

# Linfoma anaplásico de columna cervical. Doble reto diagnóstico para el otorrinolaringólogo

## Cervical spine anaplastic lymphoma. Double diagnostic challenge for the otorhinolaryngologist

Julio Rama L<sup>1</sup>, Elena Rizzo R<sup>1</sup>, César García G<sup>1</sup>, Meritxell Tomás F<sup>1</sup>, Rafael Ramos A<sup>2</sup>.

### RESUMEN

*Las metástasis de la columna vertebral cervical no se ven comúnmente en el área otorrinolaringológica, y por lo tanto corren el riesgo de pasar por alto durante la evaluación del paciente. Presentamos un caso inusual evaluado debido a las metástasis de la columna cervical de un tumor primario desconocido. Después de extensos procedimientos de estudio que no eran diagnósticos, se obtuvo una biopsia mediante un abordaje cervical extendido. El paciente fue diagnosticado con un linfoma anaplásico, una enfermedad muy rara en la región de cabeza y cuello. Discutimos los hallazgos histológicos y la presentación clínica de esta condición.*

**Palabras clave:** Cuello; columna cervical; linfoma; cervicotomía.

### ABSTRACT

*Cervical spine metastases are not commonly seen in the otolaryngology clinic and therefore run the risk of being overlooked during patient evaluation. We report an unusual case evaluated due to cervical spine metastases from an unknown primary tumor. After extensive workup procedures that were non-diagnostic, a biopsy was obtained through an extended cervical approach. The patient was diagnosed with an anaplastic lymphoma, a very rare disease in the head and neck region. We discuss the histologic findings and clinical presentation of this condition.*

**Key words:** Neck; cervical spine; lymphoma; cervicotomy.

<sup>1</sup> Médico Servicio Otorrinolaringología. Hospital Universitario Son Espases. Palma Mallorca, España.

<sup>2</sup> Médico Servicio Anatomía Patológica. Hospital Universitario Son Espases. Palma Mallorca, España.

## INTRODUCCIÓN

Los tumores que con más frecuencia producen metástasis óseas son los cánceres de mama, próstata y pulmón. La columna vertebral es un sitio metastático frecuente de estos tumores<sup>1</sup>. El setenta por ciento de las metástasis vertebrales afectan a la columna dorsal, mientras que la columna lumbar está involucrada en alrededor del veinte por ciento de los casos y tan solo en el 10% de los casos se afecta la columna cervical<sup>1</sup>. Los linfomas anaplásicos, descritos por Stein y col, son un grupo distinto de linfomas que se caracterizan por sus células tumorales mal diferenciadas y la expresión de la membrana del antígeno CD30<sup>2</sup>.

## CASO CLÍNICO

Paciente varón de setenta años de edad remitido a nuestro hospital para la evaluación de múltiples metástasis de un tumor primario desconocido. Se presentó con una historia de 10 días de fiebre, así como dolor y debilidad en extremidad superior derecha durante las últimas 48 horas. Las pruebas

complementarias mostraron nódulos hepáticos, un nódulo en la base pulmonar izquierda y una masa en la columna cervical C5-C6 (Figura 1). Se realizó PET-CT y se sugirió la presencia de metástasis múltiples de un origen primario desconocido (Figura 2).

Sospechando un proceso linfomatoso, se realizó una biopsia guiada por TC de los nódulos hepáticos, ya que el nódulo pulmonar no era accesible. También se realizó una aspiración de médula ósea y biopsia. El análisis histopatológico no fue concluyente para ninguna de las biopsias. Debido a ello, se decidió realizar una biopsia abierta de la masa en la columna cervical. La muestra se obtuvo a través de un abordaje cervical posterior realizado por el departamento de neurocirugía, sin embargo el resultado de la biopsia fue negativo.

Debido a la falta de un diagnóstico específico para poder iniciar el tratamiento, se realizó un nuevo intento de obtener una biopsia. Nuestro departamento fue consultado para evaluar la posibilidad de una biopsia abierta a través de un abordaje cervical. Después de revisar el caso, consideramos que el abordaje era factible con una cervicotomía. Se realizó un abordaje cervical

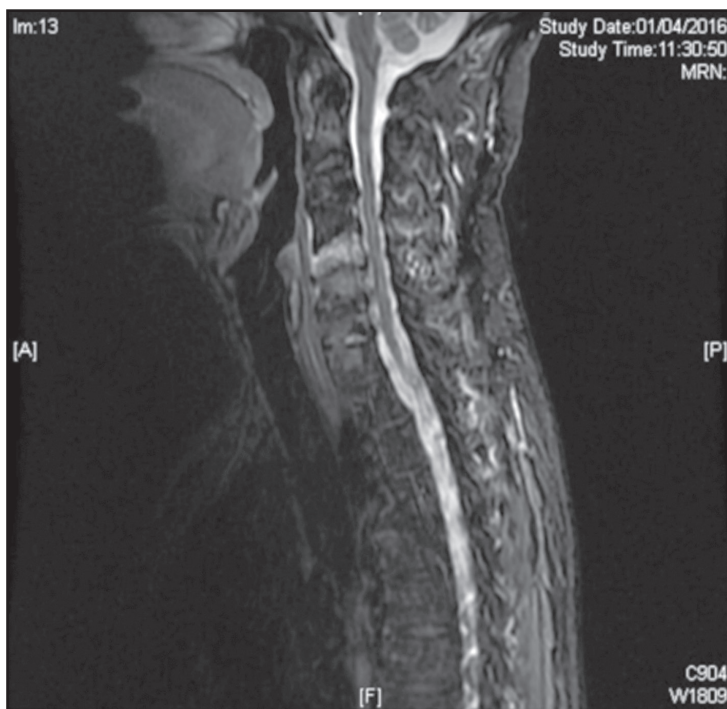


Figura 1. Resonancia magnética de columna cervical: Lesiones hiperintensas en STIR en C5-C6 que tras la administración de contraste tienen una absorción intensa y homogénea, compatible con infiltración de médula ósea por metástasis. Asocia efecto masa en tejido blando.

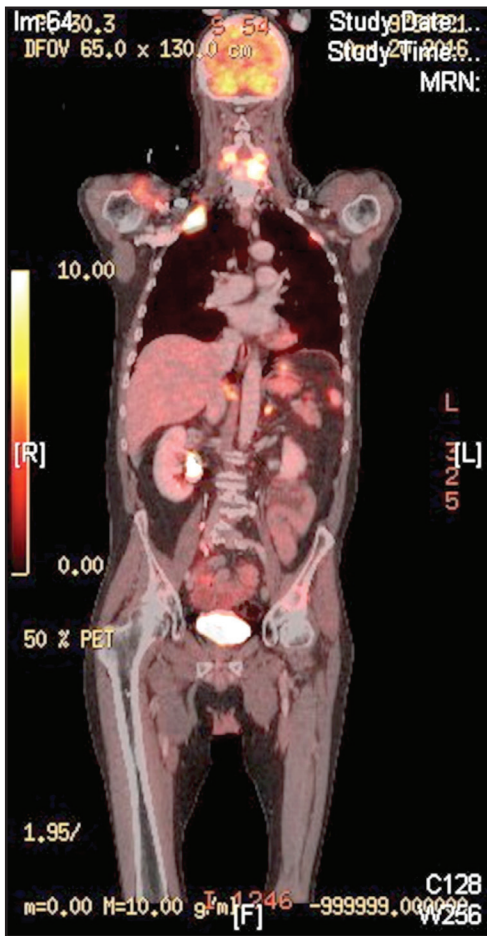


Figura 2. PET-CT del cuerpo entero muestra múltiples lesiones óseas hipermetabólicas diseminadas intensamente, en el hígado, el bazo y la glándula suprarrenal izquierda y ganglios supra e infrafragmáticos.

extendido de la columna cervical mediante una incisión de cervicotomía (cervicotomía de André). Después de una adecuada disección y exposición, se lateralizó la laringe con el fin de inspeccionar y palpar los músculos prevertebrales y la superficie anterior de la columna cervical. Se palpa una pequeña área irregular y la disección se continúa a través de la fascia prevertebral y los músculos. El tumor se identificó sobresaliendo de la vértebra cervical C5-C6 y se procedió a toma de una muestra (Figura 3). Las biopsias se enviaron intraoperatoriamente, confirmando un proceso linfomatoso.

En la histopatología definitiva se observó la proliferación de dos grupos de células linfoides pleomórficas distintas integradas en un componente celular reactivo. El primer grupo tenía un citoplasma eosinofílico y células multinucleadas. Estos núcleos eran irregulares y dispuestos en forma de herradura. El otro grupo tenía células grandes, con una cantidad moderada de citoplasma y un núcleo vesicular con prominentes nucléolos blásticos. La tinción inmunohistoquímica fue ampliamente positiva para CD30 en la membrana celular y en la región de Golgi (Figura 4).

El resto de los marcadores, incluyendo CD3, CD20, ALK1, CD15, CD45, CK y S-100 fueron negativos. El fenotipo es positivo para CD2, CD7, CD43 y perforina. Los antígenos CD5, CD4, CD8, antígeno de membrana epitelial (EMA), granzima B y ARN codificados por virus de Epstein-Barr (EBER) son negativos. Por tanto, fue diagnosticado como un linfoma no Hodgkin anaplásico de células

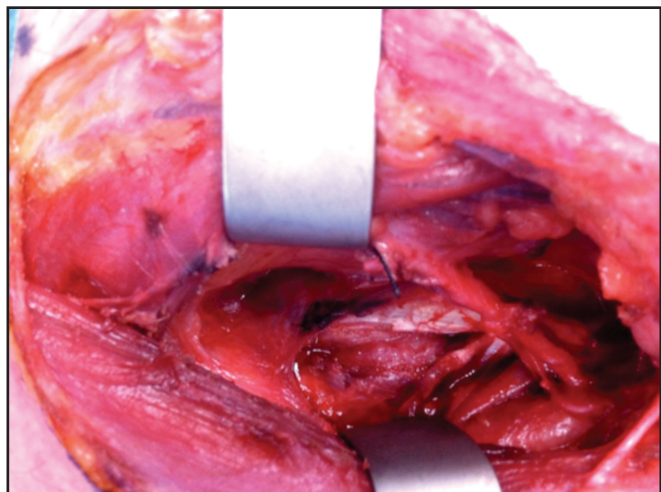


Figura 3. Abordaje laterocervical derecho donde se observa área biopsiada.

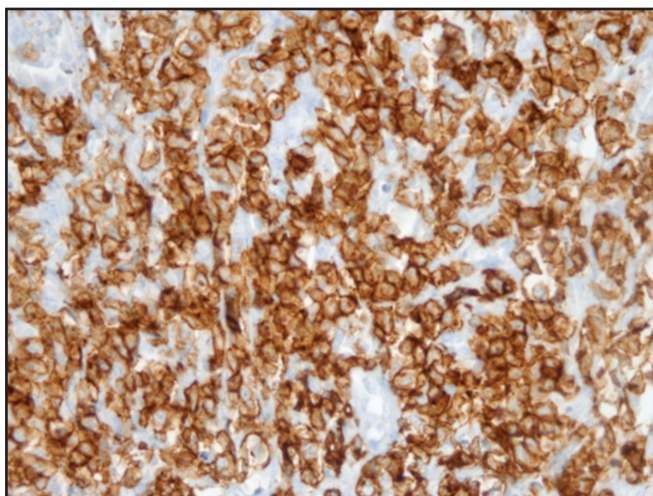


Figura 4. La tinción inmunohistoquímica es ampliamente positiva para CD30 en la membrana celular y en la región de Golgi.

T en estadio IV. El paciente recibió tratamiento de protocolo de quimioterapia pero tuvo una tolerancia pobre; desarrolló neutropenia severa y murió 3 semanas después del diagnóstico.

## DISCUSIÓN

### *Tipo histológico*

La mayoría de los casos de linfoma no Hodgkin extranodal se encuentran en las amígdalas, la nasofaringe, la glándula tiroides y las glándulas salivales. Se ha estimado que la prevalencia general de la enfermedad extranodal oscila entre el 10% y el 35% de todos los casos de linfoma no Hodgkin<sup>3,4</sup>. Este grupo de linfomas descrito originalmente por Stein y col<sup>2</sup>, se divide en formas primarias sistémicas, cutáneas y de virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La forma sistémica primaria se subdivide adicionalmente en el linfoma quinasa-1 anaplásico (ALK-1) -positivo y el ALK-1-negativo, basado en la expresión de esta proteína, que está asociada con la translocación t (2;5)<sup>2-4</sup>. El linfoma de ALK-1 es un tumor muy distinto basado en la expresión del antígeno Ki-1. Este caso es un linfoma de células T y está formada por acúmulos de grandes células anaplásicas. Debido a la translocación en t (2;5), existe una

fusión del extremo N-terminal de la nucleoplasmina (NPM) con el extremo C-terminal de la linfoma quinasa anaplásica (ALK). Esta fusión NPM/ALK parece desencadenar una transformación maligna y parece ser muy específica para el linaje de células T de AL<sup>3</sup>. El antígeno Ki-1 originalmente descrito se denominó posteriormente CD30, un receptor de citocina transmembrana de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral<sup>3</sup>. Estos linfomas son extremadamente raros, y su evaluación y tratamiento pueden ser desafiantes debido a las dificultades planteadas en el momento del diagnóstico<sup>4</sup>. El AL puede afectar las estructuras extranodales como los tejidos blandos, los huesos, el hígado y los pulmones<sup>5</sup>. Nuestro paciente se presentó en una etapa avanzada y tuvo todos estos órganos afectados, sin embargo ninguno fue fácilmente accesible para su diagnóstico.

Las AL tienen un amplio espectro de patrones morfológicos y se subclasifican en múltiples variantes (comunes, linfocitocíticas, de tipo Hodgkin, de células pequeñas o patrón mixto). Nuestro paciente tenía una variante linfocitocítica de linfoma anaplásico.

Los pacientes con ALK-AL negativo tienen una edad media en el diagnóstico de 55-60 años. Alrededor del 75% de los pacientes con este tipo de tumor presentan síntomas sistémicos como fiebre y astenia.

La etapa IV está determinada por la participación de más de un órgano extralinfático y, como el 60% de los pacientes con esta enfermedad, nuestro paciente también presentó afectación linfática extranodal<sup>5,6</sup>. Los pacientes con ALK + ALCL exhiben resultados significativamente mejores que los pacientes con ALK-ALCL, con supervivencia global a 5 años de 70%-80% y 33%-49%, respectivamente<sup>5</sup>. Este tipo de AL con afectación extranodal en área otorrinolaringológica no ha sido reportado en la literatura.

### **Localización**

Las metástasis vertebrales cervicales generalmente se presentan con dolor. También pueden causar síntomas medulares compresivos, tales como entumecimiento o paresia motora. Cabe señalar que el síntoma más frecuente es el dolor cervical. El dolor es una queja médica común y por lo tanto puede conducir a un diagnóstico tardío. Debemos considerar los tumores y metástasis dentro del diagnóstico diferencial de dolor cervical refractario al tratamiento. Las metástasis rara vez se encuentran como lesiones individuales. Por lo general se ven como lesiones múltiples que afectan a diferentes localizaciones, incluyendo los órganos sólidos<sup>4,6</sup>. Las lesiones vertebrales se encuentran en sólo el 1,7% de todos los linfomas que afectan a los huesos. La gran mayoría aparece en la escápula,

la pelvis, el fémur y la tibia<sup>4,6</sup>. Se han descrito linfomas no Hodgkin y epidurales en pequeñas series de casos que involucran la columna torácica y la columna lumbar<sup>7</sup>.

Las enfermedades en esta región anatómica pueden ser difíciles de acceder y diagnosticar. Un abordaje quirúrgico a esta área no es excepcional o extremadamente complejo para los otorrinolaringólogos, ya que se realiza para drenar los abscesos y tratar la enfermedad de Forestier<sup>8,9</sup>. Por lo tanto, creemos que los cirujanos otorrinolaringológicos deben participar en el diagnóstico y tratamiento de estos sitios tumorales inusuales.

El pronóstico de los pacientes con metástasis vertebrales cervicales es peor, teniendo una mayor mortalidad que los pacientes con enfermedad espinal no cervical<sup>10</sup>. Las opciones de tratamiento disponibles para la enfermedad de la columna vertebral metastásica incluyen radioterapia, cirugía y quimioterapia. Varios factores determinarán la mejor modalidad de tratamiento. La cirugía está indicada en pacientes con compresión de la médula espinal o inestabilidad espinal<sup>10</sup>. Recientes avances quirúrgicos han mejorado significativamente las opciones quirúrgicas para los pacientes con metástasis de la columna cervical<sup>1,10,11</sup>. En nuestro caso, una masa extraparenquimatosa intradural de la médula espinal en la columna cervical con enfermedad sistémica no ha sido reportada previamente en el área de cabeza y cuello.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. BARUAH P, RANDALL CJ, BURGESS A. Unusual presentation of cervical spine metastases to the ENT surgeon. *J Laryngol Otol* 2013; 127: 92-5.
2. STEIN H, MASON DY, GERDES J ET AL. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 1985; 66: 848-58.
3. SMITH Z, SEDRAK MF, KHOO L. Primary bony non-Hodgkin lymphoma of the cervical spine: a case report. *J Med Case Rep* 2010; 4: 35.
4. CIKOJEVIC D, GLUNCIC I, PEŠUTIC-PISAC V, KLANCNIK M, COLOVIC Z. Primary laryngeal NK/T-cell non-Hodgkin lymphoma: A case report. *Ear Nose Throat J* 2012; 91: 10-12.
5. NOVELLO M, LAURIOLA L, DELLA PEPA GM, LA ROCCA G, COLI A, VISOCCHI M. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma presenting as intradural spinal mass: First reported case and review of literature. *Neuropathology* 2013; 33: 418-23.
6. CIKOJEVIC D, GLUNCIC I, PEŠUTIC-PISAC V, KLANCNIK M, COLOVIC Z. Primary laryngeal NK/T-cell non-Hodgkin lymphoma: A case report. *Ear Nose Throat J* 2012; 91: 10-2.
7. SMITH Z, SEDRAK M, KHOO L. Primary bony non-Hodgkin lymphoma of the cervical spine: a case report. *J Med Case Rep* 2010; 4: 35.
8. LIN HW, QUESNEL AM, HOLMAN AS, CURRY WT JR, RHO MB. Hypertrophic anterior cervical osteophytes causing dysphagia and airway

- obstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009; 118: 703-7.
9. CAMINOS CB, CENOZ IZ, LOUISE CJ, OTANO TB, ESAIN BF, PEREZ DE CIRIZA MT. Forestier disease: an unusual cause of upper airway obstruction. *Am J Emerg Med* 2008; 26: 1072, e1-3.
10. AIZENBERG MR, FOX EB, SUKI D, McCUTCHEON IE, RAO G, RHINES LD. Surgical management of unknown primary tumors metastatic to the spine. *J Neurosurg Spine* 2011; 16: 86-92.
11. HAREL R, ANGELOV L. Spine metastases: current treatments and future directions. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2696-707.