

23
24 11236

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Hospital de Especialidades Centro Médico
Nacional Siglo XXI

**"LINFOMA DE NARIZ Y SENOS
PARANASALES"**

FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. MARIO ENRIQUE PELLECCER WAY

Director: Dr. Sergio Zepeda Díaz





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 está 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

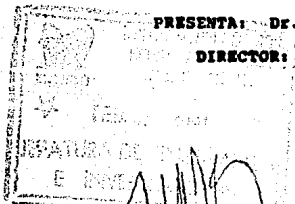
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

TESIS DE POSTGRADO EN OTORRINOLARINGOLOGIA

" LINFOMA DE NARIZ Y SENOS PARANASALES "

PRESENTA: Dr. MARIO ENRIQUE PELLEGER WAY

DIRECTOR: Dr. SERGIO ZEPEDA DIAZ



Dra. NORMA JUAREZ
DIAZ-GONZALEZ

Jefe de Enseñanza e
Investigación

H.E. C.M.N.


Dr. MANUEL LEE KIM

Jefe de Servicio
Otorrinolaringología

H.E. C.M.N.

I N D I C E

"LINFOMA DE HODKIN Y SENOS PARANASALES"

Introducción	-1-
Definición	-3-
Etiología	-5-
Clasificación	-6-
Incidencia	-12-
Cuadro clínico	-14-
Diagnóstico	-17-
Tratamiento	-21-
Pronóstico	-26-
Linfoma no Hodgkin en pediatría	-27-
Presentación de casos	-29-
Material y métodos	-30-
Conclusiones	-39-
Protocolo de manejo	-41-
Bibliografía	-42-

INTRODUCCION

Los linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades debidas a la malignización de las células del sistema inmune.

Los linfomas de la nariz y los senos paranasales son poco frecuentes y difíciles de diagnosticar debido a su similitud con otras neoplasias más frecuentes como el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma y por la gran cantidad de estructuras especializadas que puede involucrar a la vez.

Se presenta una revisión de los aspectos más recientes en diagnóstico y tratamiento de estos tumores a nivel de la nariz y los senos paranasales; así como los aspectos clínicos y clasificaciones más relevantes.

Además se presentan cuatro casos de linfoma no Hodgkin en nariz y en senos paranasales diagnosticados en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional del I.M.S.S., con seguimiento de los pacientes hasta su manejo oncológico, encontrando que todos los pacientes experimentaron una regresión total de la tumoración con radioterapia y quimioterapia combinadas.

Finalmente se propone un protocolo de manejo del pacien-

te con sospecha de linfoma no Hodgkin en la nariz y/o los senos paranasales; con el objeto de facilitar el diagnóstico temprano e instalar la terapéutica adecuada acorde al estadio.

DEFINICION

Los linfomas son tumoraciones malignas frecuentes en el ser humano, que se caracterizan por la proliferación de células originarias del tejido linfoide y abarca a cerca de una docena de variantes de enfermedades de los linfocitos, histiocitos, sus precursoras y sus derivados.

Los linfomas se dividen en dos grandes grupos: Enfermedad de Hodgkin (linfoma de Hodgkin) y los linfomas no Hodgkin. A pesar de que ambas entidades tienen su origen en el tejido linfoide, el linfoma de Hodgkin se considera como una entidad aparte debido a las características peculiares que posee, concretamente las células gigantes de Reed-Sternberg y una presencia variable de células inflamatorias no neoplásicas.

Esta célula neoplásica de Reed-Sternberg es esencial para el diagnóstico de la enfermedad de Hodgkin y es descrita como una célula voluminosa, a menudo binucleada o bilobulada con las dos mitades adoptando muchas veces la imagen en espejo una con la otra. Puede poseer un núcleo único de aspecto poliploide o varios núcleos, con numerosos nucleolos rodeados de un halo claro.¹ Otra característica importante de la enfermedad de Hodgkin es que casi siempre se extiende por conti-

güidad, de una cadena ganglionar a las adyacentes. Sin embargo, para el presente estudio nos enfocaremos hacia los linfomas no Hodgkin, los cuales pueden tener un origen localizado o multifocal en estructuras nodales o extranodales y se diseminan por vía hematógica. La presentación extranodal de la enfermedad es de 40% aproximadamente y un gran porcentaje de estos casos corresponde a la región de cabeza y cuello, ubicándose principalmente en el tejido linfóideo del anillo de Waldeyer, y en menor frecuencia en la nariz y los senos paranasales, esófago, laringe, cerebro, glándulas salivales, mucosa oral, oído medio y glándula tiroides.² Los tumores de este tipo adoptan formas sólidas y multilobuladas y microscópicamente hay infiltración linfocítica en forma densa.

ETIOLOGIA

La etiología de los linfomas es tan desconocida como la de cualquier tipo de cáncer, sin embargo se sabe que la proliferación linfocitaria es consecuencia normal de la exposición a un antígeno y que ésta respuesta se mantiene y controla por varios mecanismos de regulación.

Por eso se dice que un linfoma maligno aparece cuando existe una alteración en la inmunoregulación frente a un estímulo antigénico^{3,4} persistente que causa la proliferación linfocítica. Varias observaciones apoyan ésta hipótesis. Lowenthal⁵ y colaboradores mencionan la elevada incidencia de linfoma no Hodgkin en sujetos con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), aunque hacen notar que también hay una alta incidencia de éste tipo de tumores en pacientes con síndromes de inmunodeficiencia congénita tales como el de Wiskott-Aldrich y la ataxia-telangiectasia.⁶ En situaciones similares de inmunosupresión ocasionada por medicamentos utilizados en pacientes receptores de órganos, el riesgo de contraer un linfoma maligno es mucho mayor. Mencionan 63 casos de pacientes con SIDA de los cuales 43 presentaron diversas formas de linfoma no Hodgkin. Además indican que pacientes receptores de órganos que recibieron corticosteroides y azatioprina tienen cien veces más probabilidades de contraer linfoma que una persona normal.

CLASIFICACION

El linfoma no Hodgkin forma una larga y variada lista de enfermedades linfáticas sistémicas y localizadas; que difieren en presentación clínica, aspectos histológicos, respuesta a la terapia y pronóstico. Es por esto que ha sido muy difícil agrupar ésta enfermedad en una sola clasificación, por lo cual se mencionan las más frecuentemente utilizadas en la actualidad.⁷⁸

Clasificación de Rappaport

Propuesta en 1966 y modificada en 1978, se basa en dos criterios: 1) las características citológicas de las células linfomatosas con tinciones rutinarias, y 2) la separación de los linfomas en dos grandes grupos: una forma nodular en la cual las células linfomatosas se acumulan constituyendo nódulos identificables dentro de los ganglios, y una forma difusa en la cual las células infiltran el ganglio en forma diseminada sin un patrón definible. La Tabla 1 esquematiza esta clasificación. Una de las mayores contribuciones de esta clasificación es la división de los linfomas no Hodgkin en nodulares y difusos, ya que la estructura nodular se asocia a un pronóstico significativamente mejor que el patrón difuso. Sin embargo, por basarse en aspectos puramente morfológicos de las células, ha quedado atrás respecto a avan-

ces en histogenética e inmunomarcadores los cuales han dado nuevas ideas sobre el origen de los linfomas.

T A B L A 1

CLASIFICACION DE RAPPAPORT

LINFOMAS DIFUSOS

Linfocítico bien diferenciado
Linfocítico pobremente diferenciado
Linfoblástico
Histiocítico
Mixto, linfocítico-histiocítico
Indiferenciado (Burkitt y no Burkitt)

LINFOMAS NODULARES

Linfocítico pobremente diferenciado
Histiocítico
Mixto, linfocítico-histiocítico

Clasificación de Lukes-Collins

Partiendo de la premisa que los linfomas son neoplasias del sistema inmune, Lukes y Collins han clasificado los linfomas no Hodgkin de acuerdo a su origen en linfocitos T, linfocitos B e Histiocitos. Las subdivisiones de estos grupos estan dadas por los diferentes grados de maduración de la célula en los centros germinales.

La mayoría de los linfomas no Hodgkin estan dentro del grupo de linfocitos B. Esta clasificación es aceptable ya que sitúa los distintos tumores linfoides en catego-

rias funcionales bien definidas. Entre sus limitaciones esta la dificultad para establecer el tipo de célula que originó el tumor en un momento dado; si se recibe la muestra en un momento diferente de crecimiento celular. La tabla 2 resume esta clasificación.

T A B L A 2

CLASIFICACION DE LUKES-COLLINS

LINFOMAS DE CELULAS B

Linfocito pequeño B
Célula centrofoliular
(pequeña hendida o no hendida)
Célula centrofoliular
(grande hendida o no hendida)
Sarcoma inunoblástico B
Linfocitico plasmocitoide

LINFOMAS DE CELULAS T

Linfocito pequeño T
Linfocito Cerebriforme
Linfoma cutáneo de células T
Sarcoma inunoblástico T

LINFOMAS HISTIOCITICOS

CELULAS INDEFINIDAS

"Working Formulation" de los linfomas no Hodgkin

Esta clasificación es propuesta por un grupo internacional de expertos en conjunto con el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos. La "Working Formulation" (Propuesta de Trabajo) tiene un enfoque clínico de malignidad basándose en tres grandes grupos pronósticos según estadísticas de supervivencia de 5 años plazo. Además utiliza una nomenclatura celular similar a la clasificación de Lukes-Collins; pero sin tratar de agruparlos por su origen celular.

T A B L A 3

CLASIFICACIÓN "WORKING FORMULATION"

LINFOMAS DE BAJO GRADO

Linfocítico pequeño
Folicular, células pequeñas hendidas.
Folicular, células hendidas grandes y pequeñas mezcladas.

LINFOMAS DE GRADO INTERMEDIO

Folicular, células grandes.
Difuso, células pequeñas hendidas.
Difuso, células grandes y pequeñas mezcladas.
Difuso, células grandes.

LINFOMA DE ALTO GRADO

Células grandes, inmunoblástico.
Linfoblástico.
Células pequeñas no hendidas.

Clasificación de Estadíos

Además de las clasificaciones histológicas presentadas se cuenta con la clasificación Ann Harbor de estadiaje que agrupa a los linfomas de acuerdo a su distribución clínica en el organismo.

Esta tiene gran importancia, ya que la extensión y distribución de la enfermedad va a influir en el curso clínico, la elección del tratamiento y el pronóstico.

Para llenar los parámetros de ésta clasificación debe hacerse un examen físico detallado con énfasis en ganglios linfáticos, bazo e hígado y complementario con estudios tales como linfangiografía, tomografía computarizada de abdomen y pelvis, laparoscopías o laparotomías para toma de biopsias.

En la tabla 4 se muestra la distribución de la enfermedad y el estadio correspondiente, agregándose que a todo estadio mencionado se agregará una "A" por la ausencia y una "B" por la presencia de los siguientes síntomas generales: fiebre intensa, sudoración nocturna y/o pérdida de peso inexplicable de más del 10% del peso corporal total.^{9,10}

T A B L A 4

CLASIFICACION ANN HARBOR

ESTADIOS CLINICOS DE LOS LIMFOMAS

<u>Estadíos</u>	<u>Distribución de la enfermedad</u>
I	Afección de una sola región ganglionar o de una sola localización u órgano extralinfático.
II	Afección de dos o más regiones ganglionares linfáticas del mismo lado del diafragma, o con participación de órganos o tejidos extralinfáticos contiguos.
III	Afección de regiones ganglionares linfáticas en ambos lados del diafragma que pueden incluir el bazo y/u órganos o zonas extralinfáticas contiguas.
IV	Focos múltiples diseminados de afección de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos.

INCIDENCIA

Los linfomas malignos rara vez se originan en la nariz y en los senos paranasales. De todos los casos de linfoma no Hodgkin que se presentan en la región de la cabeza y el cuello, la mayoría se ubican en nódulos linfáticos y en el tejido linfóideo del anillo de Waldeyer. A la cavidad nasal y a los senos paranasales corresponde únicamente un 5% de los casos.⁸

Freeman⁹ reporta un total de 33 casos de linfoma nasal y de los senos paranasales en una serie de 1467 casos de linfoma no Hodgkin.

En relación con todas las neoplasias malignas de la nariz y los senos paranasales, McNicoll¹⁰ y colaboradores encontraron un 6% de casos de linfoma no Hodgkin.

El linfoma maligno de la nariz y los senos paranasales afecta por igual a hombres y mujeres (relación 1:1) y no tiene predilección específica por lado derecho o izquierdo. Dentro de los distintos grupos de edad, se consideran con mayor tendencia a padecerlo los pacientes comprendidos en la primera década de la vida, con un promedio de 6 años de edad y los que se encuentran en la quinta y sexta década, sin embargo puede presentarse con frecuencia en otras edades.¹¹

Tampoco existe una relación demostrada entre linfoma nasal y ocupación del paciente o ubicación geográfica; aunque no debe olvidarse que si hay presencia de estímulo antigénico constante, éste puede ser un factor desencadenante del tumor.

Además como se mencionó anteriormente hay una gran relación entre linfoma no Hodgkin y pacientes con Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, por lo cual grupos de alto riesgo de contraer esta enfermedad lo son también para la presencia de linfoma.⁴¹⁶

CUADRO CLINICO

El linfoma no Hodgkin puede originarse en cualquier sitio donde exista tejido linfoideo, por lo que su presencia en la región de cabeza y cuello es frecuente y con múltiples manifestaciones clínicas pues fácilmente involucra varios órganos y áreas especializadas al mismo tiempo además de ser considerado altamente metastásico. En la nariz y en los senos paranasales, el linfoma no Hodgkin probablemente se origine en las células linfocíticas que normalmente se encuentran en el estrato submucoso que las reviste o en la médula ósea de los huesos adyacentes a estas cavidades.¹⁰

Sus manifestaciones clínicas son similares a las de otras tumoraciones nasales y van de acuerdo a su localización anatómica; sin embargo la descripción de lesiones e inflamación locales de larga evolución con remisiones parciales para luego presentar una agudización espontánea de los síntomas nos debe alertar sobre la posibilidad de un linfoma nasal.

Su mayor frecuencia es usualmente cavidad nasal y nasofaringe, le siguen los senos maxilares, senos etmoidales y muy raramente senos esfenoidales y senos frontales. Hasta 1984 solamente se había reportado un caso de lin-

foma no Hodgkin del seno frontal y éste fué diagnosticado hasta que el tumor tuvo una gran extensión intracranial.¹⁷

En las etapas iniciales el linfoma nasal tiene un aspecto tumoral multilobulado de coloración rosa-grisáceo con abundante tejido inflamatorio fibrinoide a su alrededor y posteriormente hay necrosis adyacente, destrucción ósea e infiltración de tejidos blandos y ganglios linfáticos regionales.

En cavidad nasal el principal síntoma suele ser la obstrucción, rinorrea mucopurulenta fétida anterior y posterior, epistaxis, formación de costras, dolor local y odontalgia.

Si el tumor se delimita en antro maxilar, el síntoma predominante es edema y dolor facial, edema del paladar, obstrucción nasal, proptosis, epifora y diplopia.

En la región del seno etmoidal hay presencia de edema facial, hipoosmia o anosmia, proptosis, epifora, diplopia y pérdida de la visión.¹⁸

Debe hacerse notar que en la mayor parte de los casos hay dos o más áreas involucradas por el tumor lo que diversifica los síntomas y signos, además de la probable extensión intracraneal del tumor o hacia nasofaringe, lo cual agregará alteraciones auditivas al bloquear la porción faríngea de la trompa de Eustaquio.¹⁹

Otras veces los síntomas iniciales pueden ser en regiones

distintas a la cavidad nasal o senos paranasales, tales como los casos expuestos por Sawyer¹³ y colaboradores, quienes mencionan dos casos de abscesos profundos de cuello debidos a infiltración ganglionar como metástasis de linfoma nasal primario, otro caso de pérdida de peso, epistaxis y fistula oroantral en un paciente de 16 años y finalmente un caso de cefalea, hipoacusia bilateral y afección de los músculos pterigoideos en un paciente de 14 años con linfoma no Hodgkin de nasofaringe.

No deben olvidarse los síntomas de ataque al estado general del paciente mencionados en la clasificación Ann Harbor, que incluyen fiebre, sudoración nocturna y pérdida de un 10% del peso corporal habitual sin una causa demostrada.

DIAGNOSTICO

Los recientes avances de la medicina en el campo de la investigación y los métodos diagnósticos han contribuido a hacer un poco más fácil el diagnóstico de linfoma, que clásicamente sigue siendo un reto para el clínico y para el patólogo.

Es importante resaltar que debe llevarse un orden de estudio bien establecido para llegar cuanto antes a confirmar la sospecha de linfoma, lo cual redundará en beneficio para el paciente.

El primer paso consiste en un interrogatorio minucioso sobre la sintomatología, así como su tiempo de evolución, exacerbaciones y remisiones y ataque al estado general. Luego debe hacerse una valoración otorrinolaringológica exhaustiva para determinar localización, características morfológicas, dimensiones y extensión del tumor. Debe incluirse nasofaringoscopia, valoración endoscópica de senos paranasales y pruebas de función visual, auditiva, olfatoria y de los demás nervios craneales. También debe hacerse un examen físico completo al paciente, prestando especial atención a la región hepática y esplénica y cualquier área ganglionar. Luego deben tomarse las biopsias que se considere necesarias para que el histopatólogo tenga suficiente material para el diagnóstico.

Estas biopsias pueden ser: por aspiración con aguja para citología, biopsias directas de fragmentos de la tumoración y tejidos adyacentes y biopsias de ganglios linfáticos regionales.

Puede ser necesario que se tome biopsias en repetidas ocasiones, pues el tejido inflamatorio y necrótico que rodea a estas lesiones puede dar motivo a confusión y error en el diagnóstico de la enfermedad.

Se menciona el uso de microscopía electrónica e identificación inmunoquímica de las superficies celulares como algunas técnicas recientes de gran ayuda en el diagnóstico de los linfomas.

Al confirmarse el diagnóstico histopatológico o mientras esto sucede; debe determinarse la extensión de la lesión para lo cual se cuenta con la radiología convencional, imágenes radiológicas computarizadas y estudios con marcadores radiactivos.

Los principales hallazgos en radiología incluyen la opacidad del área afectada; dada por la lesión ocupativa, erosión y destrucción ósea adyacente, engrosamiento de la mucosa de la región y presencia de procesos infecciosos agregados tales como sinusitis cuando el tumor ocluye los meatos e impide el drenaje o la inflamación local que distorsiona los mecanismos mucociliares de barrido del seno.

Debe resaltarse el uso de tomografía de resonancia magnética y el medio de contraste paramagnético específico denominado Gadolinium, como el método radiológico de elección debido a su alta resolución y la facilidad de crear "ventanas" de ampliación de áreas que se deseen estudiar en detalle.³⁰

No debe olvidarse solicitar radiografías de torax y abdomen y la posibilidad de efectuar linfangiografías en busca de otros posibles sitios de linfoma no Hodgkin.

La tomografía axial computarizada y el ultrasonido abdominal intervencionista han ido sustituyendo a la laparotomía exploradora efectuada anteriormente en la clasificación del estadio de la enfermedad y la toma de biopsias especialmente de hígado y bazo.

Además debe efectuarse estudios de rastreo nuclear con Galio 67, tanto para valoración de la extensión de la enfermedad, como para monitoreo de respuesta al tratamiento y su pronóstico. Este estudio tiene la limitación que los linfomas de células "T" no son ávidos a captar el Galio 67. Sin embargo Ora³¹ y colaboradores indican que el rastreo radiactivo con Galio 67 da una certeza de 95% en cuanto a control de remisiones y recaídas.

También debe efectuarse aspirado y biopsia de médula

ósea por dos razones: la posible infiltración linfocitaria medular y para control y guía del uso posterior de quimioterapia y radioterapia en el paciente.²³

Además el estudio de laboratorio del paciente debe incluir una biometría hemática completa, pruebas de función hepática y renal y medición de los niveles séricos de deshidrogenasa láctica. Este último se considera un parámetro importante pues hay una relación directamente proporcional demostrada entre niveles de deshidrogenasa láctica, estadio y mortalidad por linfoma no Hodgkin.¹⁶ Finalmente se recomienda nunca omitir las pruebas de ELISA y Western Blot en busca de seropositividad para el virus de inmunodeficiencia humana en pacientes en quienes se sospecha linfoma a cualquier nivel.⁵

TRATAMIENTO

En la cavidad nasal y senos paranasales, el linfoma no Hodgkin puede resultar indistinguible de otras neoplasias más comunes llegando al diagnóstico únicamente con un estudio histopatológico.

Sin embargo, a diferencia de otros carcinomas nasales, el linfoma es extremadamente sensible a dosis moderadas de radiación y a la quimioterapia combinada.

Se comentan por separado cada paso de tratamiento del linfoma nasal.

TRATAMIENTO QUIRURGICO²²²

Los procedimientos quirúrgicos radicales de resección de linfoma nasal rara vez están indicados, debiendo ser limitados únicamente a una adecuada exposición para toma de biopsias, si fuera inaccesible o complicado por vía nasal.

En caso de una tumoración nasal inespecífica con alguna posibilidad de linfoma nasal, debe hacerse un abordaje amplio tal como la rinotomía sublabial ampliada con transfixión septal ("Degloving") y siempre solicitando cortes histopatológicos transoperatorios por congelación, que en caso de resultar positivos para linfoma; evitara una mayor manipulación y se disminuirá el riesgo de diseminación linfático-hematógena.

Sin embargo algunos autores recomiendan algún tipo de

cirugía de resección de linfoma nasal si ésta ayuda a prevenir secuelas inmediatas o evita un compromiso en la integridad del paciente, tal es el caso de resección parcial del tumor para descompresión del nervio óptico o para control adecuado de epistaxis profusa.

Otros procedimientos como miringotomía en el caso de linfoma de nasofaringe son perfectamente válidos y totalmente indicados.²⁶

RADIOTERAPIA ^{27,28,29}

El uso de radioterapia en el linfoma no Hodgkin de nariz y senos paranasales sigue siendo una alternativa eficaz principalmente en los estadios iniciales de la enfermedad en la cual se halla delimitada a estas zonas únicamente. La estadística mundial da un rango de aproximadamente 38% a 68% de sobrevida a 5 años a la radioterapia por sí sola y el cual aumenta ostensiblemente al agregar quimioterapia combinada.

Fierstein³ y colaboradores reportan 15 casos de linfoma no Hodgkin de nariz y senos paranasales y 7 de nasofarínge diagnosticados en un periodo de 20 años. El tipo de celularidad predominante en nariz fue el histiocítico y en nasofarínge fue el tipo de células pobremente diferenciadas. De acuerdo a extensión en nariz y senos paranasales, doce casos se clasificaron en estadio I y tres casos en estadio III y en nasofarínge hubo 4 casos en estadio I y tres casos en estadio III-IV.

Todos los casos en estadio I fueron tratados con radioterapia con una dosis total promedio de 5500 rads en aproximadamente 22 fracciones en el lapso de un mes, lograndose remisiones completas y un indice de sobrevida de 95% .

Los otros casos en estadios III-IV fueron tratados con quimioterapia combinada y radioterapia, alcanzandose una sobrevida de aproximadamente 50% .

Makepeace³⁰ y colaboradores presentan una serie de 22 casos de linfoma de nariz, senos paranasales y nasofaringe encontrados en un lapso de 28 años en el hospital regional de Middlesex, Inglaterra. Un 77% de sus casos fueron clasificados como linfoma no Hodgkin grado II.

En estos casos utilizaron radioterapia en dosis promedio de 5400 rads en 25 fracciones con remisión de la tumoración en forma adecuada. Sin embargo presentaron un 45 de recaídas en regiones diferentes al sitio primario, y un indice de supervivencia de 5 años de 22% .

Ambos autores concuerdan en el uso de quimioterapia combinada como coadyuvante a la radioterapia en el tratamiento del linfoma de nariz y senos paranasales.

QUIMIOTERAPIA

Como se mencionó con anterioridad, la quimioterapia es de vital importancia en el tratamiento de los linfomas no Hodgkin dada la extrema sensibilidad de estos tumores a los citotóxicos.

Además la quimioterapia posee la ventaja de controlar las posibles siembras metastásicas linfomatosas, cualidad que no posee la radioterapia por sí sola.³¹

En 1964 Skipper y Schabel³² demostraron una invariable relación inversa entre el número de células linfomatosas malignas y la curabilidad por quimioterapia, por lo que se han efectuado combinaciones de varios medicamentos para dar mayor efectividad a esta alternativa de tratamiento. Algunos medicamentos utilizados en forma única no han demostrado eficacia en el control de la enfermedad, aun en sus más altas dosis pero al combinarlos entre otros agentes antineoplásicos, sinergizan su acción dando óptimos resultados.

Son varias las combinaciones propuestas^{33 34} y van de acuerdo a la experiencia de los quimioterapeutas, pero vale la pena mencionar el estudio de seguimiento de DeVita³⁵ y colaboradores a la combinación de mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona y prednisona (MOPP por sus siglas en ingles), con el cual han alcanzado un índice

de remisiones de 70% sostenidas y controladas durante 22 años.

Los primeros resultados publicados en 1970 acerca de la combinación MOPP demostraron que esta cuadruplicó el índice de remisiones completas comparadas con agentes utilizados en forma única.

Finalmente el autor concluye que después de su seguimiento de casos de hasta 22 años, puede decirse que los linfomas son curables con quimioterapia, en cualquier etapa de su desarrollo.

PRONOSTICO

Pese a tratarse de un tipo de cáncer con una amplia gama de variaciones, el linfoma sigue teniendo un pronóstico más favorable que cualquier otro tumor maligno nasal; sin embargo debe tenerse en cuenta que ello depende del tipo de celularidad que presente y del grado de diseminación en que se encuentre, siendo así que los tipos de linfomas linfocíticos bien diferenciados son menos agresivos que los pobremente diferenciados y los histiocíticos y si se detectan en estadíos tempranos su pronóstico será mejor.

Además los linfomas son extremadamente sensibles a la radioterapia y a la quimioterapia con agentes combinados lo cual ha mejorado el pronóstico desde los años sesentas a la fecha.

LINFOMA NO HODGKIN EN PEDIATRÍA

El linfoma no Hodgkin puede presentarse en cualquier década de la vida, aunque se considera con una mayor incidencia entre el grupo pediátrico y el grupo de edad avanzada.

Wollner^M y colaboradores revisaron 208 casos de linfoma no Hodgkin en pediatría, encontrando 20 casos cuyo sitio primario se ubicó en nariz, senos paranasales y nasofaringe. El promedio de edad presentado fue de 5 años y el tipo predominante de linfoma fué el de células B difusas indiferenciadas según la clasificación de Rappaport. El tratamiento empleado en estos pacientes fué de quimioterapia combinada y radiación al sitio primario y sus metástasis, alcanzando de esta manera un 75% de supervivencia a 8.5 años. Hubo un 60% de recurrencias al sitio primario o a otros sitios, las cuales han sido tratadas en igual forma que en el estadio inicial.

Las complicaciones agudas del tratamiento fueron principalmente sépsis bacteriana de múltiples microorganismos, neumonías y hepatitis química.

Los efectos secundarios a largo plazo reportados son asimetría facial por retardo en el crecimiento óseo, dentición defectuosa, hipotiroidismo y corta estatura.

El autor concluye que el linfoma no Hodgkin de nariz y

senos paranasales y nasofaringe es curable en un 75% de los casos, si es tratado agresivamente con quimioterapia y radiación.

P R E S E N T A C I O N D E C A S O S

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron cuatro casos de pacientes con linfoma no Hodgkin en nariz y en senos paranasales, debidamente diagnosticados por estudio histopatológico; detectados en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional del I.M.S.S. en los últimos cinco años (1986-1990), siguiendo la evolución de los casos hasta culminar con el manejo oncológico por los servicios de Cabeza y Cuello y Hematología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional.

C A S O 1

Expediente 0672-52-0167 2f51. Ingresó en Marzo de 1988. Paciente femenino de 37 años de edad, casada, dedicada a las labores del hogar. Niega contacto con mielotóxicos y se excluyó de grupo de riesgo para SIDA por interrogatorio directo.

Acude por presentar obstrucción de fosa nasal derecha de 4 años de evolución, a lo cual se asocia rinorrea anterior y posterior verdosa con estrías sanguinolentas, fétida y formación de abundantes costras. También indica haber notado aumento de volumen de región nasogeniana y de ala nasal derecha y sensación de oído tapado bilateral de predominio derecho. Tuvo fiebre no cuantificada y sudoración nocturnas y pérdida de 6 kgs. de peso en los últimos 5 meses como síntomas B.

El examen físico inicial mostró un aumento de volumen de región nasogeniana derecha, con eritema y dolor a la digitopresión, induración del ala nasal derecha y en la rinoscopia anterior se encontró abundante tejido de granulación y costras sobre la pared lateral de fosa derecha y abundante secreción mucopurulenta verdosa.

En cuello hubo presencia de adenopatía de cadena yugulo-digástrica derecha. El examen de torax y abdomen fué descrito como normal.

Las radiografías de los senos paranasales mostraron una opacidad y engrosamiento de mucosa de ambos senos maxilares y etmoidal derecho, con imagen redondeada en antro maxilar derecho.

En Marzo de 1988 se efectuó una antróstomía derecha por vía Caldwell-Luc, con toma de biopsias y estudio histopatológico transoperatorio, reportando autólisis de mucosa nasal y proliferación linfoide atípica. Finalmente se efectuó resección de pared lateral de fosa derecha y etmoidectomía derecha.

El resultado definitivo de las biopsias fué: Linfoma de células grandes. Se envió a manejo oncológico.

La biopsia de hueso y frote de médula ósea no mostraron infiltración, las pruebas de función hepática fueron normales así como la tomografía computada de abdomen y pélvis. El rastreo nuclear hepatoesplénico indicó la presencia del bazo moderadamente aumentado de tamaño.

Se clasificó en estadio IA de bajo riesgo, iniciando radioterapia al macizo facial y cuello en 3 campos, 45 rads por campo, 20 dosis, presentando mucositis moderada como única complicación, quedando tumor residual por lo que inicia quimioterapia de 6 ciclos de ciclofosfanida, novantrone, vincristina y prednisona más bleomicina y arabinosido C. (6 CNOP + Bleo + Ara C) con regresión tumoral total y sin recidiva hasta diciembre de 1990.

C A S O 2

Expediente 0160-40-9315 lm40. Ingresó en Junio de 1989. Paciente masculino de 49 años de edad, de ocupación cobrador, con antecedente de tabaquismo positivo, sin contacto con mielotóxicos y excluido de grupos de riesgo de SIDA de acuerdo a sus respuestas al interrogatorio. Consultó por presentar obstrucción de fosa nasal derecha de un año de evolución, con rinorrea anterior amarillenta con sangre, anosmia y pérdida de 8 kgs. de peso. Además notó presencia de material purulento e induración en paladar duro. El examen físico evidenció una masa ocupativa de la totalidad de fosa nasal derecha, de coloración rosácea y aspecto granuloso, que perfora septum e invade fosa nasal izquierda. A nivel de paladar duro hay dos perforaciones puntiformes que comunican a cavidad nasal derecha. La exploración del torax y el abdomen fué normal. El estudio radiográfico de nariz y senos paranasales mostró una masa que ocupa fosa nasal derecha en su totalidad con erosión ósea del piso nasal y sin extensión hacia antro maxilar. Fosa nasal izquierda sin tumoración. Se tomaron 4 biopsias en distintas fechas, reportándose tejido necrótico, inflamación crónica, fibrina y polimorfocitos nucleares. La quinta biopsia enviada reportó un linfoma de células pequeñas hendidas por lo que se envió al pa-

ciente a manejo oncológico. Allí se complementaron estudios, presentando biopsia de hueso y médula ósea sin infiltración linfocitaria, radiografía de torax normal, pruebas hepáticas y renales normales, tomografía de abdomen y pélvis sin invasión, deshidrogenasa láctica de 216 mgs/ml. Rastreo nuclear hepatoesplénico normal.

Se clasificó como un Linfoma en estadio IA de bajo grado de malignidad.

Inicia radioterapia a macizo facial y cuello en 3 campos, a 50 rads por campo, 25 sesiones, presentando como complicaciones: mucositis y dermatitis local sin que por ello se suspendiera tratamiento.

Hay evidencia de regresión tumoral en un 50% por lo que inicia quimioterapia con 6 ciclos de CNOP + Bleo 14. Presenta complicaciones tales como alopecia, neurotoxicidad y cefalea. Se efectua nasofaringoscopia encontrandose remisión completa de la tumoración, quedando en vigilancia oncológica. Ultimo control de Enero de 1991 muestra necrosis y costras en fosa nasal derecha, perforación septal de 2 cms. diametro, fístula nasopalatina de 1.5 cms. diametro, manejada con prótesis de paladar y sin datos de actividad tumoral.

C A S O 3

Expediente 0683-60-0319 Im60. Ingresó en Agosto de 1989. Paciente masculino de 29 años de edad, ingeniero en electrónica, sin contacto con mielotóxicos y sin riesgo de SIDA de acuerdo a interrogatorio específico.

Consulta por aumento de volumen en región nasogeniana izquierda y obstrucción nasal moderada de dos años de evolución a su primera consulta; dando sensación de cuerpo extraño. Niega síntomas B y rinorrea.

Tiene el antecedente de resección de masa de región gingivolabial izquierda hace dos años, con reporte histopatológico de necrosis de tejidos blandos e hiperplasia inespecífica.

El examen físico mostró una masa de consistencia blanda y no dolorosa, de aproximadamente 7 cms. en su diámetro mayor, que infiltra región nasogeniana y vestíbulo nasal izquierdos. No hay calor ni eritema local.

El torax y abdomen fueron descritos como normales. Se encontró un ganglio aumentado de tamaño en región yugulodigástrica izquierda.

La tomografía computada de nariz y los senos paranasales evidenció una opacidad de antro maxilar izquierdo, con mucosa engrosada y captación homogénea del medio de contraste, que respeta tejido óseo adyacente, pero infiltra

tejido celular subcutáneo de región gingivolabial izquierda abombando la piel.

Por vía sublabial izquierda se toma biopsia de la lesión con resultado de linfoma poco diferenciado de células pequeñas hendidas difuso en tejidos blandos.

Se envió al paciente para manejo oncológico.

Los estudios de rastreo para infiltración linfocítica en torax, abdomen, hígado, bazo y médula ósea fueron negativos, por lo que se clasificó en estadio IA de riesgo intermedio.

Inicia preinducción con 3 dosis de metotrexate (120 mgs. x M² superficie corporal) y luego radioterapia a macizo facial y cuello en tres campos a una dosis de 40 rads por campo por 20 días. Tuvo complicaciones de mucositis y radioepitelitis seca.

Se observó remisión de 75% de la tumoración, por lo que recibe quimioterapia con esquema de 6 ciclos de CNOP + 3 dosis de bleomicina, lograndose remisión del 25% restante de tumoración.

Pasa a vigilancia oncológica, en donde hasta diciembre de 1990 no presenta actividad tumoral. Tiene un rastreo óseo y hepatoesplénico con Ga⁶⁷ con resultado negativo para infiltración neoplásica.

C A S O 4

Expediente 1780-62-1441 Im62. Ingresó en Octubre de 1991. Paciente masculino de 28 años de edad, trabaja como pintor de casas, expuesto a solventes 8 horas al día y seis días a la semana. Niega interrogatorio directo acerca de riesgo de SIDA.

Consultó por obstrucción de fosa nasal izquierda en forma progresiva y rinorrea mucosanguinolenta anterior y posterior, afirmando que tiene únicamente 3 semanas de evolución. Presentó también epifora de ojo izquierdo, hiposmia, cefalea frontal constante, odinofagia y pérdida de 8 kgs. de peso corporal en un mes.

El examen físico inicial mostró un aumento de volumen de regiones nasogeniana y malar izquierdas, con rubor y calor local, epifora franca y congestión de la conjuntiva del ojo izquierdo. En la rinoscopia anterior se encontró una tumoración grisácea de aspecto lobulado, que ocluye un 90% de la luz de la fosa nasal izquierda y tejido necrótico con abundante material purulento verdoso fétido. En orofaringe se observó la presencia de lesiones ulcerosas en paladar blando y pilares amigdalinos anteriores. La tomografía computada de nariz y senos paranasales reveló la presencia de una masa ocupativa en nariz y en antro maxilar izquierdo, además de sinusitis etmoidal iz-

quiera y edema de tejidos blandos de región malar del mismo lado. Se tomó biopsia de la tumoración descrita, que fué reportada como Linfoma de células grandes, por lo que se envía a manejo oncológico.

Se investigó posible infiltración linfocítica en torax, hígado, bazo, médula ósea y cadenas linfáticas pelvicas, con resultado negativo, por lo que se clasificó como un linfoma de grado intermedio de malignidad, en estadio IE. Inicia preinducción de quimioterapia con 2 dosis de metotrexate y ácido folínico. Luego recibe radioterapia a maza facial y cuello en 3 campos, 40 rads por campo al día por 20 días. Suspende radioterapia al decimo día por uveítis y dermatitis malar, la cual cede con tratamiento médico y concluye sesiones de radioterapia, experimentando regresión tumoral de aproximadamente 70% respecto al tamaño inicial.

Finalmente recibe quimioterapia con esquema de 6 ciclos de CMOP + Bleo 14 con adecuados resultados y tolerancia, presentado regresión total de la tumoración de nariz y antro maxilar. Hasta Enero de 1991 continúa en vigilancia sin actividad tumoral.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

- En el diagnóstico diferencial de cualquier tumoración de la nariz y los senos paranasales, debe tomarse en cuenta la posibilidad de linfoma no Hodgkin.
- Al sospecharse este tipo de tumoración, debe darse un énfasis especial a la toma de biopsias de la lesión y tejidos adyacentes, ya que es la única forma de corroborar el diagnóstico.
- Se investigará siempre la posibilidad de SIDA en todo paciente con linfoma, debido a la estrecha relación que existe entre ambos.
- Cuando se confirme el diagnóstico de linfoma de la nariz y los senos paranasales, se hará un estudio secuencial sobre la posible infiltración linfocítica en hígado, bazo, médula ósea, etc. para la clasificación de estadiaje e iniciar el tratamiento lo más pronto posible.
- Se debe evitar la cirugía para reseca el linfoma maligno de la nariz y las cavidades anexas, ya que ello aumenta el riesgo de diseminación linfático-hematógena.

- El linfoma no Hodgkin de la nariz y los senos paranasales es de pronóstico favorable si se trata con radioterapia o quimioterapia; y mejora si se utilizan éstos en forma combinada.
- Los casos presentados fueron detectados en forma oportuna, clasificándose todos en estadio I, y han tenido un tratamiento combinado de radioterapia (2800 rads promedio) y quimioterapia (6 CNOP + Bleo 14) lográndose una remisión completa de la tumoración, con supervida de hasta 3 años sin recaídas, por lo que se considera exitoso este esquema de manejo.

PROTOCOLO DE MANEJO

SOSPECHA DE LINFOMA DE NARIZ y/o SENOS PARANASALES

- INTERROGATORIO** - Contacto con mielotóxicos.
Síntomas y tiempo de evolución.
Síntomas "B" de la enfermedad.
Interrogatorio de riesgo para SIDA.
- EXAMEN COMPLETO DE OTORRINO LARINGOLOGIA** - Que además de oídos y orofarínge incluya rinoscopia anterior, nasofaringoscopia y visión endoscópica de los senos paranasales.
- EXAMEN DE CUELLO** - En búsqueda de adenopatías regionales, infiltración metastásica.
- EXAMEN FISICO COMPLETO** Incluyendo torax, abdomen (hepatoesplenomegalia) y describiendo cualquier adenopatía.
- TOMA DE BIOPSIAS** - De la tumoración, tejidos adyacentes y ganglios linfáticos. En forma directa o por abordaje quirúrgico para adecuada exposición, con estudio histopatológico transoperatorio.
- ESTUDIOS DE RADIO - DIAGNOSTICO** - Radiografías convencionales de senos paranasales y torax. Tomografía axial computada y/o resonancia magnética con Gadolinium de la misma región. Tomografía computada abdomino-pélvica y linfangiografía.
- ESTUDIOS DE LABORATORIO** - Biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento hepático y renal, medición de deshidrogenasa láctica. Electroforésis de proteínas y ELISA y/o Western Blot. Frote de médula ósea.
- ESTUDIOS DE MEDICINA NUCLEAR.** - Rastreo hepato-esplénico con Galio 67 y controles posteriores para vigilancia oncológica y pronóstico.
- ESTADIAJE Y TRATAMIENTO.** - Radioterapia + quimioterapia combinada.

BIBLIOGRAFIA

1. Van der Valk P. & Meijer C.J.L.M. The Non-Hodgkin's lymphomas: old and new thinking *Histopathology* 1988; 13: 367-384
2. Fierstein J.T. & Thawley S.E. Lymphoma of the head and neck *Laryngoscope* 1978; 88: 582-593.
3. Chan J.K.C. & Ng C.S. Immunohistological characterization of malignant lymphomas of the Waldeyer's ring other than the nasopharynx *Histopathology* 1987; 11: 885-899.
4. Ailday M.J. et al Epstein Barr virus and T-cell lymphoma *Lancet* 1988; 24: 723-724.
5. Lowenthal D.A. & Straus D.J. AIDS-related lymphoid neoplasia *Cancer* 1988; 61: 2325-2337.
6. Oakenhändler E. & Lida H. Tumoral nasopharyngeal lymphoid hyperplasia in HIV infected patients *Arch Intern Med* 1989; 149: 2359-2361.
7. Simon R. & Durleman S. The Non-Hodgkin lymphoma pathologic classification project *Ann Intern Med* 1988; 109: 939-945.
8. Carbone P.P. & Kaplan H.S. Report of the Committee on Hodgkin's Disease staging Classification *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1861.
9. Ganem J. & Soda Merhy A. Linfomas no-Hodgkin de cabeza y cuello *Anales Soc. Mex. Otorrinolar* 1987; 32: 7-14.
10. Conley S.F. & Staszak C. Non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck *Laryngoscope* 1987; 97: 291-300.

11. Freeman C. & Berg J.W. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas *Cancer* 1972; 29: 252-260.
12. McNicoll W. & Hopkin N. Cancer of the paranasal sinuses and nasal cavities: clinical features *J Laringol otol* 1984; 98: 585-595.
13. McNicoll W. & Hopkin N. Cancer of the paranasal sinuses and nasal cavities: results of treatment *J Laringol otol* 1984; 98: 707-718.
14. Wollner N. & Mandell L. Primary nasal-paranasal oropharyngeal lymphoma in the pediatric age group *CANCER* 1990; 65: 1436-1444.
15. Sawyer R. & Rosenthal D. Unusual head and neck manifestations of non-Hodgkin's lymphomas in Children and adults *Laryngoscope* 1987; 97: 1136-1140.
16. Daniel F. & Mancero F.S.M. Stage I Hodgkin's Disease of the nasopharynx *J Laringol Otol* 1988; 102: 1179-1181.
17. Burres S.A. & Crissman J.D. Lymphoma of the frontal sinus *Arch Otolaryngol* 1984; 110: 270-273.
18. Bickerton R.C. & Brockbank N.J. Lymphoplasmacytic lymphoma of the larynx, soft palate and nasal cavity *J Laringol Otol* 1988; 102: 466-470.
19. Maeda H. & Aozasa K. Malignant lymphomas and related conditions involving nasal cavity and paranasal sinuses. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14: 9-15.
20. Lloyd G.A.S. Diagnostic imaging of the nose and paranasal sinuses *J Laringol Otol* 1989; 103: 453-460.
21. Israel O. & Front D. Gallium 67 imaging monitoring lymphoma response to treatment *Cancer* 1988; 61: 2439-2443.

22. Micheau C. & Bouseen H. Bone marrow biopsies in patients with undifferentiated carcinoma of the nasopharyngeal type *Cancer* 1987; 60: 2459-2464.
23. Tu G.Y. & Hua Y. Salvage surgery for nasopharyngeal carcinoma *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 328-329.
24. Price J.C. & Holliday M.J. The versatile midface degloving approach *Laryngoscope* 1988; 98: 291-295.
25. Bingham B.J.G. & Griffiths M.V. Sublabial rhinotomy with septal transfixion approach *J Laryngol Otol* 1989; 103: 661-663.
26. Wei W.I. & Engzell U.G. The efficacy of myringotomy and ventilation tube insert in middle ear effusions in patients with nasopharyngeal carcinoma *Laryngoscope* 1987; 97:1295-1298.
27. Qin D. & Yuhua H. Analysis of 1379 patients with nasopharyngeal carcinoma treated by radiation *Cancer* 1988; 61: 1117-1124.
28. Clark J.R. & Norris C. Nasopharyngeal carcinoma: The Dana-Farber Cancer Institute experience. *Arch Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96: 608-614.
29. Sham J.S. & Wei W.I. Nasopharyngeal carcinoma: Pattern of tumor regression after radiotherapy *Cancer* 1990; 65: 216-220.
30. Makepeace A.R. & Fermont D.C. Non-Hodgkin's lymphoma of the nasopharynx; paranasal sinus and palate *Clin Med* 1989; 40: 144-146.
31. LoRusso P. & Tapazoglou E. Chemotherapy for paranasal sinus carcinoma *Cancer* 1988; 62: 1-5.

32. Coiffier B. & Bryon P.A. Intensive chemotherapy in aggressive lymphomas *Blood* 1987; 70: 1394-1399.
33. Velazquez W.S. & Cabanillas F. Effective salvage therapy for lymphoma with Cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone *Blood* 1988; 71: 117-122.
34. De Vita V.T. & Hubbard S.M. The chemotherapy of Lymphomas: Looking back, moving forward *Cancer Res* 1987; 47: 5810-5824.
35. Miller D. & Ervin T. The differential diagnosis of the mass in the neck. A fresh look. *Laryngoscope* 1981; 91: 140-145.