

Hamartoma linfoide.

Hiperplasia angiofolicular de los ganglios linfáticos

Por los Dres.:

ANGEL M. MORANDEIRA MARTIN,* ARISTIDES MARTINEZ CANALEJO,**
CARLOS CELAYA VENEREO*** y RENEE ACHON POLHAMUS****

Morandeira Martín, A. M. y otros. *Hamartoma linfoide. Hiperplasia angiofolicular de los ganglios linfáticos.* Rev Cub Ped 50: 6, 1978.

Se revisan los aspectos clínico e histico del Hamartoma linfoide. Se presenta un caso de esta afección en una niña de 9 años de edad con localización poco frecuente: en la región axilar izquierda. Se estudian los estados morbosos asociados con el hamartoma linfoide. Se plantea el tratamiento quirúrgico como curativo de esta afección. El hamartoma linfoide, entidad individualizada como tal, recientemente, representa un tumor benigno de causa no precisada, incluso rara, pero con informes cada vez más frecuentes de su ocurrencia.

Por crear confusión desde el punto de vista histico, y debido a su evolución clínica, esta entidad ha sido designada con los nombres de timoma simple, hamartoma de ganglio linfático, nódulo de hemolinfa gigante, linforreticuloma folicular, proliferación de tipo tumoral del tejido linfoide, hamartoma linfoide angiomatoso, así como, hiperplasia angiofolicular de ganglio linfático¹ y linfoma gigante benigno.² Con anterioridad a Castleman, que en 1954 lo denominó hiperplasia ganglionar del mediastino,^{3,4}

Symmers le llamó hemangiolinfoma de ganglios linfáticos. Pemberton y colaboradores lo nombraron ganglios de hemolinfa gigantes, mientras que Therburn y otros pensaron que se trataba de un timoma benigno.

El origen y la naturaleza exactas de esta lesión peculiar se comprenden poco. Castleman atribuyó la causa a un proceso inflamatorio crónico no específico¹ (hiperplasia benigna gigante de los ganglios linfáticos). Es, a partir de 1956, en el estudio realizado por este autor en 12 casos, que esta afección se individualiza.

Cohen, en 1957, informa dos casos. Abell, en ese mismo año, considera a esta lesión como un hamartoma. Zettergreen, en 1961, estima estas lesiones como neoplasias benignas linfáticas^{1,5} (linforreticuloma folicular).⁶

Lattes y Patcher, en 1962, consideran como hamartomas a las masas mediastínicas e intrapulmonares y a aquellas lo-

* Especialista. Jefe del departamento de cirugía. Hospital pediátrico docente de Centro Habana.

** Residente de 3er. año de cirugía pediátrica. Hospital pediátrico docente de Centro Habana.

*** Especialista de cirugía pediátrica. Hospital pediátrico docente de Centro Habana.

**** Especialista. Jefe del departamento de anatomía patológica. Hospital pediátrico docente de Centro Habana. Profesor adjunto de la Facultad No. 1.

calizadas en sitios donde existe normalmente tejido linfoide, y coristomas a los tumores intramusculares y subcutáneos y que se encuentran localizados en sitios donde no existe tejido linfoide.^{1,2} En este aspecto coinciden con ellos *Hirst y colaboradores*, *Garneau y colaboradores*, así como *Climie*.

Pemberton y Grimes consideraron estas lesiones como ganglios hemolinfáticos.

Harrison y Bertnatz, en 1963, emplearon el término descriptivo de "hiperplasia angiofolicular de los ganglios linfáticos".

Lee y colaboradores plantearon una teoría inmunológica^{3,4} e informaron un caso de anemia ferripriva grave, fiebre, esplenomegalia marcada y plasmocitosis de la médula ósea asociada a un hamartoma linfoide del mediastino. La anemia fue curada después de la resección. Casos similares han sido descritos por *Abell y colaboradores*, *Neerhot y colaboradores*, en un caso de hamartoma de localización subhepática detectado por gammagrama con TC 99,⁵ así como *Luthi y colaboradores*.

Green, Dameshek, Desai y Creger han sugerido que bajo ciertas circunstancias los linfocitos maternos pueden alojarse en los ganglios linfáticos fetales, y un tiempo después del nacimiento producir anticuerpos contra los tejidos del huésped; o servir como antígenos en el propio tejido linfoide del niño, quien reaccionaría después de extinguirse la inmunotolerancia.

La causa de la proliferación linfoide misma no se comprende bien; sin embargo, la infección crónica y los virus se han sugerido como causas posibles.

Paramio Ruibal y Pérez Martínez informaron dos casos en nuestro medio en 1967: uno de localización intratorácica en el mediastino posterior y otro extratorácico en la región lateral derecha del cuello.

Hasta 1970 se habían informado 75 ejemplos de esta lesión,⁶ que llegan a 78 casos con los tres dados a conocer por *Latour*.¹

En 1971 el conjunto de casos conocidos se acercaba a un centenar, según *Souquet*.⁶

En Francia se han informado varios casos, así como en la literatura médica anglosajona, y en los últimos cinco años se han realizado numerosas investigaciones.

Presentamos un caso más de hamartoma linfoide de localización extratorácica en la región axilar izquierda, el cual es de interés por lo infrecuente de su aparición y los excelentes resultados del tratamiento quirúrgico.

Presentación de un caso

Paciente M.R.R., de 9 años de edad, sexo femenino, raza blanca, con HC 60406, que ingresa por presentar aumento de volumen en región axilar izquierda.

HEA. Niña procedente de Pinar del Río que acude a nuestro centro por tumor en región axilar izquierda, de algunos años de evolución, que tiene relación, según la madre con varicela padecida por la niña cuando pequeña. Antecedentes de buena salud anterior. Por todo lo referido, se decide su ingreso para su estudio y tratamiento.

APF. Sin datos de interés.

Antecedentes prenatales, natales y posnatales. Embarazos 4, partos 3 a término, eutócicos. Actualmente se encuentra embarazada.

Pesó al nacer 7½ libras; caída del cordón umbilical a los tres días. Resto normal. Desarrollo psicomotor normal.

Escolaridad. Terminó 3er. grado de primaria. Buen aprovechamiento escolar.

Vacunaciones. BCG, no dejó huella. DPT. El carné escolar actualizado.

Alimentación. Leche materna hasta el año de edad. Buena ablactación.

APP. Varicela cuando pequeña. Hepatitis viral hace 4 años. Sepsis urinaria referida en una ocasión. Resto sin importancia. Niega: alergia, asma e intolerancia a medicamentos.

Examen físico. Paciente normolínea que deambula sin dificultad, mucosas normocoloreadas. Piel y faneras sin alteraciones. Peso: 54 libras. Talla: 131 cm. Soma: sin alteraciones.

Examen físico regional. Cráneo y cara: normal. Cuello: normal. Tórax: normal excepto en la región axilar izquierda, que presenta tumor de consistencia blanda, de 8 cm en su diámetro mayor, polilobulado, no adherido a los planos superficiales y sí a los profundos; no doloroso

y sin cambios en la coloración en la piel que lo recubre. Abdomen sin alteraciones. Extremidades sin alteraciones.

Examen físico por aparatos. Negativo.

Complementarios. Hb: 12,6 g; Hto: 41; Leuco: 5800; Seg: 64; Eos: 1; Mono: 2; y Linfo: 33.

Parcial de orina: Leuco: 2 x campo. Epitelios planos: algunos. Trazas de albúmina. Abundantes sales amorfas.

Tiempo de coagulación: 9 min. Tiempo de sangramiento: 1 min. Tiempo de protrombina: control 15 seg. Pcte. 15 seg.

Heces fecales: áscaris. Directo 1 x campo. Concentrado 10 x campo.

Rx de tórax: no se observan alteraciones pleuropulmonares.

Comentarios. La paciente fue operada por presentar tumor grande, polilobulado, ricamente vascularizado en la región axilar izquierda, con prolongaciones debajo de los músculos pectorales izquierdos, así como cuatro pequeños tumores satélites del tumor mayor. Buena evolución posoperatoria. Se le dio de alta a los 10 días siguientes.

DISCUSION

Múltiples son las localizaciones descritas que puede tener esta afección; entre las localizaciones intratorácicas, el mediastino posterior ocupa un lugar predominante. Ha sido descrita en mediastino anterior y superior, en ambos hilios, así como en localizaciones peribronquiales; otros sitios incluyen el pulmón y las fisuras interlobares.

Las localizaciones intratorácicas incluyen 2/3 aproximadamente de los casos descritos y el tercio restante corresponde a las extratorácicas (axila, cuello, pelvis,^{1,2} retroperitoneo,⁵ músculos de la pared torácica, hombro, brazo,³ la mama, el mesenterio,^{1,2} el ano, la vulva⁹ y la boca).⁷ También ha sido informado como causa de invaginación del fondo del ciego.¹¹

Debe considerarse una afección benigna. En la literatura médica no se encuentra recurrencia ni propagación metastásica después de la resección completa o incompleta.

Clinicamente presenta cuatro características fundamentales:

1. Es esencialmente asintomático,^{1,5} aunque en algunos pacientes se detecta anemia, por deficiencia de hierro, resistente al tratamiento,^{1-3,5,7} así como síndrome de retraso del crecimiento;^{1,3} se ha descrito asociado a un síndrome nefrótico.² En ocasiones se han observado infecciones pulmonares repetidas o dificultad en la respiración, así como disfonía por una localización laríngea del tumor.¹¹ Por supuesto que pueden existir manifestaciones por la compresión del tumor, pero en general se descubre accidentalmente en un estudio radiográfico del tórax. Se ha informado "fiebre de origen desconocido", dolor en epigastrio, amenorrea y PFH alteradas asociadas a un hamartoma en el mesenterio del intestino delgado. Si la fiebre está asociada a anemia refractaria e hiperglobulinemia se debe tener en cuenta esta afección. El diagnóstico estará dado por la demostración del tumor.¹²
2. Está presente durante largos periodos de tiempo y crecen con mucha lentitud.
3. Ausencia de recurrencia aun después de resecciones parciales.
4. Se ve fundamentalmente en personas jóvenes.

El paciente más joven hallado entre los que presentaron el tumor en localización intratorácica tenía 8 años y en la de extratorácica, 7 años; el más viejo contaba 59 años; el mayor porcentaje de pacientes con este tipo de tumor se encuentra entre los 15 y 30 años. Se ha informado en todas las razas^{3,5,7} y en una proporción casi igual en ambos sexos.³

Macroscópicamente tienen gran tamaño (3 a 16 cm, promedio 5 cm).^{3,7,12} Son encapsulados o al menos bien delimitados^{4,5} y son solitarios. Con frecuencia hay una masa predominante con otras más pequeñas asociadas que pueden tener el aspecto de ganglios linfáticos agrandados normales.^{1,3,7} La superficie externa puede ser lobulada, aunque también lisa. Al corte, la superficie tiende a ser lisa y rojo homogéneo.³

Las características histicas incluyen hiperplasia de folículos linfáticos con proliferación capilar marcada e hiperplasia endotelial que erróneamente pueden interpretarse como corpúsculos de Hassall del timo (figuras de la 1 a la 5).

*Keller y colaboradores*² describieron dos tipos de características histicas con manifestaciones clínicas diferentes: 1. El tipo hialino-vascular, fue encontrado en el 80% al 90% de los casos informados, lo mismo asintomáticos que relacionados con síntomas provocados por presión. 2. El tipo de célula-plasmática puede presentar varias anormalidades; la más frecuente es la anemia refractaria, velocidad de eritrosedimentación elevada, hipoalbuminemia e hiperglobulinemia. Otras anormalidades incluyen fiebre, retraso del crecimiento, trastornos de la función hepática, linfadenopatía y leucocitosis. Estas anormalidades desaparecen o se hacen menos graves a los 30 ó 60 días después de la escisión del tumor, y su causa no está bien definida.

Burgert y colaboradores demostraron recientemente un factor de antieritropo-

yetina en el suero de un niño de 11 años con un hamartoma linfoide mesentérico asociado a anemia resistente, hipergamaglobulinemia y retraso del crecimiento (edad ósea 6 años), con corrección de los trastornos, y aumento del crecimiento hacia el tercer mes posterior a la intervención.

Aunque ocasionalmente se asocia al síndrome nefrótico, la causa del mismo no está bien definida. En el caso estudiado por *Humphreys y colaboradores*, las características histicas concuerdan con una lesión glomerular de cambio mínimo. Entre las consideraciones histicas se incluyen el daño inmunocomplejo glomerular y la nefrosis tóxica. Los complejos inmunes se han implicado como causa de lesión glomerular en ciertos casos de síndrome nefrótico que ocurren en la enfermedad de Hodgkin o en el carcinoma de pulmón o de colon. En el caso estudiado por *Humphreys*, la ausencia de inmunoglobulinas, de complemento o de depósitos densos de electrones a lo largo de los capilares glomerulares hacen improbable esta causa. Es posible, según

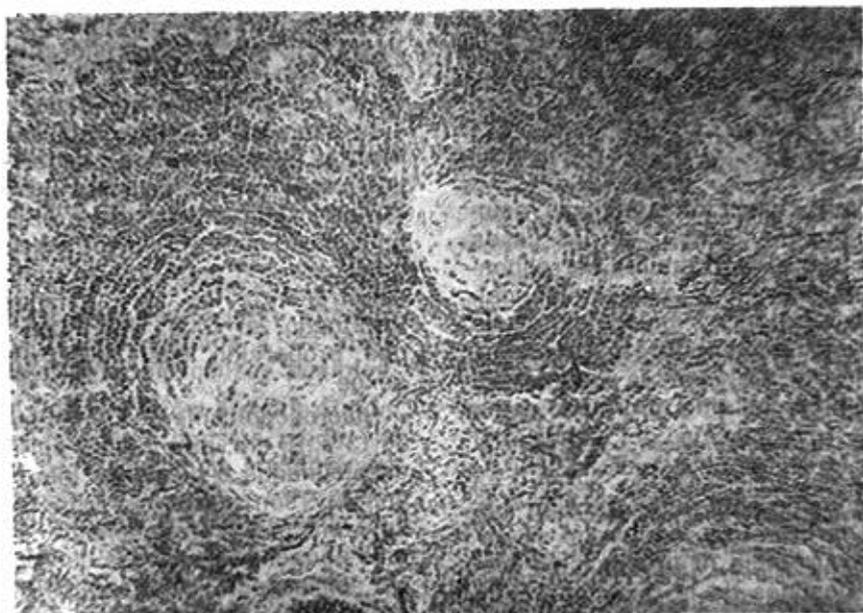


Figura 1. Se observan algunos folículos linfoides, con la típica disposición concéntrica periférica de linfocitos y centro en vías de hialinización y fibrosis (hematoxilina y eosina. X 100).

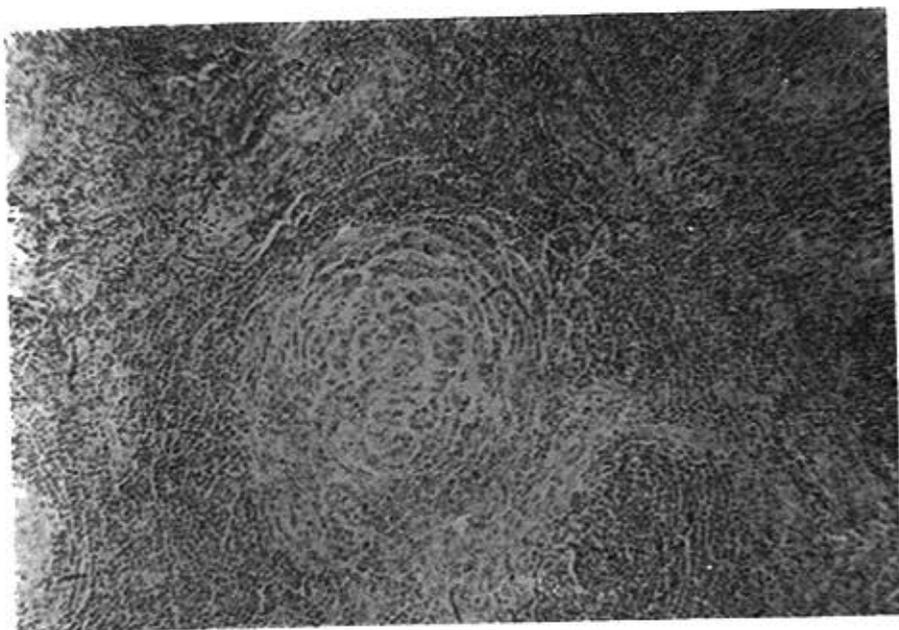


Figura 2. Otro folículo, de otro campo, para mostrar mejor la disposición antes descrita (hematoxilina y eosina. X 100).

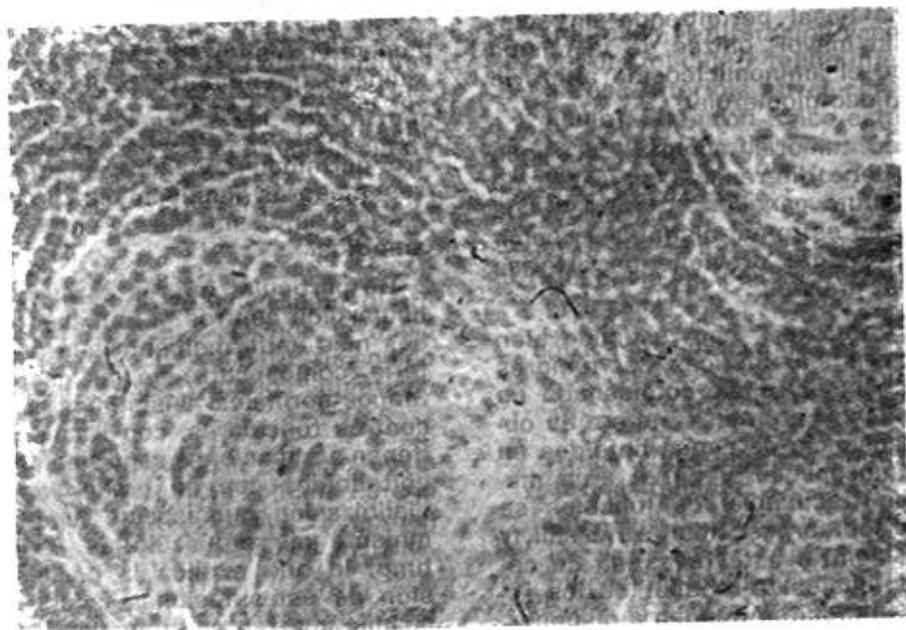


Figura 3. Fotografía a mayor aumento de los dos folículos centrales de los que aparecen en la figura 1 (hematoxilina y eosina. X 200)

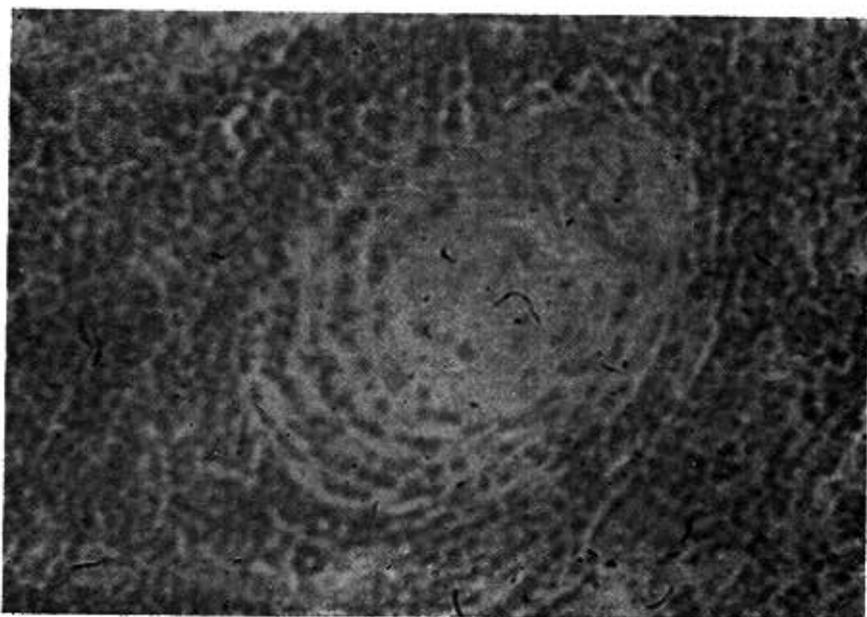


Figura 4. Fotografía a mayor aumento del folículo aislado, que aparece en la figura 2 (hematoxilina y eosina. X 200).

refiere el autor, que el tumor linfoide produjese una sustancia tóxica que alterase las propiedades metabólicas de la membrana basal permitiendo una permeabilidad mayor, quizás de la misma forma que el aminonucleósido altera la permeabilidad glomerular.

El tejido tumoral, aunque de origen linfoide, tiene diferencias marcadas de la arquitectura ganglionar normal y una vascularidad estromal distinta. Su suministro de sangre proviene de arterias sistémicas grandes.³

Lattes y Patcher¹¹ han resumido bien las características históicas. Los tumores consisten en un tejido linfoide con un cuadro folicular prominente, pero se observa la ausencia de senos linfoides en la zona subcapsular y en el área medular. Con frecuencia los folículos se parecen a los corpúsculos de Hassall, y la arteria central está revestida de células endoteliales. Alrededor de los folículos los linfocitos tienden a disponerse concéntricamente, y a menudo hay una fibrosis considerable. El componente fibroso no es distinto al visto en al-

gunos ejemplos de granulomas de Hodgkin pero no se pueden identificar células de Reed-Sternberg. Pueden producirse depósitos de calcio en el tejido conectivo hialinizado. Muchos vasos sanguíneos prominentes penetran el tejido de la zona capsular, y se ramifican varias veces hasta que entran en un centro germinal. Los componentes celulares menores incluyen una propagación de células plasmáticas y unos pocos eosinófilos.

De particular interés es el cuadro folicular con centros germinales distribuidos más uniformemente que en la periferia, como ocurre en los ganglios linfáticos normales.⁷ Insistimos en que los centros foliculares, con frecuencia contienen agrupaciones centrales de células epitelioides con un grado variable de hialinización y un aspecto superficial semejante al corpúsculo de Hassall del timo, lo que explica la posible confusión de estas lesiones con el timoma cuando ocurren en el mediastino. En general está ausente el cuadro de los sinusoides-linfáticos, típico de los ganglios normales.



Figura 5. Región periférica subcapsular en la que se observa, de arriba hacia abajo: partes de la cápsula conectiva del ganglio; en la porción central: proliferación linfocítica; y en la parte inferior: vasos sanguíneos de gruesa pared, que se continúan más periféricamente en el extremo izquierdo (no incluido en la figura) (hematoxilina y eosina. X 100).

Bersak, considera dos subgrupos: uno con centros germinativos prominentes (que recuerdan los corpúsculos de Hassall) sin calcificación focal; y otro con calcificación focal, pero con ausencia de folículos prominentes.

Los detalles histicos mayores serán, por tanto:²

1. La arquitectura folicular está distribuida difusamente en toda la masa más bien que en la periferia, como sucede en los ganglios linfáticos normales.
2. La característica más notable es la presencia de centros foliculares con apariencia epiteloide, que recuerdan vagamente los corpúsculos de Hassall.
3. Ausencia de arquitectura sinusoidal de ganglio linfático.
4. Un patrón vascular definido en los folículos y tejidos interfoliculares

(marcada proliferación vascular al nivel del folículo y tejido interfolicular, gruesa arteriola en el centro del folículo). El patrón típico está dado por la penetración de los vasos —la mayoría sin luz— en los folículos en forma radiada, lo que hialiniza sus paredes.

5. Ausencia de células bizarras o anaplásicas.

Entre los detalles menores tenemos:

1. Disposición concéntrica de los linfocitos periféricos en los folículos.
2. Áreas colagenizadas dentro y fuera de los folículos.
3. Buena delimitación entre los folículos y las áreas interfoliculares, y en muchos de los folículos, delimitación entre el centro y la periferia.
4. Grado mínimo de fagocitosis, incluidos pigmentos antracóticos.³
5. Ausencia de mitosis atípicas.

6. En ocasiones se identifican células plasmáticas y eosinófilos.
7. Se ha informado plasmocitosis en la médula ósea.¹

CONCLUSIONES

- El hamartoma linfoide es considerado una lesión benigna.
- Sus localizaciones pueden ser intra o extratorácicas, y corresponden al mediastino posterior y anterior, el mayor número de casos.
- Entre las localizaciones extratorácicas frecuentes se encuentran la axila, el cuello, hombro, región supraclavicular, pelvis y más rara vez el mesenterio.
- Se ha descrito asociado al síndrome nefrótico: anemia por déficit de hierro refractaria al tratamiento, alteraciones de la función hepática, "fiebre de origen desconocido", retardo del crecimiento, esplenomegalia, hipoalbuminemia, así como hipergammaglobulinemia.
- Se informa la regresión de estas manifestaciones después de su extirpación.
- No se ha demostrado recurrencia ni metástasis hasta el presente, aun en un caso con 19 años de seguimiento.²
- El tratamiento de elección es su extirpación quirúrgica. Algunas veces su ablación es imposible por las adherencias y los grandes vasos vecinos. En el caso de *Stanford* la radio-

terapia permitió la regresión completa.⁶

- Históricamente debe ser diferenciado de la hiperplasia de ganglios linfáticos reactiva simple, del granuloma de Hodgkin, linfoma maligno y del timoma.
- Su aspecto puede hacernos pensar además de en el timoma, en un neurinoma, en un bocio ectópico, en un angioma —tanto por su aspecto clínico como angiográfico—, en un teratoma —sobre todo si existen calcificaciones intratumorales— o en un aneurisma de la aorta (*Souquet*).⁶
- Ante un síndrome nefrótico asociado a una enfermedad tumoral, debemos tener en cuenta, además de la enfermedad de Hodgkin y otros linfomas: del carcinoma del pulmón, del estómago, de los ovarios y del colon, la afección que nos ocupa.
- Ha sido descrito el aumento del nivel de la fosfatasa alcalina, la elevación de las transaminasas pirúvica y oxalacética, así como la ligera concentración de cobre urinario.
- Cuando la fiebre prolongada de causa no precisada está asociada a anemia resistente e hiperglobulinemia, se debe considerar en el diagnóstico diferencial, la hiperplasia de un ganglio linfático gigante o hamartoma linfoide conjuntamente con enfermedad reumática, inflamatoria crónica del intestino, e infecciones crónicas.

SUMMARY

Morandeira Martín, A. M. et al. *Lymphoid hamartoma. Angiofollicular hyperplasia of lymph nodes.* Rev Cub Ped 50: 6, 1978.

Clinical and histologic features of lymphoid hamartoma are reviewed. A 9 year old girl with a lymphoid hamartoma rarely located in the left axillar region is presented. Morbid states associated to lymphoid hamartoma are studied. The surgical treatment is suggested as curative for this affection. Lymphoid hamartoma has been recently individualized as a benign tumor with an obscure origin and a rare appearance though reports on its occurrence are each time more frequent.

RESUME

Morandeira Martín, A. M. et al. *Lymphoid hamartoma. Angiofollicular hyperplasia of lymph ganglions lymphatiques.* Rev Cub Ped 50: 6, 1978.

Les aspects clinique et tissulaire représentés dans l'hamartome lymphoïde sont revus. Les auteurs présentent le cas d'une fille âgée de 9 ans, porteuse d'un hamartome lymphoïde de localisation peu fréquente: à la région axillaire gauche. Les états morbides associés à l'hamartome lymphoïde sont étudiés. Le traitement chirurgical est recommandé en tant que traitement curatif de cette affection. L'hamartome lymphoïde, entité individualisée récemment, représente une tumeur bénigne de cause non précisée, même rare, mais qui est chaque jour plus fréquente.

РЕЗЮМЕ

Морандейра Мартин, А.М.; и др. ангиофоликулярная гиперплазия лимфатических желёз. Rev. Cub. Ped. 50; 6, 1978

Проводится клиническое и гистическое обозрение аспектов, имеющих место при лимфатической амартоме. Представляется случай лимфатической амартомы у девочки девятилетнего возраста с локализацией очень редко встречающейся: в левой аксиллярной части. Проводится исследование болезненного состояния, ассоциируемое с лимфатической амартомой. Говорится, что хирургические вмешательства представляют собой хороший метод при лечении этого заболевания. Лимфатическая амартома является индивидуальной болезнью и с недавнего времени представляет собой незлокачественную опухоль, возникающей по неизвестным причинам либо же по неуточненным причинам. Эта болезнь очень странна, хотя всё с большей частотой появляется в информации.

BIBLIOGRAFIA

1. Sethi, G.; Kopes, J. Intrathoracic Angiomatous lymphoid Hamartomas: A report of three cases, one of iron refractory anemia and retarded growth. J Thorac Cardiovasc Surg 61: 657-664, April, 1971.
2. Humphreys, S. et al. Mesenteric Angiofollicular lymph. Node hiperplasia. (Lymphoid hamartoma with nephrotic syndrome). Mayo Clin Proc 50: 317, Jun, 1975.
3. Hald, S.; Shields, T. Mediastinal Lymphoid Hamartoma. Arch Surg 101: 442, Sept. 1970.
4. Latour, F. et al. Hamartomes Lymphovasculaires. Union Med Can 99: 79, 1970.
5. Paramio Ruibal, A.; Pérez Martínez, R. Hamartomas linfoides intra y extratorácicos. (Hiperplasia angiofollicular de los ganglios linfáticos). Rev Cub Med 6: 559, Sept.-Oct., 1967.
6. Souquet, R. et al. Hamartome Lympho-Vasculaire du Mediastin Ayant Simule un Aneurisme de L'Aorte. Lyon Med 225: 737, April, 1971.
7. Daley, M.; Cornog, J. Pelvic Retroperitoneal lymphoid Hamartoma. J Urol 97: 235, Feb, 1967.
8. Tung, K.; Mc Cormack L. Angiomatous Lymphoid Hamartoma. Cancer 20: 525, April, 1967.
9. Kernen, J.; Morgan, M. Benign lymphoid Hamartoma of the Vulva. (Report of a case). Obstet Gynecol 35: 290, Feb., 1970.
10. Nagle, R. Lymphangiomatous Hamartoma with Intussusception of the Caput Caeci. Br J Surg 55: 879, Nov., 1968.
11. Climie, A. Lymphoid Hamartoma of Larynx. Laryngoscope. 74: 1381, Oct., 1964.
12. Gelly. Yearbook of Paediatrics, pp 269. Yearbook Medical Pub. Chicago, 1977.

Recibido: mayo 6, 1978.
Aprobado: mayo 12, 1978.