

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM**

**LINFOMA NO HODGKIN DE CELULAS T
EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

**Tesis que para obtener el Diploma de la Especialización en
Hematología**

Presenta

DRA. GLORIA MABEL OROPEZA BORGES

Asesor

Dra. Silvia Rivas Vera

Coasesor

Dra. Mónica Romero Guadarrama

México, D.F.

2004-2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Vo Bo

DR. MARIO GUTIÉRREZ ROMERO
Titular el Curso Universitario de
Especialización en Hematología

DR. JUAN COLLAZO JALOMA
Jefe del Servicio de Hematología

DRA. SILVIA RIVAS VERA
Asesor

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. Mario Gutiérrez por haberme brindado la oportunidad de realizar la especialidad de Hematología y por su gran apoyo.

Al Dr. Juan Collazo Jaloma por brindarme sus conocimientos digno de ser imitado.

A la Dra. Silvia Rivas, por su paciencia y haberme ofrecido sus conocimientos en todo momento y a las Dras. Araceli Plasencia, María Victoria García por haberme ofrecido sus conocimientos y amistad.

A todo el personal médico por brindarme sus conocimientos y su apoyo en los momentos que más necesité.

A la Dra. Mónica Romero que formó parte de este estudio.

Al personal de enfermería y laboratorio por su colaboración, especialmente a Ezequiel por brindarme sus conocimientos

Al Hospital General de México y San Juan de Dios Oruro-Bolivia por haberme brindado la oportunidad de realizar la especialidad.

Pero sobre todo:

A Dios por permitirme conocer la misión de mi vida.

A los pacientes ejemplo de vida, que nos permiten desarrollarnos como profesionales y personas.

DEDICATORIA

A mi padre (+), a mi madre y hermanos por ser el pilar de mi vida.

POR LAVIDA

La vida es una oportunidad, aprovéchala.

La vida es belleza, admírala.

La vida es beatitud, saboréala.

La vida es un sueño, hazlo realidad.

La vida es un reto, afróntalo.

La vida es un deber, cúmplelo.

La vida es un juego, juégalo.

La vida es preciosa, cuídala.

La vida es riqueza, consévala.

La vida es amor, gózala.

La vida es un misterio, devélalo.

La vida es promesa, cúmplela.

La vida es tristeza, supérala.

La vida es un himno, cántalo.

La vida es un combate, acéptalo.

La vida es una tragedia, domínala.

La vida es una aventura, afróntala.

La vida es felicidad, merécela.

La vida es vida defiéndela.

Madre Teresa de Calcuta

INDICE

Resumen	7
Introducción	9
Incidencia y Mortalidad en México	10
Mecanismos Generales de Linfomagénesis	11
Clasificación de los Linfomas-T	12
Características Clínico-patológicas de los Linfomas T	13
Justificación	
Planteamiento del Problema	24
Objetivos	
Material y Métodos	25
Resultados Generales	27
Por subtipo histológico:	
Linfoma T Periférico Inespecífico	33
Anaplásico	37
T-NK	41
Discusión	45
Conclusiones	53
Bibliografía	55

RESUMEN

INTRODUCCIÓN.- Los linfomas no Hodgkin de células T (LNH) son neoplasias del sistema inmune, de curso agresivo y pobre respuesta. Son poco comunes en el Occidente aunque predominan en Asia y algunos países americanos, como México, Guatemala y Perú.

OBJETIVO.- Conocer las características clínico-patológicas de los LNH-T según clasificación actual de la WHO /EORCT, en el Hospital General de México.

MATERIAL Y MÉTODOS.- Se seleccionaron 520 casos de LNH del archivo de la Unidad de Patología diagnosticados entre enero 2002 y julio del 2006; de ellos, 80 correspondieron a LNH-T, lo que representó el 15.3% del total de los linfomas. Se revisaron entonces los expedientes clínicos del Servicio de Hematología y se incluyeron para su estudio, 62 que cumplieron con los criterios de inclusión

RESULTADOS.- Se encontró predominio discreto del género masculino (58%), en una proporción de 1.45:1. Las edades oscilaron entre 17 y 83 años (mediana de 32 años).

La mediana de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 6 meses aunque el rango varió entre 1 y 120 meses. La mayoría de los pacientes fueron referidos de otros servicios, los más frecuentes fueron oncología 45%, urgencias (21%), consulta externa (12%), dermatología y cirugía (5%), infectología y medicina Interna (4%).

Predominaron los linfomas T periféricos inespecíficos en un poco más de la mitad de los casos (55%), seguidos del anaplásico (24%); T-NK (16 %), linfoma cutáneo (3%) y linfoma angioinmunoblástico (2%).

En el 98% de los casos el diagnóstico se estableció a través de tejido obtenido por biopsia excisional. La localización ganglionar fue discretamente más común (56%) que la extraganglionar (44%). Los sitios extraganglionares más afectados fueron: nariz (34%), médula ósea (22%), pleura y pulmón (14%), parótida, colon e hígado

cada uno de estos (5%). El 67% de los pacientes cursaba con estadios clínicos avanzados y el 73% presentaba por lo menos 3 síntomas B. Una cuarta parte de los pacientes presentó enfermedad voluminosa al inicio; el sitio más frecuente fue retroperitoneo (19%). Los valores de deshidrogenasa láctica (DHL) oscilaron entre 97 UI/L y 3017 UI/L (Md 418 UI/L). Estuvo elevada en el 89% de los casos. Los valores más altos se encontraron entre los pacientes con LNH anaplásico y los más bajos en el LNH-TNK. Fue normal solo en el 11%. Se realizó serología para VIH en 41/62 pacientes. El 94% de los pacientes se encontraron con un nivel funcional (ECOG) entre 1 y 3.

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) fue bajo en 23 pacientes (37%), seguido por el bajo-intermedio en 18(29%), intermedio-alto en 16(26%) y alto en 5(8%).

Cuando se aplicó el Índice Pronóstico para LNH-T periférico inespecífico (PIT o PTCL-L), el 79.4% de los casos se encontró en los grupos de alto riesgo en contraste con un IPI bajo 73.6%.

Todos los pacientes fueron tratados con CHOP. Se observó respuesta completa (RC) en 10 pacientes (16%); se encontraban con respuesta parcial 5(8%), aún se encontraba en tratamiento al finalizar el estudio 13 pacientes (21%), por lo que no fueron evaluables para respuesta al tratamiento; 4 pacientes (6.45%) no respondieron al tratamiento, 14 pacientes (23%) cursó con progresión de la enfermedad. abandonaron el tratamiento 11 pacientes (18%) y se presentaron 5 muertes (8%). Al final del estudio vivían sin actividad tumoral (VSAT) 8 pacientes, 2 pacientes se encontraban perdidos sin actividad tumoral (PSAT), 7 pacientes estaban vivos con actividad tumoral, 24 pacientes perdidos con actividad tumoral (PCAT), vivos en tratamiento 9 pacientes y murieron 12 pacientes.

CONCLUSIÓN.- Este estudio confirma la baja incidencia de LNH-T con respecto al total de linfomas, así como el mal pronóstico y las pocas alternativas de tratamiento que tienen este tipo de pacientes

Introducción

LNH son neoplasias cuya célula de origen es un linfocito T ó B y sus precursores. Se presentan en tejido linfoide (ganglios linfáticos, bazo y médula ósea) pero pueden iniciarse en otros tejidos. El pronóstico depende principalmente del tipo histológico, la etapa clínica y el tratamiento. (1)

Representan aproximadamente el 4% de los tumores malignos y el 4% de las muertes por cáncer Aunque su incidencia muestra amplias variaciones entre países, año tras año se aprecia un aumento global y progresivo de los mismos en el todo el mundo. Las causas de este aumento no son bien conocidas, aunque se aduce a la mejoría en las técnicas diagnósticas y al aumento de la población inmunodeficiente, en especial desde la epidemia del Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA), aunque estas razones explican parcialmente el constante aumento del número de casos. (1,2, 3, 4, 5)

La tasa de supervivencia relativa del paciente con LNH aumentó de 28% entre 1950 y 1954 a 53%, entre 1989 y 1996, esta mejoría en la supervivencia se reportó principalmente en adultos jóvenes y niños. El potencial de curación depende del subtipo histológico y está relacionado con el estadio clínico al diagnóstico y la respuesta al tratamiento inicial. (5,6)

Algunos subtipos histológicos son más comunes en algunos grupos etarios, por ejemplo, los linfomas agresivos representan el 28% de los LNH en edades inferiores a los 35 años y 6% a 7% por encima de esa edad, mientras que los LNH menos agresividad son raros en los niños, suponen un 16% de los LNH por debajo de 35 años y aumenta porcentualmente en edades avanzadas un 28% por encima de los 35 años, mientras que los linfomas indolentes representan 37%

entre los 35 y los 64 años, solo el 16% de los pacientes son menores de 35 años.(4)

Se han observado variaciones en cuanto a la incidencia racial, la histología y subtipos inmunológicos a lo largo del mundo. Los linfomas son más frecuentes en los hombres que en las mujeres, en la raza blanca que en la negra, la incidencia de micosis fungoide y otros linfomas T periféricos es mayor en negros y menor en mujeres blancas, se informó la mayor incidencia de linfomas centofaciales entre los orientales y algunos americanos descendientes de Mayas e Incas.(7,8)

Incidencia y Mortalidad en México

En México, a través de los datos aportados por el Registro de Histopatológico de Neoplasias del año 2000, órgano oficial de la Secretaría de Salud, existe información de las principales dependencias oficiales (IMSS, ISSSTE, SSA, incorporados) y algunos hospitales privados del país, que si bien no es exacta, nos permite tener una idea de lo que sucede con los linfomas en nuestro país desde el punto de vista epidemiológico. Se reporta una tasa de mortalidad por linfoma de 1.5/100.000 habitantes, aunque se debe tener en cuenta el subregistro existente. Corresponde a la novena causa de muerte por cáncer entre los varones, aunque no aparece entre las primeras 10 principales causas de muerte por cáncer. Por otro lado, ocupa el 5o lugar nacional dentro de la morbilidad por cáncer, el 53% son varones, los mayores de 70 años son los más afectados.(9)

El diagnóstico definitivo se hace por biopsia de ganglios patológicos o resección del tejido tumoral, seguido de un estudio patológico completo incluyendo inmunología e histoquímica, que podrán determinar si se trata de un linfoma B o T. El análisis posterior de este material puede ser útil para el diagnóstico de casos difíciles hasta 30-40% de los casos además puede mostrar marcadores biológicos o moleculares de pronóstico adverso.

En cuanto se ha confirmado el diagnóstico de LNH, se debe realizar un estudio completo para determinar el nivel funcional del paciente y buscar la extensión de la enfermedad, así como comorbilidad que podrían impactar sobre el tratamiento.

Los linfomas no Hodgkin T, son neoplasias de células T maduras derivadas de los linfocitos postímicos maduros, que expresan los antígenos de superficie pan-T pero carecen de TdT nuclear y CD1 de superficie. Son enfermedades diseminadas, de curso agresivo, con poca respuesta al tratamiento (48), poco comunes, representan aproximadamente el 12% a 15% del total de los LNH. En los países orientales representan el 18.3% (Hong Kong, Asia, China, Japón) América del Sur y México y son poco frecuentes en el occidente (1.5%). (8, 10, 11)

Mecanismos generales de linfomagénesis

La patogénesis de los LNH es un proceso altamente complejo que involucra alteraciones genéticas en una clona tumoral así como alteraciones biológicas múltiples. Se conocen cuatro mecanismos (12).

1. Acumulación de alteraciones genéticas en el genoma del tumor.
2. Infección de la clona tumoral por virus oncogénicos.
3. Estimulación y selección de las células del tumor por un antígeno
4. Inmunodeficiencia del huésped

El papel preciso de estos mecanismos varía substancialmente en la patogénesis de diferentes tipos de LNH y no todos ellos están operando durante el desarrollo de un tipo específico de linfoma. Sin embargo, como los LNH involucran procesos monoclonales, generalmente se acepta que es necesaria la acumulación de lesiones genéticas como un prerrequisito para la linfomagénesis que está involucrada en la patogénesis de todos los tipos de LNH. La única excepción a esta regla puede ser representada por desórdenes linfoproliferativos que se presentan en receptores de transplantes, que al menos en una proporción de

casos, puede ser consecuencia de la expansión de las células linfoides genéticamente normales inducidas por virus.

La histogénesis de los linfomas de células T del LNH es actualmente poco conocida. La ontogénesis de las células T normales, sin embargo ha sido investigada con detalle, las células precursoras T, residen en el timo, donde experimentan procesos de maduración y selección. Usualmente se dividen en 3 estadios de acuerdo a la expresión secuencial de diferenciación antigénica: estadio I y II los timocitos residen en la corteza del timo, mientras el estadio III el timocito se localiza en la médula. En el estadio III los timocitos se caracterizan por la expresión mutuamente exclusiva de CD4 y CD8, dando lugar a células T maduras CD4+/CD8- y CD8+/CD4- (células T postímicas). A nivel genético, la maduración de las células T se acompaña de rearrreglos de los genes de las cadenas γ y β de los receptores de las células T (TCR), seguido de rearrreglos de los genes de la cadena de TCR δ , y en el último paso, de la cadena TCR α de los genes.

Las diferentes etapas de maduración de los timocitos dan lugar a los linfomas linfoblásticos de células T, los cuales están biológicamente relacionados con la leucemia linfoblástica aguda de células T. Las células T postímicas maduras llevan al crecimiento de una variedad de tumores de células T periféricas, estas son reconocidas como histogenéticamente heterogéneas, aunque la base biológica de esta heterogeneidad aún es muy poco entendida

Clasificación de los Linfomas-T

Recientemente con la introducción de nuevas técnicas inmunológicas y de biología molecular la clasificación de los LNH se ha desarrollado de forma notoria. Actualmente la clasificación de la WHO/EORTC (organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer) divide a los linfomas T en nodales, extranodales y ha permitido mejorar la comunicación hematólogos y patólogos.

Cuadro 1 (8, 13,14)

Cuadro 1. Clasificación modificada de los LNH de células T (WHO/EORTC)	
Leucemia /diseminada	
Leucemia Linfoma del Adulto de Células T	
Nodal	
Linfoma T Periférico Inespecífico	
Linfoma Angioinmunoblástico	
Linfoma Anaplásico De Células Grandes T/Células Nul. Tipo Primario Sistémico	
Extranodal	
Linfoma de Células T Subcutáneo Paniculítico	
Linfoma de Células T Cutáneo γ -Delta	
Linfoma de Células T Hepatoesplénico γ -Delta	
Linfoma Células T Extranodal Nk/T, Tipo Nasal	
Linfoma Células T Tipo Enteropático	

Características Clínico-Patológicas de los Linfomas T.

LEUCEMIA DISEMINADA:

Leucemia /Linfoma del adulto de células T

Clínica.

El retrovirus HTLV-1 desarrolla Leucemia/linfoma del adulto de células T en áreas endémicas como Japón aproximadamente el 6% a 37% de la población está infectada por el virus HTLV-1. EU y Europa se consideran áreas de riesgo bajo con 1% de seropositividad. Se transmite por vía sexual, sangre contaminada, leche materna y en el momento del nacimiento. La edad media de presentación es de 55 años, se presenta con linfadenopatía (72%), lesiones cutáneas (53%),

hepatomegalia (47%), esplenomegalia (25%) e hipercalcemia (28%) Puede presentarse con masa mediastinal voluminosa sintomática y de rápido crecimiento, con o sin adenopatías periféricas, es frecuente la afección al SNC y médula ósea. Los casos que expresan CD2 o NK son de peor pronóstico. (7,8)

Morfología.

En sangre periférica muestra células con núcleo indentado o lobulado (célula en hoja de trébol o flor), cromatina dispersa, nucleolos poco evidentes y citoplasma escaso, (7, 8,)

Inmunofenotipo.

Muchos casos son CD7 Y CD3 y receptores de las células T, α - β , ó γ gamma- δ delta son CD4, CD25, CD52 positivo, ocasionalmente expresan antígenos NK CD16-CD57 (7, 8,)

Genética. Son poco específicos

LINFOMAS NODALES:

Linfoma T periférico inespecífico

Clínica

Representa el subtipo más común de los LNH -T, aproximadamente del 60% al 70% del total de los LNH-T y 5% a 7% del total de los LNH según Rizvi, Rudiger (8,15) ó 10 % a 12% según Gallamini (16) tiene una mediana de edad de 61 años (rango de 17-90 años). Usualmente afecta a adultos del género masculino (relación 1.5). Se presenta en estadios avanzados en más del 70%; comúnmente tiene características desfavorables como: síntomas B, niveles de deshidrogenada láctica (DHL) elevada, enfermedad voluminosa (10cm o mayor), ECOG malo y enfermedad extranodal. Por lo general el Índice Pronóstico Internacional (IPI) es

desfavorable (3 a 4) y se considera el mejor predictor de supervivencia. (8,15)
(8,16)

Recientemente Gallamini y cols. han propuesto un nuevo modelo pronóstico para los LNH-T periféricos inespecíficos (Cuadro 2) denominado Índice Pronóstico Nuevo para LNH-T Inespecífico (PIT) basado en 4 factores pronósticos: edad, ECOG, DHL infiltración a médula ósea (MO), categorizado en 4 grupos de riesgo que a su vez se han condensado en 2 grupos de riesgo 1-2 y 3-4.(16)

Cuadro 2. Nuevo Modelo Pronóstico para LNH T- inespecífico	
Variables	
Edad	< 60 años >60 años
Infiltración a MO	Sin/Con
ECOG	2 o \geq 2
DHL	Normal /Elevada una vez de lo normal
Puntuación	
Puntuación 1	Sin factores de riesgo
Puntuación 2	1 factor
Puntuación 3	2 factores
Puntuación.4	3 ó 4 factores
Grupos de riesgo	
Grupo 1-2	Riesgo bajo
Grupo 3-4	Riesgo alto

Morfología

Es de proliferación difusa, ocasionalmente ínterfolicular, compuesta por una mezcla de células atípicas o pleomórficas de diversos tamaños. Los nucleólos son irregulares y varían en forma y tamaño, ocasionalmente se ven células que recuerdan a las de Reed Sternberg (7). El fondo es polimorfo o inflamatorio, se pueden observar células claras y grupos de células epitelioides o macrófagos modificados (linfoma de Lennert), por lo que siempre es indispensable hacer el panel de anticuerpos para su correcta clasificación.

Inmunofenotipo

Los marcadores T asociados son variables (CD3+/- CD2+/- CD5+/- CD7+/- CD 45+/-, CD 45 RO, CD 30, VEB e Hibridización in situ para virus de Epstein –Barr

Genética

Algunos estudios han reportado rearrreglos clonales de la expresión de los genes TCR, Bcl2, P53.

Linfoma Angioinmunoblástico

Clínica

Representa el 15% al 20% de los LNH-T y 4% a 6% del total de los LNH, Tiene una media de edad de presentación entre 64-50 años con un rango de 8-69 años (11,12) Predomina el género masculino y se presenta en estadios avanzados (III-IV) con enfermedad sistémica comprometiendo ganglio y otros órganos, síntomas B (50% -70%), rash cutáneo, prurito, derrame pleural, artritis, eosinofilia y anomalías inmunológicas.(7,8,11) hipergammaglobulinemia policlonal. De curso moderadamente agresivo, se han descrito las remisiones espontáneas y la transformación a linfomas de alto grado T, incluso B. (7, 8,11)

Morfología

La morfología ganglionar está alterada con los senos periféricos típicamente abiertos o incluso dilatados y la infiltración se extiende más allá de la cápsula invadiendo grasa peri-ganglionar. Existe proliferación de pequeñas vénulas de aspecto arboriforme PAS +, en muchos casos existen células dendríticas foliculares formando agregados alrededor de los pequeños vasos dando aspecto de centro germinales “quemados”.La celularidad está compuesta de una mezcla de linfocitos pequeños, inmunoblastos, células atípicas con núcleo redondo,

identado, citoplasma abundante, pálido. También pueden encontrarse histiocitos epitelioides, células plasmáticas y eosinófilos.

Inmunofenotipo

Ag T+, generalmente expresa CD4+, CD8+ y CD 10 en las células dendrítico foliculares

Genética

En el 75% se demuestra reagrupamiento clonal de los genes del receptor de células T, se han observado anomalías cromosómicas en 70% - 80% de los pacientes como: trisomía de los cromosomas 3 y 5 y alteraciones en el cromosoma X. Se han identificado el genoma del VEB por medio de la reacción de la cadena de la polimerasa (PCR) o análisis de FISH en 100% de los pacientes. (7,8)

Linfoma T anaplásico de células grandes T/Null. Tipo Primario sistémico

Clínica

Descrito por primera vez por Harald Stein en 1985, Es una enfermedad poco común, representa el 2%-3% ó 5% del total de los LNH y el 40% en niños. (8, 17,18) Afecta a los nódulos linfáticos, aunque puede involucrar sitios extranodales, la expresión de la **Kinasa del Linfoma Anaplásico (ALK)** lo divide como ALK positivo y negativo.

Ritsuro (19)

Los linfomas ALK positivos corresponden al 50% a 70% del total la media de edad es de 35 predominan en el género masculino (6.5:1), con una supervivencia esperada de 93% a 5 años según Longo(21) y superior a 70% según Shiota, Fallini y Gascoyne y ALK negativo con una supervivencia de 37% a 5 años.(20) Los síntomas B son frecuentes, así como la enfermedad extranodal, el

estadio avanzado y el pronóstico favorable con reportes de supervivencia a 5 años de 79%. Los linfomas ALK negativos se presentan en ancianos con una media de edad de 61 años, también predomina en el género masculino y hay presencia de enfermedad extranodal. En otros estudios se reporta predominio nodal lo que considera un factor pronóstico adverso, con pobre respuesta al tratamiento y supervivencia global (SG) a 5 años de 46% (8, 11,18) La forma sistémica ocurre en niños y adultos con una curva bimodal, clínicamente es similar a otros linfomas de células grandes con curso agresivo y altamente curable con tratamiento agresivo, aunque puede existir recaídas (7). La DHL por sí sola representa un factor de riesgo. La positividad para ALK con IPI riesgo bajo o bajo intermedio se asocia con tasas de SG a 5 años de 94%, mientras que para ALK positivo con IPI riesgo alto la SG a 5 años es de 41%. El IPI de riesgo alto y el CD 56 son predictores de pobres resultados. (8,11, 19,20)

Morfología

Está constituido por células grandes con núcleos pleomórficos en forma de herradura o con varios núcleos con múltiples nucleolos. Las células multinucleadas pueden parecerse a las células de Reed-Sternberg, afectan predominantemente los senos del ganglio linfático y muchas veces a tejido extraganglionar como partes blandas, hueso y piel. El Linfoma Anaplásico de células grandes (CD30+ o Ki1+), pueden expresar antígeno T o no expresar marcadores T ni B (fenotipo nulo) (8,18, 19).

Inmunofenotipo

CD30+,EMA+,TIA1+,CD45+-,CD25+-,CD15-,CD3+-,CD43+-,CD45RO-+,CD68-
,Lisozima

Genética

Translocación t (2,5) (p23, q35) relacionado con el ALK positivo en el 50-60%.(7, 8, 11,18, 19)

LINFOMAS EXTRANODALES:

Linfoma de células subcutáneo paniculítico (LSP)

Clínica

Es raro, con infiltración primaria a tejido subcutáneo graso sin infiltración dérmica o epidérmica con nódulos eritematovioláceo ó placas, asociado con síndrome hemofagocítico. Se caracteriza por fiebre, lesiones en piel, infiltración a pulmón, ictericia, hepatoesplenomegalia, falla hepática, anormalidades de la coagulación, pancitopenia, histiocitosis benigna con hemofagocitosis. El síndrome hemofagocítico asociado con células neoplásicas T puede ocurrir durante o en el tiempo de remisión de la enfermedad. Una clasificación reciente de la WHO/EORTC LSP α/β y LSP γ/δ siendo el LSP α/β de curso más indolente y menor posibilidad de asociarse con síndrome hemofagocítico. (7, 8,11)

Morfología

Se localiza en el tejido subcutáneo, constituido por células grandes atípicas, cariorrexis y necrosis que remplazan a los adipocitos, histiocitosis reactiva con fagocitosis de eritrocitos o destrucción nuclear. La necrosis del tejido graso y conectivo pero sin angiodestrucción. (7, 8,11)

Inmunofenotipo

CD8+, TIA+, TCR $\alpha\beta$ +, algunos casos TCR γ/δ (7, 8,11)

Linfoma de células T cutáneo $\gamma\delta$ (LC-TC)

Clínica

Incluido previamente en la clasificación fenotípica LSP, es de curso más agresivo, presenta lesiones cutáneas similar a LSP puede infiltrar epidermis y dermis o mucosa, puede cursar el síndrome hemofagocítico. (7, 8,11)

Morfología.

Presenta epidermotrofismo dérmico y subcutáneo, las células son de tamaño mediano o grande con angiocentrismo, angioinvasión, epiteliotrofismo y necrosis. (7, 11,12)

Genética.

Anormalidades cromosómicas, rearrreglos clonales con TCR.

Linfoma de células T hepatoesplénico $\gamma\delta$ **Clínica**

Es poco común, se presenta en hombres jóvenes con una edad media de 35 años síntomas B, hepatoesplenomegalia importante, anemia, neutropenia y trombocitopenia severa y linfocitosis en sangre periférica, adenopatía de curso clínico agresivo y sobrevida media de 16 meses. (7,8, 11)

Morfología

Infiltración en los sinusoides de hígado, MO, pulpa roja del bazo, células de tamaño mediano, núcleo redondo, cromatina moderadamente condensada, citoplasma pálido. Puede haber eritrofagocitosis en el bazo, MO e infiltración a MO se ha visto en un 25% a 50%.(7, 8,11).

Inmunofenotipo

TIA-1 casi siempre está presente y la granzima B es común y la perforina no está presente.

CD2+, CD3+, CD56+, CD16+, TCR +, CD4-, CD7-, CD8+-(7, 8, 11)

Genética

Reordenamiento del gen del receptor de células T, isocromosoma 7q, asociado a trisomía 8. (7, 8, 11)

Linfoma Células T Extranodal Nk/T, Tipo Nasal

Clínica.

El linfoma nasal T-NK se ha reconocido recientemente como una entidad clínico patológico distinto y aunque en la clasificación REAL se clasificó como linfoma angiocéntrico este término es inespecífico y la clasificación de la WHO adoptó el término linfoma nasal T-NK.

La incidencia del LNH T-NK en Occidente es baja y representa el 1,5% de todos los LNH. Sin embargo, en Asia, se presenta con una proporción del 2.6% al 7% del total. Estas cifras se observan también en algunos países americanos como México, Guatemala y Perú reforzando, según algunos autores Iturraspe, Gaal, Hanna, Meneases (25, 26, 27, 28) las teorías existentes sobre un posible origen común de los habitantes de estos países y los asiáticos. Comúnmente se presenta en el género masculino con una media de 43 años (8, 11, 22,23), asociada al VEB con presentación extranodal, en estadios I-II y con niveles de DHL elevados. Las localizaciones más frecuentes del LNH T-NK son la nariz y los senos paranasales, de los cuales el maxilar es el más común y el frontal el menos afectado. Los sitios extraganglionares más frecuentes: piel, MO, pulmón, hígado, testículo, órbita, mejilla (11,29). La enfermedad voluminosa es un hallazgo menos frecuente. (27)

Es importante comentar la clasificación anatómica funcional de los linfomas según la WHO en T-NK "tipo nasal" fuera de la cavidad nasal y T-NK "nasal" dentro de la cavidad nasal (29) Permitir elucidar los factores pronósticos clínicos, la sobrevida y el tipo de terapia. Además la clasificación modificada sistémica de Ann Arbor en estadio IE: tumor dentro de la cavidad nasal, mientras que el estadio IIE es fuera

de la cavidad nasal, que corresponde a la clasificación anatómica funcional nasal y tipo nasal. Se muestra en el cuadro 4.

Cuadro 4. Clasificación anatómica funcional	
LNH T NK tipo nasal	LNH T NK nasal
Sitios fuera de la cavidad nasal:	Sitios dentro de la cavidad nasal:
<ul style="list-style-type: none"> • Cavidad oral 	<ul style="list-style-type: none"> • Cavidad nasal
<ul style="list-style-type: none"> • Paladar 	<ul style="list-style-type: none"> • Nasofaringe
<ul style="list-style-type: none"> • Laringe 	
<ul style="list-style-type: none"> • Amígdala 	
<ul style="list-style-type: none"> • Piel 	
<ul style="list-style-type: none"> • Órganos viscerales 	
<ul style="list-style-type: none"> • Tejidos blandos 	

Los estadios tempranos son más frecuentes que los avanzados, con una SG y SLE de 75% y 68 %, en los avanzados de 19%-31% respectivamente en un periodo de 5 años. (8, 29,30).

En los estadios tempranos el tratamiento con radioterapia inicial, reporta remisión completa (RC) de 83% a 100% y después de la quimioterapia convencional (TC) se logra RC de 8% ó 59%.(30)

En las diferentes series se reporta predominio de IPI bajo 1-2 hasta en un 84% y solo 16% para IPI 3-4(8, 11, 29,30). El IPI 1-2 como factor de buen pronóstico y sin otro factor adverso con SG y SLE 90% a 5 años reportado por Li y cols, mientras que para IPI 3-4 la SG y SLE de 40% a 5 años. (8, 29,30)

Morfología

Infiltrado angiocéntrico y angiodestructivo, compuesto por linfocitos pequeños y de aspecto normal, células linfoides atípicas o pleomórficas, inmunoblastos, células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos, con invasión de la pared vascular, oclusión de la luz por necrosis fibrinoide. Esta oclusión vascular se acompaña de necrosis isquémica en parches. (7, 8,11)

Inmunofenotipo

Las células T-NK expresan antígenos CD56, CD57 y CD3 citoplasmático, granulaciones citotóxicas con granzima B, TIA-1 y el genoma del virus Epstein Barr en las células neoplásicas.

Genética

Deleción del cromosoma 6[del (6) (q16-q23)]y cromosoma 13-[del (13) (q14-q34)] son las anormalidades más frecuentes, mutación del K-ras.

Linfoma intestinal de células T, tipo asociado a enteropatía (LICT-AE)

Clínica

Es raro, comúnmente se presenta en el adulto con múltiples úlceras en la circunferencia del yeyuno, estómago y colon. Los pacientes tiene una historia previa de intolerancia al gluten, representa menos del 1% del total de los LNH, también puede presentar historia de enfermedad celiaca, con dolor abdominal, pérdida de peso. Pueden complicarse con perforación u obstrucción intestinal, hemorragia intestinal y enterocolitis. (7, 8, 11) Los pacientes con enfermedad celiaca tienen riesgo alto de LIC-T-AE

Morfología

Microscópicamente el tumor contiene células de diversos tamaños y grado de atipia e histiocitos reactivos. Existe un alto contenido de células T intraepiteliales de la mucosa adyacente. (7, 8, 11)

Inmunofenotipo

CD103+

Existe reagrupación clonal de los genes beta del receptor de las células T, expresión del oncogen p53, VEB positivo (PCR y FISH). En México y Europa se

demostró diferenciación epidemiológica significativa asociada al VEB (100% vs. 10%) (7,8, 11)

JUSTIFICACION

Hasta el momento no se han reportado las características clínico patológicas de los pacientes con LNH-T según la clasificación de la WHO/EORTC en nuestro Hospital. Existen nuevas propuestas de pronóstico y clasificaciones anatómicas funcionales que están al alcance de la mayoría de los pacientes que permitirán establecer otro tipo de estrategias terapéuticas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cómo se han comportado los pacientes del Hospital General de México con LNH-T desde el punto de vista clínico-patológico?

OBJETIVO GENERAL:

Conocer las características clínico- histopatológicas de los pacientes con LNH-T en general y por subtipos histológicos según la clasificación de la WHO/EORTC

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Identificar la incidencia y distribución de los diferentes linfomas T.
- Conocer la variedad histopatológica y la inmunohistoquímica de los LNH más frecuentes.
- Identificar la consulta de Especialidad a la que acude por primera vez el paciente y el tiempo previo de evolución
- Corroborar si las características clínicas corresponden a las reportadas en la literatura.
- Determinar el grado de avance de la enfermedad al momento del diagnóstico.

- Identificar el Índice Pronóstico Internacional en todos los subtipos.
- Conocer el estado actual de los pacientes

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes de los pacientes del servicio de Hematología del Hospital General de México con diagnóstico de LNH-T establecido del 2002 a julio 2006.

Procedimiento

Se identificaron los expedientes clínicos de pacientes con LNH-T. Se revisaron las biopsias en todos los casos por un hematopatólogo y posteriormente se incluyeron en el estudio los que cumplían criterios de inclusión. Se registraron las variables en estudio en una base datos.

Criterios de Inclusión

- Diagnóstico histopatológico de linfoma no Hodgkin de células T de acuerdo a la clasificación WHO/EORTC
- Corroboración del diagnóstico, por inmunohistoquímica por hematopatólogo
- Expedientes que contuvieran por lo menos 90% de las variables en estudio

Criterios de Eliminación

- Diagnóstico histopatológico inicial erróneo
- Expedientes que tengan menos del 90% de las variables en estudio

Definición de Variables

- **Edad:** En años
- **Sexo:** Masculino/ femenino
- **Preferencia sexual:** Heterosexual, homosexual y bisexual
- **Tiempo de evolución previo al diagnóstico:** En meses
- **Biopsia:** Excisional/BAAF
- **Tipo histológico** (WHO/EORTC)

- **Clasificación anatómica funcional de LNH-T-NK:** Se clasificó como LNH T NK tipo nasal, LNH T-NK nasal.
- **Nivel Funcional:** El nivel funcional del pacientes fue medido por la escala ECOG
- **Región Ganglionar afectada:** Cervical, occipital, supraclavicular, axilar, mediastinal, mesentérica, retroperitoneal, inguinal, epitrocLEAR, bazo y otras
- **Sitios extranodales afectados:** nariz, senos paranasales, parótida, cavidad oral, estomago, intestino delgado, colon, recto, testículo, sistema nervioso central, columna, huesos largos.
- **Número de sitios extranodal:** De 0-1 y más de 2 sitios
- **Enfermedad voluminosa:** Presencia o ausencia de enfermedad tumoral.
Tamaño de la enfermedad voluminosa: Medido en centímetros tomando el diámetro mayo del tumor de 5-10cm y >10cm.
- **Sitio de la enfermedad voluminosa:**
Cervical, occipital, supraclavicular. axilar, mediastinal, mesenterio, retroperitoneal, inguinal, epitrocLEAR, partes blandas , nariz, SPN, cavidad oral, órbita, estomago, intestino delgado, colon , recto, testículo, sistema nervioso central , columna, huesos largos, piel, parótida
- **Masa mediastinal (Masa mayor de 10cm):** Presencia, ausencia o se desconoce.
- **Niveles séricos de Deshidrogenada Láctica:** Mayor de 192 U/L (niveles de referencia (98-192U/L)
- **Estadio clínico de acuerdo a la estadificación de Ann Arbor:** Estadio I-II y III-IV
- **Síntomas B:** fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso
- **Índice Pronostico Internacional(IPI):** Grupos de Riesgo; Bajo, Bajo-intermedio, Intermedio alto y alto
- **Índice Pronostico para LNH-T periférico inespecífico (PIT/ PTCL-U):** Grupos de Riesgo Bajo y Alto

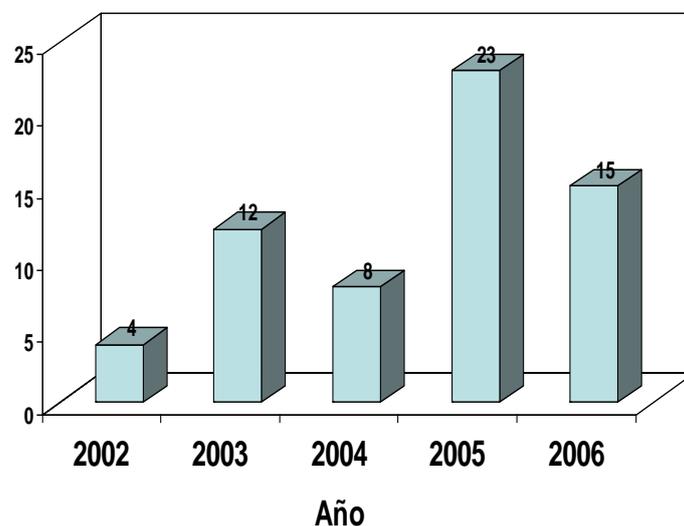
- **Estado actual:** Se consideraron los siguientes parámetros: Vive sin actividad tumoral (VSAT), vive con actividad tumoral (VCAT), perdido sin actividad tumoral (PSAT), perdido con actividad tumoral (PCAT) y muerte.

RESULTADOS GENERALES

Se identificaron 520 casos de LNH del archivo de la Unidad de Patología diagnosticados entre enero 2002 y julio del 2006, de los cuales 80 casos correspondieron a LNH-T, lo que representó el 15.3% del total de los linfomas. Se revisaron entonces las laminillas de Patología, expedientes clínicos del Servicio de Hematología y se incluyeron para su estudio 62 que cumplieron con los criterios de inclusión

El número de casos de casos aumentó progresivamente de cuatro en el año 2002 a 15 para el 1er semestre del 2006, lo que probablemente se deba a la mayor disponibilidad de inmunohistoquímica para la inmunotipificación de los linfomas. (Fig. 1)

Fig 1. Número de casos de Linfoma no Hodgkin-T diagnosticados por año. Hospital General de México. 2002-2006



En estos 62 casos predominó discretamente el género masculino (58%), en una proporción de 1.45:1 (Fig. 2). La mediana de edad fue 36 años (17-83 años). En la figura 3 se muestra la distribución por edad y género. En nuestro hospital la mayoría de los pacientes son referidos de otros servicios, los más frecuentes

fueron oncología 45%, urgencias (21%), consulta externa (12%), dermatología y cirugía (5%), infectología y medicina Interna (4%). Con respecto al tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico se identificó una mediana de 6 meses aunque el rango fue de 1 a 120 meses y la moda de tres.

Fig 2. Distribución porcentual de casos de linfoma no Hodgkin según sexo (n=62)

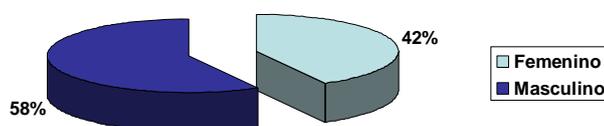
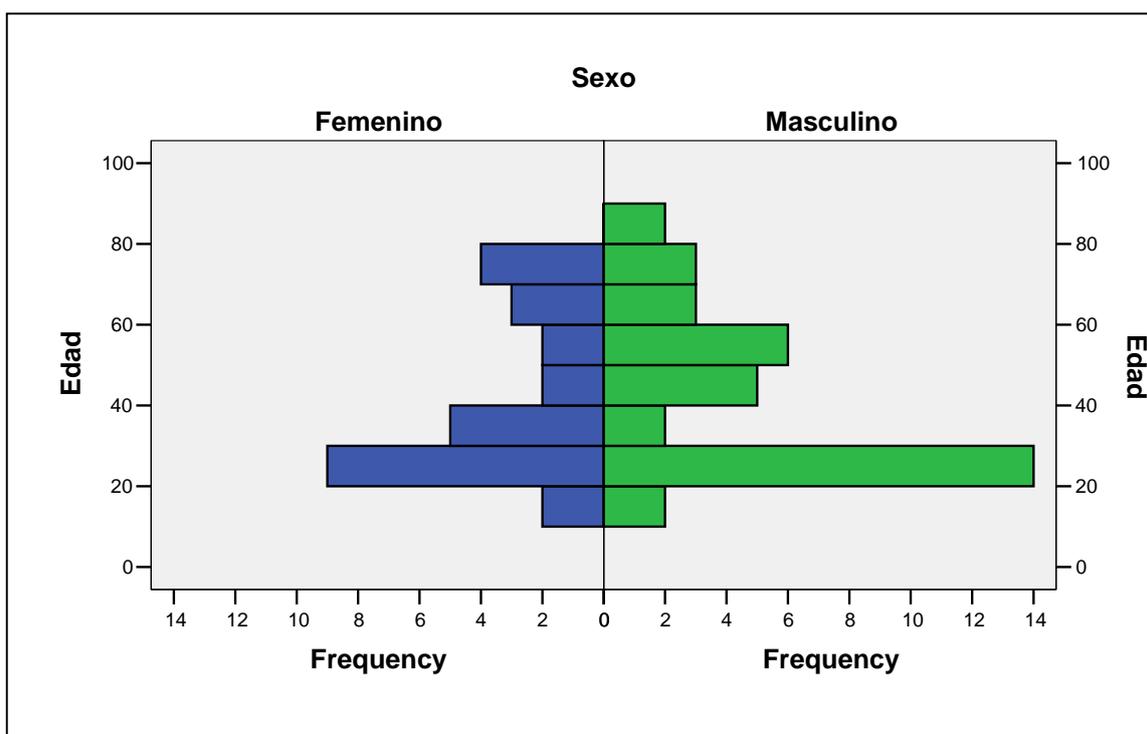


Fig. 3 Linfomas T Distribución por edad y Género(n=62)



Desde el punto de vista histopatológico y de acuerdo a la clasificación de la WHO/EORCT para los LNH-T, predominaron los linfomas T periféricos inespecíficos en un poco más de la mitad de los casos (55%), los linfomas anaplásicos representaron casi una cuarta parte (24%); en 10 pacientes (16 %) se diagnosticaron linfomas T-NK, linfoma T cutáneo en 2 pacientes (3%) y solo en un caso, linfoma angioinmunoblástico. (Cuadro 4).

Cuadro 4. Subtipos Histológicos según la WHO/EORCT en el Hospital General de México.		
Variedad histológica	No.	%
T Periférico Inespecífico	34	55
Anaplásico	15	24
T-Nk	10	16
Cutáneo	2	3
Angioinmunoblástico	1	2
TOTAL	62	100

El cuadro 5 muestra la distribución de los casos de acuerdo a la edad y el subtipo histológico. En ella se puede apreciar que los linfomas T-NK y anaplásico afectaron principalmente a pacientes jóvenes mientras que el linfoma T Periférico Inespecífico afecto a sujetos desde la 2^a hasta la 9^a décadas de la vida.

Cuadro 5 Distribución por Edad y subtipo histológico						
Edad	Angioinmuno- blástico	Cutáneo	T-NK	Anaplásico	Inespecífico	Total
15-20			1		3	4
21-30		1	7	9	7	24
31-40		1	1	2	2	6
41-50			1	3	4	8
51-60					6	6
61-70	1			1	4	5
71-80					6	6
81-90					2	2
Total	1	2	10	15	34	62

En el 98% de los casos el diagnóstico se estableció a través de tejido obtenido por biopsia excisional. Los sitios más frecuentes de biopsia fueron: ganglios cervicales en 33 pacientes (56%), mucosa nasal en 16 pacientes (27%) y el epiplón en 3 pacientes (5%).

La localización ganglionar fue discretamente más común (56%) que la extraganglionar (44%). Los sitios extraganglionares más afectados fueron: nariz (34%), médula ósea (22%), pleura y pulmón (14%), parótida, colon e hígado, cada uno de éstos (5%), órbita, partes blandas (3.2%), cavidad oral, piel y testículo (1.6%).

El 67% de los pacientes se encontraban en estadios clínicos avanzados. El 73% presentaba por lo menos 3 síntomas B (Cuadro 6).

Cuadro 6 Frecuencia de Síntomas B en 62 pacientes con LNH- T

Síntomas	num.	%
Fiebre, diaforesis	49	78
Fiebre, diaforesis, pérdida de peso	47	73

El 51.6% de los pacientes se presentó con enfermedad voluminosa al inicio (en 24 fue mayor de 10cm. y en 26 pacientes entre 5 y 10cm.). El sitio más frecuente de enfermedad voluminosa fue el retroperitoneo (19%) seguido de partes blandas en 7 pacientes (16%).

Los valores de deshidrogenasa láctica (DHL) oscilaron entre 97 UI/L 3017 UI/L con una mediana de 418 UI/L. Fue normal sólo en el 11% de los pacientes; en 24 pacientes (42%) se encontró elevada una vez más del valor normal, dos veces más en 13 pacientes (23%) y más de 4 veces en 11 pacientes(19%). Los valores más altos se encontraron entre los pacientes con LNH anaplásico y los más bajos en los portadores de LNH T-NK (Cuadro 7)

Cuadro 7 Valor de la DHL de acuerdo al subtipo histológico del LNH-T

Variedad histopatológica	Media (UI/L)	Mediana (UI/L)	Rango UI/L
T- PERIFERICO	596.06 UI/L	372.00	111-3017
ANAPLASICO	689.20	462.00	200-2761
TNK	593.70	481.50	97-2068
CUTANEO	322.50	322.50	210-435
ANGIOINMUNOBLASTICO	457.00	457.00	457.00

Se realizó serología para VIH en 41 pacientes de 62 la cual fue negativa en todos los casos

Al diagnóstico el 94% de los pacientes se encontraron con un estado funcional (ECOG) entre 1 y 3. Aunque el Índice Pronóstico Internacional (IPI) fue propuesto inicialmente para linfomas B, se intentó identificar el pronóstico de este grupo de pacientes con este sistema.

El riesgo identificado fue como sigue: bajo en 23 pacientes (37%), seguido por el bajo-intermedio en 18(29%) pacientes, intermedio-alto en 16(26%) pacientes y alto 5(8%) (Figura5).



Todos los pacientes fueron tratados con CHOP. Se observó respuesta completa (RC) en 10 pacientes (16%); se encontraban 5 pacientes (8%) con respuesta parcial, aún se encontraba en tratamiento al finalizar el estudio 13 pacientes (21%), por lo que no fueron evaluables para respuesta al tratamiento; 4 pacientes (6.45%) no respondieron al tratamiento, 14 pacientes (23%) cursó con progresión de la enfermedad. abandonaron el tratamiento 11 pacientes (18%) y se presentaron 5 muertes (8%). Al final del estudio vivían sin actividad tumoral (VSAT) 8 pacientes, 2 pacientes se encontraban perdidos sin actividad tumoral (PSAT), 7 pacientes estaban vivos con actividad tumoral, 24 pacientes perdidos con actividad tumoral (PCAT), vivos en tratamiento 9 pacientes y murieron 12 pacientes.

RESULTADOS POR SUBTIPO HISTOLÓGICO

LINFOMA T PERIFÉRICO INESPECÍFICO

De un total de 62 pacientes, el 55% eran portadores de LNH T inespecífico. Casi la mitad de ellos provenía del servicio de oncología (45%), seguidos de urgencias (22%) y el resto de consulta externa, otorrinolaringología, cirugía y dermatología. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue tan variable como 1 a 120 meses aunque la mediana fue de 8 meses y la moda de 3 meses. Casi en la totalidad de los casos (99%) el diagnóstico se estableció en tejidos obtenidos por biopsia excisional. Las características de 34 pacientes que reunieron los criterios de inclusión se muestran en el Cuadro 8

Cuadro 8. Características clínicas de los pacientes con LNH- T Periférico Inespecífico			
Características	No. de Pacientes	No. de Pacientes Evaluados	Porcentaje
Edad		34	
Mayor a 60 años	12		35
Menor a 60 años	22		65
Sexo		34	
Femenino	14		41
Masculino	20		59
ECOG		34	
0-1	14		41
2-4	20		59
Estadio Ann Arbor		34	
I-II	10		29
III-IV	24		71
Síntomas B		34	
Si	27		79
No	7		21
No de S. Extranodales		34	
0-1	25		74
Mas de 2 sitios	9		26
Infiltración a MO		34	
Con infiltración	9		26
Sin Infiltración	25		74
Niveles de DHL		34	
Normal	3		9
> 1 vez el normal	31		91
IPI		34	
1-2	25		74
3-4	9		26

Se encontró un leve predominio de los varones y una edad mediana de 55 años (17-83 años). La extensión de la enfermedad y la frecuencia de sitios extranodales fueron sugestivos de enfermedad agresiva al inicio del diagnóstico. El 71% estaban en etapas III ó IV, casi todos los pacientes presentaron sintomatología B: 78% 3 síntomas y 81% dos síntomas. Más de la tercera parte de los pacientes presentó infiltración orgánica (35.3%). En el cuadro 9 se muestra la diseminación extranodal de la enfermedad. Los sitios más afectados fueron: nariz y médula ósea.

Cuadro 9. Infiltración extraganglionar	
Sitios	No de casos
Narinas	15
Médula ósea	9
Pleura-pulmón	5
Parótida	3
Piel	2
Colon	2
Intestino delgado	1
Mediastino	1
Mesenterio	1
Páncreas	1
Orbita	1
Otros	1

La enfermedad voluminosa (mayor de 10 cm.) estuvo presente en el 25% de los casos y en el 33 % su tamaño se encontró entre de 5 a 10cm. Sus localizaciones mas comunes fueron: partes blandas 18%, ganglios axilares 14%, inguinales 10% y supraclaviculares 9%, narinas (9%) seguidas de mediastino, mesenterio, retroperitoneo, epitrocleares, sistema nervioso central, parótida y pulmón con 4% cada uno.

Más de la mitad de los pacientes (59%) se encontró con ECOG entre 2 y 4, mientras que el 41%, en 0 y 1. La DHL estuvo elevada en 91% de los casos con un promedio de 596 UI/L (98-192 UI/L). Se realizó serología para VIH en 25 de 34 pacientes; todos fueron negativos. Llama la atención que el 41% de los casos se calificó con IPI bajo intermedio bajo (32%), intermedio alto 27%, no hubo ninguno de riesgo alto.

Es importante señalar que cuando se aplicó el Índice Pronóstico para LNH-T periférico inespecífico (PIT o PTCL-L), el 79,4% de los casos se encontró en los grupos de alto riesgo (3 y 4) a diferencia de lo que sucedió con IPI, seguido de un PIT 1-2 en 7 (20.6%). Cuadro 10.

Cuadro 10. Índice Pronóstico para LNH-T periférico inespecífico. (IPI-PIT)				
Grupo de Riesgo	Paciente IPI No. (%)	Subtotal (%)	Pacientes PIT No. (%)	Subtotal (%)
1	14	73.6	1 (2.9)	20.6
2	11		6 (17.6)	
3	9	26.4	11 (32.4)	79.4
4	0		16 (47)	
Total	34	100	34	100

El diagnóstico histopatológico fue confirmado de acuerdo a la clasificación de la WHO/EORTC. El fenotipo de células T se demostró por medio de inmunohistoquímica con el siguiente panel de anticuerpos: CD2, CD3, CD45RO y Granzima B, VEB. (Fig6 y 7) Éste último fue negativo en todos los casos se muestra en la Cuadro 11.

Cuadro 11. Características Inmunohistoquímicas de los LNH-T Periféricos Inespecíficos					
Histológico	CD2	CD3	CD45	VEB	Granzima B
LNH-T inespecífico	14	12	16	0	4

Todos los pacientes recibieron quimioterapia con CHOP. La respuesta al tratamiento fue difícil de evaluar por el alto índice de abandono (10/34 pacientes). En forma global, el 100% recibió CHOP, solo el 20% obtuvo remisión completa. Al final del estudio vivían sin actividad tumoral 2 pacientes, 5 viven con actividad tumoral, 14 perdidos con actividad tumoral, 5 vive en tratamiento, uno perdido sin actividad tumoral y 7 murieron.

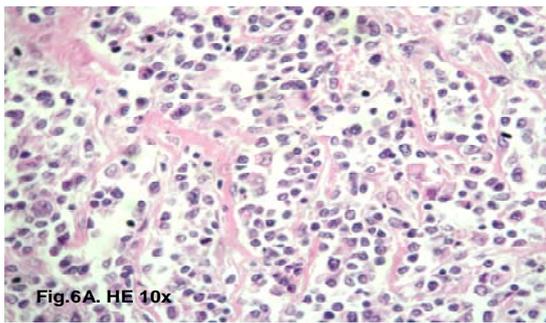


Fig.6A. HE 10x

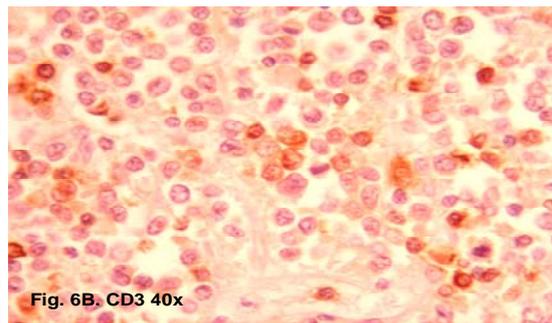


Fig. 6B. CD3 40x

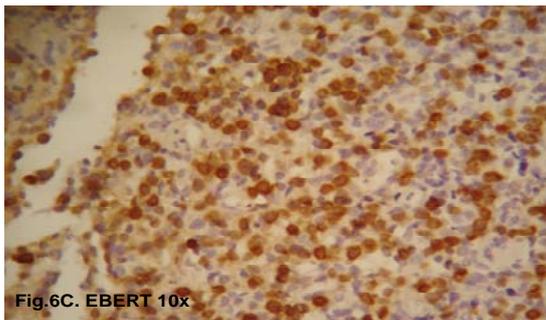


Fig.6C. EBERT 10x

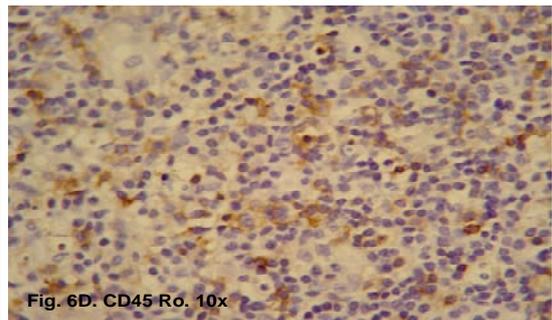


Fig. 6D. CD45 Ro. 10x

Fig. 6 Linfoma T Periférico Inespecífico. **A)** HE 10x muestra fondo inflamatorio linfocitos, células plasmáticas y células atípicas tipo Reed Sternberg; **B)** CD 3. se observa positividad en la membrana de la mayoría de las células neoplásicas; **C)** EBERT in situ, positivo en el núcleo de las células neoplásicas; **D)** CD45 Ro en la membrana de las células neoplásicas.

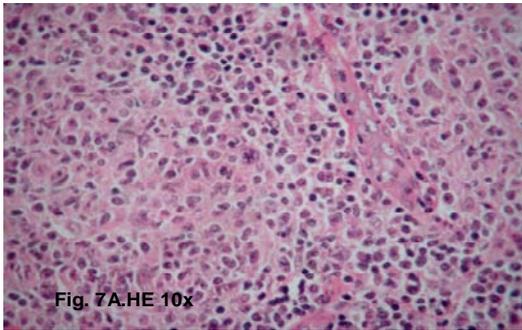


Fig. 7A. HE 10x

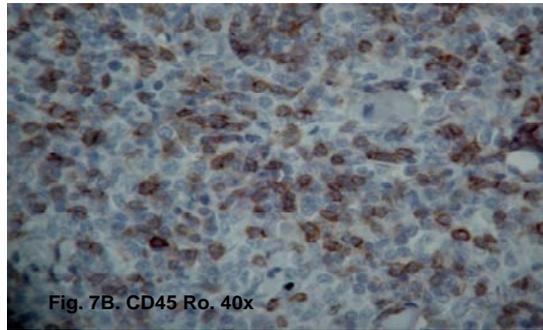


Fig. 7B. CD45 Ro. 40x

Fig. 7 Linfoma T Periférico Inespecífico. **A)** HE 10x Linfoma T periférico antes llamado tipo Lennert, muestra una mezcla de linfocitos, histiocitos y células pleomórficas algunas tipo Reed Sternberg; **B)** CD45 Ro positivo en la membrana de las células neoplásicas; **C)** EBERT por inmunohistoquímica muestra positividad nuclear en las células

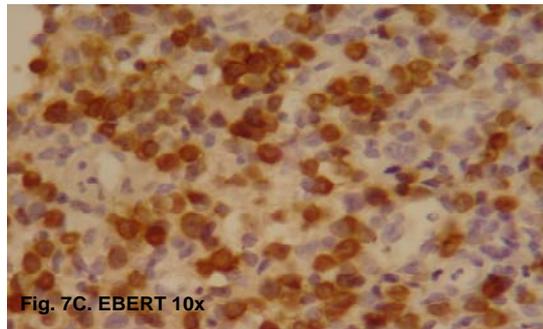


Fig. 7C. EBERT 10x

LINFOMA ANAPLÁSICO

Los linfomas anaplásicos ocuparon el 2º lugar entre los pacientes estudiados (15/62). El predominio de los varones fue mínimo (53%). El 60% de los pacientes se encontraba en la 3ª década de la vida llamando la atención el amplio rango de edad (21 a 61 años). Los servicios de referencia, en orden decreciente fueron: oncología (46%), urgencias (20%), consulta externa (20%), perinatología (8%) y otorrinolaringología (7%). La enfermedad voluminosa se encontró en el 67% de los pacientes, los sitios más frecuentes fueron: ganglios cervicales (13%), supraclaviculares (13%), partes blandas (13%), seguido de 7% en cada una de las siguientes regiones: axilar, mediastino, parótida, colon, hígado, inguinal.

El tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico tuvo una mediana de 4 meses con un rango de 2 a 10 meses y una moda de 3 meses. Las características clínico-patológicas se muestran en el Cuadro 12.

En el 100% de los casos el diagnóstico se estableció en tejidos obtenidos por biopsia excisional. El 53% de los pacientes presentó infiltración orgánica. El cuadro 13 muestra la diseminación extranodal de la enfermedad. Los sitios afectados fueron: MO 3 (20%), seguida de hígado en 3 (20%), pleura en 2 (13%), pulmón en 2 (13%), partes blandas en 2 (13%) y otros.

El 73% de los pacientes se encontraba en estadios clínicos avanzados y de éstos, el 80% presentó 3 síntomas B. Además, la enfermedad voluminosa en cuello, axilas, mediastino, partes blandas y colon, estuvo presente en la tercera parte de los casos. Casi la totalidad (93%) de los pacientes cursó con DHL elevada y en el 46% se encontró 2 ó más veces por arriba de los límites normales. Se realizó ELISA para VIH en 9 de 15 pacientes, todos fueron negativos.

Cuadro 12. Características clínico patológicas de LNH-T Anaplásico (n=15)

Características Clínicas	No. de Pacientes	No. de Pacientes Evaluados	Porcentaje
Edad		15	
Mayor a 60 años	1		10
Menor a 60 años	14		90
Género		15	
Femenino	7		47
Masculino	8		53
ECOG		15	
0-1	6		40
2-4	9		60
Estadio Ann Arbor		15	
I-II	4		27
III-IV	11		73
Síntomas B		15	
Si	11		80
No	4		20
No. Sitios Extranodales		15	
0-1	10		67
Mas de 2 sitios	5		33
ALK		15	
Positivo	1		7
Negativo	14		93
Niveles de DHL		15	
Normal	1		10
Una vez más de lo normal	14		90
IPI		15	
1-2	10		80
3-4	5		20

**Cuadro 13. Linfoma Anaplásico. (n=15)
Infiltración extraganglionar**

Sitios	No de casos
Médula ósea	3
Hígado	3
Pleura	2
Pulmón	2
Partes blandas	2
Fosa nasal	1
Intestino delgado	1
Bazo	1
Colon y recto	1

El índice pronóstico internacional fue bajo en 1(6,6%) pacientes, seguido por el bajo intermedio en 3(20%) pacientes, intermedio alto en 6(40%) pacientes y alto en 5 (33%) de los pacientes.

El diagnóstico histopatológico fue confirmado de acuerdo a la clasificación de la WHO. El fenotipo de células T se demostró por medio de inmunohistoquímica con el siguiente panel de anticuerpos: CD2, CD3, CD45, CD15, CD30 y ALK (Fig8). Se muestra en el cuadro 14.

Histológico	CD2	CD3	CD30	CD45	ALK	EBV
LNH Anaplásico	5	3	10	4	1	1

La expresión de la enzima tirosin Kinasa en el linfoma anaplásico (ALK) lo divide como ALK positivo y negativo, los ALK positivos corresponden al 50% a 70% del total de los LNH-anaplásico, se presenta en adultos jóvenes, en estadios avanzados, son frecuentes los síntomas B y la enfermedad extranodal con buena respuesta al tratamiento (4,6,12) en nuestro estudio solo 1 paciente fue ALK positivo con características similares a la mencionadas y 14 pacientes con ALK negativo se muestra en el cuadro 15.

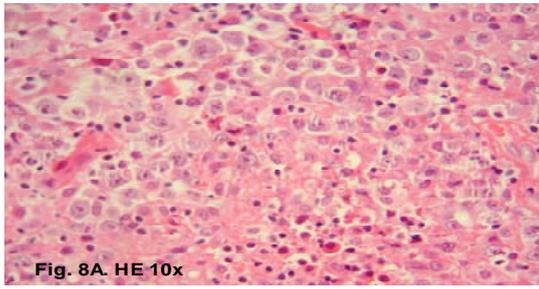


Fig. 8A. HE 10x

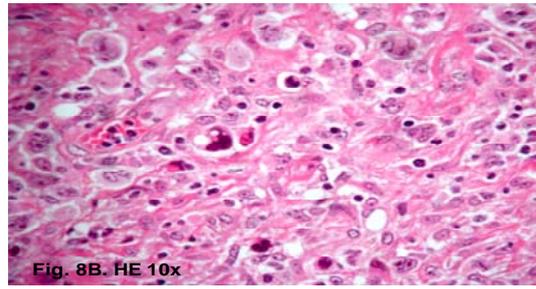


Fig. 8B. HE 10x

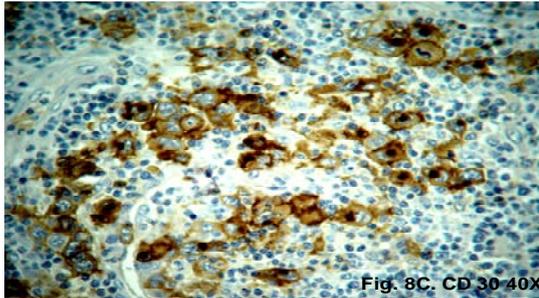


Fig. 8C. CD 30 40X

Fig. 8 Linfoma T anaplásico **A)** HE 10x Linfoma anaplásico de células grandes; **B)** HE 10x con abundantes células grandes tipo Reed Sternberg; **C)** CD 30 positivo en las células neoplásicas tanto de la membrana citoplasmática como en el aparato de Golgi.

Cuadro 15. Características clínicas de acuerdo a la expresión de la ALK

Características clínicas	No. de Pacientes	ALK POSITIVO	ALK NEGATIVO
Edad	15		
Mayor a 60 años		0	1
Menor a 60 años		1	13
Género	15		
Femenino		1	8
Masculino		0	6
ECOG	15		
0-1		0	6
2-4		1	8
Estadio Ann Arbor	15		
I-II		0	4
III-IV		1	10
Síntomas B	15		
Si		1	11
No		0	3
No. Sitios Extranodales	15		
0-1		1	2
Mas de 2 sitios			5
Niveles de DHL	15		
Normal		0	1
Una vez más de lo normal		1	13
IPI	15		
1-2		1	12
3-4		0	2

Con respecto al tratamiento en forma global el 100% recibió CHOP, solo el 33% obtuvo remisión completa. Al final del estudio vivían sin actividad tumoral 5 pacientes, 2 viven con actividad tumoral, Un paciente perdido sin actividad tumoral 3 perdidos con actividad tumoral, 1 vive en tratamiento y 3 murieron.

LINFOMA T-NK

Este tipo de linfoma ocupó el 3er lugar dentro de los linfomas T identificados en este estudio (10/64). Se presentaron entre 2 y 3 casos nuevos por año con excepción del 2002 en que no se detectó ningún caso. Predominó el género masculino en una proporción de 1.5:1. El 60% de los pacientes se encontraban en la tercera década de la vida aunque la edad osciló entre 17 y 46 años.

El 60% de los casos fue referido de los servicios de oncología (30%) y otorrinolaringología (30%), una quinta parte provino de infectología y el resto de urgencias y cirugía.

El 50% de los pacientes tenía una evolución previa menor de 6 meses, mientras que la otra mitad entre 12 y 48 meses. El rango se encontró entre 2 y 48 meses y la moda en 12 meses.

En todos los casos el diagnóstico se estableció en la biopsia fosas nasales 100%, aunque también se identificó en otros sitios como Médula Ósea (MO) en 2 pacientes; cavidad oral y testículo en un paciente, otros sitios fueron vestíbulo, orofaringe, órbita y mejilla. El 60% de los pacientes se encontraban en etapas avanzadas de la enfermedad y presentaban 3 síntomas B aunque solo 2/10 pacientes tuvieron enfermedad voluminosa (orofaringe y ganglios cervicales)

El 90% de los pacientes se presentó con DHL elevada, en el 60% se encontró 2 ó más veces por arriba de los límites normales, con una media de 593.70 En 7/10 el estudio para VIH fue negativo.

El 8/10 pacientes tuvieron repercusión importante de su estado funcional en el momento del diagnóstico (ECOG 2 y 3), en relación al Índice Pronóstico Internacional, fue bajo en 3 pacientes(30%) pacientes, por el bajo intermedio en 3(30%) pacientes, intermedio alto en 4(40%) pacientes y riesgo alto en un solo pacientes. El IPI en el LNH T-NK tipo nasal fue de bajo riesgo en 2, bajo intermedio en 2 e intermedio alto en 1 paciente, en el T-NK nasal riesgo bajo en 3, bajo intermedio en 2 e intermedio alto y alto 0.

En el cuadro 16 se muestran las características de acuerdo a la definición anatómica funcional de los linfomas T-NK “tipo nasal” (orofaringe, vestíbulo, mejilla, órbita, MO, testículo) y LNH T-NK “nasal”

Cuadro 16 Características clínicas de acuerdo a la Clasificación Anatómica Funcional.			
Características	Tipo Nasal No	Nasal No	No de pacientes evaluados
Edad			10
Mayor a 60 años	0	0	
Menor a 60 años	5	5	
Género			10
Femenino	2	2	
Masculino	3	3	
ECOG-SP			10
0-1	1	5	
2-4	4	0	
Tiempo previo evolución			10
Mediana	12	6	
Rango	2-36 m.	3-48 m.	
Estadio Ann Arbor			10
I-II	2	2	
III-IV	3	3	
Síntomas B			10
Si	5	5	
No			
No de S. Extranodales			10
0-1	3	5	
Mas de 2 sitios	2	0	
VEB			10
Positivo	2	3	
Negativo	3	2	
Niveles de DHL			10
Normal	1	0	
Una vez más de lo Normal	4	5	
IPI			10
Bajo	1	3	
Bajo intermedio	2	2	
Alto intermedio	2	0	
Alto	0	0	

Los sitios extraganglionares más frecuentes fueron, narinas en 5 pacientes seguidos de MO en 2, testículo, cavidad oral y órbita en otros pacientes. Cuadro 17

Cuadro 17. Linfoma T-NK (n=10)	
Infiltración extraganglionar	
Sitios	No de casos
Fosas nasales	5
Médula ósea	2
Testículo	1
Cavidad oral	1
Órbita	1

El diagnóstico histopatológico fue confirmado de acuerdo a la clasificación de la WHO/EORCT. El fenotipo de células T se demostró por medio de inmunohistoquímica (Fig. 9 y 10) con el siguiente panel de anticuerpos: CD56, CD3, EBV y Granzima B, se muestra en el cuadro 18.

Cuadro 18 Características inmunohistoquímicas.			
Histológico	CD56 No.	Granzima B	EBV No
TNK- NASAL	4	3	3
TNK tipo nasal	5	3	2

Todos los pacientes recibieron CHOP y de acuerdo con la clasificación anatómica funcional, ninguno de los pacientes con LNH T-NK tipo nasal respondió al tratamiento, con un muerto, uno con progresión, otro abandonó y 2 no fueron valorables por continuar en tratamiento. El LNH T-NK nasal un paciente integró remisión completa, dos tuvieron respuesta parcial, uno sin respuesta, otro presentó progresión de la enfermedad

Al final del estudio vive sin actividad tumoral 1 paciente, 5 se encuentran perdidos con actividad tumoral, 2 viven en tratamiento y 2 han muerto.

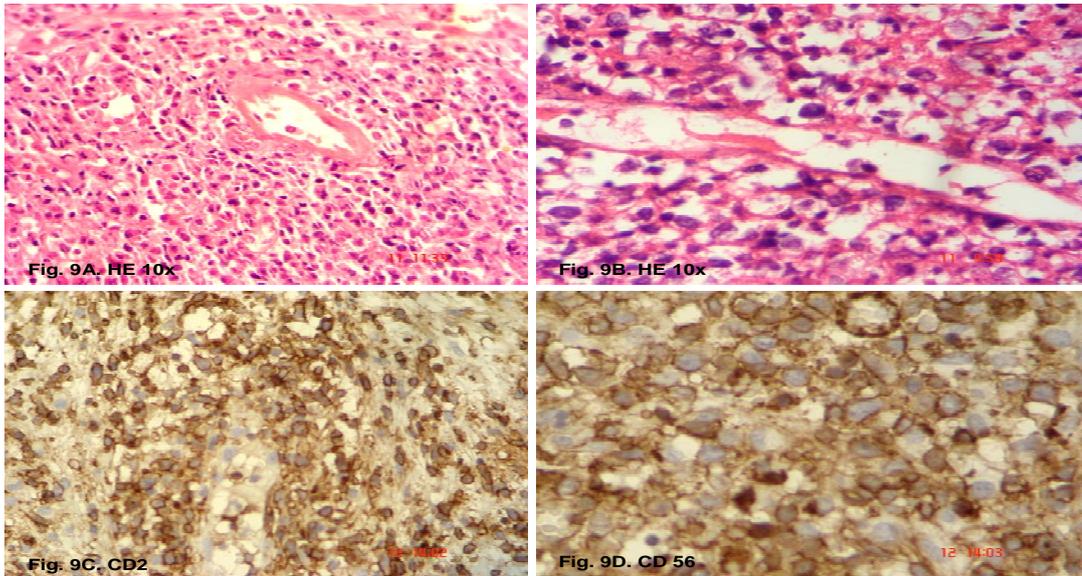


Fig.9 Linfoma T-NK , **A)** HE 10x muestra numerosas células neoplásicas pleomórficas rodeando al vaso; **B)** HE 10x se observa un vaso sanguíneo donde las células neoplásicas penetraron la pared vascular (angioinvasión); **C)** CD 2. positivo en la membrana de numerosas células neoplásicas rodeando un vaso sanguíneo; **C)** CD 56 positivo en la membrana de numerosas células neoplásicas.

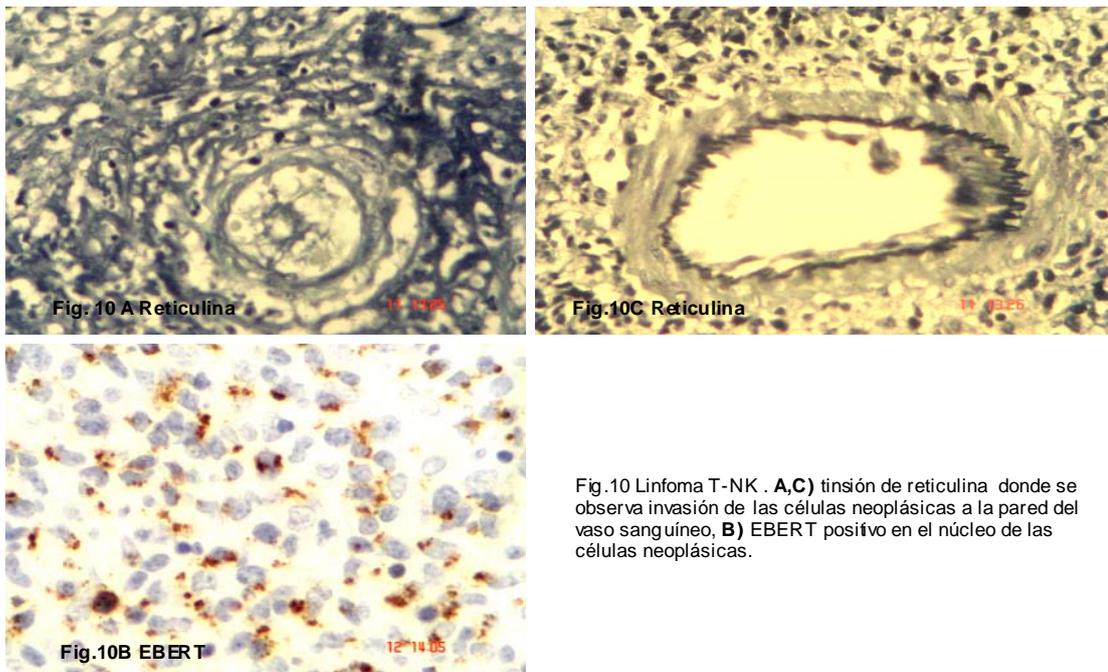


Fig.10 Linfoma T-NK . **A,C)** tinsión de reticulina donde se observa invasión de las células neoplásicas a la pared del vaso sanguíneo, **B)** EBERT positivo en el núcleo de las células neoplásicas.

DISCUSIÓN

A pesar de que el número de linfomas T reportados en esta serie aumentó discretamente en el lapso del período estudiado (hecho probablemente no sea real ya que previamente no se contaba con inmunohistoquímica), en este estudio se corroboró la baja incidencia de LNH-T con respecto al total de linfomas, coincidiendo con la reportada principalmente en América Latina (Perú, Guatemala y México) y países orientales.(Au, Rizvi, Chim, Li)

En la mayoría de los reportes se ha informado sobre la mayor incidencia de los linfomas T periféricos inespecíficos (Rizvi, Au) como también sucedió en nuestra serie aunque en un porcentaje discretamente menor (55%) Además el subtipo histológico más común el LNH- T periférico (55%), seguido por el anaplásico (24%), en nuestro estudio está en relación a lo reportado por la literatura, sin embargo, los linfomas T-NK fueron menos frecuentes y los casos de linfoma cutáneo y angioinmunoblástico fueron prácticamente esporádicos. Sin embargo, con respecto al linfoma T cutáneo, es importante señalar que no se tuvo acceso a unidad de Dermatopatología donde se diagnostica el mayor número de estos casos y además solo son referidos a Hematología cuando se encuentran en etapa avanzadas de la enfermedad. (Cuadro 19)

La agresividad del LNH-T fue corroborada en este estudio e incluso se vio incrementada por la presencia de factores de mal pronóstico, como por ejemplo, el PIT alto (79.4%) en los linfomas periféricos inespecíficos, la negatividad para ALK (93.3%) en caso de los linfomas anaplásicos. En general, la respuesta al tratamiento fue muy mala en esta serie como en el caso de los linfomas T-NK e incluso en los pacientes con linfoma anaplásico, lo que muy probablemente está en relación con el alto riesgo y el poco apego terapéutico de la mayoría de los pacientes en muchos casos por escasos recursos económicos.

Cuadro 19 Frecuencia LNH-T de acuerdo a diferentes autores

Autor	LNH-T	T-Periférico	Anaplásico	T-NK	Cutáneo	Angioinmunooblástico
Rizvi 2006	1.5% Canadá 12-18.3% (Orientales y Sudamérica)	5-7%(LNH) 60- 70%(LT)				4-6%(LNH) 15-20%(LT)
Gallamini 2004		7- 10%(LNH)				
Armitage 2004	10% USA					
Rudiger 2002		5-7(LNH) 60- 70%(LT)				
Melnyk 1997			2-3%(LNH)			
Kim 2005				8.7- 10.5%(LNH)		
Meneses					2,6- 7%(LNH)	
Jacobsen 2006			5%(LNH)			
Este estudio 2002-2007	15.3%	6.5%(LNH) 55%(LT)	2.8%(LNH) 24.7%(LT)	1.9%(LNH) 16%(LT)	0.3%(LNH) 3.2%(LT)	0.19%(LNH) 1.6%(LT)

LNH INESPECIFICO

El LNH-Inespecífico es un grupo heterogéneo de neoplasias con enfermedad avanzada, caracterizada por diseminación generalizada, comportamiento agresivo y pobre respuesta. En la literatura se reporta supervivencia global a 5 años entre 25% y 45% (11, 15,17).

El LNH-T inespecífico representa del 10% al 12% del total de LNH y 60% a 70% del LNH-T; en nuestro estudio representó 55% del total del LNH-T y 6.5% del total

de los LNH, menor a lo reportado por (8, 11, 16) y similar a lo informado por Rizvi (8). También el leve predominio de los varones fue parecido. (8, 11, 14, 16,) en nuestro estudio, la edad de presentación fue con una mediana de 54.50, con un amplio rango (17-83 años) similar a lo reportado por (8, 11, 14) sin embargo se observa un comportamiento

bimodal entre la tercera y quinta década de la vida lo que no muestran otros autores (8, 11,14)

En este estudio más de las dos terceras partes se encontraron en estadios clínicos avanzados, síntomas B e infiltración extraganglionar con predominio nasal seguido de MO, pleura, pulmón, parótida y más de dos sitios extraganglionares en la cuarta parte de los pacientes, similar a lo reportado por Rizvi, Au, Gallamini, (8, 11, 16) Tanto la extensión de la enfermedad y la frecuencia de los sitios extraganglionares son sugestivos de enfermedad agresiva. Respecto al estado funcional del paciente, más de la mitad de los pacientes se encontraban con un ECOG 2-4, siendo diagnosticados en la mayoría de los casos con un estado de salud aparentemente malo, sin embargo en lo reportado (16), la mayoría de los pacientes presentaban predominio del ECOG 0-1 con estado funcional aparentemente bueno lo que en nuestro caso podría estar relacionado con el tiempo que el paciente tarda en solicitar atención médica.

Por otro lado, la enfermedad voluminosa se presentó en el 61% de los pacientes, relacionado con los niveles séricos de DHL encontrándose con una media de 596.06UI/L similar a lo reportado por (8), lo que justifica la carga tumoral.

Llama la atención que el VEB no fue positivo en ninguno de los casos a diferencia de lo informado (8, 11, 16).

En cuanto al IPI llama la atención que el 73.6% de los pacientes presentó IPI riesgo bajo(grupo de riesgo 1-2), se relaciona con lo expuesto en la literatura (8,11) sin embargo no tuvo relación con la respuesta al tratamiento, cuando se aplicó el nuevo modelo pronóstico denominado Índice Pronóstico para LNH-T periférico inespecífico (PIT o PTCL-L), se encuentra que el 79% presentaban

pronóstico de alto riesgo lo que se relacionó con la respuesta, lo esperado de acuerdo a la literatura.

En cuanto al tratamiento, resulta difícil realizar una evaluación óptima por el pequeño tamaño de la muestra y el alto índice de abandono (15/34). Al final del estudio vivían sin actividad tumoral 2 pacientes, 15 se encontraban perdidos con actividad, probablemente por la extensión, agresividad se consideren perdidos por muerte, 4 viven con actividad, 6 viven en tratamiento, 6 muertos y otro perdido sin actividad, el 73% no respondió al tratamiento, lo que probablemente se deba a la presencia de los factores

de mal pronóstico (Ann Arbor III-IV, ECOG 2-3, PIT 2-3, DHL elevada). Con este índice pronóstico de alto riesgo en el 79% de nuestros pacientes se espera una SG de 26,81% en 5 años (8).

LNH ANAPLÁSICO

El linfoma anaplásico es un linfoma sistémico de células T reconocido inicialmente por Harald Stein en 1985. Es una enfermedad poco común, en este estudio se encontró una incidencia de 2.8, similar a la reportada por Rizvi y cols. 2-3% (8,17) y menor a la informada por Jacobsen 5%(18). En la última clasificación de las neoplasias linfoides de la WHO, está subclasificado como ALK positivo y ALK negativo. Es más frecuente en niños y adultos jóvenes que en adultos mayores (7). En nuestra serie encontramos una edad media de 27 años con un amplio rango (21 a 61 años) de edad similar a lo reportado por (Gómez, Au y cols, (7,11) y menor a lo reportada por Longo y cols (21) con predominio mínimo del género masculino similar reportado (7, 8, 11,21) La frecuencia de síntomas B en 80% de los pacientes mayor a la reportada (21)

A pesar de que no existen reportes formales con respecto al tiempo de evolución, en este tipo de linfoma fue más corto que en los otros subtipos de LNH-T (mediana de 4 meses), lo que probablemente se deba a su comportamiento

naturalmente agresivo (7) lo que se apoya por el hecho de que la mayoría de los pacientes con LNH anaplásico al diagnóstico se encontraron con enfermedad avanzada y afección extranodal (piel, hueso, tejidos blandos y pulmón, bazo, MO como el sitio más común) asociados a síntomas sistémicos. En nuestro estudio, los pacientes se encontraron en etapas avanzadas similares a lo reportado por Jacobsen, Ritsuro, (18, 19) y mayor a lo reportado por Au y cols (11). La enfermedad extraganglionar igual a la reportada por Jacobsen siendo los sitios más frecuentes: MO (20%), hígado (20%), pleura (13%), seguido de pulmón (13%) partes blandas (13%) y 7% que corresponde a cada una de las siguientes regiones: fosas nasales, intestino delgado, bazo y colon presentando 5 sitios de los más frecuentes que reporta la literatura, sin embargo en los artículos (8, 11) refiere predominio nodal.

Por otro lado, la enfermedad voluminosa se encontró en más de la mitad, de los pacientes la localización más frecuente fue: ganglios cervicales (13%), supraclaviculares (13%), partes blandas (13%), seguido de con un 7% en cada una de las siguientes regiones axilar, mediastino, parótida, colon, hígado, inguinal menor a lo reportado por Longo. (21). Solo un paciente presentó masa mediastinal, que concuerda con lo reportado (18).

Los niveles de DHL son similares a lo reportado por Longo (19) lo que se relaciona con la extensión de la enfermedad.

Desde el punto de vista histopatológico, la expresión de CD30 (67%) fue similar a lo reportado por Au, Rizvi, Jacobsen y cols (8, 11,18). En la mayoría de las series, los linfomas anaplásicos que expresan ALK positivo tienen un mejor pronóstico que los que son negativos a este marcador. En nuestra serie, 14/15 pacientes fueron ALK negativos mayor a lo reportado por Rizvi(8) lo que está en relación con la corta supervivencia encontrada y que fue aún menor a la informada por Shiota 1995 (33%), Falini 1999 (15%) y Gascoyne (46%) a 5 años. Vega (20)

La presencia del EBV se encontró en mínima proporción igual a lo reportado por (19, 21)

El índice pronóstico internacional fue con predominio del alto intermedio y alto en 73% de los pacientes, mayor a lo reportado por (19,21).

Debido a lo reducido de la muestra y abandono (4/15 pacientes) es difícil realizar una valoración a la respuesta al tratamiento. Todos los pacientes recibieron CHOP pero la mayoría en forma incompleta, de modo que solo 33 % obtuvo RC, a pesar de ser el subtipo histológico con mejor respuesta aunque tenían factores de mal pronóstico.

Al final del estudio vivían sin actividad tumoral 5 pacientes, de los cuales uno es ALK positivo con una supervivencia esperada de 93% a 5 años según lo reportado por (27) y superior a 70% según Shiota, Falini, Gascoyne y ALK negativo en 4 de ellos, asociado factores adversos (Ann Arbor III-IV, ECOG 2-3, DHL elevada) con una probable supervivencia a 5 años de 37% y según Shiota , Falini ,Gascoyne menor al 46% de acuerdo a lo reportado por Vega(20). Al final del estudio vivían 5 pacientes, 2 viven con actividad tumoral, uno perdido sin actividad tumoral, 3 perdidos con actividad tumoral, 3 murieron y uno vive en tratamiento.

LINFOMA T-NK

El linfoma nasal T-NK se ha reconocido recientemente como una entidad clínico patológico distinto y aunque en la clasificación REAL se clasificó como linfoma angiocéntrico este término es inespecífico y la clasificación de la WHO adoptó el término linfoma nasal T-NK.

La incidencia del LNH T-NK en Occidente es baja y representa el 1,5% de todos los LNH. Sin embargo, en Asia, supone el segundo grupo más frecuente de linfomas periféricos, inmediatamente después de los gastrointestinales, con una proporción del 2,6% al 7% del total. Estas cifras se observan también en algunos países americanos, como México, Guatemala y Perú reforzando, según algunos autores (25, 26, 27, 28), las teorías existentes sobre un posible origen común de

los habitantes de estos países y los asiáticos aunque en nuestra serie los linfomas T-NK representaron el 1.9% de todos los linfomas.

Prácticamente en todas las series revisadas se observa una mayor incidencia en varones que en mujeres, si bien no se aprecia una uniformidad en las proporciones publicadas, debido probablemente al escaso tamaño de las muestras, oscilando desde 4/1 (hombre/mujer) en Europa o 3/1 en Asia (23, 24) y hasta 1,7/1 en México (22, 28). En este estudio fue de 1.7/1, lo que coincide con lo informado por Meneses y cols. La edad de presentación más frecuentemente observada es la sexta década de la vida, con un rango extendido entre la primera y la octava décadas. Nuestros pacientes fueron más jóvenes (Md 26 años, rango: 17 y 46 años).

Con respecto al tiempo de evolución, los pacientes que presentaron el tipo nasal de la enfermedad tuvieron un tiempo de evolución más prolongado (12 meses) en relación con aquellos pacientes con linfoma nasal (6 meses) lo que probablemente se deba a mayor agresividad de éste último.

Algunos reportes (8, 29, 30) informan del predominio de estadios clínicos tempranos al diagnóstico, sin embargo, en nuestro estudio la mayoría de los pacientes se encontraron con enfermedad avanzada, lo cual se ha reportado como factor de mal pronóstico por Li Y(24) para la SG 31% y SLE 19%.

Es importante señalar que de acuerdo con la clasificación anatómica funcional de los linfomas T-NK "tipo nasal" y T-NK "nasal" encontramos diferencias mínima con respecto a la extensión de la enfermedad, lo cual es compatible con lo reportado por Lee y cols.

Las localizaciones más frecuentes del LNH T-NK son las fosas nasales y los senos paranasales, de los cuales el maxilar es el más y el frontal el menos frecuentemente afectado. En este estudio se encontró una frecuencia mucho más elevada de infiltración extraganglionar en comparación con la reportada (29, 31.) El sitio de infiltración mas afectado fue Médula Ósea (MO) seguido de cavidad oral, vestíbulo, orofaringe, órbita mejilla y testículo, zonas reportadas por literatura (11,29). En definitiva, los LNH T-NK muestran un curso clínico agresivo.

Por otro lado, los tumores mayores de 10cm constituyeron el hallazgo menos frecuente en estos pacientes similar a lo reportado (27).

Los niveles de DHL son similares a lo reportado por Chim, Lee y cols con una media de 434UI/L(4,13) aunque no parece tener relación importante con la extensión de la enfermedad. En la variedad tipo nasal la media fue de 300UI/L (97-2068).

El diagnóstico definitivo de esta entidad es histopatológico. Es característico que las biopsias realizadas no presenten, en una valoración inicial, indicios de neoplasia, lo que podría deberse al escaso tamaño de las muestras obtenidas en las biopsias, a la necrosis asociada y al proceso inflamatorio que muchas veces se presenta. Pero el hecho es que la biopsia se positiviza cuando es repetida en fases avanzadas de la enfermedad, cuando esta presenta signos destructivos clínicos y radiológicos.

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, la mayoría de nuestros casos fueron CD56 lo que concuerda con lo reportado por Meneses y cols (28), sin embargo, ninguno de los pacientes fue positivo CD16 o CD57. La incidencia relativamente elevada de los LNH T-NK coincide con áreas endémicas de infección del VEB, el cual también se asocia con una elevada incidencia de carcinomas nasofaríngeos. En los pacientes aquejados de estos últimos, se observan elevaciones de IgA contra la cápside viral del VEB que no se observa en los pacientes con LNH T-NK. En esta región también los linfomas B están asociados al VEB, lo que parece sugerir que existen factores relacionados con la localización geográfica, de mayor relevancia que la asociación a las distintas líneas celulares. En nuestra serie, la proporción de pacientes que expresó EBV fue menor lo que va en contra de lo informado (29, 30)

El IPI en el LNH T-NK tipo nasal y T-NK "nasal" es similar a lo reportado con Rizvi , Au W, Chim , Lee (8, 11, 14, 29, 30) como factor de buen pronóstico sin ningún factor adverso con SG y SLE 90% estadísticamente significativo reportado por Li y cols, sin embargo, en nuestro estudio no se comporta de la misma manera probablemente por la presencia de otros factores de riesgo (Ann Arbor III-IV y ECOG 2-3), que influyeron significativamente con SG y SLE.

Conclusiones

Los LNH de células -T representaron el 15.3% del total de los LNH diagnosticados en el Hospital General de México en el periodo de enero del 2002 a julio del 2006. Esta incidencia está de acuerdo con lo reportado previamente para México.

Se observó incremento anual progresivo de linfomas, lo que probablemente se deba a mayor disponibilidad de la inmunohistoquímica.

Este tipo de linfoma predominó en jóvenes adultos (media 35 años, rango 17-83)

Los subtipos histopatológicos de Linfoma no Hodgkin-T más frecuentes fueron: periférico inespecífico, anaplásico y T-NK seguida de cutáneo y angioinmunoblástico.

Los LNH T-NK se comportaron de manera muy agresiva por lo que se sugiere considerar la clasificación anatómica funcional de la WHO y estadios clínicos para determinar estrategias de tratamiento.

Más de la mitad de los pacientes atendidos se presentó con enfermedad avanzada y factores de mal pronóstico.

La localización ganglionar fue discretamente más común (56%) que la extraganglionar (44%). Donde los sitios extraganglionares más afectados fueron: nariz, médula ósea, pleura pulmón, parótida, colon, hígado, orbita, partes blandas, cavidad nasal, piel y testículo.

La aplicación del Nuevo Modelo Pronóstico para LNH-T Periférico, parece ser más útil para el pronóstico de estos pacientes que el IPI.

Se deberá considerar la negatividad de la ALK, t(2,5) para determinar nuevas estrategias de tratamiento para el LNH anaplásico.

En esta serie no se identificaron otros subtipos de linfomas T, de acuerdo con la clasificación de la WHO/EORTC.

No se incluyó al linfoma linfoblástico.

A pesar de que se toma en cuenta el linfoma anaplásico T o null, las células T null en este estudio se incluyeron únicamente aquellos que expresan receptores T.

Sería conveniente tener protocolo de tratamiento conjunto con Dermatología para todos los linfomas cutáneos.

Bibliografía

1. López G. Linfomas No Hodgkinianos / Generalidades. En Manual Práctico de Hematología Clínica. Sanz MA, Carrera. 1ª Ed. Barcelona: Antares; 2002. p.245-273.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer Incidence in five continents Vol. VII. Lyon: IARC Press,1997,<http://www.dep.iarc.fr>
3. Lin AY.Epidemiology of Hodgkin's disease and Non Hodgkin's lymphoma. En Canellos GP,Lister Ta, Sklar JL(edit). The Lymphomas.Filadelfia: WB Saunders Co 1998: 43-61
4. Magrath IT. Introduction: Concepts and controversies in lymphoid malignancies. En The Non-Hodgkin's lymphoma. Londres: 2nd Ed Magrath; 1997. p.3-46
5. Rivas-Vera S. Linfoma No Hodgkin En Síndromes Hematológicos. Gutiérrez M 1ra. ed. México Prado; 2006; p.551-583
6. Klencke B, Klapan L. Advances and future challenges in non-Hodgkin's lymphoma. Curr Opin Oncol 1998; 10: 422-427.
7. Gómez G J. Linfomas B y T biología molecular y tratamiento. 2da Ed. Nova Sindonia: Madrid 2002; p.217 219
8. Rizvi M A , Evens AM, Tallman M, Nelson B ,Rosen S. T-cell non-Hodgkin Lymphoma. Blood Review 2006; 107: 1255-1263
9. Registro Histopatológico de las Neoplasias en México 2002.Centro Nacional de Epidemiología. DGE SSA 2000(47).
10. Kotylo P. Trastornos Linfoproliferativos. En Hematológica Fundamentos y Aplicaciones Clínicas. Bernadette F, Rodak E. Ed. Panamericana 2da ed. 2005;p.502-509
11. Au W.-Y, Ma SY, Chim CS, Choy C, F. Loong , Lie W y cols. Clinicopathologic features and treatment outcome of mature T-cell and natural killer-cell lymphomas diagnosed according to the World Health Organization classification scheme: a single center experience of 10 years. Annals of Oncology 2005; 16: 206-213.
12. Chapter y cols Pathobiology of non Hodgkin's lymphoma En Hematology Basic principles and practice. Hoffman 4 ed. Philadelphia Churchill livingstone; 2005:cap 73
13. Savage KJ, Aggressive Peripheral T-Cell Lymphomas(Specified and Unspecified Types) Hematology 2005; 268-277

14. Armitage JO, Vose JM. Editorial Towards understanding the peripheral T- cell lymphoma. *Annals Oncology* 2004; 15:1447-1449
15. Rudiger T, Weisemburger DD, Anderson JR y cols. Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the non- Hodgkin's lymphoma classification project. *Ann Oncol.* 2002; 13:140-149.
16. Gallamini A , Stelitano C , Calvi R, Bellei M, Mattei D , Vitolo U y cols. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004; 103:2474-2479
17. Melnyk A, Rodriguez A, Pugh WC, Cabanillas F. Evaluation of the revised European-American lymphoma classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1997; 89:4514- 4520.
18. Jacobsen E Anaplastic large-cell lymphoma, T-/ null- cell type. *The Oncologist* 2006; 11: 831-840
19. Ritsuro S, Yoshitoyo K, Kengo T, Masahiro Ki, Masataka O, Ryo I y cols. Prognostic significance of CD56 expression for ALK-positive and ALK- negative anaplastic large-cell lymphoma of T/null cell phenotype. *Blood* 2000; 96: 2993-3000
20. Vega F, Curso Corto Linfoma Anaplásico de Células Grandes. Department of Hematopathology MD Anderson Cancer Center Houston Texas
www.seapcongreso.com/2005/Curso/
21. Longo G , Fiorani C , Sacchi S , Callea V , Lombargo M , Federico M y cols. Clinical characteristics, treatment outcome and survival of 36 adult patients with primary anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica* 1999; 84:425-430
22. Gutiérrez M. Linfoma de fosas nasales, revisión de 62 pacientes. *Rev Invest Clin Mex* 1984; 36:1-6
23. Cheung MMC, Chan JKC, Lau WH, Food W, et al. Primary Non-Hodgkin's Lymphoma of the Nose and nasopharynx: Clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 76-79
24. Li YX , Yao B , Jin J , Wang W-H , Lui Y-P , Song Y-W , Wang S-L y cols. Radiotherapy As Primary Treatment for Stage IE and IIE Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma; *J Clin Oncology* 2006;24: 181-189
25. Iturraspe A, Pendás L S, Rodriguez V. *Cir Oral y Maxilofac* 2005; 27;100-108
26. Gaal K, Sun NC, Hernandez AM, Arber DA. Sinonasal NK/T-cell lymphomas in the United States. *Am J Surg Patho* 2000;24: 1511- 1518
27. Hanna E, Wanamaker J, Adelstein D, Tubbs R, Lavertu P. Extranodal lymphomas of the head and neck. A 20-year experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123:1318-1322

28. Meneses G, Súchil L, de la Garza S J, Gómez GE. Linfomas angiocéntricos centofaciales de células T/NK. Aspectos histopatológicos y algunas consideraciones clínicas de 30 pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, México. *Cir Ciruj* 2002;70: 410-416.
29. Lee J ,Perk Y H , Kim WS , Lee S-S , Ryoo B-Y , Yang S-H y cols. Extranodal nasal type NK/T- cell Lymphoma: Elucidating clinical prognostic factors for risk-based stratification of therapy. *European J of Cancer* 2005; 41: 1402-1408
30. Chim C-S ,Ma SY , Au W-Y , Choy C ,Lie AK., Liang R y cols. Primary nasal natural killer cell lymphoma: long-term treatment outcome and relationship with the International Prognostic Index. *Blood* 2004; 103:216-221
31. Kim TM, Park YH , Lee S-Y , Kim J-H , Kim D-W ,Im S-A y cols. Local tumor invasiveness is more predictive of survival than International Prognostic Index in stage IE/IIe extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type.