35.14%)	9 (24.32%)	23 (62.16%)	15 (40.54%)	22 (59.46%)	22 (59.46%)	23 (62.16%)	20 (54.05%)	11 (29.73%)
25%	8 (21.62%)	10 (27.03%)	11 (29.73%)	10 (27.03%)	4 (10.81%)	7 (18.92%)	2 (5.41%)	4 (10.81%)	7 (18.92%)	3 (8.11%)	13 (35.14%)
50%	5 (13.51%)	6 (16.22%)	5 (13.51%)	4 (10.81%)	2 (5.41%)	4 (10.81%)	4 (10.81%)	4 (10.81%)	1 (2.7%)	4 (10.81%)	7 (18.92%)
75%	8 (21.62%)	9 (24.32%)	3 (8.11%)	4 (10.81%)	3 (8.11%)	4 (10.81%)	5 (13.51%)	2 (5.41%)	2 (5.41%)	1 (2.7%)	5 (13.51%)
Completo	7 (18.92%)	5 (13.51%)	5 (13.51%)	10 (27.03%)	5 (13.51%)	7 (18.92%)	4 (10.81%)	5 (13.51%)	4 (10.81%)	9 (24.32%)	1 (2.70%)

Tabla 6. Linfoma extranodal de células T/NK nasal

Porcentaje ocupación	Maxilar derecho	Maxilar izquierdo	Etmoides anterior derecho	Etmoides anterior izquierdo	Etmoides posterior derecho	Etmoides posterior izquierdo	Esfenoides derecho	Esfenoides izquierdo	Frontal derecho	Frontal izquierdo	Fosas nasales
0.00%	6 (35.29%)	1 (5.88%)	8 (47.06%)	5 (29.41%)	12 (70.59%)	7 (41.18%)	13 (76.47%)	11 (64.71%)	12 (70.59%)	10 (58.82%)	5 (29.41%)
25.00%	5 (29.41%)	8 (47.06%)	6 (35.29%)	7 (41.18%)	2 (11.76%)	4 (23.53%)	0	3 (17.65%)	3 (17.65%)	2 (11.76%)	4 (23.53%)
50.00%	0	2 (11.76%)	0	0	0	2 (11.76%)	1 (5.88%)	1 (5.88%)	0	2 (11.76%)	5 (29.41%)
75.00%	3 (17.65%)	4 (23.53%)	0	1 (5.88%)	1 (5.88%)	0	2 (11.76%)	1 (5.88%)	1 (5.88%)	0	3 (17.65%)
Completo	3 (17.65%)	2 (11.76%)	3 (17.65%)	4 (23.53%)	2 (11.76%)	4 (23.53%)	1 (5.88%)	1 (5.88%)	1 (5.88%)	3 (17.65%)	0

Tabla 7. Granulomatosis con Poliangeitis

Porcentaje ocupación	Maxilar derecho	Maxilar izquierdo	Etmoides anterior derecho	Etmoides anterior izquierdo	Etmoides posterior derecho	Etmoides posterior izquierdo	Esfenoides derecho	Esfenoides izquierdo	Frontal derecho	Frontal izquierdo	Fosas nasales
0.00%	2 (20%)	4 (40%)	4 (40%)	2 (20%)	7 (70%)	4 (40%)	6 (60%)	6 (60%)	7 (70%)	6 (60%)	2 (20%)
25.00%	2 (20%)	2 (20%)	3 (30%)	2 (20%)	1 (10%)	1 (10%)	0	0	1 (10%)	1 (10%)	5 (50%)
50.00%	1 (10%)	0	1 (10%)	1 (10%)	0	1 (10%)	0	1 (10%)	1 (10%)	0	1 (10%)
75.00%	3 (30%)	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	0	0	0	1 (10%)
Completo	2 (20%)	3 (30%)	1 (10%)	4 (40%)	1 (10%)	3 (30%)	3 (30%)	3 (30%)	1 (10%)	3 (30%)	1 (10%)

Tabla 8. Rinosinusitis crónica

Porcentaje ocupación	Maxilar derecho	Maxilar izquierdo	Etmoides anterior derecho	Etmoides anterior izquierdo	Etmoides posterior derecho	Etmoides posterior izquierdo	Esfenoides derecho	Esfenoides izquierdo	Frontal derecho	Frontal izquierdo	Fosas nasales
0.00%	1 (10%)	2 (20%)	1 (10%)	2 (20%)	4 (40%)	4 (40%)	3 (30%)	5 (50%)	4 (40%)	4 (40%)	4 (40%)
25.00%	1 (10%)	2 (20%)	2 (20%)	1 (10%)	1 (10%)	2 (20%)	2 (20%)	1 (10%)	3 (30%)	0	4 (40%)
50.00%	4 (40%)	2 (20%)	4 (40%)	3 (30%)	2 (20%)	1 (10%)	3 (30%)	2 (20%)	0	2 (20%)	1 (10%)
75.00%	2 (20%)	4 (40%)	2 (20%)	2 (20%)	1 (10%)	3 (30%)	2 (20%)	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)
Completo	2 (20%)	0	1 (10%)	2 (20%)	2 (20%)	0	0	1 (10%)	2 (20%)	3 (30%)	0

Al realizar análisis estadístico por medio de chi cuadrada a estos resultados, se encontró que la ocupación del seno etmoidal anterior (derecho e izquierdo) y la del seno maxilar izquierdo se acercaban a la significancia o eran significativos ya fuera al evaluar las tres patologías o linfoma contra alguna de ellas. En el caso de los senos etmoidales se tiene una p de 0.077 y de 0.009 al evaluar contra RSC, y en el seno maxilar izquierdo una p de 0.03 al evaluar todas las patologías.

Se evaluó además el porcentaje de aumento en el espesor de la mucosa (**Tabla 9**) y se cuantificó tanto para la mucosa septal, piso de la fosa nasal y para todos los senos paranasales de forma individual (**Tabla 10**).

Tabla 9. Porcentaje de aumento en el espesor de la mucosa

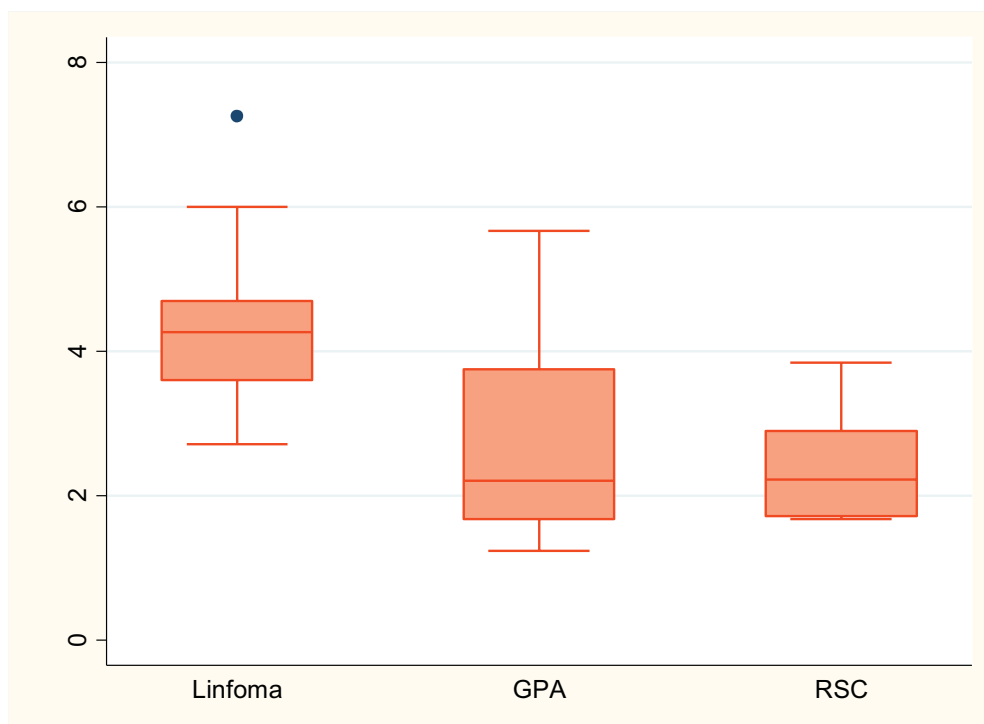
	Septum nasal	Piso nasal	Maxilar derecho	Maxilar izquierdo	Etmoides anterior derecho	Etmoides anterior izquierdo	Etmoides posterior derecho	Etmoides posterior izquierdo	Esfenoides derecho	Esfenoides izquierdo	Frontal derecho	Frontal izquierdo
Todos	78.38%	72.97%	76.66%	80.65%	65.53%	73.08%	31.25%	48.28%	37.50%	36.36%	30.30%	22.22%
Linfoma	76.47%	88.24%	64.29%	93.30%	57.14%	66.67%	20%	46.15%	25.00%	31.25%	25.00%	28.57%
GPA	100%	80%	75%	57.14%	55.56%	80%	22.22%	33.33%	40%	14.29%	22.22%	30%
RSC	60%	40%	0%	77.78%	88.89%	77.79%	62.50%	60%	80%	60%	50%	33.33%
p	0.09	0.02	0.45	0.22	0.47	0.37	0.27	0.21	0.00	0.05	0.54	0.37

Tabla 10. Espesor de la mucosa en milímetros

	Septum nasal	Piso nasal	Maxilar derecho	Maxilar izquierdo	Etmoides anterior derecho	Etmoides anterior izquierdo	Etmoides posterior derecho	Etmoides posterior izquierdo	Esfenoides derecho	Esfenoides izquierdo	Frontal derecho	Frontal izquierdo
idos	3.42 (2.12 - 4.27)	3 (2.4 - 3.32)	6.8 (5.2 - 7.11)	5 (3.47 - 7.28)	2.97 (2.03 - 3.68)	2.79 (2.37 - 4.74)	2 (2.16 - 3.6)	2.95 (2.16 - 3.6)	3.42 (2.58 - 5.44)	3 (2.07 - 5.58)	3.54 (2.98 - 5.3)	3.9 (1.78 - 5)
foma	4.27 (3.6 - 4.7)	3.115 (3 - 3.6)	6.6 (5.2 - 7.11)	5.26 (3.65 - 7.34)	2.25 (1.96 - 2.96)	3.5 (2.34 - 4.24)	1.9 (1.5 - 6)	2.895 (2.16 - 3.7)	4.3 (2.95 - 5.44)	5.6 (5.55 - 5.87)	2.72 (2.02 - 4.69)	2.81 (1.78 - 3.9)
iPA	2.21 (1.68 - 3.75)	2.57 (1.98 - 3.07)	6.4 (5.32 - 7.36)	3.75 (2.14 - 10)	3 (2.97 - 3.12)	2.53 (1.87 - 3.93)	2.43 (2.05 - 2.8)	3.54	0	2.2	5.74	0
ISC	2.23 (1.72 - 2.9)	2.28 (1.61 - 2.89)	6.93 (4.55 - 7)	4.9 (2.89 - 7.08)	3.64 (2.3 - 4.5)	2.79 (2.37 - 4.74)	1.95 (1.8 - 2.75)	2.6 (1.09 - 3)	3.39 (2.19 - 4.85)	2.29 (1.35 - 3.42)	3.35 (2.99 - 3.85)	7.5

Se realizó análisis estadístico con chi cuadrada y prueba exacta de Fisher, encontrándose que el aumento de espesor en la mucosa de septum nasal, piso nasal, esfenoides derecho e izquierdo fueron significativos; aunque evaluando linfoma contra las otras dos patologías de forma individual no se mantuvo la significancia en esfenoides izquierdo ni en septum nasal, sólo en piso nasal contra RSC (0.0008). Se realizó también análisis en el grosor de la mucosa del septum nasal y piso nasal, encontrándose en el de septum una p de 0.003 por Kruskal-Wallis, y en el piso una p de 0.105. Las diferencias en el grosor de la mucosa del septum se ilustran en la **Gráfica 5**.

Gráfica 5.



Se evaluó también el porcentaje en el que se presentó neosteogénesis en los senos paranasales, así como la afectación hacia tejidos externos a los senos paranasales, tanto para tejidos blandos como óseos; lo cual se ejemplifica en la **Tabla 11** y **Tabla 12** respectivamente.

Tabla 11. Porcentaje de neosteogénesis en senos paranasales.

	Maxilar derecho	Maxilar izquierdo	Etmoides anterior derecho	Etmoides anterior izquierdo	Etmoides posterior derecho	Etmoides posterior izquierdo	Esfenoides derecho	Esfenoides izquierdo	Frontal derecho	Frontal izquierdo
Todos	35.14%	29.73%	2.70%	2.70%	5.41%	5.41%	8.11%	8.11%	2.70%	5.41%
Linfoma	17.65%	17.65%	0	0	5.88%	5.88%	5.88%	5.88%	0.00%	0.00%
GPA	50%	60%	10%	10%	10%	10%	20%	20%	10%	10%
RSC	50%	20%	0	0	0	0	0	0	0	10%
p	0.121	0.049	0.25	0.25	0.61	0.61	0.235	0.235	0.25	0.41

Tabla 12. Porcentaje de afectación a tejidos externos a los senos paranasales (tejido blando y óseo).

Tejidos afectados	Total de la población estudiada		Linfoma	Granulomatosis con Poliangitis		Rinosinusitis Crónica	p
	Neosteogénesis	Infiltración	Infiltración	Neosteogénesis	Infiltración	Infiltración	
Huesos nasales	10%	27.03%	35.29%	10%	40%	0%	0.08
Mejilla	0%	16.22%	23.53%	0%	20%	0%	0.26
Pirámide nasal	0%	32.43%	47.06%	0%	30%	10%	0.14
Músculos faciales	0%	13.51%	17.65%	0%	20%	0%	0.34
Tejido celular subcutáneo	0%	10.81%	17.65%	0%	10%	0%	0.36

Se realizó el análisis estadístico por medio de chi cuadrada y prueba exacta de Fisher, encontrándose que fue significativa la diferencia en maxilar izquierdo. Se analizó contra cada patología de forma individual y se encontró que en seno maxilar derecho la diferencia fue significativa contra GPA con p de 0.075 en seno maxilar derecho y de 0.024 para seno maxilar izquierdo. En el resto no se observó diferencia estadísticamente significativa.

Considerando las características que resultaron significativas en el análisis de las presentadas hasta el momento, se tomó como las más importantes para hacer la diferenciación entre linfoma y el resto de las patologías la ocupación o no del seno etmoidal anterior y la afectación ósea del seno maxilar. Aunque algunas de las otras fueron significativas, no se consideraron por no ser significativo de forma bilateral en el caso de senos paranasales o por no continuar la significancia al evaluar las patologías de forma individual.

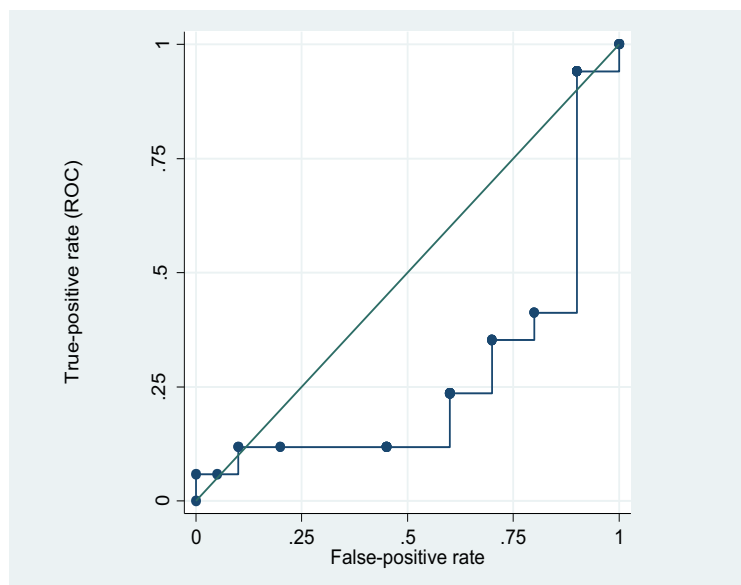
Se realizó una suma de los puntajes asignados a las variables mencionadas (ocupación de seno etmoidal anterior derecho e izquierdo, y afectación a hueso de seno maxilar) la cual se muestra en la **Tabla 13**, donde se tabulan dichas sumas en los pacientes con y sin diagnóstico de linfoma.

Tabla 13.

	No Linfoma	Linfoma
Suma	0	1
0	2	1
1	0	7
2	2	2
3	2	1
4	2	2
5	3	2
6	5	0
7	2	0
8	1	1
9	1	0
10	0	1
Total	20	17

Considerando los resultados que se obtuvieron en la tabla previa se decidió realizar un análisis por medio de una curva ROC y determinación de sensibilidad y especificidad con la suma mencionada anteriormente, lo cual se muestra en la **Gráfica 6**. Se obtuvo un área bajo la curva de 0.259 con un intervalo de confianza de 0.0815 a 0.4362.

Gráfica 6.



Basándonos en esta curva ROC consideramos que un punto de corte adecuado para hacer la

razón de verosimilitud positiva de 1.6, razón de verosimilitud negativa de 0.261, razón de momios de 6.14, valor predictivo positivo de 57.7% y valor predictivo negativo de 81.8%.

10. Discusión

El linfoma nasal es una enfermedad de difícil diagnóstico oportuno debido a que los pacientes presentan un cuadro clínico inespecífico. Una herramienta indispensable para la evaluación de toda patología de senos paranasales es la tomografía computada, donde se han reportado patrones que pudieran ser característicos de linfoma nasal, sin que estos se hayan descrito previamente en nuestro medio.

En el presente estudio se realizó una evaluación de tomografías computadas de pacientes con diagnóstico de linfoma nasal en base a los patrones reportados para esta enfermedad en China y Corea, además de su comparación con las patologías que suelen tener una presentación clínica similar como son Granulomatosis con Poliangularitis y rinosinusitis crónica no polipoidea.

Para los pacientes con diagnóstico de Linfoma extranodal de células T/NK nasal se encontró que existe un predominio de género masculino que representa el 63.16% de la población estudiada (n=19) en comparación con el resto de las patologías (20% para Granulomatosis con Poliangularitis y 27.27% para Rinosinusitis crónica), lo cual fue estadísticamente significativo con un P 0.04. Esto puede deberse a que el GPA es una enfermedad autoinmune, la cual tiende a tener una mayor representación del género femenino.

En cuanto a los síntomas que se presentan dentro del cuadro clínico de estos pacientes encontramos que los más frecuentes son: obstrucción nasal (94.74%), rinorrea purulenta (89.47%) y fiebre (52.63%). Siendo el resto de los síntomas mencionados en la Tabla 3 más inespecíficos y además frecuentes en el resto de las patologías estudiadas (Granulomatosis con Poliangularitis y Rinosinusitis crónica no polipoidea), y por lo tanto no de mucha ayuda para realizar el diagnóstico.

Se encontró que la ocupación del seno etmoidal anterior (derecho e izquierdo) fue significativa al evaluar las tres patologías o linfoma contra alguna de ellas con una P de 0.077 (etmoides derecho) y de 0.009 (etmoides izquierdo) al evaluar contra la Rinosinusitis crónica no polipoidea. La ocupación del seno etmoidal anterior se encuentra característicamente en RSC debido al origen en la evolución de dicho órgano, siendo donde se concentran la producción de sustancias inflamatorias en RSC y el origen de los pólipos nasales en RSC polipoidea. Esto no involucra la fisiopatología del linfoma, por que hay menos afectación en el mismo.

Al momento de evaluar el espesor de la mucosa, específicamente para septum y piso de la

pacientes con Linfoma extranodal de células T/NK nasal. En relación a lo reportado previamente en la literatura sobre la población oriental (septum >2.5 mm y piso de fosa nasal >2 mm) y comparándolo con el resto de las patologías que elegimos para este estudio (Granulomatosis con Poliangitis y Rinosinusitis crónica), encontramos que el espesor de la mucosa de piso nasal fue mayor a 2 mm para todas las patologías, sin embargo el espesor de la mucosa septal fue mayor a 2.5 mm únicamente para los pacientes con diagnóstico de Linfoma, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Esto corresponde con los hallazgos mencionados, y pudiera ser un hallazgo tomográfico que nos ayude a la identificación de linfoma.

Para los cambios de neosteogénesis en pacientes con Linfoma extranodal de células T/NK nasal se encontró que fue significativa la diferencia en seno maxilar izquierdo. Se encontró que comparándolo contra los pacientes con Granulomatosis con Poliangitis se obtuvo una P de 0.075 en seno maxilar derecho y de 0.024 para seno maxilar izquierdo. En el resto no se observó diferencia estadísticamente significativa. Esto puede deberse a que la neosteogénesis es un hallazgo inespecífico pero usualmente inflamatorio, lo que corresponde a las dos patologías incluidas pero no a linfoma.

Teniendo las características identificadas como estadísticamente significativas, se decidió realizar una evaluación de las mismas en conjunto, buscando si su uso podía ayudarnos a una mejor diferenciación. La suma de las características (excepto el grosor de la mucosa septal) presentó una distribución entre los pacientes con linfoma hacia puntajes bajos, mientras que en las otras dos patologías hacia puntajes medios o altos, lo que nos orientó a realizar un análisis con curva ROC y sensibilidad y especificidad que son muy prometedores. El AUC es mayor de 66%, la sensibilidad con un puntaje menor a 6 fue de 88% con especificidad de 42%. Estos datos nos dicen que estas características son prometedoras para la diferenciación, pero no podemos con la muestra con la que contamos establecer todavía un puntaje que pueda totalmente identificar a los pacientes con linfoma. Esperamos que al contar con un mayor número de pacientes, tanto de linfoma como de otras patologías, y mayor variedad de otras patologías se pueda llegar a realizar una escala de este tipo, con las características encontradas en el presente estudio incluidas.

Al momento estamos pendientes de realizar el análisis del segundo evaluador (médico radiólogo especializado en cabeza y cuello) con el cual esperamos evaluar la repetibilidad de estas evaluaciones radiológicas y establecer que realmente se sostengan los resultados encontrados hasta el momento.

11. Conclusiones

En este estudio se encontraron hallazgos radiológicos en los pacientes con Linfoma extranodal de células T/NK nasal que tuvieron diferencia estadísticamente significativa en comparación con el resto de las patologías estudiadas, y que en un futuro podrían ser de utilidad para el desarrollo de una escala que nos permita establecer un patrón radiológico específico para el diagnóstico de linfoma nasal.

12. Bibliografía

1. Philip J. Bierman, Nancy Harris, James O. Armitage. Cecil Tratado de Medicina Interna, 23ª edición, Volumen I, 1408-1419.
2. Javier A. Laurini, Anamarija M. Perry, Eugene Boilesen et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood* 120: 2012.
3. Wing-yan Au, Dennis D. Weisenburger, Tanin Intragumtornchai et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*, 113: April 2009.
4. T. M. Kim¹, S.-Y. Lee¹, Y. K. Jeon et al. Clinical heterogeneity of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: a national survey of the Korean Cancer Study Group. *Annals of Oncology* 19: 2008.
5. Yin-Ping Hsu, MD; Po-Hung Chang, MD; Ta-Jen Lee, PhD; Liang-Yueh Hung, MD; Chi-Che Huang, MD. Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma Nasal Type: Detection by Computed Tomography Features, *Laryngoscope* 124: December 2014.
6. Liang-Yueh Hung, MD; Po-Hung Chang, MD; Ta-Jen Lee, PhD; Yin-Ping Hsu, MD; Yi-Wei Chen, MD; Chia-Hsiang Fu, MD; Chi-Che Huang, MD. Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: Clinical and Computed Tomography Findings in the Head and Neck Region. *Laryngoscope* 122: December 2012.
7. J.Y. Kim a, S.-W. Lee b, *, J.H. Lee c, C. Suh d, D.H. Yoon d, B.-J. Lee e, J. Huh f, E.K. Choi b, J.H. Kim b, S.Y. Song b, S.M. Yoon b, Y.S. Kim b, S.S. Kim b, J.-H. Park b, H.S. Shin g, S.-K. Chang g, S.D. Ahn b. Stage IE/IIe extranodal NK/T-cell lymphoma arising in the nasal cavity: Analysis of CT findings and their prognostic value. *Clinical Radiology* 68 (2013).
8. AL A. Ávila Milord, María M. Aguilar Hernández, Roberta Demichelis Gómez, Gladys P. Agreda Vásquez. Effectiveness of L-asparaginase-based regimens compared to anthracycline-based regimens in newly diagnosed extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: a single Mexican center experience. *Blood Res* 2018;53:210.
9. Bujang MA, Baharim N. Guidelines of the minimum sample size requirements for Cohen's Kappa. *Epidemiology Biostatistics and Public Health* 2017;14,2: e12267-1 - e12267-10. DOI: 10.2197/13267