

Avances en el diagnóstico de los tumores otorrinolaringológicos

F. Muñoz Borge^a, J. González Alonso^a, H. Galera Ruiz^a,
F. Delgado Moreno^b y H. Galera Davidson^c

^aServicio de ORL y ^cDepartamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

^bSección de ORL (Materno-Infantil). Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

En el presente trabajo se revisa la patología tumoral otorrinolaringológica propia de la infancia. Se incide sólo en aquellos aspectos más sobresalientes, pues la variedad de entidades en estudio es restringida. En el 50 % de los papilomas puede demostrarse la infección por virus del papiloma humano (tipos 6 y 11) mediante técnicas de biología molecular, siendo menor la capacidad demostrativa de la inmunohistoquímica. En el angiofibroma nasal se ha puesto en evidencia la naturaleza miofibroblástica y su incidencia es 25 veces más frecuente en poblaciones de pacientes con poliposis adenomatosa familiar del colon. En el carcinoma nasofaríngeo ocurre sobreexpresión de p53 en los estadios iniciales y la sobreexpresión de c-myc se correlaciona con peor pronóstico. Recientemente se ha demostrado que el neuroblastoma olfatorio no expresa la proteína producto del gen *MIC2* (anticuerpo 12E7), por lo que no se confirma la hipótesis de que puede ser miembro de la familia del tumor de Ewing (tumores neuroectodérmicos periféricos), aunque sí es un tumor neural primitivo. El rhabdomyosarcoma de cabeza y cuello con mejor pronóstico es el orbitario, y los estudios citogenéticos han señalado la translocación cromosómica t(2;13) en el 50 % de estos tumores infantiles cuando son de tipo alveolar, mientras que la trisomía del cromosoma 2 o del 20 es más peculiar del tipo embrionario. Por otro lado, cualquier asunto clasificatorio de los linfomas del área otorrinolaringológica, actualmente tiene que basarse en la clasificación REAL (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms).

Entre los tipos histológicos de carcinoma de tiroides, el papilar y el medular son los que más relieve poseen en la edad infantil y en la génesis de ambos, las alteraciones del protooncogén *ret* desempeñan un papel importante.

Palabras clave:

Angiofibroma. Neuroblastoma. Carcinoma nasofaríngeo. Rhabdomyosarcoma. Linfomas otorrinolaringológicos (ORL). Oncogén ret. Carcinoma medular.

ADVANCES IN THE DIAGNOSIS OF ENT TUMORS IN CHILDHOOD

In the present study we review ENT tumor pathology in childhood. Only the most salient aspects are emphasized and the variety of entities reviewed was restricted. Molecular biology techniques reveal infection by human papilloma virus (types 6 and 11) in 50 % of papillomas, while immunohistochemical techniques are less effective in papilloma virus detection. The myofibroblastic nature of nasal angiofibroma has been demonstrated and its incidence is 25 times more frequent in patients with familial polyposis of the colon. Overexpression of p53 occurs in the initial stages of nasopharyngeal carcinoma, while overexpression of c-myc is correlated with an unfavorable prognosis. Recently, olfactory neuroblastoma has been shown not to express the protein product of the *MIC-2* gene (antibody 12E7), thus the hypothesis that it could be a member of the Ewing tumor family (neuroectodermal peripheral tumors) has not been confirmed, although it is a primitive neural tumor. The head and neck rhabdomyosarcoma with the best prognosis is that located in the orbit, and cytogenetic studies have shown chromosomal translocation t(2;13) in 50 % of these childhood tumors when they are of the alveolar-type, while trisomy of chromosome 2 or 20 is more characteristic of the embryonic-type. Currently, any classifying features of ENT lymphomas must be based on the Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL).

Papillary and medullary carcinomas are the most common histological types of thyroid carcinoma in childhood. Alterations in *ret*/PTC play a significant role in the pathogenesis of both.

Key words:

Angiofibroma. Neuroblastoma. Nasopharyngeal carcinoma. Rhabdomyosarcoma. ENT Lymphomas. Oncogen ret. Medullary carcinoma.

Correspondencia: Dr. H. Galera Davidson.

Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen Macarena.
Avda. Dr. Fedriani, s/n. 41009 Sevilla. España.
Correo electrónico: hgalera@hvm.sas.junta-andalucia.es

Recibido en noviembre de 2002.

Aceptado para su publicación en marzo de 2003.

INTRODUCCIÓN

La revisión de los tumores otorrinolaringológicos en la infancia exige varias limitaciones, unas derivadas de su propio título (infancia) y otras como imposición de una disciplina (anatomía patológica) que por su carácter básico podría hacer pecar en un exceso de detalle lejano al carácter práctico del interés profesional.

En esta región anatómica las formas histológicas tumorales son múltiples y muchas de ellas carecen de interés para el especialista médico-quirúrgico. Parece oportuno restringir la revisión al estudio de las entidades que son más frecuentes y/o que en la actualidad están mereciendo más atención académica.

Como en todo órgano o región anatómica, los tumores pueden ser benignos o malignos. Los tumores benignos son de índole variada: pólipo nasal, papiloma laríngeo, angiofibroma juvenil nasofaríngeo (angiofibroma nasal), glioma nasal, hemangiopericitoma nasal, etc., No obstante, por los motivos ya expuestos, aquí se limita la exposición de los tumores benignos a dos entidades, papiloma laríngeo y angiofibroma nasal, cuyo especial interés radica en vinculaciones con procesos malignos.

El 53% de los tumores malignos infantiles son de cabeza y cuello (incluidos el sistema nervioso central y órganos linfoides) y el 15% de éstos lo constituyen un conjunto de tres entidades (carcinoma nasofaríngeo, rhabdomyosarcoma y esteseuroblastoma olfatorio), que principalmente van a ocupar la atención de la vertiente maligna de esta parte del trabajo. Para cada uno de estos tumores, se revisan aquellos aspectos de la patología moderna más llamativos o controvertidos en la literatura reciente.

PAPILOMA LARÍNCEO

Forma parte de la papilomatosis respiratoria juvenil, enfermedad producida por el virus del papiloma humano (VPH) y que constituye el tumor benigno más frecuente en la laringe de los niños. La mayoría de los pacientes (80%) son menores de 7 años.

Macroscópicamente son lesiones múltiples, pediculadas, rojizas, irregulares y exofíticas, que suelen asentar en las cuerdas vocales, pero que a veces muestran siembras supra e infragloticas. La traqueotomía puede preceder a la afectación traqueal (10%) y en el 2% del total de los pacientes se detecta participación de bronquios intrapulmonares. En el examen microscópico el tumor está compuesto por papilas frondosas de ejes conectivovasculares revestidos por epitelio escamoso estratificado, pero bien diferenciado. No se observan inclusiones virales. La papilomatosis respiratoria juvenil difiere del carcinoma epidermoide convencional en la ausencia de signos nucleares de malignidad, actividad mitótica importante e invasión.

Aproximadamente dos tercios de los niños con papilomatosis nacen de madres con condiloma genital. Sólo en

el 50% de los papilomas, tanto del adulto como en el joven, puede demostrarse la infección por VPH mediante técnicas de biología molecular (hibridación *in situ* y reacción en cadena de la polimerasa [PCR]), siendo menores aún las posibilidades de tal evidencia a través de la inmunohistoquímica o del microscopio electrónico¹⁻³. Generalmente la infección es por los tipos 6 y 11 del VPH, sin que se produzcan variaciones del tipo en las recurrencias, lo cual sugiere que la reinfección es endógena y puede representar la reactivación del virus. El ADN del VPH puede demostrarse en tejidos durante la fase de remisión, así como en tejido normal de individuos con enfermedad activa. En consecuencia, parece lógico admitir que la respuesta inmunitaria del huésped condiciona la evolución de la infección viral.

El curso clínico es impredecible, pueden ocurrir recurrencias o regresiones espontáneas, por lo que a menudo la enfermedad dura varios años. El efecto de la pubertad sobre la evolución de la lesión es muy discutido. En cualquier caso, el tiempo de duración de la infección por VPH, la inmunocompetencia del huésped y otros factores cocarcinógenos pueden determinar el comportamiento agresivo de la papilomatosis respiratoria juvenil. El desarrollo de carcinoma epidermoide a partir de estas lesiones se ha descrito ocasionalmente, sobre todo después de aplicar radioterapia⁴.

ANGIOFIBROMA

Es una lesión peculiar, muy vascular, benigna pero localmente invasiva; se presenta casi exclusivamente en jóvenes varones, entre 10 y 17 años⁵. La extensión intracranial puede suceder cuando la arteria carótida interna es el suministro arterial dominante del angiofibroma. Lloyd y Phelps⁶ señalan que el lugar de asiento del angiofibroma es casi siempre el margen lateral de la cavidad nasal posterior, junto al foramen esfenopalatino.

El aspecto macroscópico es el de una lesión polipoide rosada y lisa, de consistencia elástica. La superficie de corte es rojiza y esponjosa, por la red vascular, y/o gris y firme, por el componente fibroso. Histológicamente es una mezcla de tejido fibroso y vascular maduro. Los canales vasculares están delimitados por endotelios aplanados y en las paredes no existe membrana elástica mientras el componente muscular es raro o escaso: la estroma está compuesta de matriz fibrosa, a veces con haces paralelos y núcleos celulares estrellados. Es posible la presencia de células multinucleadas, hiperchromatismo nuclear y algunas mitosis, pero no son signos indicativos de malignidad.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con pólipos inflamatorios muy fibrosos, granuloma piogénico y hemangiopericitoma⁷.

Con microscopía electrónica se observan gránulos densos en el núcleo de los fibroblastos de angiofibroma, que representan proteínas asociadas a ARN. Con inmunohis-

toquímica se demuestra el fenotipo de miofibroblastos en las células de la estroma. Los receptores de andrógenos son positivos en el citosol de las células de la estroma, mientras los estrógenos son negativos. Por consiguiente, el tratamiento con andrógenos no es beneficioso, pero parece justificado que facilite la disminución de la vascularización y la maduración de la estroma⁸. No obstante, estudios experimentales en ratones atímicos no han permitido demostrar un balance hormonal significativo ni respuesta del angiofibroma a los andrógenos⁹.

La terapia quirúrgica, con o sin embolización previa, es la más efectiva. Por otro lado, la radioterapia se reserva para los tumores muy voluminosos y con extensión intracraneal. Aunque algunos casos regresan espontáneamente y el pronóstico es bueno con mortalidad terapéutica del 5%, la recurrencia después de la cirugía es del 30%. El comportamiento agresivo de algunos angiofibromas no puede estar previsto por la sintomatología y la morfología, y las expectativas puestas en la citometría no se han cumplido, pues las células de la estroma son todas diploides, incluso las de casos muy recidivantes y con extensión intracraneal⁵.

Estudios recientes han demostrado que el angiofibroma nasofaríngeo es 25 veces más frecuente en poblaciones de pacientes con poliposis adenomatosa familiar del colon, por lo que se ha sugerido una mutación somática, distinta a la mutación germinal APC (gen de la poliposis adenomatosa del colon), que tenga un papel en la génesis de la lesión nasofaríngea¹⁰. También se apunta hacia el factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-II) como el regulador potencial del desarrollo del angiofibroma¹¹.

CARCINOMA NASOFARÍNCEO

Representa del 80 al 95% de los tumores nasofaríngeos de todas las edades y el 20% de los mismos en edad pediátrica. Tiene una mayor incidencia en varones y en el 60% de los casos su primera manifestación clínica es una adenopatía cervical.

En la tabla 1 se recogen diversas características de los tipos histológicos de carcinoma nasofaríngeo, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud

(OMS)¹². En los niños predomina el carcinoma no queratinizante indiferenciado (linfopitelioma), que tiende a la diseminación metastásica; es un tumor en el que existe evidencia de participación del virus de Epstein-Barr (VEB), y que responde bien a la radioterapia con una supervivencia del 60% a los 5 años. Entre el 20 y el 60% de los carcinomas nasofaríngeos metastatizan en lugares alejados, principalmente en pulmones, hígado y huesos. El pronóstico es mejor en el grupo de mujeres jóvenes. El criterio más aceptado en la actualidad es que la génesis es de etiología multifactorial, incluyendo la interacción de raza, genes, ambiente y VEB¹³.

Endoscópicamente la mayoría de los carcinomas nasofaríngeos se originan en la pared lateral y posterosuperior, siendo su crecimiento exofítico, infiltrativo o ulcerado. El carcinoma queratinizante y el no queratinizante diferenciado no son comunes en los niños; el primero presenta gran reacción desmoplásica y el segundo se parece a un carcinoma transicional. En ambos existe clara delimitación entre parénquima y estroma. No ocurre así con el no queratinizante indiferenciado. Microscópicamente, este último presenta células tumorales con límites imprecisos y núcleo oval vesicular que contiene nucléolo prominente, a veces formando grupos que parecen un sincitio (patrón Regaud) y a veces células individuales entremezcladas con linfocitos (patrón Schmincke). Este último patrón histológico es difícil de distinguir del linfoma de células grandes, y cuando está infiltrado por eosinófilos se parece al linfoma de Hodgkin, linfoma de células T y granuloma eosinófilo.

La inmunohistoquímica es útil en el diagnóstico diferencial¹⁴; las células de carcinoma nasofaríngeo son positivas para citoqueratina y negativas para ALC (antígeno leucocitario común) y para marcadores B y T de linfocitos, así como para proteína S-100 y HMB-45 (marcadores de células melánicas).

Los individuos con perfil de histocompatibilidad HLA-A2, HLA-B17 y HLA-BW46 presentan alto riesgo de padecer carcinoma nasofaríngeo, frente a los individuos HLA-11, que son de bajo riesgo. A su vez, el carcinoma nasofaríngeo de los individuos HLA-B17 es de peor pronóstico que el que ocurre en las restantes poblaciones.

TABLA 1. Tipos histológicos (OMS, 1991)

Carcinoma queratinizante	Carcinoma no queratinizante	
	Diferenciado	Indiferenciado
25 %	15 %	60 %
Adultos	Adultos	Niños
Localizado	Diseminación	Diseminación
Virus Epstein-Barr +/-	Virus de Epstein-Barr +	Virus de Epstein-Barr +
Radioterapia -	Radioterapia +/-	Radioterapia +++
Supervivencia 20 % (5 años)	Supervivencia 35 % (5 años)	Supervivencia 60 % (5 años)

OMS: Organización Mundial de la Salud.

Las cifras elevadas de anticuerpos que se encuentran en la mayoría de los pacientes han permitido implicar al VEB en el desarrollo del carcinoma nasofaríngeo, en relación con el crecimiento tumoral, pero sin relación con el lugar geográfico de procedencia. El ADN del VEB y los antígenos nucleares asociados al mismo, se encuentran en las células epiteliales del carcinoma nasofaríngeo, pero no en el componente linfoide. El genoma del VEB puede demostrarse por hibridación *in situ* y reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La detección de anticuerpos IgA e IgG frente al antígeno de la cápside viral es útil para confirmar el diagnóstico¹⁵ y el control de los títulos séricos permite monitorizar la respuesta terapéutica¹³.

Sheu et al¹⁶ estudiaron por método inmunohistoquímico la expresión de p53 en el desarrollo del carcinoma nasofaríngeo y llegan a la conclusión de que la sobreexpresión ocurre en los estadios iniciales pero no está relacionada con el grado histológico, el grado de infiltración linfocitaria, el estadio clínico, la edad y el sexo; además, estos autores sugieren que la sobreexpresión de p53 en el carcinoma nasofaríngeo puede no ser indicativa de un tipo mutante de proteína p53. También por métodos inmunohistoquímicos se ha observado que no existe correlación entre la expresión de *ras* p21 y la supervivencia; pero la sobreexpresión del oncogén *c-myc* se correlaciona con peor pronóstico¹⁷. Otros estudios de biología molecular demuestran que la inactivación completa del gen *p16* por metilación puede tener un papel importante en el desarrollo del carcinoma nasofaríngeo^{18,19}.

NEUROBLASTOMA OLFATORIO

Es un tumor maligno que se origina en la membrana olfatoria del tracto sinusal. El 20% de los neuroblastomas olfatorios se manifiesta en la segunda década; se presenta como una lesión localmente agresiva, que en el 30% de los casos metastatiza a los ganglios linfáticos regionales, hueso y pulmones.

A simple vista está constituido por una masa polipoide, con componente gelatinoso, que cubre la mucosa y que puede ser de menos de 1 cm de tamaño o puede llenar la cavidad nasal y extenderse más allá. Microscópicamente aparece constituido por células redondas y pequeñas sin límites citoplásmicos, dispuestas en seudoalvéolos (imagen parecida al paraganglioma) o formando rosetas o sudorrosetas, con presencia de neuropilo. En la tabla 2 se observa que el pleomorfismo, número de mitosis, extensión de la necrosis y cantidad de depósitos cálcicos, varían según los grados de Hyams²⁰. Por métodos inmunohistoquímicos las células tumorales son positivas para la enolasa neuronal específica, cromogranina y sinaptofisina^{21,22}; la proteína S-100 y la proteína glial ácida son positivas en células acompañantes, pero no en las células principales del tumor. Con el microscopio electrónico se identifican gránulos secretorios²³.

El tratamiento de elección es la cirugía radical, seguida de radioterapia. La quimioterapia se reserva para la enfermedad diseminada. Todos los grados histológicos pueden presentar metástasis locales o a distancia, pero el grado histológico mantiene cierta relación con el pronóstico. No obstante, la supervivencia depende principalmente del estadio clínico²⁴.

1. Estadio A. Tumor confinado a la cavidad nasal, supervivencia del 90% a los 3 años.

2. Estadio B. Tumor que afecta a la cavidad nasal y a uno o más de los senos paranasales, supervivencia de más del 80% a los 3 años.

3. Estadio C. Tumor que se extiende más allá de la cavidad nasosinusal, supervivencia de menos del 50% a los 3 años.

Se supone que los sitios de origen del tumor son el órgano vomeronasal u órgano de Jacobson, el ganglio esfenopalatino, la placoda olfatoria y el nervus terminalis. Los estudios con microscopía óptica y electrónica sostienen que la célula de origen es la neurona bipolar de la membrana olfatoria.

Las alteraciones del gen supresor *p53* no se habían involucrado en la patología y recurrencia del neuroblastoma olfatorio, pero recientemente se ha demostrado la sobreexpresión de la *p53* salvaje en recurrencias y metástasis de neuroblastoma olfatorio. Estos datos permiten sugerir que la alteración genética puede ser un evento importante al final del crecimiento y progresión del tumor²⁵.

También, recientemente, se ha observado la translocación cromosómica 11;22 en líneas celulares de neuroblastoma olfatorio metastatizante, motivo por el que se estableció una similitud histogenética con el sarcoma de Ewing y con el tumor neuroectodérmico periférico^{26,27}; sin embargo, la mayoría de estos tumores expresan una proteína producto del gen *MIC2* la cual se identifica inmunohistoquímicamente por diversos anticuerpos, entre los que se encuentra el 12E7. Nelson et al²² han demostrado, en una amplia serie, que el neuroblastoma olfatorio no reacciona con el anticuerpo 12E7, pero que sí es positivo para los marcadores neuroendocrinos; en consecuencia, parece que el neuroblastoma olfatorio es un tumor neural primitivo, pero no parece confirmarse la hipótesis de que es un miembro de la familia del sarcoma de Ewing y del tumor neuroectodérmico periférico.

TABLA 2. Neuroblastoma olfatorio (grados de Hyams)

	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Pleomorfismo	-	+	++	+++
Mitosis	-	+	++	+++
Necrosis	-	-	+	++
Calcificación	+/-	+/-	-	-

TABLA 3. Linfomas en la infancia (clasificación REAL*)

<p>Linfomas de células precursoras T o B (linfoblástico) 30% de linfomas no hodgkinianos Mediastino (T), hueso (B)</p>
<p>Linfoma de Burkitt 40-50% de linfomas no hodgkinianos Mandíbula, abdomen</p>
<p>Linfomas de células grandes T, B o anaplásico 15-30% de linfomas no hodgkinianos Ganglionar, extraganglionar</p>
<p>Linfoma de Hodgkin Ganglionar, anillo de Waldeyer</p>

*REAL: Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms.

RABDOMIOSARCOMA

Es el sarcoma de tejidos blandos más frecuente en niños menores de 15 años²⁸. Están localizados en cabeza y cuello el 75% de ellos: las localizaciones donde más a menudo asientan son órbita, cavidad nasal, nasofaringe y oído medio. Este tumor crece con rapidez e invade el hueso adyacente.

El rhabdomiosarcoma orbitario comprende del 20 al 40% de los rhabdomiosarcomas de la cabeza y del cuello y se desarrolla como una masa indolora en el cuadrante superointerno de la órbita. La diseminación es hacia los senos paranasales, base del cráneo y meninges.

El rhabdomiosarcoma de cavidad nasal y nasofaringe puede parecer un tumor benigno o una lesión inflamatoria. La masa polipoide a veces llena la cavidad nasal y sobresale en los orificios. Además infiltra y tiende a invadir las estructuras más próximas incluida también la base del cráneo.

El rhabdomiosarcoma de oído medio, hueso temporal o mastoides puede confundirse, en principio, con un simple proceso inflamatorio, pero orientan el diagnóstico, la masa polipoide grisácea y brillante, protruyendo en el canal auditivo con perforación del tímpano y tumefacción periauricular. El tumor perfora el hueso, infiltra la nasofaringe y puede extenderse a la cavidad craneal.

El aspecto histológico del rhabdomiosarcoma es variado, por lo que se distinguen cuatro tipos: embrionario, alveolar, pleomórfico y mixto; el 85% de los localizados en cabeza y cuello son embrionarios, y el 10%, alveolares. El rhabdomiosarcoma embrionario presenta áreas hiper celulares y áreas mixoides; se trata de una infiltración difusa de células redondas con núcleos hiper cromáticos, que se asemeja a un linfoma. Sin embargo, algunas células denotan la diferenciación miogénica: citoplasma alargado y acidófilo con núcleo fusiforme. La actividad mitótica suele ser importante. A veces la estriación transversal es difícil de identificar, pero el glucógeno intracelular es un signo constante. La inmunorreacción positiva para desmina es la más frecuente, seguida de la inmunorreacción para mioglobina.

Los estudios citogenéticos han demostrado translocación cromosómica t(2;13) en el 50% de los rhabdomiosarcomas alveolares infantiles, mientras los embrionarios muestran trisomía del cromosoma 2 o del 20²⁹.

El tratamiento actual incluye cirugía no radical, junto con radio y poliquimioterapia³⁰. El pronóstico de la enfermedad ha mejorado de forma espectacular; así lo reflejan los resultados obtenidos por el Intergrupo de Estudio del Rhabdomiosarcoma³¹.

El rhabdomiosarcoma de cabeza y cuello con mejor pronóstico es el orbitario. A su vez el tipo histológico embrionario tiene mejor pronóstico que el alveolar; el diagnóstico de este último tipo suele efectuarse cuando ya existe enfermedad diseminada. La presencia de componente pleomórfico o anaplásico junto a cualquiera de los otros dos tipos histológicos es un factor negativo adicional³². Otros factores que ensombrecen el pronóstico del tumor son la infiltración local y las metástasis ganglionares y a distancia³³.

LINFOMAS

En esta exposición es imposible estudiar extensamente la patología de los linfomas de Hodgkin y de los linfomas no hodgkinianos. Por consiguiente, queda limitada la exposición a un apunte clasificatorio señalando la incidencia de los principales tipos histológicos y a algunos datos aportados por la biopatología molecular que permiten entender mejor la génesis y desarrollo de estos procesos.

La clasificación de la tabla 3 de los linfomas en la infancia obedece a una adaptación de la clasificación REAL (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms)³⁴; se advierte que dentro de los linfomas no hodgkinianos el de Burkitt es el más frecuente (40-50%) y le siguen los linfomas de células precursoras T o B (linfoblásticos) (30%) y los linfomas de células grandes B, T o anaplásicos (15-30%). El objetivo del estudio de los linfomas infantiles en la esfera otorrinolaringológica está limitado específicamente a las localizaciones extraganglionares (tabla 3).

En esta localización pueden producirse linfomas MALT (tejido linfoide asociado a mucosas), localizados en nasofaringe, amígdalas, glándulas salivales, etc.³⁵. Están compuestos por proliferación de células linfocitarias B, de la zona marginal del folículo linfoide, que tiende a permanecer localizada evolucionando lentamente. En el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) pueden desarrollarse linfomas diversos de localización otorrinolaringológica, bien como afectación primaria o como participación sistémica.

El linfoma de Hodgkin extraganglionar primario de cabeza y cuello es muy raro, pero a veces ocurre en el anillo de Waldeyer³⁶; la mayoría de los casos están asociados a enfermedad ganglionar. Estos tumores sólo rara vez presentan la morfología típica (el cuadro más frecuente es

el de celularidad mixta) e inmunofenotipo característico. En cualquier caso, la detección de VEB en las células de Reed-Sternberg en estas lesiones es mayor que en el hodgkiniano ganglionar. En el anillo de Waldeyer también se produce el linfoma no hodgkiniano, predominantemente proliferaciones centrofoliculares de células B. Estas células suelen expresar bcl-2, lo cual indica que las células B tumorales del anillo de Waldeyer son intermedias entre las del linfoma B de células grandes de las mucosas y de las lesiones ganglionares.

Aunque los linfomas no hodgkinianos pueden presentar cualquier patrón y tipo celular, el patrón más frecuente es el difuso, con perfil citológico de células grandes o inmunoblástico. Este cuadro histológico se confunde fácilmente con el carcinoma nasofaríngeo. La inmunorreacción para antígeno leucocitario común y citoqueratina resuelve esta disyuntiva.

El linfoma de Burkitt (translocación cromosómica 8:14) obedece a dos formas bien reconocidas: el tipo africano o endémico, asociado al VEB (90% de los casos), que en la cabeza y el cuello afecta a la mandíbula; y el tipo americano o no endémico, menos asociado al VEB (30% de los casos), y que en el cuello puede afectar a la nasofaringe, sobre todo en la segunda década de la vida.

El VEB se detecta por títulos elevados de anticuerpos y también por la demostración de ADN genómico en los tejidos. En patología tumoral otorrinolaringológica se considera que el VEB puede participar principalmente en la génesis de cuatro lesiones: linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, carcinoma nasofaríngeo y otros linfomas no hodgkiniano. Se ha demostrado que el VEB está presente con más frecuencia en linfomas de Hodgkin del anillo de Waldeyer que en el linfoma de Hodgkin ganglionar, lo cual sugiere que el anillo puede ser un reservorio de VEB³⁶. Por otro lado, la presencia de episomas monoclonales de VEB en algunos casos de linfoma de Hodgkin plantea que el desarrollo clonal se produce después de la infección.

CÁNCER DE TIROIDES

Los tumores malignos epiteliales del tiroides se clasifican en función de su histogénesis y a que estén diferenciados o no; en este sentido, se reconocen dos variantes de carcinoma diferenciado de células foliculares (secretoras de tiroxina), el carcinoma papilar y el carcinoma folicular, y una de células parafoliculares (secretoras de calcitonina), el carcinoma medular. En este apartado sólo se van a tratar algunos tópicos de enfermedad moderna en relación con estos tumores. La incidencia global en la edad infantil es baja, pero es de los pocos carcinomas que se producen en las primeras edades de la vida³⁷; el tipo histológico más frecuente es el carcinoma papilar (78%), le sigue el carcinoma folicular (19%) y el carcinoma medular (2%). El carcinoma indiferenciado prácticamente no se produce en la infancia.

El carcinoma papilar sucede sobre todo en niñas, en la segunda década, y aunque el 80% de los casos se presenta con metástasis ganglionares, el comportamiento biológico es mejor que en adultos. La catástrofe de Chernobyl ha confirmado la importancia que tienen las radiaciones ionizantes en la génesis de este tumor³⁸.

El protooncogén *ret* se localiza en el cromosoma 10 y codifica un receptor transmembrana con actividad citoplásmica tirosincinasa; este oncogén participa tanto en la oncogénesis del carcinoma papilar, a través de un fenómeno de reordenamiento recibiendo la denominación de *ret* PTC (gen quimérico de reordenamiento del *ret* que se produce en el carcinoma papilar de tiroides)³⁹, como en la del carcinoma medular a través de diversas mutaciones puntuales. Las alteraciones cromosómicas y genéticas que afectan al protooncogén aparecen recogidas en la tabla 4⁴⁰⁻⁴³, señalándose las mutaciones que corresponden a los síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (MEN) IIA y IIB, al carcinoma medular esporádico y al familiar no asociado a síndrome MEN (carcinoma medular de tiroides familiar o FMTC).

El carcinoma medular no es frecuente y representa un problema complejo, a la vez que un modelo de detección precoz de cáncer que propicia su prevención o curación completa. La hiperplasia de células C o parafoliculares es el estado precursor del carcinoma medular. Tanto el carcinoma medular como la hiperplasia de células C pueden detectarse por elevación de las concentraciones séricas de calcitonina basal o tras la estimulación con pentagastrina. Estas alteraciones se diagnostican en niños con riesgo de MEN-IIB comenzando el cribado inmediatamente después del nacimiento y en niños con riesgo de MEN-IIA al primer año de edad. Con esta práctica puede casi eliminarse el carcinoma medular diseminado de la edad infantil.

Los tres síndromes de MEN presentan una patología morfológica y clínica variada dependiendo de las glándulas que participan (tabla 5)⁴⁴. En los casos de carcinoma medular familiar (asociados o no a MEN) las mutaciones se encuentran en la línea germinal, pueden identificarse en todas las células del organismo y, por tanto, detectarse en sangre periférica. En cambio, en los ca-

TABLA 4. Protooncogén *ret* (10q 11.2)

Carcinoma medular
MEN-IIA exón 10, 11 (mutación germinal)
MEN-IIB exón 16 (mutación germinal)
FMTC exón 10, 11, 13, 14 (mutación germinal)
Esporádico exón 10, 11, 13, 15, 16 (mutación somática)
MEN-II (sin mutación)
Carcinoma papilar
<i>ret/ptc</i> (inversión paracéntrica del brazo largo del cromosoma 10)

MEN: síndromes de neoplasias endocrinas múltiples; FMTC: carcinoma medular de tiroides familiar; *ret/ptc*: gen quimérico de reordenamiento del *ret* que se produce en el carcinoma papilar de tiroides.

TABLA 5. Síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN)

	MEN-I	MEN-IA	MEN-IIB
Hipófisis (adenoma)	+++	-	-
Tiroides (carcinoma medular)	+	++	++
Paratiroides (adenoma)	+	+	-
Corteza adrenal (adenoma)	++	-	-
Médula adrenal (feocromocitoma)	-	+	++
Islotes pancreáticos (tumor)	+++	-	-
Otras alteraciones	Gastrinoma Lipomas		Marfanoide Neuromas
Mutación genética (exón)	11q13	10q11.2 (10) (11)	10q11.2 (16)

Los esporádicos las mutaciones son somáticas y sólo se detectan en el tumor. Estos hallazgos contribuyen a mejorar el diagnóstico precoz familiar e identifican al portador con riesgo de padecer carcinoma medular de tiroides o feocromocitoma, antes de que se eleven los valores séricos de calcitonina o catecolaminas, respectivamente^{45,46}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shibita D, Fu YS, Gupta JW. Detection of human papillomavirus in paraffin-embedded tissue using the polymerase chain reaction. *J Exp Med* 1988;167:225-30.
2. Abramson AL, Steinberg BM, Winkler B. Laryngeal papillomatosis: Clinical, histopathologic and molecular studies. *Laryngoscope* 1987;97:678-85.
3. Lewis FA, Quiney RE, Welly M, Lewis FA, Terry RM, Michaels L, et al. Laryngeal papillomatosis: Correlation between severity of disease and presence of HPV 6 and 11 detected by in-situ hybridization. *J Clin Pathol* 1989;42: 694-8.
4. Rabbett WF. Juvenile laryngeal papillomatosis: The relation of irradiation to malignant degeneration in this disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1963;74:1149-63.
5. Barnes EL, Weber PC, Krause J, Contis L, Janecka IP. Angiofibroma: A flow cytometric evaluation of 31 cases. *Skull Base Surg* 1992;2:195-8.
6. Lloyd GAS, Phelps PD. Juvenile angiofibroma: Imaging by magnetic resonance, CT and conventional techniques. *Clin Otolaryngol* 1986;59:675-83.
7. Kapadia SB, Heffner DK. Pitfalls in the histopathologic diagnosis of pyogenic granuloma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992; 249:195-200.
8. Lee DA, Rao BR, Meyer JS, Prioleau PG, Bauer WC1. Hormonal receptor determination in juvenile nasopharyngeal angiofibromas. *Cancer* 1980;46:547-51.
9. Shikani AH, Richtsmeier WJ. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma tumor models. Failure of androgens to stimulate growth in nude mice and in vitro. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:256-9.
10. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Offerhaus JA, Booker SV, Petersen GM. Nasopharyngeal angiofibroma in patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1993; 105:1550-2.

11. Nagai MA, Butugan O, Logullo A, Brentani MM. Expression of growth factors, proto-oncogenes, and p53 in nasopharyngeal angiofibromas. *Laryngoscope* 1996;106:190-5.
12. Shanmugaratnam K, Sobin LH. World Health Organization International Histologic Classification of Tumours: Histologic Typing of Tumors of the Upper Respiratory tract and Ear. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1991.
13. Tamada A, Makimoto K, Yamabe H, Imai J, Hinuma Y, Oyagi A, et al. Titers of Epstein-Barr virus-related antibodies in nasopharyngeal carcinoma in Japan. *Cancer* 1984;53:430-40.
14. Hsu HC, Chen CL, Hsu MM, Lynn TC, Tu SM, Huang SC. Pathology of nasopharyngeal carcinoma: Proposal of a new histologic classification correlated with prognosis. *Cancer* 1987;59: 945-51.
15. Ringborg U, Henle W, Henle G, Ingimarsson S, Klein G, Silfversward C, et al. Epstein-Barr virus-specific serodiagnostic tests in carcinomas of the head and neck. *Cancer* 1983;52: 1237-43.
16. Sheu LF, Chen A, Tseng HH, Leu FJ, Lin JK, Ho KC, et al. Assessment of p53 expression in nasopharyngeal carcinoma. *Hum Pathol* 1995;26:380-6.
17. Porter MJ, Field JK, Leung SF, Lo D, Spandidos DA, Van Hasselt CA. The detection of the c-myc and ras oncogenes in nasopharyngeal carcinoma by immunohistochemistry. *Acta Otolaryngol* 1994;114:105-9.
18. Lo KW, Huang DP, Lau KM. p16 gene alterations in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 1995;55:2039-43.
19. Lo KW, Cheung ST, Leung SF, Van Hasselt A, Tsang YS, Mak KF, et al. Hypermethylation of the p16 gene in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 1996;56:2721-5.
20. Hyams VJ, Batsakis JG, Michaels L. Olfactory neuroblastoma. En: Hyams VJ, Batsakis JG, Michaels L, editors. Tumors of the upper respiratory tract and ear. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1988; p. 240-8.
21. Frierson HF Jr, Ross GW, Mills SE, Frankfurter A. Olfactory neuroblastoma. *Am J Surg Pathol* 1990;94:547-53.
22. Nelson RS, Perlman EJ, Askin FB. Is esthesioneuroblastoma a peripheral neuroectodermal tumor? *Hum Pathol* 1995;26: 639-41.
23. Taxy JB, Bharani NK, Mills SE, Frierson HF Jr, Gould VE. The spectrum of olfactory neural tumors: A light-microscopic, immunohistochemical and electron microscopic analysis. *Am J Surg Pathol* 1986;10:687-95.
24. Kadish S, Goodman M, Wine CC. Olfactory neuroblastoma: A clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 1976;37:1571-6.
25. Papadaki H, Kounelis S, Kapadia SB, Bakker A, Swalsky PA, Finkelstein SD. Relationship of p53 gene alterations with tumor progression and recurrence in olfactory neuroblastoma. *Am J Surg Pathol* 1996;20:715-21.
26. Whang-Peng J, Freter CE, Knutsen T, Nanfro JJ, Gazdar A. Translocation t(11;22) in esthesioneuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1987;29:155-7.
27. Van Devanter DR, George D, McNutt MA, Vogel A, Luthardt F. Trisomy 8 in primary esthesioneuroblastoma. *Cancer Genet. Cytogenet* 1991;57:133-6.
28. Kodet R, Newton WA, Hamoudi AB, Asmar L. Rhabdomyosarcomas with intermediate-filament inclusions and features of rhabdoid tumors: Light microscopic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1991;15:257-67.
29. Valentine M, Douglas EC, Look AT. Closely linked loci on the long arm of chromosome 13 flank a specific 2;13 translocation breakpoint in childhood rhabdomyosarcoma. *Cytogen. Cell Genet* 1989;52:128-32.

30. Lyos AT, Goepfert H, Luna MA, Jaffe N, Malpica A. Soft tissue sarcoma of the head and neck in children and adolescents. *Cancer* 1996;77:193-200.
31. Maurer HM, Beltangady M, Geham EA, Crist W, Hammond D, Heyn R, et al. The intergroup rhabdomyosarcoma study, I: A final report. *Cancer* 1988;61:209-20.
32. Kodet R, Newton WA Jr, Hamoudi AB, Asmar L, Jacobs DL, Maurer HM. Childhood rhabdomyosarcoma with anaplastic (pleomorphic) features. A report of the intergroup rhabdomyosarcoma study. *Am J Surg Pathol* 1993;17:443-53.
33. La Quaglia MP, Heller G, Ghavimi F, Casper ES, Vlamis V, Hajdu S, et al. The effect of age at diagnosis on outcome in rhabdomyosarcoma. *Cancer* 1994;73:109-17.
34. Harris N, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: A proposal from the International Lymphoma study group. *Blood* 1994;84:1361-92.
35. Menarguez J, Mollejo M, Carrión R, Oliva H, Bellas C, Forteza J, et al. Waldeyer ring lymphomas. A clinicopathological study of 79 cases. *Histopathology* 1994;24:97-9.
36. Kapadia SB, Roman LN, Kingma DW, Jaffe ES, Frizzera G. Hodgkin's disease of Waldeyer's ring. Clinical and histoimmunophenotypic findings and association with Epstein-Barr virus in 16 cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1431-9.
37. Winship T, Rosvoll RV. Childhood thyroid carcinoma. *Cancer* 1961;14:734.
38. Nikiforov Y, Gnepp DR. Pediatric thyroid cancer after the Chernobyl disaster; pathomorphological study of 84 cases from the Republic of Belarus. *Mod Pathol* 1994;11:55A.
39. Santoro M, Melillo RM, Grieco M, Berlingieri MT, Vecchio G, Fusco A. The TRK and RET tyrosine kinase oncogenes cooperate with ras in the neoplastic transformation of a rat thyroid epithelial cell line. *Cell Growth & Differentiation* 1993;4:77-84.
40. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993;2:851-6.
41. Eng C, Smith DP, Mulligan LM, Healey CS, Zyelebil MJ, Stonehouse TJ, et al. A novel point mutation in the tyrosine kinase domain of the RET protooncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma and in a family with FMTC. *Oncogene* 1995;10:509-13.
42. Hofstra RMW, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994;367:375-6.
43. Mulligan LM, Kwok JBJ, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, et al. Germ-line mutations on the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993;363:458-60.
44. DeLellis RA. Multiple endocrine neoplasia syndromes revised. Clinical, morphologic and molecular features. *Lab Invest* 1995;72:494-505.
45. Thakker RV. The role of molecular genetics in screening for multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1994;23:117-35.
46. Van Heynengen V. One gene: Four syndromes. *Nature* 1994;367:319-20.