



## Úlcera de paladar como forma de manifestación de un linfoma difuso de células B grandes

Caravaca-García A, Elhendi-Halawa W, Caravaca-Gómez C, Vázquez-Muñoz IM

### Resumen

El linfoma difuso de células grandes es el linfoma no Hodgkin más frecuente, también en su manifestación extraganglionar, su aparición en la mucosa oral es poco frecuente. Es un linfoma no Hodgkin de fenotipo B y de alta agresividad, con pronóstico desfavorable. Comunicamos un caso con escasa manifestación clínica y diagnóstico casual en una paciente de 88 años que padeció una úlcera en la mucosa oral. Se revisaron las características de estas lesiones y las opciones actuales de diagnóstico y tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** linfoma, linfoma extraganglionar, linfoma difuso de células grandes, linfomas de cabeza y cuello.

An OrI Mex 2017 January;62(1):65-70.

## Palatal ulcer as a diffuse large B-cell lymphoma.

Caravaca-García A, Elhendi-Halawa W, Caravaca-Gómez C, Vázquez-Muñoz IM

### Abstract

Lymphoma diffuse large cell is the most common non-Hodgkin lymphoma also in extranodal presentation, its appearance in oral mucosa is rare. It's of phenotype B and highly aggressive, has a poor prognosis. We report a case with limited clinical manifestations and casual diagnosis in an 88-year-old female patient, who presented an ulcer in the oral mucosa. We review the characteristics of these lesions and current diagnosis and treatment options.

**KEYWORDS:** lymphoma; extranodal lymphoma; diffuse large B-cell lymphoma; head and neck neoplasm

Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Punta de Europa. Área de Gestión Sanitaria del Campo de Gibraltar 2, Servicio Andaluz de Salud, Cádiz, España.

**Recibido:** 20 de septiembre 2016

**Aceptado:** 19 de enero 2017

### Correspondencia

Dr. Antonio Caravaca García  
dr.caravaca.ori@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Caravaca-García A, Elhendi-Halawa W, Caravaca-Gómez C, Vázquez-Muñoz IM. Úlcera de paladar como forma de manifestación de un linfoma difuso B de células grandes. An OrI Mex. 2017 ene;62(1):65-70.

## ANTECEDENTES

El linfoma difuso de células grandes es un tipo de linfoma no Hodgkin de fenotipo B y de gran agresividad, que representa 80% de todos los linfomas agresivos y alrededor de 30% de todos los linfomas no Hodgkin del adulto. Su manifestación en las mucosas no es frecuente y forma parte de ese 40% de los linfomas no Hodgkin con afectación o manifestación extraganglionar.<sup>1</sup>

Los linfomas no Hodgkin de manifestación extraganglionar comprenden un heterogéneo grupo de tumores de diversa histología (Cuadro 1) con formas de manifestación clínica, radiológica o ambas muy similares a las de los tumores epiteliales o a procesos infecciosos.<sup>2</sup> En la forma extraganglionar el linfoma difuso de células grandes puede afectar sobre todo el tubo digestivo, la piel, pulmones, riñones, huesos, timo y tiroides.

En la cabeza y el cuello los linfomas no Hodgkin de manifestación extraganglionar son más raros<sup>2-5</sup> que en su manifestación en forma de una o varias adenopatías cervicales. Suelen

ser más frecuentes entre los 60<sup>4</sup> y 80 años de edad y tienen cierto predominio en el varón.<sup>6</sup> El tipo de células B es el más frecuente en casi todas las series,<sup>2</sup> sobre todo el tipo linfoma difuso de células grandes,<sup>3-4</sup> siendo de estirpe generalmente agresiva.<sup>5</sup>

No hay muchas publicaciones en las que este tipo de tumor se manifieste como una úlcera en la mucosa de paladar, aunque sí se citan la orofaringe,<sup>4</sup> amígdalas palatinas<sup>2</sup> y especialmente el anillo de Waldeyer (que supone 90% de los casos)<sup>6</sup> como zonas de asiento. También se han descrito en el área nasosinusal, nasofaríngea o laríngea.<sup>7</sup> Aunque en las diferentes áreas de manifestación puede variar su estirpe anatómica.<sup>5</sup>

La forma clínica de aparición de los linfomas no Hodgkin de manifestación extraganglionar suele ser inespecífica y varía entre la aparición de una masa y los síntomas relacionados con su localización. Su agresividad a veces requiere control sintomático urgente y posteriormente se investigará su diagnóstico. Otras veces, sobre todo en los tumores de crecimiento lento, la aparición y evolución posterior es insidiosa con largos periodos sin diagnóstico mostrándose con gran masa tumoral en el momento de su descubrimiento.<sup>6</sup> Los síntomas puede ir desde epistaxis, obstrucción nasal, rinorrea, masa orofaríngea, o aparecer como un hallazgo casual.<sup>8</sup> Es menos frecuente la aparición de síntomas B, puede haber dolor leve.

La causa del linfoma difuso B de células grandes se desconoce, pero se sabe que la inmunodeficiencia es un factor de riesgo, sobre todo en los pacientes seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>1</sup>

El tratamiento con diferentes combinaciones de citostáticos ha sido y sigue siendo el tratamiento de elección contra estos tumores.<sup>9</sup>

**Cuadro 1.** Subtipos de linfoma difuso B de células grandes reconocidos por la Organización Mundial de la Salud

Linfoma difuso de células grandes B, NOS  
 Linfoma de células grandes B, rico en células T/histiocitos  
 Linfoma de células grandes B primario del sistema nervioso central  
 Linfoma de células grandes B primario cutáneo, tipo de la pierna  
 Linfoma de células grandes B de la ancianidad, VEB positivo  
 Linfoma de células grandes B asociado con inflamación  
 Granulomatosis linfomatoide  
 Linfoma de células grandes B primario de mediastino (tímico)  
 Linfoma de células grandes B intravascular  
 Linfoma primario de efusiones  
 Linfoma de células grandes B ALK positivo  
 Linfoma plasmoblástico  
 Linfoma de células grandes B en infección HHV-8 asociado con enfermedad de Castleman multicéntrica



## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 88 años de edad, sin antecedentes clínicos de interés, con buen estado general de salud y vida independiente, acudió al Área de Urgencias de nuestro hospital por padecer una lesión ulcerada en la mucosa oral, situada en el paladar duro, de bordes mal definidos y levemente elevados, hiperémica, escasamente sintomática, aunque el motivo de consulta a su médico de cabecera fue que le molestaba algo al ponerse la prótesis dental total superior, habiéndose aplicado alguna crema local porque inicialmente el juicio clínico fue un afta debida a la prótesis.

Se observó una lesión ulcerosa, de bordes poco delimitados, con un fondo recubierto parcialmente de fibrina y con signos de sobreinfección, además, era poco dolorosa (Figura 1); se decidió tomar biopsia de la lesión aplicando anestésico



Figura 1. Úlcera en el paladar duro.

tópico para su diagnóstico. El resto de la exploración otorrinolaringológica no mostró ningún otro signo de interés clínico y en la palpación no se evidenciaron adenopatías cervicales.

El estudio anatomopatológico de los fragmentos remitidos al patólogo informó la existencia de infiltrado celular de células grandes de núcleo vesiculoso y prominente nucléolo, con técnicas inmunohistoquímicas se identificó positividad para CD20 y negatividad a queratina, por lo que el diagnóstico fue de linfoma difuso B de células grandes.

En esta situación la paciente se derivó al servicio de Hematología para estadiaje e inicio del tratamiento. El hemograma y coagulación estaban dentro de los límites normales. La bioquímica mostró perfiles hepáticos, lipídicos y tiroideos normales. Metabolismo de hierro y de la vitamina B<sub>12</sub> normal, beta-2 microglobulina 7.98 mg/L, proteinograma y cociente albúmina/globulinas normales, cuantificación de inmunoglobulinas normales, ANCA negativos. Sólo fue positiva la serología de virus de Epstein-Barr y de varicela zoster.

El estudio de médula ósea apareció libre de enfermedad, con hematopoyesis bien representada y sin evidencia de infiltración. La citometría no detectó infiltración de médula ósea por células B clonales-aberrantes.

El estudio de tomografía axial computada encéfalo-cérvico-torácico y pélvico evidenció lesiones sospechosas de malignidad en partes blandas de la nasofaringe y paladar blando homolateral a la lesión inicio del diagnóstico, sin adenopatías sospechosas.

La tomografía computada con emisión de positrones (TC-PET) sólo mostró actividad en áreas de la nasofaringe, paladar y fosa nasal izquierda con alta tasa de proliferación celular.

La paciente estaba en estadio IA, con IPI de bajo riesgo, por lo que se inició tratamiento según esquema de R-miniCHOP (rituximab-ciclofosfamida-doxorrubicina-vincristina-prednisona) en tres ciclos atendiendo a la edad.

A los seis meses del inicio del tratamiento la paciente estaba asintomática, con TC-PET que mostró ausencia de respuesta metabólica. Continúa con controles periódicos.

## DISCUSIÓN

Los linfomas representan la tercera causa de tumores malignos de cabeza y cuello.<sup>2</sup> Estas enfermedades se diferencian en términos anatómopatológicos e histoquímicos en un buen número de tipos que han ido conformando la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud. Ésta define la estirpe celular, el comportamiento tisular, la existencia de marcadores, la expresión genética, su presencia en diferentes tejidos, etcétera,<sup>3,4</sup> por lo que son procesos muy diversos, con comportamiento clínico, diagnóstico, pronóstico y de tratamiento muy heterogéneo.<sup>7</sup>

A diferencia del linfoma de Hodgkin, los linfomas no Hodgkin son una causa menos frecuente de tumores malignos en la cabeza y el cuello. Frente a los primeros que aparecen como adenopatía cervical aislada o no, los linfomas no Hodgkin tienen una manifestación extraganglionar incluso en una cuarta parte de los casos al diagnóstico. Las áreas más frecuentes de manifestación son el anillo de Waldeyer,<sup>6</sup> los senos paranasales y las fosas nasales, la cavidad oral y las glándulas salivales, con formas de manifestación clínica, radiológica o ambas muy similares a las de los tumores epiteliales o a procesos infecciosos.<sup>2</sup>

El linfoma difuso de células grandes es el subtipo de linfoma no Hodgkin más frecuente, también en su manifestación extraganglionar y tiene un

carácter agresivo.<sup>9</sup> El linfoma difuso de células B grandes es el subtipo anatómopatológico universalmente más frecuente, representa más de 30% de todos los linfomas no Hodgkin.<sup>10</sup> Es una enfermedad heterogénea que precisa el conocimiento de sus variantes clínicas, morfológicas y moleculares para determinar el tratamiento específico.

La edad al diagnóstico, el sexo, el tipo histológico, la localización, la forma de manifestación, el intervalo libre de síntomas y otros factores de riesgo, como VIH y otras alteraciones inmunológicas, deben tenerse en cuenta. De la misma manera que deben anotarse la existencia de síntomas B (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso) que se asocian con linfoma de Hodgkin y no Hodgkin. El índice pronóstico internacional (IPI) que se confecciona con estos datos sigue siendo la herramienta más útil para conocer el pronóstico de los pacientes (Cuadro 2).<sup>2</sup>

El diagnóstico definitivo lo da el estudio anatómopatológico, debe advertirse al patólogo de la sospecha del proceso.<sup>6</sup> El linfoma difuso de células B grandes se caracteriza por el borramiento parcial o total de la arquitectura normal del ganglio o área extraganglionar debido a la infiltración difusa de células neoplásicas de estirpe linfoide de gran talla (células grandes transformadas) y de distinta morfología: centroblasticas, inmunoblasticas, anaplásicas o las tres.<sup>1</sup> En la inmunohistoquímica destaca la positividad CD20 y la negatividad CD3 de manera constante.<sup>3</sup> Igualmente se muestran positivos para CD10 y BCL6 y negativos para MUM-1 y BCL2.<sup>8</sup>

**Cuadro 2.** Índice pronóstico internacional de los linfomas agresivos: factores desfavorables

Edad mayor de 60 años  
Lactatodeshidrogenasa elevada  
Dos o más afectaciones extraganglionares  
Estado general  $\geq 2$   
Estadio III-IV



Como médicos, debemos prestar gran atención a todas las lesiones neoforativas que, localizadas en la mucosa oral u orofaríngea, se prolonguen más de una semana. Debemos estar siempre alerta en estos casos para detectar de manera temprana el cáncer oral y el de orofaringe, especialmente si se asocian con factores de riesgo conocidos, como el consumo de tabaco y de alcohol.

Es importante evitar tratamientos empíricos, tópicos o sintomáticos que impidan el diagnóstico temprano de las lesiones neoforativas de estas áreas descritas que pueden ser atendidas inicialmente por médicos de atención primaria y por odontoestomatólogos, cirujanos maxilofaciales y, por supuesto, por otorrinolaringólogos, por lo que, en nuestra opinión, todas las lesiones sospechosas de más de una semana de evolución deben remitirse al otorrinolaringólogo para su estudio anatomopatológico mediante biopsia.

Asimismo, el otorrinolaringólogo que atiende a pacientes con lesiones neoforativas en la cabeza y el cuello también debe tener un alto grado de sospecha de estar frente a un linfoma de Hodgkin/linfoma no Hodgkin ante masas cervicales, que deben formar parte de los diagnósticos diferenciales,<sup>7</sup> pero también ante otras lesiones en el ámbito otorrinolaringológico,<sup>11</sup> que pueden hacer pensar de inicio en infección o en tumores de origen epitelial. El estudio microbiológico no suele ser muy resolutivo porque la flora mixta aparece casi en todos nuestros casos. Por el contrario, la biopsia en el mismo momento de la exploración inicial suele ser definitiva para el diagnóstico de la lesión.

Aunque corresponderá al oncohematólogo completar el tipaje de la lesión y estadiar el proceso (Cuadro 3) en cada paciente para proponer el tratamiento y prever un pronóstico personalizado, la prueba de imagen (tomografía axial computada, resonancia magnética nuclear), la

### Cuadro 3. Estadios de Ann-Arbor

**Estadio I:** afectación limitada a un territorio ganglionar (I) o a una sola localización extraganglionar (IE)  
**Estadio II:** afectación de dos territorios o más del mismo lado del diafragma  
**Estadio III:** afectación ganglionar supradiafragmática y subdiafragmática  
**Estadio IV:** afectación únicamente extraganglionar con afectación ganglionar no contigua o múltiples afectaciones extraganglionares

#### Sufijo

**E:** afectación visceral contigua a una afectación ganglionar  
**A:** ausencia de signos clínicos de evolución  
**B:** fiebre superior a 38°C, sudores nocturnos o adelgazamiento superior a 10%

punción y estudio de la médula ósea y la TC-PET son en la actualidad pruebas de uso estandarizado para el estadiaje y control de la evolución de la enfermedad,<sup>9</sup> al igual que el estudio endoscópico de la vía aerodigestiva superior y de esófago y estómago.<sup>6</sup>

La quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) ha sido durante décadas el tratamiento de elección para estos pacientes. Los esquemas más agresivos son más tóxicos y no han demostrado beneficios adicionales.<sup>9</sup> Rituximab se administra para el tratamiento de los linfomas de células B CD20.<sup>12</sup>

Con la comunicación de este particular caso queremos poner en evidencia la necesidad, por un lado, de tener siempre presente a los linfomas de Hodgkin/linfomas no Hodgkin como afecciones que tendremos frecuentemente que diagnosticar, se manifiesten como masa cervical o como cualquier otra lesión en nuestra esfera de trabajo y que no evolucionen de la forma esperada y, por otro, la necesidad de colaborar con los oncohematólogos para llegar al diagnóstico y estadiaje más temprano posible en estas situaciones, que a veces nos llegan con sospechas clínicas de las más diversas, y con retrasos en su

derivación que deben evitarse por el profesional sanitario que los atienda por primera vez.

## REFERENCIAS

1. Khosravi SP, Pérez-Manga G. Linfoma B difuso de células grandes. *Med Clin (Barc)* 2006;127:17-21.
2. Picard A, Cardinne C, Denoux Y, Wagner I, et al. Extranodal lymphoma of the head and neck: a 67-case series. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2015;132:71-75.
3. Le Gouill S, Talmant P, Touzeau C, Moreau A, et al. The clinical presentation and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC rearrangement. *Haematologica* 2007;92:1335-1342.
4. Iguchi H, Wada T, Matsushita N, Oishi M, Yamane H. Anatomic distribution of hematolymphoid malignancies in the head and neck: 7 years of experience with 122 patients in a single institution. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 2012;132:1224-1231.
5. Kiessling S, Soyka MB, Huber, GF, Holzmann D, Laske RD. Delayed diagnosis of sinonasal lymphoma due to bilateral manifestation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2016). doi:10.1007/s00405-016-4275-z.
6. Munck JN, Schwaab G. Lymphomes des voies aérodigestives supérieures. *Encycl Méd Chir Oto-rhino-laryngologie* 2001;20-957-A-10, 6 p.
7. Urquhart A, Berg R, Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2001;111:1565-1569.
8. Kuan EC, Tajudeen BA, Bhuta SM, Palma Diaz MF, et al. Incidental finding of lymphoma after septoplasty. *Allergy Rhinol* 2016;7:1-6, doi: 10.2500/ar.2016.7.0153
9. Grande-García C. Actualización del tratamiento del linfoma difuso de células grandes B. [www.leucemiaylinfoma.com/modulos/CH/2011/Capitulo\\_3-II\\_2011.pdf](http://www.leucemiaylinfoma.com/modulos/CH/2011/Capitulo_3-II_2011.pdf)
10. Zerga ME. Linfoma difuso de células grandes B de mal pronóstico. Desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas. *Hematología* 2015;19:183-193.
11. García-Callejo FJ, Montoro-Elena MJ, Llópez-Carratalá I, Monroy-Parada V y col. Enfermedad de Hodgkin en otorrinolaringología. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011;62:287-294.
12. Guevara-Arismendy NM, Jaramillo-Arbeláez PE, Gaviria-Jaramillo LM. Linfoma B difuso de células grandes: factores pronósticos en la era del rituximab. *IATREIA* 2013;26:302-312.

Por error, en el artículo **Utilidad del neuromonitoreo intraoperatorio del nervio laríngeo recurrente durante la cirugía tiroidea**, publicado en *Anales de Otorrinolaringología Mexicana*, 2016;61(4):263-270, el primer autor apareció como Juan Carlos Juárez-Ferrer; el nombre correcto es Jorge Carlos Mauricio Juárez-Ferrer.