

# Neoplasia linfoide laríngea

## Lymphoma of the larynx

### RESUMEN

Los tumores no epiteliales de la laringe son raros. Presentamos a una paciente de 76 años de edad con una historia de disfonía de cinco meses de evolución con una tumoración en el repliegue aritenopiglótico derecho. Resultó ser un linfoma no Hodgkiniano secundario a un síndrome linfoproliferativo crónico. Revisamos las características de los linfomas laríngeos.

### PALABRAS CLAVE:

Linfoma. Laringe

### SUMMARY

Non epithelial tumours of the larynx are unusual. A 76 year old woman presenting with a five-month history of dysphonia with a tumour in the right aryepiglottic fold showed a non Hodgkin lymphoma of the larynx secondary to a chronic lymphoproliferative syndrome. We review the characteristics of laryngeal lymphomas.

### KEY WORDS:

Lymphoma. Larynx.

## Introducción

Los tumores no epiteliales de la laringe son infrecuentes. Entre ellos, los de origen hematológico son extraordinariamente raros. Presentamos el caso de una tumoración laríngea de origen linfático secundaria a una leucemia linfoide crónica. Revisamos las características de los procesos linfoproliferativos laríngeos.

## Caso clínico

Se trata de una mujer de 76 años de edad remitida para evaluación por disfonía de cuatro meses de evolución. Al preguntarle por sus antecedentes nos relató que le controlaban en el Servicio de Hematología por tener los "leucocitos altos". No presentaba otros antecedentes de interés. La voz mostraba una disfonía leve, con cierto escape aéreo en la fonación sonora. En la exploración por laringoscopia se apreciaba una deformación del repliegue aritenopiglótico derecho que aparecía aumentado de tamaño, con aspecto de abombamiento, siendo la superficie mucosa de aspecto normal. La lesión no afectaba a la epiglotis y las cuerdas vocales parecían morfológicamente normales y con buena movilidad. La palpación del cuello no mostraba adenopatías. No se encontraron otras alteraciones en la exploración otorrinolaringológica. En la tomografía computerizada se evidenció la presencia de una tumoración sólida en el repliegue aritenopiglótico derecho con realce por la captación de contraste (fig. 1 y 2). No se detectó la afectación de otras regiones laríngeas ni la presencia de adenopatías regionales.

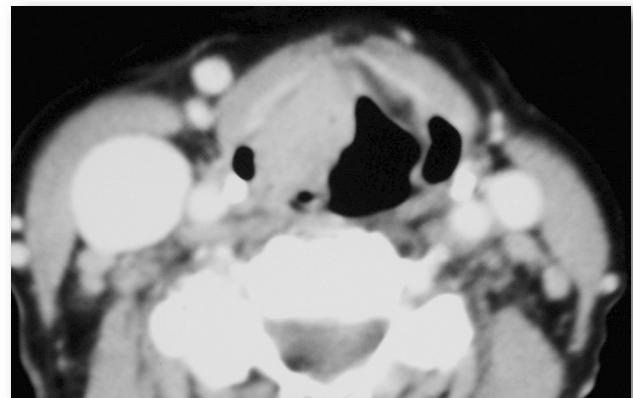


Foto 1: TC de laringe, corte axial en la región supraglótica. Tumoración sólida, homogénea, en el repliegue aritenopiglótico derecho, exploración realizada durante la práctica de la maniobra de Valsalva modificada.

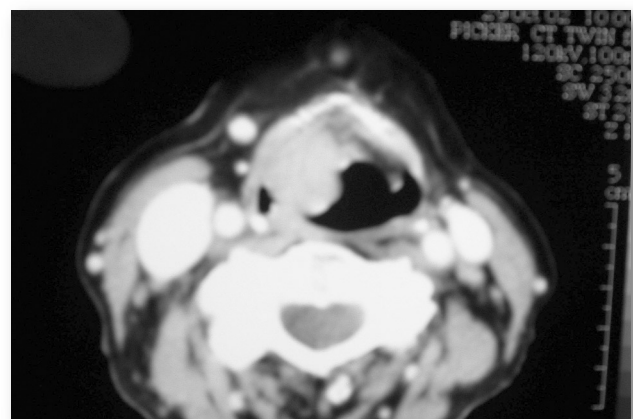


Foto 2: TC de laringe, corte axial en la región supraglótica. Tumoración en el repliegue aritenopiglótico derecho que muestra realce de la imagen por la captación de contraste.

Al indagar en su historia hematológica previa descubrimos que diez años antes en una analítica se halló una cifra de leucocitos elevados. El estudio y seguimiento posteriores concluyeron que se trataba de una leucemia linfoide crónica tipo B. En el estudio de extensión practicado la TC toraco abdominal no evidenció lesiones asociadas. La biopsia de médula ósea permitió observar una infiltración por un 70% de linfocitos maduros.

Se practicó una laringoscopia directa, en la que se confirmaron los hallazgos expuestos previamente. Para obtener una biopsia de la tumoración fue necesario incidir en la mucosa, observándose bajo ella un tejido que resultó friable y fácilmente sangrante. El estudio anatomopatológico de la muestra describe la existencia, en localización submucosa, de una proliferación linfoide de bajo grado con morfología plasmocelular y restricción clonal para cadena ligera Kappa, CD20- y CD79a.

En definitiva, se trata de un síndrome linfoproliferativo crónico, la leucemia linfoide crónica tipo B, que con los años ha evolucionado con el desarrollo de una afección laríngea de bajo grado de malignidad de tipo linfoplasmo-citoide, correspondiendo clínicamente al estadio IV de Ann Arbor. Se instauró tratamiento quimioterápico aplicando seis ciclos de la clásica combinación CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona) con una muy buena respuesta. La lesión a nivel laríngeo desapareció y permanece asintomática dos años después. Sigue los controles hematológicos correspondientes.

## Discusión

La afección de la laringe por tumores hematopoyéticos es un hecho inusual. De los casos descritos en la literatura, la mayoría son neoplasias que afectan primariamente a la laringe (1). La afectación secundaria de la laringe en neoplasias hemopoyéticas diseminadas debe diferenciarse de la afección primaria y ha sido escasamente referenciada en la literatura (1). En nuestra paciente la afección laríngea resultó haber surgido tras años de evolución de una leucemia linfocítica crónica. Tras una introducción a la clasificación actual de los síndromes linfoproliferativos, revisaremos la leucemia linfoide crónica y la afección primaria de la laringe por los procesos linfoproliferativos más relevantes en esta región corporal.

La existencia de diferentes clasificaciones de linfomas ha constituido históricamente una fuente de controversia para clínicos y patólogos. En Otoño del año 1994 la revista Blood publicó la Clasificación REAL de Linfomas propuesta por el International Lymphoma Study Group, un grupo de expertos en linfomas de Europa, Estados Unidos y Asia, basada en la información clínica, morfológica y fenotípica acumulada durante décadas (2). Las Sociedades Americana y Europea de Hematopatología, con la participación adicional de un numeroso grupo de hematólogos y oncólogos de todo el mundo llevaron a cabo una tarea de reedición de las entidades descritas en la Clasificación REAL, dando así lugar a la Clasificación de la OMS, publicada en otoño del año 2001 (tabla I) (3). Esta nueva clasificación incluye también las leucemias, englobando a todos los tumores de origen linfoide. En la definición de las entidades se ha dado prioridad a la simplificación para un mayor valor práctico. Sin embargo, variaciones de agresividad o grado histológico dentro de una misma enfermedad no son reconocidas como enfermedades diversas. Esta clasificación presta mayor relevancia que en el pasado a la presencia de alteraciones moleculares y reconoce la importancia de la localización anatómica del proceso linfoproliferativo.

### TABLA I CLASIFICACION DE LOS LINFOMAS DE LA OMS

#### **Linfomas de células B:**

##### *Células precursoras:*

- Linfoma/leucemia linfoblástico B

##### *Células maduras:*

- Leucemia Linfocítica crónica B / linfoma de linfocitos pequeños
- Leucemia Prolinfocítica B
- Linfoma B esplénico de la zona marginal (+/- linfocitos vellosos)
- Leucemia de células peludas
- Linfoma linfoplasma-cítico
- Linfoma de células del manto
- Linfoma folicular
- Linfoma B de la zona marginal, del Tejido Linfoide asociado a Mucosas
- Linfoma ganglionar de la zona marginal
- Linfoma B difuso células grandes: No Especificado
- Linfoma B de células grandes mediastínico
- Linfoma B de células grandes intravascular
- Linfoma primario de efusiones
- Linfoma de Burkitt
- Granulomatosis linfomatoide
- Neoplasias de plasmáticas: Mieloma múltiple
- Plasmocitoma
- Gammapatía monoclonal de significado incierto
- Enfermedades por depósito de inmunoglobulina
- Amiloidosis y otras.

#### **Linfomas de células T**

##### *Células precursoras*

- Linfoma/leucemia linfoblástico T

##### *Células maduras*

- Leucemia Prolinfocítica T
- Leucemia de células T grandes granulares
- Leucemia agresiva de células NK
- Linfoma extraganglionar NK/T, tipo nasal
- Micosis fungoide / Síndrome de Sezary
- Desórdenes linfoproliferativos cutáneos de células CD30
- Linfoma anaplásico primario cutáneo
- Papulosis linfomatoide
- Linfoma T cutáneo primario de células grandes anaplásico
- Linfoma T subcutáneo tipo-paniculítico
- Linfoma T gd hepatoesplénico
- Linfoma T intestinal, tipo asociado a enteropatía
- Linfoma blástico de células NK
- Linfoma T angioinmunoblástico
- Linfoma T periférico no especificado
- Linfoma/leucemia T del adulto (HTLV-1+)
- Linfoma anaplásico de célula grande, sistémico

#### **Linfoma de Hodgkin (Enfermedad de Hodgkin)**

- Predominio linfocítico, nodular
- Hodgkin, clásico:
  - Esclerosis Nodular
  - Rico en linfocitos
  - Celularidad Mixta
  - Pobre en linfocitos

#### **Desórdenes linfoproliferativos asociados con inmunodeficiencia**

- Linfoma primario de efusiones
- Linfoma plasmablastico de cavidad oral y tubo digestivo
- Desorden linfoproliferativo polimorfo post-transplante

La leucemia linfoide crónica (LLC) (4) es el tipo de leucemia más frecuente en los caucásicos. Conceptualmente es lo mismo que el linfoma linfocítico de célula pequeña, empleándose el término de leucemia cuando predomina su expresión en sangre periférica. La citología se muestra compuesta por linfocitos pequeños, prolinfocitos y parainmunoblastos. Un leve grado de diferenciación plasmocitoide no es infrecuente. Su incidencia es de alrededor de 3 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y año. La variedad más frecuente es la de linfocitos B. Es típica la presentación en personas de edad avanzada, solo un décima parte de los pacientes tienen menos de 50 años. Como en el caso expuesto, en la mitad de las personas se diagnostica cuando se hace un hemograma en personas asintomáticas o por síntomas banales. Los pacientes con sintomatología debutan con la aparición de adenopatías, astenia o alteración del estado general. No son habituales los síntomas típicos de los linfomas de fiebre, sudoración y pérdida de peso. En ocasiones, son las infecciones repetidas por inmunodeficiencia asociada las que ponen de manifiesto la enfermedad. Es frecuente la hepatoesplenomegalia. La afectación del anillo de Waldeyer en el desarrollo de la enfermedad es rara. Aunque en el desarrollo de la enfermedad pueden invadirse otros órganos extramedulares es excepcional la afección laríngea. Con el desarrollo de la enfermedad pueden aparecer signos de insuficiencia medular, estados de inmunodeficiencia con infecciones repetidas que son la principal causa de morbilidad y mortalidad de los pacientes con leucemia linfoide crónica. La inmunodeficiencia predispone a la aparición de segundas neoplasias, carcinomas, siendo rara su aparición en la laringe. Entre un 10 y 30% de los pacientes pueden experimentar la transformación del síndrome linfoproliferativo a un proceso más agresivo. En un 10% de los casos con LLC pueden desarrollar un linfoma agresivo, la aparición de un linfoma difuso de células grandes en el curso de la LLC conforma el síndrome de Richter. En nuestra paciente la lesión laríngea no era de alto grado de malignidad sino de bajo grado.

El término linfomas malignos no hodgkinianos (LNH) designa un conjunto de proliferaciones malignas monoclonales que se inician en el tejido linfoide secundario –ganglios linfáticos, bazo y sistema MALT-, a partir de los elementos celulares que lo constituyen. Los LNH constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides. Los LNH a pesar de su frecuente presentación uni o paucifocal, deben ser considerados como una enfermedad sistémica del sistema inmunitario, lo que hay que tener en cuenta a la hora del diagnóstico y tratamiento. Hemos mencionado como la diferenciación entre leucemia linfoide y linfoma depende de su grado de expresión en sangre periférica y no de su origen celular. El linfoma no-Hodgkin es una neoplasia que habitualmente asienta en los ganglios linfáticos. Alrededor del 25% de todos son de origen extraganglionar, mas a menudo en los linfomas con aspecto difuso en la histología. El 8% de los LNH se localizan en cabeza y cuello (5, 6). La riqueza de tejido linfoide en las vías aerodigestivas superiores, hace que estas lesiones puedan aparecer en ellas con cierta frecuencia, generalmente en los ganglios linfáticos cervicales, o en las estructuras del anillo

linfático de Waldeyer (5, 7), especialmente afectando a la amígdala palatina, a la rinofaringe o a la amígdala lingual. En el área de cabeza y cuello la mayoría de los linfomas no hodgkinianos tienen su origen en linfocitos tipo B (8), que son seis veces más frecuentes que los tipo T (1) –en 1998 se describió el primer caso de linfoma T afectando a la laringe (9)–. El linfoma linfoplasmacítico deriva de linfocitos B con diferenciación plasmocitoide.

El linfoma laríngea es raro y supone menos del uno por ciento de los tumores laríngeos. El primer caso descrito de linfoma laríngea se atribuye a Mackenty en 1934 (10). En 1990 se habían descrito 84 casos en la literatura anglosajona (7), en 1995 se recogieron 170 casos de tumores hematológicos laríngeos primarios (1). No hay una diferencia importante en la incidencia por sexos que es ligeramente mayor en mujeres 1,5: 1. La edad media es de 58 años pero el rango de edades en los casos descritos oscila entre 4 y 90 años (1). La disfonía y la disfagia son los síntomas habituales, aunque en ocasiones se manifiestan por estridor, tos, pérdida de peso o adenopatías. Es común que el diagnóstico se retrase durante unos meses. Hay predilección por la localización en la región supraglótica, especialmente en la epiglotis y los repliegues ariepiglóticos, como en nuestro caso, aunque puede haber propagación a otras zonas de la laringe. En la mayoría de los casos, la exploración de la laringe muestra una tumoración submucosa, ya que no se trata de una neoplasia de origen epitelial, y generalmente no se ha producido ulceración, aunque no es imposible. El tamaño del tumor en el momento del diagnóstico oscila entre uno y tres centímetros de diámetro.

Algunos de los linfomas de célula B que afectan a la laringe son linfomas MALT. Su desarrollo se relaciona con el tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) (8). Este es un tejido linfoide especializado que participa en el recubrimiento mucoso que contacta con el exterior y en el tejido glandular. La primera descripción este tipo de linfomas se hizo en 1983. Se trata de un linfoma de células B de la zona marginal, extranodal. Se ha relacionado la aparición de este tipo de linfoma en localizaciones extranodales con la existencia en ellas de una respuesta inflamatoria previa que ha provocado la adquisición de tejido linfoide organizado. En otras localizaciones (tiroides, glándulas salivares) se relaciona con enfermedades autoinmunes (tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Sjögren). En la laringe no se ha relacionado con antecedentes específicos. Se ha observado la existencia de tejido con las características del sistema MALT en la supraglotis, pero fue ausente en la subglotis. Sin embargo, un caso de linfoma tipo MALT subglótico ha sido descrito también en nuestro país (11).

Por otra parte, el plasmocitoma extramedular solitario –derivado de la célula plasmática- es con los linfomas no hodgkinianos el tumor hematológico que de forma primaria afecta más a menudo a la laringe. Los tumores primarios de laringe de origen mielóide son extremadamente raros (1).

El estudio de extensión de los linfomas incluye, entre otros, el examen de la médula ósea y la tomografía computarizada de cuello, tórax y abdomen para detectar otras localizaciones tumorales. Para la categorización de la extensión tumoral se sigue el estadiaje de la clasificación de Ann-Arbor para localizaciones extranodales (tabla II). En los linfomas primarios, durante mucho tiempo el tumor tiende a permanecer confinado en el sitio de origen de la lesión. Por ello, muchos de los casos descritos están en estadios iniciales IE o IIE y a menudo disemina a otras localizaciones extranodales atípicas en el propio sistema aerodigestivo superior, estómago, órbita o piel tras un intervalo libre de enfermedad prolongado (12). Nuestra paciente se encuentra en un estadio IV de enfermedad diseminada con afección laríngea.

TABLA II

## Clasificación de Ann Arbor aplicada a los linfomas laríngeos.

Estadio	Características del linfoma laríngea no hodgkiniano
IE	LNH laríngea primario sin afección de los ganglios linfáticos
IIE	LNH laríngea primario con afección de los ganglios linfáticos
IIIE	Afectación laríngea por diseminación de un LNH de cabeza y cuello
IV	LNH diseminado o leucémico con afección secundaria de la laringe

La cirugía suele limitar su papel al de contribuir al diagnóstico obteniendo una biopsia. El estudio del inmunofenotipo ayuda a tipificar el linfoma, aunque en ocasiones pueden necesitarse otras técnicas citogenéticas o moleculares (13). El tratamiento puede recurrir a la radioterapia aislada (1), a la quimioterapia aislada (14) o a un tratamiento combinando ambas terapias (15) según el estadio en el que se detecta la enfermedad y el estado general del paciente. En los casos de tumoraciones aisladas afectando a la laringe de forma primaria la radioterapia es la mejor opción probablemente. El campo suele incluir las zonas ganglionares correspondientes. En los pacientes con linfomas de alto grado o de grado intermedio de malignidad en estadios no avanzados la combinación de quimioterapia y radioterapia es una buena opción. El tratamiento quimioterápico estándar ha sido la combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona (CHOP).

El pronóstico suele ser bueno cuando la enfermedad se detecta en estadios no avanzados. Sin embargo no está exento de complicaciones. Se han descrito casos de fallecimiento por obstrucción respiratoria, por hemorragia masiva y por complicaciones secundarias a la quimioterapia. La recurrencia del problema se asocia a un empeoramiento del pronóstico. La afección laríngea dentro del contexto de una enfermedad generalizada se asocia a muy mal pronóstico (1), aunque en casos como el presentado la respuesta al tratamiento puede ser buena.

## Bibliografía

- Horny H. P, Kaiserling E. Involvement of the larynx by hemopoietic neoplasms an investigation of autopsy cases and review of the literature. *Path Res Pract* 1995;191:130-8.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from International Study Group. *Blood* 1994, 87: 1361-92.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al: The World Health Organization classification of hematological malignancies. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airline House, Virginia, November 1997. *Mod Pathol* 2000, 13:193-207.
- Faguet GB. Chronic lymphocytic leukemia: an updated review. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1974-90.
- Leconte D, Josset P, Chabolle F, y cols: Etude retrospective de la valeur pronostique des criteres histologiques dans les lymphomes de la sphere ORL. *Ann Otolaryn* 1985, 102; 267-274.
- Freman C, Berg JW, Cutler SJ: Ocurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29: 252-260.
- Diebold J, Audouin J, Viry B, Ghandour C, Betti P, D'Omano G. Primary lymphoplasmacytic lymphoma of the larynx. A rare localization of MALT type lymphoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 577-80.
- Cheng CJ, Chen PR, Liu MC, Kuo MS, Hsu YH. Primary malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121: 661-662.
- Marianowski R, Wassef M, Amanou L, Herman P, TranBa-Huy P. Primary T-cell non-Hodgkin lymphoma of the larynx with subsequent cutaneous involvement. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:1037-40.
- Remacle M, Deggoui N, Noel H, Bertrand B. Les lymphomas no Hodgkiniens du larynx. A propos'um cas. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1987;41:49-65.
- Puig Garces, P, Martinez Beneito, P, Piles Galdon, A, Serrano Badia, E, Perez Garrigues, T. Linfoma subglótico tipo MALT: localización inusual. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002; 53(9): 693-6.
- Morgan K, Mac Lennan KA, Narula A, Bradley PJ, Morgan DA. Non-Hodgkin's lymphoma of the larynx (stage IE). *Cancer* 1989 ;64: 1123-7.
- Nobuo Ohta, Hachiro Suzuki, Shigeru Fukase, Naoko Ksajima, Masaru Aoyagi. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the larynx (Stage IE) diagnosed by gene rearrangement. *Journal Laryngol Otol* 2001; 115: 596-599.
- Cohen SR, Thompson JW, Siegel SE. Non-Hodgkin's lymphoma of the larynx in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96:3 57-61.
- Kawaida M, Fukuda H, Shiotani A. Isolated nonHodgkin's malignant lymphoma of the larynx presenting as a largo pedunculated tumor. *ORL* 1996; 58: 171-4.

## Correspondencia

Rafael Fernández Liesa  
Servicio de Otorrinolaringología  
Hospital Miguel Servet  
Paseo Isabel La Católica, 1-3  
50009 Zaragoza