

138  
2ef



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

## LINFOMAS: MANIFESTACIONES ORALES, PRONOSTICO Y TRATAMIENTO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A :

MIGUEL ANGEL GONZALEZ DE SANTIAGO

DIRECTOR DE TESIS: C.D. BEATRIZ ALDAPE BARRIOS



CIUDAD UNIVERSITARIA,

JUNIO 1990

FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

# I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION.....	1
C A P I T U L O I	
CLASIFICACION.....	5
1.1. CLASIFICACION DE LINFOMA DE HODGKIN.....	5
1.1.1 Clasificación Histopatológica.....	5
1.1.2 Clasificación pro Estudios Clínicos.....	7
1.2. CLASIFICACION DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN.....	9
1.2.1 Clasificación por Estadificación Clínica.....	9
1.3. MARCADORES INMUNOHISTOLOGICOS: ANTICUERPOS MONOCLONALES.....	18
C A P I T U L O II	
RADIOTERAPIA.....	20
2.1. RADIACIONES IONIZANTES EMPLEADAS EN RADIOTERAPIA..	20
2.2. MECANISMO DE ACCION DE LAS RADIACIONES IONIZANTES.	22
2.3. RADIOSENSIBILIDAD Y RADIOCURABILIDAD DE LOS TUMORES.....	23
2.3.1 Radiosensibilidad.....	23
2.3.2 Radiocurabilidad.....	24
2.4. INDICACIONES GENERALES DE LA RADIOTERAPIA.....	26
2.4.1 Radioterapia Curativa, Profiláctica y Sintomática.	26
2.4.2 Radioterapia Asociada a la Cirugía.....	26
2.4.3 Radioterapia Asociada a la Quimioterapia.....	27
2.5. PRINCIPALES MODALIDADES DE RADIACION.....	29

## C A P I T U L O   I I I

QUIMIOTERAPIA.....	32
3.1. GENERALIDADES.....	32
3.2. AGENTES DE ALQUILACION.....	38
3.2.1 Mostazas Nitrogenadas.....	38
3.2.2 Nitrosureas.....	40
3.2.3 Triacenos.....	41
3.3. PRODUCTOS NATURALES.....	42
3.3.1 Alcaloides de la Vinca.....	42
3.3.2 Antibióticos Quimioterapicos.....	44
3.4. FARMACOS VARIOS.....	47
3.4.1 Derivados de la Metilhidracina.....	47

## C A P I T U L O   I V

LINFOMA DE HODGKIN (LH).....	49
4.1. CONCEPTO.....	49
4.2. EPIDEMIOLOGIA.....	50
4.3. ETIOLOGIA.....	51
4.4. PATOGENIA.....	52
4.4.1 Origen de la Célula de Redd-Sternberg.....	53
4.4.2 Alteraciones Inmunológicas.....	55
4.4.3 Complejos Inmunes Circulantes.....	56
4.4.4 Patrones de diseminación.....	56
4.5. ANATOMIA PATOLOGICA.....	57
4.6. CUADRO CLINICO.....	58
4.6.1 Síntomas Generales.....	58

	Pág.
4.6.2 Adenopatías Superficiales.....	59
4.6.3 Tórax.....	60
4.6.4 Bazo.....	61
4.6.5 Hueso y Médula Osea.....	61
4.6.6 Manifestaciones Bucales.....	62
4.7. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	63
4.8. PRONOSTICO Y TRATAMIENTO.....	64
4.8.1 Radioterapia.....	65
4.8.2 Quimioterapia.....	66
4.8.3 Tratamiento Combinado.....	68
4.8.4 Tratamiento de las recidivas.....	69

## C A P I T U L O    V

LINFOMAS NO HODGKIN.....	71
5.1. CONCEPTO.....	71
5.2. EPIDEMIOLOGIA.....	71
5.3. FACTORES ETIOLÓGICOS.....	73
5.3.1 Factores del Huésped.....	73
5.3.2 Factores Ambientales.....	75
5.4. LINFOMAS DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD.....	76
5.4.1 Linfoma de Linfocitos Pequeños.....	76
5.4.2 Linfomas Foliculares (Nodulares).....	79
5.5. LINFOMAS DE GRADO INTERMEDIO DE MALIGNIDAD.....	83
5.5.1 Linfomas Difuso de Linfocitos Pequeños Hendidos.....	84
5.5.2 Linfoma Difuso Mixto.....	85
5.5.3 Linfoma Difuso de Células Grandes Hendidas o no Hendidas.....	87

	Pág.
5.6. LINFOMAS DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD.....	90
5.6.1 Linfoma de Células Pequeñas no Hendidas Tipo Burkitt y no Burkitt.....	90
5.6.2 Linfoma Linfoblastico "Circunvoluto o no Circun <u>v</u> luto".....	92
5.7. PRONOSTICO GENERAL DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN.....	94
5.8. TRATAMIENTO.....	96
5.8.1 Linfomas Nodulares, Indolentes o de bajo Grado de Malignidad.....	97
5.8.2 Linfomas Agresivos, Difusos o de Alto Grado de Malignidad.....	98
5.8.3 Tratamiento con Anticuerpos Monoclonales.....	102
5.8.4 Tratamiento con Interferomes.....	102

## C A P I T U L O VI

MANIFESTACIONES OROFARINGEAS DEL LINFOMA DE HODGKIN REPORTE DE 4 CASOS Y VALOR DIAGNOSTICO DE LOS ANTI- CUERPOS MONOCLONALES PARA DETECTAR ANTIGENOS ASOCIA DOS A CELULAS DE REED-STERNBERG.....	104
6.1. MATERIALES Y METODOS.....	105
6.2. REPORTE DE CASOS.....	106
6.3. RESULTADOS.....	109
6.4. DISCUSION.....	110
6.5. CONCLUSIONES.....	112

## C A P I T U L O VII

MANIFESTACIONES ORALES DE LINFOMAS NO HODGKIN.....	114
7.1. PRESENCIA DE LINFOMA EN MUCOSA ORAL, PRESENTACION DE CASO.....	114
7.1.1 Reporte del Caso.....	114
7.1.2 Discusión.....	119
7.1.3 Resumen.....	125
7.2. LINFOMA ORAL EXTRAGANGLIONAR, RELACION ENTRE - HALLAZGOS CLINICOS Y CLASIFICACION DE LUKES Y COLLINS EN 34 CASOS.....	126
7.2.1 Materiales y Método.....	129
7.2.2 Resultados.....	129
7.2.3 Discusión.....	133
7.2.4 Conclusiones.....	135
7.3. LINFOMAS DE BURKITT, TRANSLOCACION DE ONCOGENES c-myc, DIFERENCIAS DE LAS FORMAS ENDEMICA Y ESPO- RADICA ASOCIADAS AL SIDA.....	137
7.3.1 Introducción.....	137
7.3.2 Resultados.....	138
7.3.3 Gráfica de los Puntos de Rompimientos Cromosómico en los SBL y los AIDS-UBL.....	139
7.3.4 La Región 5' de la Posición c-myc no Reacomodada, Contiene Mutaciones en el eBL .....	140
7.3.5 Efectos de la Translocación sobre la Expresión - del Gene c-myc, Correlaciones con las caracterís- ticas de Crecimiento de las Células del BL .....	141

	<b>Pág.</b>
<b>7.3.6 Discusión.....</b>	<b>143</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>147</b>
<b>GLOSARIO.....</b>	<b>150</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>155</b>



## I N T R O D U C C I O N

La investigación de los Linfomas ha sido ampliamente estudiada en las últimas décadas debido a la gran variedad de estirpes histológicas encontradas.

El Cirujano Dentista rara vez tiene oportunidad de manejar este tipo de pacientes en consultorio, pero debe estar capacitado para diagnosticar cualquier manifestación bucal que observe y darle el tratamiento adecuado, así como, de él depende enviarlos a las instituciones de salud especializadas que tengan contacto con estos casos.

Podemos decir que los Linfomas están englobados dentro de las enfermedades Linfoproliferativas, es decir; dentro de los trastornos localizados o sistémicos proliferativos, neoplásicos, de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos.

Estas enfermedades las dividimos para su estudio en las siguientes categorías:

- a) Linfomas Malignos (Linfomas no Hodgkin).
- b) Enfermedad de Hodgkin (Linfoma de Hodgkin).
- e) Leucemias Linfocíticas y Monocíticas.
- d) Discrasias de Células Plasmáticas.
- e) Histiocitosis.

La frecuencia de aparición de Linfomas esta relacionado a -

trastornos inmunológicos del individuo, como pueden ser:

- Inmunodeficiencia Genética.
- Pacientes sometidos por largo tiempo a terapéutica inmunosupresora.
- Asociados a trastornos autoinmunes: Anemia Hemolítica, Trombocitopenia, Lupus Eritematoso.
- SIDA

Los Linfomas se presentan como linfadenopatías localizadas o generalizadas; puede ser primarios y presentarse trastornos infecciosos inflamatorios frecuentes. Todos los Linfomas tienen capacidad de diseminarse desde su origen en un solo ganglio o cadena ganglionar a otros ganglios y finalmente afectar a bazo, hígado y médula ósea.

En la actualidad las clasificaciones que se han dado para describir ciertas variedades de Linfomas, difieren de una Escuela a otra. Así, Lukes y Collins los han clasificado basándose en su histogénesis de linfocitos T y Células B.

Se realizan correlaciones entre los tipos citológicos en ganglios linfomatosos y los desencadenados en acción antigénica o por estimulación mitógena de los linfocitos, para determinar por esta vía el tipo histológico del Linfoma en estudio.

Dentro de las transformaciones histológicas normales de las células encontramos que existen centros específicos de transfor-

mación folicular.

Se identifican cuatro etapas distintivas en el progreso de germinación del linfocito B, transformándose en inmunoblastos,-- estas etapas son:

- a) Células pequeñas hendidas.
- b) Células grandes hendidas.
- c) Células pequeñas no hendidas.
- d) Células grandes no hendidas.

Primero la pequeña célula redonda B en el folículo y su alrededor cambia transformándose en una célula ligeramente mayor,-- angulosa, doblada o con núcleo hendido.

El término hendido se refiere a las hendiduras angulosas -- agudas de la membrana nuclear que puede crear núcleos bilobulados o multilobulados.

La siguiente transformación produce células más voluminosas hendidas, su citoplasma es escaso y la cromatina nuclear está ligeramente más dispersa que en el linfocito en reposo, pero hay -- pequeños nucleolos.

La partición nuclear desaparece cuando el núcleo se vuelve vesicular, redondo u oval, los nucleolos se hacen prominentes a lo largo de un borde periférico visible de citoplasma pironinófilo (afinidad por el colorante de pironina).

La pironinofilia resulta de un incremento de RNA citoplásmico cuando las células proceden a activar la síntesis de proteínas.

En la cuarta etapa, la célula B incluye el agrandamiento - continuado de la célula no hendida, 4 o más veces el volumen del pequeño linfocito original con dos nucleolos en el prominente núcleo redondo.

Los cuatro tipos celulares se denominan células del Centro Folicular (FCC) y provienen de la célula B.

Las células T pequeñas en las regiones de células T del ganglio linfático sufre transformación paralela de "Blasto", sin -- mostrar hendidura nuclear. En su lugar la célula T, en el curso de la transformación desarrolla una serie de lóbulos.

Las diversas variaciones histológicas en relación a lo anterior, se irán mencionando en el contexto de este trabajo involucrando también las manifestaciones orales más importantes de cada lesión, así como el pronóstico y tratamiento aplicable.

I

C L A S I F I C A C I O N

Refiriéndose a la clasificación de los Linfomas, los autores han diferido en cuanto al tipo de estirpe histológico al que se refiere cada uno de ellos, aunque en la actualidad se ha llegado a la conclusión de que existen 2 variedades fundamentales - por su comportamiento, de las cuales se derivan otras tantas. Estas variedades fundamentales son los Linfomas tipo Hodgkin y los Linfomas No Hodgkin.

En consecuencia nos referiremos a la clasificación de los Linfomas tipo Hodgkin (LH) y las diversas clasificaciones dadas por algunos autores como Lukes and Collins, Rapaport, Dorfman, Kiel, Lennart, Wño, etc., para referirse a los Linfomas No Hodgkin (LNH).

1.1.- CLASIFICACION DE LINFOMAS DE HODGKIN (LH) F

1.1.1 Clasificación Histopatológica.

Existen dos clasificaciones actualmente aceptadas para los LH una es en cuanto al tipo histológico, definida en la conferencia internacional de Rye, la que individualiza cuatro variedades histológicas:

1.- Predominio Linfocitario: Presenta un estroma con abundantes linfocitos pequeños y escasas células de Reed-Steernberg (cRS), - Células gigantes de 15-45 micras de Ø con citoplasma claro, y nú

cleo doble o múltiple con grandes nucléolos prominentes.

2.- Celularidad Mixta: El estroma es hipercelular y pleomórfico, formado por histiocitos, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos ma duros, inmunoblastos, células plasmáticas, fibroblastos y fre- - cuentes CRS o células de Hodgkin. No hay fibrosis.

3.- Depleción Linfocítica: Hay una profunda deplción de linfocitos en el estroma y se pueden distinguir dos subtipos:

a) Fibrosis difusa: Fibrosis con reticulina desordenada y no birefrigente y CRS no muy abundantes.

b) Reticular: Es más celular destacando numerosas CRS intensamen te anaplásicas y con menos fibrosis desordenada.

4.- Esclerosis Nodular: Bandas de colágena aislan áreas nodulares de tejido tumoral de predominancia linfocítica, celularidad mixta o depleción linfocítica. Es característica la presencia de células lacunares en el interior de los nódulos las cuales son - fundamentales para el diagnóstico.

RELACION DE LA CLASIFICACION HISTOLOGICA DE LA ENF. DE HODGKIN CON EL ESTUDIO  
(1)  
Y PRONOSTICO.

Tipo Histológico	Frecuencia 1%	Edad años	Extensión I-II-III-IV	Síntomas B %	Supervivencia 5 años (&)	
Predom. Linfocítico	10	20-40	90	10	5	95
Esclerosis Nodular	45	15-35	70	30	35	85
Celularidad Mixta	30	30-50	55	45	45	65
Depleción Linfocítica	15	40-70	30	70	70	20

4

1.1.2 Clasificación por Estadios Clínicos.

La clasificación de Ann Arbor (1971) por estudios clínicos supuso un gran avance para el conocimiento del LH, estableciendo una relación entre la extensión de la enfermedad y el pronóstico, permitiendo una terapéutica racional para cada estadio.

## CLASIFICACION DE ANN ARBOR SEGUN ESTADIOS (EXTENSION) DE LH.

## Estadio "

- I Afección de un área ganglionar (I) o de un solo órgano a localización extralinfática (IE).
- II Afección de 2 o más áreas ganglionares del mismo lado del diafragma (II) o afección localizada en un órgano o localización extralinfática más dos o más áreas ganglionares del mismo lado del diafragma (IIE).
- III Afección de áreas ganglionares a ambos lados del diafragma (III) con afección de bazo (IIIS) o afección de órgano localizados o extralinfáticos (IIIE) o de ambas (IIIES).
- IV Afección difusa o diseminada de uno o más órganos o tejido extralinfáticos con o sin afección asociada de ganglio linfáticos.

' Cada estadio se subcalsifica en A, B, C para indicar la ausencia de síntomas generales: A) Fiebre superior a 37.8 °C sin aparente causa. B) Pérdida de peso sin aparente causa superior al 10% en 6 meses anteriores. C) Sudoración nocturna; o combinaciones.



## 1.2. CLASIFICACION DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN (LNH).

### 1.2.1 Clasificación Histopatológica.

En la morfología clásica se dividían los linfomas de acuerdo a sus características citológicas más amplias. Este procedimiento condujo a una clasificación sencilla y fácilmente reproducible que, sin embargo, desde el punto de vista clínico-pronóstico, tenía poco valor.

En 1966 Rappaport presentó un esquema de clasificación para Linfomas malignos, también sencillo, que partía de un compromiso entre la tipificación morfológica celular y la forma de crecimiento así como de parámetros clínico-pronóstico.

	(3)
' GALL Y MALLORY (1949)	' RAPPAPORT (1966)
Célula Estaminal	Célula Estaminal
Plasmacítico (Reticulo sarcoma)	Histiocítico
Linfoblástico	Linfocítico poco Diferenciado.
Linfocítico	Linfocítico bien diferenciado.
' Difuso	' Difuso y Nodular.

En el curso de los años se han incrementado los conocimientos de Patología e Inmunología experimental, lo cual ha conducido a una definición más amplia de otras características inmunológicas y citoquímicas de las células linfáticas humanas, que lo--

graron su ingreso en esquemas más amplios de clasificación de -- los linfomas.

Se llevó a cabo un estudio de los 6 esquemas más frecuentes de clasificación: La Clasificación Británica, Dorfman, Kiel, Lukes u Collins, Rappaport y la OMS, bajo la dirección del Instituto Nacional del Cáncer y la Universidad de Stanford. Los resultados condujeron a la nueva clasificación Propuesta (NCP) para uso clínico, que divide a ls LHN en 3 grupo pronósticos: Bajo grado, Grado intermedio y Alto grado de Malignidad, dividido a su vez en 10 sub grupos y en un grupo misceláneo.

CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN <sup>(4)</sup>

Grupo de Expertos 1981.            Anterior de Rappaport

1. GRADO BAJO DE MALIGNIDAD

- |  |   |
|--|---|
| ) Linfocitos pequeños.                                   | Linfocítico bien diferenciado           |
| b) Folicular, predominan células pequeñas hendidas.      | Linfocitos poco diferenciados, nodular. |
| c) Folicular mixto, células pequeñas hendidas y grandes. | Mixto con patrón Nodular.               |

2. GRADO INTERMEDIO DE MALIGNIDAD.

- |   |                       |
|---|-----------------------|
| d) Folicular, predominan células grandes. | Histiocítico Nodular. |
|---|-----------------------|

- |  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| e) Difuso, células pequeñas hendidas.        | Linfocítico poco diferenciado difuso. |
| f) Difuso Mixto, células pequeñas y grandes. | Mixto difuso                          |
| g) Difuso, células grandes .                 | Histiocítico difuso.                  |
| 3. GRADO ALTO DE MALIGNIDAD                  |                                       |
| h) Células grandes, inmunoblástico.          | Histiocítico difuso.                  |
| i) Linfoblástico.                            | Linfoblástico.                        |
| j) Células pequeñas no hendidas.             | Indiferenciado, Burkitt.              |

#### MISCELANEOS.

Compuesto.

Micosis fungoides.

Plasmocitoma Extramedular.

No clasificados.

Otros.

A continuación se presenta una tabla comparativa de las diversas clasificaciones y enseguida otra más comparando los esquemas de Kiel y Rappaport con la Nueva Clasificación propuesta (NCP), ya que las de estos últimos autores eran las más difundidas en Europa y la Unión Americana.

Comparación de diferentes esquemas de clasificación, (según Kruger, 1979) bajo grado de malignidad (arriba) Alto grado de malignidad (abajo).

Rappaport	Dorfman	Kiel (Lennart)
Linfocítico difuso bien diferenciado, sin características plasmacitoides	Linfocítico pequeño, sin diferenciación plasmacitoides	Linfocítico, LLC, otros
Linfocítico difuso bien diferenciado con características plasmacitoides	Linfocítico pequeño con diferenciación plasmacitoides	Linfoplasmacítico
Linfocítico difuso poco diferenciado sin características plasmacitoides	Linfoide pequeño atípico (?)	Centrocítico
Linfocítico nodular, bien o poco diferenciado; histiocítico	Linfoma folicular (folicular o difuso), linfoide pequeño & grande, linfoide grande, con o sin esclerosis.	Centroblástico-centrocítico, folicular, folicular & difuso, con o sin esclerosis
Mixto linfocítico-histiocítico	Mixto linfoide pequeño & grande	Centroblástico-centrocítico difuso
Linfocítico poco diferenciado con características plasmacitoides	Linfoide grande con diferenciación plasmacitoides	Imunoblástico o centroblástico
Histiocítico		
Tumor de Burkitt	Linfoma de Burkitt	Linfoblástico, tipo Burkitt
Linfoblástico circunvoluto	Linfoblástico circunvoluto	Linfoma Maligno, tipo circunvoluto
Linfoma maligno no clasificado	Linfoma maligno no clasificado (o indiferenciado?)	Linfoma maligno, no clasificado (o desconocido)

ANEXO. Bajo grado de malignidad (arriba). Alto grado de malignidad (abajo)

Lukes & Collins	Bennett, Farrar-Brown & Henry	WHO
Linfocítico pequeño, células 8 (linfocítico pequeño, célula T?)	Linfocítico bien diferenciado	Linfosarcoma difuso, linfocítico
Linfocítico plasmacitoide, células B	Linfocítico bien diferenciado plasmacitoide	Linfosarcoma difuso, linfoplasmacitoide
Células del centro del folículo, pequeñas hendidas	Células foliculares, predominantemente pequeñas	Linfosarcoma difuso, linfocítico
Células del centro del folículo, pequeñas o grandes hendidas, con o sin esclerostis	Células foliculares y/o grandes, con o sin esclerostis (Danded or fine)	Linfosarcoma nodular, linfocítico o proliferativo linfoblástico.
Células del centro del folículo, difuso, pequeñas o grandes hendidas o no hendidas.	Mixto células foliculares pequeñas o grandes	Linfosarcoma difuso, proliferativo linfoblástico.
Células del centro del folículo, inmunoblástico (células B), (inmunoblástico células T?) histiocíticas (verdadero)	Indiferenciado células grandes (linfoides) con diferenciación plasmacitoide. Células histiocíticas (fabagocítico)	Linfosarcoma difuso, inmunoblástico
Células del centro del folículo, pequeñas no hendidas	Linfocítico poco diferenciado, tumor de Burkitt	Linfosarcoma difuso, tumor de Burkitt
Célula T, linfocítico circunvoluto o cerebriforme	Linfoma mediasminal de células circunvolutas	Linfosarcoma difuso, linfoblástico
Linfocítico pequeño, células T?)	Linfocítico poco diferenciado, No Burkitt	Linfosarcoma difuso, linfoblástico
Linfoma maligno, no clasificado	Linfoma maligno no clasificado	Linfoma maligno, no clasificado.

Comparación de las clasificaciones de los LNH de Kíel y de Rappaport con la NCP (Kruger, 1980)(16)

Nueva clasificación propuesta (New Working Formulation)	Clasificación de Kíel	Clasificación de Rappaport
I. Grado de malignidad bajo:		
A. Linfocítico de cel, pequeña LLC y plasmacitoide	Linfocítico (LLC Immunocítoma)	Linfocítico, bien diferenciado, dif.(LLBD) con o sin componente plasmacitoides
B. Predominio cel, pequeña fol ("hendidias"), parcialmente con esclerosis difusa	Centroblastico-centrocítico, folicular y difuso, cel. pequeñas	Linfocítico, mal diferenciado, nod. (LLPDN)
C. Mixto, cel, pequeñas y grandes fol.; parcialmente con esclerosis difusa		Linfocítico-histiocítico ("mixto"), nod. (NM)
II. Grado de malignidad intermedio:		
D. Predominio cel, grande, fol. parcialmente esclerosis dif.	Centroblastico-centrocítico, fol. u dif., cel. grandes	Histiocítico, nod, (NH)
E. Cel, pequeñas, dif, "hendidias" parcialmente esclerosis	Centrocítico	Linfocítico, poco diferenciado, dif. (LLPD)
F. Mixto, cel., pequeñas y grandes, difuso, parcialmente esclerosis y epiteloide	Centroblastico-centrocítico, difuso, cel. pequeñas	Linfocítico-histiocítico ("mixto"), dif. (DM)
G. Cel. grandes dif. "hendidias" o "no hendidias", esclerosis	Centrocítico de cel. grandes, centróblástico	Histiocítico, dif (DH)

III. Grado de malignidad alto;

- |   |   |                         |
|---|---|-------------------------|
| H. Cel. grandes, inmunoblástico, plasmacitoide, cel. claras o polimorfo, parcialmente compo-<br>nente cel. epitelioides | Inmunoblástico, parcialmente algunos linfomas -<br>de las zonas I             | Histiocítico, dif. (DH) |
| I. Linfoblástico, "circunvoluto"<br>o "no circunvoluto"   | Linfoblástico "circunvoluto" o "no circunvoluto"<br>(algunos no clasificados) | Linfoblástico (LB)      |
| J. Cel. pequeñas, "no hendidas"<br>Burkitt  | Linfoblástico, tipo Burkitt   | Indiferenciado, Burkitt |

---

K. Misceláneo: Micosis Fungoide, Histiocítico, Plasmocitoma extramedular, Inclasificable  
otros.

---

(7)

Estadificación de LNH con base en los criterios de Ann Arbor

---

ESTADIO I <sub>E</sub>	Participación de una región ganglionar, o de un sitio u órgano extraganglionar único.
ESTADIO II <sub>E</sub>	Participación de 2 o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma y/o infiltración localizada de 2 órganos o sitios extraganglionares en el mismo lado del diafragma.
ESTADIO III <sub>E</sub>	Participación ganglionar en ambos lados del diafragma y/o infiltración a bazo, anillo de Waldeyer u otro sitio extralinfático o ambos.
ESTADIO IV	Infiltración difusa o diseminada de uno o más órganos o sitios extraganglionares, asociado o no con participación ganglionar.

SINTOMAS SISTEMICOS: cada estadio es subdividido en la categoría A o B.

A: Ausencia de síntomas generales.

B: Pérdida de peso inexplicable de más del 10% en 6 meses, fiebre de etiología no infecciosa de más de 38 grados C, diaforesis.

---

### 1.2.2 Clasificación por estadificación Clínica de los LNH,

Uno de los factores que han influido en el mejoramiento del pronóstico del LNH es la definición temprana del estadio de infiltración del linfoma, tanto con criterios clínicos como anatómopatológicos, con la aplicación terapéutica correspondiente.

La estadificación de Ann Arbor fué propuesta inicialmente en la Enfermedad de Hodgkin, sin embargo es utilizada también -



en los Linfomas no Hodgkin, aún cuando la secuencia de procedimientos clínicos, de laboratorio y quirúrgicos de estadificación difiere, debido a que en los Linfomas no Hodgkin la frecuencia de presentación de Linfoma extraganglionar primario o secundario es mucho mayor que en el caso de Linfoma de Hodgkin. Por esto, parece necesaria la aclaración con biopsia para realizar la división por estadios, aun cuando en el momento del diagnóstico se establezca estadio IV por infiltración a la médula ósea, ya que la diseminación de la enfermedad influye claramente en las posibilidades terapéuticas y en el pronóstico.

Los grupos de pacientes con LNH en estadios I y II tienen una sobrevida libre de enfermedad mayor en comparación con los estadios III y IV.

(7)

CLASIFICACION DE ANN ARBOR POR ESTADIOS. (AVANCE DE LA LESION).

ESTADIO I <sub>E</sub>	Participación de una región ganglionar, o de un sitio y órgano extraganglionar único.
ESTADIO II <sub>E</sub>	Participación de 2 o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma y/o infiltración localizada de 2 o más órganos o sitios extraganglionares en el mismo lado del diafragma.
ESTADIO III <sub>E</sub>	Participación de ganglios en ambos lados del diafragma y/o infiltración a bazo, anillo de waldeyer u otro sitio extralinfático o ambos.
ESTADIO IV <sub>1</sub>	Infiltración difusa o diseminada de uno o más órganos o sitios extraganglionares, asociado o no con participación ganglionar.

Síntomas Sistémicos: Cada estadio subdividido en A o B.

- A. Ausencia de síntomas generales.
- B. Pérdida de peso, fiebre no infecciosa, diaforesis.

### 1.3. MARCADORES INMUNOHISTOLOGICOS; ANTICUERPOS MONOCLONALES.

En el estudio de las neoplasias linfoides es importante mencionar los nuevos procedimientos de investigación como lo es el uso de anticuepros monoclonales como marcadores inmunohistológicos específicos. Los más utilizados los presentamos en la siguiente tabla así como el tipo de célula con la que se activa la reacción.

#### ANTICUERPOS MONOCLONALES. (8)

Nomenclatura	Otro nombre	Reactividad
CD1	T6	Timocitos, Células de Langerhans.
CD2	TII	Pan T (receptor para rosetas E).
CD4	T4	Linfocitos T cooperadores.
CD5	OKT1	Pan T (ara vez linfocitos B).
CD8	OKT8	Linfocitos T supresores.
CD10	CALLA	Pre B, Pre T, Linf B, centros germ.
CD21	B2	Receptor C3d de linfocitos B, centrp germinal.

CD23	Tu1	Linfocitos B (Células de - manto).
HLA-DR		Linfocitos B o T activados, monocitos, macrófagos, cé- lulas de Langerhans.
TdT		Timocitos, linfoma linfo-- blastico (negativo en la - linforma T periférico

CD\* = Claustered designation (nomenclatura agrupada)

#### REFERENCIAS:

- (1) MEDICINE HEMATOLOGIA V.II p. 91 (518) 1985.
- (2) MEDICINE HEMATOLOGIA V.II p. 10 (486) p989.
- (3) MEDICINE HEMATOLOGIA V.I p. 116 (474) 1989.
- (4) MEDICINE HEMATOLOGIA V.II p. 108 (527) 1985.
- (5) MEDICINE HEMATOLOGIA V.I. p. 121 (475) 1989
- (6) MEDICINE HEMATOLOGIA V. I P. 122 (476) 1989.
- (7) MEDICINE HEMATOLOGIA V. I p. 122 (476) 1989.
- (8) MEDICINE HEMATOLOGIA V. I p. 123 (477) 1989.

## 2 RADIOTERAPIA

El empleo de radiaciones ionizantes en el tratamiento de -- los tumores se basa en la posibilidad de obtener con su empleo - la destrucción total de la neoplasia sin producir alteraciones - graves e irreversibles en los tejidos sanos.

El efecto de la radioterapia no es de tipo cáustico, brutalmente destructor e indiscriminado, como podría ocurrir mediante administración de dosis muy elevadas y concentradas en el tiempo, sino que es una acción selectiva, lenta y gradual, que, poco a poco ocasiona en las células tumorales daños incompatibles con su supervivencia dejando a los tejidos normales la posibilidad de reparar, de manera más o menos completa, los efectos de la radiación.

### 2.1. RADIACIONES IONIZANTES EMPLEADAS EN RADIOTERAPIA.

El término de radiaciones ionizantes se reserva para las radiaciones electromagnéticas o corpusculares que poseen la energía suficiente para determinar, en su impacto con la materia, fenómenos de ionización del átomo.

(9)

#### RADIACIONES IONIZANTES EMPLEADAS EN RADIOTERAPIA.

Radiaciones ionizantes Fotónicas.      Generadores y fuentes.

- Rayos X (50-400)keV                      Roentgenterapia

- Rayos X (4-45) MeV                      Acelerador lineal, Betatrón.

**Radiaciones ionizantes  
Corpusculares.**

- Rayos Gamma
- Rayos Gamma
- Electrones veloces  
(5-45 MeV)
- Rayos Beta
- Neutrones veloces (14-50  
MeV)
- Protones, TT-mesones,  
iones pesados.

**Generadores y fuentes.**

- Telecesioterapia, telecobaltotera  
rapia.
- Curieterapia (Co. Cs. Ir)
- Acclerador lineal, batatrón
- Curieterapia (Sr, Au)
- Ciclotrón, reacción Deuteriotriti  
tio.
- Accleradores de partículas

## 2.2 MECANISMO DE ACCION DE LAS RADIACIONES IONIZANTES.

El efecto Biológico de las radiaciones ionizantes es el resultado final de una serie de fenómenos de diversa naturaleza, - todavía no del todo conocidos, que se llevan a cabo en una sucesión de tiempo más o menos rápida.

La interacción entre radiaciones y materia viva se realiza esquemáticamente a través de tres fases sucesivas: Física, Química y Biológica.

### ESQUEMA Y CRONOLOGIA DE LOS FENOMENOS FISICOS, QUIMICOS Y BIOLOGICOS, QUE TIENEN LUGAR TRAS LA RADIACION.<sup>(10)</sup>

	Interacción física	
	(absorción de energía: ionización y excitac.	
De $10^{-18}$ a $10^{-3}$ seg.	Fase Fisiológica	
	(acción directa e indirecta: Radicales lib.)	
	Lesiones moleculares	
	(pérdida de enlaces, polimerización y desp.)	
Segundos o minutos	Alteraciones bioquímicas	
	(Síntesis de DNA, RNA, inhibiciones enzim.)	
	Efectos Biológicos	
	(lesiones del material genet., alter. metab.	
Minutos y horas	Bloqueo reproducción	Mutación
	Muerte celular	Efecto retard.)
	(horas, días, semanas)	(meses, años)

## 2.3. RADIOSENSIBILIDAD Y RADIOCURABILIDAD DE LOS TUMORES.

Los factores que determinan la respuesta de los tejidos tumorales a la radiación son de naturaleza compleja y que sólo en parte pueden atribuirse a la radiosensibilidad intrínseca de la célula tumoral.

### 2.3.1 Radiosensibilidad.

Lo que impropriamente se define como radiosensibilidad del tumor no es un dato cuantificable y verificable experimentalmente, sino que es el resultado empírico de una serie de observaciones clínicas.

En efecto, la respuesta del tumor a la radiación se valora de diferentes formas;

- Como porcentaje de regresión de la neoplasia tras la administración de una dosis determinada.
- Como porcentaje de casos en remisión completa después de finalizado el tratamiento.
- Como porcentaje de casos que sobreviven y libres de enfermedad con el tiempo.

A consecuencia de lo anterior se ha intentado clasificar en orden descendente la radiosensibilidad que parte de los principales tipos de tumor:

- Neoplasias malignas del sistema hematolinfopoyético (leucemias, LINFOMAS, mielomas).
- Enfermedad de HODGKIN.
- Seminomas y disgerminomas.
- Carcinomas indiferenciados de las vías aerodigestivas sup.
- Sarcoma de Ewing.
- Basalioma cutáneo.
- Carcinoma espino celular (piel y mucosa).
- Adenocarcinoma (endometrio, mama, glándulas endocrinas).
- Sarcomas de tejidos blandos.
- Condrosarcoma y osteosarcoma.
- Melanoma.

### 2.3.2 Rediocrurabilidad.

Más próximo a la realidad clínica es el concepto de radiocurabilidad de los tumores, que deriva de la combinación de diversos factores:

- Radiosensibilidad propia del tumor.
- Volumen.
- Extensión local.
- Extensión a distancia (Metástasis).
- Tolerancia de los tejidos sanos radiados.
- Estado general del paciente.

Prescindiendo de las causas del fracaso debidas a la diseminación metastásica del tumor y a la afectación del estado gene--



ral, la radiocurabilidad de un tumor puede expresarse mediante - el llamado "índice terapéutico", esto es, por la siguiente relación:

$$\text{Índice terapéutico} = \frac{\text{dosis tolerancia de tejidos sanos}}{\text{dosis letal tumor}}$$

El tumor será tanto más radiocurable cuanto más sobrepase - a la unidad el índice terapéutico.

## 2.4. INDICACIONES GENERALES DE LA RADIOTERAPIA

### 2.4.1. Radioterapia curativa, Profiláctica y Sintomática.

En el tratamiento de los tumores, la radioterapia tiene un double objetivo: como tratamiento curativo, es decir, con el intento de obtener la curación del tumor, o como tratamiento sintomático, esta vez con el objetivo más limitado de mejorar la calidad de vida y eventualmente de prolongar la supervivencia del enfermo.

Se consdiera también como tratamiento curativo la llamada - radioterapia preventiva o profiláctica, consistente en la irradiación de territorios macroscópicos no invadidos por el tumor - pero que se consideran afectados por lesiones ocultas, subclínicas.

### 2.4.2 Radioterapia Asociada a la Cirugía.

La asociación entre radioterapia y cirugía puede dirigirse a la misma diana (tumor primitivo o ganglios linfáticos regionales), o poseer diferentes objetivos. Cuando la asociación se dirige al mismo objetivo, la secuencia puede variar: esto es, la radioterapia puede proceder a la cirugía o bien seguirla.

- Radioterapia preoperatoria. Puede tener diversa finalidad:

\* Tumores localmente avanzados o adenopatías no resecables radi

calmente. El objeto de la radioterapia es el de hacer técnicamente operable la neoplasia y, a la vez, eliminar eventualmente metastasis clínicamente no evidentes.

\* Tumores o adenopatías técnicas y radicalmente operables. Su objeto es reducir el número de las recidivas locales por micrometástasis periféricas, clínicamente no demostrables, o por diseminación durante la intervención.

Es uno y otro caso, los campos de irradiación deben sobrepasar ampliamente los límites del tumor visible; en el segundo caso, la dosis y la duración del tratamiento, de carácter profiláctico, pueden reducirse relativamente.

- Radioterapia postoperatoria. Tiene dos indicaciones:

\* De necesidad, por evidente radicalidad insuficiente de la cirugía.

\* De principio, tras intervenciones aparentemente radicales, para reducir el número de las recidivas locales por micrometástasis ocultas localizadas por fuera del campo operatorio.

En el segundo caso se trata de un tratamiento profiláctico y, por tanto, pueden reducirse las dosis.

#### 2.4.3. Radioterapia asociada a la Quimioterapia.

Las posibles modalidades de asociación radioquimioterápica

son diferentes. Sin entrar a discutir la existencia de un eventual efecto sinérgico o simplemente aditivo de la asociación, -- puede perseguir una acción dirigida sobre el mismo objetivo (tumores sólidos en fase localmente avanzada; irradiación corporal total, asociada a quimioterapia en los linfomas en estadio IV), -- o bien, más frecuentemente, ir dirigida a diferentes objetivos. En este segundo caso, la radioterapia, asociada o no a cirugía, se dirige generalmente a las manifestaciones loco regionales de la neoplasia (tumores sólidos), mientras que el objeto de la quimioterapia es el de impedir el desarrollo de eventuales metástasis ocultas situadas fuera de los campos de irradiación. En el tratamiento de los linfomas se puede obtener simultáneamente una acción superpuesta (adenopatías) y una acción separada a nivel de lesiones ocultas viscerales (quimioterapia) y del SNC (radioterapia).

## 2.5 PRINCIPALES MODALIDADES DE RADIACION.

A continuación se reseñará algunos de los principales modalidades de tratamientos para radiación de grandes volúmenes corporales, modalidades éstas que reciben nombres sugestivos, por su uso, pero que no siempre son técnicamente correctos.

- Campo en Manto ("mantle"): Se emplea frecuentemente en la Enfermedad de HODGKIN para realizar el tratamiento en continuidad de las principales cadenas ganglionares supradiafragmáticas.
- Campo de "epsilon invertida": Se emplea frecuentemente en los LINFOMAS, pero eventualmente también en otros tumores (testículo, ovario), para realizar la radiación en continuidad de los ganglios linfáticos retroperitoneales e inguinales; eventualmente el campo puede comprender el bazo.
- Irradiación ganglionar o linfática total (total nodal o total infoide): Corresponde a la combinación de los dos campos anteriores, que por lo general se irradian de manera sucesiva, con un intervalo de diferente duración. Si la tolerancia es escasa, puede ser necesario radiar separadamente tres volúmenes: campo en manto, región lumboaórtica y bazo-pelvias. En los LINFOMAS no Hodgkih, la radiación linfática total también debe de comprender el anillo de Waldeyer, mediante dos campos contrapuestos laterales, así como en caso de afectación visceral suele ser necesario radiar gran parte del abdomen.

- Irradiación ganglionar o linfática subtotal: Constituye una variante reducida respecto a la anterior y se emplea habitualmente en la enfermedad de HODGKIN en los estadios clínicos I y II para excluir del tratamiento una parte de las regiones ganglionares - que se considera presenta un menor riesgo de lesiones ocultas (- (regiones cervicales altas, axilas o ganglios pelvianos e inguinales). Dentro de esta variante se encuentra el campo llamado -- "en pala", que se emplea en los estadios I y II supradiafragmáticos y que comprende la región lumboaórtica, el hilio del bazo o el bazo y las cadenas iliacas comunes con exclusión de la pelvis.

- Baño Abdominal: Se encuentra indicado sobre todo, en los LINFOMAS no Hodgkin cuando hay una afectación difusa no sólo de los linfáticos retroperitoneales, sino también de los ganglios mesentéricos y de las vísceras abdominales (bazo, hígado, aparato gastrointestinal); consiste en la radiación de todo el abdomen y - aparta notables dificultades ya que la solución técnica más simple, con dos grandes campos contrapuestos y paralelos, no permite la administración de dosis eficaces sin que se produzcan serias consecuencias a nivel hepático, renal, intestinal y del sistema hematopoyético; el tratamiento resulta más eficaz y se tolera mejor si se recurre a técnicas más complejas, que incluyen el empleo de campos contrapuestos laterales y de protectores para las vísceras más expuestas.

- Irradiación corporal total: ("total body ") Ya empleada en el período 1930-1940 para el tratamiento de las neoplasias del siste

ma hematolinfopoyético, se ha propuesto de nuevo en años recientes para el tratamiento de los linfomas no Hodgkin en estadio avanzado. Se practica habitualmente situado al paciente a gran -- distancia de la fuente, sentado, con los hombros, miembros y cabeza flexionados, recogidos sobre el tronco, y se irradia de perfil, de un lado y del otro de manera alternativa, durante cada - tratamiento.

#### REFERENCIAS.

- (9) ONCOLOGIA MEDICA, BONADONA " PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA", p.215 1985.
- (10) ONCOLOGIA MEDICA, BONADONA, "PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA", p 217 1985.

### 3. QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLASICA.

#### 3.1. GENERALIDADES.

Hace diez años se obtenían resultados paliativos importantes con la quimioterapia de cierto número de neoplasias humanas, y poco a poco, iba apareciendo la esperanza de que el coriocarcinoma pudiera curar con tratamiento de metotrexato. Hoy en día es posible establecer una lista de por lo menos 10 enfermedades neoplásicas que pueden evolucionar con una supervivencia de vida normal después del tratamiento, solo o en combinación con estas modalidades. Estas enfermedades neoplásicas incluyen la Leucemia Aguda, Tumor de Wilms, Sarcoma de Ewing, Rabdomiosarcoma, Retinoblastoma en niños, Enfermedad de Hodgkin, Linfoma de Burkitt, Micosis Fungoide y Carcinoma Testicular.

Toda la formación de células neoplásicas tiene que destruirse para obtener los resultados deseados.

El concepto de "muerte celular total" se aplica a la terapéutica, como se aplica a otros medios de tratamiento; es necesaria la extirpación total del tumor para una curación quirúrgica, y se requiere la destrucción completa de todas las células malignas para lograr la curación con radioterapia.

Los principios que han guiado a la quimioterapia del cáncer pueden resumirse brevemente así:



- 1.- Una célula maligna con capacidad de clonación puede dar origen a una descendencia suficiente para matar al huésped; por lo tanto para lograr la curación es necesario destruir cada una de estas células. Como el tiempo de duplicación de la ma mayor parte de los tumores es relativamente constante durante la etapa de crecimiento logarítmico, la supervivencia del huésped es inversamente proporcional al número de células ma lignas que han sido inoculadas o que sobreviven a las medidas terapéuticas.
  
- 2.- En contraste con la terapia antimicrobiana, en la cual casi siempre hay contribuciones importantes de los mecanismos imu nes y de otras defensas del huésped, éstas desempeñan muy po co papel en la terapéutica de las enfermedades neoplásicas - a menos que sólo exista un número muy pequeño de células malignas.
  
- 3.- La muerte celular causada por agentes antineoplásicos tiene lugar según una cinética de primer orden; o sea que con una maniobra terapéutica determinada muere un porcentaje constan te, más bien que un número constante de células. Este hecho tiene un impacto profundo sobre la quimioterapia clínica del cáncer. Es decir: un paciente con linfoma linfoblástico avan zado pudiera albergar  $10^{12}$  o sea aprodimadamente un kilogramo de células malignas. Una droga capaz de matar 99.99% de estas células reduciría la masa tumoral hasta aproximadamente 100mg, y esto podría manifestarse como una remisión clíni

ca completa. Sin embargo, persistirían  $10^8$  células malignas, cada una de las cuales pudiera causar recaída de la enfermedad. La deducción lógica de estos conceptos ha sido el intento de lograr la muerte celular total empleando varios quimioterápicos, en combinación o en un orden racional.

Un buen conocimiento de la cinética del ciclo celular es esencial para utilizar adecuadamente los antineoplásicos de generación actualmente concoidos. Muchos de los agentes citotóxicos\_ más poderosos actúan en fases específicas del ciclo celular; por lo tanto, sólo tienen actividad contra las células que están en proceso de división. En consecuencia, los procesos malignos del\_ hombre actualmente más susceptibles para quimioterapia son aquellos que tienen una fracción de crecimiento importante, o sea un porcentaje elevado de células en proceso de división.

De manera similar, los tejidos normales que proliferan rápidamente (médula ósea, folículos pilosos, y epitelio intestinal)- muchas veces son lesionados por alguna de estas poderosas drogas antineoplásicas, de manera que tal toxicidad en muchos casos limita su utilidad.

La mayor parte de antineoplásicos actúan específicamente sobre procesos como la síntesis de DNA, la transcripción o la función del huso mitótico y, por lo tanto, se consideran específi--cas del ciclo celular.

Las drogas actualmente utilizadas en enfermedades linfoproliferativas divididos según el tipo de agente se indica en el siguiente cuadro sinóptico.

AGENTES QUIMIOTERAPICOS UTILES EN LAS ENFERMEDADES LINFOPROLIFERATIVAS. (11)

Agentes de Alquilación	Nombre Común	Enfermedad.
Mostazas Nitrogenadas	Mecloretamina (Mustargen)	Enf. Hodgkin, linfosarcoma, mama, ovario.
	Ciclofosfamida	LLA, crónica, Enf. Hodgkin, linfosarcoma, mieloma múltiple, mama, ovario, pulmón, tumor de Wilms, rhabdomyosarcoma.
	Uracil-Mostaza	LLC, linfosarcoma, Enf. Hodgkin, ovario, etc.
	Clorambucil (Leukeran)	LIC. Enf. Hodgkin, linfosarcoma, mama, ovario.
Nitrosureas	Carmustina (BCNU)	Enf. hodgekin, linfomas - de otros tipos, melanoma.
	Lomustina (CCNU)	Enf. Hodgkin, linfomas - de otros tipos, tumores cerebrales, renales.
	Estrepto-zotocina	Insulinoma maligno, carcinomas malignos.

Agentes Quimioterápicos útiles en las enfermedades linfoproliferativas.

Agentes de Alquilación	Nombre común	Enfermedad
Triácenos	Decarbácina (DTIC)	Melanoma, Enf. Hodgkin sarcomas tejido blando
Productos Naturales		
Antibióticos	Doxorrubicina (Adriplastina, Adriamicina)	Enf. Hodgkin, linfomas - de otros tipos, LLA, ma- ma, tiroides, pulmón ge- nitourinarias, etc.
	Bleomicina (Blonoxane)	Carcinomas de cabeza y cuello, piel, esófago, vías urinarias; enf. Hodg- kin, linfomas de otros tipos.
Alcaloides de la Vinca	Vinblastina (VLB; Velban)	Enfermedad de Hodgkin, linfosarcoma, mama.
	Vincristina (VCR: Oncovin)	LLA, neuroblastoma, tu- mor de Willms, rabdomio sarcoma, enfermedad de - Hodgkin, linfomas de - otros tipos.
Fármacos Varios		
Derivado de la Metil- hidracina.	Procarbácina (Matulana, Natulan)	Enfermedad de Hodgkin.

**Hormonas****Andrenocorticoste-  
roides****Prednisona  
(meticortén)****LLA, LIC, linfosarcoma  
Enfermedad de Hodgkin,  
otros linfomas, mama.**

### 3.2. AGENTES DE ALQUILACION.

#### 3.2.1 Mostazas Nitrogenadas.

Mecloroetamina (Mustargen).- La mecloroetamina la primera de las mostazas nitrogenadas que se introdujo en medicina clínica, es la droga de acción más rápida en su clase.

La utilidad de la mecloroetamina en la enfermedad de Hodgkin es menos predecible en otros linfomas, confirmado ampliamente. - Aunque la droga ha sido eficaz administrada sola, suele utilizarse en combinación con otros agentes.

En la enfermedad de Hodgkin generalizada (etapas III y IV) el llamado régimen MOPP (Mecloroetamina-Vincristina-Oncovin, Procarbacin y Prednisona), se considera el tratamiento de elección. Las remisiones provocadas por la Mecloroetamina en la enfermedad de Hodgkin también pueden prolongarse mediante Clorambucil, administrado por vía oral en dosis de sostén.

Efectos tóxicos.- Como la acción citotóxica, es la base del tratamiento, se extiende a las células normales, en particular las del sistema hematopoyético, la mecloroetamina tiene un índice terapéutico bajo. El empleo seguro del medicamento requiere conocer íntimamente sus efectos tóxicos potenciales.

La emesis suele detenerse a las ocho horas de haberse administrado, pero las náuseas y la anorexia pueden persistir por 24

horas. El método más eficaz para prevenir las náuseas y los vómitos es el empleo de pentobarbital o secobarbital. Es costumbre aplicar la mostaza durante la noche para no alterar el patrón normal de sueño.

De importancia son la depresión del funcionamiento de la médula ósea y la leucopenia y trombocitopenia resultantes que acompañan el tratamiento.

Ciclofosfamida (Citoxán, Endoxán).- Los estudios para modificar la estructura química de la mecloroestamina y lograr una selectividad mayor por los tejidos neoplásicos dieron por resultado la creación de la Ciclofosfamida. Después de investigada la actividad farmacológica de la Ciclofosfamida, los ensayos clínicos de mostraron la eficacia del nuevo fármaco en neoplasias malignas seleccionadas.

El espectro clínico de actividad de la Ciclofosfamida es muy semejante al del Mustargen, y se han confirmado los buenos resultados iniciales que se obtuvieron en la Enfermedad de Hodgkin y en el linfosarcoma. Se han obtenido remisiones completas - incluso supuestas curaciones, en el Linfosa de Burkitt y en la LLA del niño cuando se ha empleado el medicamento en combinación con otros agentes.

Ventajas notables de este medicamento son la posibilidad de administración por vía oral o parenteral y de proporcionar dosis

fraccionadas por largo tiempo. Por estas razones, tiene una versatilidad de acción que permite el empleo intermedio entre el de la Mecloretamina altamente reactiva por vía intravenosa y el Clorambucil oral.

Efectos Tóxicos.- La toxicidad clínica de la ciclofosfamida difiere de las de otras mostazas nitrogenadas en que son mucho menos comunes los grados importantes de trombocitopenia, pero es frecuente la alopecia. Los pacientes deben ser advertidos de esta posibilidad, que suele ser reversible aunque no se interrumpa el tratamiento. Las náuseas, los vómitos son comunes y ocurren -- con igual frecuencia en el tratamiento por vía oral y por vía intravenosa. Se han registrado ulceraciones mucosas, vértigos de duración corta, crestas transversales de las uñas, aumento de la pigmentación cutánea y toxicidad hepática.

### 3.2.2. Nitrosureas

Carmustina (BCNU).- Aunque las nitrosureas han demostrado un espectro de actividad similar a la de los otros agentes alquilantes en la enfermedad de Hodgkin y en los linfomas, también son activos contra algunos tumores sólidos.

Este compuesto fue el primero de las series de nitrosureas que se aplicó ampliamente en la clínica. Es eficaz contra una amplia gama de tumores experimentales.

Efectos tóxicos.- La toxicidad clínica más importante es la de--



presión hematopoyética retrasada, es decir, hay un comienzo muy tardío de leucopenia y trombocitopenia y el mínimo de leucocitos y plaquetas no se alcanza sino hasta después de 6 semanas de terminado el tratamiento. La droga no provoca flebitis, pero se ha señalado dolor local después de la administración intravenosa. - Se presentan náuseas, vómito al cabo de dos horas después de la aplicación, se observa bochorno de la piel, toxicidad del SNC, - esofagitis, diarrea, disnea y hepatotoxicidad.

### 3.2.3 Triácenos.

Dacarbacina (DTIC).- Como esta droga hace muy poco tiempo que se halla en el mercado para empleo general, todavía no se ha podido valorar su utilidad como antineoplásica. Informes clínicos publicados indican que puede tener actividad importante en algunos casos de melanoma y enfermedad de Hodkin. Todavía no está valorado su posible empleo en combinación con otros antineoplásicos, - pero ya existen protocolos en los que empieza a utilizarse.

Efectos Tóxicos.- La toxicidad observada incluye náuseas y vómitos, que suelen aparecer de una a tres horas después del tratamiento, y a veces mielosupresión con leucopenia y trombocitopenia. También se ha señalado toxicidad hepática.

### 3.3 PRODUCTOS NATURALES.

#### 3.3.1 Alcaloides de la Vinca.

Vinblastina (VLB; Velban).- La Vinblastina logra una buena respuesta en el linfoma, sarcoma de células reticulares, micosis fungoide, leucemias aguda y crónica, neuroblastoma, enfermedad de Letterer-Siwe (histiocitosis X), ca. mama, ca. del pulmón, de la cavidad bucal, del testículo y de la vejiga.

La eficacia de la vinblastina en buena proporción de los Linfomas, no disminuye cuando la enfermedad es refractaria a los agentes alquilantes. Se ha señalado una mejoría notable en 50 al 90% de los casos de enfermedad de Hodgkin.

Efectos Tóxicos.- El nadir de la leucopenia suele ocurrir en cuatro a diez días, después hay recuperación en siete a catorce días. Otros efectos tóxicos son depresión mental temporal parestesias, pérdida de los reflejos tendinosos profundos y, más raros, cefalea, convulsiones y psicosis; la alteración del funcionamiento del sistema nervioso autónomo, con estreñimiento notable, íleo parálitico, retención urinaria, dolor bilatera y dolor al palpar parótidas, xerostomía y taquicardia sinusal, han sido las manifestaciones observadas a dosis más altas. Las alteraciones gastrointestinales son náuseas, vómitos, anorexia y diarrea. Son raras las manifestaciones dermatológicas, pero a veces se observan alopecia, mucositis vesicular de la comisura de la boca y

dermatitis..

Vincristina (VCR; Oncovin).- La Vincristina tiene un espectro -- de actividad clínica semejante al de la Vinblastina, pero hay algunas diferencias. Un aspecto importante es la falta de resistencia cruzada entre estos agentes, hallazgo digno de mención en -- vista de la gran semejanza entre sus estructuras.

La Vincristina es eficaz en la Enfermedad de Hodgkin y de -- algunos Linfomas afines aunque parece que en la Enfermedad de -- Hodgkin es menos eficaz que la Vinblastina, es combinación con Mecloretamina, Prednisona y Procarbacin (Régimen MOPP), se consi--dera el tratamiento de elección para las etapas avanzadas (III y IV) de esta enfermedad.

Efectos Tóxicos.- La toxicidad clínica de la Vincristina es principalmente neurológica, con parestesias, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, dolor neurítico, debilidad muscular que -- puede manifestarse por pie de péndulo e incapacidad para andar, --ronquera, ptosis palpebral, diplopia, etc.

Ocurre alopecia en el 20% aproximadamente de los pacientes -- que reciben Vincristina; siempre es reversible, muchas veces sin que se suspenda el tratamiento. Aunque no tan común como con la -- Vinblastina, puede ocurrir leucopenia con la Vincristina, y a veces se observa trombocitopenia, anemia, poliuria y disuria además de fiebre y síntomas gastrointestinales. Se ha observado en oca--

siones el síndrome de hiponatremia asociado con valores altos de sodio en orina y secreción inadecuada de ADH durante la terapéutica con Vincristina. En vista de la rápida acción de los alcaloides de la vinca, conviene tomar precauciones para impedir la hiperuricemia. Esto puede lograrse administrando alopurinol.

### 3.3.2. Antibióticos- Quimioterápicos

Doxorrubicina (Adriablastina, Adriamicina).- La Doxorrubicina, identificada y desarrollada también en Italia como Adriamicina, tiene un registro impresionante de actividad contra un amplio espectro de tumores a pesar de un período relativamente breve de pruebas clínicas.

La Doxorrubicina (Adriamicina) es eficaz en las Leucemias Agudas y Linfomas; sin embargo, en contraste con la doxorubicina, también es muy activa en diversos tumores sólidos. Resulta particularmente beneficiosa en una serie de sarcomas, incluyendo los osteógenos, el de Ewing y los de tejidos blandos.

Efectos Tóxicos .- La mielosupresión es una complicación importante que limita la dosis; la leucopenia suele alcanzar la cifra mínima durante la segunda semana; la trombocitopenia y la anemia siguen una conducta similar, aunque no son tan pronunciadas. Son frecuentes las estomatitis que son reversibles, trastornos gastrointestinales y alopecia. La cardiomiopatía es una característica única de los quimioterápicos antraciclénicos. Su fijación a DNA del miocardio puede ser un factor farmacológico importante.-

Entre las manifestaciones tempranas de toxicidad cardíaca están taquicardia, arritmias y cambios de onda ST-T en el electrocardiograma. Todo ello puede ir seguido de insuficiencia cardíaca congestiva grave y rápidamente progresiva.

Bleomicina (Blenoxane).- Las Bleomicinas incluyen un nuevo grupo importante de agentes antitumorales activos descubiertos como productos de fermentación de *Streptomyces verticillus*.

Las Bleomicinas han despertado mucho interés por su actividad en diversos tumores humanos, incluyendo carcinomas de células escamosas de piel, cabeza, cuello y pulmones, además de linfomas y tumores testiculares. Es activa en la Enfermedad de Hodgkin y en Linfomas de Hodgkin, en particular administrada por vía intravenosa lenta.

Efectos Tóxicos.- En contraste con la mayor parte de los demás agentes antineoplásicos, la bleomicina causa toxicidad mínima para la médula ósea. Los efectos adversos observados más frecuentemente son reacciones mucocutáneas, incluyendo estomatitis y alopecia, así como hiperpigmentación, hiperqueratosis, eritema pruriginosos, úlceras y vesiculación de la piel.

Otras manifestaciones tóxicas incluyen hiperpirexia, cefalea, náuseas u vómitos, así como una resección peculiar fulminante observada en pacientes con Linfomas. Se caracteriza por hiperpirexia intensa e hipotensión y colapso respiratorio sostenido; no -

parece ser una clásica reacción anafiláctica, y posiblemente -  
guarde relación con la liberación de un pirógeno endógeno. Como  
esta reacción se ha observado en aproximadamente 6% de los pa- -  
cientes con Linfomas, y ha sido causa de muerte, se recomienda --  
que los pacientes con Linfoma reciban una dosis de prueba de -  
una unidad de Bleomicina, seguida de un período de observación -  
de 24 horas, antes de su administración.

### 3.4. FARMACOS VARIOS.

#### 3.4.1 Derivados de la Metilhidracina.

Procarbacin (Matulana, Natulan).- Un grupo de agentes antitumorales, los derivados de la Metilhidracina, ha sido descubierto entre un gran número de hidracinas substituidas, sintetizadas como posibles inhibidores de la monoaminoxidasa. Uno de estos fármacos se ha mostrado útil en la Enfermedad de Hodgkin. Descripciones amplias y detalladas de los efectos biológicos, actividad inmunorrepresora, eliminación fisiológica carcinogenicidad y eficiencia y eficacia clínica de la procarbacin han sido publicadas.

La eficacia terapéutica de la Procarbacin se observa en la enfermedad de Hodgkin, sobre todo en combinación con Metacloretamina, Vincristina y Prednisona (MOPP). Tiene gran importancia la manifiesta ausencia de resistencia cruzada con otros antineoplásicos. La droga también ha demostrado cierta actividad en el carcinoma de célula de avena de avena de pulmón, linfomas que no Hodgkin, Mielomas y Melanomas.

Efectos Tóxicos. - Entre los efectos tóxicos, los más comunes son

#### REFERENCIAS.

- (11) GOODMAN y Guillma,. Bases Farmacológicas de la Terapéutica 1980. "Quimioterapia de las enfermedades Neoplásicas" pp. - 1049-1051.

leucopenia, trombocitopenia, náuseas y vómitos que ocurren en 50 a 70% de los pacientes. Otros trastornos gastrointestinales y manifestaciones cutáneas y neurológicas se han visto en 5 a 10 por ciento de los casos; se han registrado también trastornos psíquicos. Como se producen efectos sedantes, debe evitarse el uso concomitante de depresores del SNC.



#### 4. LINFOMA DE HODGKIN (LH).

A pesar de haber transcurrido más de 150 años desde que Thomas Hodgkin describiera en 1832 la enfermedad que lleva su nombre y de haberse producido grandes avances en sus diferentes aspectos clínicos, patológicos y terapéuticos, son todavía muchos los puntos oscuros, desconociéndose la etiología, el auténtico origen de la célula tumoral de Reed Sternberg y su histogénesis. Sin embargos es de esperar que en un futuro próximo sepueda simplificar el estudio clinicopatológico, disminuir la agresividad diagnóstica, individualizar aún más la actitud terapéutica con menor toxicidad y mejorar la expectativa pronóstica de los pacientes que hoy en día todavía no se curan.

##### 4.1. CONCEPTO.

La Enfermedad de Hodgkin es un linfoma maligno que presenta un patrón histológico característico, exhibiendo un número variable de una célula multinucleada única la célula de Reed Sternberg en sus diferentes variedades y de capital importancia para su diagnóstico. Se origina de una manera unifocal en un ganglio o grupo de ganlios linfáticos, se disemina por vía linfática en primer lugar a los ganglios contiguos y posteriormente a ganglios linfáticos, se disemina por vía linfática en primer lugar a los ganglios contiguos y posteriormente a ganglios alejados, pero de manera ordenada de acuerdo a las comunicaciones linfáticas. La diseminación al bazo, hígado, médula ósea y menos frecuente--

mente a otros tejidos se realiza por vía hematológica, constituyendo estadios avanzados de la enfermedad. A diferencia de los Linfomas no Hodgkin. Es muy poco frecuente un origen extraganglionar.

#### 4.2 EPIDEMIOLOGIA.

La incidencia en los Estados Unidos es de 7,500 nuevos casos por año, equivalente a 35 varones y 26 mujeres por cada millón de habitantes en un año diagnosticados con enfermedad de Hodgkin. Representa aproximadamente el 1% de todos los tipos de cáncer diagnosticados.

Puede ocurrir a cualquier edad pero es rara en la infancia, sobre todo en menores de 5 años, y se incrementa su frecuencia con la edad. Típicamente presenta una curva bimodal en la distribución por edades, con un primer pico de incidencia en la segunda-tercera décadas, decayendo después su frecuencia, y una segunda elevación a partir de los 60 años, incrementándose posteriormente el número de casos.

Con respecto al sexo hay un predominio por los varones con una relación varón-mujer de 2-1 desde la pubertad. En los niños (cuando se manifiesta) esta relación se acentúa más, siendo el 85% varones.

En la forma histológica de esclerosis nodular se observa únicamente el primer pico de incidencia y afecta sobre todo al -

sexo femenino.

Se han descrito familias con varios pacientes afectos, casos aislados en gemelos univitelinos, padecimiento anecdótico en marido y mujer y muy dudosos casos de transmisión de madre a hijo en el embarazo. Se han realizado estudios con el sistema anti génico tratando de relacionarle con un mayor riesgo para padecer la enfermedad de Hodgkin sin lograr probarle por lo que ha llegado a la conclusión de que ningún factor familiar, genético o ambiental desempeña un papel importante y no existen pruebas de transmisión de esta enfermedad desde el medio a las personas o éstas entre sí.

#### 4,3 ETIOLOGIA.

Se desconoce la etiología de la Enfermedad de Hodgkin y ningún factor familiar, genético ni ambiental conocido es de importancia etiológica.

Presenta ciertas características sugerentes de una lesión inflamatoria granulomatosa, y sobre esta base se pensó que la enfermedad es originada por:

- 1.- Una forma atípica de tuberculosis
- 2.- Una cepa avícola de bacilo tuberculosos
- 3.- Diversos bacilos difteroides
- 4.- Amibas
- 5.- Un tipo de reacción alérgica a diversos organismos

6.- Un microorganismo del tipo Brucella

7.- Virus.

Apoyado en lo anterior se han involucrado dos virus potencialmente encogénicos en su etiología.

- a) Un encornavirus relacion-do con el virus de la leucemia murina.
- b) El virus de Epstein - Barr por la presencia de células que recuerdan a la célula de Reed Sternberg en pacientes con linfoma de Burkitt, un tumor asociado con la infección por este virus por el mayor riesgo de padecer Enfermedad de Hodgkin personas con antecedentes de menonucleosis infecciosa y por la mayor proporción de anticuerpos frente al virus de Epstein - Barr que la población general, sugiriendo un papel etiológico de este virus, pero no se demostró su presencia en el tejido neoplásico de una manera definitiva y su asociación con la Enfermedad de Hodgkin no está probada.

#### 4.4 PATOGENIA.

El tejido de la Enfermedad de Hodgkin está formado por 3 componentes celulares:

- a) Componente Neoplásico. Son las Células de Reed-Sternberg y su precursora la célula de Hodgkin. No hay duda de su naturaleza neoplásica ya que hay presencia de marcadores cromosómicos anormales, evolución clonal, posibilidad de heterotrans-

plantaibilidad a animales a partir de cultivo de tejido y capacidad de conseguir cultivos celulares con crecimiento continuo "in vitro".

El diagnóstico de la Enfermedad de Hodgkin no puede hacerse en ausencia de la célula de Reed-Sternberg, la célula mononucleada de Hodgkin no tiene el mismo valor diagnóstico.

- b) Componente de reacción inmunológica. Formada por linfocitos, células plasmáticas, inmunoblastos, con polimorfismo semejante al que se ve en algunas enfermedades víricas o reacciones hiperinmunes.
- c) Componente Inflamatorio. Con presencia de neutrófilos, eosinófilos, histiocitos, fibrosis (fibroblastos), y formación de reacciones granulomatosas y esclerosantes de forma ordenada (colágena) o desordenada (reticulina).

#### 4.4.1 Origen de la Célula de Reed-Sternberg.

A lo largo del tiempo ha variado la interpretación del origen de esta célula debido a su gran desdiferenciación y al carácter heterogéneo de los distintos componentes celulares del tejido tumoral.

1.- Origen linfoide T. Basado en la localización inicial de la Enfermedad de Hodgkin en las zonas paracorticales, similitud morfológica de los linfocitos T estimulados con mitógenos con las células mononucleares de Hodgkin y sobre todo por la alteración

de la inmunidad mediada por células, incluso en estadios localizados (estadios I y II. En cambio, no forman rosetas con hemacitios de carnero (rosetas E) típicas de los linfocitos T y tienen antígeno, lo que es característico de los linfocitos B y macrófagos, pero no de los linfocitos T.

2.- Origen linfoide B. Se sospechó por la evidencia de inmunoglobulina de superficie y citoplasmática en la célula de Reed-Sternberg, pero la presencia simultánea de cadenas Kappa y lambda en la misma célula y la demostración con microscopía electrónica de que las inmunoglobulinas citoplasmáticas eran internalizadas por fagocitosis y no sintetizadas por la célula de Reed-Sternberg descartan esta hipótesis.

3.- Origen en el sistema mononuclear-fagocítico. La impresión inicial de similitud morfológica en la microscopía óptica con células de este sistema está hoy en día apoyada por la microscopía electrónica con presencia de lisosomas y otros organelos semejantes a las de los macrófagos normales, por su capacidad de adhesión, por llevar en su superficie receptores para el fragmento Fe de las inmunoglobulinas y para el complemento (rosetas EA y EAC), por su demostrada capacidad fagocítica y por mostrar positividad para reacción enzimática en este sistema.

Algunos autores fijan su origen en la célula reticular dendrítica de los folículos linfoides. Si se confirma este origen la Enfermedad de Hodgkin sería un auténtico Linfoma Histiocítico.

#### 4.4.2 Alteraciones Inmunológicas.

Independientemente del tipo histológico y estadio y sin significado pronóstico se demuestra una alteración adquirida de la inmunidad celular en pacientes no tratados, sin afección de la inmunidad humoral. La traducción de esta alteración se demuestra por:

a) Pruebas *in vitro*: Disminución de la reactividad de los linfocitos T a la fitohemaglutinina, disminución del número de linfocitos T capaces de formar las rosetas espontáneas con hematíes de carnero; por bloqueo de receptor probablemente por ferritina, pero permaneciendo normal el número absoluto de linfocitos T, y presencia de factores supresores de linfocitos T perdidos por células del sistema mononuclear-fagocítico. Es decir, serían factores extracelulares más que un defecto de los linfocitos T los responsables de la supresión de la inmunidad celular.

b) Pruebas "*in vivo*": Disminución de las reacciones cutáneas de hipersensibilidad de tipo retardado frente a: tuberculina, candidina, antígeno de la parotiditis, estreptocinasa, estreptodor na sa o neoantígenos como el dinitroclorobenceno (DNCB).

Esta alteración de la inmunidad celular es también responsable de la disminución de la resistencia frente a infecciones por organismos intracelulares: brucelosis, salmonelosis, tuberculosis, y toxoplasmosis.

En oposición a los Linfomas no Hodgkin no se acompaña de fenómenos de autoinmunidad: anemia homolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, etcétera, y es excepcional la presencia de gammapatía monoclonal.

#### 4.4.3 Complejos Inmunes Circulantes.

En aproximadamente la mitad de los enfermos se pueden encontrar niveles elevados de inmunocomplejos circulantes, probablemente con anticuerpos dirigidos contra antígenos tumorales. Se desconoce su significado, pero es de utilidad su normalización con el tratamiento y remisión, y su elevación con las recidivas.

Explican la detección de inmunoglobulinas policlonales en la membrana y citoplasma de la célula de Reed-Sternberg, que sugirió su origen a partir del linfocito B.

La disminución de enzimas lisosómicas de la célula de Reed-Sternberg justifica la acumulación de su citoplasma de los complejos inmunes sin digerir una vez fagocitados.

#### 4.4.4 Patrones de Diseminación.

Se admiten tres maneras de propagación de la Enfermedad de Hodgkin:

1.- Extensión local. A partir de un ganglio afectado la enfermedad puede extenderse directamente a órganos o tejidos no ganglio



nares vecinos. En la clasificación de Ann Arbor este tipo de - -  
afección se indica con la letra "E".

2.- Vía linfática. La progresión por contiguidad siguiente las -  
conexiones linfáticas establecidas anatómicamente explica la di-  
seminación de una neoplasia de origen unifocal desde un ganglio\_  
o región ganglionar a otras regiones ganglionares vecinas conec-  
tadas por canales linfáticos.

3.- Vía hematógica. Cuando el tejido hedgkiniano invade los va--  
sos puede dar lugar a una diseminación por vía sanguínea al bazo  
en ausencia de otra afección infradiafragmática, al hígado por -  
vía portal desde el bazo y a sitios extranodales a distancia co-  
mo médula, pulmón, hueso, etc.

#### 4.5 ANATOMIA PATOLOGICA.

El diagnóstico de la Enfermedad de Hodgkin es histológico y  
para ello es fundamental:

- Obtener un material de biopsia ganglionar adecuado, seleccio--  
nando la región.
- Extraer el ganglio completo con integridad de la cápsula y en-  
viarlo a un patólogo para su procesamiento.
- Si una biopsia ganglionar ofrece dudas diagnósticas se procede\_  
rá a una segunda biopsia.
- Una vez establecido el diagnóstico se considerarán afectados -

todos los ganglios aumentados de tamaño y únicamente se biopsarán aquellos en los que la exploración no es definitiva y su afección puede alterar el estadio o la terapéutica.

Las variedades histológicas que presenta la enfermedad de Hodgkin: Predominio Linfocitario, Celularidad Mixta, Esclerosis Nodular y Depleción Linfocítica son explicados en el capítulo uno para efectos pronósticos.

Tomando en cuenta lo anterior el pronóstico es un diagnóstico histopatológico estará en relación con la depleción linfocítica, la aparición de fibrosis y el aumento de células de Reed-Sternberg y de Hodgkin.

#### 4.6 CUADRO CLINICO.

##### 4.6.1 Síntomas Generales.

El inicio habitualmente es único, localizado a un solo ganglio linfático en más del 90% de los casos, la localización cervical es la más frecuente, 56 a 65% y de ésta predomina el lado izquierdo entre el 60 a 70%. El inicio extraganglionar es rara (menos del 10%). El ganglio linfático en la enfermedad de Hodgkin es mayor de 1cm. de diámetro, de crecimiento lento pero progresivo, consistencia ahulada, no doloroso. El tiempo que tarda para que ese ganglio sea de gran tamaño o se encuentren otros en la misma región o a distancia, se puede medir en varios meses o

años. A medida que este tiempo transcurre, el paciente empieza a ser afectado en su estado general.

La fiebre es poco frecuente en las formas localizadas y nos debe hacer sospechar una masa tumoral importante o enfermedad ex tensa. La prueba terapéutica con "Naproxen" hace desaparecer temporalmente la fiebre, lo que comprueba que es de origen Neoplásico. Hay diaforesia profusa, taquicardia y polipnea relacionadas con su intensidad.

El prurito diseminado es típico de la forma histológica de es clerosis nodular, no afecta al pronóstico y no se considera sí ntoma B.

Es importante recoger en la historia clínica la pérdida de pe so, aunque no siempre es fácil r si sobrepasa al 10% del peso co rporal.

#### 4.6.2 Adenopatías Superficiales.

La presencia de adenopatías es uno de los principales motivos por los que estos pacientes acuden al médico. Son firmes a la palpación sin llegar a ser pétreas, asimétricas; no dolorosas, sin fluctuación ni cambios inflamatorios en la piel que la recubre, pudiéndose desplazar sobre la superficie de las mismas y, en ocasiones formando grandes masas por confluencia de grandes aden opatías adheridas entre sí a planos profundos. Su cre ciemto es lento y progresivo aunque un crecimiento rápido o regre siones espontáneas no excluyen la sospecha diagnóstica.

El dolor ganglionar producido por la ingesta de alcohol - - (Signo de Hoster) carece de especificidad y es anecdótico como síntoma de orientación.

La Enfermedad de Hodgkin por motivos aún desconocidos afecta los distintos territorios ganglionares superficiales con frecuencias muy diferentes y es raro su comienzo en el sistema ganglionar profundo, generalmente puesto de manifiesto por síntomas o signos compresivos: linfedema, síndrome de la vena cava superior, compresión bronquial, obstrucción uretral o biliar, etc.

#### 4.6.3. Tórax

Se debe investigar la afección mediastínica, hiliar, pleural y del parénquima pulmonar por lo que la radiografía de tórax es la exploración más importante, recurriéndose a los estudios tomográficos si la radiografía simple nos ofrece dudas y ante la presencia de grandes masas adenopáticas en mediastino o hilios pulmonares por posible afección del tejido pulmonar adyacente.

La gammagrafía con galio 67, un isótopo que se fija a las células tumorales, es muy útil en la exploración del tórax, teniendo en cuenta que presenta un 25% de resultados falsos negativos y un 10% de falsos positivos.

Rara vez es necesario recurrir a la broncoscopia con cepillado y biopsia para diagnosticar afectación bronquial a partir de los ganglios hiliares.

#### 4.6.4 Bazo.

En la clasificación de Ann Arber el Bazo se considera como un ganglio a efectos de estadiaje. Se afecta en un 30% de los pacientes y en un 10% es el único sitio de enfermedad infradiafragmática. su diagnóstico es muy importante ya que a partir de él - se puede diseminar a los ganglios abdominales contiguos y al hígado, siendo excepcional la afección de este órgano sin afección esplénica previa.

Al no disponer de ninguna técnica isotópica uniformemente - útil y no detectar la ecografía y la Tomografía Computarizada pequeños focos de enfermedad, en la Laparotomía con esplenectomía - el único procedimiento para demostrar su afección.

Aproximadamente en un tercio de los bazos lapables no se demuestra infiltración y en un tercio de los bazos no palpables se demuestra afección en la esplenectomía.

#### 4.6.5 Hueso y Médula Osea.

Los huesos con abundante médula hematopoyética (a excepción del cráneo y maxilares) son los habitualmente afectos, aunque la infiltración del parénquima óseo puede acompañarse o no de participación de la médula ósea.

La afección ósea se puede demostrar con estudios radiográficos del esqueleto óseo, siendo las lesiones líticas más frecuen-

tes, pero en ocasiones son escleróticas o mixtas, y se acompañan de elevación de fosfatasa alcalina sérica. La gammagrafía ósea es más útil para detectar lesiones precoces y tiene mejor correlación con el estudio histológico.

La demostración de afección de la médula ósea en menos de un 10% de los enfermos se hace por biopsia de cresta iliaca posterior uni o bilateral, siendo el aspirado medular de poca utilidad. Es una práctica habitual incluir la biopsia de médula ósea en la evaluación de prácticamente todos los pacientes.

El estudio histopatológico es diagnóstico de Hodgkin medular si se encuentran células de Reed-Sternberg en el característico ambiente celular acompañante, indicativo de afección la presencia de células de Hodgkin en ese medio celular, sugestivo si hay histiocitos atípicos en áreas focales o difusas de fibrosis o necrosis aislada.

### 3.6.6 Manifestaciones Bucales.

La enfermedad de Hodgkin esencialmente es una enfermedad primaria a ganglios linfáticos, y por esta razón, pocas veces se da como tal en la cavidad oral. Es concebible que esta resultara afectada en forma secundaria, lo que es un hecho sumamente raro. Meyer y colaboradores comunicaron un caso de Enfermedad de Hodgkin primario en la zona retromolar, con ulterior extensión a zonas cervicales, extradurales y del esqueleto.

Hay una forma de linfoma cutáneo, denominado micosis fungoi de, que algunos investigadores consideran que esta en estrecha - relación con la enfermedad de Hodgkin. El paciente además puede\_ manifestar edema de las extremidades, disfagia y hemoptisis o me lena.

#### 4.7 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Dado el polimorfismo clínico de la Enfermedad de Hodgkin -- son muchos los proceso que se pueden incluir en el diagnóstico - diferencia, pero son sobre todo los que cursan con adenopatías - el problema más frecuente.

Las adenopatías regionales por metástasis de tumores epite- liales o secundarias a Tuberculosis, infecciones supuradas agu- das, enfermedades venéreas, posvacunales, etc., y las adenopa- tías generalizadas de la mononucleosis infecciosa, citomegalovi- rus, toxoplasmosis, Sarcoidosis, inducidas por fármacos o Linfa- denopatía Angioinmunoblástica, habitualmente se puede diferen- ciar clínicamente por la historia, antecedentes y otros datos -- clínicamente por la historia, antecedentes y otros datos clínico -analíticos de la enfermedad primaria y no suele ser necesario\_ llegar al estudio biópsico, siendo el estudio histológico enton- ces definitivo.

Son los Linfomas no Hodgkin, tanto clínicamente como histo- lógicamente, los que parecen plantear las principales dudas.

En la siguiente tabla se resumen las principales diferencias, aunque en gran parte de las ocasiones será el patólogo el que en definitiva establezca el diagnóstico definitivo.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA E. HODGKIN U LINFOMAS NO HODGKIN:  
(12)

	E. Hodgkin	Lifomas no Hodgkin
Edad	15-60 años	Todas las edades
Síntomas B	50%	15%
Enfermedad localizada	Común	Rara
Enfermedad extranodal	Rara	Frecuente
Bazo palpable	1/3 Afectos	Siempre afecto
Expresión leucémica	No	Frecuente
Afección de médula ósea	Menos de 10%	Frecuente
Afección mediastínica	Frecuente	Ocasional

4.8 PRONOSTICO Y TRATAMIENTO.:

Muchos factores influyen en el pronóstico y ya que algunos de ellos están interrelacionados es difícil su valoración aislada. Los tratamientos actuales combinados o agresivos están haciendo desaparecer algunos de ellos.

La edad superior a 40 años, subtipo histológico de depleción linfocitaria y esclerosis nodular con depleción linfocitaria, estadios avanzados (III y IV) sobre todo con afección de la médula ósea o varios tipos extranodales y la presencia de --



síntomas B, afectan negativamente el pronóstico.

El sexo masculino, demostración de grandes masas tumorales o la presencia de linfopenia tienen un menor significado pronóstico desfavorable.

Disponemos de dos medios fundamentales de tratamiento en la enfermedad de Hodgkin: la Radioterapia y la quimioterapia antitumoral, que pueden emplearse aisladamente o de forma combinada.

#### 4.8.1 Radioterapia.

Para conseguir un tratamiento radioterápico curativo se requiere la utilización de fuentes de megavoltaje con cobalto 60 - o un acelerador lineal, con una dosis tumoricida de 4,000 a - - 4,400 rad, administrando 1,000 a 1,100 rad semanales. Cuando se utilizan tratamientos combinados radioquimioterápicos la dosis - para erradicar enfermedad oculta en regiones clínicamente no -- afectas es menor.

Los campos de radiación que se emplean con más frecuencia son: A) campo en mantle o mandilon, B) Campo en Y invertida, c)-- Campo en espada, y D) Irradiación ganglionar total; dependiendo del estadio en que se encuentre el paciente.

Además de la radioterapia curativa se puede utilizar paliativamente en pacientes con enfermedad recidivante o con fines - descompresivos.

#### 4.8.2 Quimioterapia.

En 1964 se introdujo el régimen poli-quimioterápico conocido por las siglas MOPP, que incluye mostaza nitrogenada, vineristina, procarbacin y prednisona, y a pesar de disponer de otros fármacos efectivos en la Enfermedad de Hodgkin, continúa siendo el tratamiento de elección en muchos hospitales.

Se administra a dosis plenas cada 28 días y si en el control previo a cada ciclo los recuentos hematológicos no retornan a sus valores normales se disminuirán hasta un 50% los fármacos tóxicos medulares (mostaza nitrogenada y procarbacin), manteniendo los intervalos. Si las cifras hematológicas no permiten administrar el 50% de la dosis, se retrasarán el ciclo siguiente hasta la recuperación hematológica y entonces se dará el MOPP a dosis reducidas. Únicamente si la pancitopenia es secundaria a Enfermedad de Hodgkin medular se mantendrán el 100% de la dosis.

Las variantes de MOPP en las que se sustituye la Mostaza Nitrogenada por Ciclofosfamida (COPP), Clorambucil (ChIOPP), o BCNU (BOPP), o la Vincristina por Vinblastina (MVPP), mantienen su eficacia.

En los protocolos con MOPP o cualquiera de sus variantes se completarán por lo menos seis ciclos, recibiendo los dos últimos después de alcanzar la remisión completa. Esta suele conseguirse con los tres primeros y solamente un 25% reciben más de 6 ciclos

de poliquimioterapia. Los tratamientos más prolongados aumentan significativamente la toxicidad sin mejorar los resultados y la adición de mantenimiento no suele estar justificada.

### REGIMEN POLIQUIMIOTERAPICO MOPP. (13)

	Dosis Mg/m <sup>2</sup>	Vía	Día de Tratamiento			
			1	8	14	28
Mostaza Nitrogenada	6	I.V.	*	*		
Vincristina	1,4	I.V.	*	*		
Procarbacin	100	Oral	*****			
Prednisona	40		*****			

(solo ciclos 1 y 4)

El régimen ABVD que incluye: Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbacin (DTIC) no tiene resistencia cruzada con el MOPP y es al menos tan efectivo, produciendo con menor frecuencia azoospermia y carcinogénesis a largo plazo. En pacientes jóvenes con síntomas B e histología de esclerosis nodular consigue mayor número de remisiones completas.

Los intervalos entre los ciclos son también de 28 días y todos los fármacos se administran por vía intravenosa.

## REGIMEN POLIQUIMIOTERAPICO ABVD. (14)

	Dosis Mg/2	Vía	Día de tratamiento		
			1	14	28
Adriamicina	25	I.V.	*	*	
Bleomicina	10,	I.V.	*	*	
Vinblastina	6	I.V.	*	*	
Dacarbacina	375	I.V.	*	*	

(DTIC)

Protocolos como el SCAB (Estreptozocina, CCNU, Adriamicina y Bleomicina), B-DOPA (Bleomicina, DTIC, Vineristina, Prednisona y Adriamicina), etc., combinen como el ABVD los distintos fármacos efectivos en la enfermedad de Hodgkin sin resistencia cruzada con el MOPP.

Muy pocos fármacos aislados o en combinación, incluyendo - metil-GAG, CCNU, Melfalán, Vindesina, Cis-platine, VP-16, etc., consiguen remisiones en pacientes resistentes al MOPP y ABVD.

Recientemente se ha descubierto que la administración de - ciclos de MOPP y ABVD, alternando cada 28 días, puede ser superior a las dos combinaciones aisladas en pacientes en los que - está indicado el tratamiento quimioterápico u presentan factores pronósticos desfavorables.

## 4.8.3 Tratamiento Combinado.

Algunos investigadores están utilizando conjuntamente la -

radioterapia y quimioterapia en los pacientes en que se demuestra que los tratamientos convencionales no consiguen resultados adecuados.

La radioterapia según distintos esquemas terapéuticos se administra en dosis variables entre 1,500 u 4,400 rad a las zonas ganglionares afectas de más de 5 cm, de diámetro, en campos extensos o ganglionar total, y en ocasiones a dosis bajas a todos; los sitios con enfermedad clínicamente detectable, incluyendo el hígado y los pulmones. Se alterna con la quimioterapia o se intercala entre los ciclos de MOPP y/o ABVD.

#### 4.8.4 Tratamiento de las Recidivas.

Si el tratamiento inicial fue radioterápico, tras proceder a la evaluación se administrará tratamiento quimioterápico si la recidiva es un campo tratado o la enfermedad está diseminada y si es exclusivamente en los márgenes del campo radiado, está indicada la radioterapia en esta zona.

Si el tratamiento inicial fué quimioterápico, se debe diferenciar entre:

a) Recaída después de 6 meses de finalizado: probablemente no hay resistencia a los fármacos recibidos y pueden volverse a tratar con la misma combinación.

b) Recaída durante el tratamiento o antes de los 6 meses de su finalización: se considera resistentes al tratamiento recibido y deben ser tratado con otra combinación sin resistencia cruzada.

#### REFERENCIAS

(12) MEDICINE HEMATOLOGIA V.II p. 101 (522) 1985

(13) MEDICINE HEMATOLOGIA V.II p 102 (523). 1985

(14) MEDICINE HEMATOLOGIA V.II p 102 (523) 1985.

## 5. LINFOMAS NO HODGKIN (LNH)

### 5.1 Concepto

En el grupo de Linfomas No Hodgkin se engloban todos aquellos Linfomas que no son Enfermedad de Hodgkin; es un grupo muy heterogéneo, que conserva como característica común la proliferación neoplásica maligna del tejido linfoide, con pérdida de su arquitectura. Esta proliferación afecta a las células linfoides que se detienen en alguna de las diversas etapas de diferenciación, especialmente en las más evolucionadas, motivo por el cual se presentan en su mayoría fuera de la médula ósea, localizándose habitualmente en órganos linfoides periféricos.

El término de "Linfoma Maligno" abarca todas aquellas neoplasias malignas del sistema linfático o inmunocompetente. Este sistema está formado por una población celular muy heterogénea, que por naturaleza es parcialmente móvil. Por ello los linfomas malignos primarios pueden aparecer en el tejido linfático, fuera de él y también en forma generalizada. La infiltración de médula ósea de células linfáticas atípicas puede manifestarse por su presencia en sangre periférica y cuando sobrepasan un número determinado se denomina Leucemia Linfática.

### 5.2. EPIDEMIOLOGIA.

La incidencia de Linfomas No Hodgkin es difícil de determinar; se considera que es menor que la de las Leucemias y ligera-

mente mayor que la de Enfermedad de Hodgkin. En diversas estadísticas se han informado desde menos de 1 hasta cerca de 6 casos por 100,000 habitantes. En 1971 en EEUU los linfomas ocupaban el 5o. lugar como causa de muerte para ambos sexos. En 1984, los casos nuevos se estimaron en 23,700, lo que representó el 3% de los cánceres. En 1975, en menores de 15 años se estimaron 700 casos nuevos por año (43% EH y 57% LN<sub>H</sub>).

En los diferentes centros hospitalarios donde se han logrado concentrar gran número de pacientes con Linfoma No Hodgkin, se ha informado el número de casos por año, que va desde 14 hasta 21.

En México en el Instituto de Enfermedades de la Nutrición - "Salvador Zubirán" en 10 años el 0.43% de todos los pacientes correspondieron a Linfomas con una frecuencia de Linfoma no Hodgkin de 6 casos por año. En el Registro Nacional de Cáncer en la Ciudad de México, el grupo de Linfomas y Leucemias ocupa el primer lugar de todas las formas de cáncer en el hombre adulto y en los niños, y el tercer lugar en la mujer adulta. En el Hospital General de la Ciudad de México, en 7 años, el 37.5% Enfermedad de Hodgkin y 62.5% de Linfoma No Hodgkin; la frecuencia en estos últimos es de 22 casos por año.

Desde el punto de vista epidemiológico, es interesante hacer notar la mayor frecuencia de Linfoma de Burkitt en algunos países africanos, el Linfoma intestinal en la zona oriente del -



Mediterráneo y el Linfoma nasal en México y otros países latinoamericanos.

### 5.3. FACTORES ETIOLOGICOS.

#### 5.3.1 Factores del Huésped.

a) Herencia: Se ha encontrado más de un caso en varias familias donde cerca del 80% son parejas de consanguíneos, lo que sugeriría un mecanismo hereditario autosómico recesivo. Otro cuadro -- descrito recientemente el síndrome linfoproliferativo maligno recesivo ligado a X se caracteriza por deficiencia inmune, especialmente al virus de Epstein Barr y mayor susceptibilidad a Linfoma. En los síndromes de inmunodeficiencia heredados, el desarrollo de cáncer se ve aumentado hasta en 10,000 veces, en especial neoplasias malignas linfoides.

b) Inmunosupresión terapéutica: La alta frecuencia de linfomas posterior al trasplante renal es ampliamente conocida, se ha calculado que va de 40 a 100 veces más de lo esperado; lo mismo se ha informado en otros trasplantes. En los casos de inmunosupresión terapéutica por diversos padecimientos, también se ha encontrado mayor frecuencia de linfomas.

c) Síndromes de Inmunodeficiencia Adquiridos: Las enfermedades de tipo inmune que con una mayor frecuencia se han asociado a linfoma son; artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de sjogren y SIDA. También en otras patologías con de-

ficiencia inmune sarcoidosis, síndromes de mala absorción intestinal, linfadenopatía inmunoblástica, granulomatosis linfoide y varios tipos de cáncer, relacionados o no con radioterapia o inmunosupresión prolongada.

d) Marcadores Genéticos. - En los Linfomas No Hodgkin se encuentra un número modal de cromosomas diploide en contraste con la Enfermedad de Hodgkin en donde es hiperploide. Aproximadamente la mitad de los casos de Linfoma No Hodgkin cursan con traslocación que involucra al cromosoma catorce.

e) Oncogénes: Existen genes normales de las células eucarióticas que, bajo ciertas condiciones, tienen la capacidad de provocar la transformación maligna (oncogenes). Algunos virus también poseen estos oncogenes; en el genoma de los retrovirus se han encontrado genes que codifican para varias proteínas, entre ellas el gen oncogénico (onc) responsable de la transformación celular. La proteína más estudiada codificada por alguno de los genes onc es la pp60, fosfoproteína con peso molecular de 60,000 Daltons y una actividad enzimática de tirosina-kinasa codificada por el gen src del virus del sarcoma de Rous.

Todos los oncogenes de los retrovirus conocidos (v-onc) tienen un homólogo virtualmente idéntico presente en las células eucarióticas normales (c-onc); esto explicaría en parte la estrecha relación que hay entre los virus y la presencia de neoplasias malignas en los humanos.

### 5.3.2 Factores Ambientales.

a) Radiaciones: La exposición a radiación ionizante induce con más frecuencia a linfomas en sistemas animales; algo similar se ha observado en humanos tratados con radiación por espondilitis anquilosante y timomas; sin embargo la frecuencia de los Linfomas No Hodgkin no es mayor que las leucemias.

b) Medicamentos: La administración de hidantoína crónicamente en epilépticos se ha asociado con mayor frecuencia de linfomas; sin embargo otros estudios no lo confirman. El uso de radioterapia en pacientes con cáncer, en especial con Enfermedad de Hodgkin y Mieloma múltiple, han demostrado mayor asociación a Linfomas no Hodgkin.

c) Infecciones: Se pueden inducir linfomas experimentalmente en aves y mamíferos con virus RNA tipo C y DNA tipo Herpes. En el Linfoma de Burkitt africano existe una relación muy estrecha con el virus de Epstein Barr. Más recientemente se ha descrito un retrovirus humano tipo C conocido como HTLV (human T Leukemia-lymphoma virus), asociado a cierto tipo de Leucemias y Linfomas humanos de linfocitos T. En otro tipo de infecciones, la estimulación antigénica crónica ha sido sugerida como desencadenante de Linfomas No Hodgkin, como en la Lepra, la Esquistomiasis y el Paludismo. La transmisión directa por un agente causal no ha podido ser demostrada por transfusión de sangre de donadores que posteriormente han desarrollado Linfoma.

d) Dieta: Cunningham ha sugerido una posible correlación entre el elevado consumo de proteínas de origen bovino y mayor frecuencia de Linfomas. La ingestión de agua contaminada con pequeñas cantidades de compuestos orgánicos de halometano o con exceso de plomo y cadmio también se ha relacionado con lo mismo.

#### 5.4. LINFOMAS DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD.

Los linfomas de bajo grado de malignidad son aquellos previamente reportados como de histología favorable por Jones y Cols y que en la actualidad corresponden al Linfoma de Linfocitos pequeños, Linfoma Folicular de células pequeñas predominantemente Hendidas y el Linfoma Folicular Mixto de Células Pequeñas y Grandes Hendidas.

5.4.1 Linfoma de Linfocitos Pequeños NCP (LLP (Inmunocitoma kiel linfocítico Lennat, s/c Plasmoc).

También llamado linfocítico bien diferenciado Rappaport (LLBD); como su nombre lo indica, esta constituido por células linfoides bien diferenciadas idénticos o muy semejantes a los linfocitos circulantes normales e indistinguibles de los encontrados en la Leucemia Linfocítica Crónica. La afectación ganglionar suele ser difusa. La arquitectura normal del ganglio se halla borrada. Casi nunca existen mitosis, y si las hay son muy escasas. Entre el "mar" de linfocitos ocasionalmente se observan células de mayor cantidad de citoplasma y núcleos redondos con

nucléolos prominentes distribuidas homogéneamente o en agregados celulares denominados "centros de crecimiento". Su presencia no afecta el pronóstico, en algunos casos, sobre todo en los que -- cursan con gammapatías monoclonales como en la macroglobulinemia de Waldenstrom, se observa diferenciación Plasmocitoide. En estos -- casos las células adquieren más citoplasma basófilo y el núcleo, cuya cromatina conserva las características de los linfocitos -- convencionales, puede ser excéntrico. La transformación hacia -- formas más agresivas de la enfermedad es poco común; sin embar-- go puede aparecer células inmaduras, denominadas prolinfocitos, -- de tamaño intermedio, cuyos núcleos muestran nucléolos, o bien -- puede desarrollarse un linfoma de células grandes, de pronóstico sombrío, evento que se conoce con el nombre de Síndrome de Richter.

En los países occidentales, más del 90% de las Leucemias - Linfocíticas Crónicas se derivan de células B y expresan inmuno globulinas en su superficie de tipo IgM y/o IgD. Las células del Linfoma de Linfocitos Pequeños además expresan antígenos Pan B y HLA-DR y carecen de antígeno común de la leucemia Linfoblástica\_ (CALLA o CD10).

La expresión de IgD y de otros antígenos, tales como el -- CD5 y del antígeno conocido como CD23 (Tu1), hace suponer que la célula de origen es un linfocito "virgen", semejante a los encon-- trados en los folículos primarios y células del manto, ya que - las células antigénicamente estimuladas y de memoria no expresan

IgD en su superficie.

Los Linfomas de Linfocitos Plasmocitoides contienen inmunoglobulinas generalmente del tipo de la IgM, tanto en la superficie como en el citoplasma y HLA-DR. Sin embargo, a diferencia de los Linfomas de Linfocitos Pequeños carecen de IgD y CD5.

El porcentaje de Linfomas de Linfocitos Pequeños que expresan antígenos propios de Linfocitos T es mayor en los países -- orientales que en otros sitios. Morfológicamente son indistinguibles de los Linfomas B. Para diferenciarlos es necesario realizar estudios inmunohistoquímicos, que demuestran la expresión de CD4 (ocasionalmente CD8), antígenos pan T, ausencia de Desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT) - CD1 (T6), combinación que identifica a las células proliferantes como linfocitos T "maduros". Por supuesto, los antígenos que caracterizan a las células B tampoco se encuentran.

Características Clínicas. -- Tanto la Leucemia Linfocítica Crónica como el Linfoma de Linfocitos Pequeños (bien diferenciados) son enfermedades de pacientes mayores de 60 años de edad. Predomina discretamente en hombres (relación 1:2). Como ya se mencionó, es imposible diferenciar ambas enfermedades con base en las alteraciones morfológicas en el ganglio linfático, lo que probablemente se deba a que se trata de la misma enfermedad. El diagnóstico de Leucemia se establecerá con base en los hallazgos en sangre periférica. La mayoría de los pacientes se presentan con enfermedad diseminada (estadios III y IV) y en ellos se encuen--

tran adenomegalias, esplenomegalias, infiltración a médula ósea y en ocasiones a otros órganos. A pesar de ello, la sobrevida media es de 5.8 años.

Los pacientes con Linfomas Linfoplasmocitoides desarrollan Leucemia con menor frecuencia. En el 50% se detectan proteínas monoclonales y algunos de ellos desarrollan macroglobulinemia de Waldenstrom, que se manifiesta con edema, anemia, aumento de la IgM, diátesis hemorrágica e infecciones repetidas y las complicaciones secundarias a hiperviscosidad. No es infrecuente la afectación de órganos extraganglionares como la piel, órbita, pulmón y tubo digestivo. El pronóstico de estos pacientes parece ser menos favorable cuando se comparan con aquellos que tienen Linfoma de Linfocitos Pequeños.

La conducta biológica de los Linfomas de Linfocitos Pequeños derivados de células T probablemente sea más favorable que los de células B. Esta forma de Linfoma con frecuencia afecta piel y mucosas y, en ocasiones, el Sistema Nervioso Central. Aparentemente, este Linfoma no es parte de la variedad morfológica de Linfomas asociados a infección por el retrovirus HTLV-1.

Diagnóstico Diferencial.- Leucemia Linfática Crónica, Linfadenopatía Angioinmunoblástica, Linfoma de Hodgkin, Macroglobulinemia de Waldenstrom.

#### 5.4.2 Linfomas Foliculares (Nodulares).

Estas neoplasias son tumores derivados de los linfocitos B

que constituyen los centros germinales. Son considerados como tu mores de bajo grado a grado intermedio de malignidad.

La mayoría son Linfomas Mixtos, es decir están compuestos - por una mezcla de linfocitos pequeños y hendidos y linfocitos -- grandes.

Cuando predominan los primeros se les denomina: Linfoma Folicular de Células pequeñas y Hendidas, (Nueva Clasificación Propuesta) también llamado:

Kiel: Centrocítico Folicular.

Dorfman: Linfoide pequeño

Rappaport: Linfocítico Nodular bien diferenciado.

Lukes y Collins: Células del Centro del Folículo, pequeñas Hend.

Bennett: Células Foliculares Predominantemente Pequeñas.

Who: Linfosarcoma difuso, Prelinfocítico.

Si el segundo tipo celular es el que prevalece se establece el diagnóstico de Linfomas Folicular de Células grandes. (NCP) - también llamado:

Kiel: Centroblástico Folicular.

Dorfman: Linfoide Grande

Rappaport: Histiocítico Nodular.

Lukes y Collins: Células del Centro del Folículo Grandes no Hend.

Bennett: Células Foliculares grandes.

WHO: Linfosarcoma nodular, prolinfocítico Linfoblástico.



Finalmente, cuando se encuentra en proporciones semejantes, se denomina Linfoma Folicular Mixto (NCP), también llamado:

Kiel: Centroblastico-Centrocítico Folicular.

Dorfman: Mixto Linfoide pequeño y grande

Rappaport: Mixto Linfocítico-Histiocítico.

Lukey y Collins: Células del Centro del Folículo pequeñas y grandes.

Bennett; Mixto Células Foliculares pequeñas y grandes.

Who: Linfosarcoma difuso Prolinfocítico-Linfoblástico.

A diferencia de lo observado en ganglios linfáticos con hiperplasias reactivas, los folículos de este tipo de linfomas se distribuyen uniformemente en todo el ganglio linfático y se disponen uno junto al otro con muy poco tejido linfoide entre ellos el cual con frecuencia está compuesto por células morfológicamente semejantes a las que se encuentran dentro del folículo. En este último, los histiocitos benignos son escasos o están ausentes y no muestran actividad fagocítica. Aun cuando los criterios de clasificación son aparentemente sencillos, la comprobación de los mismos por diversos grupos de patólogos expertos es poco satisfactoria.

La diferenciación entre los Linfomas Foliculares de células pequeñas, grandes y mixtos probablemente es poco importante, ya que su conducta biológica es semejante (sobrevida media 7 años); los Linfomas Foliculares de células grandes son más agresivos (sobrevida media 1.1 años).

Las células de los linfomas foliculares contienen IgG, IgA o IgM en su superficie, pero no IgD, y muestran restricción en la expresión de cadenas ligeras. Al igual que los centros germinales normales, los folículos neoplásicos se rodean de un manto compuesto por linfocitos B benignos policlonales y en el folículo pueden encontrarse células T, predominantemente cooperadoras, y células dendríticas. En el 70% de los casos se expresa el antígeno CD10 (CALLA); y en casi todos los antígenos pan B y el antígeno de Histocompatibilidad HLA-DR.

Entre el 10 al 61% de los Linfomas Foliculares se transforman en Linfomas Difusos de Células Grandes, cuando esto ocurre, su comportamiento biológico es más agresivo. Esta transformación se presenta tanto en los pacientes que han recibido tratamiento como en aquellos que no han sido tratados. Los Linfomas de Células Grandes resultantes conservan las mismas características inmunofenotípicas que los Linfomas Foliculares originales, lo que sugiere que se trata de transformación de la clona original y no de neoplasias secundarias.

Características Clínicas.- La frecuencia de los Linfomas Foliculares varía según la población que se estudie. En los Estados Unidos constituyen cerca del 40 a 50% de los Linfomas No Hodgkin del adulto, en otros países, sobre todo en los subdesarrollados los Linfomas Foliculares son poco frecuentes. Se presentan después de la sexta década de la vida y afecta casi por igual a hombres y mujeres. Esta forma de linfomas rara vez se observa en localizaciones extraganglionares. En el momento del diagnóstico,

la mayoría de los pacientes están asintomáticos, con adenomegalias no dolorosas, frecuentemente generalizadas y se encuentran en Estadios Clínicos avanzados (III y IV) con afección de la médula ósea.

Manifestaciones Bucales.- Los Linfomas Foliculares por lo general no presentan manifestaciones intrabucales, aunque pueden estar atacados los nódulos linfáticos submaxilares y cervicales.- Hurst y Meyer, en una investigación minuciosa del Linfoma de Folículos Gigantes observaron que algunos pacientes tenían masas tumorales palatinas que podrían ser la expresión intrabucal de la enfermedad. Además, es posible la lesión de las amígdalas y las estructuras nasofaríngeas. También comunicaron de pacientes con enfermedades debilitantes derivadas.

Diagnóstico Diferencial.- Leucemia Linfocítica Crónica, Inmunocitomas linfoplasmocitario, Linfoma convoluto, Linfomas inminoblásticos.

#### 5.5 LINFOMAS DE GRADO INTERMEDIO DE MALIGNIDAD.

Los Linfomas de grado intermedio de malignidad están considerados como transicionales entre los de bajo grado y alto grado, lo que significa que son susceptibles a la transformación en formas más agresivas.

### 5.5.1 Linfoma Difuso de Linfocitos Pequeños Hendidos (NCP)

Kiel: Centrocítico Difuso.

Rappaport: Linfocítico poco Diferenciado Difuso.

Lukez y Collins: Células del Centro del Folículo pequeñas Difuso

orfman: Linfoide Pequeño atípico

Who: Linfosarcoma Difuso.

De acuerdo al esquema propuesto por Lukes y Collins, este tipo de Linfoma representa la forma difusa del Linfoma Folicular de Células Pequeñas Hendidias. Sin embargo, a diferencia de las Células centrofoliculares, estos linfomas expresan CD5 e IgD, además de IgM y antígenos pan B, pero carecen de CALLA por lo que se ha propuesto que existen dos tipos de células pequeñas y hendidias (centrocitos): aquellas que proliferan en el Linfoma Difuso y las de los Linfomas Foliculares.

Este tipo de Linfoma se caracteriza por la proliferación difusa de células pequeñas y hendidias. En algunos casos el tumor afecta exclusivamente el manto de algunos folículos linfoides. A esta forma se le conoce como Linfoma de la zona del manto.

Probablemente varios tipos de linfomas puedan manifestarse morfológicamente de esta manera, ya que cuando se estudia su inmunofenotipo se detectan diversos antígenos; en algunos casos se expresan antígenos semejantes a los del Linfoma Difuso de Células Pequeñas Hendidias; en otros el fenotipo corresponde al de --

los Linfomas Foliculares y en otros más al observado en Linfomas Linfoplasmocitoides.

Características Clínicas.- La mayoría de los pacientes son hombres (relación hombre-mujer 2.0:1) en la sexta década de la vida (edad media 57.9 años) y se presentan con enfermedad diseminada, frecuentemente con afección de médula ósea, sangre periférica y otros órganos extranglionares. La sobrevida es de 2 a 4 años. Este tumor se observa con mayor frecuencia en Europa que en Estados Unidos.

#### 5.5.2 Linfoma Difuso Mixto (NCP)

Kiel: Centroblastico-Centrocítico Difuso

Rappaport: Linfocítico-Histiocítico (mixto) Difuso.

Dorfman: Mixto Linfoide pequeño y grande.

Lukes y Collins: Células del Centro del Folículo, Difuso, pequeñas y grandes hendidas y no hendidas. Inmunoblástico células T.

Se trata de un grupo heterogéneo de Linfomas cuya morfología e inmunofenotipo varía. La única característica común es el estar constituidos por células pequeñas y grandes, más o menos en las mismas proporciones, distribuidas en forma difusa. Con base en su aspecto microscópico, se han identificado dos grupos; el primero está formado por células idénticas a las centrofoliculares (pequeñas hendidas y grandes hendidas y no hendidas); la composición celular del segundo es semejante a la descrita en al

gunos linfomas T periféricos. Los núcleos de las células pequeñas carecen de hendiduras y de nucléolos; los núcleos de las células grandes tienen uno o varios nucléolos centrales o excéntricos y con frecuencia abundante citoplasma pálido o claro. Comúnmente se observan células "intermedias" que comparten las características morfológicas de los dos tipos celulares descritos además de histiocitos epitelioides y células inflamatorias. Es conveniente separar ambos grupos, ya que el segundo tipo se comporta en forma más agresiva.

Pertenece a este grupo el 38% de las neoplasias asociadas a infección por HTLV-I en los Estados Unidos y numerosos casos correspondientes a Linfomas T Periféricos.

También dentro de este grupo se incluyen los Linfomas Linfoplasmocitoides denominados polimorfos en la clasificación de - - Kiel. Además del componente linfoplasmocitoide contienen células grandes no hendidas e inmunoblastos. Conviene diferenciarlos de los Linfoplasmocitoides puros, ya que se trata de neoplasias más agresivas.

Características Clínicas. Ya que se trata de un grupo heterogéneo de Linfomas, es difícil definir características clínicas comunes. Sin embargo, cuando se analizan en forma conjunta, frecuentemente se encuentra infiltración extraganglionar, sobre todo el bazo, hígado y hueso, y afección especial del anillo de -- Waldeyer en el momento del diagnóstico inicial. La sobrevida me-

día es de 2.7 años.

Diagnóstico Diferencia.- Con Leucemia Linfocítica Crónica, Enfermedad de Hodgkin, Linfadenopatía angioinmunoblástica.

### 5.5.3 Linfoma Difuso de Células Grandes Hendidadas o no Hendidadas. (NCP)

Kiel: Centrocítico de Células Grandes Difuso.

Rappaport: Histiocítico Difuso.

Lennart: Inmunoblástico o Centroblástico.

Dorfman: Linfoide Grande con o sin Diferenciación Plasmacitoide

Lukes y Collins: Histiocítico

Bennett: Células Histiocíticas

WHO: Linfosarcoma inmunoblástico.

Este grupo también incluye diversos Linfomas que difieren de sus características clínicas e inmunofenotípicas. En los países occidentales, la mayoría corresponden a Linfomas derivados de linfocitos B por lo que las células neoplásicas expresan inmunoglobulinas de superficie, HLA-DR, antígenos pan B, y carecen de TdT. Más aún, en la mayoría de los casos en los que no se detectan marcadores B o T se puede documentar reordenamiento de los genes de inmunoglobulinas, lo que las identifica como neoplasias derivadas de células B.

Histológicamente este grupo se caracteriza por proliferación difusa de células predominantemente grandes. Hay tres tipos

principales de células grandes:

- 1) Célula grande hendida de tipo centrofolicular, que se identifica por poseer un núcleo lobulado, vesiculoso, generalmente con un nucléolo y muy escaso citoplasma difícil de observar.
- 2) Célula grande no hendida de tipo centrofolicular, caracterizada por poseer un núcleo sin plegamientos y de 1 a 3 nucléolos a algunas veces excéntricos, y escaso citoplasma basófilo.
- 3) Inmunoblastos constituidos por células grandes con núcleo vesiculoso redondo u oval, con nucléolo prominente y abundante citoplasma basófilo.

En términos generales presentan reactividad:

- a) Los linfomas compuestos por células grandes hendidas expresan CD21.
- b) Los linfomas compuestos por células grandes no hendidas expresan CD10 (CALLA) e IgG, y
- c) Los predominantemente inmunoblásticos con frecuencia no muestran reactividad cuando se utilizan anticuerpos pn B.

Existen otras variedades de células grandes tales como:

- I. Células grandes multinucleadas y pleomórficas, que generalmente aparecen asociadas a inmunoblastos.
- II. Células grandes multilobuladas (cerebroides) también llamadas circunvolutas.



III. Células inmunoblásticas con citoplasma claro asociadas al sarcoma inmunoblástico de células claras.

Aunque estas últimas aparecen con frecuencia en linfomas de células T, ninguna característica morfológica permite identificar con certeza el inmunofenotipo de las células neoplásicas.

Características Clínicas.- En Estados Unidos y Venezuela estos Linfomas constituyen entre el 30 y 40% de los Linfomas No Hodgkin en la población adulta. Aunque pueden aparecer a cualquier edad la mayoría de los pacientes son adultos mayores de 45 años, La distribución por sexos es semejante. La manifestación inicial más común es el crecimiento rápido de un ganglio linfático o la de un tumor extraganglionar localizado en tubo digestivo, piel y otros sitios. Si no se trata la neoplasia rápidamente se disemina y el paciente muere en pocos meses. Desde el punto de vista pronóstico, probablemente sea poco importante la subclasificación histológica de este tipo de Linfomas.

Diagnóstico diferencial.- Algunos linfomas de células T muestran variantes con abundantes histiocitos epitelioides, variante morfológica conocida como Linfoma de Lennert o bien semejan muy de cerca a la llamada Linfadenopatía Angioinmunoblástica. Histiocitosis, Enfermedad de Hodgkin con depleción linfocítica, Leucosis mieloblastica.

## 5.6. LINFOMAS DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD.

En la actualidad y basados en la Nueva Clasificación Propuesta (NCP) se reconocen como Linfomas de Alto grado de Malignidad a: Linfoma de Células Grandes y Linfoma Difuso de Células Pequeñas que incluye tres variedades: a) Linfoma difusa de células Pequeñas que incluye tres variedades: a) Linfoma difusa de células pequeñas, b) Linfoma Linfoblástico y c) Linfoma de células pequeñas no hendidas o Linfoma de Burkitt.

### 5.6.1 Linfomas de Células Pequeñas no hendidas. Tipo Burkitt y No Burkitt (NCP).

Kiel: Linfoblástico tipo Burkitt.

Rappaport: Indiferenciado, tumor de Burkitt.

Dorfman: Linfoma de Burkitt

Bennett: Linfocítico poco diferenciado, tumor de Burkitt..

Who: Linfosarcoma Difuso, Tumor de Burkitt.

Lukes y Collins: Células del Centro del Folículo, pequeñas no - Hendidas.

Los Linfomas incluidos en este grupo son de células B. El denominado Tipo Burkitt está compuesto por Células de mediano tamaño, (10-25 micras de diámetro) con núcleos redondos, cromatina grumosa y uno o varios nucléolos; el citoplasma es abundante y basófilo. Entre las células neoplásicas hay numerosos histiocitos fagocíticos que le imprimen el aspecto característico en "Cielo estrellado", Las figuras de mitosis son muy abundantes. -

La mayoría expresan inmunoglobulinas de superficie de tipo IgM, HLA-DR, CD10 (CALLA) y antígenos pan B; carecen de TdT. En los casos africanos, cerca del 90% de las células tumorales contienen múltiples copias del virus de Epstein Barr. Además, se ha demostrado en forma consistente la translocación cromosómica 8:14 lo que produce la inserción del oncogene c-myc localizado en el cromosoma 8 en la región que codifica para las cadenas pesadas de la inmunoglobulina 1 ubicada en el cromosoma 14.

El tipo de Burkitt es un tumor muy semejante al anterior pero con mayor pleomorfismo celular. Estudios histoquímicos e inmunohistoquímicos han demostrado que ambos tumores son muy semejantes.

Características Clínicas y Manifestaciones Bucales.- El Linfoma de Burkitt clásico afecta predominantemente a niños varones cuya edad media es de 3 años. En Africa (forma endémica), la neoplasia se presenta preferentemente en la mandíbula u otros huesos faciales y en tejidos extraganglionares como las gónadas y glándulas mamarias. En el continente Americano se observa la forma no endémica de la enfermedad (en Africa constituía el 50% de los tumores malignos en niños). Los pacientes generalmente son niños de mayor edad (12 años en promedio).

Comienza como una masa tumoral de los maxilares, de proliferación rápida, que destruye hueso y afloja los dientes; por lo general, se extiende hasta alcanzar los senos maxilares, etmoidal y esfenoidal, así como la órbita. También es frecuente que -

ataque las vísceras, pero raras veces sin que esté afectado alguno de los maxilares.

El tipo no Burkitt observado en América es muy semejante en sus características clínicas al tipo endémico de Linfome de Burkitt; una de las pocas diferencias es que aparece en personas mayores (edad media 48 años). Más que el subtipo de Linfoma, el principal factor que se correlaciona con el pronóstico es la edad; la supervivencia en pacientes adultos es muy pobre.

#### Diagnóstico Diferencial.

Leucemia aguda mieloide, se pueden confundir con otras enfermedades que muestran cielo estrellado, como son reacciones inflamatorias inespecíficas, Linfomas Linfoblástico.

#### 5.6.2 Linfoma Linfoblástico "Circunvoluto o no Circunvoluto" (NCP).

Kiel: Linfoblástico circunvoluto o no circunvoluto.

Rappaport: Linfoblástico.

Dorfman: Linfoblástico Circunvoluto

Bennett: Linfoma Mediatinal de Células Circunvolutas.

Whi: Linfosarcoma difuso Linfoblástico

Lukes y Collins: Célula T, Linfocítico circunvoluto o cerebriforme.

A diferencia de las neoplasias linfoblásticas de Células B

que comúnmente se presentan con afección de sangre periférica y médula ósea, el Linfoma Linfoblástico T forma masas, preferentemente en el imo. A pequeño aumento, los ganglios linfáticos - - muestran proliferación difusa de células pequeñas o de mediano = tamaño, discretamente mayores que los linfocitos, con núcleos re don dos, cromatina dispersa y nucléolo apenas visible. En ocasiones los núcleos muestran múltiples lobulaciones y surcos. No es infrecuen te la presencia de numerosos macrófagos fagocíticos dis tribuidos entre las células tumorales que le imparten aspecto en cielo estrellado.

La enoplasia expresa los marcadores de células T primitivas: TdT, CD1, CD4, CD8, receptores para rosetas de eritrocitos de -- carnero y ausencia de CD10 (CALLA).

#### Características Clínicas y Manifestaciones Bucales.

El Linfoma Linfoblástico es una enfermedad de adolescentes  y adultos jóvenes. Los pacientes se presentan con masas mediasti nales o supradiaphragmáticas de crecimiento rápido. En el trans-- curso de la enfermedad, las células neoplásicas infiltran médula ósea y aparecen en sangre periférica. Con frecuencia se afecta - el Sistema Nervioso Central.

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 mani- - fiesta como una hinchazón que crece con rapidez, pero puede per

manecer sin ulcerarse por un período considerable. La presencia de dolor es variable. Los dientes muestran movilidad 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. Al final, algunos de estos tumores si no se tratan, se convierten en grandes masas fungosas, necróticas y de mal olor - siendo fatal en pocos meses.

Diagnóstico Diferencial.- Linfoma de Burkitt, Leucemia aguda Mieloide.

#### 5.7. PRONOSTICO GENERAL DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN.

Uno de los factores que han influido importantemente en el mejoramiento del pronóstico de los Linfomas no Hodgkin es la definición temprana del estadio de infiltración del linfoma, tanto con criterios clínicos como anatomopatológicos, con la aplicación terapéutica correspondiente.

Entre las localizaciones extraganglionares agregadas a las ganglionares que han demostrado tener un pronóstico especialmente malo se encuentra la infiltración del Sistema Nervioso Central, con una sobrevivida promedio de 4 meses.

Dada la dificultad para corroborar la infiltración a ese nivel, se ha considerado a los pacientes en estadio clínico IV, con infiltración a médula ósea y con un Linfoma No Hodgkin difu-

so como de grupo de alto riesgo y como parte de su estadificación para decidir la profiláxis a Sistema Nervioso Central.

Otras infiltraciones extraganglionares de pronóstico malo - on las de mama, testículo y gastrointestinal, especialmente la - de intestino delgado y la de médula ósea, con excepción de la in filtración a médula ósea de la Leucemia Linfocítica Crónica o en el caso Leucemia/Linfoma Linfoblástico.

Por otra parte, la localización extraganglionar única de Pa rótica, estómago y piel, tienen mejor pronóstico. Las infiltra- ciones extraganglionares a otros sitios al parecer no influyen - el pronóstico.

Es importante tomar en consideración que no solamente el es tadio clínico basta para determinar el pronóstico de un Linfoma no Hodgkin, sino la importancia de su correlación con la varie-- dad histológica, que es lo que finalmente nos conduce a realizar\_ una evaluación pronóstica con determinación terapéutica adecuada para cada caso en forma individual.

En la mayoría de los estudios se informa que el sexo no - - afecta el pronóstico, sin embargo, existen informes de que es ...≡ marcadamente desfavorable en hombres.

La Remisión completa se ve afectada desfavorablemente en pacientes\_ mayores de 65 años, debido principalmente a la poca tolerancia -

a los esquemas de tratamiento agresivos. Se ha informado que los pacientes jóvenes con Linfoma de Células Pequeñas hendidas y con Linfoma Mixto presentan también un pronóstico desfavorable.

Por otra parte se encontró que la edad es el único factor pronóstico adverso en los pacientes con Linfoma No Hodgkin mayores de 60 años, tanto para lograr la remisión completa como la duración de sobrevida libre de enfermedad. Hoeni y colaboradores postulan en un estudio en 1988, que la edad no influye significativamente en alcanzar la remisión completa, sino más bien en la sobrevida libre de enfermedad, la cual es más corta, aunque debe considerarse que una gran parte de estos pacientes mueren por otra enfermedad desencadenante y no por el Linfoma no Hodgkin.

## 5.8 TRATAMIENTO

Los objetivos terapéuticos varían considerablemente, desde los métodos simplemente paliativos que no requieren tratamiento inmediato, hasta el tratamiento curativo que utiliza programas agresivos con modalidades combinadas de quimioterapia y/o radioterapia. Por ello, el tratamiento debe clasificarse en relación a la descripción de los tipos histológicos de los Linfomas no Hodgkin y de acuerdo a su comportamiento biológico, en Linfomas Nodulares o indolentes y Linfomas agresivos o Difusos, así mismo tomando la correlación con la estadificación clínica.



### 5.8.1 Linfomas Nodulares, Indolentes de Bajo Grado de Malignidad.

Este tipo de Linfomas presenta una menor heterogenicidad - que los Linfomas agresivos o difusos. Con la aplicación de radioterapia, monoterapia (agentes alquilantes, citoarabinósido) y -- aún sin tratamiento inicial, tienen un mayor porcentaje de remisión completa. Sin embargo, se refiere un mayor porcentaje de -- recaídas a pesar de que los períodos de sobrevida son bastante - largos.

Existen controversias sobre la aplicación o no de tratamiento inicial en este grupo de linfomas, por lo que se proponen -- dos conductas:

1) Expectante, a menos que al momento del diagnóstico existan sí n tomas generales, derrame pleural o ascitis citológicamente positiva, derrame pericárdico, infiltración a Sistema Nervioso Central, citopenias secundarias a infiltración a médula ósea (leucocitos menores de  $2000/\text{mm}^3$ , plaquetas de  $50,000/\text{mm}^3$  y enfermedad sintomática no tratable con radioterapia en los límites predefinidos).

2) Iniciar el tratamiento cuando exista: progresión de la enfermedad sintomática, conversión histológica a Linfoma difuso o - - agresivo, progresión en un sitio previamente irradiado, progresión sin tratamiento con radioterapia y/o insistencia del paciente en recibir tratamiento.

La radioterapia paliativa de la conducta expectante define:

- a) La aplicación de no más de 2,500 cGy (Centrigrays) para cualquier sitio infiltrado.
- b) Administración de radioterapia en cualquier tiempo, solamente a dos regiones linfáticas del mismo lado del diafragma.

#### 5.8.2 Linfomas Agresivos, Difusos o de Alto Grado de Malignidad.

A partir de la clasificación de Rappaport, se reconoció el valor de la variedad histológica como factor determinante para proponer diferentes esquemas de poliquimioterapia.

En 1970 se propuso un esquema que incluía Cilofosfamida, -- Vincristina y Prednisona (COP), con el que se obtuvieron remisiones completas en el 30% de los casos, pero con recaídas tempranas y mortalidad elevada. Poco después, se agregó al mismo esquema la Doxorubicina (CHOP), con los que aumentaron las remisiones completas a 47%. Coltman, en 1972, agregó a este tratamiento Bleomicina (CHOP-Bleo), aumentando la remisión completa a 50% y con mejor sobrevida libre de enfermedad.

Estudios subsecuentes del empleo del esquema de tratamiento CHOP solo o combinado con Bleomicina, Levamisol o BCG, concluyeron que la combinación con Bleomicina no superaba al esquema -- CHOP en forma significativa. Otros estudios posteriores a princi

pios de los años setentas trataron a los Linfomas Histiocíticos con un esquema que combinaba Cilofosfamida, Vincristina Methotrexate con rescate de Leucovorín y Citosin aribinósido (COMA Y COM LA) informando remisiones completas de 44% y sobrevida libre de enfermedad mayores de un año.

A partir de 1975 surgieron una infinidad de esquemas terapéuticos secuenciales que ha resultado en gran variedad de respuestas, que van desde el 30al 84% de remisión completa con sobrevida libre de enfermedad de períodos muy variables De acuerdo a la hipótesis de Goldie-Coldman, se han propuesto esquemas cada vez más intensivos en ciclos alternantes de quimioterapia -- con administración de fármacos relativamente poco mielotóxicos -- entre cada dosis más agresiva, evitando al máximo la resistencia medicamentosa con la introducción temprana de todos los agentes de un programa terapéutico, lo que a su vez aumenta el porcentaje y la duración de la respuesta y disminuye la toxicidad del tratamiento como efecto colateral.

El objetivo de la quimioterapia es el de tratar de reducir células tumorales a su mínima expresión.

En general se ha demostrado que las células neoplásicas son sensibles al efecto de los quimioterápicos en una o varias fases del ciclo celular.

Aún cuando existe en la actualidad una gran variedad de esquemas de quimioterapia secuencial combinada, debido a la gran -

heterogenicidad de los Linfomas no Hodgkin, aún no se cuenta con tratamiento 100% eficaces. En la siguiente tabla se muestran algunos esquemas de tratamiento, desarrollados a partir de los -- años setentas y ochentas, para mejorar el porcentaje de remisiones completas y la duración de sobrevida libre de enfermedad en los pacientes con Linfomas No Hodgkin.

Otras formas de tratamiento para los Linfomas no Hodgkin - incluyen el trasplante de médula ósea, que habitualmente se - aplica en pacientes en los que fallan los esquemas de tratamiento secuencial combinado. Los resultados de trasplantes singénicos han sido satisfactorios con sobrevida libre de enfermedad -- del 60%, mientras que el trasplante alogénico sólo tiene buena respuesta en el 10 a 20% de los casos.

Recientemente ha tenido gran auge el trasplante autólogo de médula ósea con remisión completa en el 56% de los casos.

- La recuperación tardía de la médula ósea.
- La reinfusión de células malignas.

Este tipo de tratamiento está siendo evaluado en la actualidad.

## ALGUNOS ESQUEMAS DE QUIMOTERAPIA UTILIZADOS PARA LNH. (15)

Autor	Esquema	Duración (meses)	%RC	% SLE*	Recaídas
Skarin	COP	6	30	35	40
Armitage	CHOP	6	47	30	24
Rodríguez	CHOP-Bleo	6	46	30	40
De Vita	C-MOPP	6	41	35	9
Schein	BACOP	6	50	30	31
Berd	COMLA	9	44	30	28
Skarin	M-BACOD	7	72	59	26
Fischer	Pro-MACE/MOPP	6	77	58	18
Lawrence	COP-BLAM	6	73	50	33
Skarin	Pro-MACE/CytaBOM	4.5	89	--	12
Newcomer	ACMLA	-	75	63	33
Amadori	F-MACHOP	6	74	71	23
Klino	MACOP-B	3	84	69	10
DE Vita	COP-BLAM III	9	84	65	8
Coleman	COD-BLAM IV	6	88	64	24
Van Imhoff	SOMA	-	72	--	--
Zaragoza	CHOP	2	62	--	--
Díaz Maquel	CHOP-Bleo/Mtx/AraC	4.5	68	--	--

\* Porcentaje de SLE a 2-3 años.

### 5.8.3 Tratamiento con Anticuerpos Monoclonales.

También se han empleado para el tratamiento de Linfomas no-Hodgkin los modificadores de la respuesta biológica, como son los anticuerpos monoclonales asociados a la quimioterapia sistémica. Estos actúan específicamente con células cancerígenas.

Los anticuerpos monoclonales se dirigen contra los antígenos asociados con el tumor o las inmunoglobulinas producidas por las células B malignas y evitan así la destrucción de células normales. Los Linfomas Foliculares se han considerado candidatos ideales para este tipo de tratamiento, debido a que tienen un surco clínico indolente y de buen pronóstico, lo que permite así el período de extensión necesaria para producir anti-idiotipo monoclonal, y generalmente, no producen niveles significativos de inmunoglobulinas que pudieran interferir en el acceso de los anticuerpos anti-idiotipo a la célula blanco. Los Linfomas agresivos no alcanzan el tiempo necesario para producir el anticuerpo anti-idiotipo.

### 5.8.4 Tratamiento con Interferones.

Los interferones que también modifican la respuesta biológica, se han utilizado en enfermedades oncohematológicas. Estos actúan inhibiendo la replicación viral, interfieren sobre la producción de proteína celular, tienen efecto antiproliferativo directo y gran variedad de efectos modulares sobre la respuesta inmune.

El Interferón Alfa es el más utilizado, sobre todo en pacientes con Linfomas de Bajo Grado de Malignidad, indolentes, - así como en Linfomas de Células T. Sin embargo, aunque la respuesta es satisfactoria, es de muy corta duración, tanto con el empleo de anticuerpos monoclonales como el de interferón alfa.

#### REFERENCIAS,

(15) MEDICINE HEMATOLOGIA V: I P, 132 (482). 1989.

6. MANIFESTACIONES OROFARINGEAS "EL LINFOMA DE HODGKIN, REPORTE DE 4 CASOS Y VALOR DIAGNOSTICO DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES PARA DETECTAR ANTIGENOS ASOCIADOS A CELULAS DE REED-STERNBERG.

En una revisión de más de 500 casos del Registro de Linfoma, Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Purpan, Hospital Paul Sabatier, Toulouse, Francia; se encontraron cuatro casos de lesiones primarias en la región orofaríngea. Había dos lesiones en la tonsila palatina, una en la nasofaringe y una en la glándula parótida. La edad promedio de los pacientes fue de 54.5 años (límites de 37 a 70 años), y fueron hombres todos los pacientes. Los tipos histológicos fueron: Predominancia de Linfocitos (un caso), Esclerosis Nodular (un caso) y Celularidad Mixta (dos casos). Los pacientes fueron organizados, respectivamente, como IAa, IIAa, y II IA. Fueron tratados con radiación, quimioterapia o ambas. Los cuatro pacientes están ahora libres del tumor y han sido seguidos por 18 meses a más de 6 años después del diagnóstico definitivo y la terapia apropiada. La Inmunohistoquímica contribuyó significativamente al diagnóstico diferencial de enfermedad atípica de Hodgkin de los Linfomas no-Hodgkin, en especial en sitios extraganglionares. Los anticuerpos monoclonales Dako-EMA y Leu-M1 son reactivos, respectivamente, con las variantes L y H (Dako-EMA+, Leu-M1-) en el tipo de Predominancia de Linfocitos (Tipo 1) y con las células de Reed-Sternberg (Dako-EMA-, Leu-M1-) en la Esclerosis Nodular (Tipo 2), Celularidad Mixta (Tipo 3) y disminución de linfocitos (Tipo 4).



## 6.1 MATERIALES Y METODOS.

### Especímenes Tisulares

Se fijaron los especímenes de biopsia o de excisión quirúrgica en solución de Dubosq-Brazil y procesada de la forma usual. Se usaron tinciones de giemsa, reticulina (Gordon-Sweet), Hematoxilina y Eosina y Pass.

### Procedimiento de inmunoperoxidasa

Se realizó tinción de anticuerpos monoclonales por un método de tres pasos, descritos anteriormente. Brevemente se incubaron secciones desceradas de parafina, con Leu-M1 (adquirida desde Becton-Dickinson. Rutherford, H.J.) y diluida al 1/100 o con Dako-EMA diluida 1/25. Después de lavadas, se incubaron las secciones con Ig antidesgarrante de conejo proxidasa-conjugada (Dako diluida al 1/15. Para evitar la reacción cruzada con la Ig humana, se agregaron a estos antisueros, suero humano normal (diluido al 1/3). Como una tercera capa, usamos una peroxidasa - conjugada porcina anti-conejo Ig (Dako) diluida al 1/15. Finalmente, se reveló la actividad de la peroxidasa con substrato diaminobenzidrina/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Se montaron ñas secciones en Eukitt (Kindler, Freiburg. RFA). Las secciones control consistieron de inmunotinción después de retirar el anticuerpo monoclonal.

Se realizaron todas las incubaciones a temperatura ambiente por 30 minutos.

## 6.2 REPORTES DE CASOS

### CASO 1

Se presentó en la clínica de oído, nariz y garganta del Hospital Universitario, a un hombre de 54 años de edad con la molestia principal de una masa parotídea. Tenía un tumor nodular del área parotídea. En el curso de la operación, se encontró que los nódulos estaban separados de la glándula en sí, una adyacente a la articulación temporomandibular y la otra a nivel de la rama ascendente de la mandíbula. El examen físico reveló linfadenopatías submandibular y supraclavicular. Tomografías de tórax indicaron nódulos linfáticos mediastinales agrandados, mientras que la linfangiografía indicó nódulos linfáticos abdominales paraaórticos sospechosos. Se determinó que el hígado y bazo estaban dentro de límites normales. No fueron notables el hemograma y la electroforesis. El examen histopatológico de los nódulos extraídos revelaron Linfoma de Hodgkin del tipo de Predominio de Linfocitos (Tipo 1), variante nodular. El paciente se registró como IIIA y se trató con hidrocólorido de Mecloretamina (Mustargen), Vincristina (Oncovin), hidrocólorido de Procarbazina (Matulane) y Prednisona (abreviado MOPP). Está vivo y evolucionando 18 meses después del tratamiento inicial.

### CASO 2

Un hombre de 70 años de edad consultó la clínica de oídos, nariz y garganta del Hospital Universitario por amigdalitis fe-

bril recurrente y disfagia, que era más severa en el lado izquierdo. También notó pérdida de la voz. El examen clínico reveló en el polo inferior de la amígdala izquierda y se tomó una biopsia después que el paciente no respondió a la antibioticoterapia. - No se encontró lesión maligna. Dos semanas después, apareció una lesión similar en el otro lado del anillo de Waldeyer. La amígdala derecha estaba dolorosa, agrandada y cubierta con exudado blanco-amarillento. El aspecto clínico sugirió un absceso periamigdalino. Nuevamente la antibioticoterapia no produjo mejoría. Se realizó entonces amigdalectomía bilateral con el paciente bajo anestesia general. Ambas amígdalas tenían úlceras con base necrótica. El paciente no tuvo prurito o fiebre. Se advirtió linfadenopatía cervical bilateral con nódulos pequeños, libremente móviles. Fueron normales las tomografías de los pulmones y la linfografía. No aportaron datos las ecografías de hígado y bazo. El hemograma estuvo en límites normales. Estaba ligeramente elevada la velocidad de sedimentación. La biopsia de médula ósea no mostró células neoplásicas.

El examen histopatológico del espécimen quirúrgico reveló - linfoma de Hodgkin del tipo Esclerosis Nodular (Tipo 2). El paciente se registró como IIAa. Se trató con tres series de MOPP.- Está vivo y llevando una vida normal, 18 meses después del tratamiento inicial.

### CASO 3

Un hombre de 57 años de edad, consultó la clínica de oído,-

nariz y garganta del Hospital Universitario, cuya principal molestia era disfagia. Por otro lado, el paciente tenía una excelente salud. Se encontró una lesión pedunculada en el pilar posterior de la amígdala derecha. Se extrajo por acceso intraoral. No había linfadenopatía cervical o esplenomegalia. El examen radiológico de los pulmones y la linfografía fueron normales. También estuvieron dentro de límites normales, el hemograma y la velocidad de sedimentación. Fueron negativas las pruebas a mononucleosis. El examen histopatológico evidenció un linfoma de Hodgkin del tipo de Celularidad Mixta (Tipo 3). El paciente se registró como IA. Recibió radioterapia de 4,000 rads de cobalto, en los nódulos linfáticos del cavo, cervicales, occipitales y supraclaviculares. El paciente está vivo y ha estado bien después de 6 años.

#### CASO 4

Se vio en la clínica de oído, nariz y garganta del Hospital Universitario, a un hombre de 37 años de edad, con la principal molestia de obstrucción nasal de 6 meses de duración. La nasofaringe izquierda estaba ocupada por una masa tumoral, de la que se hizo una biopsia. También se encontró una linfadenopatía discreta submandibular y cervical, y se extrajo un nódulo linfático. El examen tomográfico de rayos X del tórax, pulmones y órganos abdominales, produjeron resultados normales. Se encontró que eran normales el hígado y el bazo. Estuvieron dentro de límites normales el hemograma y electroforesis. Una biopsia de médula ósea no mostró complicación neoplásica alguna. El examen histopatológico

de la masa tumoral de la nasofaringe, encontró Linfoma de Hodgkin del tipo de Celularidad Mixta (Tipo 3), con muchas células epiteliales.

La laparotomía efectuada confirmó la ausencia de complicaciones en nódulos linfáticos esplénicos o subdiafragmáticos. El paciente se registró como IIIAa. Se trató con MOPP seguida de radioterapia de los nódulos linfáticos de la nasofaringe izquierda, cervicales y mediastinales. El paciente está vivo y con vida normal después de dos años y medio del tratamiento inicial.

### 6.3 RESULTADOS

**HALLAZGOS CLINICOS Y PATOLOGICOS.** Todos los pacientes eran hombres y, menos uno, eran mayores de 50 años. Las amígdalas estaban complicadas en dos casos y la nasofaringe y glándula parótida, en un caso, respectivamente. Los tipos histológicos fueron, en cada caso, uno de Predominio Linfocítico, uno de Esclerosis Nodular y dos de Celularidad Mixta. Las etapas clínicas fueron del I al III. Un paciente se trató sólo con radioterapia y dos se trataron con quimioterapia seguida de radioterapia. El seguimiento promedio fue de 18 meses a más de 6 años.

**INMUNOHISTOQUIMICA.** En el caso 1 (Hodgkin tipo I), el anticuerpo Dako EMA semanalmente tiñó muchas células atípicas. La marcación principalmente fue citoplásmica y en algunas células, asociada con la membrana. Las células plasmáticas, usadas como controles intrínsecos, eran fuertemente positivas, así como el -

polo apical de las células ductales de la glándula parótida. Con el anticuerpo Leu-M1, sólo se tiñó el Polimorfonuclear (PMN).

En los casos 2 (Tipo 2) y 3 y 4 (Tipo 3), no fueron reactivas las células de Reed-Sternberg con el anticuerpo Dako EMA; y sólo se tiñeron las células plasmáticas, usadas como controles.- En contraste, casi todas las células de Reed-Sternberg y las células mononucleares de Hodgkin fueron fuertemente positivas al anticuerpo Leu-M1. La tinción fue principalmente citoplásmica, pero muchas células presentaban membrana fuerte y una positividad focal globular en la región de Golgi. Además, también se tiñeron los P.M.N.

#### 6.4 DISCUSION

Las lesiones primarias en mucosas comprenden menos del 1% de más de 500 casos de Linfoma de Hodgkin en el Registro de Linfoma del Hospital Universitario Purpan, Toulouse, Francia. El lugar más común es el anillo de Waldeyer (amígdala palatina, nasofaringe y base de la lengua), representando menos del 0.5% de todos los casos. Esto es acorde con otros estudios. En una serie de 16 casos de Linfoma de Hodgkin de las amígdalas y nasofaringe, Todd y Michaels sólo encontraron cuatro lesiones primarias. En una revisión de 354 linfomas de Hodgkin con localización primaria extraganglionar, Wood y Coltman encontraron sólo ocho casos orales aceptables. Esto representa una incidencia de 1.9% con la siguiente distribución según el sitio, lengua (cuatro casos), pa

rótida (dos casos), paladar (un caso) y glándula submaxilar (un caso). Se han reportado casos aislados en los labios, base de la lengua, mucosa bucal y de mejilla y glándula parótida. Clínicamente, las lesiones aparecen como úlceras o masas submucosas.

Contrario a los hallazgos de Todd y Michaels, no encontramos que el linfoma de Hodgkin con alto contenido epiteloide sea más propenso a involucrar el anillo de Waldeyer que los otros tipos histopatológicos.

En nuestra serie, sólo una lesión (Caso 4) era rica en células epiteloideas. Estas discrepancias eran difíciles de explicar, aunque sospechamos que algunos Linfomas no-Hodgkin pueden ser mal diagnosticados como Enfermedad de Hodgkin. De hecho, el anillo de Waldeyer por lo común es invadido por linfomas no-Hodgkin con contenido epiteloide y células parecidas a las de Reed-Sternberg. Así, otro de los propósitos de este estudio, fue evaluar el valor diagnóstico de los anticuerpos monoclonales detectando antígenos, expresados por las variantes L y H, y por las células diagnósticas R-S. Demostramos en un estudio previo, que las variantes L y H del tipo predominante de linfocitos, expresan el tipo de antígeno de la membrana epitelial, reconocido por el anticuerpo E-29 (Dako-EMA). Como se esperaba, en el Caso 1, algunas células atípicas eran reactivas al Dako-EMA y no reactivas a los anticuerpos Leu-M1. La detección de antígenos específicos a la célula B sobre las variantes L y H, sugiere que el tipo de linfocitos predominantes de la Enfermedad de Hodgkin, representa una entidad distinta. Por el contrario, como previamente lo de-

mostraron Stein y colaboradores, y posteriormente Haw y colaboradores, las células diagnósticas R-S expresaron el antígeno granulocítico identificado por Leu-M1 y no es reactivo a Dako-EMA. La inmunotinción obtenida en los Casos 2, 3 y 4, estuvo de acuerdo con los hallazgos reportados por estos autores. Estos antígenos no se desnaturalizan por la fijación y, así, los anticuerpos anti-EMA y anti-Leu-M1 pueden usarse en secciones de parafina. Estos métodos inmunohistoquímicos son útiles para el diagnóstico de linfoma de Hodgkin cuando las células de Reed-Sternberg son escasas o para descartar la presencia de linfoma no-Hodgkin que presenta células parecidas a las de Reed-Sternberg. El antígeno ki-1, también se manifiesta en las células Reed-Sternberg, pero este sí se desnaturaliza por fijación, y es por esto que únicamente puede demostrarse en secciones congeladas.

## 6.5 CONCLUSION

Los cuatro casos reportados aquí, demuestran claramente que el Linfoma de Hodgkin algunas veces puede presentarse con lesiones orofaríngeas en una etapa en la cual aún no hay invasión de nódulos linfáticos o éstos aún no son aparentes. El reconocimiento en esta etapa, mejora grandemente las oportunidades de curación de esta enfermedad. La inmunohistoquímica puede contribuir significativamente al diagnóstico diferencial de la Enfermedad de Hodgkin de la de los Linfomas no-Hodgkin, en especial en sitios extraganglionares. A este respecto, los anticuerpos monoclonales Leu-M1 y Dako-EMA, han probado ser de valor diagnóstico.



La inmunohistoquímica puede contribuir de manera significativa al diagnóstico diferencial de la enfermedad atípica de Hodgkin de los Linfomas no-Hodgkin, en especial en sitios extraganglionares.

## 7. MANIFESTACIONES ORALES DE LINFOMAS NO HODGKIN

### 7.1 PRESENCIA DE LINFOMA EN MUCOSA ORAL, PRESENTACION DE CASO.

Ocurren con poca frecuencia los linfomas primarios no-Hodgkin en sitios extraanglionares en cabeza y cuello, porque, en la mayoría de las series reportadas, no se ha reportado la etapa precisa para excluir el compromiso ganglionar simultáneo. Mues - treo reporte describe una manifestación oral poco frecuente de un Linfoma Mixto, Difuso. También se discute la distinción de linfoma de tres entidades clínicas similares reticulosis polimórfica, - granulomatosis de Wegener y enfermedad destructiva idiopática de la línea media.

#### . 7.1.1. Reporte del caso.

Asistió al hospital un hombre blanco de 30 años de edad con enanismo debido a una deficiencia de la hormona de crecimiento. - Sus demás anomalías endocrinas incluyen insuficiencia testicular primaria con niveles elevados de gonadotropinas. Eran normales sus funciones tiroidea y adrenal. Una radiografía lateral del cráneo mostró una silla turca hipoplásica. Previamente se le diagnosticó una inmunodeficiencia variable combinada después de múltiples. El paciente sufrió una neumonectomía izquierda cinco años antes de nuestra evaluación inicial por bronquiectasia y fibrosis severa del bronquio principal. Desde entonces, el pacien-

te evolucionaba satisfactoriamente un régimen de antibióticos pro  
filácticos.

El paciente ingresó al hospital para una biopsia testicular. Al momento de admisión tuvo "dolor de encías". Se hizo una consulta dental para excluir infección aguda antes del tratamiento.

El paciente dijo haber notado úlceras orales bilaterales - ligeramente dolorosas, con tumefacción asociada, de por lo menos un mes. No había tenido trauma reciente, exposición inusual a animales o viajes a otros países. Dos semanas antes del ingreso, experimentó fabriculas intermitentes, pero no tuvo otros síntomas funcionales, incluyendo malestar, anorexia, pérdida de peso o aumento reciente en producción de esputo o tos. Resultados de la exploración de los sistemas restantes, fueron sin importancia. El paciente no tenía úlceras orales, anteriormente se dijo que tenía enfermedad periodontal pero no se prescribió tratamiento específico.

Aproximadamente un año antes, se hizo biopsia de un nódulo linfático cervical izquierdo cuando se le detectó una adenopatía leve y sensible después de un ensayo de administración de hormona del crecimiento, usada en un esfuerzo para estimular la respuesta inmune. Se encontró hiperplasia reactiva. En el intervalo, la adenopatía había disminuido en tamaño y en molestias dolorosas.

El paciente parecía mayor a su edad cronológica. Era de cor  
ta estatura pero proporciones normales y no presentó agotamiento-

agudo. Estaba afebril. A la auscultación, tórax limpio. Sin masas abdominales o hepatoesplenomegalia. Sobre el lado derecho de la mandíbula se observó un eritema pálido, moderado, tumefacción no sensible, eran palpables los nódulos linfáticos y ninguno era mayor de 0.5 cm. de diámetro. Había varios nódulos inguinales bilaterales infartados, pero no había adenopatía axilar o de las regiones epitrocleares.

Se observó trismus moderado a 30 mm. Intraoralmente, una úlcera sensible de 4 - x 3 - cm. co- pseudomembrana marrón-blanca - que involucraba la porción posterior del Maxilar derecho en continuidad con la mucosa bucal y la mandíbula. El lado izquierdo de la mandíbula estaba ulcerada en forma similar sólo en el área lingual. La pseudomembrana era firme pero podía quitarse dejando una superficie friable, en carne viva, con puntilleo sangrante. - La encía adyacente a los dientes contiguos parece como si hubiera sido reseca quirúrgicamente, exponiendo el hueso alveolar subyacente. Eran normales el paladar blando y las formas amigdalinas. Múltiples dientes posteriores estaban extremadamente móviles. Estaban indurados el vestíbulo mandibular derecho y el piso inferior de la boca. Había sensibilidad moderada sin exudado.

La radiografía panorámica mostró pérdida severa e irregular de hueso asociada con los dientes posteriores, tanto en mandíbula y maxilar en forma bilateral. Las imágenes de los senos mostraron engrosamiento de la cortical en ambos antros maxilares, pero sin niveles de fluido aéreo. La radiografía de tórax mostró cam-

bios asociados con neumonectomía.

Los datos de laboratorio incluyeron un conteo de leucocitos de 6,600 con 76 neutrófilos, 5 bandas, 7 linfocitos, 5 monocitos, 2 eosinófilos y 5 basófilos. Los resultados del análisis de orina y función hepática fueron normales. El promedio de sedimentación eritrocítica fue 40.

Se llevó al paciente al quirófano para la debridación de la herida, cultivo y biopsia. El diagnóstico preoperatorio fue periodontitis avanzada con probable osteomielitis en un paciente con enfermedad inmunodeficiente. Se obtuvieron cultivos intraorales de aeróbicos, anaeróbicos y hongos. Con anticipación a la cirugía se iniciaron Penicilina y Tobramicina I.V. fue necesaria la extracción de múltiples dientes posteriores porque se había perdido el apoyo óseo. Se hizo una limitada resección de hueso alveolar hasta que hubo sangrado. Se hizo debridación del tejido mucogingival necrótico. Los defectos en el maxilar derecho y el lado derecho de la mandíbula se dejaron abiertos para sanar por segunda intención y el defecto mandibular posterior izquierdo se cerró de primera intención. Se tomaron múltiples especímenes de biopsia de hueso y tejido blandos. Mostraron inflamación y necrosis aguda y crónica no específica. No fueron reveladoras las tinciones fungosa y ácido-rápida. Tanto los cultivos pre y trans-operatorios, produjeron flora orofaríngea mixta y especies *Cándida* 2.- Después de la cirugía se continuó la Penicilina G, aunque el diagnóstico aún era incierto.

Al séptimo día después de la cirugía se encontró una úlcera superficial del lado izquierdo del paladar blando. Los tapones de las costras superficiales fracasaron en mostrar un patógeno específica. Un espécimen de células de la lesión mostró una inflamación aguda y crónica. Estudios de inmunofluorescencia no mostraron depósitos de inm-noglobulina en el epitelio. No produjeron resultados definitivos cultivos de un espécimen de tejido.

Se continuó por tres semanas la Penicilina I.V., seguida de un régimen oral. Durante este período el paciente permaneció afebril. Las heridas quirúrgicas granularon bien, aunque lentamente, sin exudado. La úlcera del paladar blando pareció estar sanando lentamente. Cultivos experimentales repetidos de la base de la úlcera y la faringe, no contribuyeron. El paciente fué programado para alta cuando, por primera vez desde la intervención quirúrgica original, su temperatura se elevó a 101° (38°C) por vía rectal. Durante los siguientes dos días la úlcera se extendió en área y envolvió el puente mandibular izquierdo, piso de la boca y superficie ventral de la lengua. La escarificación de la mucosa sucedió sin franca exposición del hueso subyacente. Se repitió una biopsia del paladar blando izquierdo. El examen histológico del espécimen mostró un infiltrado polimorfo con linfocitos atípicos. Las biopsias atípicas estaban abajo de un infiltrado inflamatorio y desechos necróticos. Se hizo un diagnóstico de reticulosis polimórfica.

Se realizó biopsia de un nódulo linfático cervical izquier-

do. Se encontró una mezcla de linfocitos e histiocitos atípicos. estaba obliterada la arquitectura nodal y se hizo el diagnóstico de linfoma difuso, mixto, linfocítico e histiocítico. El infiltrado en el paladar fue idéntico al del nódulo linfático.

La TAC de tórax y abdomen mostró una gran masa retroperitoneal izquierda causando hidronefrosis además de masas pélvicas, - concordantes con adenopatía. Un espécimen de biopsia de médula - ósea demostró no tener células anormales.

Se inició quimioterapia con ciclofosfamida (Cytosan), Vin - cristina y Metilprednisolona. En las siguientes dos semanas las úlceras sanaron.

## 7. 1.2 Discusión

El diagnóstico diferencial de las ulceraciones orales incluye, categorías de enfermedades generales, infecciosas, traumáticas, neoplásicas e inflamatorias. Con el fondo de un estado de inmunodeficiencia, son particularmente prominentes la neoplasia y la infección. Los pacientes con inmunodeficiencia combinada, humoral y celular, tienen una mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas, virales, protozoarias, helmínticas y fungoides - tanto como a la malignidad, en particular linfomas. De interés es un caso de una mujer de 15 años de edad, con enanismo e inmunodeficiencia combinada, que murió de "reticulosarcoma".

Cuando hay múltiples lesiones de tejido blando, las causas más probables son metabólica, inflamatoria e infecciosa. Es posible la malignidad multifocal, aunque por lo general son solitarios, el carcinoma de células escamosas, neoplasia menor de la glándula salival y carcinoma metastásico. Otras posibilidades diagnósticas que deben considerarse en la evaluación de ulceraciones orofaciales son, la granulomatosis de Wegener, reticulosis polimórfica, linfoma maligno, sialometaplasia necrotizante y lesión destructiva idiopática de la línea media, agregados con diversas infecciones bacterianas, fúngicas y parasitarias.

El sitio más común de linfoma extraganglionar primario en la cabeza, es el anillo de Waldeyer. Pocas veces está involucrada la cavidad oral. McNelis y Pai reportaron dos, de 153 casos, que involucran el paladar. La mayoría de los linfomas en estos sitios son del tipo histiocítico y son raros los linfomas nodulares. Los linfomas malignos en la región orofacial tienden a ser exoftícticos, submucosos y, a menos que sean muy voluminosos, no-ulcerativos.

La reticulosis polimórfica, también conocida como reticulosis maligna de la línea media, se piensa que es un problema neoplásico con una mezcla polimórfica de linfocitos anormales. Con frecuencia hay un componente inflamatorio constituido por neutrófilos, células plasmáticas y linfocitos maduros. El polimorfismo es el hallazgo esencial, produciendo variación en el tamaño y forma del núcleo en contraste con el linfoma maligno, que presenta típicamente un tipo celular uniforme sin cambios inflamatorios.



Es característico de la reticulosis polimórfica un patrón angio--céntrico y angioinfiltrativo. Puede confundirse este patrón con una vasculitis primaria. Hay evidencia de que la reticulosis polimórfica se disemina para complicar vísceras distantes, aunque - la glomerulonefritis no es un hallazgo.

Cuando se encuentra un infiltrado polimorfo linfoide en un espécimen de biopsia mucosa, puede ser difícil la distinción entre el linfoma mixto linfocítico e histiocítico y la reticulosis polimórfica. En especial esto es cierto cuando no es evidente el patrón característico anterior, angiocéntrico y angioinfiltrativo.

La granulomatosis de Wegener se caracteriza por lesiones - granulomatosas necrotizantes con células gigantes en el tracto - respiratorio superior e inferior (o ambos) asociadas con vasculitis necrotizantes generalizada involucrando tanto arterias como - venas. Frecuentemente hay glomerulonefritis focal y segmentaria. Se ven formas limitadas de granulomatosis de Wegener en las cuales no hay enfermedad renal. Dichas formas pueden llevar a mayor confusión en la diferenciación de la reticulosis polimórfica, en especial cuando los cambios inflamatorios oscurecen los hallazgos diagnósticos. La distinción es importante en extremo porque las modalidades de tratamiento son diferentes para cada una. La quimioterapia citotóxica es el tratamiento apropiado para la granulomatosis de Wegener, mientras que la terapia de radiación es - el tratamiento de elección para lesiones locales de reticulosis - polimórfica.

La enfermedad destructiva idiopática de la línea media (IMDD) parece ser un proceso distinto, que aparece como una lesión destructiva local del tracto respiratorio superior. Histológicamente se vé una inflamación inespecífica aguda y crónica sin linfocitos atípicos. Puede ser difícil la diferenciación entre la IMDD y el linfoma, si los linfocitos atípicos del linfoma, están ocultos por un infiltrado inflamatorio excesivo. También puede ser difícil la distinción histológica entre el IMDD y la granulomatosis de Wegener. Son útiles los criterios clínicos al hacer la diferenciación; la IMDD es mucho más destructiva, por lo general erosiona a través de los tejidos blandos la cara y paladar. Además, la IMDD es localizada, a diferencia de la granulomatosis de Wegener, que característicamente involucra múltiples órganos. La IMDD responde a la radiación a altas dosis (4,000 a 6,000 rads) en contraste con la granulomatosis de Wegener, que se trata mejor con quimioterapia.

El término de granuloma letal de la línea media, se ha aplicado a lesiones necrotizantes que invaden las estructuras orofaciales. Es un mal término porque no se refiere a una entidad histológica específica y en el pasado se ha usado para incluir la reticulosis polimórfica, la granulomatosis de Wegener y el linfoma maligno. El término está incluido en la literatura quirúrgica, pero mejor se descarta porque es inespecífico e inadecuado.

Este caso pone énfasis en varios puntos importantes de los-

cuales deben estar concientes el cirujano oral y maxilofacial y los practicantes generales. Las ulceraciones orales que persisten a pesar de la debridación quirúrgica y antibióticos apropiados, requieren biopsias repetidas, hasta que pueda establecerse un diagnóstico definitivo. El diagnóstico diferencial de la ulceración oral, principalmente cuando es múltiple, debe incluir diversas causas infecciosas y también, linfoma maligno, reticulosis polimórfica, enfermedad idiopática destructiva de la línea media y granulomatosis de Wegener. Un infiltrado inflamatorio interno puede encubrir los hallazgos de reticulosis polimórfica y granulomatosis de Wegener; es necesario realizar biopsias repetidas para establecer un diagnóstico. En el pasado ha habido confusión acerca de la distinción entre la reticulosis polimórfica y la granulomatosis de Wegener, pero con exámenes tisulares repetidos, puede establecerse el diagnóstico histológico apropiado sobre las bases de los criterios revisados en este reporte.

La reticulosis polimórfica comparte muchos de los hallazgos histológicos del Linfoma Maligno; por esta razón algunos expertos piensan que la reticulosis polimórfica puede considerarse una forma de linfoma. La diferenciación histológica a veces puede ser difícil, como lo fué en el caso reportado, particularmente cuando se encuentra que un infiltrado linfoide maligno que tiene algún grado de polimorfismo celular en ausencia de cambios angiocéntricos y angioinfiltrativos. El examen de tejido adicional, ya sea de la lesión primaria o de nódulos linfáticos regionales, se necesita en este caso para confirmar el diagnóstico y

para determinar la extensión de la enfermedad. Deben distinguirse las lesiones localizadas del paladar de la hiperplasia linfoides folicular, un proceso benigno que puede mostrar similitud histológica con el linfoma nodular. El granuloma letal de la línea media debe descartarse como una clasificación diagnóstica porque es inexacto y no específico. Con un fondo de inmunodeficiencia, suceden con mayor frecuencia los procesos infecciosos y neoplásicos. Ha habido pocos artículos de enfermedad periodontal en pacientes con inmunodeficiencias. Parece haber mayor susceptibilidad a caries, pero no un aumento aparente de susceptibilidad a enfermedad periodontal, un posible reflejo del uso crónico de antibióticos por estos pacientes.

No está claro en el caso reportado aquí, si las úlceras orales iniciales representaron una enfermedad periodontal primaria avanzada complicada por osteomielitis o cambios de linfoma maligno. Ninguno de los especímenes patológicos de la debridación quirúrgica original, sugirió un proceso maligno, aunque las heridas parecieron sanar a un promedio menor al normal. La apariencia clínica de las úlceras difirió un poco de aquellas que más tarde involucraron al paladar blando y piso de la boca.

A pesar de nuestros conocimientos de que la infección y la neoplasia eran posibilidades particularmente prominentes en nuestro paciente, los especímenes repetidos de biopsia no-específicos desvió del diagnóstico definitivo. Este caso enfatiza la ne

cesidad de biopsias repetidas para establecer un diagnóstico firme.

### 7.1.3. Resumen.

Presentamos un caso de linfoma mixto, difuso linfocítico e histiocítico que apareció como ulceraciones orales persistentes en un enano pituitario con inmunodeficiencia combinada variable. Se enfatiza la dificultad en el diagnóstico y los hallazgos diferenciales de reticulosis polimórfica, granulomatosis de Wegener, linfoma maligno y enfermedad destructiva idiopática de la línea-media. Todos se han revisado. El conocimiento de estos procesos y sus hallazgos distintivos, pueden apresurar el diagnóstico preciso.

## 7.2 LINFOMA ORAL EXTRAGANGLIONAR. RELACION ENTRE HALLAZGOS CLINICOS Y CLASIFICACION DE LUKES Y COLLINS EN 34 CASOS

Se clasificaron 34 casos de linfoma oral extra ganglionar de acuerdo con el sistema de Lukes-Collins, sobre las bases de la morfología y la tinción de inmunoperoxidasa y se correlacionaron estos resultados con los hallazgos clínicos de cada caso.

Las localizaciones más comunes para todos los tumores, fueron respectivamente, vestíbulo y encía, mandíbula, tejido del paladar blando y maxilar; los signos y síntomas establecidos con mayor frecuencia fueron, tumefacción, dolor, parestias, anestesia, ulceración y decoloración. El 80% de los linfomas estaban compuestos de células foliculares centrales transformadas o células postfoliculares. Tienen una vida media mayor los pacientes con linfomas compuestos de células foliculares centrales no-transformadas, que aquellos con tumores de células foliculares centrales transformadas o células postfoliculares, y se vió una tendencia a vida media más corta con el aumento en la transformación de las células B del tipo de tumor. Dentro de cada categoría de Lukes-Collins, aumentó el porcentaje de tumores que se presentaron con afección ósea, conforme avanzaba la categoría del tumor en la transformación de células B. La información del seguimiento indicó que el pronóstico era malo con los tumores postfoliculares, intermedio con los linfomas de células foliculares centrales transformadas y bueno con los linfo

mas de células foliculares centrales no transformadas.

Es poco común que el linfoma extra ganglionar afecte los tejidos orales. La serie más grande reportada en la literatura en inglés, fue de 37 casos no localizados primariamente en el anillo de Waldeyer.

Se han propuesto varios sistemas de clasificación para categorizar los linfomas no-Hodgkin, incluyendo los sistemas de Rappaport, Lukes y Collins y el de Kiel, y la Formulación Internacional. Presentamos los hallazgos morfológico e inmunopatológico de 34 casos de linforma oral extraganglionar clasificados por el sistema de Lukes y Collins. Este sistema categoriza los linfomas de acuerdo a qué tipo de linfocito normal se asemejan más las células predominantes del tumor, tanto morfológica como funcionalmente. Se formuló originalmente para clasificar los linfomas nodales no-Hodgkin y se basa en los siguientes principios; (1) los linfomas malignos por lo común afectan los sistemas de las células T y B (no monocitos/histiocitos); (2) los linfomas se desarrollan, ya sea de un bloqueo o de un "disparo" de los linfocitos, en diferentes etapas de su transformación; y (3) el area folicular central es un área de células B y el área interfolicular o área pericortical es un área de células T.

Se categorizan los linfomas de células B de acuerdo a las etapas de su transformación normal dentro del centro folicular. Bajo la influencia del antígeno en la superficie del retículo -

dentrítico el pequeño linfocito-B sufre una transformación progresiva, pasando por varias etapas intermedias, para ser una célula plasmática o una célula de memoria. Primero sufre una segmentación nuclear, pasando a ser la célula folicular central - segmentada pequeña (SCFCC), y se agranda gradualmente hasta llegar a ser la célula folicular central segmentada grande (ICFCC). Entonces el núcleo empieza a "fusionarse" y el citoplasma se vuelve pironinofílico. Entonces se considera que es un linfocito transformado y como una célula folicular central pequeña no-segmentada (SNCFCC). Continúa el agrandamiento nuclear y citoplásmico hasta que se convierte en una célula folicular central grande yo-segmentada (LNCFCC). Las células no-segmentadas son las células divisorias del centro folicular. Las LNCFCC pasan al área interfolicular y se desarrollan como un inmunoblasto B que puede transformarse en célula plasmática o en un linfocito-pequeño con memoria. Ya que la célula plasmática también representa una etapa específica en la transformación normal de la célula B, decidimos incluir los casos de Mieloma múltiple y Plasmacitoma en esta serie de Linfomas orales, aunque muchos investigadores tratan éstos como capítulo aparte.

En el estudio de los linfomas orales, es importante el uso de los esquemas de la clasificación funcional, como la del sistema de Lukes-Collins, por las diferencias clínicas y pronósticas entre los tumores en cada categoría. Por ejemplo, los tumores compuestos de inmunoblastos o de células foliculares centrales transformadas, parecen tener un pronóstico peor que el -



de los tumores de células foliculares centrales no transformadas. En este estudio, se correlacionaron los datos de los hallazgos clínicos presentes y del seguimiento para 34 casos de linfoma oral extraganglionar con las características morfológicas e inmunopatológicas de estos casos, previamente presentados.

### 7.2.1 MATERIALES Y METODOS

De los archivos del laboratorio de Patología Oral, de la Universidad del Sur de California, se recopilaron treinta y cuatro casos de linfoma oral, como se describió con anterioridad. Este laboratorio recibió la mayoría de sus especímenes por correo, de consultorios privados y no es un laboratorio de base del Hospital. Los datos clínicos y de seguimiento, usados en este estudio, procedieron de las solicitudes de fichas de biopsias, investigación de seguimiento, comunicaciones personales con médicos y de registros hospitalarios (cuando estaban disponibles).

### 7.2.2 RESULTADOS

Se presentan los datos clínicos y de seguimiento, junto con los diagnósticos de Lukes-Collins. Se categorizaron como neoplasias de células B, treinta y tres de los treinta y cuatro linfomas malignos, incluyendo 2 Linfomas SCFCC, 3 LCFCC 9 SACFCC y 8 LNCFCC, 4 Sarcomas Inmunoblásticos, 6 Plasmacitoma Melomas múltiples, y 1 Linfoma Linfocítico Plasmacitoide. El Único Linfoma,

no de células B fué un verdadero Linfoma Histiocítico (mufamida sa-positivo).

La presentación establecida más común (74%) de estos casos, fue aquella de una masa anormal con un 35% de los pacientes notando dolor, parestesia o anestesia en el área del tumor. En el 27% de los 22 tumores sólo afectando el tejido blando, se reportó ulceración mucosa o coloración anormal de roja a púrpura. De los 12 tumores localizados en hueso, el 50% de radiolucidez. No se detectaron diferencias entre las diferentes categorías de Lukes-Collins, sobre las bases de signos o síntomas. No hubo predilección de sexos, ni hubo alguna tendencia en la asociación entre género y categoría del tumor. La edad media al diagnóstico para todos los pacientes fue 63 años, con límites de 39 a 88 años. Si las edades fueran agrupadas por décadas, la distribución de casos formaría una curva en forma de campana, con la cima en la séptima década. Los pacientes masculinos tuvieron una edad media de 66 (19) años, y los pacientes femeninos tuvieron una edad media de 61 (-15) años. Cuando se mostraron las categorías de Lukes-Collins de los tumores, en relación con la transformación normal de células B y se trazó la gráfica junto a la edad media del paciente con cada uno de estos tumores, al momento del diagnóstico, se vió una disminución de la edad media conforme aumentaba la transformación de las células B (Fig. 2). La única excepción fué la categoría de Sarcoma Inmunoblástico (IBS).

El 65% fueron tumores de tejido blando y 35% afectaban -

hueso. De los 22 tumores de tejido blando, 54% fueron linfomas de célula folicular central, SNC o LNC y el 68% estuvieron compuestos ya sea de células foliculares centrales transformadas o células postfoliculares. De los 12 tumores que afectaban hueso 59% fueron, ya sea IBS o Plasmocitoma/mieloma múltiple, y todos los tumores fueron linfomas de células foliculares centrales - transformadas o tumores de células postfoliculares.

Estaban localizados en cuatro lugares principales treinta - uno de los treinta y cuatro tumores. El lugar más común fue el vestibulo gingiva donde se encontraron el 35% de todos los tumores. Aunque estaban representados en esta localización la mayoría de los tipos de tumor, los tipos predominantes fueron los - Linfomas de células foliculares cen- rales SNC (33%) y LNC (25). Estaba afectada la mandíbula en el 24% de los casos y la mayo - ría de los casos afectados con Plasmacitoma Mieloma múltiple - (62%) con un 25% de Linfomas de célula folicular central SNC. - Los tejidos del paladar blanco tuvieron un 22% de los tumores - y, como la otra localización de tejido blando, mostró una varie - dad de tipos de tumor. Los tumores palatinos más comunes fue - ron los Linfomas de célula folicular central SNC (29%) y LNC - (29%). El maxilar fue el sitio del 12% de los tumores y sólo - tuvo 3 tipos de tumor, que fueron IBS (50%), Linfomas de célula folicular central SNC (25%) y LNC (25%).

Todos los Linfomas SC de célula folicular central se locali - zaron en los tejidos del paladar blando, mientras que los tumo-

res SC de célula folicular central estuvieron equitativamente divididos entre los tejidos blandos del paladar, el vestibulo-encía y el piso de la boca. La localización más frecuente para los linfomas SNC y el LNC fue el vestibulo encía (respectivamente, 44% y 38% de estos tumores), para el IBS, fue el maxilar (50%); y para el Plasmacitoma Mieloma múltiple, fue la mandíbula (71%).

Para determinar la tendencia de cada tipo de tumor para afectar hueso, se calculó el porcentaje de tumores que afectaron hueso dentro de cada categoría de Lukes-Collins. Entonces se confrontó esta figura con las categorías de tumores colocadas en orden de aumento en la transformación de células B. La tendencia de Linfoma para afectar hueso, aumenta directamente con la transformación avanzada de la célula B de la categoría de tumor.

Aunque había información disponible del seguimiento en 20 de los 34 casos, estuvieron incompletos la mayoría de los datos y la extensión del seguimiento varió de 1 a 66 meses. No se pueden sacar conclusiones definitivas de estos datos. Sin embargo, es interesante notar que los pacientes muertos por enfermedad, tenían tumores de sólo tres de las categorías de Lukes-Collins. De los pacientes con información adecuada del seguimiento, murieron de la enfermedad 29% de aquellos con Linfomas SNC de célula folicular central, el 100% con IBS y el 100% con Linfocitoma/mieloma múltiple. De aquellos con Linfomas de tejido blan

do y seguimiento, el 20% murieron por la enfermedad, mientras - que murieron el 60% con afectación a hueso.

Se vieron patrones difusos en el 85% de los casos, y aunque fueron nodulares, el 60% de los Linfomas de célula folicular - central no-transformada fueron difusos, así como el 80% de los Linfomas de célula folicular central transformada, como también lo fueron todos los Linfomas postfoliculares. No se sabe que - haya muerto algún paciente con Linfoma nodular, aunque murieron por la enfermedad el 22% de los pacientes en seguimiento, con - Linfomas de célula folicular central difusa y 80% con Linfoma - postfolicular.

### 7.2.3 DISCUSION

Se observan varias tendencias cuando se ven estos datos de los linfoma orales extraganglionares en términos del sistema de clasificación de Lukes-Collins. Esto es más evidente con respecto a la edad del paciente, la tendencia del tumor a afectar hueso, y a la duración del seguimiento. La disminución de la edad media, vista con cada categoría sucesiva del tumor, es una indicación de que el sistema de Lukes-Collins puede identificar las categorías de los tumores orales con diferentes características clínicas. Se desconoce la razón por la que el IBS no sigue - esta tendencia. Sin embargo, eso mismo puede reflejar el bajo número de casos con este diagnóstico. Otra indicación de que - este sistema puede identificar la relación de los tipos de tumor

res con conductas biológicas diferentes, es la tendencia creciente de cada tipo de tumor a afectar hueso con la transformación progresiva de la célula B de la categoría del tumor. Sin embargo, deberá notarse que la mayoría de los tumores estaban en tejido blando y, hasta que se llega a las dos últimas etapas de la transformación progresiva de la célula B (IBS y lesiones de las células plasmáticas), ocurrieron la mitad o más de los tumores en el hueso.

Los datos del seguimiento indican que los Linfomas orales - compuestos de células postfoliculares, tienen el peor pronóstico entre los diferentes tipos celulares y que probablemente tienen el mejor pronóstico, los tumores de células foliculares centrales no transformadas. También hay una indicación de que los linfomas orales difusos tienen un pronóstico más pobre que los Linfomas modulares, pero esto puede deberse al hecho de que - tienden a ser difusos los linfomas de célula folicular central-transformada y los tumores postfoliculares, y que estos tumores tienen un peor pronóstico. El sistema de Lukes-Collins puede - diferenciar entre los Linfomas difusos con un mal pronóstico - (IBS y Mieloma múltiple) y tumores difusos que parecen tener un pronóstico intermedio (los Linfomas de célula folicular central transformada).

Es interesante que en esta serie, la localización más común fue la de vestíbulo-encía. Se consideraron clínicamente juntos estos lugares, porque representan estructuras anatómicamente -

continuas, que son difíciles de diferenciar en forma clara, - cuando una está ocupada por una masa tumoral infiltrativa. - Sin embargo, la mayoría de los casos (9/12) se estableció que estaban en el área del pliegue mucobucal. Otra serie de Linfomas orales han encontrado que el paladar y el maxilar son los sitios más comunes, aunque una serie reportó 11 de 33 casos - en sitios tales como el anillo de Waldeyer y los senos, estaban en el surco mucogingival y el carrillo. La mayoría de - los tumores que ocurrieron en este lugar, en este sentido, - fueron Linfomas SNC y LNC de célula folicular central.

Aunque anticipamos que quizá predominaría un tipo celular entre los Linfomas palatinos, en esta localización se encontró una amplia variedad de tipos de tumor. Es de interés notar que una gran proporción de Linfomas de célula folicular - no-transformada, se encontraron en el paladar.

#### 7.2.4. CONCLUSIONES

En resumen, este estudio sugirió lo siguiente:

1. El sistema de Lukes-Collins es útil para la clasificación de los Linfomas orales extraganglionares.

2. La edad media al diagnóstico tendió a disminuir con el aumento de la transformación de la célula B del tipo de tumor.

3.- La tendencia de cada tipo de tumor a afectar hueso, ---  
aumenta por lo general con el aumento de la transformación de -  
la célula B.

4.- El vestíbulo y la encía son sitios comunes para los Lin-  
fomas orales.

5.- Los síntomas comunes manifestados por los Linfomas ora-  
les son: tumefacción, dolor, paraestesia, anestesia, ulceración  
y decoloración.

6.- Los Linfomas postfoliculares tienen el peor pronóstico,  
los Linfomas de células foliculares centrales transformadas pa-  
recen asociarse con pronóstico intermedio y los Linfomas de cé-  
lula folicular central no transformada tienen el mejor pronósti-  
co de los Linfomas orales extranodales de células B.



### 7.3 LINFOMAS DE BURKITT TRANSLOCACION DE ONCOGENES c-myc, DIFERENCIAS DE LAS FORMAS ENDEMICA Y ESPORADICA ASOCIADAS AL SIDA.

#### 7.3.1 INTRODUCCION

Los Linfomas de Burkitt (BL) se caracterizan por las translocaciones cromosómicas recíprocas que afectan la posición del oncogene c-myc en el cromosoma 8 y la posición de la inmunoglobulina (Ig) ya sea en el cromosoma 2, 14 o 22 (Dalla-Favera y col. - 1982, 1983, Taub y col. 1982; Leder y col. 1983; Croce y col. - 1985). La frecuencia constante de estos eventos específicos de recombinación en el BL y la presencia de recombinaciones análogas afectando el c-myc en tumores similares en otras especies (Sheng-Ong 1982), sugieren que el gene c-myc tiene una función en la patogénesis del BL. A pesar de su notable similitud a nivel citogenético, estos eventos de translocación son extremadamente heterogéneos a nivel molecular. En este estudio reportamos que los puntos de ruptura cromosómica y las alteraciones estructurales de la posición del c-myc, difieren en subtipos diferentes de Linfomas de Burkitt, denominados endémico, esporádico y Linfomas indiferenciados de células B-asociado al SIDA (AIDS-UBL) También se asocia la translocación cromosómica con niveles diversos de expresión del c-myc, y se correlaciona directamente a estos niveles con las propiedades clonogénicas y tumorigénica in vivo de las células del BL.

### 7.3.2 RESULTADOS

#### ALTERACIONES ESTRUCTURALES DE LA TRANSLOCACION DE LOS GENES c-myc

Hemos examinado la posición de los puntos de rompimiento cromosómico y la presencia de otras alteraciones estructurales relativas a la posición del c-myc en un gran grupo de líneas celulares derivadas de tumores y BL, que llevaban la translocación cromosómica (8;14). El grupo epidemiológico, fenotípica y patogénicamente, representó distintas formas de BL, incluyendo; i) BL endémico, de tipo Africano (eBL) que se caracteriza por su distribución restringida en áreas de alta incidencia, denominadas África Ecuatorial y Papúa Nueva Guinea, y por su asociación virtualmente total (96% de los casos) con el virus de Epstein Barr (EVB); ii) BL esporádico (sBL), tipo Americano, que se caracteriza por una incidencia mucho más baja, su distribución mundial, su diferente distribución orgánica y su asociación ocasional con el EVB (Magrath 1985); iii) linfomas indiferenciados de células B asociados con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (SIDA-UBL) (Ziegler y col. 1984).

Dentro de estos grupos de BL, pueden detectarse rápidamente la reacomodación o mutilación de la posición del c-myc, por medio del análisis del ADN del NL con enzimas limitantes, como la Hind III y la EcoRI, que identifican las regiones del ADN que contienen la posición total del c-myc, incluyendo los tres pequeños exons y las secuencias de flaqueo 5' y 3', conservada evolutiva

mente, de probable significado funcional. Usando este ensayo, - todos los eBL aislados recién tomados (12), y 4 de las 6 líneas celulares de eBL, mostraron una posición aparentemente no-reacomodada del c-myc. Por analogía, con estudios previamente reportados, se asume que el punto de ruptura cromosómica en estos 16 casos, está localizado a una distancia indefinida 5' al gene c-myc llevando, en todos los casos, una translocación (Leder y col. -- 1983; Croce y col. 1985) y (8;14).

A la inversa, en todas las muestras recién tomadas del tumor sBL, 14, y todas las líneas celulares del sBL, y 8 de 10 AIDS-UBL, mostraron reacomodamientos de un alelo del c-myc. La presencia de alelos reacomodados de diferentes tamaños, indicaron que en el sBL varía la posición del punto de ruptura en la posición del c-myc. Concluimos que, mientras que en la mayoría de los sBL el punto de rompimiento cromosómico está localizado fuera de la posición del c-myc, los sBL y los SIDA-UBL están caracterizados invariablemente por reacomodamientos que afectan directamente al gene c-myc o a sus secuencias flanqueadoras inmediatas.

### 7.3.3 GRAFICA DE LOS PUNTOS DE ROMPIMIENTO CROMOSOMICO EN LOS sBL Y LOS AIDS-UBL.

Los reacomodamientos de c-myc detectables en los sBL pueden examinarse adicionalmente por el análisis de marcha Southern, - usando enzima limitantes y sondeos que nos permiten explorar diferentes segmentos de la posición de c-myc. Este acceso permite -

una gráfica aproximada de los sitios de recombinación correspondientes a los puntos de ruptura de una transloción cromosómica - recíproca. Usando la combinación de enzimas limitantes y pruebas se graficó la posición aproximada de los sitios de recombinación - en todos los casos de sBL y SIDA-UBL. Los resultados indicaron - que los puntos de ruptura cromosómica están agrupados en una región de la posición del c-myc abarcando el primer exon, el primer intron y las secuencias flanqueadoras 5'.

#### 7.3.4 LA REGION 5' DE LA POSICION c-myc NO-REACOMODADA CONTIENE MUTACIONES EN EL eBL.

Varios reportes han demostrado la ocurrencia de mutaciones características u otros pequeños reacomodamientos internos en la posición del c-myc (Rabbitts y col. 1984; Wiman y col. 1984; -- Taub y col. 1984). Buscamos analizar la frecuencia y la posición aproximada de estas alteraciones estructurales en nuestro grupo de eBL, particularmente en aquellos que mostraron una posición - del c-myc que pareció intacta en los análisis limitantes EcoRI y HindIII. Como alternativa para determinar el acceso a los análisis de muchos casos, analizamos partes de la posición del c-myc por medio de la hibridación de mancha Southern, usando una combinación de enzimas limitantes reducidas dentro de ésta áreas genómicas y permitiendo así una estimación total, aunque aproximada, de la frecuencia y posición de las mutaciones. No se observó desviación de los patrones normales endonucleasas limitantes Pvu II, HaeIII, MboI, MspI, DdeI, SmaI, HindIII (MC413RC) (no se - -

muestran los datos). Sin embargo, fueron detectables varias alteraciones con varias de las enzimas limitantes usando pruebas específicas para la región 5' del gene.

Estas alteraciones; i) no se habían detectado en un estudio de 60 muestras de ADN ya sea de individuos normales (linfocitos de sangre periférica, 15 casos examinados) o de tumores aparte de neoplasias de células B (45 casos examinados); ii) cambios de caso a caso, involucrando la pérdida de un sitio y la generación de uno nuevo, e invariablemente parece ser monoalélico, ya que no se ha detectado homocigosidad para un fragmento alterado PvII; iii) no se detectan en el ADN del BL en el que la translocación cromosómica trunca la posición del c-myc, dejando el primer exon en el cromosoma B. Por lo tanto, concluimos que las mutaciones y/o los pequeños reacomodamientos internos, representan un hallazgo específico y frecuente de los alelos c-myc translocados en el eBL.

#### 7.3.5 EFECTOS DE LA TRANSLOCACION SOBRE LA EXPRESION DEL GENE c-myc, CORRELACIONES CON LAS CARACTERISTICAS DE CRECIMIENTO DE LAS CELULAS DEL BL.

Después de los efectos de las alteraciones estructurales -- descritas en la expresión del gene c-myc, se examinaron comparando los niveles mRNA myc en nuestro grupo de líneas celulares del BL. Se sabe, de varios estudios previos, que en los BL que llevan una translocación cromosómica t (8;14), el RNA transcrito --

del alelo c-myc translocado, mientras que el alelo estudiado casi siempre es silencioso en forma invariable. Entonces estudiamos los niveles de mRNA myc en las células del BL, usando pruebas que detectaran las transcripciones conteniendo las porciones de codificación de los alelos translocados, reacomodados o normales.

No se encontró correlación clara entre el grado de BL, p.e. eBL, sBL o SIDA-UBL, el tipo de alteración estructural afectando la posición del c-myc, p.e. translocación vs. mutación o la presencia del genoma del virus Epstein Barr. En lugar de eso, se encontró una correlación significativa entre los niveles de RNA myc y varios parámetros de crecimiento, incluyendo, duplicación del tiempo (no se muestra), capacidad clonogénica en medio semi-sólido, dependencia sérica y tumorigenicidad In vivo. Estos datos sugieren que el gene myc está involucrado en el control de la proliferación de las células del BL. Más recientemente, se ha examinado directamente este concepto por medio de experimentos de transferencia de genes, implicando la introducción en las células del BL, a saber, células BL expresando bajos niveles de mRNA c-myc, de vectores plásmidos conteniendo el gene c-myc bajo control de elementos promotores fuertemente activos en las células B. En los experimentos preliminares la alta expresión constitutiva del gene c-myc, manejada por el elemento promotor incrementador SV40 que conduce a un aumento significativo de las propiedades clonogénicas de las líneas celulares del BL, que originalmente expresaban bajos niveles de mRNA myc. Otros experimen-

tos involucrando otras líneas celulares y estudios sobre la tumorigenicidad in vivo de líneas myc-transferidas, por lo general están en progreso.

### 7.3.6 DISCUSION

El priker concepto que surgió de nuestro estudio de un -- gran grupo de BL, es que en todos los casos de BL pueden detectarse alteraciones estructurales dentro de una región, separando el primer exon, el primer intron y las secuencias de flaque\_ 5' de la posición translocada del cmyc. Se ha sugerido repetidamente (Stebenlist y col. 1984) un papel regulador para esta región y un elemento regulatorio negativo 5' para el primer exon - del c-myc, tanto en ratones como en el hombre (Lanfrancone y -- col. Trabajo inédito; K. Marcu, comunicación personal). Mien-- tras que se necesitan varios estudios para definir el papel funcional de estas secuencias, su participación consistente en las alteraciones estructurales después de la translocación cromosómi\_ ca, sugiere que la separación de los elementos reguladores 5' -- del gene c-myc es un evento necesario, aunque no suficiente, en el mecanismo de activación del c-myc en el BL. También ha surgido una correlación estricta entre los diferentes sitios de los - puntos de rompimiento cromosómico y las diferentes formas patogé\_ nicas de BL. Dieciseis de 18 eBL mostraron un gene myc desacomodando, indicando que el punto de ruptura cromosómica está fuera\_ de la posición myc, mientras que en 14 de 14 sBK u 8 de 10 AIDS- UBL el punto de ruptura cromosómica está localizado en la por- -

ción 5' del gene o en sus secuencias flanqueadoras inmediatas. - En este contexto es importante considerar varios estudios sugiriendo que los eBL y los sBL pueden derivarse de linfocitos precursores en diferentes etapas a través del patrón de diferenciación de las células B (Benjamín y col. 1982, Favrot y col.1984). Lo más notable, la mayoría de los eBL, pero no los sBL, presentan receptores Fc, C<sub>3</sub> y EVB y los sBL se caracterizan por una cantidad significativa de secreción de IgM que virtualmente es indetectable en los eBL, con excepción de los dos casos, (líneas celulares, Namalwa y EB 3), que mostraron la versión truncada del gene c-myc típico del sBL. A la inversa, se detectaron cantidades significativas de IgM secretada en todos los sBL. Estas observaciones sugieren que puede existir una correlación entre el sitio del punto de ruptura cromosómico y la etapa de diferenciación de las células B; u que a este respecto el sBL secretante Ig y el AIDS-UBL llevando posición truncada del c-myc, pueden representar células más maduras. Conforme a este concepto, los plasmacitomas de los ratones, que presentan células relativamente maduras, secretoras de Ig, con más frecuencia tienen genes c-myc truncados (Harris y col. 1982). Es posible que las translocaciones puedan estar mediadas por errores en la unión Ig V-D-J o la posterior aparición de mecanismos "disparadores" de cadena pesada, en los eBL y los sBL, respectivamente. Los datos preliminares del análisis del gene Ig de varios BL, parecen confirmar este modelo.

Además de la bien conocida asociación de las translocacio--



nes del c-cyc con el eBL y el sBL, nuestros estudios apuntan hacia una notable asociación entre las mismas translocaciones y el SIDA-UBL. Es importante notar que, a pesar de su heterogeneidad clínica e histopatológica, incluyendo los tipos Burkitt y no-Burkitt, inusualmente estos tumores parecen homogéneos con respecto a la activación del oncogene. Esta observación sugiere que las alteraciones biológicas presentes en el SIDA pueden favorecer el desarrollo de Linfomas que llevan los oncogenes c-myc activados. La condición de infección crónica por EBV y la inmunosupresión presente en el SIDA, recuerdan condiciones análogas (infección por EBV e inmunosupresión relacionada con la malaria) presentes en el eBL, sugiriendo que el eBL y el SIDA-UBL pueden compartir aspectos patogenéticos comunes. Sin embargo, el SIDA-UBL se parece más al sBL en su patrón de reacomodamientos del gene c-myc y secreción de IgM, sugiriendo que se selecciona una célula B más madura en el SIDA-UBL que en el eBL.

Un elemento adicional de heterogeneidad en el BL, está dado por los niveles de myc mRNA significativamente diferentes. La pérdida de una correlación aparente, inmediata, entre el tipo y/o sitio de alteraciones estructurales y los niveles de expresión, es probable que refleja los efectos combinados de regiones regulatorias múltiples dentro de la posición del c-myc y la contribución de los elementos regulatorios Ig que están distantes o variablemente yuxtapuestos al gene c-myc en diferentes casos de BL (Leder y col. 1983; Croce y col. 1985). Sin embargo, está claro que al menos en las líneas celulares del BL los niveles del -

estado estable de expresión del myc mRNA, y probablemente del producto de la proteína del myc, están involucradas en el control de la proliferación celular. La correlación entre la expresión del gene myc y el patrón de crecimiento más invasivo en las líneas celulares del BL, es parecido a los cambios observados en el patrón de crecimiento en las líneas celulares observadas en el carcinoma pulmonar de células pequeñas en donde los niveles de expresión del c-myc están aumentados debido a la amplificación del gene (Little y col. 1983). Experimentos preliminares sugieren que la inducción de altos niveles de expresión de c-myc en células del BL con c-myc translocado, conducen a cambios en el fenotipo de crecimiento, sugiriendo que estas células pueden usarse para la identificación de genes regulados, directa o indirectamente, por el c-myc. Finalmente, la conducta biológica diferente, in vitro, de las líneas celulares del BL sugieren que diferentes niveles de expresión del c-myc pueden correlacionarse con la agresividad diferente in vivo de diferentes casos de BL.

## CONCLUSIONES

En la actualidad las nuevas clasificaciones de los Linfomas han ayudado al mejor conocimiento de ellos, teniendo como base las características clínicas y Anatomopatológicas más significativas.

Los esquemas terapéuticos empleados con el advenimiento de nuevos y potentes fármacos quimioterápicos asociados a cirugía y/o radiaciones ionizantes, mejoró en gran medida las posibilidades de sobrevivencia de pacientes con Linfoma u otro tipo de neoplasia.

El uso de marcadores inmunohistológicos y de anticuerpos -- monoclonales aplicados tanto en el diagnóstico temprano como -- en el plan de tratamiento han cambiado drásticamente el pronóstico de estas neoplasias ofreciendo al paciente una mayor sobrevida libre de enfermedad.

Desgraciadamente las recidivas son frecuentes y cada vez -- más agresivas, lo que motiva al investigador a la búsqueda de -- mejores pautas terapéuticas y nuevos medios de control.

Las manifestaciones bucales de estas neoplasias Linfoproliferativas son extremadamente raras como lesión primaria, observándose con mayor frecuencia en el anillo de Waldeyer (LNH) y -- en menor grado en maxilares (Tumor de Burkitt) y tejidos blan --

dos de la cavidad oral.

La aplicación de biopsias, no sólo de estas lesiones sino de cualquier otra sospechosa de malignidad, sigue siendo un método de diagnóstico sumamente importante que debe ser perfectamente manejado por el Cirujano Dentista con las Técnicas adecuadas, para evitar complicaciones posteriores.

Los efectos tóxicos de quimioterápicos y Radiaciones Ionizantes deben tenerse en cuenta por el Cirujano Dentista ya que tienen un reflejo importante en las estructuras de la cavidad oral, como son: la Mucositis, la Ageusia, la Xerostomía, la Parestesia de algunas zonas, la Caries Postradiación y en el peor de los casos la Osteoradinecrosis.

El Cirujano Dentista debe adoptar una actitud terapéutica paliativa en la mayoría de estos casos y curativa en los efectos tóxicos reversibles.

Así, se puede recomendar en el Tratamiento Odontológico de pacientes bajo régimen de Quimioterapia y/o Radioterapia.

- La aplicación de saliva artificial en pacientes con Xerostomía.
- El empleo de colutorios con agua-aceite para la lubricación de las mucosas en pacientes con Mucositis (Enjuagueoleoso).

oleoso).

- El tratamiento operatorio de pacientes con Caries Postradiación adecuado al momento terapéutico del paciente, es decir:

a). Si el paciente acabó sus ciclos de radiación será obturado convencionalmente con amalgama o incrustación.

b). Si el paciente no ha terminado sus ciclos de radiación se debe evitar obturar con metal (amalgamas o incrustaciones), con el fin de no potencializar las radiaciones en cavidad oral y zonas contiguas, por la que se empleará en estos casos resina compuesta.

- Evitar realizar extracciones en zonas radiadas con el fin de no provocar Osteoradionecrosis con la posterior excisión radical del área afectada.

- El Cirujano Dentista actual ya no puede estar al margen del conocimiento de entidades patológicas, que aunque raras como los Linfomas en cavidad oral; van adquiriendo importancia para nuevas y mejores conductas profilácticas y terapéuticas en nuestro campo con la consiguiente satisfacción de profesional.

## GLOSARIO

- Ageusia:** Es la pérdida del gusto, de la capacidad de reconocer los sabores a través de las papilas gustativas.
- Alopecia:** Caída del cabello causada por infecciones graves, fisiológica o por efectos tóxicos.
- Anafilaxia:** Es un estado biológico especial de reactividad orgánica exaltada (hiperreactividad) que se produce al inyectar por segunda vez una cierta sustancia de naturaleza protéica por lo común, que ha sido inocua cuando se inyectó por primera vez.
- Anestesia:** Es la pérdida de la sensibilidad producida por enfermedad o por efectos artificiales.
- Anillo de Waldeyer:** Corresponde a la zona comprendida por las amígdalas, tonsila palatina, pilares posteriores y base de la lengua.
- Anorexia:** Falta o escasez notable de apetito.
- Ascitis:** Colección libre de líquido seroso no purulento en la cavidad peritoneal.

- Biopsia:** Muestra de tejido extirpado quirúrgicamente para observarlo microscópicamente u otros medios como método de diagnóstico.
- Bronquiectasia:** Dilatación de los bronquios.
- Diaforesis:** Es el fenómeno de la eliminación del sudor por medio de las glándulas sudoríparas a través de la piel.
- Diátesis:** Es un estado de predisposición individual a enfermar de determinadas enfermedades.
- Diplopiá:** Consiste en aquel defecto especial de la vista en virtud del cual se percibe una imagen visual-doble de un objeto único observado.
- Disnea:** Consiste en la respiración difícil, forzada, jadeante, a veces lenta o acelerada.
- Disuria:** Es la emisión problemática de la orina.
- Emesis:** Vómito.
- Epistaxis:** Es la hemorragia nasal debido a la gran vascularidad superficial de la mucosa nasal.
- Escarificación:** Lesión superficial de la piel o mucosas (sin hemorragia) originada por un agente traumático.

**Estomatitis:** Es la inflamación de la mucosa oral, de curso agudo o crónico y que puede ser ulceroso, aftosa, catarral, gangrenosa o por sustancias irritantes o tóxicas.

**Eucariósticas:** Se refiere a las células con núcleo bien definido por una membrana nuclear.

**Febrícula:** Se denomina así a la temperatura que oscila entre los 37° y 38°C.

**Flebitis:** Es la inflamación de las paredes venosas.

**Hematíes:** Glóbulo rojo o eritrocito.

**Hemoptisis:** Espujo de sangre. Cualquier clase de pérdida sanguínea por la boca, sin especificar el origen de la misma con tal de que sea emitida por vía oral.

**Hipereparinemia:** Es el aumento en la liberación de eparina por las células cebadas.

**Hiperpirexia:** Aumento de la temperatura corporal.

**Hiperqueratosis:** Es el aumento de espesor y consistencia del estrato córneo de la epidermis o epitelio que pueda ser funcional o patológico.

**Hiperuricemia:** Es el aumento de ácido úrico en la sangre.



**Mediastino:** En el espacio central de la cavidad torácica comprendido entre las caras internas de los pulmones, est~~er~~ternónhacia adelante, columna vertebral hacia atrás y diafragma hacia abajo.

**Malena:** Es la emisión de sangre mezclada con las heces fecales.

**Mucositis:** Es la inflamación con pérdida del estrato escamoso -- del epitelio de las mucosas.

**Nadir:** Es el punto más bajo de la Inmunodepresión adquirida por la administración de fármacos potentes en el tratamiento de las neoplasias.

**Oncogene:** Referente al gene precursor de células neoplásicas.

**Osteoradionecrosis:** Muerte celular del hueso causada por radiaciones sucesivas y deshidratación de la matriz os--teoide.

**Parestesia:** Es cualquier alteración cualitativa de la sensibilidad consecutiva a lesiones del sistema nervioso y -- que abarca sensaciones de hormigueo, quemazón, prurito, entorpecimiento, etc.

**Pirógeno:** Sustancia que provoca accesos febriles al administrarse.

**Polipnea:** Es el aumento de número de respiraciones llamado también taquipnea.

**Prurito:** Trastorno sensitivo de la piel que induce al rascado, -- comezón.

**Ptois:** Descenso de ciertos órganos de su localización habitual\_ por relajación de ligamentos o de medios de fijación.

**Xerostomía:** Estado especial, de sequedad y adelgazamiento de la\_ mucosa que tapiza las paredes de la cavidad bucal,--- consecutivo a la detención prolongada de la secre-- sión salival.

## B I B L I O G R A F I A

- Baden, Ernest et al. "Oral Surg Oral Med Oral Pathol" 1987;  
64:88-94 Volume 64 Number 1.
- Banfi, Alberto Oncología Médica "Principios de Radioterapia".  
Editorial Prensa Médica Médico 1985  
Pág. 215-237.
- Chuong, Robert et al "JADA" Vol. 108 February 1984.  
Pág. 196-199.
- Escudero, A. "Medicine" Hematología Vol. II Núm. 8  
2a. Edición México, Agosto 1985.  
Pág. 79-104 (512-255).
- Farreras, Pedro et al Medicina Interna Editorial Marin  
1a. Edición Barcelona 1978  
Pág. 373-391.
- Goodman- Louis S.- Gilman, Alfred Bases Farmacológicas de la  
Terapéutica. Editorial Interamericana  
5a. Edición Médico 1978 Pág. 1047-1098.
- Gorlin, Robert J.p Goldman, Henry M. Patología Oral Thoma  
Salvat Editores 1a. Edición  
México 1983 Pág. 1040-1047.
- Gutiérrez Romero, M.- Collazo, J. "Medicine" Hematología  
Vol. II Núm. 8 2a. Edición

México, Agosto 1985 Pág. 107-117  
(526-532).

- Gutiérrez Romero, M. "Medicine" Hematología Vol. II Núm.9  
3a. Edición México, Septiembre 1989  
Pág. 9-12 (485-488).
- Howel, Robin E. et al "Oral Surg Oral Med Oral Pathol" 1987,  
64:597-602 Volume 64 Number 5.
- Lanfrancone, Luisa et al "Current Topics in Microbiology and  
Immunology" Vol. 132 Berlín 1986  
Pág. 257-264.
- Rojo Medina, J. et al "Medicine" Hematología Vol. I Núm. 8  
3a. Edición México, Agosto 1989.  
Pág. 116-136 (474-484).
- Segatore, Luigi-Poli, Gianangelo Diccionario Médico Teide  
Editorial Teide 5a. Edición  
Barcelona, 1976.
- Shaffer, William G. Patología Bucal Editorial Interamericana  
2a. Edición México, 1986.  
Pág. 171-179.