

NOTA CLÍNICO-QUIRÚRGICA

DISFAGIA ALTA POR LINFOMA DE BURKITT DE AMÍGDALA LINGUAL RESISTENTE A QUIMIOTERAPIA

F. J. GARCÍA CALLEJO, A. MORANT VENTURA, M. M. TORMOS*, J. MARCO ALGARRA

SERVICIO DE ORL. DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA. *DEPARTAMENTO DE HEMATO-ONCOLOGÍA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO. VALENCIA.

RESUMEN

La creciente incidencia de estados inmunosupresores viene facilitando en los últimos años la aparición de tumores de localización y comportamiento infrecuentes. Se presenta el caso de una mujer de 41 años VIH-positiva que consultó por disfagia alta y voz faringolá-

ca. La exploración detectó una tumoración dependiente de la amígdala lingual con extensión a hipofaringe y laringe, sin afectación adenopática. Su resistencia al protocolo quimioterápico obligó a su exéresis quirúrgica.

PALABRAS CLAVE: Disfagia. Linfoma de Burkitt. Hipofaringe. Anillo de Waldeyer.

ABSTRACT

UPPER DYSPHAGIA DUE TO A CHEMOTHERAPY-RESISTANT BURKITT'S LYMPHOMA IN LINGUAL TONSIL

The higher incidence of immunosuppressive status is increasing in the last years the diagnosis of tumours of unusual location and behaviour. We present the case of a HIV-seropositive 41 years-old woman, bearing of high dysphagia and pharyngolalic voi-

ce. The exploration showed a tumour emerging in lingual tonsil and spreading out to hypopharynx and larynx. No lymph nodes were observed. Its resistance to chemotherapy made necessary its surgical removal.

KEY WORDS: Disphagia. Burkitt's lymphoma. Hypopharynx. Waldeyer's ring.

Correspondencia: Francisco Javier García Callejo. Av. Archiduque Carlos, 111-14. 46014 Valencia.

Fecha de recepción: 10-10-2001

Fecha de aceptación: 24-6-2002

INTRODUCCIÓN

El tumor de Burkitt es una linfoproliferación neoplásica B monoclonal con susceptibilidad para originarse en cualquier territorio con presencia de tejido linfoide. Clásicamente está reconocida su distribución endémica en regiones centroafricanas con alta incidencia de paludismo, así como su presentación nodal o extranodal. Inicialmente fue descrito afectando sobre todo la mandíbula en niños con edad media de siete años. Existe una variedad no endémica descrita posteriormente en Estados Unidos y Europa, que afecta a niños entre diez y doce años, con mayor implicación adenopática y de vísceras abdominales.

En pacientes inmunodeprimidos se registra una mayor frecuencia de linfomas no hodgkinianos. Más del 95% son de estirpe B y tienen un grado de malignidad alto o intermedio. El linfoma de Burkitt es la segunda variedad de linfoma por orden de frecuencia en estos pacientes, con un 20-35% de casos, presentando además una rápida progresión clínica, mayor afectación extranodal y una edad de aparición muy variable¹. En adultos, el linfoma de Burkitt ocurre en cabeza y cuello en menos del 25% de los casos, y casi siempre se presenta como adenopatía cervical². Las localizaciones faríngeas extranodales resultan atípicas. El tracto nasosinusal es el entorno cefálico más afecto después de la mandíbula. La afectación del anillo de Waldeyer por linfoma de Burkitt es rara y suele predominar la lesión amigdalina y nasofaríngea.

Presentamos el caso de un linfoma de Burkitt en base de lengua en una paciente VIH positivo diagnosticada y tratada en nuestro Centro. Su atípica presentación y su respuesta terapéutica nos ha movido a comunicar su existencia, alertando en el diagnóstico de otras lesiones con afectación de la vía digestiva superior, revisando la bibliografía existente y analizando los aspectos más destacados de la neoplasia.

CASO CLÍNICO

Mujer de 41 años que consulta por sensación de cuerpo extraño faríngeo, disfagia alta y faringolalia progresivas en los últimos 45 días. Se trata de una paciente VIH-positivo que aún no había desarrollado la enfermedad. Sin existir síndrome febril asociado, se trató con ciprofloxacino y antiinflamatorios no esteroideos bajo la sospecha inicial de una infección de vías aéreas superiores.

La palpación cervical no detectó adenopatías. Con hipofaringoscopia se observó una tumoración carnosa,

eritematosa y amamelonada, que se extiende desde la amígdala lingual cranealmente a pared lateral faríngea y pilar posterior amigdalino derechos, y caudalmente hacia vallécula y seno piriforme derechos.

Mediante tomografía computada se confirmó la existencia de esta tumoración en amígdala lingual derecha con extensión a orofaringe y supraglotis, sin afectación adenopática regional. El estudio histopatológico de las muestras obtenidas informó de infiltración difusa por población celular monomorfa, linfoblastos, que adoptaba un patrón en "cielo estrellado", determinado por la presencia de células histiocitarias entre las células neoplásicas. El estudio inmunohistoquímico reveló la expresión de los antígenos CD19, CD20, CD10 Tdt, con un índice proliferativo de alrededor del 100% (Ki-67). El diagnóstico definitivo fue linfoma B de alto grado, linfoblástico tipo Burkitt.

No se detectaron visceromegalias ni adepatías en otras localizaciones. El estudio de LCR demostró la infiltración del sistema nervioso central. La médula ósea no estaba afectada. Las determinaciones serológicas para VEB, VHS, CMV, VHB, VHC, y toxoplasmosis resultaron negativas. Ninguna exploración complementaria efectuada –radiografía de tórax, gammagrafía con Ga⁶⁷, ecografía hepática, tomografía computada– evidenció extensión de la lesión.

El diagnóstico fue de linfoma de Burkitt de amígdala lingual, estadio IV de la clasificación de Murphy (cualquier estadio previo con afectación medular o neural) y estadio B de Ziegler (varias localizaciones extraabdominales). El paciente fue tratado con un régimen de poliquimioterapia de cuatro ciclos alternativos –primer ciclo con metotrexate a dosis altas, ciclofosfamida, vincristina y adriamicina, y segundo ciclo con ifosfamida, etopósido y citarabina a dosis altas). Dada la infiltración neurológica recibió tratamiento intratecal con cuatro ciclos de metotrexate y citarabina.

Tras la poliquimioterapia se demostró la ausencia de infiltración en sistema nervioso central, pero persistía tumor en vía digestiva superior. Se intentó una segunda pauta con metotrexate, que fue preciso suspender al generar una nefritis tubulointersticial. Se decidió entonces la exéresis de toda la amígdala lingual mediante una faringoscopia directa y resección con láser-CO₂, previa práctica de traqueostomía.

El informe histopatológico detectó lesión compatible con linfoma de Burkitt en amígdala lingual, con bordes de resección libres de enfermedad. Tras una pauta de corticoterapia de 5 días y verificación de una adecuada ventilación, se retiró la traqueostomía.

A los 40 días de la intervención la paciente presentó tumefacción y eritema doloroso en la piel de

la región submandibular, en la línea media por encima del hioides. A las 48 horas fistuliza al exterior pese a un tratamiento con clindamicina y penicilina. Esta fístula drena material alimentario a los minutos de su ingesta. Un estudio con contraste baritado confirma la presencia de una fístula hipofaringocutánea a expensas de la cavidad dejada por la amigdalectomía lingual (figura 1). Nuevas tomas de muestra para estudio histopatológico y pruebas de extensión han resultado negativos.

La paciente se encuentra clínicamente bien. Al año del diagnóstico no hay evidencia de enfermedad. Ha rechazado alternativas quirúrgicas correctoras de su fístula, ya que con espesantes en la comida las fugas alimentarias han cedido.

DISCUSIÓN

Las características clínicas y epidemiológicas del linfoma de Burkitt son peculiares. Se trata de un tumor linforreticular endémico en Centroáfrica e inhabitual en Norteamérica y Europa. Es de hecho el tumor más frecuente en la población infantil en

Uganda, mientras que en Estados Unidos sólo afecta a uno de cada millón de niños³.

La forma africana o endémica se caracteriza por una tumoración de crecimiento rápido con frecuente aparición mandibular o maxilar, casi en el 60% de los casos, aunque están descritos cuadros en nasofaringe, gónadas, estómago, etc. Resulta inusual la afectación del bazo o ganglios linfáticos⁴.

La variante americana sin embargo no presenta carácter endémico, y las tumoraciones afectan principalmente a abdomen en un 56% de casos, con implicación de médula ósea en un 20% y de cuello, sobre todo como adenopatías, en un 16%⁵.

La etiología del tumor resulta aún hoy oscura, como ocurre con el resto de linfomas. El virus de Epstein-Barr está sin duda implicado en su patogenia, ya que la seroprevalencia en la variante endémica alcanza el 98% de los casos, pero sólo llega al 25% en la no endémica, donde además la detección de títulos elevados anti-cápside viral parece relacionarse con un peor pronóstico de la enfermedad⁶.

El diagnóstico de confirmación lo proporciona la valoración anatomopatológica e inmunohistoquímica de las muestras obtenidas para biopsia. Se trata de una lesión descrita como "en cielo estrellado", por la presencia de histiocitos intercalados en un tejido monomorfo linfoblástico con núcleos redondos y cromatina condensada en varios nucleolos. No debe dejarse de lado el estudio de extensión mediante pruebas de imagen, así como la detección de eventual afectación medular y/o neurológica, mediante biopsia y punción lumbar respectivamente. El diagnóstico diferencial ha de plantearse con lesiones susceptibles de presentarse en las amígdalas linguales: hipertrofias benignas crónicas, agudizaciones inflamatorias inespecíficas, flemón-absceso del dorso de lengua, micosis invasivas, quistes dermoides de la línea media, adenitis específicas -tuberculosis, lúes, sarcoidosis...-, granulomatosis de Wegener, y finalmente tumoraciones malignas de la región: carcinoma espinocelular, adenocarcinoma, plasmocitoma, rhabdomyosarcoma, tumores neuroectodérmicos, carcinoma indiferenciado, y, por supuesto, cualquier variante linfomatosa.

El linfoma de Burkitt con afectación del anillo de Waldeyer es muy infrecuente. La serie de Annaisie de 1985 sobre 34 casos sólo detecta afectación a este nivel en 2 de ellos, pero incluso en estos casos se trataba de la extensión regional desde otro origen primario⁷, lo cual hace de este caso una localización excepcional, máxime cuando está descrita una característica asociación con metástasis ganglionares cervicales en el 80% de los casos. El entorno faringolaríngeo se halla muy limitado en su presentación, aunque existen casos documentados



Figura 1. Identificación con contraste baritado de la fístula hipofaringocutánea postamigdalectomía láser.

de linfoma de Burkitt en amígdalas palatinas⁸⁻¹⁰, espacio parafaríngeo¹¹, laringe-tráquea¹² o glándula tiroideas¹³. La revisión efectuada en la literatura mundial de los últimos 10 años nos ha permitido detectar sólo un caso similar de linfoma de la variante endémica en un varón de 14 años en el dorso de la lengua con rápida afectación del maxilar inferior¹⁴, presentado en conferencia clínica.

Tanto la clasificación de Murphy como la de Ziegler, ambas de 1977, son válidas para estadiar el tumor y pronosticar la respuesta al tratamiento, aunque ello parece tener un valor más relevante en la variante africana. Así, los estadios iniciales parecen tener mejor pronóstico en la forma endémica, pero en los estadios más avanzados es la forma americana la que evidencia mayores índices de supervivencia. Remitimos al lector a otras comunicaciones donde se detallan más en profundidad estas clasificaciones^{4,15}.

La pauta terapéutica debe instaurarse lo antes posible tras el diagnóstico, y el intervalo entre los ciclos de poliquimioterapia ha de reducirse en lo posible, habida cuenta del rápido tiempo de duplicación del tumor. La mayoría de estos protocolos incluyen ciclofosfamida y metotrexate, así como la profilaxis intratecal, ya que induce la remisión y previene recidivas sistémicas. La respuesta a la quimioterapia evidencia índices de respuesta y/o remisiones del 90% en el estadio I de Murphy, pero se limitan al 18% en los estadios III¹⁶, por lo que los actos quirúrgicos se limitan a la exéresis de restos tumorales.

La presentación de tumores de Burkitt en edades no infantiles resulta atípica, y se ve favorecida por la concomitancia de estados inmunodepresores como el síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia, síndrome de Chediak-Higashi, y por encima de todos el SIDA. Más del 95% de casos de LNH en pacientes VIH-positivos son de fenotipo B y tienen grado de malignidad intermedio o alto. En estas condiciones, el papel del agente transformante que ejerce el VEB en la forma endémica lo asume el VIH. Este promueve la expresión de citocinas inmunoblásticas cuyas funciones redundan en la activación de los oncogenes c-myc por translocaciones en el cromosoma 8, del ras por mutaciones, o del bcl-6 y bcl-2 por disregulaciones, sin olvidar la inactivación del antioncogen p53¹⁷. Así, el VIH no influye sólo en la expansión policlonal de los linfocitos B a través de las interleucinas-6, 10 y 12, sino que aminora la respuesta al tratamiento y obliga cada vez con mayor frecuencia a abordajes quirúrgicos hasta ahora desaconsejados en estas lesiones.

La prevalencia del SIDA favorece la aparición de linfomas de alto grado de agresividad, con localización y comportamiento atípicos. En disfagias altas en pacientes seropositivos debe plantearse la posibilidad diagnóstica del tumor de Burkitt en el anillo de Waldeyer. La accesibilidad tumoral permite el control de la respuesta de la enfermedad mediante biopsia, pero las alternativas quirúrgicas no son desdeñables en estas circunstancias.

REFERENCIAS

- Ribera JM. Linfomas asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin Barc* 1999; 113: 349-56.
- Caceres W. Non-Hodgkin lymphoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Bol Assoc Med P R* 1995; 87: 158-61.
- Hanna E, Wanamaker J, Adelstein D, Tubbs R, Lavertu P. Extracranial lymphoma of the head and neck. A 20-years experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 1318-23.
- Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas. Dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980; 7: 332-9.
- Gulley ML, Sargeant KP, Grider DJ, Eagan PA, Davey DD, Damm DD, et al. Lymphomas of the oral soft tissues are not preferentially associated with latent or replicative Epstein-Barr virus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80: 425-31.
- Pagano JS. Epstein-Barr virus: the first human tumor virus and its role in cancer. *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 111: 573-80.
- Annaïsie E, et al. Burkitt's lymphoma in the middle East a study of 34 cases. *Cancer* 1985; 56: 2539-43.
- Santa Cruz Ruiz S, Muñoz Herrera A, Suárez Ortega S, del Cañizo Álvarez A, Flores Corral T. Linfoma de Burkitt de localización primaria en anillo de Waldeyer. *ORL Dips* 1996; 23: 190-3
- de León y de Juan J, Rivero Suárez J, Ramos Macías A, Osorio Acosta A, Cuyás de Torres JM. Linfoma de Burkitt de localización en la esfera ORL. *ORL Dips* 1997; 24: 27-30.
- García-Ortega FP, Bonnín Ojal J, Durán R, Carreño Villarreal M, Alemán López O, Malluguiza Calvo JR. Linfoma de Burkitt en amígdala palatina. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1999; 50: 579-82.
- Moller Andersen K, Waisted A, Broholm H. Parapharyngeal Burkitt's lymphoma in a seven-year-old boy. *Ugeskr Laeger* 1998; 160: 4220-1.
- Palmer CD, Stack CG, Barker I. Anaesthetic management of a child with Burkitt's lymphoma of the larynx. *Paediatr Anaesth* 1998; 8: 506-9.
- García Calzado MC, Ruiz Buendía A, López Aranda JF, Martín Villacanas JA. Linfoma de Burkitt de inicio en la glándula tiroideas. Presentación de un caso. *Med Clin Barc* 1997; 108: 556-7.
- Yoskovitch A, Hier MP, Bejín LR, Okrainec A, Nachtigal D, Trudel MA, et al. Dorsal tongue mass. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90.
- Ibáñez M, Juanola A, Urraca X, Sánchez-Palomero JM, Garijo G, Ollé M, et al. Presentación nasosinusal del linfoma de Burkitt. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1999; 50: 649-52.
- Patte C, Michon J, Frappaz D, Leverger G, Rubie H, Soussain C, et al. Therapy of Burkitt and other B-cell acute lymphoblastic leukaemia and lymphoma: experience with the LMB protocols of the SFOP (French Paediatric Oncology Society) in children and adults. *Baillieres Clin Haematol* 1994; 7: 339-48.
- Miyauchi M, Higashikawa K, Sugiyama M, Harada T, Sasaki N, Ishikawa T. p53, bcl-2 and bax abnormalities in non-Hodgkin's lymphomas of the head and neck. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 180-5.