



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**

**LINFOMAS MALIGNOS**

# **Tesis Profesional**

Que para obtener el Título de  
**CIRUJANO DENTISTA**

**p r e s e n t a n**

**LILIA DIAZ PEREZ  
MARCELO FLORES CARRILLO  
ANGEL GERARDO MONROY CRUZ**

**México, D. F.**

**1984**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# L I N F O M A S M A L I G N O S

## I N D I C E

### INTRODUCCION.

CAPITULO	I:	CONCEPTOS GENERALES DEL CANCER.
		- FASE DE INDUCCION.
		- FASE DE INVASION.
		- FASE DE DISEMINACION.
		- INCIDENCIA Y MORTALIDAD.
		- ETIOLOGIA.

CAPITULO	II:	DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE TUMORES BENIGNOS Y MALIGNOS.
----------	-----	---

CAPITULO	III:	LINFOMA MALIGNO.
----------	------	------------------

CAPITULO	IV:	LINFOMA FOLICULAR GIGANTE
----------	-----	---------------------------

CAPITULO	V:	LINFOSARCOMA.
----------	----	---------------

CAPITULO	VI:	SARCOMA RETICULOCELULAR
----------	-----	-------------------------

CAPITULO	VII:	ENFERMEDAD DE HODGKIN.
----------	------	------------------------

CAPITULO	VIII:	LEUCEMIA.
		- LEUCEMIA MONOCITICA.
		- LEUCEMIA LINOCITICA.

### CONCLUSIONES.

### BIBLIOGRAFIA.

## INTRODUCCION

Desde la época más remota la enfermedad ha sido la principal preocupación del hombre, y en la actualidad es el cáncer la enfermedad que atrae hacia si la atención de la humanidad, y numerosos investigadores que laboran en diferentes campos de la ciencia, trabajando sobre tan apasionante tema, con el objeto de lograr un control más efectivo del padecimiento.

Los rayos X con sus radiaciones, la química que ha aportado a la terapéutica nuevas drogas antitumorales, y la cirugía han perfeccionado sus técnicas contando con el decidido apoyo del estudio histopatológico, pero aunque la ciencia médica cuenta con estos elementos para combatir neoplasias malignas, son aún miles los pacientes que fallecen por tal motivo.

Entre los procesos malignos, los Linfomas ocupan un sitio muy importante, son estas neoplasias malignas de los ganglios linfáticos, que debe conocer el médico general, el cirujano dentista y los especialistas de las diferentes disciplinas médicas, ya que la extensa difusión que tiene en el organismo el tejido linfático - endotelial y la tendencia de los linfomas a la generalización, hacen que puedan ser afectados múltiples ganglios superficiales y/o los profundos así como aparatos

tos y sistemas.

Pocas neoplasias han motivado tantas investigaciones y publicaciones como los linfomas.

En torno a este grupo de enfermedades se han elaborado multitud de teorías de trabajo, numerosos procedimientos de diagnóstico se utilizan con el propósito de descubrir y catalogar a la enfermedad de acuerdo con tal o cual evolución probable.

Debe tenerse presente que los linfomas como muchos otros tumores malignos pueden evolucionar durante corto tiempo sin ninguna manifestación o con síntomas tan poco aparentes que no impelen al paciente a solicitar atención médica.

El estudio de los tumores de la cavidad bucal y estructuras adyacentes constituye una fase importante de la Odontología, por el papel que desempeña el Cirujano Dentista, en el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades.

Nosotros, como Cirujanos Dentistas, enfocamos el cáncer desde el punto de vista de la cavidad o-ral, tratando de dar la mayor información posible, para dejar establecido un camino por el cual las futuras generaciones puedan continuar la lucha contra este mal, y pronto se tengan resultados positivos.

En este trabajo se hace un pequeño resumen de los conceptos generales del cáncer, su inducción, invasión, diseminación, incidencia, mortalidad y etiología.

Se exponen las diferencias que hay entre los tumores malignos y los benignos en general, que es bien importante para poder seguir un estudio y tratamiento adecuado.

Se mencionan también los linfomas malignos en general, sus signos y síntomas, un posible diagnóstico enumerando sus manifestaciones bucales, clasificaciones, etc.

Se desglosan los tipos de linfomas en capítulos, hablando de sus características individuales, su sintomatología, su posible etiología y el tratamiento adecuado a cada tipo de linfoma maligno.

## CAPITULO I

### CONCEPTOS GENERALES DEL CANCER.

Por lo general y desde un punto de vista tradicional, el médico ha concentrado sus esfuerzos ante el cáncer en los aspectos del diagnóstico y del tratamiento, estas dos facetas corresponden tan sólo a las fases finales de la enfermedad que evolucionan de una manera más o menos rápida.

Tanto el médico actual como el del futuro debe tener un concepto más amplio de lo que es el cáncer, considerandolo como un proceso de muy larga duración. Es decir que debe poseer conocimientos muy definidos sobre lo que es Oncología preventiva con base en las fases evolutivas de la enfermedad.

#### FASE DE INDUCCION

Los estudios sobre los agentes que pueden inducir el cáncer en el hombre, puede afirmarse que esta fase tiene un promedio de duración de quince a treinta años. En el momento actual no se puede afirmar cuál es la causa precisa de la mayoría de los canceres, la exposición de un carcinógeno determina la aparición de una displasia y ésta se convierte en un cáncer. No todas las personas expuestas a un carcinógeno desarrollan cáncer. Ello depende de ciertas circunstancias fa-

vorecedoras, como la cantidad, la calidad y la concentración del carcinógeno; el sitio o los sitios sobre los cuales obra la sustancia, la duración de la exposición, la presencia de otros elementos carcinógenos y la susceptibilidad del individuo o de sus tejidos (estado hormonal, inmunológico, nutricional, psicológico).

#### FASE DE INVASION.

Durante esta fase las células malignas formadas, comienzan a multiplicarse hasta que rompen la membrana basal del epitelio y penetran en los tejidos vecinos, llegando hasta los vasos, tanto linfáticos como sanguífneos.

Aunque en el cuerpo humano no se ha confirmado plenamente, de modo experimental se han comprobado varios factores causantes de esta invasión, siendo los principales:

- 1) La acelerada multiplicación de la célula maligna que aumenta la presión del tumor hacia sus alrededores.
- 2) Los movimientos ameboides, que son -- más intensos en las células malignas que en las normales.
- 3) La disminución en las células malignas de la cohesión que mantiene unidas las células normales.
- 4) La producción por la célula maligna de sus -

tancias que lisan los tejidos vecinos.

5) La pérdida en la célula cancerosa de los puentes intercelulares que mantienen unidad las células normales.

Estos fenómenos permiten a la célula cancerosa infiltrarse en los tejidos vecinos hasta varios centímetros más allá de los límites aparentes del tumor.

#### FASE DE DISEMINACION.

En esta fase algunos grupos de células penetran en los vasos sanguíneos o linfáticos y por estas vías llegan a órganos lejanos, en donde se multiplican formando metástasis, lo que equivale ya a la diseminación de la enfermedad. El tiempo desde la invasión hasta la formación de la metástasis, varía desde pocas semanas hasta varios años, dependiendo de las características de la célula maligna, el número de ellas que migre, las condiciones ambientales del nuevo órgano a donde ha llegado, las condiciones generales del organismo, etc.

En los comienzos de la diseminación, cuando las metástasis son aún microscópicas, las posibilidades de diagnosticarlas son muy bajas.

El período que transcurre entre el comienzo de la diseminación y la muerte es también muy va-

riable, desde pocas semanas hasta varios años, según factores ya mencionados.

### INCIDENCIAS Y MORTALIDAD.

Las investigaciones estadísticas de las enfermedades neoplásticas están basadas sobre la mortalidad y la incidencia.

**Mortalidad.** - Las cifras de mortalidad provienen de los certificados de defunción que deben ser realizados por médicos. En el momento actual, en los países desarrollados con un servicio sanitario eficiente, son las enfermedades cardíacas y los neoplasmas malignos los que producen la tasa más alta de muertes.

La tasa promedio de mortalidad por cáncer en países desarrollados es más alta en hombres que en mujeres. El mayor riesgo de muerte en el hombre es debido a diferencias en la distribución anatómica del cáncer en ambos sexos: en el hombre hay mayor frecuencia de cánceres de baja curabilidad (cáncer de pulmón, cáncer gástrico), mientras que en la mujer los cánceres más comunes son razonablemente curables (cáncer de seno, cáncer uterino).

**Incidencia.** - La incidencia del cáncer varía dentro de amplios límites, de acuerdo con la edad, sexo, localización del origen y varios factores ambientales. El cáncer puede desarrollarse a cualquier edad, pero

en la mayoría de las enfermedades malignas el riesgo aumenta con ella.

El promedio es similar en ambos sexos en contraste con la tasa de mortalidad que es más alta en el hombre. Por debajo de los diez años de edad, la incidencia es realmente mayor en el hombre, entre veinte y sesenta años, la incidencia es por lo general mayor en la mujer. Por encima de los sesenta años, la incidencia es marcadamente mayor en el hombre.

Investigaciones internacionales han demostrado que las diferencias en la incidencia de los cánceres dependen de factores ambientales, relacionados con los diferentes hábitos de vida (edad de matrimonio, número de embarazos, amamantamiento, hábito de fumar, consumo de alcohol).

## ETIOLOGIA

Hoy día no conocemos cual es la causa directa e inmediata del cáncer; Sin embargo, los estudios epidemiológicos y de carcinogénesis han permitido determinar varios agentes que favorecen el desarrollo de un alto porcentaje de cánceres. A continuación los carcinógenos más conocidos e importantes.

Radiaciones ionizantes. - La acción carcinógena de las radiaciones ionizantes comenzó a demostrarse por los estudios epidemiológicos de grupos humanos expuestos a ellas, se han descrito numerosos ejemplos de cáncer inducido por radiaciones como son:

- 1) Cáncer del tiroides en niños que en sus primeros años de vida recibieron tratamiento con rayos X por hiperplasia del timo, linfadenitis cervical o adenoides faríngeas.
- 2) Leucemia mieloide en personas tratadas durante seis u ocho años antes con rayos X, por espondilomatosis.
- 3) El aumento del cáncer en los niños que recibieron irradiación en utero con motivo de exámenes radiológicos hechos a la madre durante el embarazo, particularmente en los primeros meses de él.
- 4) La aparición de cánceres, sobre todo -

sarcomas, en organos sometidos seis o más años antes a dosis altas de radiaciones con motivo de algún tratamiento.

5) La alta frecuencia de leucemia entre los radiólogos.

Radiaciones Ultravioleta. - Los estudios han demostrado la alta frecuencia de cáncer de piel en personas que reciben alta dosis de radiaciones ultravioleta, como sucede en los campesinos, los marineros que viven en las alturas donde la intensidad de la radiación ultravioleta es mayor que al nivel del mar.

Sustancias Químicas. - Se atribuye a la contaminación del aire, el aumento creciente del cáncer de pulmón. Los contaminantes del aire pueden ser partículas sólidas o gaseosas, y pertenecen a varios grupos químicos, entre los cuales los más conocidos son los hidrocarburos cíclicos aromáticos.

## CAPITULO II

### DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE TUMORES BENIGNOS Y MALIGNOS.

El diagnóstico de un tumor maligno, es algo difícil de realizar, ya que se necesitan tomar en cuenta demasiados factores, que influyen para diferenciar un tumor maligno de uno benigno.

Se deben de tomar en cuenta también los signos y síntomas que refiere el paciente, para después realizar una biopsia de la zona tumoral y dar un diagnóstico preciso y posteriormente una terapéutica adecuada.

### SIGNOS Y SINTOMAS.

- a) Una masa anormal en cualquier parte del cuerpo.
- b) Una úlcera que demora en sanar.
- c) Una hemorragia sin motivo aparente, puede ser que el tumor ha ulcerado una mucosa y erosionado los vasos sanguíneos de la zona.
- d) Pérdida de peso corporal, sin motivo aparente.
- e) Presencia de fiebre, generalmente de carácter crónico.
- f) El dolor espontáneo indica la compresión de filetes nerviosos sensitivos por el tumor.
- g) Mal ajuste de Prótesis que surge sin causa aparente.

## BIOPSIA

El diagnóstico seguro se logra mediante el examen histológico de los tejidos, resecado una parte pequeña del tumor, fijando este tejido en una solución de formaldehina al 10%, y se manda al laboratorio, donde es deshidratado e incluido en parafina, cortado y coloreado con hematoxilina y eosina.

Las lesiones pequeñas requieren biopsias -- por incisión. Se realizan incisiones elípticas en torno a la lesión, lo cual dará un margen seguro de tejido -- normal, la profundidad es determinada por el aspecto -- clínico y sensación de la lesión, pero debe de incluir -- la capa subcutanea.

En las lesiones grandes se requiere biopsia por incisión de la zona o zonas más representativas del tumor, la incisión debe ser profunda y debe contener la capa basal, y si es posible debe de incluir las células de transición entre los tejidos normales y los anormales.

## DIFERENCIACION ENTRE LOS TUMORES BENIGNOS Y MALIGNOS.

Los tumores benignos estan constituidos por una proliferación de células que conservan las características del tejido que le da origen y que únicamente -- desplazan a los tejidos contiguos.

En cambio los tejidos malignos son altamente invasores y destructivos de los tejidos contiguos.

En los tumores malignos hay mitosis exagerada, perdida de la polaridad, el epitelio basal se desorganiza.

En el interior de la célula también hay trastornos, se ve un núcleo agrandado o un núcleo pequeño, hay degeneración de las células, queratina dentro de la célula.

La célula no alcanza a madurar al núcleo, aumenta la reproducción celular, hay un cambio genético celular, mitosis aberrante, cambios en el estrato basal las células dañadas se empiezan a infiltrar. Clínicamente hay aumento en la queratina (hiperqueratosis color blanco).

Todo lo anterior se puede resumir así:

CARACTERISTICAS	T. BENIGNOS	T. MALIGNOS
Grado de diferenciación	Avanzado	Deficiente
Núcleo de las células	Normal	Grande o hiper-cromático.
Relación Núcleo-Citoplasma	Baja	Alta
Mitosis	Pocas	Abundante
Polaridad Tisular	Conservada	Alterada
Rapidez de crecimiento	Poco	Mucho
Modo de crecimiento	Expansión	Infiltración

Recurrencia después  
de la resección

Poco frecuente

Muy frecuente

Metastasis

Ausentes

Frecuentes

Además de todas estas diferencias, el tumor maligno no se encuentra encapsulado, y el tumor benigno si se haya encapsulado.

### CAPITULO III

#### LINFOMA MALIGNO.

Comprenden un grupo de lesiones neoplásicas que se originan en las células linfoides o del retículo, - Lukes ha dado la siguiente definición de este proceso nosológico: El Linfoma maligno es un proceso proliferativo neoplásico de la porción linfopoyética del sistema reticuloendotelial que comprende células de la serie linfocítica o la histiocítica en grados variables de diferenciación y se manifiestan clínicamente por el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, sobre todo en las áreas cervical y supraclavicular, puede haber aumento de tamaño de los ganglios linfáticos axilares, inguinales, hilares, mediastinos o abdominales. Casi cualquier órgano del cuerpo puede ser la localización primaria de un linfoma; la piel, los huesos, el parénquima pulmonar, el hígado, el tubo gastrointestinal y los riñones, se ha de pensar en este diagnóstico en los enfermos con persistente engrosamiento de los ganglios linfáticos, esplenomegalia, hepatomegalia, lesiones pulmonares, lesiones cutáneas o síntomas generales como fiebre, prurito, pérdida de peso, anemia y dolor abdominal. El diagnóstico se basa en el examen microscópico del tejido obtenido por biopsia. Es preferible quitar la totalidad de un ganglio lin

fático, o una área afectada que sólo parte de la lesión.

La clasificación es útil para el pronóstico y para determinar cual es el tratamiento más eficaz. Los anatomopatólogos no se atienen a una terminología uniforme, aunque las formas descritas con mayor frecuencia incluyen la enfermedad de Hodgkin (paragranuloma, granuloma, sarcoma), el linfosarcoma, el linfosarcoma folicular, el sarcoma de células del retículo y el linfoma folicular gigante (enfermedad de Brill-Symmers).

Según algunos autores, la micosis fungoide - representa la participación linfomatosa de la piel, sin que las víceras estén afectadas de modo significativo, y a diferencia del linfoma cutis bien definido.

Una vez establecido el diagnóstico de linfoma maligno hay que definir, de acuerdo con su extensión el estado en que se encuentra la enfermedad; Peters ha propuesto un método que ha sido ligeramente modificado -- por Kaplán:

Perfodo I.- La enfermedad está localizada en un solo ganglio, o en las estructuras contiguas.

Perfodo II.- La enfermedad está limitada por el diafragma a la mitad superior o inferior del cuerpo, pero está afectado más de un solo punto.

Perfodo III.- La enfermedad se extiende por encima y por debajo del diafragma.

Período IV. - La enfermedad comprende lugares extraganglionares.

Subgrupo A. - Sin síntomas generales.

Subgrupo B. - Con síntomas generales.

Los subgrupos A y B se observan en los cuatro períodos.

Para establecer el diagnóstico, se redacta una historia clínica de los síntomas, prestando especial interés y atención a la fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, anorexia, prurito, debilidad y tos.

En el examen físico se examinarán los ganglios linfáticos aumentados de tamaño, el hígado, el bazo, las masas abdominales y las lesiones cutáneas.

#### ESTUDIOS DE LABORATORIO.

Examen de la sangre. - Se hace un recuento completo de los elementos celulares de la sangre, incluyendo plaquetas y reticulocitos. Se determinará la velocidad de eritrosedimentación y se practicará la electroforesis del suero.

Biopsia de la Médula Osea. - La biopsia de la parte posterior de la cresta ilíaca, con una aguja Silverman suministra una cantidad suficiente de tejido para hacer preparaciones, así como para fijar y obtener cortes. Las anomalías de la médula ósea son raras en la enfermedad de Hodgkin, pero la médula ósea que con

tiene áreas de células tumorales, es más frecuente en el linfoma de células de retículo.

**Determinaciones Bioquímicas.** - Examen de orina, urea de la sangre, glucemia en ayunas, ácido úrico, fosfatos alcalina del suero, bromosulfaleína, transaminosa.

**Exámenes Roentgenográficos.** - Generalmente se utiliza la roentgenografía de tórax, pósterio-anterior y lateral, y un estudio del esqueleto.

**Linfoadenografía.** - En los pacientes con linfoma retroperitoneal se utiliza la linfoadenografía.

**Técnica.** - En los espacios interdigitales primero y segundo de cada pie, se inyecta intradérmicamente 0.1 a 0.2 cc. de solución de Patent Blue V (Alphazurine 2G, Allied Chemical). La solución contiene 1g. de Patent Blue, 6 cc. de agua esterilizada y 4 cc. de lidocaína (xilocaína) al 1%; se esteriliza en el autoclave dentro de un frasco cerrado de 10 cc. El Patent Blue, es absorbido inmediatamente por el sistema linfático, y eliminado dentro de las 24 a 48 horas siguientes. Los pies se frotan y se cubren y luego, a través de la piel, se hace una incisión longitudinal a lo largo de un vaso linfático coloreado en azul. Se identifica el vaso en la subdermis, se aísla por medio de ligaduras y se cateteriza con una aguja No. 27 o 30, conectada a una sonda.

Se liga la aguja in situ y se inyectan unos 10 cc. de aceite ethiodado por medio de un inyector de presión en cada linfático, durante un período de una a dos horas. La vigilancia roentganológica de la inyección del colorante es de vital importancia, pues permite evitar la extravasación local, su inyección venosa inadvertida, la deposición de un exceso de colorante en el conducto torácico y en el circuito pulmonar, y un número excesivo de cortos circuitos linfáticos-venosos, que provocarían una sobrecarga rápida del circuito pulmonar con Ethiodol. La dosis de Ethiodol varía de acuerdo con el peso del enfermo. Si éste pesa menos de 45Kgs. se reduce notablemente la dosis. En los niños pequeños, bastan con frecuencia 2 a 3 cc. de la solución del colorante para que se hagan bien visibles los vasos y ganglios linfáticos.

Terminada la inyección, se toman roentgenografías anteroposteriores de la pelvis, abdomen y tórax, para hacer visibles los vasos y ganglios linfáticos retroperitoneales, el conducto torácico y los campos pulmonares periféricos. Veinticuatro horas después se toman roentgenografías posteroanterior, lateral y oblicua del abdomen y la pelvis, con objeto de estudiar los ganglios retroperitoneales.

Comolicaciones: La embolia aceitosa pulmo-

nar sintomática puede ser debida a:

a). - La inyección de una cantidad excesiva de Ethiodol, de un modo especial en pacientes afectos de -- una enfermedad parenquimatosa pulmonar básica.

b). - Anastomosis linfático-venosas, presentes, sobre todo, en los casos de obstrucción ganglionar retroperitoneal extensa.

c). - Inyección inadvertida del aceite en una pequeña vénula, en lugar de un vaso linfático.

El enfermo puede ser alergico al colorante -- que contiene yodo, la fiebre puede durar de 12 a 36 horas después de la inyección del colorante. No debe practicar se la linfoangiografía en pacientes con una enfermedad - pulmonar parenquimatosa básica, sea sintomática o no.

Venacavografía Inferior. - Técnica: Se práctica 24 a 48 horas después del linfoangiograma. La vena - ilíaca derecha, la vena cava inferior y los uréteros se - pueden estudiar sobre el fondo constituido por los gan - glios linfáticos retroperitoneales llenos de aceite ethio - dizado. Por el interior de una aguja No. 14, se introduce una sonda en la vena femoral derecha; antes de tomar la roentgenografía posteroanterior se inyectan rápidamente 40 cc. de la solución al 60% del colorante meglamine io - thalmato (Conray), y luego, antes de la roentgenografía

lateral del abdomen. Roentgenografías obtenidas 10 a 30 minutos después, proporcionan un pielograma intravenoso y permiten ver los riñones, uréteres y vejiga urinaria.

**Complicaciones.** - Las complicaciones locales pueden producirse en el lugar de punsión con la aguja, -- es decir, inflamación y dolor.

Los linfomas malignos alteran el sistema inmunológico. El paciente de linfoma o de leucemia linfocítica crónica, con una baja concentración de gamma globulinas, tiene un pronóstico más desfavorable, y las infecciones repetidas complicarán el curso de su enfermedad.

Las alteraciones de la gammaglobulina no son tan frecuentes en la enfermedad de Hodgkin, como en la leucemia linfocítica crónica, el linfoma y el sarcoma de células del retículo.

La ausencia de reacciones cutáneas de sensibilidad retrasada (anergia) es característica de la enfermedad de Hodgkin.

Los pacientes afectados de enfermedad de Hodgkin y otros linfomas malignos, pueden presentar signos de enfermedad reumatoidea y otras del tejido conjuntivo, tal como el lupus eritematoso.

#### **MANIFESTACIONES ORALES.**

Las lesiones de linfoma maligno son raras en

las regiones orales, y se las diagnóstica y trata incorrectamente. Las lesiones pueden ser primarias o secundarias, únicas o múltiples. Steg y colaboradores publicaron una gran serie de 47 tumores que se consideraban lesiones primarias y afectaban a los maxilares superior e inferior.

El paladar y las apófisis alveolares son las localizaciones habituales de los tumores y casi siempre existe tumefacción del lugar, que puede ser dura o blanda y se asocia a veces a dolor de intensidad variable. En ocasiones, existe anestesia regional. No es frecuente que se extraigan las piezas dentarias afectadas por el tumor, debido al dolor, la movilidad y la tumefacción.

Ulteriormente, el alveolo dentario no cura y se llena de tejido tumoral. La destrucción de hueso por la infiltración tumoral se sigue habitualmente de un gran crecimiento de los tejidos blandos. Pueden aparecer úlceras, con un aspecto en sacabocados que recuerda el de un goma sífilítico. Cuando se localiza en la encía, es posible confundirlo con una infección de Vincent. El aspecto radiográfico de las lesiones óseas no es característico. La destrucción de hueso da lugar a radiotransparencia; existen pocas o ninguna manifestaciones de osteogénesis.

En las lesiones maxilares es frecuente la ocupación del seno maxilar y la destrucción de sus paredes.

Puede observarse obstrucción nasal, proptosis y tumefacción facial.

La afectación de los tejidos blandos aparece en la región de unión del paladar óseo con el blando, donde existe una considerable cantidad de tejido linfeido. - La infiltración tumoral produce una discreta tumefacción de tinte azulado. La ulceración de la superficie es a menudo evidente.

## CAPITULO IV

### LINFOMA FOLICULAR GIGANTE.

El linfoma de folículos gigantes, se caracteriza originalmente, por un cuadro histológico típico y por un curso clínico prolongado, pero con cierta frecuencia sufre cambios histopatológicos y clínicos que tienden a transformarlo en un linfoma de otro tipo; éstos suelen manifestarse en las fases tardías de la enfermedad.

En 1925, Brill, Baher y Rosenthal dieron a conocer los dos casos que serían la base para que la ciencia médica conociera y aceptara esta entidad. Dos años más tarde, publicaron un trabajo titulado "Hiperplasia Generalizada de los Folículos Linfoides de los Ganglios Linfáticos y el Bazo", hasta ahora de tipo no descrito. Mucho antes, en 1901, Becker describió un caso cuyo cuadro clínico hace pensar en esta enfermedad.

Las diferentes designaciones ; "Linfoblastoma", "Linfadenopatía" e "Hiperplasia", precedidas por lo general por el término de "Folículos Gigantes", así como la de "Reticulosis Follicular Linfoide" dada por Robb-Smith, sugieren los innumerables desacuerdos respecto a nomenclatura.

Algunos autores como Le Count, en 1899, Adams, en 1908, Foix y Roemmele, en 1912, Kettle, en 1920 y

De Jong, en 1921, describieron imágenes histológicas semejantes de tumores que invadían los ganglios linfáticos y el bazo, que probablemente eran la misma entidad. Sin embargo, ellos no intentaron descubrir una nueva enfermedad.

Brill, Baehr y Rosenthal llegaron a la conclusión de que este padecimiento, en las etapas iniciales, en las que cursa con adenopatías regionales o generalizadas, esplenomegalia, sin manifestaciones hematológicas y con óptimas respuestas a la radioterapia, era probablemente benigno. No obstante, al seguir la evolución de sus pacientes observaron la transformación maligna del proceso, caracterizada histológicamente por invasión capsular y del tejido vecino, clínicamente encontraron repercusión sobre el estado general, derrames y radioresistencia. Fué en esta época, cuando se propuso el término de "Linfoblastoma".

En 1938, Symmers describió tres casos haciendo énfasis en su relativa benignidad. En 1938 y en 1942, el mismo autor relató la transformación de algunos casos de linfoma folicular a entidades más agresivas, de crecimiento rápido, como la enfermedad de Hodgkin y la leucemia linfocítica.

Beggenstoss y Heck observaron que en el lin-

foma de folículos gigantes con frecuencia existía esplenomegalia. Jackson y Parker, así como Wright opinaron que este hallazgo se observa únicamente en la tercera parte de los casos. Este autor encontró signos y síntomas antes de practicar la biopsia en 112 pacientes, uno de éstos tenía 17 años de evolución.

En la actualidad se considera que esta enfermedad se puede delinear por su imagen histológica. Numerosos estudios han comprobado que puede diferenciarse de la hiperplasia reactiva con cierta facilidad.

El linfoma de folículos gigantes, con frecuencia permanece invariable en su aspecto histológico y evolución clínica por un gran lapso pero en etapas posteriores puede mutar hacia un linfoma de otro tipo. El deterioro clínico señala esta etapa histopatológica.

#### ETIOLOGIA

El origen verdadero de este proceso es aún desconocido como acontece con los otros tipos de linfoma. Para algunos autores italianos, como Leonardelli, Bertogalli y Rizzi, el padecimiento puede representar una hiperplasia reactiva del tejido linfoide a estímulos patológicos diversos que pueden ser tóxico-infecciosos, oncogénicos u hormonales. Held y Chesnoff lo consideran como una reacción hiperdisplásica generalizada del teji

do linfoide con dos fases, una benigna y reversible y otra maligna e irreversible.

Rappaport, Winter y Hicks lo consideran como una variedad nodular o folicular de los linfomas.

#### FRECUENCIA.

Es el linfoma que con menor frecuencia se presenta en México.

En la serie de Lumb, en 410 casos de linfoma, la enfermedad de Brill-Symmers alcanzó una proporción de 7.1%. Russell dice que es seis veces menos frecuente que la enfermedad de Hodgkin. Thorson en su estudio de 334 linfomas encontró que 31 eran de este tipo. Evans y Doan en una revisión de 300 pacientes con linfoma observaron que el 4.3% correspondía a esta variedad.

#### EDAD

La edad de principio de este padecimiento según Symmers fluctúa entre dos y ochenta años. Wetherley - Mein y colaboradores informaron que la edad promedio en que se inicia esta enfermedad es de 53 años. Gall y colaboradores encontraron un promedio de 50 años para sus 63 casos.

Wright dijo que el linfoma de folículos gigantes es una enfermedad que se presenta en pacientes de edad relativamente avanzada, ya que en su revisión de -

136 casos ninguno tuvo edad inferior a 25 años. Jackson y Parker no encontraron pacientes cuya edad fuera inferior a los 20 años, en una revisión de 39 casos.

Es extremadamente raro que se presente en los niños, sin embargo en la literatura se han publicado algunos casos.

#### SEXO.

Ferrari y Kasdorf estiman que el 60% de los pacientes afectados por el linfoma de folículos gigantes son individuos del sexo masculino. Wright, Hurst y Meyer también observaron que se presenta con mayor frecuencia en los hombres.

Symmers dice que la relación hombre-mujer es de dos a uno; la mayoría de los autores señala 1.5 ó 2 a uno.

#### HISTOPATOLOGIA.

Macroscopicamente los ganglios están aumentados de volumen, son independientes entre sí y su cápsula está intacta, en las primeras etapas del padecimiento. Al corte, la superficie de éstos es de color rosado con áreas grises. Con lente de menor aumento los folículos se observan enormemente aumentados. El tamaño del ganglio varía de 1 a 1.5 cms. de eje mayor y generalmente son de forma esférica u ovoide.

Microscopicamente en su forma más diferen-

ciada los folículos tienen un patrón regular y muestran una distribución concéntrica de las células más periféricas. El crecimiento de los ganglios es originado por la hiperplasia numérica y dimensional de los folículos linfáticos. Cada uno de éstos está delimitado por una zona estrecha constituida por linfocitos de núcleo oscuro, que se encuentran colocados en una o varias capas. Los folículos diferentes en forma y tamaño, algunos son muy grandes y otros diminutos. Semejan centros germinales enormes, constituidos por linfoblastos; frecuentemente contienen algunas figuras mitóticas, la mayor parte son redondos u ovalados, pero en algunos casos asumen forma arriñonada o de trebol. Pueden estar agrupados o dispersos y aumentar en proporción. Muchos de los folículos son indistinguibles de los encontrados en la hiperplasia que se presenta en asociación con lesiones inflamatorias y neoplasias benignas y malignas. En otras ocasiones todos están formados por células embrionarias con un gran núcleo hipercromático o casi acromático, perfectamente definido, a menudo con membrana nuclear reniforme y con abundante cromatina.

El linfoma de folículos gigantes, por lo general no presenta manifestaciones intrabucales, aunque pueden estar atacados los nódulos linfáticos submaxilares y cervicales.

Hurst y Meyer, en una revisión actual, sumamente minuciosa del linfoma de folículos gigantes, observaron que algunos pacientes tienen masas tumorales palatinas que podrían ser la expresión intrabucal de la enfermedad. Además es posible la lesión de las amígdalas y las estructuras nasofaríngeas. La fiebre, pérdida de peso y anemia, comunes en otros linfomas suelen faltar en éste.

#### MUTACION DEL LINFOMA DE FOLICULOS GIGANTES.

La interrelación de los linfomas y su transición de un tipo a otro, ha venido informándose y aceptándose en los últimos años. No hay duda de que existe una relación entre ellos. Rappaport, Winter y Hicks, afirman que la progresión del linfoma de folículos gigantes no se hace al azar, sino que está predeterminada por su composición celular inicial.

En este linfoma, el que más fácilmente progresa a alguno de los otros tipos: enfermedad de Hodgkin, sarcoma de células reticulares, etc., y en raros casos a leucemia, esto último sugiere la posibilidad de que la aparición de esta condición esté influenciada por el tratamiento radioterápico.

Se ha comprobado por la mayoría de los autores, que la persistencia de la estructura folicular en biopsias sucesivas, da probabilidades de mayor supervivencia.

## CAPITULO V

### LINFOSARCOMA.

El linfoma es una forma común de linfoma maligno que se origina en los ganglios linfáticos o en cualquier acumulo linfoide y en el tejido linfático de las mucosas del tracto gastrointestinal, se caracteriza por la proliferación neoplásica de linfocitos o sus precursores.

Se presenta generalmente en varones, aunque la enfermedad puede aparecer a cualquier edad, la mayoría de los casos se produce entre los 50 y 70 años. Sin embargo una cantidad apreciable de casos se produce también en niños y adultos jóvenes.

El linfoma puede originarse en cualquier zona del organismo. Por esta razón, los signos y síntomas clínicos de la enfermedad son extremadamente variados y dependerán del órgano específico o estructura afectada.

En la mayoría de los casos, la tumefacción indolora de los ganglios linfáticos es el primer signo de linfoma. Los síntomas de fiebre, sudoración, pérdida de peso, tumefacción indolora de los ganglios linfáticos cervicales, axilares, o inguinales, son también primeros síntomas de linfoma, pueden encontrarse

ganglios linfáticos grandes, duros, unidos entre si y algunas veces adheridos a la piel.

La tumefacción abarca un grupo o una cadena de ganglios aunque en algunos casos incipientes se agranda un solo ganglio. La consistencia de estos es firme y gomosa a la palpación, la piel que los cubre llega a tener aspecto pardusco. En gran parte de los casos están afectados los ganglios linfáticos del grupo cervical, pero a veces están bastante atacados los axilares, inguinales y abdominales.

El foco primario de la enfermedad se genera fuera de los ganglios linfáticos en una cantidad importante de casos.

La mayoría de los casos de linfosarcoma siguen una evolución aguda, que termina en la diseminación amplia de la enfermedad al bazo, pulmones, huesos, hígado, piel y muchos otros lugares.

Se han comunicado muchos casos de linfosarcoma de la cavidad bucal, pero resulta difícil determinar si esas lesiones son primariamente extraganglionares o simplemente manifestaciones de la dispersión difusa de la enfermedad.

Las zonas bucales atacadas con mayor frecuencia incluyen el paladar, encía y reborde alveolar, mucosa vestibular, mandíbula, piso de la boca y lengua.

Inicialmente, la enfermedad se manifiesta como una hinchazón que crece con rapidez, pero puede permanecer sin ulcerarse por un período considerable. La presencia de dolor es variable, los dientes se aflojan cuando está atacado el maxilar y se han realizado extracciones en casos no reconocidos, con la ulterior proliferación de la masa tumoral en la zona de la cirugía. Al final, algunos de estos tumores se convierten en grandes masas fungosas, necróticas y de mal olor antes que el paciente sucumba.

El aspecto microscópico del linfosarcoma varía considerablemente de un caso a otro. Los ganglios linfáticos presentan, típicamente la destrucción completa de toda la arquitectura normal y ofrecen el aspecto de una proliferación difusa de células pequeñas con poco citoplasma, semejante a linfocitos. Por lo común la actividad mitótica es destacada, se encuentran algunas fibras de reticulina. En ciertos tumores hay fagocitos dispersos que contienen residuos.

El diagnóstico se logra mediante la biopsia.

Tratamiento. - En los pacientes con peligro inminente de compresión nodular por linfosarcoma, se hace una combinación de mostaza nitrogenada ( $\text{HN}_2$ ) y terapéutica de rayos X en el área afectada, este trata-

miento preliminar generalmente hace que se reduzca rápidamente el tumor, con alivio de la sintomatología.

Esta remisión es sólo temporal y casi todos los casos recidivan al cabo de un lapso relativamente corto. La muerte sobreviene en un período variable después del descubrimiento y diagnóstico, la mayoría de los enfermos mueren al cabo de uno o dos años, pero algunos sobreviven cinco o más años, pero es especialmente rápida en niños.

## CAPITULO VI

### SARCOMA RETICULO-CELULAR.

El sarcoma reticulocelular constituye un tipo bastante mal definido de linfoma, ya que con frecuencia hay una gran variación de su aspecto histológico.

Esta neoplasia se deriva de células reticulares, idénticas a los histiocitos y a los grandes macrófagos, mononucleados errantes.

Las células reticulares se encuentran no sólo en el tejido linfoide, sino también dispersas en cantidades variables en todos los tejidos. Por esta razón, es previsible que el sarcoma reticulocelular se produzca en cualquier parte del organismo, y eso es lo que en realidad sucede.

El sarcoma reticulocelular se da predominantemente en varones con una relación aproximada de 2 a 1. La mayoría de los casos se producen después de los 50 años, aunque se sabe de algunos casos hasta en niños muy pequeños.

Los signos y síntomas de esta enfermedad varían mucho, según la zona de origen de las lesiones. Si están atacados los nódulos linfáticos, son duros, firmes y dolorosos, y la piel que los cubre es rojiza, aunque el paciente no presente fiebre. Por lo común, el tu

mor aparece en la faringe, las amígdalas y el aparato gastrointestinal y puede producir signos y síntomas de dificultad u obstrucción respiratorias.

El sarcoma reticulocelular primario de los tejidos blandos de la cavidad bucal es relativamente raro. Sin embargo, se han comunicado casos que se manifiestan como lesiones ulceradas del paladar, mucosa vestibular y encía.

El aspecto microscópico del sarcoma reticulocelular es muy variable, según el grado de diferenciación de las células neoplásicas. Las células reticulares son más grandes que los linfocitos y tienen un núcleo vesicular dentado o lobulado con uno o más nucleolos.

Las células tienen disposición alveolar entre las fibras colágenas o de reticulina.

La actividad mitótica puede ser notable o no.

Las neoplasias poco diferenciadas presentan mayores variaciones celulares individuales, particularmente en el tamaño, la forma y la reacción tintorial.

Las células gigantes tumorales, que a veces contienen más de un núcleo, son relativamente comunes y se asemejan a las células de Reed-Sternberg, características de la enfermedad de Hodgkin.

Tratamiento. - Es sensible a los rayos X, lamentablemente si bien al principio responde a esta te-

rapéutica, tiene una notable tendencia a recidivar y a la diseminación amplia ulterior. Por esta razón, el pronóstico de este linfoma es sumamente malo.

## CAPITULO VII

### ENFERMEDAD DE HODGKIN.

La enfermedad de Hodgkin, de etiología desconocida, suele ser considerada una forma de linfoma maligno. Presenta ciertas características sugerentes de una lesión inflamatoria granulomatosa, y sobre esta base se piensa que la enfermedad es originada por:

- a) Una forma atípica de tuberculosis.
- b) Una cepa avícola de bacilos tuberculosos.
- c) Diversos bacilos difteroides.
- d) Amibas.
- e) Virus.
- f) Un tipo de reacción alérgica a diversos organismos.
- g) Un microorganismo del grupo Brucella.

La enfermedad de Hodgkin se distingue de los otros linfomas por una célula grande multinucleada, con núcleos vesiculares y un núcleo prominente, denominada célula Reed - Sternberg.

Estas se encuentran diseminadas irregularmente a través de la infiltración Hodgkiniana y representan los indicadores histológicos más confiables de la enfermedad, hasta tal punto que su ausencia impide hacer tal diagnóstico.

La incidencia es mayor en el sexo masculino, el cual tiene por lo general, un pronóstico más desfavorable.

La etiología infecciosa ha sido indagada por más de un siglo, debido a manifestaciones clínicas tales como: fiebre, escalofríos y leucocitosis, también por existir una similaridad histológica con los procesos granulomatosos.

Los agentes virósicos asociados a la enfermedad de Hodgkin, incluyen un oncornavirus similar al virus de la leucemia murina y un virus tipo herpético relacionado con el virus Epstein -Barr. En el tejido Hodgkiniano, es evidente la presencia de ARN, con una estructura homóloga al virus de la leucemia murina - Rauscher. Se ha evidenciado en los cultivos de tejido de pacientes con esta enfermedad, partículas similares al virus del Herpes.

La incidencia aumenta entre los miembros de la familia, y este hecho, conjuntamente con el de la asociación de la enfermedad de Hodgkin, con ciertos antígenos HL-A, sugiere la posible existencia de factores genéticos y ambientales en la etiología de la enfermedad.

La diseminación linfática contigua es el modo característico predominante de la diseminación de la enfermedad de Hodgkin, aunque ésta puede ocurrir a

través del torrente sanguíneo, resultando en el compromiso del hueso, hígado y bazo. El linfoma esplénico es único por ser un indicador de la diseminación de esta enfermedad.

Se ve una notable hiperplasia de las células reticuloendoteliales, son características las células gigantes con núcleos multilobulados o rara vez múltiples.

Hay proliferación de células del retículo y de los linfocitos, existen eosinófilos, neutrófilos y células plasmáticas.

Los síntomas son: aumento de tamaño indoloro de los ganglios linfáticos superficiales.

Puede aparecer prurito intenso y persistente, son afectados inicialmente los ganglios cervicales, más tarde se hacen palpables los ganglios axilares e inguinales. Son frecuentes la esplenomegalia y la hepatomegalia, la presión sobre la vena cava superior, puede ser causa de cianosis y edema de la cara y el cuello, la incidencia de herpes zoster es extraordinariamente alta, un síntoma extraño, sin explicación hasta ahora, es el dolor inmediato en una de las lesiones, al tomar bebidas alcohólicas.

Esta reportado únicamente un caso de Enfermedad de Hodgkin primaria, en la zona retromolar, con ulterior extensión a zonas cervicales extradurales y del

esqueleto.

El diagnóstico no puede confirmarse más que por biopsia y demostración de la existencia de células de Reed-Sternberg.

El tratamiento. -hasta la fecha no hay pruebas de que la enfermedad de Hodgkin sea curable.

Los esteroides corticoadrenales, pueden tener valor también para aliviar el dolor.

La irradiación con rayos X, es de mucha ayuda en la enfermedad localizada. En las etapas iniciales, dosis masivas pueden producir dramático resultado, incluyendo la rápida desaparición de las masas tumorales y prolongadas remisiones .

El nitrógeno mostaza es benéfico en los pacientes con enfermedad diseminada. Las drogas, cloranbucil, la ciclo fosfamida y el sulfáto de vinablastina -- son de mucha ayuda.

Suele evolucionar con un empeoramiento progresivo, produciendose la muerte en un plazo de 5 años - por caquexia o por compresión de alguna estructura vital.

A esta enfermedad, se le llega a dividir en: Granuloma, Paragranuloma y Sarcoma, siendo este último el más maligno, y el granuloma el menos maligno.

## CAPITULO VIII

### LEUCEMIA.

Las leucemias constituyen un grupo de enfermedades que comparten la característica común de tratarse de proliferaciones neoplásicas de las células hemopoyéticas, con alteración de su maduración y, consecuentemente, de su capacidad funcional. La proliferación celular descontrolada se inicia según se supone, en la médula ósea, también en otros tejidos tales como, los ganglios linfáticos, el bazo, etc., que contienen células leucémicas.

El término "weissus blut" (sangre blanca, actualmente leucemia), fué introducido por Virchow en 1874 con referencia a la acumulación masiva de leucocitos en sangre, en las leucemias crónicas; sin embargo, no existe a menudo leucocitosis en la leucemia aguda.

Por otra parte, pueden observarse elevaciones del recuento leucocitario, hasta diez veces por encima de su valor habitual, como respuesta a la infección, a la inflamación, o a procesos malignos no hemopoyéticos. En estas reacciones leucemoides es posible hallar células normales inmaduras en sangre periférica. Las reacciones leucemoides también pueden implicar la entrada al torrente sanguíneo de células normales inma-

duras, sin que el recuento total aumente; esto tiene lugar, por ejemplo, en el caso de neoplasias que metastatizan en la médula ósea.

En la leucemia, los glóbulos blancos, que normalmente se producen en una relación de uno por cada mil glóbulos rojos, puede aumentar de 50 a 60 veces, esto es el resultado de un proceso maligno que se encuentra operando en los órganos formadores de sangre del cuerpo humano, particularmente en el sistema linfático, o en la médula ósea.

Las nuevas síntesis y las nuevas aplicaciones de diversos compuestos químicos, frenan actualmente en forma temporal el curso de ciertos tipos de leucemia.

Hay distintos tipos de leucemia. Cada forma difiere en sus síntomas y en la posibilidad de supervivencia para el paciente. Por lo tanto, el tratamiento de cada individuo depende necesariamente de su tipo exacto de leucemia, y del grado y naturaleza de la afección de otras partes del organismo.

## EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA.

Epidemiología. - Las tasas de incidencia de la leucemia varían según el tipo morfológico. La frecuencia de cada tipo depende, además, de la edad, la raza, el sexo y la región. En términos generales, la leucemia linfocítica aguda es una enfermedad pediátrica; la leucemia linfocítica crónica es una enfermedad de la edad avanzada; la leucemia mielógena aguda presenta idéntica frecuencia en todas las edades, y la leucemia granulocítica crónica corresponde a la edad mediana. Las diferencias, según el sexo, son discretas en el caso de la leucemia linfocítica crónica, con un significativo predominio del sexo masculino.

Etiología. - Las evidencias emanadas de los estudios epidemiológicos abogan tanto a favor de factores ambientales como de factores genéticos en la etiología de las leucemias. Sin embargo, sólo en muy pocos casos es posible identificar un factor causal previo claramente definido.

Factores ambientales:

a) Radiaciones ionizantes. - Los estudios sobre sujetos expuestos a altas dosis de radiación, demuestran claramente el papel causal de las radiaciones en la leucemia humana. El papel de la irradiación poco intensa en la etiología de las leucemias sigue resultando in-

cierto. La leucemia aguda y la leucemia mielógena crónica pueden aparecer tras la irradiación. Lo habitual es que exista un período latente de varios años.

b) Sustancias químicas y drogas: Se ha observado una asociación estrecha entre la exposición al benceno y el desarrollo consecutivo de leucemia. También se ha establecido una relación entre fenil-butazona, arsénico y cloramfenicol, con el ulterior desarrollo de la leucemia. En la mayoría de los casos, la hemopatía inicial consiste en una aplasia medular debida a la exposición a la droga.

c) Hipoplasia de la médula ósea: La hipoplasia medular puede ser causa de la leucemia. Este puede ser el mecanismo responsable de ciertos casos de leucemia post-irradiación. Tanto en los animales como en el hombre, una notable disminución de las células medulares hemopoyéticas predispone a su posterior transformación leucémica. Este hecho se pone especialmente en evidencia en la anemia aplásica congénita.

Factores genéticos. - La existencia de una predisposición hereditaria a la leucemia ha sido sugerida por el notorio aumento de su incidencia entre los hermanos gemelos de pacientes leucémicos, en el síndrome de Down, en el síndrome de Bloom, en la anemia de Fancini,

en el síndrome de Klinefelter y en la aneuploidía congénita. En los síndromes mencionados es posible que el desarrollo de leucemia esté influido por la presencia de aberraciones cromosómicas congénitas. Ha sido imposible hallar un incremento en la incidencia de leucemia, entre los cónyuges de pacientes leucémicos. El análisis cuidadoso demuestra que la incidencia de la leucemia se encuentra dentro de la probabilidad de aparición casual. La incidencia de 40 veces mayor de leucemia entre gemelos idénticos, en comparación con hermanos corrientes, señala la existencia de un factor genético.

d) Factores inmunológicos. - Pruebas de diversas índoles han sugerido que el desarrollo de neoplasias podía estar favorecido por las deficiencias inmunitarias, y que el desarrollo y progresión de tumores podría relacionarse con la capacidad inmunitaria del huésped. Se han establecido interrelaciones notables, si bien aún preliminares, entre alteraciones inmunitarias en familiares de pacientes leucémicos.

Las leucemias mielomonocítica, monocítica y eritroide son subtipos morfológicos de la leucemia mielo-génica aguda.

## LEUCEMIA MONOCITICA AGUDA. (LMA).

La frecuencia de la LMA, es casi la misma - en todas las décadas de la vida, con una incidencia algo mayor por encima de los cuarenta años. Existe un predominio en el sexo masculino.

Patogenia. - Se considera que la LMA, es el resultado de la proliferación de las células hemopoyéticas derivadas de una célula hemopoyética madre leucémica. La anomalía primaria de estas células reside en una incapacidad de madurar, o en una maduración deficiente. El índice de proliferación y el tiempo de generación de las células suele ser más lento que el de las células hemopoyéticas primitivas normales, si bien puede haber un aumento de la proliferación si se la considera en términos absolutos. Dado que la anomalía puede residir en la célula hemopoyética primitiva, también se considera que la eritropoyesis y la trombopoyesis son leucemias, además de la granulopoyesis. El origen clonal de la leucemia y la afectación de todas las progenesis celulares han sido confirmados por estudios de la estructura cromosómica de las células en la leucemia, y de los enzimas ligados al cromosoma X.

Las principales manifestaciones de la enfermedad dependen de la ausencia de células hemopoyéticas normales. Además, otras manifestaciones menores pue-

den relacionarse con la acumulación de células leucémicas en los vasos y tejidos. El inicio puede ser brusco, pero en la mayoría de los casos existe un período prodrómico que dura entre uno y seis meses.

Los síntomas y signos pueden deberse a:

1. - Anemia: fatiga, disnea de esfuerzo, palpitaciones.

2. - Neutropenia: infecciones locales o sistémicas, generalmente agudas, con fiebre, escalofríos y síntomas dependientes de su localización, (laringitis, neumonía, meningitis o septicemia); las alteraciones funcionales de los granulocitos también contribuyen a la aparición de infecciones.

3. - Trombocitopenia: petequias y púrpura, epistaxis, gingivorragia y hemorragia gastrointestinal o urinaria. Las alteraciones funcionales de los trombocitos leucémicos también contribuyen a la aparición de hemorragia y a la trombocitopenia.

4. - Otros síntomas: es frecuente que la fatiga y el malestar sean desproporcionados respecto del grado de anemia, el síntoma inicial es la sensación o constatación de esplenomegalia. Las artralgias y dolores óseos pueden ser precoces. La fiebre se debe a veces a la neoplasia en sí, si bien lo más frecuente es que sea el resultado de las infecciones.

5. - Hallazgos físicos: palidez, petequias, -- púrpura y esplenomegalia. En un 50% de los casos el bazo puede no ser palpable. Puede existir hepatomegalia y linfadenopatías, la afección del sistema nervioso es importante por las alteraciones que determina.

Histopatología. - Predomina la proliferación de las células monocíticas, de la misma manera, la maduración parcial puede generar cantidades significativas de promielocitos, o estadios más avanzados de granulocitos o monocitos. La leucemia monocítica presenta una mayor disposición a la infiltración tisular, con sus consiguientes problemas.

Principios de tratamiento. - El tratamiento de la LMA y de sus variantes se basa en dos premisas.

1. - La presencia en la médula ósea de dos clonos de células hemapoyéticas primitivas que compiten entre sí; el clon leucémico, y el normal o menos leucémico.

2. - En la LMA, es necesario lograr la supresión profunda de la población celular leucémica, que -- permita un cambio clonal, y dé lugar al restablecimiento de una hemopoyesis normal, o menos leucémica.

Quimioterapia. - Diversos tipos de fármacos han demostrado su utilidad en el tratamiento de la LMA.

Entre ellos se cuentan: los antimetabolitos, la citarabina y 6-mercaptopurina o tioguanina, y antibioticos, especialmente daunorubicina. Otras drogas menos efectivas pero que son útiles como terapia adyuvante son en especial el metotrexate y la ciclofosfamida. Lo habitual es que empleen por lo menos dos farmacos, ya que ello incrementa las tasas de remisión. Si el paciente lo tolera se mantiene indefinidamente algún esquema de quimioterapia, pero la quimioterapia energica de la LMA reduce los niveles sangüfneos de células diferenciadas a valores incompatibles con la vida. Siempre se requieren transfuciones de eritrocitos y trombocitos. El empleo de estos potentes fármacos y de las complejas medidas terapéuticas coadyuvantes requiere gran experiencia, y la LMA debe ser tratada en un medio dotado de médicos especializados y de un laboratorio y banco de sangre adecuados.

**Radioterapia.** - En raras ocasiones los sarcomas granulocfticos requieren radioterapia local. También en ocasiones se produce la invasión leucémica del sistema nervioso central, que puede ser tratada con radioterapia, dosis totales pequeñas de irradiación pueden aliviar el dolor, reducir la infiltración cutánea y de mucosas, y revertir una compresión de médula espinal.

**Resultados del Tratamiento.** - El promedio de supervivencia de los pacientes con LMA no tratada es de alrededor de dos meses. La quimioterapia intensiva ha situado esta cifra alrededor de los trece meses.

Lo habitual es que la muerte se produzca por infección. También puede ocasionar la muerte la leuco-oclusión en pacientes con recuentos periféricos elevados de células blásticas leucémicas.

#### LEUCEMIA MONOCITICA CRONICA. (LMC)

La LMC, es rara antes de los veinte años, y su frecuencia aumenta en cada década subsiguiente. Existe un ligero predominio en el sexo masculino.

El trastorno se debe a una anomalía de la célula hemopoyética primitiva, que ocasiona una proliferación exagerada de las células granulocíticas, y a menudo de las megacariocíticas. La eritropoyesis suele estar alterada, si bien puede hallarse normal, o algo aumentada. En parte, la anemia también se debe a la acelerada destrucción de las células. La maduración celular está afectada pero no tan intensamente como la LMA; por ello, en sangre predominan las células maduras. Existen evidencias de una leve alteración funcional de los neutrófilos y trombocitos maduros, por ello no es constante, ni lo suficientemente grave como para ser causa

frecuente de hemorragias e infecciones. En la mayoría de los casos es posible demostrar la presencia del cromosoma Philadelphia (Ph), consistente en una traslocación del brazo largo del cromosoma 22, a algún otro cromosoma. Las pruebas obtenidas de los estudios realizados en hermanos gemelos indican que la traslocación es una anomalía adquirida. Es la única alteración cromosómica específica hallada en las leucemias.

**Detección Clínica.** - El inicio suele ser insidioso. En ocasiones se descubre en el curso de exámenes de rutina, si bien casi siempre se presenta sintomático.

1. - Síntomas: malestar, fatiga, intolerancia al calor, sudoración, tendencia a los hematomas, molestias abdominales y rápida saciedad debida a la esplenomegalia.

2. - Signos físicos: esplenomegalia, rara vez hepatomegalia y linfadenopatías. Las púrpuras y hemorragias gingivales no son frecuentes, y pueden relacionarse con la escasa función trombocítica y/o con la leucostasis.

#### **Procedimientos Diagnosticos.**

1. - El hemograma permite identificar una anemia leve o moderada, la leucocitosis es constante. En el hngre periférica se encuentran mieloblastos, promie-

locitos y eritrocitos enucleados, es frecuente la eosinofilia y basofilia. El recuento de trombocitos suele ser normal o elevado.

2.- La médula ósea muestra una notable hiperplasia granulocítica, y a menudo megacariocítica. Es frecuente hallar células repletas de glucocerebróidos.

3.- La actividad de la fosfatasa alcalina leucocitaria siempre se encuentra muy baja antes del tratamiento. La hiperuricemia es frecuente, debido a la elevada tasa de recambio de ácidos nucleicos.

Histopatología. - En ocasiones, predominio de eosinófilos o basófilos, esto suele suceder en etapas más avanzadas de la enfermedad, la fase inicial la citología es la típica de LMC. Se relaciona con la policitemia vera y con la trombocitopenia hemorrágica, por cuanto es un proceso de excesiva acumulación de células hemopoyéticas (predominio de granulocitos, eritrocitos o trombocitos). Si bien en los estadios hiperproliferativos se hallan involucrados progenies celulares alternas, su acumulación en sangre no es notable periféricamente.

También se ha descrito la existencia de mielofibrosis en la médula, la metaplasia mieloide agnógena guarda cierta semejanza con la LMC.

Principios de Tratamiento. - Generalmente, el objetivo del tratamiento de la LMC, es la supresión de

la tasa exagerada de hemopoyesis medular, y quiza esplénica. Cuando esto se logra, los síntomas asociados se atenúan, la esplenomegalia se reduce, y los hemogramas pueden mantenerse dentro de los límites normales, por lo que las infecciones y hemorragias son infrecuentes.

La LMC suele requerir tratamiento al ser diagnosticada, o inmediatamente después. La fiebre, la sudoración, la fatiga, el malestar la esplenomegalia sintomática, la anemia progresiva y la leucocitosis exagerada regresan con el tratamiento.

Quimioterapia. - Son muchos los fármacos para el tratamiento de la LMC; el fármaco de elección es el busulfán, un agente alquilante de administración oral. La normalización gradual del recuento leucocitario se acompaña de un aumento paralelo del recuento eritrocítico, de una reducción de la esplenomegalia, y de la desaparición de los síntomas. En general no se justifica el tratamiento rápido e intensivo, que puede ser peligroso. El tratamiento de mantenimiento con busulfán no acarrea beneficios, y aumenta el riesgo de aparición de efectos colaterales numerosos con el empleo de este fármaco. Además, algunos pacientes se benefician durante el primer período de tratamiento, si bien luego la mayoría -

sufre la previsible recidiva. Se requieren controles -- clínicos y hemáticos periódicos, y el tratamiento debe reiniciarse cuando el tamaño del bazo, y los síntomas lo hagan necesario. Cuando los pacientes inician una evolución acelerada, su respuesta al busulfán es escasa.

Radioterapia. - Actualmente es infrecuente -- que se recurra a la radioterapia esplénica, dado que -- la quimioterapia es más eficaz. Tras la administración de sólo 500-1000 rads al bazo se lograba una pronunciada reducción de los recuentos hemáticos.

Resultados y Pronóstico. - El promedio de su supervivencia de la LMC es de alrededor de 3 años. El -- tratamiento con busulfán sólo ha prolongado levemente la supervivencia, pero ha transformado la fase crónica de la enfermedad en un proceso de menor morbilidad. - En la mayoría de los pacientes la salud es recuperada -- por completo por varios años. Sin embargo el busulfán, tiene varias reacciones adversas serias, tales como: aplasia medular, fibrosis y una enfermedad similar al -- Síndrome de Addison. En los pacientes con LMC, se puede producir una inevitable alteración de la naturaleza -- de su enfermedad.

## LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA. (LLA)

Su incidencia es de seis casos nuevos cada 100,000 pacientes por año. El modo de incidencia de edad es de 4 años, disminuye luego rápidamente y su frecuencia es escasa pasados los 15 años. Existe un ligero predominio del sexo masculino. Se considera que la LLA es una proliferación de los linfoblastos medulares y quizás del tejido linfático extramedular. En un 20-40 % de los casos, los linfoblastos de la LLA reaccionan con el suero anti-célular T, por lo que se evidencia su estrecha relación con los linfocitos de origen tímico.

Las pruebas sugieren que la linfopoyesis y la hemopoyesis son independientes en la especie humana. Por ello, el desarrollo de anemia, trombocitopenia y granulocitopenia en la LLA, es el resultado de los efectos nocivos de las masas de linfoblastos leucémicos sobre células hemopoyéticas primitivas normales.

**Detección Clínica.** - Las manifestaciones de la LLA son el resultado de la disminución de las células hemopoyéticas normales. En ocasiones, la acumulación de células blásticas leucémicas en los tejidos periféricos pueden provocar síntomas propios de cada órgano en particular.

1.- Síntomas: casi siempre existe malestar

y fatiga. En la mitad de los casos existe fiebre y hemorragias gingivales, cutáneas y nasales. La causa de la consulta puede ser la linfadenopatías, o la hepato y la esplenomegalia, con las molestias abdominales asociadas. Los síntomas óseos y articulares son frecuentes.

2. - Signos físicos: son frecuentes: la palidez, las petequias, la púrpura, las linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. Los acúmulos de células leucémicas en diversos órganos dan origen a gran variedad de signos, en cada caso individual.

Procedimientos Diagnósticos. - El hemograma revela en la mayoría de los casos la presencia de anemia y trombocitopenia. El recuento leucocitario puede estar elevado o disminuido, la médula ósea está reemplazada por linfoblastos leucémicos. El número de células eritroides, granulocíticas y megacariocíticas está muy disminuido. En ocasiones son necesarios estudios histológicos para llegar a la clasificación del tipo de leucemia.

Principios de tratamiento. - El tratamiento de la LLA, se basa en la premisa de que la erradicación de las células blásticas permitirá el resurgimiento y predominio de las células hemopoyéticas normales inhibidas.

Quimioterapia. - El tratamiento inicial con vincristina y prednisona determina una remisión total en el 85-90 % de los niños con LLA.

El tratamiento persistente alarga el período de remisión. Para ello son útiles los antimetabolitos, especialmente el metotrexate y la 6-mercaptopurina. -- También pueden emplearse agentes alquilantes, tales como la ciclofosfamida.

Quimioterapia más radioterapia. - En general se prefiere la irradiación cráneoespinal más metotrexate intratecal a la irradiación cráneoespinal, ya que la lesión hemopoyética es menor, y permite el empleo ulterior de quimioterapia sistémica prolongada. Además no detiene el crecimiento longitudinal del niño. La dosis recomendada de irradiación craneal es 2400 rads. La irradiación profiláctica de otras localizaciones resistentes, tales como el hígado, bazo, riñones y gónadas, no ha incrementado la supervivencia. Además, se ha comprobado que aumenta la morbilidad del tratamiento, y pone en peligro la viabilidad de las células hemopoyéticas normales restantes.

Durante la inducción de la remisión pueden requerirse transfusiones de eritrocitos, trombocitos o granulocitos. No se justifica el empleo profiláctico de

antibióticos de escasa absorción. La infección puede preceder al tratamiento, o desarrollarse durante sus primeras semanas, en especial la neutropenia es intensa.

Resultados del tratamiento. - Son habituales las remisiones prolongadas tras tratamientos que incluyen terapéutica de inducción, de mantenimiento e intensiva, y profilaxis del SNC. La supervivencia a 5 años de los niños con LLA se está aproximando al 50 %.

El metotrexate intratecal puede originar neurotoxicidad aguda, con cefaleas, trastornos visuales, estupor y otras alteraciones.

La infección durante la remisión implica un grave riesgo. En una de las series de pacientes, alrededor del 15% de las muertes por leucemia se produjeron durante la remisión, y se debieron a infecciones micóticas, víricas o provocadas por protozoos. Hasta el presente no se han observado secuelas graves de la quimioterapia prolongada.

#### LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA . (LLC)

La LLC, es infrecuente antes de los 35 años y su frecuencia progresa durante las últimas décadas de la vida. Existe claro predominio en el sexo masculino. La presencia de varios casos dentro de una familia y, más notablemente entre hermanos, es más llamativa que

en todas las demás leucemias.

La LLC, es un transtorno consistente en una proliferación excesiva de células linfoides, que debido a la supervivencia prolongada, llegan a acumularse considerablemente en la médula, sangre, ganglios linfáticos, hígado, y bazo. El origen de la alteración puede hallarse en la médula. Posiblemente la proliferación tiene lugar también en el bazo y en los ganglios linfáticos. En más del 90% de los casos, los linfocitos de la LLC se hallan en estrecha relación con los linfocitos de tipo B. Las evidencias indican que la LLC es una proliferación monoclonal de linfocitos de tipo B, que suele llevar en su superficie determinantes de IgM. Se cree que la alteración de la proliferación de las células hemopoyéticas normales se debe, indirectamente, a los efectos nocivos de la acumulación masiva de linfocitos en la médula. A medida que la enfermedad avanza la alteración generalizada de la función de los linfocitos de tipo B puede conducir a una síntesis insuficiente de inmunoglobulinas. Ello puede ocasionar graves problemas en cuanto a la defensa ante la invasión microbiana a través de anticuerpos.

**Detección Clínica.** - Es frecuente que la enfermedad se descubra en el curso de una revisión médica por cualquier otro problema.

1. - Síntomas: malestar, fatiga, pérdida de peso, sudoración profusa, y molestias o distensión abdominal por hepatoesplenomegalia. Las infecciones cutáneas y la neumonía pueden ser las primeras manifestaciones.

2. - Signos físicos: linfadenopatías en cualquier cadena ganglionar. La esplenomegalia y hepatomegalia son muy habituales. Los infiltrados nodulares de la piel y otras alteraciones cutáneas, son frecuentes.

#### Procedimientos diagnósticos.

El hemograma puede ser normal, o revelar una ligera anemia, siempre existe linfocitosis absoluta, en ocasiones existe anemia hemolítica, a veces grave. También puede ocurrir, en escasas ocasiones, una trombocitopenia inmunitaria. Los niveles de inmunoglobulinas pueden ser muy bajos, especialmente a medida que la enfermedad avanza.

Histopatología. - La LLC, está estrechamente relacionada con el linfoma, especialmente cuando se produce una proliferación de linfocitos pequeños en los ganglios linfáticos. La Histopatología tisular es idéntica y si el patólogo no conoce los resultados del hemograma puede formular un diagnóstico de linfoma. La citofluorescencia puede resultar útil para diferenciar los tipos celulares, ya que las células de la LLC no sue-

len teñirse con tinciones para B-glucuronidasa, en tanto que las del linfosarcoma si lo hacen.

**Principios de Tratamiento.** - En muchos casos y a pesar de la notable linfocitosis en sangre y médula, y de la moderada hipertrofia ganglionar y esplénica, el número de eritrocitos, neutrófilos y plaquetas - mantiene un nivel adecuado, y los pacientes pueden seguir con sus actividades habituales durante años. Existen escasas pruebas que sugieran que estos pacientes - puedan beneficiarse con el tratamiento.

**Quimioterapia.** - Cuando está indicado el tratamiento, los agentes más útiles son los alquilantes. Los que se emplean habitualmente, son el clorambucil y la ciclofosfamida. Los glucocorticoides pueden ser útiles como coadyuvantes, especialmente si existe una anemia hemolítica con prueba Coombs positiva.

**Radioterapia.** - Se ha empleado la irradiación de linfocitos extracorpóreos del bazo, del timo y del cuerpo total para el control de la LLC progresiva. Un estudio reciente sobre los efectos de la irradiación sobre el cuerpo total en la LLC presenta resultados que - parecen significativamente superiores a los logrados - con quimioterapia.

## CONCLUSIONES.

-Siempre debe sospecharse de Cáncer, pensar primero en él cuando se consideren las posibilidades diagnósticas de una lesión de los tejidos blandos en pacientes de más de 40 años de edad.

-Explorese con la vista y el tacto la totalidad de la mucosa bucal, incluyendo el piso de la boca.

-Si una lesión nodular o ulcerosa no responde en dos semanas al tratamiento que se cree indicado, no hay que perder tiempo, procedase a la biopsia.

-La leucoplasia no es una enfermedad estacionaria, la degeneración maligna puede producirse incluso cuando se ha comprobado ya anteriormente su carácter benigno microscópicamente, los pacientes con leucoplasias deben ser revisados periódicamente.

-Siempre que sea posible extirpense todas las zonas poco extensas de leucoplasia.

-Nunca debe extraerse un diente en sujetos de los cuales se sospeche que sufren una neoplasia maligna, sin consultar previamente con el terapeuta que trata al paciente. Tampoco deben extraerse dientes después de la irradiación sin consultar antes al radiólogo.

-No tiene gran importancia quién haga la to-

ma de muestra para la biopsia, (si se hace correctamente) pero sí que se efectúe con la mínima pérdida de tiempo.

-Convencer a sus pacientes de la importancia de los exámenes médicos periódicos, aún en aparente buen estado de salud.

-La rápida evolución del Cáncer de boca hace de este proceso una enfermedad de urgencia ¡salvad una vida! tomense las medidas necesarias para la biopsia tan pronto como se sospeche de cáncer.

## BIBLIOGRAFIA

RANDOLPH LEE CLARK, RUSSELL W. CUMLEY.  
El Libro de la Salud,  
Editorial CECSA.

A. BALCELL, GORINA.  
Patología General, Tollo II  
Editorial Toray, S.A.  
Barcelona.

LORD FLOREY,  
Patología General,  
Editorial Salvat Editores, S.A.

HOWARD F. CONN, ROBERT J. CLOHECY, REX B.  
CONN, JR.  
Diagnóstico Clínico,  
Editorial Labor.

ONCOLOGIA CLINICA PARA ESTUDIANTES DE MEDICINA Y MEDICOS,  
UN ENFOQUE TERAPEUTICO MULTIDICIPLINARIO,  
Universidad de Rochester,  
Escuela de Medicina y Odontología,  
Rochester, New York, E.U.  
5a. Edición, 1978.

JOHN W. YARBRO M.D.P.H.D., HARVEY M. COLOMB M.D.  
Seminario de Oncología,  
Septiembre 1980,  
Linfoma no Hodgkiniano, Vol. VII, No. 3

ONCOLOGIA CLINICA  
Unión Interamericana contra el Cancer,  
Editorial Alhambra,

ROBERT J. GORLIN, HENRY M. GOLDMAN,  
Thoma Patología Oral,  
Editorial Salvat Editores, S.A.

WILLIAM G. SHAFER, MAYNARD K. HINE, BARNET M.  
LEVY,  
Tratado de Patología Bucal  
Editorial Interamericana,  
3a. Edición.