



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

**“ LINFOMAS CENTROFACIALES,
ESTUDIO DE NUEVE CASOS DE AUTOPSIA
CON ANALISIS
DE INMUNOHISTOQUIMICA “**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA
P R E S E N T A E L
DR. GABRIEL JUAN MANDUJANO ALVAREZ**

TUTORES DE TESIS:

**DRA. MONICA ROMERO GUADARRAMA
DRA. MINERVA LAZOS OCHOA**

MEXICO, D. F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DEDICATORIA

**A MI ESPOSA, DULCE MARIA QUIEN CON PROFUNDO AMOR
Y PACIENCIA ME HA ACOMPAÑADO, ES LA FUERZA DE
DE MIS PASOS, EL PILAR ANTE MIS DEBILIDADES,
Y QUIEN ME HA DADO EL MEJOR REGALO DE
MI VIDA, NUESTRO HIJO GABRIEL IVES**

**A GABRIEL IVES, QUE ME CAMBIO LA VIDA
CUANDO LLEGO. CON SU AMOR Y SU COMPAÑÍA
ES MI MAYOR ESTIMULO Y EL MOTIVO POR EL
QUE DIARIAMENTE INTÉNTE SER UN
MEJOR SER HUMANO.**

**A MIS PADRES, QUE HAN SIDO MI GRAN APOYO
ANTE LAS DIFICULTADES DE LA VIDA
Y ME HAN DADO LA FORMULA PARA ALCANZAR
LAS METAS: EL TRABAJO. Y CON LA
MEJOR FORMA DE OBTENERLAS:
SIN PALABRAS CON EL EJEMPLO.**

INDICE

Índice

Índice

Introducción

Resumen

Marco Teórico

Objetivos

Justificación

Material y métodos

Resultados

Discusión

Conclusiones

Reflexión

Bibliografía

INTRODUCCION

Las lesiones linfoides en cabeza y cuello son de un amplio espectro ya que incluyen desde lesiones reactivas inespecíficas, infecciones con componente linfoide, por un lado, hasta linfomas de bajo y alto grado¹ de malignidad; con esta variabilidad, incluso bajo al evaluación de expertos, en ocasiones es difícil, establecer la diferencia en un análisis morfológico de rutina y es necesario utilizar herramientas adicionales, tales como histoquímica, inmunohistoquímica o análisis moleculares en la búsqueda del diagnóstico correcto.

Linfomas de cabeza y cuello, se localizan principalmente en el anillo de Waldeyer (60-70%)², y menos frecuentemente en glándula salival, la región sinonasal, cavidad oral, órbita, tiroides y sistema nervioso central aunque cualquier sitio extranodal se puede afectar. Hay una importante variabilidad en la incidencia de linfomas no Hodgkin, según las diferentes zonas geográficas: en Estados Unidos de América y de Europa del Este, predominan linfomas de inmunofenotipo B, en Asia y América Latina, son más frecuentes los linfomas T / NK.

Los linfomas originados en la cavidad nasal y región adyacente son parte de un grupo de entidades, que anteriormente se denominaron “lesiones destructivas de la línea media”, en las que se consideraban a la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss, la sarcoidosis, la tuberculosis, la lepra, el rinoscleroma, la rinosporidiosis y alteraciones por el uso de cocaína¹⁶. En series de Estados Unidos de Norteamérica, éstos ocupan aproximadamente el 1.5 % de los linfomas no Hodgkin, en revisiones Asiáticas ocurren en alrededor del 2.6 % hasta el 10%. Existe una alta prevalencia de estos linfomas en México, Centro y Sudamérica (linfomas T/NK).^{3,4} Hay algunos estudios efectuados en nuestro país, de casos de patología quirúrgica^{18,19,21,27}, sin embargo no hay informes que se basen en necropsias.

RESUMEN

Los linfomas originados en la cavidad nasal y los senos paranasales pueden ser de fenotipo B o T. Existe diferencia en la incidencia según las diferentes zonas geográficas mundiales. En México hay reportes de estos linfomas en material de patología quirúrgica, pero no en series de autopsia. En este estudio se evaluaron nueve casos de autopsia con linfomas centofaciales, y se analizó su presentación clínica, características histológicas, inmunofenotipo (CD20, CD3, CD2, CD45RO, CD56, Granzima B), asociación con el virus de Epstein-Barr (VEB RNA - Hibridación In-Situ), y patrón de diseminación. Cinco casos fueron mujeres, cuatro hombres, el rango de edad osciló entre 19 y 62 años. Las localizaciones fueron: siete en la región nasal, uno en la orofaringe y uno en el paladar. Histológicamente, la mayoría de los linfomas mostraron un infiltrado polimorfo de células linfoides neoplásicas de tamaño grande e intermedio, con escaso citoplasma, núcleos hipercromáticos con bordes irregulares con angiocentricidad, angiodestrucción, extensa necrosis y focalmente epiteliotrofismo, entremezclados con linfocitos reactivos, células plasmáticas y neutrófilos. Inmunohistoquímicamente, cinco fueron linfomas T periféricos sin otra especificación y cuatro linfomas T/NK nasales. Cinco de los casos tuvieron diseminación en pulmón, riñón e hígado.

MARCO TEORICO

La cavidad nasal, los senos paranasales y nasofaringe, son sitios en los que se desarrolla una gran variedad de enfermedades neoplásicas y tumores. En esta área se desarrollan un gran número de entidades, debido a la variedad de tejidos especializados que se unen en esta región, por lo que es muy importante el conocimiento adecuado, anatómico e histológico de esta zona, pues hay lesiones que ocurren en zonas específicas de esta región. Ejemplos de éstos son los angiofibromas y el carcinoma tipo linfocarcinoma, desarrollados casi exclusivamente en la nasofaringe, hemangiomas capilares lobulares de la región nasal, adenocarcinomas tipo intestinal en los senos paranasales, neuroblastomas olfatorios, originados en la porción superior de la cavidad nasal.⁵ Es interesante mencionar que el tracto sinonasal, normalmente no contiene tejido linfocitario y a pesar de eso, ahí se originan diferentes tipos de linfomas.⁶

LOS LINFOMAS

Las neoplasias linfoides abarcan un grupo diverso de entidades. En muchos casos, el fenotipo de las células neoplásicas recuerda íntimamente al de una fase particular de la diferenciación normal de los linfocitos, dato que se usa para el diagnóstico y la clasificación correcta de este tipo de lesiones.⁷

Un concepto fundamental, que unifica a las neoplasias es la **clonalidad**, que se refiere a que un tipo celular en específico, adquiere defectos genéticos, que producen una proliferación celular incontrolada. Estos defectos genéticos, pueden ser traslocaciones, mutaciones, deleciones, amplificaciones genéticas o infecciones con subsecuentes modificaciones génicas, circunstancias que pueden llevar a que las células con defectos genéticos inicien el crecimiento incontrolable de una clona celular. Ciertos defectos que caracterizan tipos específicos de neoplasias pueden ser utilizados no solo para el diagnóstico, sino también para la monitorización de enfermedad persistente o recurrente después del tratamiento.⁸

El término genérico de **linfoma** se aplica a las neoplasias del sistema linfoide, todas consideradas malignas, específicamente originadas en linfocitos y sus precursores que pueden ser de inmunofenotipo, B, T, T/NK o Nulos.⁹ Éstas se pueden clasificar según las moléculas de superficie que se expresan en la membrana celular con análisis inmunohistoquímicos, un ejemplo de éstas son los CD (cluster of differentiation). Otros métodos de diagnóstico se basan en la evaluación de la clonalidad celular por rearrreglos génicos de receptores antigénicos (citometría de flujo, Southern blot, etc.) y por identificación de traslocaciones específicas, en determinados linfomas [cariotipo, Hibridación In-Situ con Fluorescencia (FISH), Southern Blot, Reacción de la polimerasa en cadena (PCR), Transcripción inversa de reacción de la polimerasa en cadena (RT-PCR)].^{8,10}

Los linfomas según su tipo se dividen principalmente en dos categorías según su tipo: Linfomas de Hodgkin y Linfomas no Hodgkin. Por su localización en ganglionares o extraganglionares⁹, y finalmente por su expresión a diferentes marcadores en B, T, NK o raros casos sin expresión a estos, que se denominan nulos (Null).

CLONALIDAD DE LINFOCITOS B

(REARREGLO GENETICO DE INMUNOGLOBULINAS)

Para reconocer antígenos extraños, los linfocitos B maduros deben expresar inmunoglobulinas en la superficie de su membrana celular, que contengan, tanto cadenas pesadas como ligeras. Una célula individual B, sintetiza exclusivamente cadenas ligeras kappa (κ) o lambda (λ), según su rearreglo genético normal. Tomando en cuenta que la relación normal κ/λ es aproximadamente 3:1, una marcada alteración en esta proporción implica una proliferación excesiva de una célula B, produciéndose una población monoclonal. Por ejemplo el citómetro de flujo multicolor perfecciona con exactitud la medición de la relación κ/λ . La medición se realiza en células con inmunoglobulinas de superficie que simultáneamente expresan marcadores de células B (CD19 o CD20), lo que permite eliminar del conteo a monocitos y a células T. Cuando se identifica que hay un predominio acentuado de una cadena ligera es cuando se debe hacer la referencia a una población celular con restricción de cadenas ligeras.¹⁰

CLONALIDAD DE LINFOCITOS T

(REARREGLO GENETICO DE RECEPTORES T)

Como sucede en el rearreglo de los linfocitos B y sus genes de inmunoglobulinas, los linfocitos T presentan rearreglos en los genes de los receptores de células T (TCR), que codifican un antígeno único que se expresa en la superficie de su membrana. De hecho, hay análisis de rearreglos génicos evaluados por técnicas como Southern blot, para conocer proliferaciones clonales de una forma análoga a lo descrito para los linfocitos B. Los linfocitos T, pueden tener cuatro diferentes genes de TCR, que son capaces de rearreglarse: TCR alfa (α), beta (β), gamma (γ) y delta (δ). Durante la ontogenia normal de las células T, ocurren rearreglos normales de los genes TCR, para producir un único ensamblaje de codificación de secuencia TCR. Dependiendo del estatus de las células de la cual fue originada, una neoplasia de células T, puede tener uno, dos, tres o cuatro rearreglos de sus genes TCR.⁸ Aproximadamente el 95% de las células circulantes son del tipo α/β , pero una pequeña población son células del tipo γ/δ , muchas de las cuales no se someten a rearreglos TCR β o TCR α .¹¹

UTILIDAD CLINICA DEL ESTUDIO DE ESTUDIOS DE REARREGLOS GENETICOS DE RECEPTORES ANTIGENICOS

El estudio de rearrreglos genéticos de receptores antigénicos es utilizado para distinguir lesiones linfoproliferativas benignas de malignas. Las hiperplasias linfoides no tienen rearrreglos monoclonales, a diferencia de las neoplasias linfoides, que sí tienen un rearrreglo clonal. A pesar del increíble poder de los análisis moleculares al identificar poblaciones clonales, los resultados de análisis clonales deben ser interpretados con precaución. Es importante reconocer que clonalidad, no es siempre un sinónimo de malignidad. La linfocitosis granular (large granular lymphocytosis), y la papulosis linfomatoide son ejemplos de lesiones linfoides que son frecuentemente clonales y sin embargo pueden presentar regresión sin tratamiento. Hay una larga lista de lesiones de este tipo ⁸. (Tabla 1).

Tabla 1.

ALTERACIONES CON PROLIFERACIONES LINFOIDES QUE PUEDEN SER CLONALES PERO NO NECESARIAMENTE MALIGNAS⁸

- Linfocitosis granular (large granular lymphocytosis)
 - Sialoadenitis mioepitelial
 - Enfermedad de Castleman
 - Proliferaciones linfoides asociadas a inmunodeficiencias
 - Gammapatía monoclonal de significado incierto
 - Esclerosis múltiple
 - Viremias (CMV, Hepatitis C)
 - Púrpura trombocitopénica idiopática
 - Esprue celíaco / enfermedad celíaca complicada
 - Enfermedades dermatológicas:
 - Papulosis linfomatoide
 - Pitiriasis liquenoide y varioliformes aguda
 - Reticulosis pagetoide (Enfermedad de Woringer-Kolopp)
 - Mucinososis folicular eritrodérmica
 - Piel flácida granulomatosa
 - Liquen escleroso vulvar
-

Los estudios moleculares no siempre son perfectos, en perspectiva analítica; los resultados deben ser interpretados en correlación con la clínica, seguimiento de respuesta al tratamiento y sus características histopatológicas incluyendo su inmunofenotipo.⁸

LINFOMAS DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR

Las enfermedades linfoproliferativas de la cavidad nasal, los senos paranasales y nasofaringe son poco comunes, constituyen menos del 5% de los linfomas extraganglionares. En el pasado, la limitada experiencia clínica y patológica con este tipo de lesiones resultó en controversias, referentes a su clasificación histopatológica, historia natural y óptimo tratamiento. Históricamente, las lesiones de esta región habían recibido denominaciones ambiguas. Los términos han incluido: reticulosis polimorfa, pseudolinfomas, síndrome de granuloma de la línea media y granuloma letal de la línea media. Ahora se sabe que estas lesiones son linfomas del tracto sinonasal, por lo que las nomenclaturas previas actualmente, se consideran obsoletas.¹²

LINFOMA DE CELULAS T/NK EXTRAGANGLIONAR, NASAL

Se presenta principalmente en el área nasal, afectando estructuras faciales de la línea media, tales como paladar, senos paranasales-maxilares, nasofaringe, glándulas salivales de la región⁶. Cuando se identifica en otros sitios como el tracto gastrointestinal y piel, se deben diagnosticar como Linfoma de células T/NK extraganglionar, tipo nasal. Esta lesión frecuentemente muestra crecimiento angiocéntrico con angiodestrucción y necrosis.

Incidencia. El linfoma T/NK es raro en Europa y los Estados Unidos, a pesar de eso, representan el grupo más grande de linfomas que se desarrollan en forma primaria en la región nasal. Como describe la OMS³, son mucho más frecuentes en Asia, México y Sudamérica. Las mayores series son de Hong Kong, Taiwán y Japón. En un estudio sobre linfomas sinonasales²⁸, del Hospital General de Massachussets (Boston, EUA), encontraron diecisiete casos de linfomas T/NK y de éstos, un 29.41% eran de la población arriba descrita (tres de origen hispano y dos asiáticos). Lo antes referido, posiblemente indica la importancia del factor racial que predispone a esta entidad. La media de edad es alrededor de 45 a 50 años con límites entre los 20 a los 80 años. Hay un

predominio en hombres con una relación hombre:mujer, de 1.5 – 3.0 : 1.

Presentación clínica. La mayoría de los pacientes (cerca del 80%), se presenta con enfermedad localizada en estadios I y II, [según el sistema de Ann Arbor, neoplasia en un solo foco anatómico (estadio I), o en dos o más focos en un lado del diafragma con afección o no de ganglios linfáticos (estadio II)]¹⁴. La mayoría de los casos se originan en la nariz, de ahí se extienden hacia la nasofaringe. Clínicamente, se presenta con enfermedad destructiva centrofacial, descrita anteriormente como granuloma letal de la línea media o reticulosis polimorfa. Es una lesión localmente agresiva, destructiva, con aumento de volumen en la región centrofacial con invasión de los órganos adyacentes por crecimiento por continuidad. Solo alrededor de 15% de los pacientes presentan, los llamados “síntomas B”, que son: fiebre (>38° por tres días consecutivos), sudoración nocturna (en ocasiones considerada como una consecuencia de la disminución nocturna de la fiebre), prurito, anorexia, debilidad generalizada y pérdida de peso. Algunas veces, estos linfomas se diseminan en pulmón, tubo digestivo, testículo y un poco más frecuentemente en piel. Este linfoma se encuentra muy asociado al síndrome hemofagocítico, que consiste en alteración de la inmunorregulación,

que lleva a una activación y proliferación de monocitos-macrófagos-histiocitos, mismos que tienen una sobreproducción de citocinas, que son responsables de los hallazgos clínicos, (fiebre, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, adenopatías, hiperlipidemia, hipofibrinogenemia y coagulopatía, entre otros), por mecanismos aun no completamente claros; este síndrome esta asociado a la mortalidad de estos linfomas.^{4,14}

Morfología. La infiltración es difusa o en parches y con poco aumento, semeja un infiltrado inflamatorio. Una característica muy frecuente es la necrosis que presenta un patrón zonal. Hay patrón angiocéntrico del componente neoplásico, el que se acompaña con angioinvasión y angiodestrucción, cambios que pueden ser evidentes con tinciones de plata. Las células neoplásicas son variables en su morfología, pueden tener un núcleo pleomórfico, pero el tamaño celular es variable, pudiendo ser de células pequeñas, de tamaños intermedios o grandes. Un porcentaje menor de tumores tienen características más homogéneas con células redondas de tamaño intermedio, similares a linfoblastos, pero casi siempre presentan un patrón de cromatina clara. Ocasionalmente dominan células grandes blásticas, similares a inmunoblastos. En ocasiones hay alternancia con células grandes de aspecto pleomorfo ó anaplásico. La actividad mitósica usualmente es alta; la

apoptosis también es un fenómeno prominente. El infiltrado inflamatorio esta constituido habitualmente por macrófagos, células plasmáticas y eosinófilos. En algunos casos, el infiltrado inflamatorio es tan denso, que dificulta la detección del linfoma, problema que se acentúa cuando se trata de biopsias pequeñas. La inflamación frecuentemente es densa por debajo del epitelio de la mucosa adyacente y las células neoplásicas solo se identifican en las zonas profundas de la biopsia. El fenómeno del epiteliotrofismo es raro. Cuando hay úlceras, los bordes de éstas, pueden presentar hiperplasia epitelial acentuada, que puede simular un carcinoma epidermoide.

Inmunohistoquímica. La interpretación de la inmunohistoquímica, en ocasiones es difícil por la extensa necrosis y el infiltrado inflamatorio prominente.⁴ Sin embargo el fenotipo es distintivo: **CD 2 +, CD 56 +, CD 3 - y CD 3ε +** (citoplásmico). Muchos casos son también positivos a proteínas asociadas a gránulos citotóxicos como **granzima B, TIA-1 y perforina.**³ Algunos antígenos comúnmente expresados son CD 43, CD 45RO, HLA-DR, receptor de IL-2, Fas (CD 95) y Fas ligando. Ocasionalmente algunos son positivos para CD5,¹⁴ CD 7 y CD 30.³ Otros antígenos asociados a células T y NK, usualmente son negativos, como CD 4, CD 5, CD 8, TCRβ, CD 16, Y CD 57.³

En la mayoría de los casos se demuestra el Virus Epstein-Barr (VEB), en las células tumorales; ésto se puede evaluar por medio de hibridación in situ – EBER (también la proteína de membrana latente 1 del virus, puede observarse en algunos tumores, pero es menos sensible que el EBER).¹⁴ Muchos investigadores, incluyen linfomas en los que se demuestra CD 3ε +, CD 56-, gránulos citotóxicos y VEB+, ya que estos casos muestran una enfermedad clínica similar a los casos con CD 56 +. Sin embargo, el diagnóstico no debe hacerse en ausencia de moléculas citotóxicas de expresión y de positividad a VEB. Así mismo, aquellos linfomas nasales o fuera de esta región, que son CD 3ε +, pero negativos a VEB y a gránulos citotóxicos, deben diagnosticarse como linfomas T periféricos, inespecíficos. Es importante recordar que el CD 56, no es específico y también puede expresarse en otros linfomas T periféricos, particularmente aquellos que expresan receptores T-γδ.³

Diagnóstico diferencial.

Procesos inflamatorios con necrosis, sobre todo con destrucción de la región como mucormicosis (pacientes diabéticos / inmunosuprimidos), citomegalovirus (inmunosuprimidos), tomando en cuenta que biopsias pequeñas, muy superficiales y en malas condiciones pueden ser inadecuadas para diagnóstico.

Se puede confundir con la granulomatosis de Wegener, sin embargo en la primera se identifican granulomas con células gigantes multinucleadas y vasculitis; además la presentación clínica es distinta (alteración renal).

Algunos Linfomas B, como el tipo MALT y los linfomas B, difusos de células grandes (LBDCG), también pueden ser semejantes, pero en estos dos tipos de linfomas, la morfología de las células y su inmunofenotipo ayuda a definir el diagnóstico correcto.

La granulomatosis linfomatoide, actualmente se interpreta como una proliferación linfoide de células B, con células reactivas T, que puede progresar a LBDCG. Tiene algunas características semejantes como presentación en cabeza y cuello, angiocentricidad, sin embargo, afecta más frecuentemente pulmones, riñón, sistema nervioso e hígado y tiene un inmunofenotipo distinto, por ser de linfocitos B (hay que tomar en cuenta que también es VEB+).

También hay que hacer diagnóstico diferencial con otras neoplasias de células T y células T/NK, como el linfoma T/NK blástico (CD 4 +, TIA1-, CD 43+, TdT +/-) (OMS), el linfoma T/NK en inmunocomprometidos y los linfomas T periféricos, inespecíficos (CD 4 +/-, CD8 -/+, VEB-/+ , CD30-/+) (OMS).

Finalmente, la leucemia NK, agresiva, que se puede sobreponer con el linfoma T/NK tipo nasal con un patrón inmunohistoquímico igual; se considera que puede corresponder a la contraparte leucémica de esta enfermedad³ o incluso, que corresponde a dos espectros de la misma enfermedad.¹⁴

Pronóstico. No hay datos disponibles de estudios aleatorios. En estudios de Hong Kong, han mostrado que el único factor favorable es que se diagnostique en estadios tempranos. En esta fase, no hay diferencia terapéutica significativa entre la radiación local con o sin quimioterapia. En algunos estudios la supervivencia global a cinco años, fue de alrededor del 30%, con una media de supervivencia de 12 meses. Se identificó una remisión completa después de quimioterapia en el 50% de los casos (esquema no referido), en las series más altas, de estos un 20% presentaron recaídas locales, pero la afección en ganglios linfáticos fue rara.⁴

LINFOMAS DE LINFOCITOS B

Los linfomas B difusos de células grandes (LBDCG), son el tipo más frecuentes de linfomas de células B, y el linfoma de Burkitt, le sigue en frecuencia.

El grupo de los linfomas de linfocitos pequeños B, son menos frecuentes que el LBDCG, y corresponden al linfoma folicular, linfoma/leucemia linfocítica de linfocitos pequeños y menos frecuentemente el linfoma linfoplasmocítico, linfoma B de la zona marginal tipo MALT (Linfoma marginal asociado a mucosas).

También han sido reportados, el plasmocitoma extramedular, el linfoma B plasmablastico y el linfoma del manto, mismos que son extremadamente raros, en este sitio.

Todos estos linfomas tienen en común, células infiltrantes en láminas en disposición subepitelial, que se extienden a los tejidos blandos y destruyen el hueso. En contraste con los linfomas T/NK, es menos frecuente la fibrosis, necrosis, infiltración angiocéntrica, y angiodestrucción.

En Japón, alrededor de la mitad de los LBDCG, tienen expresión de LMP-1 (proteína de membrana latente-1), lo que indica su asociación con infección crónica por virus Epstein-Barr (VEB).⁴

Incidencia. La edad media se encuentra en la sexta década de la vida (con límites de los 3 a los 94 años), con un predominio en hombres. Los linfoma B son más frecuentes que los linfomas T, en el tracto sinonasal en países desarrollados. Los linfomas de células B, están presentes menos frecuentemente en la cavidad nasal en relación a los linfomas T/NK, pero éstos se encuentran más frecuentemente confinados a los senos paranasales con mayor frecuencia. De hecho, pueden estar afectados múltiples compartimentos sinonasales, particularmente el antro maxilar y el seno etmoidal. ⁴

Presentación clínica. Los pacientes presentan signos de obstrucción nasal, de masa tumoral con aumento de volumen facial, descarga nasal, epistaxis y dolor. También se puede asociar a dolor de cabeza y alteraciones en la visión. Cuando hay extensión tumoral regional se refieren síntomas generales como pérdida de peso, fiebre, anorexia y malestar general. Los linfomas B del tracto sinonasal, se pueden diseminar a la nasofaringe, paladar, mejilla y órbita. ⁴

Diagnóstico diferencial. El LBDCG debe distinguirse de carcinomas indiferenciados, mismos que pueden estar asociados a VEB; también se pueden confundir con melanoma, neuroblastoma olfatorio, rhabdomyosarcoma, y sarcoma mieloide (granulocítico). La

morfología en ocasiones es útil para sospechar el diagnóstico, pero la inmunohistoquímica es necesaria para hacer el diagnóstico exacto.

La diferencia entre algunos plasmocitomas extramedulares y la extensión de un mieloma múltiple, puede ser difícil, así como el diagnóstico entre plasmocitoma anaplásico o mieloma con un linfoma con diferenciación plasmoblástica. En estos casos los datos clínicos son los que marcarán la pauta (serología para VIH, biopsia de médula ósea, etc.).⁴

Pronóstico. La Información sobre la sobrevida de estos tipos de linfomas es escasa. El tipo histopatológico y el estadio clínico del tumor, son factores importantes para evaluar el pronóstico.^{4,6,12}

OBJETIVOS

- 1. Correlación entre los diagnósticos clínicos e histopatológicos en linfomas centofaciales.**
- 2. Análisis de las características histológicas e inmunofenóticas de este aspecto de neoplasias.**
- 3. Conocer la asociación con el Virus Epstein-Barr, en este grupo de neoplasias linfoides.**
- 4. Identificar el patrón de diseminación en los diferentes tipos de linfomas de esta región topográfica.**

JUSTIFICACION

En los últimos años, los linfomas de la región centrofacial y de éstos particularmente los linfomas T/NK centrofaciales, han estado en un constante proceso de investigación. Actualmente son una entidad bien establecida, sin embargo es poca la información generada en América Latina, ya que la mayor fuente de investigaciones son los países asiáticos; sin embargo es muy escasa la obtenida en casos de autopsia. Considerando que hay una alta prevalencia de esta enfermedad en nuestro medio y específicamente en el Hospital General de México.^{3,4} es de capital importancia el análisis y concientización sobre esta entidad.

Los criterios actuales en relación a su manejo aún generan controversia y el conocer la capacidad de extensión sistémica es determinante para la evaluación y manejo integral de esta agresiva. Entidad. En la literatura hay poca referencia sobre las características de infiltración multiorgánica. La evaluación en estudios de necropsia es idónea para recabar este tipo de información con el apoyo actual de la inmunohistoquímica, del que en otro tiempo no se disponía. Estos resultados pueden ser de utilidad para el equipo multidisciplinario que maneja a estos pacientes.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de investigación.

Descriptiva, observacional, transversal y retrospectiva.

Universo.

Estudios de autopsia con diagnóstico histopatológico de linfoma centrofacial, como sitio primario de presentación, registrados en el archivo de patología posmortem en el Hospital General del México en el período comprendido entre de 1987 y diciembre de 2006, que tuvieron disponible información clínica, bloques de parafina con buena calidad y tejido neoplásico suficiente para el estudio inmunohistoquímico (criterios de inclusión).

Unidad observacional.

De los protocolos de autopsia y expedientes médicos disponibles, se obtuvieron la edad, sexo, lugar de nacimiento, localización de la lesión, infiltración en órganos hematolinfoides (ganglios linfáticos, bazo, hígado y médula ósea), infiltración en órganos no hematolinfoides, diagnósticos clínicos iniciales y finales, así como diagnósticos histopatológicos.

De cada caso se obtuvieron las laminillas teñidas con la técnica de hematoxilina y eosina, se evaluó microscópicamente la totalidad del material y se seleccionaron las áreas con buena calidad en bloques de parafina. De cada caso se realizó panel de inmunohistoquímica, para los siguientes anticuerpos, que se consideraron positivos con el siguiente patrón de expresión: CD20 (membrana citoplásmica de linfocitos B), CD3, CD2, CD45RO (membrana citoplásmica de linfocitos T), CD56 (membrana citoplásmica de células NK), granzima B (patrón granular en citoplasma de células citotóxicas T/NK), y EBER (nuclear en células neoplásicas).

Fuente de información.

Datos registrados en expedientes clínicos, reportes histopatológicos de protocolos de autopsia y análisis de material inmunohistoquímica del Hospital General de México, en su departamento de Anatomía patológica.

El material fue revisado microscópicamente por dos patólogos, los que determinaron el diagnóstico con evaluación inmunohistoquímica y clasificaron los diferentes tipos de linfomas. Para la clasificación se utilizaron los criterios de la Organización Mundial de Salud, revisados en Lyon 2001.³

RESULTADOS

En el período entre enero de 1987 y enero del 2006, se identificaron diecisiete casos de autopsia con diagnóstico en autopsia de linfoma centrofacial. En nueve de ellos se contaba con material adecuado para su reevaluación completa. De los ocho casos que se descartaron, en cinco no se dispuso de suficiente tejido bien conservado y en tres casos no había evidencia de tumor en las autopsias y las biopsias previas no estuvieron disponibles para su revisión. En los nueve casos analizados, el promedio de edad fue de 36,5 años, con una mínima de 19 y máxima de 62 años. Cinco casos se presentaron en mujeres y cuatro en hombres. El tiempo de evolución promedio, fue de 13.1 meses, con una mínima de 2 meses y una máxima de 36 meses. La relación entre género, edad y tiempo de evolución, se ilustra en la tabla 2.

	GÉNERO	EDAD	EVOLUCION
1	F	30	7 meses
2	M	33	24 meses
3	M	32	7 meses
4	F	46	36 meses
5	F	19	21 meses
6	M	52	2 meses
7	F	20	6 meses
8	F	35	8 meses
9	M	62	7 meses

Tabla 2.

La lesión se localizó inicialmente en la región nasal derecha en cuatro casos (Fig. 1), en la región nasal izquierda en tres casos, en la región nasopalatina izquierda en un caso y en paladar de predominio derecho en un caso. Todos los casos presentaron lesiones infiltrantes, en las que no se pudo valorar métricamente, la extensión real.

Los diagnósticos clínicos iniciales (primera consulta), diagnósticos clínicos finales (al momento de fallecimiento) y diagnóstico de autopsia (diagnósticos originales, previos a este estudio), se encuentran en la tabla 3.

La causa del fallecimiento en cinco casos fue por procesos infecciosos con choque séptico (tres con procesos infecciosos en la región sinonasal y uno con perforación intestinal por infiltración intestinal neoplásica y peritonitis); en dos por falla orgánica múltiple, asociada a enfermedad neoplásica diseminada y dos por insuficiencia respiratoria aguda (uno por obstrucción neoplásica de vías aéreas y uno por edema agudo pulmonar).

TABLA 3.
DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS Y DE AUTOPSIAS

No. DE CASO	DIAGNÓSTICO INICIAL	DIAGNÓSTICO(S) CLÍNICO(S) FINAL(ES)	DIAGNÓSTICO DE AUTOPSIA (Nuestro estudio)
1	Linfoma Angiocéntrico	-Linfoma Angiocéntrico Choque Séptico	-Linfoma T periférico, inespecífico localizado en hemicara derecha, de 7 meses de evolución, con infiltración ganglios linfáticos cervicales, pulmón e hígado.
2	Linfoma Centrofacial	-Linfoma no Hodgkin angiocéntrico nasal palatino con perforación intestinal, secundario a infiltración neoplásica. -Neumonía y micoplasma. Probable infiltración pulmonar. Edema grave pulmonar. Insuficiencia cardiaca congestiva.	-Linfoma T periférico, inespecífico de región nasal y palatina, de 2 años de evolución. Tratamiento con quimioterapia (6 ciclos), con infiltración a pulmón, corazón, bazo, hígado, glándula suprarrenal, riñón, epiplón y mesenterio. -Historia de perforación a 60 cm. , de la válvula íleo-cecal y necrosis en yeyuno con infiltración tumoral. -Status post-yeyunectomía total e ileostomía. -Gastritis aguda. -Esofagitis aguda.
3	Sinusitis	-Granuloma letal de la línea media a descartar linfoma de la línea media, con choque séptico por absceso centrofacial	-Linfoma T periférico, inespecífico, de región senonasal con historia de tratamiento con quimioterapia de 7 ciclos. -Infiltración a ganglios linfáticos cervicales, pulmón, intestino delgado. -Enfermedad isquémica intestinal con peritonitis crónica. -Tuberculosis pulmonar acinonodosa hepatitis reactiva. Pancreatitis crónica.
4	Linfoma no Hodgkin de células no hendidas centofaciales.	-Linfoma centrofacial. -Síndrome hemorragiparo -Síndrome purpúrico. -Falla orgánica múltiple.	-Linfoma T periférico inespecífico, en región senonasal con infiltración a órbita derecha, laringe, riñón, suprarrenales, hígado y colon.
5	Linfoma maligno de células gigantes angiocéntrico.	-Linfoma angiocéntrico con obstrucción de vías aéreas superiores e insuficiencia respiratoria aguda	-Linfoma T/NK nasal con obstrucción de vías aéreas superiores e infiltración en parótida.
6	Sinusitis aguda complicada (sin respuesta a tratamiento con antibióticos y esteroides)	-Linfoma T/NK, nasal en cavidad nasal, con falla orgánica múltiple	-Laringitis aguda con fibrosis y atrofia. -Necrosis hemorrágica suprarrenal cortical bilateral. -Necrosis tubular aguda. Nota: En la autopsia no se encontró persistencia de neoplasia. En biopsia se documento linfoma T/NK, nasal.
7	Probable neoplasia centrofacial.	-Edema agudo pulmonar. -Posoperado de traqueostomía por urgencia. -Posoperado de biopsia nasal y seno maxilar. -Probable linfoma centrofacial.	-Linfoma T/NK, senonasal con infiltración de ganglios linfáticos cervicales, tejidos blandos del cuello, SNC, glándula salival submaxilar y tiroides. -Esteatosis hepática. -Hemorragia en pulmón derecho.
8	Periodontitis aguda abscedada.	-Linfoma no Hodgkin centrofacial. -Infiltración en tejidos blandos con choque séptico. -Insuficiencia renal aguda. -Acidosis metabólica aguda, descompensada.	-Linfoma T/NK, nasal con infiltración en paladar, orofaringe, ganglios linfáticos cervicales, corazón, pulmones, riñones y bazo. -Síndrome hemangiofagocítico en ganglios linfáticos cervicales, mediastinales, peripancreáticos y pulmones, hígado y médula ósea.
9	Sinusitis	-Linfoma no Hodgkin de células T angiocéntrico. (ingresó sin signos vitales al hospital).	-Linfoma T periférico, inespecífico, nasal, ulcerado, tratado con quimioterapia. -Necrosis extensas retronasal. -Carcinoma renal en polo superior del riñón izquierdo de 2.5 cm. , de eje mayor. -Litiasis vesicular (cálculos mixtos con predominio de bilirrubina). -Oclusión litiasica cística. -Pícolecisto. -Cirrosis hepática micronodular, alcohólica. -Aterosclerosis sistemática aórtica y coronaria.

Histológicamente, siete de los linfomas mostraron en la región centrofacial, infiltrado polimorfo de células linfoides neoplásicas de tamaño grande e intermedio, con escaso citoplasma, núcleos hipercromáticos con bordes irregulares (Fig. 4-6), con angiocentricidad, angiodestrucción, extensa necrosis y focalmente epiteliotrofismo (un caso) (Fig. 7), entremezclados con linfocitos reactivos, células plasmáticas, neutrófilos y eosinófilos.

Los resultados de inmunohistoquímica se muestran en la tabla 4.

Cinco de los casos fueron linfomas T periféricos, inespecíficos (casos 1, 2, 3, 4 y 9), y cuatro casos fueron linfomas T/NK, nasales (casos 5, 6, 7 y 8). No se identificó ningún linfoma de extirpe B (100%, CD20 -). Todos los casos tuvieron expresión de gránulos citotóxicos. Dos linfomas T, periféricos, inespecíficos, presentaron positividad para VEB (Fig. 8).

INMUNOHISTOQUIMICA

	CD 2	CD 3	CD 20	CD 56	CD 45RO	Granz B	EBER
1	-	*	-	-	+	+	-
2	-	+	-	-	NV	+	+
3	-	*	-	-	+	+	+
4	-	+	-	-	+	+	-
5	+	+	-	+	NV	+	+
6	-	-	-	+	NV	+	+
7	-	+	-	+	NV	+	+
8	-	-	-	+	+	+	+
9	-	+	-	-	+	+	-

Tabla 4.

* Falla técnica

NV No valorable (por reacción inespecífica en el fondo tisular)

El análisis microscópico de los ganglios linfáticos cervicales reveló los siguientes datos: en cinco casos se identificó infiltración por células linfoides malignas con patrón de predominio sinusal (tres casos), y difuso (dos casos), con células neoplásicas semejantes a las previamente descritas, y solo en uno se observó angiocentricidad – angiodestrucción. En dos casos se observó el fenómeno de hemofagocitosis, caracterizado por incremento de macrófagos en los espacios sinusoidales, y muchos de éstos con eritrocitos, linfocitos y polimorfonucleares en su citoplasma (figura, 11), y focalmente necrosis no supurativa, agregada. En dos casos solo se identificó hiperplasia sinusal y folicular, sin células neoplásicas.

La médula ósea se pudo evaluar solo en tres casos. En uno de ellos se identificó, hemofagocitosis, mismo que no presentó infiltración por células neoplásicas. El segundo caso fue negativo para células neoplásicas y no presentó hemofagocitosis. En el caso restante no fue valorable el patrón de inmunotinción y fue normocelular para su edad, sin células de aspecto neoplásico. El patrón de infiltración en hígado fue sinusoidal y en bazo se identificó en pulpa blanca y roja.

Los órganos no hematolinfoides, más frecuentemente infiltrados (Tabla 5), fueron el riñón (Fig.10), y el pulmón (Fig. 2), e hígado y los menos frecuentes, fueron laringe (Fig. 3), tiroides y epiplón.

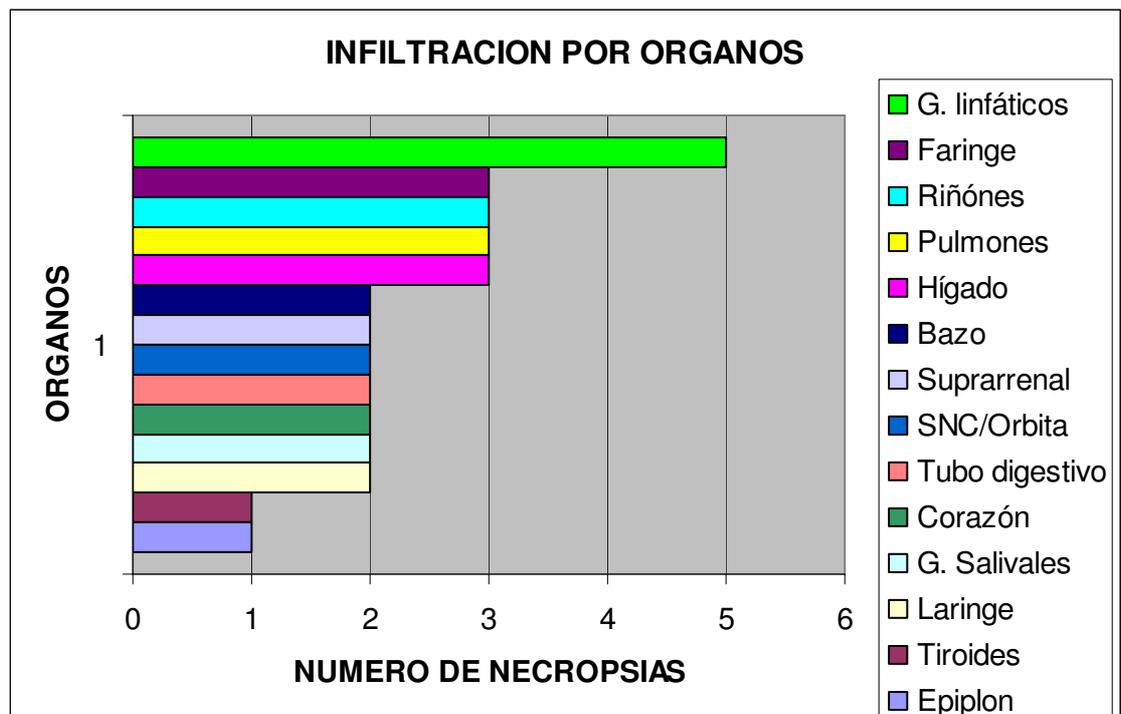
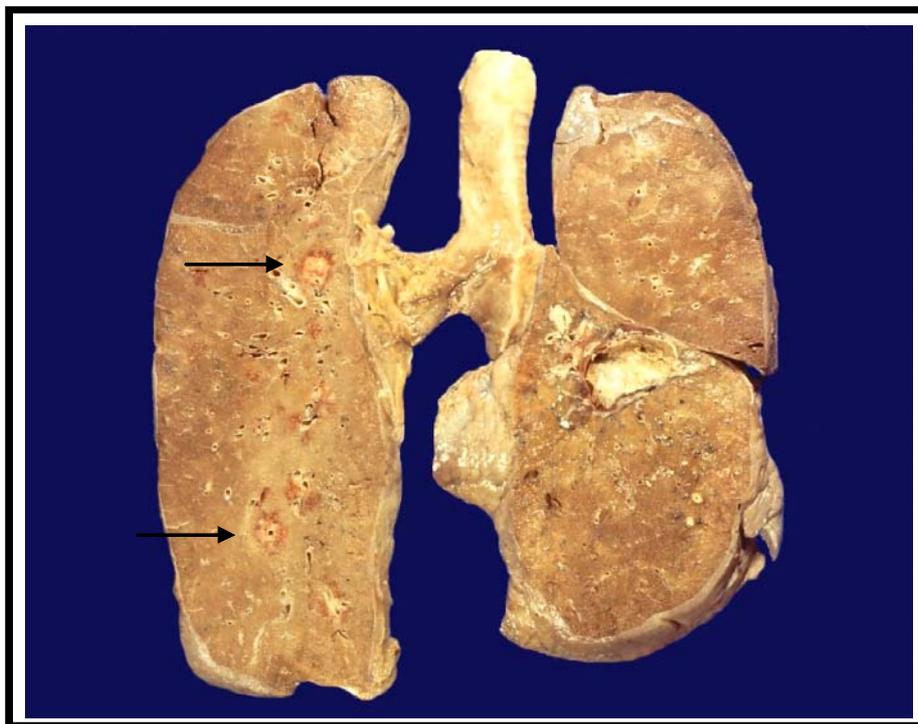


Tabla 5.



**Figura 1. Aumento de volumen en surco nasogeniano, derecho.
Linfoma T/NK, nasal.**



**Figura 2. Infiltración neoplásica en pulmón.
Linfoma T periférico, inespecífico.**



Figura 3. Infiltración neoplásica en laringe.
Linfoma T/NK centrofacial.

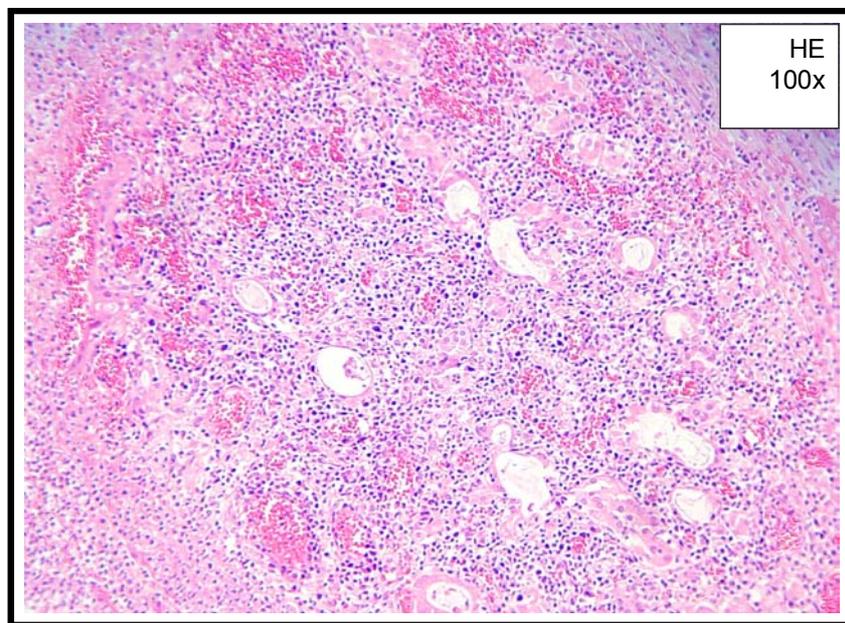


Figura 4. Infiltrado polimorfo y células neoplásicas
con expansión difusa entre glándulas.
Linfoma T periférico, inespecífico.

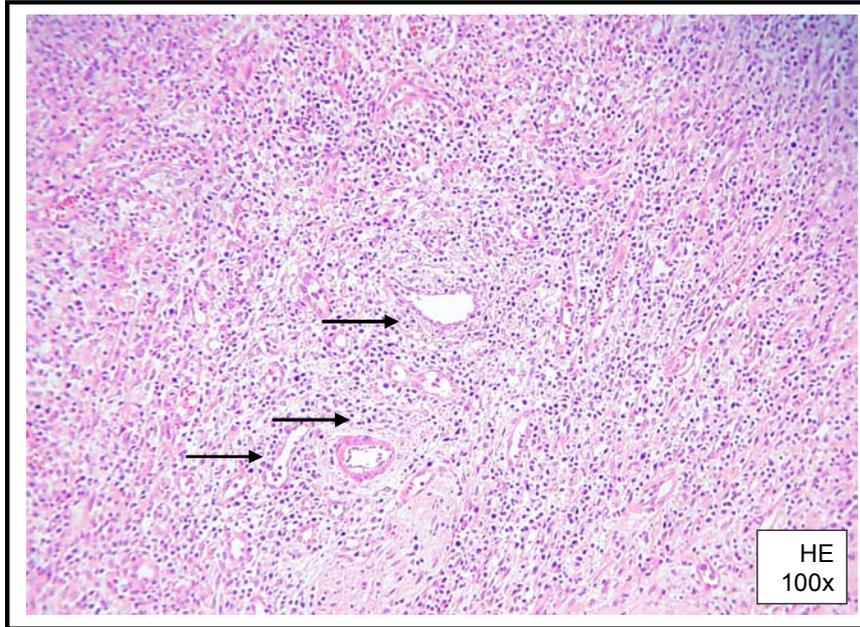


Figura 5. Infiltrado polimorfo y células neoplásicas con angiocentricidad (flechas).
Linfoma T/NK, nasal.

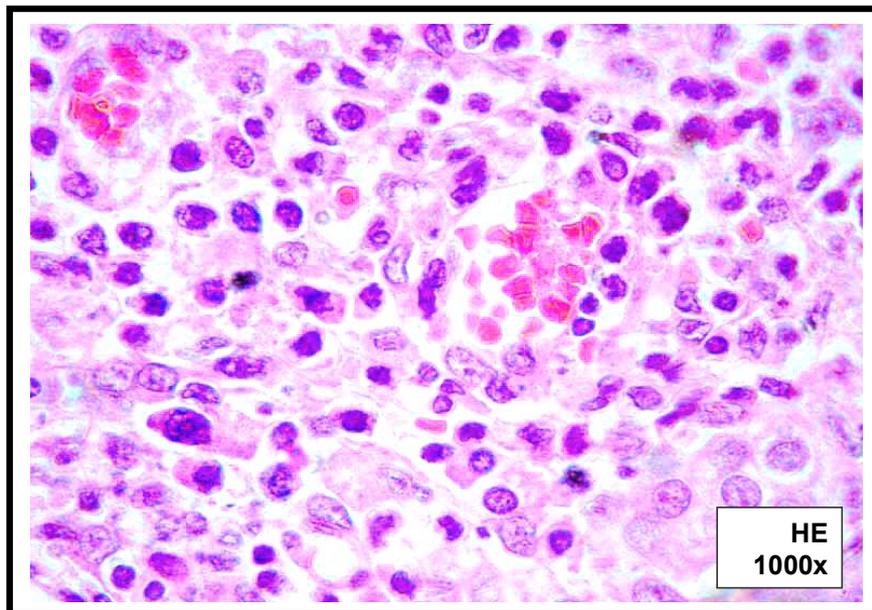


Figura 6. Linfoma en región nasal a gran aumento.
Linfoma T/NK nasal.



Figura 7. Infiltración neoplásica en epitelio respiratorio (flechas).
 Foco epitelial parcialmente conservado (punta de flecha).
 Fenómeno poco frecuente.
 Linfoma T/NK nasal.

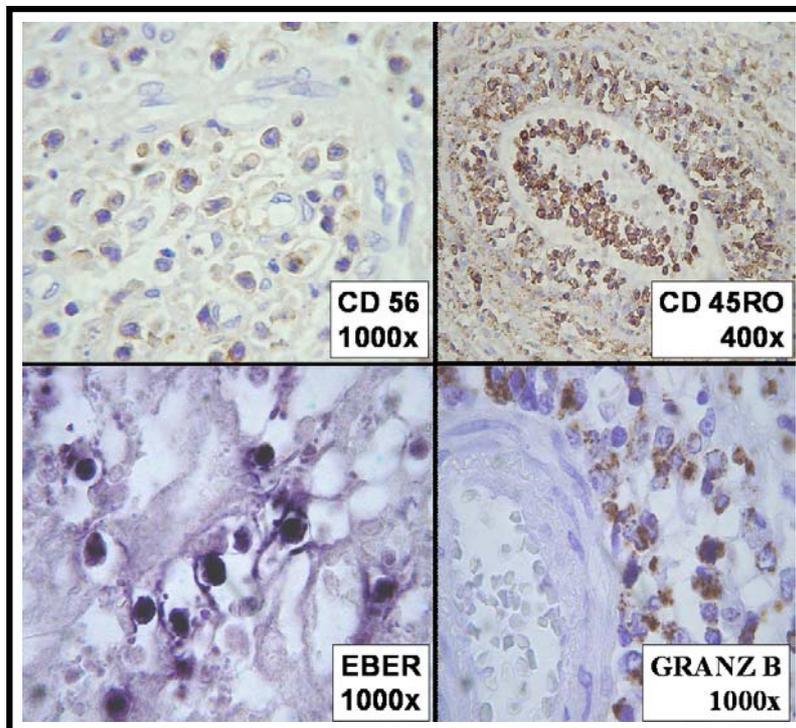


Figura 8. INMUNOHISTOQUIMICA

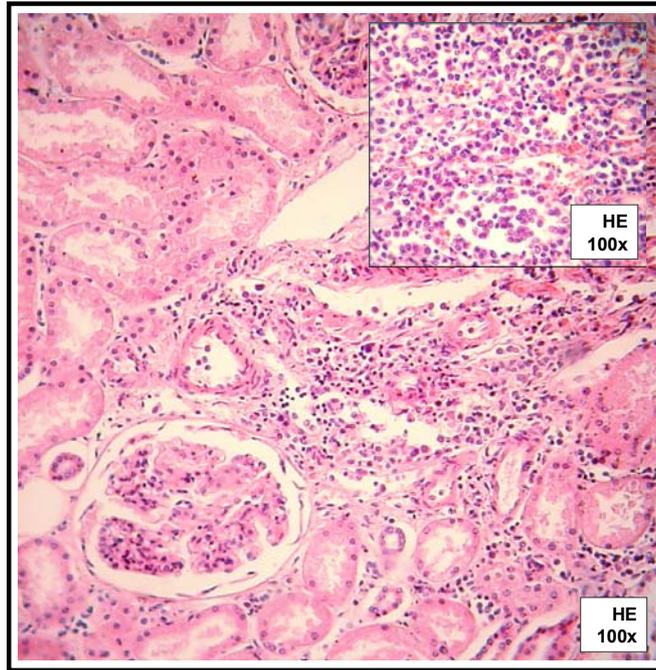


Figura 9. Infiltración neoplásica renal.
Linfoma T periférico, inespecífico.

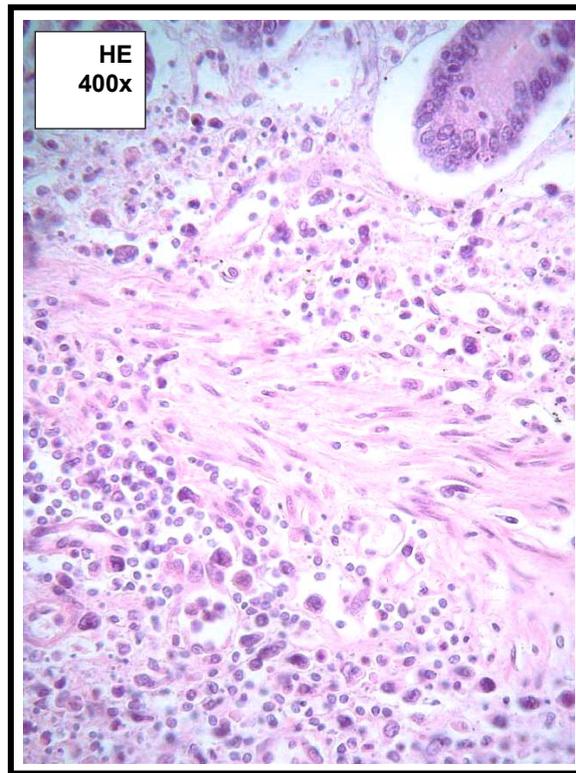


Figura 10. Infiltración neoplásica intestinal.
Linfoma T/NK, nasal.

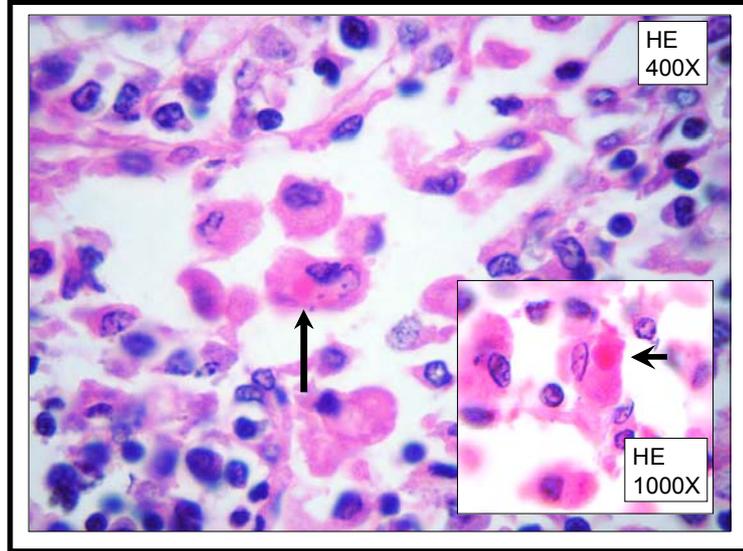


Figura 11. Hemofagocitosis en ganglio linfático (flechas).

DISCUSIÓN

Hasta hace pocos años, se sabía que en el grupo de lesiones necrosantes de la línea media, estaban incluidas un gran grupo de lesiones linfoproliferativas, que variaba entre 1.5 al 10%, según las diferentes series.^{3,9,13,15} Ahora se sabe que hay varias entidades bien establecidas que tienen algunas características, principalmente clínicas, en común pero que biológicamente son distintas. Estas están constituidas principalmente por tres tipos de linfomas: los linfomas B difusos de células grandes, los originados en células T/NK, de tipo nasal y los linfomas T, periféricos, inespecíficos. En nuestra serie, encontramos cinco linfomas T periféricos inespecíficos y cuatro de tipo T/NK, nasales. La ausencia de linfomas, de extirpe B correlaciona bien con los datos la literatura, por la localización geográfica de México.^{16,17,18,19} Sin embargo, es importante tener en cuenta que en estudio reciente en material de patología quirúrgica, realizado en el Hospital General de México, sobre linfomas difusos de células grandes, un 23.3% (14 casos), se localizan en la región centrofacial. Esta aparente discrepancia probablemente se debe al hecho de que actualmente hay protocolos de manejo bien establecidos para este tipo de linfoma B, que aunque es de alto grado, presentan una mejor sobrevida,

algunos son potencialmente curables y las causas de fallecimiento de los pacientes son otras.²⁰

La edad media en nuestra revisión es de 36.5 años, la cual es interesantemente menor a la considerada en la literatura, referida en la sexta década de la vida¹³, particularmente hablando del linfoma T/NK tipo nasal, que en nuestra experiencia, se presentó en pacientes más jóvenes.²⁰

Con respecto al género la OMS, hacen referencia a que es más frecuente en hombres³; en nuestra serie fueron cinco mujeres y cuatro hombres.

Es importante resaltar que siete casos eran originarios de estados del centro de la República (Estado de México (3), Distrito Federal, Tlaxcala, Hidalgo y Michoacán), y dos del sureste (Chiapas y Veracruz). Sin embargo hay que enfatizar el hecho de que un gran porcentaje de los pacientes del Hospital General de México, provienen del centro del país. Habría que hacer estudios en pacientes de otras regiones de la República para conocer si esta mayor frecuencia geográfica es estadísticamente significativa.

En la literatura no hay factores de riesgo bien establecidos para esta entidad, pero hay un informe interesante del caso de una familia (padre e hijo), en que ambos desarrollaron un linfoma centrofacial tipo nasal asociación al uso de pesticidas, en los cuales

se identificaron aberraciones cromosómicas (-17), en común.²¹ El fenómeno de asociación que linfomas no Hodgkin y pesticidas, ya había sido encontrado previamente, pero éste es el primer reporte de su asociación con linfomas T/NK, tipo nasal. Los autores sugieren que una exposición ambiental a agentes carcinógenos junto con factores genéticos pueden incrementar el riesgo de desarrollar linfomas.²¹

En relación a las alteraciones citogenéticas descritas en la literatura, se han identificado en un 80% en el linfoma T/NK, tipo nasal¹³, y en un porcentaje menor, en el linfomas T periférico, inespecífico. Sin embargo, en ambos, las alteraciones cromosómicas consisten principalmente en cariotipos complejos sin que se hayan identificado anormalidades cromosómicas constantes.

Es importante mencionar que en los linfomas T/NK tipo nasal, la anormalidad citogenética más constante es la delección (6)(q21q25) o i(6)(p10), pero actualmente no está claro, si ésta es primaria o es un evento asociado a la progresión de la enfermedad.¹³ Otras anormalidades genéticas asociadas al linfoma T/NK tipo nasal, son la metilación del gen p73 y alteraciones genéticas del Fas, Fas ligando y del gen p53.^{13,17} Estas últimas

mutaciones pueden llegar a contribuir significativamente en el estudio de la evolución clínica de la enfermedad.¹³

En relación a la topografía, siete casos fueron de la región nasal, uno de zona nasopalatina, y uno palatino. En relación a estos datos y el lado de la lesión, no hay descrito algún predominio particular que pueda ayudar a sospechar el diagnóstico.

La causa del fallecimiento coincidió con lo ya descrito (OMS); las más frecuentes fueron alteraciones multiorgánicas por afección sistémica (cuatro casos), procesos sépticos agregados asociados a la extensa necrosis y dificultad de la debridación en la región de la neoplasia (tres casos) y en dos casos al muerte se relacionó con síndrome hemofagocítico, proceso particularmente asociado a linfomas de estirpe T y T/NK. El mecanismo de activación de macrófagos en este síndrome, a la fecha no esta completamente comprendido a la fecha, pero al parecer se relaciona con la liberación de quimiocinas y citocinas, incluyendo la α -proteína-1 inflamatoria de los macrófagos y el interferón γ . Este fenómeno parece estar precedido en algunos pacientes por activación de la proliferación de los linfocitos T neoplásicos, o por el VEB, situaciones que producen factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α).⁹

El linfoma T/NK, tipo nasal y los linfomas T periféricos inespecíficos, comparten características microscópicas por lo que

es necesario el uso de técnicas de inmunohistoquímica para su clasificación precisa. Desde el punto de vista histológico, lo más relevante en este estudio fue una mayor tendencia a la angiocentricidad – angiodestrucción y mayor cantidad de necrosis en los linfomas T/NK (4 casos); sin embargo uno de los linfomas T, periféricos presentó estas dos características. El diagnóstico se precisó con inmunohistoquímica (CD 56 negativo con dos diferentes anticuerpos y VEB-). Los linfomas T, periféricos presentaron mayor tendencia a la infiltración difusa y en dos casos se identificó hiperplasia endotelial con arborización vascular, lo que correlaciona con lo ya descrito.²²

Un hallazgo interesante fue que dos linfomas T periféricos inespecíficos, presentaron positividad para VEB (casos 2 y 3), fenómeno raro; sin embargo se sabe que hay linfomas de este tipo, que pueden asociarse con el VEB, sobre todo en pacientes con infección aguda por este virus y en relación a inmunosupresión, esta última condición no estuvo presente en estos casos.^{14,23,24} Dos linfomas T, periféricos, inespecíficos presentaron gránulos citotóxicos (granzima B +), otra característica poco frecuente, pero que se observa hasta en un 15%²³ de estos linfomas (estos dos casos fueron negativos para VEB).

En esta revisión se identificaron cuatro casos de linfomas T periféricos inespecíficos con infiltración en ganglios linfáticos, característica frecuente en este tipo de linfoma (se confirmó que no fueran primariamente ganglionares porque se presentaron después del diagnóstico inicial de linfoma centrofacial), y un caso de linfoma T/NK con infiltración en ganglio linfático. La extensión ganglionar de los linfomas T/NK, tipo nasal es rara y se presenta con un patrón sinusoidal inusual, que no manifiesta características angiodestructivas. Para confirmar su diagnóstico, el inmunofenotipo debe ser típico y demostrarse el VEB, mismo proceso que se confirmó en el que se menciona (caso 8). La existencia de linfomas primarios ganglionares, tipo T/NK está en controversia y actualmente, no hay un consenso de cómo clasificar los linfomas ganglionares con aparente fenotipo NK y con genotipo negativo para VEB.¹⁴

En la médula ósea se identificó hemofagocitosis en un caso y negatividad para células neoplásicas en otro caso. En un caso no fue valorable el patrón de inmunotinción en dicho órgano y en los restantes seis casos, no fue posible su valoración ya que en seis casos no se incluyó médula ósea. Tanto en los linfomas T/NK tipo nasal, como en los linfomas T tipo enteropáticos y los linfomas tipo paniculitis, la extensión a la médula ósea es poco común en el

momento del diagnóstico¹³, pero cuando se presenta, tiene un patrón de infiltración aleatorio o difuso, con células de tamaño mediano a grande, en ocasiones con aumento de la relación núcleo-citoplasma y bordes nucleares irregulares.²⁵ A diferencia de éstos, el linfoma T periférico, inespecífico, muy frecuentemente infiltra la médula ósea, incluso en algunos casos como sitio único o predominante de infiltración. Este se identifica usualmente de forma focal, en parches o difuso, con células grandes, atípicas en ocasiones pleomórficas, entremezcladas con infiltrado inflamatorio.²⁵

La infiltración sistémica se asocia más frecuentemente al linfoma T periférico inespecífico²²; en esta serie los órganos con infiltración más frecuente fueron el riñón, pulmón e hígado (tabla 5). Los linfomas T/NK, se diseminan más frecuentemente a piel, tracto gastrointestinal, testículo y páncreas; también hay que considerar como posibilidad después de la región nasal otros posibles primarios como piel, intestino delgado, glándula suprarrenal y genitales (testículo, útero y ovarios).¹⁴ En este estudio un caso presentó infiltración en laringe (Fig. 3) y uno en tubo digestivo (Fig. 10). Es importante señalar, que se deben tomar en cuenta estos datos desde el momento del diagnóstico para una evaluación y

estadificación correcta de los pacientes con el fin de brindarles un manejo óptimo.

CONCLUSIONES

- En México los linfomas centofaciales más frecuentes son de tipo T periférico inespecífico y T/NK nasales.
- La edad promedio de diagnóstico en nuestro medio es de 36.5 años, menor en relación a la literatura (media de 50 años).
- Las características clínicas se confunden con las de otros procesos patológicos de las vías aéreas superiores y siempre deben considerarse como un diagnóstico diferencial ante lesiones destructivas de la línea media facial.
- En México, la mayoría de los linfomas T centofaciales se asocia a infección por el virus Epstein-Barr.
- Existe gran sobreposición histopatológica entre los linfomas de esta región, por lo que el patólogo debe realizar estudios complementarios para hacer un diagnóstico preciso.
- Los procesos infecciosos agregados, son frecuentes en estos pacientes y tienen un impacto en su morbi-mortalidad. Por lo que se sugiere a los médicos clínicos, un monitoreo constante para prevenir estas complicaciones.

- La mortalidad es alta en relación a la afección sistémica de estos linfomas. Se debe evaluar la posibilidad de extensión de la enfermedad hacia ganglios linfáticos, faringe, riñón, pulmón, hígado, bazo y médula ósea.
- Es importante continuar nuevas líneas de investigación en relación a otros factores potencialmente desencadenantes o adyuvantes como el uso de pesticidas.

REFLEXION

Los linfomas centofaciales en nuestro medio son principalmente, de inmunofenotipo T – T/NK, tanto el equipo de diagnóstico como el médico de primer contacto, por lo que deben estar familiarizados con estas entidades ya que su sospecha y diagnóstico oportuno, favorecerá un tratamiento óptimo y mejor sobrevida.

El patólogo, debe conocer no solo las características de estos linfomas, sino también sus diagnósticos diferenciales, ante la complejidad del espectro de lesiones que pueden ser semejantes, sobre todo ante el frecuente problema de biopsias no óptimas para su diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Burke JS. Extranodal Hematopoietic / Lymphoid disorders. An introduction. *Am J Clin Pathol*, 1999.111: S40-S45.
2. Saul SH, Kapadia SB. Primary lymphoma of Waldeyer's ring. Clinicopathologic study of 68 cases. *Cancer*, 1985.56:157-166.
3. Chan JKC, Jaffe ES, Ralfkiaer. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. En: *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds.) IARC Press. Lyon, 2001.
4. Feller AC, Diebold J, editors. *Histopathology of Nodal and Extranodal Non Hodgkin's Lymphomas*. Third edition. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York; 2004. Chapter 6, Lymphoma of the upper aerodigestive tract.
5. Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler MH, editors. *Sternberg's, Diagnostic Surgical Pathology*. Fourth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. Volume one. Chapter 21. The nose, paranasal sinuses, and nasopharynx.

6. Thompson LDR, editor. Goldblum JR, series editor. Head and neck pathology. First edition. Churchill Livingstone, Elseviere, 2003. Chapter 6, Malignant neoplasm of the nasal cavity, paranasal sinus and nasopharynx.
7. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Sevent edition. Elsevier Saunders. 2004. Chapter 14. Disease of White Blood Cells, Lymph Nodes, Spleen, and Thymus.
8. Leonard DGB. Diagnostic Molecular Pathology. Major Problems in pathology. Vol 41. Saunders, Elsevier 2003. Chapter Six. Leucemias and Lymphomas.
9. Rosai J, editor. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth edition. Philadelphia: Mosby; 2004. Chapter 7, Respiratory tract. Nasal cavity, paranasal sinuses. Nasopharynx.
10. Ioachim HL, Ratach H, editors. Ioachims's lymph node pathology. Third edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. Chapters: 7, Flow cytometry. 73, Peripheral T-Cell lymphoma.

11. Mariappan MR, Arber DA. Chapters: 13, Molecular diagnostic in hematopathology. Pfeifer JD, editor. Molecular Genetic Testing in Surgical Pathology. First edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
12. Saul SH, Kapadia SB. Primary lymphoma of Waldeyer's ring. Clinicopathologic study of 68 cases. Cancer 1985. 56:157-166.
13. Vega F, Lin P, Medeiros J. Extranodal lymphomas of the head and neck. Annals of Diagnostic Pathology 2005. 9: 340-350.
14. Canellos GP, Lister TA, Young B, editors. The Lymphomas. Second edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. Chapters: 26, Peripheral T-cell Lymphoma; 27, Nasal T/NK lymphoma.
15. Hasserjian RP, Lee Harris N. NK-Cell Lymphomas and Leukemias. A Spectrum of tumors With Variable Manifestations and Immunophenotype. Am J clin Pathol 2007. 127: 860-868.
16. Pilch BZ, editor. Head and Neck pathology. First edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. Chapter 4: nasal cavity and paranasal sinus.

17. Kluin PM, Feller A, Gaulard P, Jaffe Es, Meijer CJLM, Müller-Hermelink HK, Pileri S. Peripheral T/NK-cell lymphoma: a report of the IX Workshop of the European Association for Haematopathology. *Histopathology* 2001. 38: 250-270.
18. Quintanilla-Martínez L, Kremer M, Keller G, Nathrath M, Gamboa-Domínguez A, Meneses A, Luna-Contreras L, Cabras A, Hoefler H, Mohar A, Fend Falko. P53 Mutation in Nasal Natural Killer/T.Cell Lymphoma from Mexico. Association with large Cell Morphology and Advanced Disease. *Am J Pathol*, 2001. 159: 2095-2105.
19. Meneses-García A, Herrera J, Mohar A, García-Cuellar C, Súchil-Bernal L. Expresión inmunohistoquímica de metaloproteasas (MMP-1,2 y 11) e inhibidor de metaloproteasas de tejido-1 (TIMP-1), y expresión de p53 en linfomas angiocéntricos de células T/NK tipo nasal. *Gac Med Mex*, 2005. 141; 291-296.
20. Campo E, Chott A, Kinney MC, Leoncini L, Meijer CJLM, Papadimitriou, Piris MA, Stein H, Swerdlow. Update on extranodal lymphomas. Conclusions of the Workshop held by the EAHP and the SH in Thessaloniki, Greece. *Histopathology* 2006. 48: 481-504.

21. Romero-Guadarrama M, Hernández-González, Durán-Padilla MA, Mandujano-Álvarez G, Alcántara-Vásquez A. Linfoma B difuso de Células Grandes. Características patológicas y de inmunofenotipo en 148 pacientes estudiados en el Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex*, 2006. 69: 192-198.
22. Kojya S, Matsumura J, Ting L, Hongyo T, Inazawa J, Kirihata M, Aozasa K. Familial Nasal NK/T-Cell Lymphoma and Pesticida Use. *Am J Hematol*, 2001. 66: 145-147.
23. Ralfkiaer E, Müller-Hermelink HK, Jaffe ES. Peripheral T-cell lymphoma, unspecified. En: World Health Organization Classification of Tumours: Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds.) IARC Press. Lyon, 2001.
24. Chan ACL, Ho JWY, Chiang AKS, Srivastava G. Phenotypic and cytotoxic Characteristics of peripheral T-cell and NK-cell lymphomas in relation to Epstein-Barr virus association. *Histopathology*, 1999. 34: 16-24.

25. Zettl A, Lee S-S, Rüdiger T, Starostik P, Marino M, Kirchner T, Ott M, Müller-Hermelink HK, Ott G. Epstein-Barr Virus-Associated B-Cell Lymphoproliferative Disorders in Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma and Peripheral T-Cell Lymphoma, Unspecified. *Am J Clin Pathol*, 2002. 117: 368-379.
26. Wickramasinghe SN, McCullough J, editors. *Blood and Bone Marrow Pathology*. First edition. Philadelphia, Churchill Livingstone, Elseviere, 2003. Chapter 22, Lymphoma.
27. Elenitoba-Johnson KSJ, Zarate-Osorno A, Meneses A, Krenacs L, Kingman DW, Raffeld M, Jaffe ES. Citotoxic Granular Protein Expression, Epstein-Barr Virus Strain Type, and Latent Membrane Protein-1 Onvogene Deletions in Nasal T-Lymphocyte/Natural Killer Cell Lymphomas from Mexico. *Mod Pathol*, 1998. 11: 754-761.
28. Cuadra-García I, Proulx GM, Lee WC, Wang CC, Pilch BZ, Lee Harris N, Ferry JA. Sinonasal Lymphoma. A Clinicopathologic Analysis of 58 Cases From the Massachusetts General Hospital. *Am J Surg pathol*, 1999. 23: 1356-1369.