

Linfomas primarios del anillo de Waldeyer

M.^aP. Prim Espada^a, J.I. De Diego Sastre^a, D. Hardisson Hernández^b, M. Patrón Romero^b, P. Jara Vega^c, M.^aC. García Meseguer^d y J. Larrauri Martínez^b

^aServicio de Otorrinolaringología. ^bDepartamento de Anatomía Patológica. ^cServicio de Hepatología Infantil. ^dServicio de Nefrología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. España.

Objetivo

Investigar la incidencia y características de los procesos linfoproliferativos del anillo de Waldeyer en pacientes pediátricos.

Material y métodos

Se recogieron retrospectivamente 20 pacientes menores de 14 años intervenidos en nuestro servicio de adenoidectomía y/o amigdalectomía entre el 1 de enero de 1996 y el 30 de noviembre de 2000. La indicación en niños no inmunodeprimidos fue la aparición de una hiperplasia unilateral reciente y progresiva de amígdala y en el caso de inmunodeprimidos fue principalmente el crecimiento adeno y/o amigdalinar, aunque también se intervinieron para erradicar infección focal por el virus de Epstein-Barr y por amigdalitis de repetición.

Resultados

La media de edad fue de $4,6 \pm 2,3$ años (límites, 16,9 meses-13,9 años). Del total de los pacientes de nuestra serie, 16 fueron varones (80,0%). El diagnóstico anatomopatológico de los 9 pacientes con hiperplasia unilateral de amígdala fue hiperplasia folicular linfoide. Por otro lado, en 5 de los 11 sujetos con inmunodeficiencias (45,5%) se evidenció algún tipo de proceso linfoproliferativo.

Discusión y conclusiones

Los procesos linfoproliferativos del anillo de Waldeyer son relativamente frecuentes en niños inmunodeprimidos intervenidos de adenoides y/o amígdalas. Aunque no se diagnosticó ningún caso en nuestra serie, consideramos conveniente operar a sujetos pediátricos con hiperplasia unilateral de amígdala, con independencia de su estado inmunológico.

Palabras clave:

Procesos linfoproliferativos. Adenoidectomía. Amigdalectomía. Trasplante hepático. Trasplante renal.

LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS OF WALDEYER'S RING

Objective

To investigate the incidence and characteristics of lymphoproliferative disorders of Waldeyer's ring in our pediatric patients.

Material and methods

We retrospectively reviewed 20 children under 14 years of age who underwent surgery in our department for adenoidectomy and/or tonsillectomy between 1 January 1996 and 30 November 2000. In non-immunocompromised children, surgical indication was the recent development of progressive unilateral tonsillar hyperplasia, and in immunocompromised patients indication was mainly the enlargement of adenoids and/or tonsils, although eradication of local Epstein-Barr virus infection and recurrent acute tonsillitis were also indications.

Results

The mean age was 4.6 ± 2.3 years (range: 16.9 months-13.9 years). Sixteen patients (80.0%) were male. In the nine patients with unilateral hyperplasia, histopathological diagnosis was diffuse lymphoid hyperplasia. Of the 11 immunocompromised patients, 5 (45.5%) had some type of lymphoproliferative disorder.

Discussion and conclusions

Lymphoproliferative disorders of Waldeyer's ring are relatively frequent in immunocompromised children who have undergone surgery of the adenoids and/or tonsils. Although no cases of unilateral hyperplasia of the tonsils were diagnosed in our series, tonsillectomy is indicated in patients with this diagnosis, independent of their immunological status.

Key words:

Lymphoproliferative disease. Adenoidectomy. Tonsillectomy. Liver transplant. Kidney transplant.

Correspondencia: M.^aP. Prim Espada. Arzobispo Morcillo, 12, 1.^o C. 28029 Madrid. España. Correo electrónico: jidediegompprim@eresmas.net

Recibido en septiembre de 2001. Aceptado para su publicación en junio de 2002.

TABLA 1. Lugares de presentación de los linfomas no hodgkinianos cervicofaciales

Localización	Número de casos	Porcentaje
Amígdala palatina	162	38,8
Glándula salival	69	16,5
Cavidad oral	40	9,6
Adenoides	37	8,9
Tiroides	36	8,6
Nariz	33	7,9
Órbita	32	7,8
Laringe	8	1,9
Total	417	100,0

Modificada de Freeman et al⁶.

TABLA 2. Indicaciones quirúrgicas en la serie (n = 20)

Criterio	Número de pacientes	Porcentaje
Hiperplasia unilateral de amígdala	9	54,3
Crecimiento amigdalario en trasplantado*	7	29,2
Amigdalitis de repetición en trasplantado**	2	8,3
Hiperplasia adenoidea en trasplantado*	1	4,1
Erradicación de VEB en amígdalas de trasplantado*	1	4,1

*Sujetos trasplantados de hígado.

**Sujetos trasplantados de riñón.

VEB: virus de Epstein-Barr.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son neoplasias malignas que se originan en cualquier tejido linfoide de nuestro organismo. Su incidencia es relativamente baja, sobre todo en niños¹. La frecuencia se sitúa tras las leucemias y los tumores del sistema nervioso central (SNC), y representa aproximadamente el 10% de todos los cánceres pediátricos. Sin embargo, su sospecha y diagnóstico precoz es esencial para su adecuado tratamiento y, por ende, para mejorar su pronóstico²⁻⁵.

Entre las diversas localizaciones en las que pueden aparecer los procesos linfoproliferativos, no es infrecuente el que asienten o den sus primeras manifestaciones en el área de cabeza y cuello. En el caso de los pacientes menores de 14 años el tipo más habitual de linfoma es el no hodgkiniano, y la región más frecuentemente afectada es la amígdala palatina (tabla 1)⁶. Este hecho no ha de sorprendernos si se tiene en cuenta la gran cantidad de tejido linfoide que existe en estos órganos.

La asistencia pediátrica actual comprende una serie de importantes avances. Así, se ha producido una clara mejora en cuanto a supervivencia y calidad de vida en niños que antes, o no sobrevivían, o lo hacían en unas condiciones muy precarias. Baste tan sólo recordar el perfeccionamiento en el manejo de las más variadas inmunode-

ficiencias desde edades tempranas, tanto congénitas como adquiridas (p. ej., virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), y la terapia inmunosupresora para prevenir el rechazo postrasplante. Sin embargo, y derivado de todo ello, o bien han aparecido nuevas entidades en estos grupos de pacientes, o bien ha aumentado la incidencia de otras preexistentes (como por ejemplo los linfomas)¹.

El objeto de este trabajo es investigar la incidencia y las características de presentación de los procesos linfoproliferativos del anillo de Waldeyer en la población infantil, además del enfoque diagnóstico y el tratamiento terapéutico de estas entidades.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del trabajo fue retrospectivo, abierto y transversal a partir de las historias clínicas del servicio y de los informes registrados en el departamento de anatomía patológica. La población estaba formada por todos los pacientes menores de 14 años intervenidos de adenoidectomía y/o amigdalectomía, entre el 1 de enero de 1996 y el 30 de noviembre de 2000, por alguna de las siguientes indicaciones³:

1. Niños sanos con asimetría amigdalario evidente en la exploración clínica de aparición reciente y progresiva.

2. Enfermos con cualquiera de las indicaciones habituales para la realización de una adenoidectomía y/o amigdalectomía, en los cuales existiese cualquier situación ligada a inmunosupresión (inmunodeficiencias congénitas o adquiridas y/o tratamientos con fármacos inmunosupresores).

Todos los datos obtenidos se procesaron en la unidad de investigación del hospital, mediante el programa SPSS (Statistical Software 9.0, 1999). Los datos cuantitativos se expresaron en forma de media \pm desviación estándar (DE) y los cualitativos se obtuvieron como porcentajes.

RESULTADOS

Durante el período estudiado fueron intervenidos 20 pacientes. La media de edad fue de $4,6 \pm 2,3$ años (límites, 16,9 meses-13,9 años). Del total de los pacientes de la serie, 16 fueron varones (80,0%). Las indicaciones quirúrgicas se detallan en la tabla 2. La pauta básica de inmunosupresión recibida tras el trasplante fue la combinación de tacrolimus y 6-metilprednisolona, en el caso de los hepáticos, y de ciclosporina o tacrolimus, esteroides y mofetilmicofenolato, en los renales. Los niños fueron intervenidos de cirugía adenoidea y/o amigdalario tras un tiempo medio de 34,5 meses después de recibir el trasplante (límites, 6-62 meses).

En ninguno de los 9 niños con hiperplasia unilateral de amígdala, progresiva y de aparición reciente, se diagnosticó proceso linfoproliferativo maligno alguno. En todos ellos, el informe anatomopatológico final fue el de hiperplasia folicular linfoide de amígdala (fig. 1).

Sin embargo, en los 11 pacientes tratados con inmunosupresores por trasplante, se encontraron 4 casos de hiperplasia polimorfa difusa de células B (HPDB) (36,4%) (figs. 2A-C) y un caso de linfoma no hodgkiniano de células B (9,1%) (figs. 3A y B). El resto de los casos correspondieron a hiperplasia folicular linfoide de amígdala (54,5%). Todos los sujetos con HPDB fueron tratados descendiendo las dosis de la pauta de inmunosupresores que estaban recibiendo, encontrándose vivos y libres de enfermedad. El enfermo con el linfoma B murió a las 5 semanas del diagnóstico debido a un fallo multiorgánico, a pesar del tratamiento combinado de radio y poliquimioterapia. En su tratamiento se empleó el protocolo COMP (ciclofosfamida, vincristina, metotrexato y prednisona). La razón de utilizar radioterapia en este paciente (el cual no es un tratamiento estándar de primera línea, exceptuando los linfomas del SNC) fue

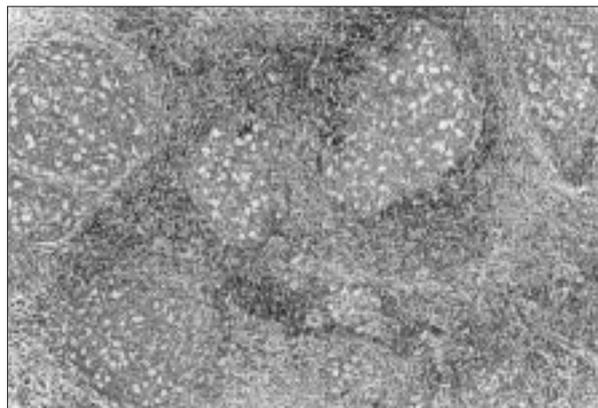


Figura 1. Hiperplasia folicular. Numerosos folículos aumentados de tamaño con centros germinales prominentes con expansión de la zona (HE, $\times 40$).

el de intentar aliviar los síntomas compresivos de tracto aerodigestivo superior ocasionados por el aumento de los ganglios linfáticos cervicales y las glándulas submaxilares.

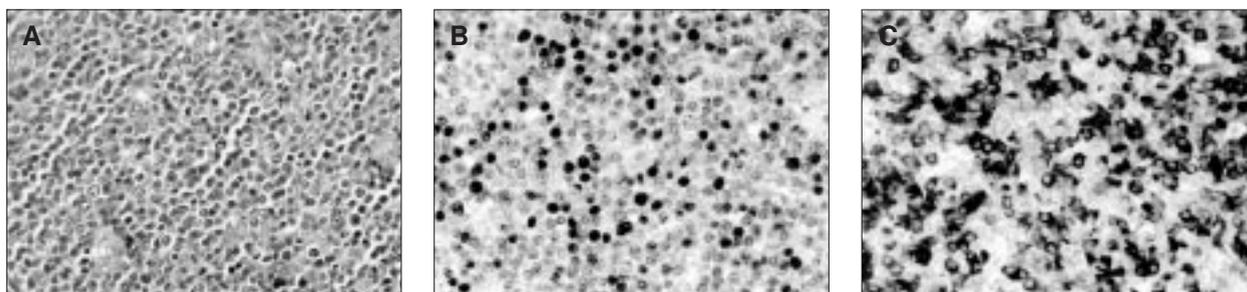


Figura 2. **A)** Hiperplasia polimorfa de células B. Proliferación polimorfa de linfocitos de pequeño tamaño, inmunoblastos y células plasmáticas sin atipia citológica (HE, $\times 400$). **B)** Hiperplasia polimorfa de células B. Hibridación in situ frente al ARN codificado por el virus de Epstein-Barr (EBER), con intensa positividad en muchos de los linfocitos (EBER, $\times 400$). **C)** Hiperplasia polimorfa de células B. Abundantes células plasmáticas que muestran inmunorreactividad frente a las cadenas ligeras λ (anticadenas ligeras λ , $\times 100$).

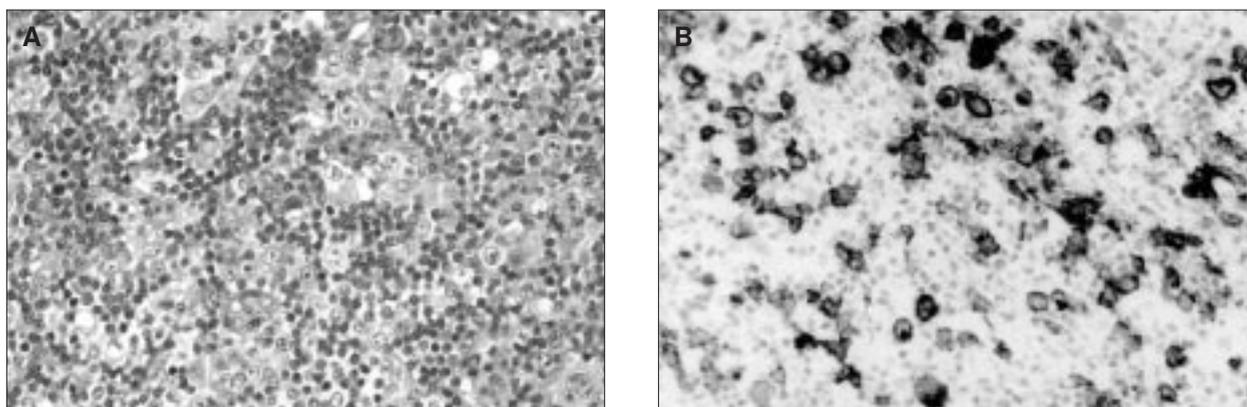


Figura 3. **A)** Linfoma no hodgkiniano B de célula grande. Proliferación neoplásica de naturaleza linfoide constituida por células de gran tamaño, con núcleo pleomórfico y nucléolo prominente. Entre las células tumorales se reconocen abundantes linfocitos de pequeño tamaño, acompañantes (HE, $\times 400$). **B)** Linfoma no hodgkiniano B de célula grande CD30+. Las células tumorales muestran intensa inmunorreactividad frente al CD30 (anti-CD30, $\times 200$).

DISCUSIÓN

Existen varios criterios de sospecha para ayudar a establecer el diagnóstico de las neoformaciones malignas del anillo de Waldeyer. Sin embargo, y a pesar que existe un consenso casi generalizado en cuanto a ellos, la experiencia muestra unos índices dispares de eficacia. Por ejemplo, así como en nuestra serie la incidencia de procesos linfoproliferativos resultó ser de aproximadamente el 45% en sujetos con algún tipo de inmunosupresión, en ninguno de los individuos no inmunocomprometidos con hiperplasia unilateral de amígdala se diagnosticó ninguna de estas entidades. Ello contrasta con la opinión generalmente aceptada de que en algunos de estos casos pueden encontrarse infecciones por micobacterias atípicas, linfomas, etc.³. No obstante, creemos que en estas situaciones, la amigdalectomía con envío de los especímenes quirúrgicos "en fresco" al servicio de anatomía patológica para su análisis, continúa siendo la actitud correcta.

Dentro de la edad pediátrica y excluyendo la adolescencia (es decir, en los pacientes de nuestra serie), la variedad de linfoma más frecuente es el no hodgkiniano. Esta enfermedad difiere entre los niños y los adultos en algunas de sus características, especialmente en la rareza del patrón nodular en los primeros⁷. Su pico de incidencia se sitúa entre los 7 y los 11 años, y es más frecuente en varones⁵. La inferior media de edad que tienen los individuos de la población estudiada por nosotros puede ser debida a la inclusión de niños que reciben tratamientos inmunosupresores, en los cuales estas neoplasias tienden a presentarse más tempranamente.

En el diagnóstico de estas entidades (sobre todo en personas inmunocomprometidas) hay que aplicar unos rigurosísimos criterios por parte de un patólogo muy habituado al estudio de estos tejidos, debido a la gran diversidad de causas que en los niños producen hiperplasia folicular linfoide en los órganos del anillo de Waldeyer⁷.

Para el tratamiento de los linfomas no hodgkinianos extranodales (dentro de los cuales se encuentran los de cabeza y cuello), el tratamiento considerado de elección es el empleo de regímenes de poliquimioterapia, como el protocolo COMP, sin que existan pruebas a favor de que el empleo de fármacos adicionales (como la daunomicina) consiga mejorar la tasa de éxitos⁸. La radioterapia no forma parte del tratamiento habitual de los linfomas no hodgkinianos con excepción de los casos en que está afectado el SNC. Adicionalmente, otras líneas de investigación sobre tratamiento apuntan hacia el empleo de los interferones y la inmunoterapia⁴.

Una mención aparte sobre algunas particularidades sobre el resto de linfomas no hodgkinianos en niños merecen los procesos linfoproliferativos postrasplante. Su génesis parece explicarse como consecuencia de la administración prolongada de medicación inmunosupresora,

que conduce a un defecto en la regulación de las células T, con la consiguiente proliferación incontrolada de linfocitos B o T². Ello suele estar desencadenado como respuesta a las infecciones virales, sobre todo por el virus de Epstein-Barr (VEB).

En cuanto al manejo de los casos de procesos linfoproliferativos postrasplante, el mejor modo de tratamiento es un estrecho seguimiento en los receptores de trasplante. Así, si se diagnostica en las etapas precoces (p. ej., la hiperplasia polimorfa difusa de células B), puede ser controlado en algunas ocasiones tan sólo con el reajuste de las pautas de inmunosupresores. En otros, sin embargo, hay que acudir a los esquemas y filosofías de tratamiento estándar para el resto de los linfomas no hodgkinianos.

En conclusión, sólo hemos diagnosticado linfomas no hodgkinianos en niños inmunodeprimidos, sin que se hayan encontrado procesos malignos en inmunocompetentes. Sin embargo, consideramos que sigue siendo aconsejable la exéresis biopsia de los crecimientos unilaterales de amígdala con independencia del estado inmunológico del sujeto.

BIBLIOGRAFÍA

- Banfi A, Bonadonna G, Ricci SB, Milani F, Molinari R, Monfardini S, et al. Malignant lymphoma of the Waldeyer's ring: Natural history and survival after radiotherapy. *BMJ* 1972;3:140-3.
- De Diego JI, Prim MP, Hardisson D, Verdaguer JM, Jara P. Post-transplant lymphoproliferative disease in tonsils of children with liver transplantation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 58:113-8.
- Pizzuto M, Brodsky L. Tonsillectomy and adenoidectomy. En: Hotaling AJ, Stankiewicz JA, editors. *Pediatric Otolaryngology for the General Otolaryngologist*. New York/Tokyo: Igaku-Shoin, 1996; p. 3-12.
- Rivas C, González-Ageitos A. Procesos linfoproliferativos de cabeza y cuello. Morfopatología y consideraciones clínico-terapéuticas. En: Suárez C, editor. *Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*. Guadalajara: Proyectos Médicos, 1999; p. 3530-45.
- Cotton RT, Rothschild MA, Zwerdling T, Ballard ET, Myer CM, Koch BL. Tumors of the head and neck in children. En: Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg RD, editors. *Comprehensive management of head and neck tumors*. Philadelphia: W B Saunders, 1999; p. 1847-902.
- Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29:252-60.
- Frizzera G, Murphy SB. Follicular (nodular) lymphoma in childhood. A rare clinical-pathological entity: Report of eight cases from four cancer centers. *Cancer* 1979;44:2218-35.
- Sposto R, Meadows AT, Chilcote RR, Steiner PG, Kjeldsberg C, Kadin ME, et al. Comparison of long-term outcome of children and adolescents with disseminated non-lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma treated with COMP or daunomycin-COMP: A report of the Children's Cancer Group. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:432-41.