

LINFOMAS

Consideraciones generales

- 15 de septiembre, Día Mundial del Linfoma.
- La sospecha clínica de los linfomas es una etapa importante debido a que algunos tipos de linfomas son tratables y potencialmente curables cuando se diagnostican en etapas tempranas.
- “Es el primer cáncer en incidencia en jóvenes y la tercera causa de muerte por cáncer en niños”

Consideraciones generales

- GOTEL: “La mortalidad por linfomas aumentará en casi un 30% en los próximos 15 años”
- OMS: La incidencia aumenta en un 3% anual. A partir del año 2000 es la 5ta causa de muerte por cáncer en el mundo.
- En los últimos años con el desarrollo de la pandemia de VIH-SIDA se han incrementado de modo significativo algunas variedades de linfomas.
- Existen dos tipos de tejidos linfoides: central (médula ósea y timo) y periférico (sangre, bazo, ganglios linfáticos y asociado a mucosas)

Definición

Grupo heterogéneo de enfermedades malignas caracterizadas por la proliferación neoplásica de la porción linforreticular del sistema inmunitario, que tiene localización preferente en los ganglios linfáticos aunque hay algunos tipos de linfomas que van a asentar en tejido linfoide de estructuras viscerales no ganglionares.

Tumores sólidos hematológicos.

Dos grandes grupos: La Enfermedad de Hodgkin o Linfoma de Hodgkin y los Linfomas no Hodgkin.

Linfomas

Linfoma de Hodgkin o enfermedad de Hodgkin: Descrita por primera vez por Thomas Hodgkin en 1832. Su incidencia ha disminuido en las últimas décadas.

Neoplasia maligna de células B.

Linfoma no Hodgkin: Grupo de linfomas diferentes al linfoma de Hodgkin. Se originan en el tejido linfoide y se desarrollan como consecuencia de la expansión clonal de una u otra línea linfoide: **Linfocitos B (la mayoría) o T, más raramente NK.** Existen múltiples clasificaciones. Se incluyen más de 50 linfomas diferentes. Al contrario que la enfermedad de Hodgkin la incidencia ha ido en aumento en las últimas décadas.

Linfomas no Hodgkin. Clasificación

1. Linfomas agresivos. El linfoma agresivo más frecuente es el **linfoma difuso de grandes células B**, que es curable en el 60-70% de los pacientes con inmunoterapia combinada.
2. Linfomas de escasa malignidad (o indolentes). El linfoma no agresivo (indolente) más frecuente es el **linfoma folicular**, generalmente considerado incurable. Su curso es con recaídas y remisiones y necesita tratamiento intermitente

LNH

- Se desarrolla por alteraciones genéticas del ADN, como mutación, amplificación o supresión y translocación cromosómica.
- Algunos subtipos de linfomas no Hodgkin se asocian con infecciones, entre ellas el virus de Epstein-Barr, el *Helicobacter pylori* y el virus de la hepatitis C. El linfoma no Hodgkin es más frecuente entre pacientes inmunodeprimidos, como los trasplantados o los enfermos de VIH.
- No se lo considera una enfermedad hereditaria y en la mayoría de los casos no existe un factor etiológico establecido.

Clasificación Linfomas no Hodgkin

I. Linfomas no Hodgkin de células B: (90%)

1. Precursores B

2. Células B periféricas

Linfoma extraganglionar: MALT (tumor linfoide asociado a mucosas: gastrointestinal), bazo, piel, pulmón, médula hematopoyética, hígado.

3. Linfoma folicular.

4- Linfoma de células del manto.

5- Linfoma difuso de células B grandes.

6- Linfoma de Burkitt

El Linfoma extraganglionar (MALT) se han visto asociado a enfermedad ulcerosa gástrica y a infección por helicobacter pylori.

Clasificación Linfomas no Hodgkin

II. Linfomas no Hodgkin de células T y NK: (células asesinas naturales) (10%)

1. Precursores T

2. Células T periféricas

- Micosis fungoide (afecta la piel)
- Linfoma T Angioinmunoblástico
- Linfoma anaplásico de células grandes

LNH. Cuadro clínico

- Asintomático. Se detecta por el hallazgo incidental de adenomegalias al examen físico o en el Rx de tórax.
- Linfadenopatía persistente.
- Esplenomegalia.
- Aproximadamente 1/3 tiene afectación extraganglionar con afectación de cualquier órgano.
- Síntomas B: Fiebre, sudoraciones nocturnas, astenia, anorexia, pérdida de peso, prurito.
- ***Debe sospecharse el linfoma no Hodgkin ante la presencia de linfadenopatía persistente, esplenomegalia o una masa extraganglionar.***

Clasificación. Enfermedad de Hodgkin

I. Enfermedad de Hodgkin clásica:

1. Predominio linfocítico (**difusa**)
2. Esclerosis nodular
3. Celularidad mixta
4. Depleción linfocítica

II. Enfermedad de Hodgkin no clásica:

Linfoma Hodgkin **nodular** rico en linfocitos (predominantemente linfocítico). Esta es una variante sujeta a discusión. Estos pacientes tienen una forma más localizada, la supervivencia es más prolongada y existen menos fallos terapéuticos. No presentan células de Reed Sternberg.

Cuadro clínico

- La forma de presentación es bimodal: predomina entre los adolescentes y hasta los 25 a 35 años de edad, luego aparece otro pico de incidencia cercano a los 60 años (después de los 55).
- Más frecuente en el sexo masculino.
- Causa desconocida pero se asocia a infecciones virales (virus de Epstein-Barr), factores familiares e inmunosupresión.
- Los pacientes infectados con el VIH tienen un aumento considerable del riesgo de LH y comúnmente presentan un estadio más avanzado de la enfermedad, localizada en sitios inusuales, y tienen peor pronóstico.
- Por otra parte, en diferentes estudios se ha encontrado que las virosis infantiles como varicela, sarampión, paperas, rubéola y tos ferina pueden ser protectoras para la aparición de LH

ETIOPATOGENIA GENERAL.

Los Linfomas son más frecuentes en el sexo masculino, sobre todo la enfermedad de Hodgkin, cuya edad de presentación es bimodal: La etiopatogenia está actualmente en discusión.

Se plantea la relación existente entre estas entidades y las infecciones virales, cerca de un 30 a un 40% de los enfermos de Hodgkin padecieron previamente de mononucleosis infecciosa por el que también se asocia al linfoma de Burkitt.

En el curso de la infección VIH-SIDA hay incidencia aumentada de linfoma de células B con localización extraganglionar.

Historia familiar de linfoma: Aumenta la posibilidad de cáncer hematológico.

ETIOPATOGENIA

En general hay una predisposición aumentada a la presencia de linfomas malignos en los estados de inmunodeficiencias primarias y secundarias.

Otras enfermedades de origen inmunológico como el síndrome de Sjögren y la artritis reumatoidea guardan relación con algunos casos de linfomas malignos.

Otros factores ambientales han sido responsabilizados con la ocurrencia de linfomas no Hodgkinianos como es la exposición a diferentes agentes químicos.

Manifestaciones clínicas

Síntomas y signos iniciales comunes a los dos grupos:

- Aumento de volumen indoloro de los ganglios linfáticos cervicales, axilares o inguinales (principalmente)
- Síndrome febril prolongado sin causa aparente.
- Esplenomegalia y hepatomegalia.
- Palidez cutáneo mucosa: por la anemia, que puede ser causada por la infiltración de la médula ósea por el linfoma o una anemia hemolítica que muchas veces tiene un origen inmunológico.
- Prurito.
- Sudoraciones nocturnas intensas.
- Síntomas generales: Astenia, anorexia.
- Pérdida de peso mayor del 10% del peso corporal.
- En la piel: Nódulos, eritemas, pápulas debido a la infiltración cutánea del proceso linfomatoso. Micosis fungoide.

Micosis fungoide



Manifestaciones clínicas

Adenomegalias: En la enfermedad de Hodgkin el proceso se inicia en los ganglios periféricos en el 90% de los casos y en un 10% en estructuras extraganglionares. En los linfomas no Hodgkin el 75% tiene origen ganglionar y el 25% extraganglionar.

Adenomegalias indoloras, movibles, de consistencia elástica, al inicio únicas y circunscritas, luego en conglomerados que forman paquetes ganglionares.

Manifestaciones clínicas

La fiebre puede ser ondulante, es decir, desde días hasta 2 o 3 semanas con fiebre y después 2 o 3 semanas sin ella, generalmente en horario vespertino y nocturno. Otros pacientes sufren de fiebre de modo continuo o persistente sin intervalos de apirexia entre los ciclos febriles.

Manifestaciones clínicas

Por infiltración de otros órganos:

- Sistema respiratorio: Atelectasia, derrame pleural, lesiones nodulares o reticulares en los pulmones, etc
- Huesos: Dolor o tumor. Lesiones osteolíticas con fracturas patológicas (ocurren tardíamente).
- SN: Neuropatías, síndromes de compresión medular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El glomérulo renal es víctima de la infiltración Linfomatosa y un síndrome nefrótico puede ser una manifestación característica de Linfoma no Hodgkiniano.

Puede existir infiltración de la órbita y del SNC sobre todo aquellos Linfomas que están asociados a la infección por VIH-SIDA.

Síndromes paraneoplásicos: Degeneración cerebelosa, Síndrome de Guillain Barré.

Manifestaciones clínicas específicas

Linfoma de Hodgkin:

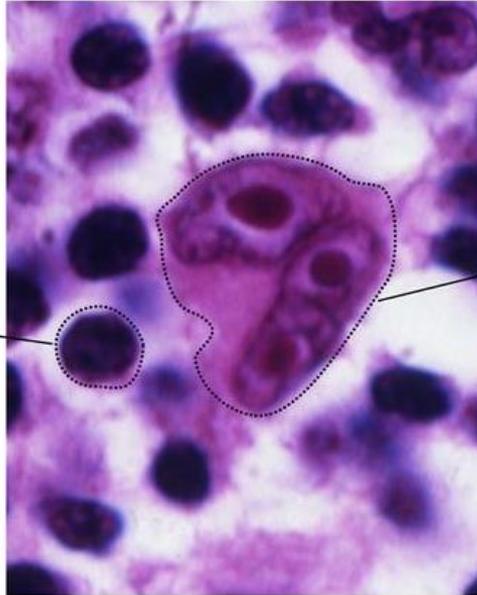
- Más frecuente en adultos jóvenes varones entre 15 y 35 años o en mayores de 55 años (distribución bimodal)
- Afectación primaria de ganglios linfáticos, rara vez afecta tejido linfoide extraganglionar. La diseminación sigue la disposición linfática de un grupo ganglionar a otro, luego bazo, médula ósea, hígado y pulmones. Puede diseminarse por vía hemática o invasión directa. Nódulos múltiples, bien delimitados, cápsula fibrosa, consistencia dura.
- Las adenomegalias indoloras cervicales y supraclaviculares suelen ser la manifestación de comienzo y pueden tornarse dolorosas al ingerir etanol.

Manifestaciones clínicas específicas.

EH

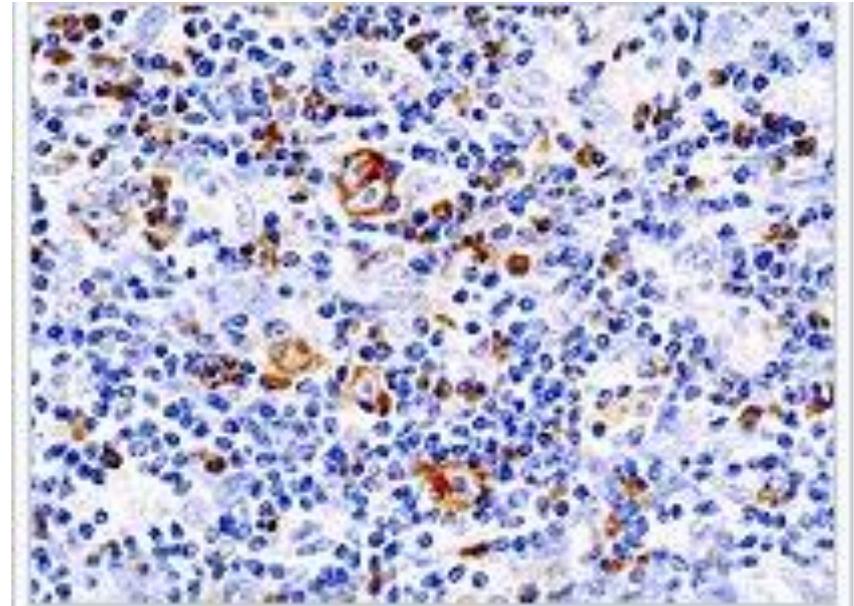
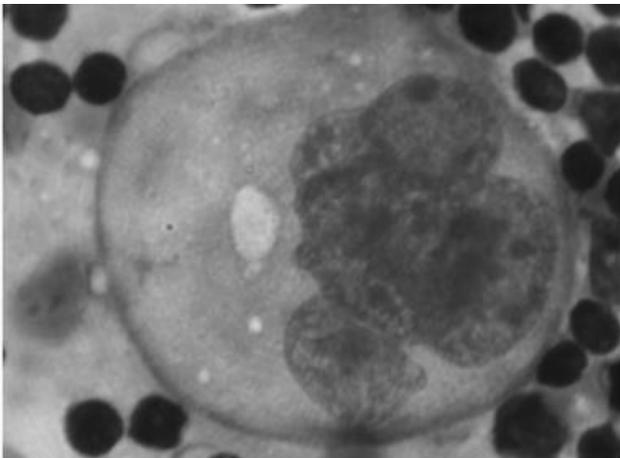
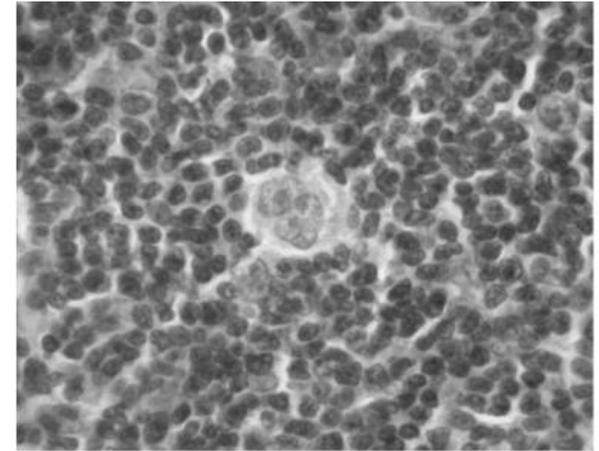
- El mediastino puede estar afectado de forma silente y el paciente puede tener una gran masa antes de que empiecen las manifestaciones clínicas.
- Esplenomegalia.
- No afecta el anillo de Waldeyer.
- Diagnóstico histológico: Células de Reed Sternberg.

Células de Reed Sternberg.



Linfocito normal

Célula de Reed-Sternberg



Linfomas no Hodgkin

- Son todos los linfomas que no muestran como patrón histológico las células de Reed Sternberg.
- Es 5 veces más frecuente que la Enfermedad de Hodgkin y su frecuencia aumenta con la edad.
- Más frecuente en hombres 2:1
- Existen zonas con incidencia mayor de determinados tipos: Burkitt en Africa Central (asociado al virus de Epstein Barr), Linfoma/Leucemia de células T (LLCT) del adulto (asociado a retrovirus) en Japón y el Caribe y Linfoma del intestino delgado en el Mediterráneo.

Linfomas no Hodgkin

- La mayoría son de causa desconocida.
- Algunos subtipos están asociados a infecciones (virus de la Hepatitis C, virus de Epstein Barr, infección por helicobácter pylori), factores ambientales, deficiencias inmunológicas (FR más claramente definido), post trasplante de órganos, enfermos con VIH.
- Se clasifican, de forma general en:
Linfoma de escasa malignidad (o indolente)
Linfoma agresivo.

Manifestaciones clínicas

Linfomas no Hodgkin:

- *“La sospecha de linfoma no Hodgkin surge ante la presencia de linfadenopatía persistente, esplenomegalia o una masa extraganglionar”*
- Frecuente la afectación del tejido linfoide del anillo de Waldeyer (muchas veces es la forma de presentación) y de **ganglios mesentéricos**, a diferencia de la EH que no lo hace.
- Afecta **ganglios periféricos** fundamentalmente, aunque también centrales.
- **Frecuente afectación de tejido extraganglionar**, a diferencias de la EH que rara vez lo afecta.
- O sea, se manifiesta como: **linfadenopatías o tumores sólidos.**

Linfomas no Hodgkin. Cont.

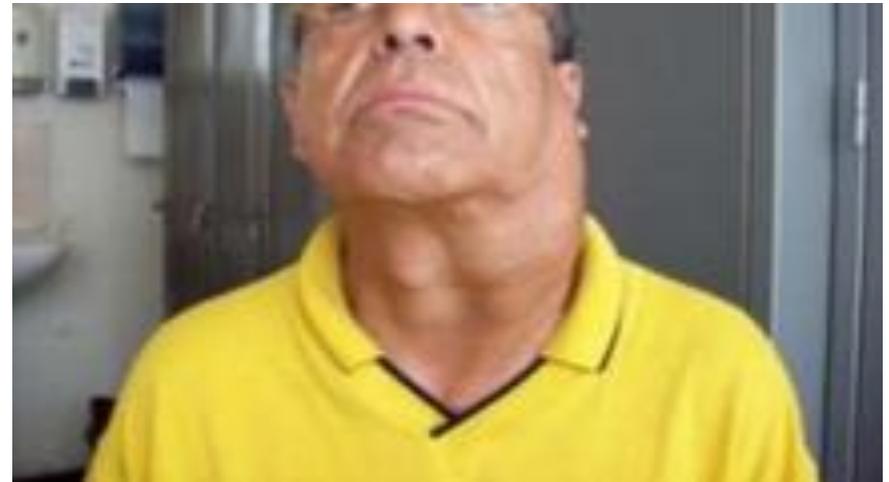
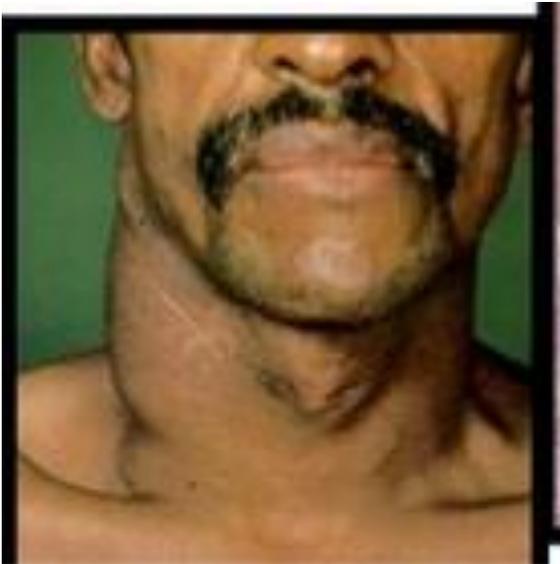
Toma mesentérica (hasta un 51% de los LNH **“Primera causa de masas mesentéricas neoplásicas”**) A diferencias del LH.

Síntomas y signos: Dolor abdominal, pérdida de peso, náuseas, vómitos, masa palpable, fiebre, diarreas, presencia de sangre en las deposiciones.

Este cuadro no sólo lo provoca el LNH, también puede estar dado por metástasis de otras neoplasia malignas como de estómago, colon, páncreas y más raro el de ovario.

Linfomas no Hodgkin. Cont.

- Del 20 al 40% de los LNH afectan el ID, una de las ubicaciones extranodales más frecuente. Fundamentalmente región ilial distal, con grandes masas de más de 10 cm.
- Síntomas y signos por compresión: Disfonía, disfagia, cianosis, edema en esclavina. Síndrome mediastinal.
- Las adenomegalias intrabdominales pueden producir: ictericia obstructiva (adenopatías en el hilio hepático), síndrome de malabsorción (por adenopatías mesentéricas), obstrucción de la vena cava inferior.
- Síntomas sistémicos (síntomas B): Fiebre, sudoración, pérdida de peso, prurito generalizado.
- Puede estar asintomático.



DIAGNÓSTICO

- Interrogatorio minucioso junto a un examen físico detallado.
- Revisión de hígado, bazo, cadenas ganglionares periféricas y anillo de Waldeyer.
- Durante la exploración física de los ganglios se deberá tener en cuenta la localización, la simetría, el tamaño (es un criterio relevante sobre todo si la adenomegalia es mayor de 1 a 2 cm), si no hay lesiones que la expliquen en su territorio de drenaje y particularmente si crecen en días, semanas o meses. Otros aspectos serán la consistencia y la movilidad.

Exámenes complementarios

- Es imprescindible la realización de una biopsia de ganglio completo, mediante la exéresis quirúrgica del mismo lo que permite diagnosticar y clasificar histológicamente el tipo de Linfoma maligno que sufre el paciente, así como establecer un pronóstico de acuerdo al grado de malignidad del mismo.
- Además hay que destacar la importancia de la presencia de la célula de REED STERNBERG para poder hacer el diagnóstico de la enfermedad de Hodgkin.

Exámenes complementarios

- Imagenología:

Rx simple de tórax PA: (Imágenes policíclicas mediastinales, ensanchamiento del mediastino, derrame pleural, infiltraciones pulmonares).

Rx de huesos (lesiones osteolíticas)

Estudios contrastados según los síntomas.

TAC de tórax, pelvis y abdomen. Imprescindible para diagnóstico de toma mesentérica o de ID en los LNH donde se aprecian las masas tumorales y adenomegalias características retroperitoneales.

USG de abdomen, áreas ganglionares periféricas y pelvis.

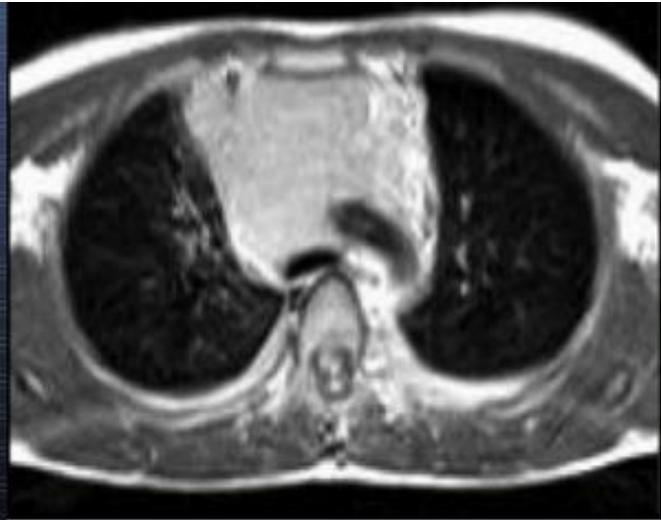
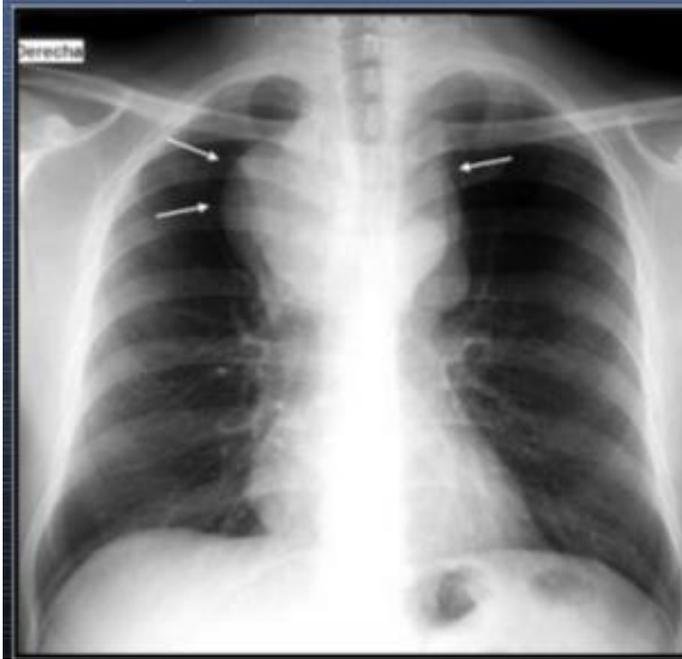
RMN.

Linfografía.



Enfermedad de Hodgkin





Exámenes complementarios

- Hemograma (Biometría hemática): Anemia (por insuficiente producción eritrocitaria, hiperesplenismo, anemia hemolítica autoinmune por producción de Ac contra los hematíes). Leucocitosis puede llegar a reacción leucemoide. Invasión de la sangre y la piel por células malignas (síndrome de Sézary)
- VSG: Acelerada
- Coagulograma: Conteo de plaquetas disminuidas.
- Electroforesis de proteínas: En la EH hay hipergammaglobulinemia en el 50% de los casos.

Exámenes complementarios

- Biopsias: De ganglio periférico, o de cualquier otra región extranodal sospechosa (ejemplo, piel, hueso, pulmón, etc). Laparoscopia y biopsia hepática.
- Química sanguínea: Glucemia, creatinina, uratos. Acido úrico: Elevado en los estadios avanzados.
- Fosfatasa alcalina: Elevada en los casos avanzados.
- Pruebas serológicas: VIH, VDRL, VHB, VHC, etc
- Medulograma y biopsia de médula ósea.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- 1- Otros linfomas, los Hodgkin con los no Hodgkin.
- 2- Enfermedad VIH-SIDA.
- 3- Mononucleosis infecciosa.
- 4- Granulomatosis (TB, Sarcoidosis).
- 5- Toxoplasmosis.
- 6- LES.
- 7- Carcinomas metastásicos.

ESTADIFICACIÓN DE ANN ARBOR DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

Estadio I. Un solo grupo ganglionar o una sola estructura extraganglionar.

Estadio II. Dos o más grupos ganglionares en el mismo lado del diafragma o bien enfermedad localizada en una sola estructura extralinfática y uno o más grupos ganglionares en el mismo lado del diafragma.

Estadio III. Ganglios linfáticos invadidos a ambos lados del diafragma incluido bazo o ambos.

Estadio IV. Enfermedad diseminada con afección de médula ósea, hígado, huesos, SNC, metástasis pulmonares múltiples.

Etapas A y B si no presentan síntomas generales (fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna).

Etapas A y B si hay pérdida de peso (más de un 10% en los últimos 6 meses), fiebre o sudoraciones nocturnas importantes.

Etapas E: Enfermedad extraganglionar.

TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN

“Considerado uno de los mayores éxitos de la oncología moderna”

Los pacientes con enfermedad localizada (etapa I-A y II-A), se tratan con **radioterapia** (supervivencia a los 10 años más de 80%).

Los pacientes con la enfermedad diseminada (etapa III-B y IV) se tratan con **poliquimioterapia**, (8 ciclos de 14 días con tratamiento y 14 días sin tratamiento); tienen una supervivencia a los 5 años entre 20 y 50%.

No hay una opinión unánime sobre la terapéutica óptima de los pacientes en etapas II-B o III-A, pero los estudios actuales sugieren una ventaja con la quimioterapia combinada; con un índice de supervivencia a los 5 años entre 30 y 60%.

TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN

Terapias biológicas (anticuerpos monoclonales). Estos se fijan a los antígenos diana de las células linfomatosas y las destruyen. Combinados con la quimioterapia. **Rituximab.** Brentuximab Vedutin, Nivolumab.

Trasplante de médula ósea Autólogo: Pueden ser autotrasplantes de progenitores hematopoyéticos (células madres de la médula del paciente), aunque también las células están presentes en la sangre periférica de donde es más fácil su extracción y de tipo **alogénico** de progenitores hematopoyéticos de hermanos o familiares compatibles.

Es la enfermedad neoplásica con mayor índice de curaciones pues puede alcanzar hasta el 75%.

TRATAMIENTO DEL LINFOMA NO HODGKIN

“El linfoma no Hodgkin agresivo puede progresar rápidamente y necesita tratamiento urgente”.

Está en relación con el grado de malignidad, la extensión de la enfermedad y la edad del paciente. La estadificación es prácticamente igual a los linfomas de Hodgkin.

Se prefiere la **quimioterapia**, hay que señalar también que todos los pacientes, independientemente de la etapa clínica y del resultado histológico, que presenten masas tumorales mayor de 10 cm, deben recibir **radioterapia** local.

Terapias biológicas (anticuerpos monoclonales: Rituximab). Estos se fijan a los antígenos diana de las células linfomatosas y las destruyen.

Trasplante de médula ósea (autólogo o alogénico).

Pronóstico

- Los Linfomas agresivos son de evolución muy rápida, pero tienen mejor respuesta a los tratamientos.
- Los llamados Linfomas indolentes son de evolución lenta, pero con mala respuesta a los tratamientos, por lo tanto, menos curables.