

Editorial

Linfoma extranodal

Juan Guillermo Restrepo, Diana María Aguirre

Los linfomas originados en sitios extranodales representan 25% de los linfomas en el hemisferio occidental y hasta 50% en Asia (1).

La mayoría de ellos son de células grandes, menos de 3% corresponde a linfomas foliculares y por tanto su patrón histológico no es la variable pronostica más importante, como sí lo es el sitio u órgano específico de localización (1, 2).

Teniendo como base criterios clínicos y morfológicos, se pueden describir dos grupos grandes de linfomas extranodales. El primer grupo incluye aquellos presentes en estómago, amígdalas, senos paranasales, tiroides e intestino (excluyendo el linfoma mediterráneo y el secundario al esprue); en estas localizaciones los linfomas son frecuentemente curables, pero sin tratamiento demuestran su naturaleza agresiva. El segundo tipo de linfomas extranodales es menos importante desde el punto de vista cuantitativo: comprende glándulas salivales, pulmón, órbita y piel; su evolución es mucho más favorable y hasta indolente. Otras localizaciones poco usuales son seno, sistema nervioso central y gónadas.

Desde 1983 viene siendo estudiado un grupo importante de linfomas extranodales, aquellos tipo MALT (tejido linfoide asociado a mucosas) inicialmente descritos por Isaacson y Wright (3).

Dentro de este grupo se han incluido progresivamente linfomas del tracto gastrointestinal, glándulas salivales, pulmón y tiroides (como evidencia del origen de este órgano en intestino anterior).

Otros autores han sugerido que los linfomas de cavidad nasal, senos paranasales, anillo de Wal-

deyer y órbita deben ser incluidos en los linfomas tipo MALT. Igualmente se han descrito en vesícula biliar (4), próstata y genitales femeninos (5).

La mayoría de los linfomas extranodales ocurren en órganos mucosos; el tejido linfoide asociado a mucosas puede ser un componente del tejido normal como en mucosa de intestino y bronquio o ser adquirido en el curso de un presunto desorden autoinmune como en patología de estómago, glándulas salivales, tiroides y timo (6).

La gran mayoría de los linfomas MALT se originan en los linfocitos tipo B y se han encontrado tanto linfomas de bajo como de alto grado de malignidad, siendo frecuente hallar ambos componentes en una misma lesión, lo cual sugiere progresión histológica. Aquellos linfomas de alto grado en los que no se encuentra un componente de bajo grado, parecen ser una entidad biológicamente independiente, con gran dificultad para distinguirlos de linfomas centroblástico o inmunoblástico nodal (7).

En el hemisferio occidental, la presentación gástrica es la más frecuente, constituyendo la tercera parte de todos los linfomas extranodales y 4% de los tumores gástricos (8). En una minoría de casos, los ganglios adyacentes están comprometidos desde etapas tempranas, pero la extensión más allá de estos ganglios es un hecho.

Los tratamientos se basan en el control local con cirugía y radioterapia (9); dependiendo del grado de invasión y de la extensión a ganglios cercanos, se puede usar la quimioterapia con muy buenos resultados.

Este linfoma posee una marcada tendencia a recaer en el tracto gastrointestinal, pero 50% de las recaídas abdominales se asocian con extensión a sitios extraabdominales.

La histología de los linfomas MALT ha sido mejor descrita en las presentaciones gastrointesti-

Dr. Juan Guillermo Restrepo: Jefe Sección de Hematología y Oncología, Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá; Dra. Diana María Aguirre, Residente IV de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología. Escuela Colombiana de Medicina

Solicitud de separatas al Dr. Restrepo.

nales (10-13). Desafortunadamente no encuadran bien en la clasificación de Rappaport o en la formulación de trabajo actualmente en uso, ya que los MALT son linfomas muy heterogéneos y estas clasificaciones se hicieron para linfomas nodales. Encuadran mejor en la clasificación de Kiel, la cual podrá ser modificada para poder acomodar esta patología.

Estudios en animales han mostrado que el antígeno es transportado del lumen del intestino, a través del epitelio, cruzando nódulos linfoides, por medio de unas células especializadas llamadas células M, e interactúa con tejido linfoide subyacente. Las células B activadas como resultado del cambio antigénico, entran a la corriente sanguínea vía ganglios mesentéricos y conducto torácico. Estas vías pueden explicar por qué los principales sitios de recaída en el linfoma no Hodgkin (LNH) extranodal, son otros sitios extranodales, generalmente mucosas.

Posteriormente, estas células, por un mecanismo aún no bien entendido, regresan a la mucosa original donde aparecen como células plasmáticas. La mayoría de estas células sintetiza IgA dimérica, la cual es transportada a la superficie epitelial, con el componente secretorio.

Entre las características generales de linfomas derivados de tejido linfoide asociado a mucosas, encontramos: centros de folículos neoplásicos, infiltrado difuso de células similares a las centrocíticas y frecuentemente hay células plasmáticas maduras (2, 3).

Los folículos de células B, reactivos, están presentes y rodeados por el infiltrado celular tumoral constituido por células linfoides pequeñas o medianas que característicamente tienen un contorno nuclear irregular semejante al de los centrocitos. Sin embargo, presentan variaciones, pudiendo ser parecidas a linfocitos pequeños o incluso llegar a ser de tipo monocitoide (14). Las parecidas a centrocitos, característicamente tienden a invadir estructuras epiteliales, formar lesiones linfoepiteliales y mostrar diferenciación plasmática en algunos casos. Se pueden encontrar formas multinucleadas muy bizarras, que en el pasado fueron erróneamente considerados como células de Reed-Sternberg.

Se ha sugerido que los numerosos folículos, evidentemente neoplásicos, no son el reflejo de una línea tumoral de células centrofoliculares, sino más bien el resultado de la colonización de folículos reactivos por células neoplásicas similares a los centrocitos (15).

Este es un fenómeno curioso que puede tener relación con el linaje de estos linfomas tipo MALT, incluyendo aquellos con claro patrón folicular que son consistentemente CD10 negativos y no muestran rearrreglo del proto-oncogen *bcl-2*, ambos característicos de aquellos linfomas que sí son derivados de línea tumoral centrofolicular.

Los linfomas MALT son CD5 negativos y no muestran rearrreglo *bcl-1*, lo cual sirve para distinguirlos del linfoma centrocítico (también conocido como linfoma intermedio o "del manto") (7, 15).

El inmunofenotipo de células centrofoliculares, muy similar al de las células de zona B marginal esplénica, muestra expresión de IgM o IgA y antígenos celulares pan-B. Son negativos para IgD, CD5, CD10, CD11c, CD23 y los receptores del complemento CD21 y CD35 (2, 7, 16).

Se ha sugerido que las células B descritas son equivalentes a la zona marginal B de los sitios extranodales y que la célula similar al centrocito en los MALT son la contraparte neoplásica de las células B de la zona marginal.

Las estructuras linfoepiteliales están descritas en intestino y bronquio. En glándulas salivales y tiroides, la sialadenitis mioepitelial y la tiroiditis de Hashimoto son precursores frecuentes, si no necesarios, de linfoma de células B (17).

Los linfomas de bajo grado de células B del tejido linfoideo asociado a mucosas, tienen características diferentes a su contraparte nodal. Tienen a permanecer por largos períodos en una forma localizada y cuando se diseminan, no lo hacen a los sitios acostumbrados de los linfomas nodales (médula ósea, hígado, bazo, sangre periférica).

A pesar de los aportes hechos por la clasificación de los linfomas de tipo MALT los límites de esta subdivisión no están bien definidos en este momento. Por lo tanto la clasificación de los linfomas extranodales sigue basándose en su sitio de

aparición, ya que éste determina el pronóstico y el modo de tratamiento. Como se puntualiza en el artículo publicado por Corzo, Escallón, Castro y García en el presente número de Acta Médica Colombiana (18) en el que se revisa un linfoma primario de seno, la historia natural de esta patología es muy diferente a la de carcinoma de seno y su tratamiento requiere cirugía en muy pocas oportunidades. De otro lado el linfoma de testículo, el cual representa 67% de las masas testiculares en hombres de más de 70 años, tiene un pronóstico mucho menos favorable que los tumores germinales de pacientes jóvenes; está asociado con las recaídas meníngeas, gástricas, y en el anillo de Waldeyer y debe ser tratado agresivamente con quimioterapia (19).

Las proliferaciones linfoides de localización extranodal que no son malignas morfológicamente se han denominado pseudolinfomas, usualmente ocurren en el tracto gastrointestinal, glándulas salivales, pulmón, órbita y piel. Inicialmente se creyó que se comportaban en forma benigna pero posteriormente se notó que una fracción importante se tornaba maligna. Más recientemente estudios de genética molecular para determinar el nivel de reorganización de material genético de linfocitos han demostrado que estas lesiones son monoclonales y por lo tanto el término pseudolinfoma no debe ser usado.

Como mencionábamos inicialmente, los linfomas tipo MALT más frecuentes se localizan en el tracto gastrointestinal. Dentro de los criterios para diagnóstico de linfoma primario gastrointestinal se incluyen: no encontrar linfadenopatía superficial palpable, no haber evidencia de crecimiento mediastinal, cuadro hemático normal, predominio de las lesiones de tubo digestivo, aunque haya compromiso ganglionar regional, e hígado y bazo libres de enfermedad (12). En el transcurso de los últimos 40 años se ha notado incremento en la incidencia relativa del linfoma gástrico, la cual puede ser atribuida a la incidencia decreciente del adenocarcinoma gástrico; inicialmente representaba 5% de todos los tumores gástricos y actualmente corresponde a 20%.

A diferencia del adenocarcinoma gástrico, el área

de infiltración inicial del linfoma gástrico es la submucosa. La enfermedad se disemina lateralmente, respetando la mucosa hasta estadios muy tardíos. El compromiso temprano del plexo nervioso submucoso podría explicar la sintomatología dolorosa observada frecuentemente en estos pacientes.

Su presentación macroscópica más frecuente es masa polipoide, ulceración solitaria o múltiple, engrosamiento difuso de la pared y nódulos submucosos.

Las lesiones son multicéntricas en 25 a 32% de los casos y pueden ocurrir en cualquier sitio del estómago, siendo la localización en el cuerpo, la más común.

La histología más común es la de linfoma de célula grande inmunoblástica (35%).

Desde 1939, se ha considerado que el tratamiento ideal es la resección gástrica, con o sin radioterapia; sin embargo, algunos autores han demostrado buenos resultados con quimioterapia y radioterapia, sin resección quirúrgica.

Las modernas facilidades endoscópicas permiten diagnóstico prequirúrgico acertado en 90% de los casos.

El manejo no quirúrgico del linfoma gástrico ha sido ampliamente debatido, sugiriendo mayor peligro de complicaciones como hemorragia y perforación. Sin embargo, las series más grandes han mostrado que este riesgo existe solamente cuando se administran quimioterapia y radioterapia combinadas en enfermedad avanzada y sólo en un 10% de estos casos.

Este riesgo es mínimo en enfermedad inicial y se han mostrado ventajas en sobrevida con el manejo no quirúrgico, evitando igualmente morbilidad asociada a la gastrectomía (síndrome Dumping, malnutrición, hipokalemia, anemia perniciosa).

Con el manejo no quirúrgico, que incluye radioterapia abdominal total por el riesgo de metástasis transcelómicas si hay compromiso de la serosa, refuerzo en lecho tumoral y quimioterapia con esquema CHOP o CMED, se logra una sobrevida global de 73% a cinco años y sobrevida libre de enfermedad de 62% (20).

En intestino grueso es frecuente encontrar le-

siones que semejan poliposis adenomatosa. Hay factores predisponentes identificados como la enfermedad celíaca, la enfermedad intestinal crónica inflamatoria tipo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, el SIDA y otros, como trasplante de órganos, anastomosis ureterosigmoidea, radioterapia previa, y probablemente la gastritis relacionada al *Helicobacter pylori*.

Hasta 40% de los linfomas gastrointestinales se encuentra localizado en el momento del diagnóstico y el pronóstico global se calcula en sobrevida a 10 años de 83%.

En pulmón, contrastando con el estómago, el tejido normal MALT está pobremente desarrollado en el adulto normal. Por tanto, las condiciones inflamatorias a menudo preceden el desarrollo de linfoma B de bajo grado. Tanto el síndrome de Sjögren como la neumonía intersticial linfoidea han sido asociados al linfoma MALT en pulmón (21). Los linfomas en pulmón corresponden a 4% de todos los linfomas extranodales. La sintomatología y signología puede ser inespecífica. Se calcula sobrevida a diez años de 70 a 80%, dependiendo, como principal factor pronóstico, de la histología de la lesión.

En tiroides encontramos 2% de todos los linfomas extranodales. Cuando hay LNH en tiroides generalmente hay un proceso inmune de base como la tiroiditis de Hashimoto, pero el riesgo es muy bajo para el grupo global de pacientes que han desarrollado tiroiditis (22). Es más frecuente en mujeres mayores, generalmente se encuentra localizado y la principal forma de manejo es la radioterapia. Se estima una sobrevida libre de enfermedad a cinco años de 75 a 85% cuando la enfermedad se limita al tiroides y 35 a 40% cuando hay extensión a otras estructuras del cuello.

El anillo de Waldeyer es el segundo sitio en frecuencia de presentación del LNH extranodal, después del gastrointestinal. Es más frecuente en el anciano y de preferencia en hombres. El cuadro clínico es indistinguible de la neoplasia epitelial en dicha localización. Cerca de 10% de los pacientes con linfoma en el anillo de Waldeyer tienen compromiso de tracto gastrointestinal (23). La radioterapia sola fue antes el manejo de elección,

con sobrevida libre de enfermedad a cinco años de 50 a 60% en estados IE y 30 a 35% en estados IIE. Actualmente el tratamiento combinado con quimioterapia ha logrado mejorar la sobrevida libre de enfermedad a cinco años hasta 80% en estados IE y 50% en estados IIE.

En senos paranasales, el más importante factor pronóstico es el volumen tumoral. El manejo con quimio y radioterapia logra sobrevida libre de enfermedad a cinco años de 46% (24).

El linfoma de glándulas salivales corresponde a 5% de los extranodales, ocurre más frecuentemente en el anciano y predomina en la mujer asociado al síndrome de Sjögren (25, 26).

Los linfomas en órbita son raros y corresponden a 10% de las neoplasias orbitarias. Son de crecimiento lento y es frecuente la presencia de lesiones bilaterales sin que esto afecte el pronóstico. La sobrevida a cinco años es de 80%. Responden bien a dosis moderadas de radiación. Cuando hay diseminación extraocular se requiere manejo con quimioterapia.

La presentación exclusiva del linfoma en piel es muy rara, debe descartarse un linfoma nodal previo. Hay heterogeneidad en la morfología de estos linfomas y tienden a las recaídas locales (27).

El linfoma primario del SNC constituye 2% de los linfomas extranodales. Descrito inicialmente por Bailey, ha recibido numerosos nombres. Es un linfoma usualmente dependiente de células-B, multifocal, infiltrante y su localización predilecta es la región paraventricular. Se ha postulado que la infección por el virus de Epstein-Barr en un huésped inmunocomprometido puede estimular la proliferación anormal de linfocitos B que evoluciona a linfoma (28). El diagnóstico es muy difícil y para establecerlo puede requerirse inmunohistoquímica. Las lesiones multifocales son más frecuentes en huéspedes inmunocomprometidos y, como dato importante, cada vez se está diagnosticando con mayor frecuencia en población inmunocompetente mayor de 60 años. En el momento del diagnóstico hay compromiso meníngeo en 30% de los pacientes. En LCR se detectan células malignas sólo en 25% de los

pacientes. Puede ser útil la Beta 2 microglobulina en LCR para sugerir compromiso por linfoma. La sobrevida es muy pobre (4 a 5% a cinco años). El manejo estándar ha sido con glucocorticoides y radioterapia. Actualmente se sugiere que la adición de quimioterapia (methotrexate y ARA-C) aumenta la sobrevida (29).

El linfoma primario en seno es muy raro (2% de los extranodales). Se ha sugerido que algunos linfomas de seno son derivados de MALT, porque el seno está entre los sitios "mucosos" a los cuales migran las células B intestinales y nodales mesentericas. Pueden ocurrir a cualquier edad; han sido informados pocos casos en hombres. La incidencia de bilateralidad ha sido informada en 13% de los pacientes. Se ha documentado compromiso ganglionar ipsilateral hasta en 40% de casos. En general, la sobrevida global es alta, mas no así la sobrevida libre de enfermedad. No es necesaria la resección del tumor primario. El manejo establecido es con radioterapia y quimioterapia.

El linfoma primario en ovario es muy raro, cuando se presenta lo hace en mujeres mayores, en 55% de los casos es bilateral, y en general con un curso agresivo. La sobrevida a cinco años es de sólo 24%.

El linfoma primario en cérvix y vagina está usualmente bien localizado y pueden ser curados con radioterapia (30).

El linfoma en próstata se comporta de manera muy agresiva, es una entidad muy rara y casi todos los pacientes han muerto en los primeros dos años.

El linfoma primario en hueso fue inicialmente descrito por Oberling en 1928 y siempre debe distinguirse de otros tumores de células pequeñas y redondas. Es más frecuente en hombres con promedio de edad de 46 años. Hasta un tercio de los pacientes tiene más de un hueso comprometido. La sobrevida global es de 53% a diez años con compromiso unifocal y de 35% cuando hay compromiso multifocal. Su tratamiento está siempre basado en radioterapia con o sin quimioterapia según el grado de compromiso y el tipo histológico (31).

REFERENCIAS

1. Aisenberg A. Extranodal lymphoma: Presentation natural history and special treatment considerations. In: Malignant lymphoma: Biology, natural history and treatment. 1991: (7) 235-310.
2. Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987; **II**: 445-462.
3. Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; **52**: 1410-1416.
4. Mosnier JF, Brousse N, et al. Primary low-grade B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue arising in the gallbladder. *Histopathology* 1992; **20**: 273-275.
5. Vapnek JM, Turzan CW. Primary malignant lymphoma of the female urethra. *J Urology* 1992; **147**(3): 701-703.
6. Tagaki N, Nakamura S, et al. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the thymus of a patient with Sjögren's Syndrome. *Cancer* 1992; **69**(6): 1347-1355.
7. Isaacson PG. Lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). *Histopathology* 1990; **16**: 617-619.
8. Appelman HD, Hirsch S, Schnitzer B. Clinicopathology overview of gastrointestinal lymphomas. *Am J Surg Pathol* 1985; **9** (3)Suppl: 71-83.
9. Tsutsui K, Shibamoto Y, et al. A radiotherapeutic experience for localized extranodal non-Hodgkin's lymphoma: Prognostic factors. *Radhioter Oncol* 1991; **21**(2): 83-190.
10. Grody WW, Weiss LM, et al. Gastrointestinal lymphomas. *Am J Surg Pathol* 1985; **9**(5): 328-337.
11. Zukerberg LR, Ferry JA. Lymphoid infiltrates of the stomach. *Am J Surg Pathol* 199; **14**(12): 1087-1099.
12. Hall PA, Levison DA. Malignant lymphoma in the gastrointestinal tract. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1991; **8**(3): 163-167.
13. Stewart AK, Shepherd FA, et al. Gastrointestinal Non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 1991; **4**: 167-176.
14. Nizze H, Cogliatti SB, et al. Monocytoid B-cell lymphoma. *Histopathology* 1991; **18**: 403-414.
15. Isaacson PG, Wotherspoon AC, Pan L. Follicular colonization in B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Surg Pathol* 1991; **15**(9): 819-828.
16. Hansmann L, Zwingers T, Lennert K. Primary lymphomas of the lung: morphological, immunohistochemical and clinical features. *Histopathology* 1990; **16**: 519-531.
17. Hyjek E, Smith WJ, Isaacson PG. Primary B-cell lymphoma of salivary glands and its relationship to myoepithelial sialadenitis. *HumPathol* 1988; **19**: 766-776.
18. Corzo D, Esacallón J, Castro C, García CF. Linfoma primario de seno: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Acta Med Colomb* 1992; **17**(6): 443-447.
19. Doll DC, Weiss RB. Malignant lymphoma of the testis. *The Am J of Medicine* 1986; **81**: 515-525.
20. Varsos G, Yahalom J. Alternatives in the management of gastric lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 1991; **4**: 1-8.
21. Addis BJ, Hyjek E, Isaacson PG. Primary pulmonary lymphoma: a reappraisal of its histogenesis and its relationship to pseudo lymphoma and lymphoid interstitial pneumonia. *Histopathology* 1988; **13**: 1-17.
22. De Pena CA, Van Tassel P. Lymphoma of the head and neck. *Radio l Clin North Am* 1990; **28**(4): 723-743.
23. Ree HJ, Rege VB, et al. Malignant lymphoma of Waldeyer's ring following gastrointestinal lymphoma. *Cancer* 1980; **46**: 1528-1535.
24. Robbins KT, Culler LM, et al. Primary lymphomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Cancer* 1985; **56**: 814-819.
25. Balsakis JG. Primary lymphomas of the major salivary glands. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986; **95**: 107-108.
26. Lennert K, Schmid U. Preliminary, early lymphoma and manifest lymphoma in immuno-sialadenitis (Sjögren Syndrome). *Hemathology and Blood Transfusion* **28**: 418-421.

27. **Holbert JM, Chesney TM.** Malignant lymphoma of the skin: a review of recent advances in diagnostic and classification. *Journal of Cutaneous Pathology* 1982; **9**: 133-168.
28. **Socie G, Piprotti-Chauffatt C, et al.** Primary lymphoma of the central nervous system. An unresolved therapeutic problem. *Cancer* 1990; **65**: 322-326.
29. **Chamberlain MC, Levin VA.** Adjuvant chemotherapy for primary lymphoma of the central nervous system. *ArchNeurol* 1990; **47**:113-116.
30. **Harriz NL, Scully RE.** Malignant lymphoma and granulocytic sarcoma of the uterus and vagina. *Cancer* 1984; **53**: 2530-2545.
31. **Bacci G, Jaffe N, et al.** Therapy for primary Non-Hodgkin's lymphoma of bone and a comparison of result with Ewing's sarcoma. *Cancer* 1986; **57**: 1468-1472.