



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

LINFOMAS NO HODGKIN ASOCIADOS A VIRUS DE  
INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N O   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

ÁNGEL NOÉ HERNÁNDEZ MOLINA

TUTOR: Esp. CLAUDIA PATRICIA MEJÍA VELÁZQUEZ

MÉXICO, D.F.

2010



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.



---

## AGRADECIMIENTOS

*Las palabras nunca serán suficientes para agradecer a todas las personas que a lo largo de este caminar estuvieron siempre fieles a mi lado, apoyándome incondicionalmente en todo, gracias a todos ustedes por creer en mí y hacer posible que consiguiéramos esta meta.*

### **A Dios:**

*Gracias una vez más por estar siempre a mí lado en todo momento y por darme fuerza para seguir adelante y no dejarme caer.*

### **A mi Mamá:**

*Por darme la vida, por todo ese amor incondicional hacia tus hijos, por todos tus sacrificios que se, fueron enormes, estoy orgulloso de contar con una Mamá como tú, gracias por ser mi madre y por preocuparte por el bienestar tus hijos, siempre estaré en deuda contigo te Amo Mamá.*

### **A mi Papá:**

*Muchísimas gracias por motivarme a terminar una carrera, gracias por todas esas regañadas que me diste a lo largo de este camino y que ahora comprendo lo mucho que te preocupas por nuestro bienestar, gracias por siempre apoyarme y creer en mi te Amo Papá.*

### **A mi tía Sara:**

*Por escuchar a sus sobrinos y tener las palabras adecuadas para darnos ánimo y levantarnos cada vez que nos sentíamos afligidos, gracias por apoyarme prestándome su carro cada vez que lo necesite, es la mejor tía que tengo. La Amo tía Sara.*

### **A mis hermanos:**

*Josué, Rachel y Samari por contar con su apoyo cuando más lo necesite, Josué gracias por prestarme tu carro cada vez que lo necesitaba, Rachel gracias por apoyarme económicamente con lo que podías, Samari gracias*

---



---

*por ser mi paciente y levantarte temprano para ayudarme, cada uno de ustedes apporto mucho para que lograra esta meta y sé que siempre contare con ustedes y ustedes contarán conmigo. Los Amo.*

***A Angélica:***

*Gracias por estar a mí lado todos estos años y ayudarme a estudiar cuando más lo necesite, tú eres parte fundamental en este logro sin tu apoyo incondicional y motivación no lo hubiera logrado, gracias por todo ese amor incondicional que sientes por mi y sé que siempre estará tu mano para ayudarme. Te amo muchísimo, siempre estaré en deuda contigo.*

***A mi directora de tesina Esp. Claudia Patricia Mejía Velázquez:***

*Muchísimas gracias por el apoyo que me dio al estructurar y revisar esta tesina y por haberle dedicado tiempo a este trabajo a pesar de las múltiples labores que tiene.*

***A mis amigos:***

*Mario, Gerardo, Adrian, Luis Enrique, Rodrigo, Christian, Ricardo, Alejandro, Margarita, Carmen, Citlaly, Liz y muchos más gracias por su compañía, apoyo y buenos momentos que pasamos juntos en este camino.*

***A la Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Odontología:***

*Gracias por darme la oportunidad de pertenecer a tus filas, por todos los conocimientos que en las aulas adquirí y ser orgullosamente formado en la UNAM.*

---



---

ÍNDICE:

I. Introducción.....	1
1. Antecedentes.....	3
1.1 Virus de inmunodeficiencia humana.....	4
1.1.1 Estructura viral.....	6
1.1.1.1 Genes estructurales.....	8
1.1.1.2 Genes reguladores.....	9
1.1.1.3 Secuencias repetidas largas.....	10
1.1.2 Ciclo biológico.....	12
1.1.3 Mecanismos de inmunosupresión.....	17
1.2 Sistema inmunológico.....	19
1.2.1 Órganos linfoides.....	21
1.2.1.1 Órganos linfoides primarios.....	23
1.2.1.2 Órganos linfoides secundarios.....	24
1.2.2 Inmunidad celular y humoral.....	30
1.3 Clasificación actual de los linfomas.....	36
1.3.1 Linfomas Hodgkin.....	39
1.3.2 Linfomas no Hodgkin.....	41
1.3.2.1 Tipos de linfoma no Hodgkin.....	42
2. Linfomas no Hodgkin asociados a VIH.....	51
2.1 Linfomas específicos en pacientes infectados por VIH.....	52

---



---

2.1.1 Linfoma primario de cavidades serosas.....	52
2.1.2 Linfoma plasmablástico de la cavidad bucal.....	53
2.2 Linfomas inespecíficos en pacientes infectados por VIH.....	55
2.2.1 Linfoma de Burkitt.....	55
2.2.2 Linfoma B difuso de células grandes.....	58
2.2.3 Linfoma primario del sistema nervioso central SNC.....	62
2.2.4 Linfoma B de la zona marginal asociado a mucosas (MALT)....	63
2.2.5 Linfoma T periférico.....	65
3. Conclusiones.....	67
4. Bibliografía.....	69

---



---

## I. INTRODUCCIÓN

Los virus se han relacionado con varios tipos de cánceres humanos desde la segunda mitad del siglo XX.

Para los investigadores, la implicación de los virus en el desarrollo del cáncer es, un hecho tremendamente atractivo. Esta atracción se ha fundamentado en la aportación que ha tenido y tiene el estudio de los virus oncogénicos en el conocimiento de la carcinogénesis.

Las células del sistema linfático son especialmente susceptibles al daño viral. Varios virus, entre los que se incluyen el virus del simio 40 (VS40), el virus de Epstein-Barr y el virus herpes humano tipo 8 (VHH-8), han sido asociados con linfomas.

Los linfomas son un conjunto de enfermedades cancerosas que se desarrollan en el sistema linfático, que también forman parte del sistema inmunitario del cuerpo humano. El linfoma resulta cuando un linfocito sufre un cambio maligno y se acumula debido a la multiplicación exagerada y/o fracaso en la apoptosis interfiriendo en el desarrollo de las células sanguíneas normales y creando masas tumorales que en la mayoría de los casos se desarrollan en los ganglios linfáticos, sin embargo dado que la linfa circula a lo largo de todo el cuerpo, se pueden generar en otros sitios anatómicos. Las distintas categorías de los linfomas podrían sintetizarse en dos grandes grupos, la enfermedad de Hodgkin (EH) y el linfoma no Hodgkin (LNH).

Se desconoce si la presencia de estos virus en linfomas es una de las causas de su desarrollo o una consecuencia de que las células linfomatosas sean más susceptibles de ser infectadas.

En el caso especial de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana el sistema inmunitario juega un papel fundamental en la defensa, no



---

solo frente a agentes externos, sino frente a cualquier elemento del cuerpo que se empiece a comportar de forma anómala, como ocurre cuando se desarrolla un cáncer. Así como uno de los primeros pasos que debe seguir una célula cancerosa para progresar y multiplicarse es evadir los mecanismos que controlan el crecimiento celular, otro de los elementos que debe sortear es el sistema inmunitario.

Cualquier tipo de inmunodeficiencia va a favorecer el desarrollo de cánceres por dos razones. En primer lugar, porque muchos de los cánceres que se inician, y que en condiciones normales serían eliminados, van a sobrevivir. En segundo lugar, y de forma indirecta, por que la propia inmunodeficiencia hace que también se tenga una mayor predisposición a la infección por muchos gérmenes, entre los que se encuentran los virus y, por supuesto, aquellos que han demostrado tener un poder oncogénico. Este hecho parece estar incluso más potenciado en el caso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). De hecho, una de cada diez personas infectadas por el VIH tiene algún tipo de cáncer asociado con dicha infección.

Dentro de los linfomas mas asociados a la infección por virus de inmunodeficiencia humana están los linfomas no Hodgkin, la incidencia de estos linfomas es de 100 a 200 veces mayor que en la población general, por lo tanto desde 1985 están incluidos en la lista de enfermedades definatorias de SIDA y son la segunda neoplasia más frecuente tras el sarcoma de Kaposi (SK).

En la actualidad, los linfomas no Hodgkin representan una de las neoplasias malignas más complejas y diversas en la práctica clínica, y debido a su naturaleza maligna, su identificación rápida, diagnóstico y tratamiento es fundamental para la supervivencia del paciente.





---

## 1. ANTECEDENTES

En el verano del año de 1981, los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades Centers for Disease control and Prevention (CDC) de los Estados Unidos identificaron cinco casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* K (PC) en jóvenes pacientes de Los Ángeles. Durante los meses siguientes fueron declarados en esta institución 26 casos de Sarcoma de Kaposi (SK) procedentes de Nueva York y de California. El hecho de que la mayoría de estos casos se encontraba un importante déficit inmunológico asociado a la respuesta celular constituyó la base argumental para aceptar la existencia de un nuevo síndrome que, a partir de 1982, se denominó Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Por otro lado, el hecho de que la mayoría de ellos fuesen heroinómanos, hemofílicos y homosexuales hizo pensar que podía tratarse de un virus que se transmitía por vía sanguínea y sexual.<sup>1</sup>

En cualquier caso, no fue hasta el año de 1983 cuando Barré-Sinosí (Instituto Pasteur, Paris) identifico y aisló un retrovirus a partir de linfocitos T periféricos de un paciente con una linfadenopatía generalizada. Desde el año 1985 se denomina virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).<sup>1</sup>

La hipótesis científicamente aceptada es que el VIH constituye una variante mutada de determinados retrovirus presentes en monos africanos (SIVagm, virus de la inmunodeficiencia simia en *Cercopithecus aethiops*), que en su momento y a través de la manipulación de carne de mono cruda, pasó a una comunidad humana que se mantuvo relativamente aislada hasta que en los años sesenta o setenta los importantes cambios demográficos y conductuales facilitaron la propagación masiva del virus.<sup>1</sup>

---

Aunque el VIH se ha aislado en diferentes fluidos orgánicos, como la saliva o las secreciones bronquiales, los datos epidemiológicos limitan la transmisión efectiva sólo a través de la sangre y productos plasmáticos contaminados, del semen, de las secreciones vaginales y cervicales, y a través de la leche materna durante la lactancia. No se consideran vías efectivas de transmisión ni los insectos ni los contactos casuales (darse la mano, compartir cubiertos o vasos, etc.); son, por tanto, la transmisión parenteral, sexual y vertical las únicas formas de contagio aceptadas.<sup>1</sup>

## 1.1 VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El VIH es un retrovirus no transformante, perteneciente a la familia de los lentivirus, los cuáles han sido aislados en diferentes especies de mamíferos superiores y se caracterizan por producir patologías de lenta evolución que podemos agrupar en tres tipos de síndromes: neurológicos, autoinmunes y de inmunodeficiencia.<sup>2</sup> (figura1).

Hasta el momento se han aislado dos tipos de VIH que se denominan VIH-1 y VIH-2.<sup>2</sup>

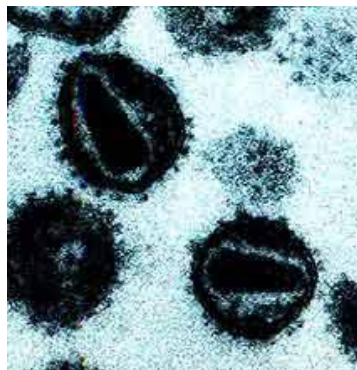


Figura 1 Microfotografía electrónica del VIH

<http://pathmicro.med.sc.edu/spanish-virology/spanish chapter6.htm>



---

Su genoma es una cadena de ARN monocatenario que debe copiarse provisionalmente a ADN para poder multiplicarse e integrarse en el genoma de la célula que infecta. El proceso de conversión de ARN en ADN es una característica principal de los retrovirus y se lleva a cabo mediante acciones enzimáticas de transcriptasa inversa.<sup>3</sup>

El virus se replica sobre todo en los órganos linfoides periféricos, bazo, ganglios linfáticos y tejido linfoide relacionado con intestinos. Poco después de la infección, la replicación viral se produce con gran rapidez, con lo que asegura la destrucción futura de los linfocitos CD4+.<sup>4</sup>

Los macrófagos también son infectados por VIH y estimulados por otros antígenos; pueden servir como reservorios del virus, en forma de ADN proviral integrado, lo mismo que los linfocitos T y las células de memoria de los ganglios linfáticos.<sup>4</sup>

A medida que progresa la enfermedad las funciones de los linfocitos B son afectadas por el control de los linfocitos CD4+. La destrucción del subconjunto de linfocitos CD4+ cooperadores constituye un daño particularmente grave para la respuesta inmunitaria estructurada por el hospedero. Este trastorno de la respuesta inmunitaria propicia el desarrollo de microorganismos oportunistas que normalmente son controlados por los linfocitos T.<sup>4</sup>

Actualmente, se han identificado dos grupos genéticos del virus VIH-1, M (mayor o principal) y O (atípico). El grupo M se subdivide en ocho tipos (A a H), los cuales presentan distribuciones geográficas distintas; por ejemplo, el subtipo B se propaga por actividad homosexual en Europa y Estados



---

Unidos, mientras que los subtipos C y E lo hacen sobre todo por relación heterosexual en África. Con mucho, estos dos grupos causan el mayor número de infecciones.<sup>4</sup>

Los brotes epidémicos del VIH-1 más explosivos se han producido en los llamados países del grupo III, en Asia (incluso India), Tailandia, Europa Oriental, Medio Oriente y norte de África, causados por el subtipo A que se propaga por relaciones heterosexuales. Entre las naciones intermedias o del grupo II se hallan las de África central y Oriental, donde el virus se ha propagado durante los últimos 25 años, sobre todo mediante la relación heterosexual y por infección de lactantes. Por último, en Europa occidental, Estados Unidos y Australia el virus se ha diseminado principalmente por relaciones homosexuales.<sup>4</sup>

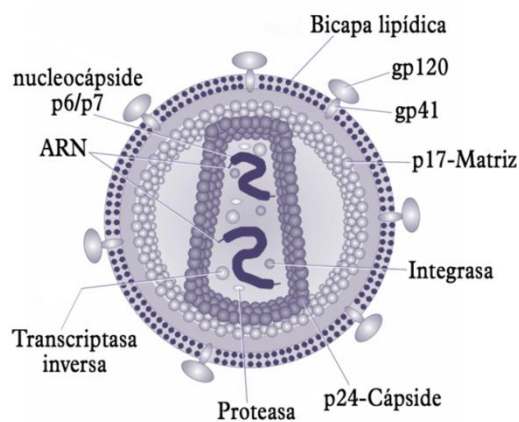
En el este de África se aisló otro virus, VIH-2, de personas en riesgo especial de contraer infecciones de transmisión sexual, como las sexoservidoras; sin embargo este virus no ha causado enfermedad clínica tan grave como el VIH-1.<sup>4</sup>

### 1.1.1 ESTRUCTURA VIRAL

El VIH mide 100 a 500nm de diámetro y tiene una envoltura externa de lípidos, penetrada por 72 filamentos (“espigas”) glucoproteínicos, constituidos por la proteína capsular (**env**). El polipéptido **env** se compone de dos subunidades, la protuberancia externa de glucoproteína (**gp120**) y la porción transmembranal (**gp 41**) que une la protuberancia con la envoltura lipídica del virus. En **gp120** se encuentra el sitio de fijación a receptores y antígenos muy importantes.<sup>4</sup>

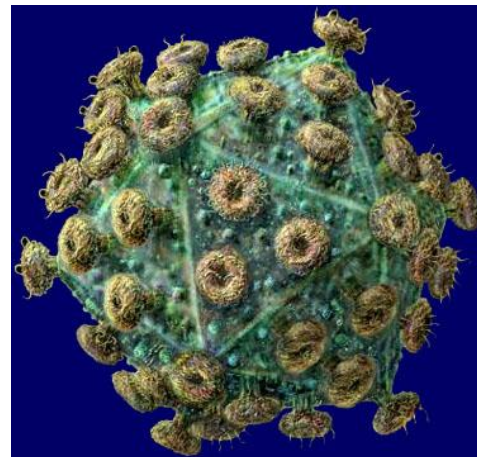
La superficie interna de la envoltura lipídica viral está cubierta por proteína de matriz (**p17**). En el caso del VIH-1, la envoltura lipídica envuelve una cubierta icosaédrica de proteína (**p17**) que contiene un núcleo proteínico con aspecto de vaso o cono (**proteínas p24, p6, p7 y p9**) compuesto por dos moléculas de ARNcs en forma de ribonucleoproteína (figura 2a y 2b). Existen varias copias de las enzimas transcriptasa inversa, integrasa y proteasa unidas al genoma diploide de ARNcs de cadena positiva. <sup>4</sup>

Figura 2a



<http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:VIH-viri%C3%B3n.png>

Figura 2b



<http://www.accionchilena.cl/Ecofilosofia/teoriasintetica.htm>

Su genoma tiene una longitud de 9.800 pares de bases y está formado por tres genes estructurales y al menos seis genes reguladores. <sup>2</sup> (Tabla 1)<sup>5</sup>. Además, en su forma de provirus el genoma viral se encuentra flanqueado por unas secuencias repetidas (LTR) que le permiten la integración en el genoma celular y en las que se localizan los elementos reguladores de la iniciación de la transcripción viral. <sup>2</sup>



---

### 1.1.1.1 GENES ESTRUCTURALES

El gen *env* codifica las proteínas que constituye la envoltura viral y una proteína de 160 kilodaltons (KD) que es procesada mediante proteólisis en dos subunidades, gp120 y gp41, siendo este proceso esencial para la infectividad viral. La gp120 constituye la porción exterior de la envoltura viral que participa directamente en el reconocimiento del receptor específico del virus, la molécula de CD4. La gp41 se encuentra anclada en la membrana viral y es la proteína que está implicada en el proceso de fusión de membranas entre el virus y la célula, una vez que se ha producido la unión del virus a su receptor.<sup>2</sup>

El gen *gag* codifica una proteína de 55KD que es procesada por la proteasa viral en proteínas de menor tamaño (p24, p17, p9 y p6). La p24 es la proteína estructural que constituye mayoritariamente la capsida o *core* viral. La p17 es una proteína que forma la matriz del virus. Las p6 y p9 se asocian al ARN viral. La p6 es una proteína crítica en la encapsidación del genoma y favorece a la formación de partículas virales maduras.<sup>2</sup>

El gen *pol* codifica la síntesis de la enzima transcriptasa inversa cuya actividad ARN polimerasa-ADN dependiente realiza el proceso de retrotranscripción del genoma viral. Codifica asimismo dos enzimas esenciales en el ciclo replicativo del virus: la integrasa, que permite la integración del genoma proviral retrotranscrito por la transcriptasa inversa, y la proteasa que participan en el proceso de integración y en el procesamiento de los precursores pre-proteicos que formarán la estructura del virión.<sup>2</sup>



---

### 1.1.1.2 GENES REGULADORES

El VIH se encuentra sometido a un estrecho proceso de regulación genética. De los seis genes reguladores conocidos hasta el momento únicamente *nef*, *rev* y *tat*, son genes esenciales para la replicación viral. Los otros tres genes *vif*, *vpr*, y *vpu* son genes reguladores menores que colaboran en la transcripción del genoma viral o en la infectividad y maduración de los viriones. El papel de otros genes como *vpx* y *tev* se encuentra menos definido.<sup>2</sup>

El gen *vpu* codifica una proteína cuya mutación origina una disminución en la producción de partículas virales y una acumulación intracelular de las mismas por lo que probablemente se encuentra implicada en los procesos de maduración y liberación de viriones.<sup>2</sup>

El gen *vpr* sintetiza una proteína cuya delección tiene como consecuencia una disminución en la replicación viral. Tiene una función de transporte del ADN proviral retrotranscrito en el citosol al núcleo.<sup>2</sup>

El producto del gen *vif* es una proteína que no es esencial para la replicación viral. Sin embargo, su delección conlleva una importante disminución en la infectividad del VIH.<sup>2</sup>

El gen *nef* codifica una proteína que altera la función de la célula infectada en la que regula negativamente la expresión de CD4, protege así las células infectadas de los fenómenos de superinfección y de su reconocimiento por linfocitos citotóxicos.<sup>2</sup>



---

*Nef* es un gen esencial para la replicación del VIH, aumenta la infectividad viral.<sup>2</sup>

El gen *tat* codifica una proteína de localización nuclear. Tat aumenta la transcripción del genoma viral mediante un doble mecanismo: como iniciador de la transcripción y como elongador del ARNm naciente.<sup>2</sup>

El gen *rev* sintetiza una proteína nuclear que se acumula preferentemente en las estructuras nucleolares. La proteína *rev* es esencial para la replicación viral y se encuentra implicada en el procesamiento y transporte del ARNm del VIH.<sup>2</sup>

### 1.1.1.3 SECUENCIAS REPETIDAS LARGAS (LTR)

En su forma de provirus integrado, el VIH presenta unas regiones repetidas situadas en ambos extremos del genoma viral que no codifican por proteínas virales sino que participan en la regulación de la transcripción viral. La transcripción del VIH a partir de su forma de provirus integrado requiere la interacción de distintos factores celulares con las secuencias reguladoras localizadas en LTR viral.<sup>2</sup>





**Tabla 1 Nomenclatura, función y localización de las proteínas codificadas por el genoma viral**<sup>5</sup>

<b>Gen</b>	<b>Proteína</b>	<b>Función</b>	<b>Localización</b>
Gag	p55, p24,p17, p9, p6	Dirige el ensamblaje de los viriones; poliproteína precursora de las proteínas de la nucleocápside: matriz (p17), cápside (p24), nucleocápside (p9 y p7)	Nucleocápside del virión
Pol	Transcriptasa inversa, Integrasa y proteasa	Poliproteína precursora de las enzimas virales: proteasa (p10), retrotranscriptasa o p51/p66 e integrasa (p32)	Virión
Vif	Vif	Interviene en la decapsidación del virión; limita el efecto antiretroviral de la proteína celular Al favorecer su degradación.	Citoplasma celular
Vpx (VIH-2)	Vpx	Permite que el DNA viral llegue al núcleo celular	Virión
Vpr	Vpr	Ayuda a detener el ciclo celular y evitar la proliferación de las células; permite que el DNA viral llegue el núcleo celular	Virión
Tat	Tat	Transactivador transcripcional: se une a factores celulares promoviendo la elongación y la formación de complejos de iniciación	En el núcleo celular
Rev	Rev	Regula el transporte al citoplasma y la traducción del ARNm.	En el núcleo celular
Vpu (VIH-1)	Vpu	Induce la degradación de la moléculas de CD4; forma poros transportadores de iones que incrementan la liberación de virus	Proteína de membrana celular
Env	Gp160, Gp120, Gp41	Secuestra las moléculas de CD4 a nivel del retículo endoplasmático. Superficie ( gp120): Proteína de unión al receptor CD4  Transmembrana (gp41): Proteína de fusión a la membrana	Envoltura del virión y en la membrana plasmática

Nef	Nef	Degradación de las moléculas de CD4 así como las moléculas del MHC de tipo I y II; aumenta infectividad viral	Citoplasma, membrana plasmática
-----	-----	---	---------------------------------

### 1.1.2 CICLO BIOLÓGICO DEL VIH

Podemos dividir el ciclo biológico del VIH en dos etapas bien diferenciadas, la fase temprana que culmina con la integración del ADN proviral en el ADN de la célula y la fase tardía que supone la transcripción del genoma viral y la generación de una progenie infecciosa.<sup>2</sup>

La primera fase del ciclo biológico del VIH comprende los procesos denominados “tempranos” en la infección viral y que incluye la entrada del virus en la célula, la desencapsidación y retrotranscripción del genoma viral, el transporte al núcleo y la integración en el genoma de la célula hospedera.<sup>2</sup>

(Figura 3).

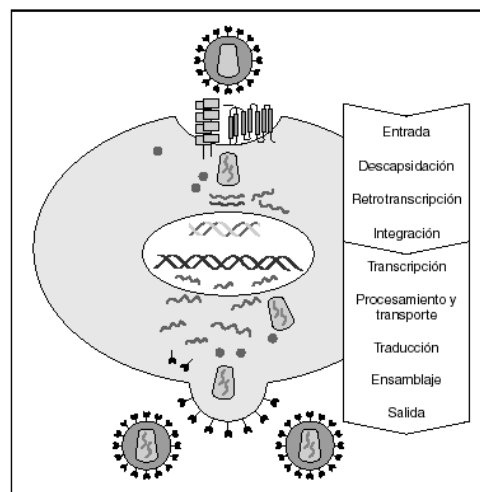


Figura 3 ciclo biológico del VIH.

Alcamí J. Avances en la inmunopatología de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(8):486-96. <http://external.elsevier.es/espacioformacion/eimc/temas/m3t2.pdf>

La entrada del VIH en la célula se produce mediante la interacción con dos tipos de receptores. Por una parte existe un receptor específico y común a todos los subtipos del VIH, la molécula CD4. Esta proteína se encuentra presente en la superficie de los linfocitos T “cooperadores” y en células de estirpe mononuclear fagocítica. Por otra parte, muy recientemente se ha caracterizado el correceptor viral que en realidad no es un receptor único sino una familia de proteínas que corresponden a determinados receptores de citocinas. Las citocinas constituyen una familia de mediadores inmunológicos cuya principal función es la de ser mediadores inflamatorios implicados en los procesos de migración y activación leucocitaria. Son producidas por monocito polimorfonucleares y linfocitos CD4 y CD8. Para realizar su función, las citocinas interactúan con distintos receptores situados en la membrana celular. Estos receptores transducen señales de activación mediante su acoplamiento a proteínas G. Los más importantes parecen ser CCR5 y CXCR4.<sup>2</sup> (Figura 4).

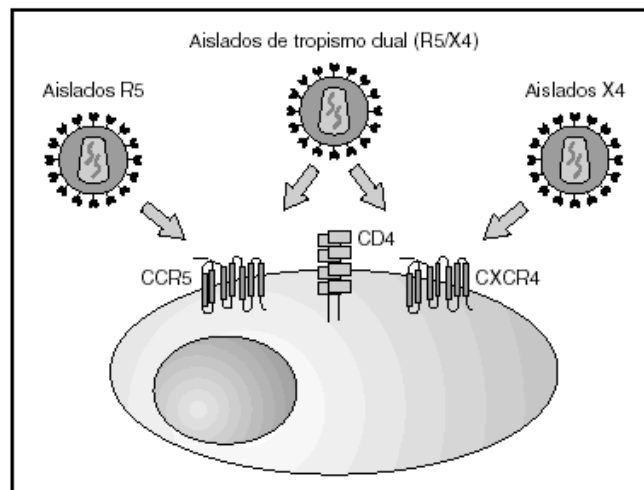


Figura 4 Receptores y correceptores del VIH.

Alcamí J. Avances en la inmunopatología de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(8):486-96. <http://external.elsevier.es/espacioformacion/eimc/temas/m3t2.pdf>

Una vez realizada la interacción entre la gp120 y sus receptores, se produce un proceso de fusión entre la membrana viral y celular en el que participa la gp41 y que permite la internalización de la nucleocapside viral y la desencapsidación del genoma vírico.<sup>2</sup> (Figura 5).

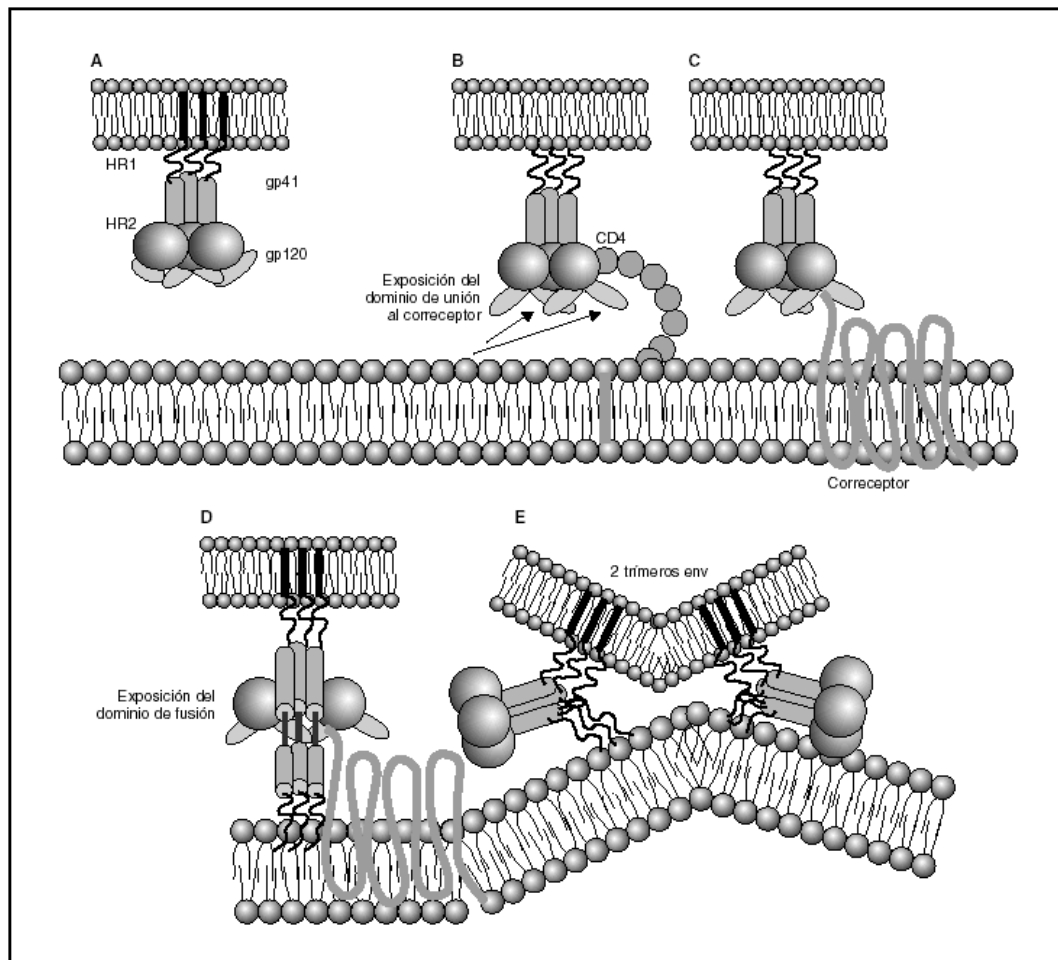


Figura 5 Dinámica de la interacción con los receptores virales y del proceso de fusión. A) Envuelta VIH; B) interacción con CD4 y cambio conformacional de la gp120; C) interacción con los coreceptores; D) exposición del dominio de fusión y anclaje en las membranas viral y celular; E) formación de estructura de 6-hélices. Fusión de las membranas.

Alcamí J. Avances en la inmunopatología de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(8):486-96. <http://external.elsevier.es/espacioformacion/eimc/temas/m3t2.pdf>

Una vez que la nucleocapside viral penetra en la célula se produce la retrotranscripción de una de las hebras de ARN viral mediante la enzima transcriptasa inversa (TI) que es transportada en el propio virión. La retrotranscripción supone un complejo proceso que se realiza en el citoplasma celular. En nueve pasos y mediante la utilización de sus actividades ADN polimerasa y ARNasa, la TI genera una doble hebra de ADN que duplican los LTR que se sitúan en ambas extremidades del genoma proviral. Una vez sintetizado, el ADN es transportado al núcleo y se integra en el genoma celular mediante la acción de una “integrasa” viral constituyendo lo que se denomina un “provirus integrado”. En el proceso de transporte participan activamente proteínas virales como *Vpr* y la proteína de la matriz viral p17.<sup>2</sup> (Figura 6).

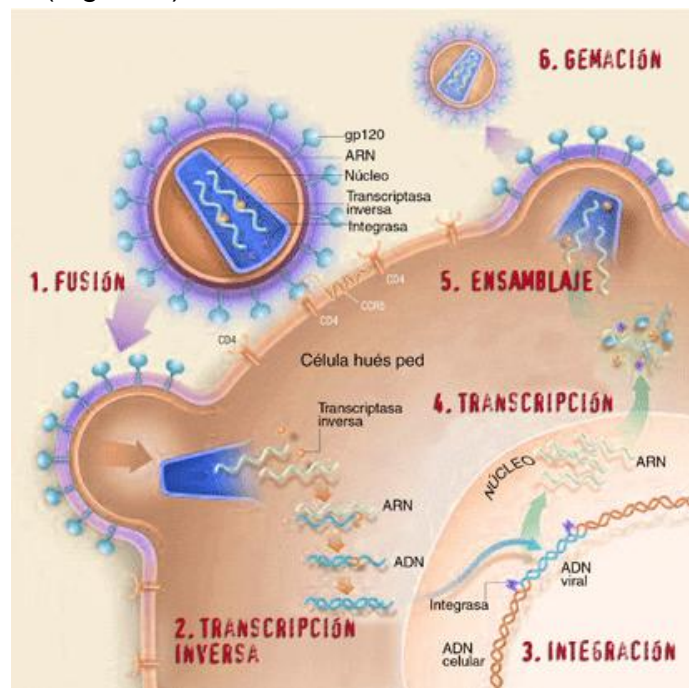
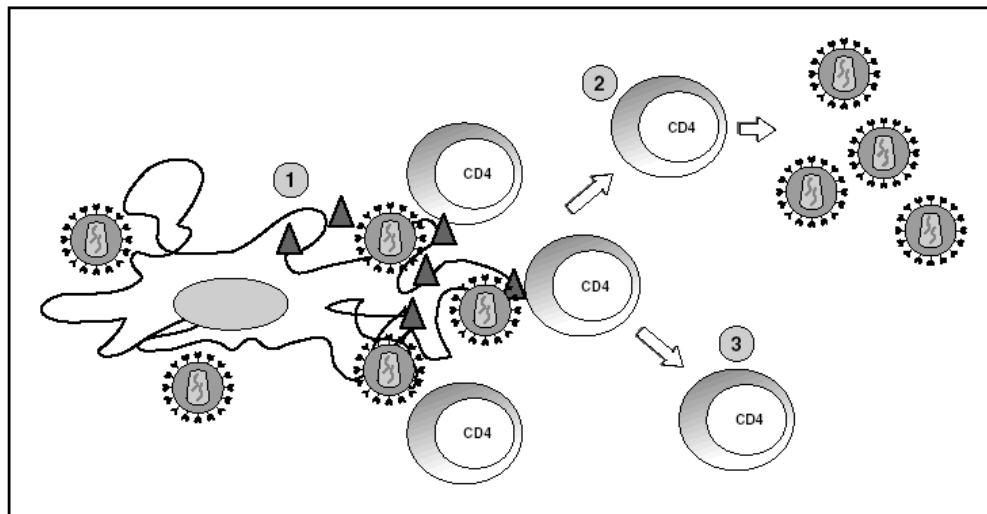


Figura 6. Ciclo biológico

[http://cmcmotilla9.blogspot.com/2010\\_06\\_01\\_archive.html](http://cmcmotilla9.blogspot.com/2010_06_01_archive.html)

En linfocitos CD4 en reposo, una vez internalizado, el genoma viral es retrotranscrito de forma incompleta y no se produce la finalización de la retrotranscripción y la integración a menos que la célula sea activada.<sup>2</sup>

El VIH tiene dos dianas principales: los linfocitos CD4 y los macrófagos tisulares. Los linfocitos CD4 de sangre periférica se encuentran infectados en una porción muy minoritaria (entre un 1% y un 10%). Sin embargo, el estudio de los órganos linfoides, especialmente los ganglios linfáticos, revela una enorme carga viral en los mismos. Cuando se analiza el ADN proviral, se observa que hasta un 40% de los linfocitos CD4 de los pacientes seropositivos se encuentran infectados por el VIH. En el estudio del ARN viral en órganos linfoides se observa una enorme cantidad de viriones que se disponen esencialmente en los espacios interdigitantes de las células dendríticas, en estrecho contacto con linfocitos.<sup>2</sup> (Figura 7).



**Figura 7.** Infección por el VIH en órganos linfoides. 1) Virus extracelular alrededor de las células dendríticas; 2) linfocitos CD4 activados infectados de forma productiva; 3) linfocitos CD4 no activados infectados de forma latente.

Alcamí J. Avances en la inmunopatología de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(8):486-96. <http://external.elsevier.es/espacioformacion/eimc/temas/m3t2.pdf>



---

La segunda diana del VIH la constituyen las células de estirpe macrofágica. El porcentaje de macrófagos infectados es muy reducido. En órganos linfoides, únicamente entre 1/15,000 y 1/100,000 macrófagos se encuentran infectados.<sup>2</sup>

### 1.1.3 MECANISMOS DE INMUNOSUPRESIÓN

Durante muchos años, los mecanismos por los que la infección por el VIH causaba la intensa inmunosupresión que caracteriza el SIDA han sido mal comprendidos. La contradicción estriba en el hecho de que la cantidad de virus detectable en sangre era muy baja y esto hacía difícil de explicar la intensa linfopenia CD4 y establecer una relación causa-efecto entre ésta y la infección viral. Este hecho llevó a postular distintas teorías de destrucción indirecta que tenían como denominador común la hipótesis de que la inmunosupresión y la destrucción linfocitaria no eran debidas a una lisis viral directa, sino a mecanismos indirectos en los que participaba el sistema inmune.<sup>2</sup>

Hoy sabemos que el SIDA es sin ninguna duda una enfermedad viral en la que su agente causal, el VIH, presenta una cinética de replicación muy agresiva. Estos hallazgos resaltan el papel que la replicación viral tiene sobre la destrucción directa de los linfocitos CD4 y confieren menor importancia a los mecanismos de destrucción indirecta postulados en la patogenia de la destrucción de los linfocitos CD4.<sup>2</sup>

Los **mecanismos de destrucción directa** de linfocitos CD4 representa la causa más importante “in vivo” de destrucción linfocitaria. Esta destrucción correspondería a un 1% del total de linfocitos T del organismo. El que la



---

destrucción del sistema inmune sea mucho más lenta de lo esperado, refleja, la capacidad de regeneración del mismo que es capaz de “reponer” las células destruidas. En efecto, el tratamiento con combinaciones de fármacos eficaces origina, junto a la caída de la carga viral, un aumento paralelo en el número de linfocitos CD4. Sin embargo, la recuperación de la cifra de linfocitos CD4 no es total y probablemente existen otras causas que impiden una completa reconstitución inmune.<sup>2</sup>

Es posible que la replicación viral crónica lleve a un “agotamiento” o a un daño irreversible en la capacidad de regeneración del sistema inmune.<sup>2</sup>

Otra posibilidad es que la replicación viral se mantenga en ganglios linfáticos a pesar de que en sangre periférica existan niveles bajos o indetectables.<sup>2</sup>

Dentro de los **mecanismos de destrucción indirecta** esta la apoptosis o “muerte celular programada” que se sabe representa un mecanismo fisiológico de autocontrol mediante el cual la célula se “suicida” de forma controlada. Los mecanismos de apoptosis son naturales e incluso “protectores” frente al crecimiento incontrolado celular y juega un papel muy importante en todos los sistemas de desarrollo: embriogénesis, proliferación y diferenciación hematopoyética, control de la proliferación tumoral, regulación de la activación inmune. En este último sistema, se ha demostrado que el bloqueo de la molécula de CD4 mediante anticuerpos monoclonales previamente a la activación del receptor antigénico, lleva a la apoptosis de la célula activada. Por tanto, una activación “asincrónica” o “incompleta” de los linfocitos CD4 origina una activación “anormal” de la célula que la lleva a un programa de muerte por apoptosis en vez de inducir





---

una respuesta inmune adecuada. Se ha demostrado que tanto el contacto de partículas virales como de proteína gp120 con los linfocitos CD4, tienen un efecto similar al descrito mediante la utilización de anticuerpos anti-CD4 e induce apoptosis si las células son activadas posteriormente. La apoptosis podría representar un mecanismo de destrucción de linfocitos CD4 en la infección por el VIH que afectaría no sólo a las células infectadas, sino que podría provocar la destrucción de linfocitos no infectados preactivados anormalmente por gp120 unidas a sus receptores.<sup>2</sup>

Se ha demostrado que en ganglios linfáticos de pacientes infectados existe “in vivo” una mayoría de células apoptóticas que no se encuentran infectadas y una minoría de células que replican activamente el virus y que no presentan signos de apoptosis.<sup>2</sup>

En el grupo de **mecanismos inmunes y autoinmunes** se engloba una serie de hipótesis que postula que sería el propio sistema inmune el que originaría la destrucción de los linfocitos CD4, debido a un reconocimiento “erróneo” de sus dianas. Estas hipótesis tienen poco soporte experimental y probablemente no tengan un papel importante “in vivo”.<sup>2</sup>

## 1.2 SISTEMA INMUNOLÓGICO

El sistema inmunitario incluye todas las estructuras y procesos que proporcionan una defensa frente a patógenos (agentes productores de enfermedad) potenciales. Estos mecanismos de defensa se pueden agrupar en dos categorías: inmunidad **innata** (o **inespecífica**) e inmunidad **adaptativa** (o **específica**).<sup>6</sup>



---

La inmunidad innata incluye mecanismos de defensa externos e internos. Estos mecanismos de defensa están siempre presentes en el cuerpo y representan la primera línea de defensa frente a la invasión por patógenos potenciales.<sup>6</sup>

Los mecanismos innatos de defensa inmunológica son los primeros que actúan para evitar la invasión y la diseminación de la infección. Sus características son las siguientes:<sup>6</sup>

a) Fagocitosis: Existen tres tipos de principales células fagocíticas: los neutrófilos; las células del sistema fagocítico mononuclear; incluyendo los *monocitos* de la sangre y los *macrófagos* (que proceden de los monocitos) de los tejidos conjuntivos; y los fagocitos específicos de órganos como hígado, bazo, ganglios linfáticos pulmones y cerebro.<sup>6</sup>

b) Fiebre: La fiebre puede ser un componente del sistema inespecífico de defensa. Aunque la fiebre elevada es claramente peligrosa, los cuadros febriles de intensidad leve o moderada pueden representar una respuesta beneficiosa que facilita la recuperación en los casos de infecciones bacterianas. La disminución de la concentración plasmática de hierro que acompaña a la fiebre puede inhibir la actividad bacteriana y representa un posible efecto beneficioso de la fiebre; otros posibles efectos beneficiosos son el aumento de la actividad de los neutrófilos y el incremento de la producción de interferones.<sup>6</sup>

c) Interferones: Existen tres categorías principales de interferones: *alfa*, *beta* y *gamma*. Casi todas las células del organismo elaboran interferones alfa y beta. Estos polipéptidos actúan como mensajeros que protegen a otras



---

células vecinas frente a la infección vírica. El interferón gamma sólo es elaborado por linfocitos concretos y por un tipo celular relacionado denominado células asesinas naturales. La secreción de interferón gamma por estas células forma parte del sistema de defensa inmunológico frente a la infección y el cáncer.<sup>6</sup>

La penetración de un material antigénico en un individuo sano induce en éste una respuesta inmunitaria. La respuesta no es inmediata, requiere de algunos días para ponerse de manifiesto e incluye la producción de anticuerpos y de linfocitos en un particular estado de activación que a falta de un mejor nombre se describen como “linfocitos sensibilizados”. Las células y los anticuerpos resultantes tienen la propiedad de reaccionar específicamente con el antígeno inductor de su producción, de aquí también los términos de inmunidad específica e inmunidad adquirida.<sup>7</sup>

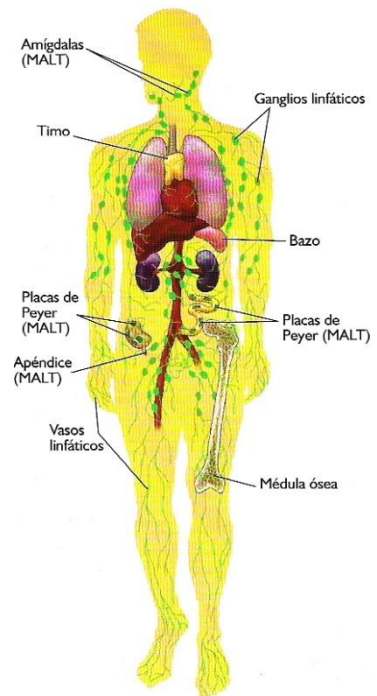
La capacidad del individuo para responder a la estimulación antigénica depende de varios factores, entre ellos y de manera fundamental, del funcionamiento adecuado de su sistema inmunitario. Este sistema está formado por un conjunto de órganos y tejidos, conectados entre sí, por la circulación sanguínea y linfática.<sup>7</sup>

### 1.2.1 ÓRGANOS LINFOIDES

Dentro de los órganos linfoides se incluye la médula ósea, el timo, el bazo, los ganglios linfáticos y el tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT).<sup>7</sup> (Figura 8)

Los órganos linfoides se clasifican como primarios y secundarios según su participación en los procesos de diferenciación, maduración y especialización de las células linfoides. Así, la médula ósea y el timo se describen como órganos linfoides primarios o centrales porque en ellos las células linfoides, específicamente los linfocitos, adquieren el grado de diferenciación y maduración que requieren para el adecuado desempeño de sus funciones inmunológicas. El resto de los órganos linfoides: ganglios linfáticos, bazo y tejido linfoide asociado a mucosas se describen como secundarios o periféricos. Los órganos linfoides secundarios son importantes porque aparte de constituir sitios de concentración de células linfoides, en ellos ocurren las interacciones entre las células y los antígenos que dan origen a las respuestas inmunitarias.<sup>7</sup>

Figura 8 Sistema linfoide. Órganos primarios y órganos secundarios



<http://www.bionova.org.es/biocast/documentos/figura/figtem21/figurax2103.jpg>

### 1.2.1.1 ORGANOS LINFOIDES PRIMARIOS

Los linfocitos, son las células responsables de la respuesta inmune adquirida o específica. Se originan en la médula ósea, se subdividen en dos grupos principales, los linfocitos B que al salir de la médula tienen total capacidad funcional, y los linfocitos pre-T que necesitan migrar al timo para madurar. Ambos van luego a los ganglios linfáticos, bazo y cúmulos linfoides para recibir la información de la función de defensa que deben cumplir.<sup>8</sup>

a) MÉDULA ÓSEA. Se encuentra localizado en forma dispersa en el interior de los huesos. Sirve de albergue a la célula madre o pluripotencial de la cual se originan la mayoría de las células responsables tanto de la inmunidad innata como de la adquirida. Una parte de ella, la médula roja que es la productora de las células del sistema inmune, se ubica primordialmente en vértebras, hueso ilíaco y epífisis de los huesos largos.<sup>8</sup> (figura9)

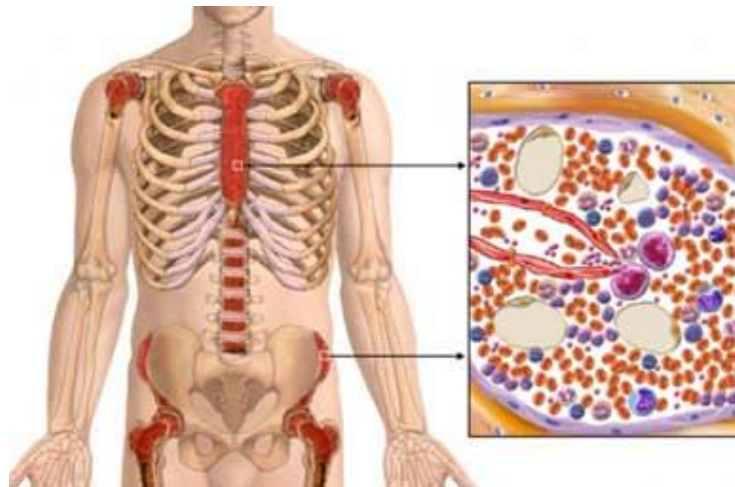


Figura 9 Médula ósea.

[http://donacion.organos.ua.es/submenu3/inf\\_sanitaria/medula\\_osea.asp](http://donacion.organos.ua.es/submenu3/inf_sanitaria/medula_osea.asp)

b) TIMO. A pesar de ser el órgano central de la inmunidad adquirida, su función solo fue reconocida en 1960, cuando se encontró que su carencia era responsable de una inmunodeficiencia severa. Está ubicado en la parte superior del mediastino anterior.<sup>8</sup> (Figura 10)

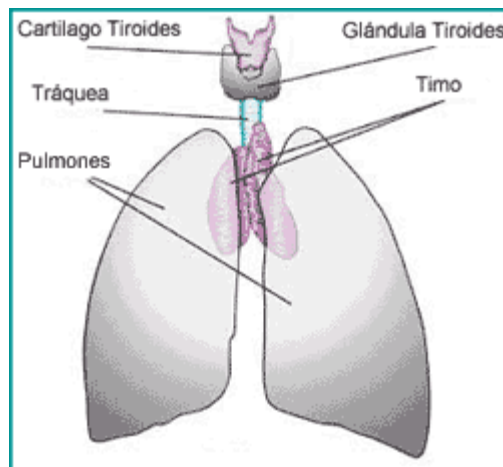


Figura 10 Timo

[http://boletingnostico.blogspot.com/2009/09/la-glandula-timo\\_03.html](http://boletingnostico.blogspot.com/2009/09/la-glandula-timo_03.html)

Los linfocitos destinados a convertirse en linfocitos T deben ingresar al timo para sufrir un proceso de maduración, proliferación selección y diferenciación antes de pasar al torrente circulatorio e ir a ubicarse en los órganos linfoides secundarios.<sup>8</sup>

### 1.2.1.2 ÓRGANOS LINFOIDES SECUNDARIOS

Los linfocitos B que maduran en la médula y los T que lo hacen en el timo, migran a los órganos linfoides secundarios, ganglios linfáticos y bazo, en donde les son presentados los antígenos contra los cuales deben reaccionar.<sup>8</sup>



---

La función principal de estos órganos es la de facilitar el encuentro entre las células presentadoras de antígenos y los linfocitos T y B para dar inicio a la respuesta inmune específica.<sup>8</sup>

a) **GANGLIOS LINFÁTICOS.** El ganglio linfático es un órgano de filtro para la linfa, almacén de linfocitos, centro de producción de anticuerpos y generador de linfocitos de memoria.<sup>8</sup>

Se trata de numerosos pequeños órganos en forma de riñón, situados estratégicamente en las zonas de drenaje de canales linfáticos de la mayor parte de los órganos del cuerpo humano. Por su parte convexa les llegan los vasos linfáticos portadores de linfa, provenientes de la periferia que traen los antígenos que han capturado y procesado en la piel o en las mucosas. Durante el tránsito por el ganglio, la linfa sufre un proceso de filtración, gracias al cual se retienen las partículas extrañas que son fagocitadas por los macrófagos.<sup>8</sup>

La información sobre la entrada de un “agresor” o antígeno extraño puede llegar al ganglio linfático por dos vías diferentes, bien por los vasos o bien por las venas postcapilares.<sup>8</sup> (Figura 11).

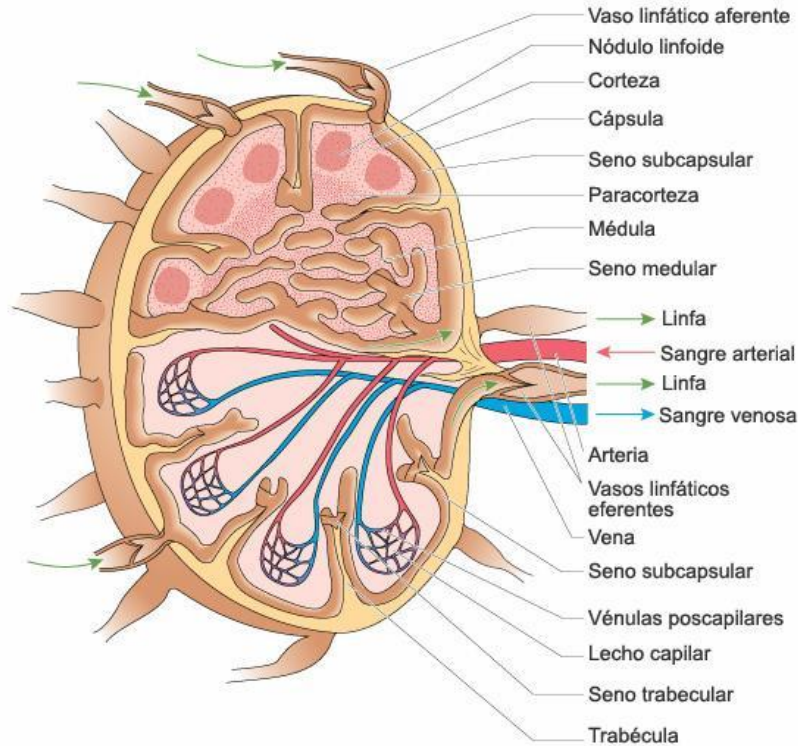


Figura 11 Estructura de un ganglio linfático

<http://morfoudec.blogspot.com/2008/07/microscopa-virtual-ganglio-linfatico.html>

Por los vasos linfáticos eferentes salen los linfocitos T programados y los linfocitos B transformados en células plasmáticas,<sup>8</sup> (Figura 12a) que llegan a la circulación sanguínea por los conductos o vasos linfáticos principales. Uno desemboca en la vena subclavia derecha y otro, en el canal torácico, en la subclavia izquierda.<sup>8</sup> (Figura 12b).



Figura 12a Vasos linfáticos.

<http://morfoudec.blogspot.com/2008/07/microscopa-virtual-ganglio-linfatico.html>

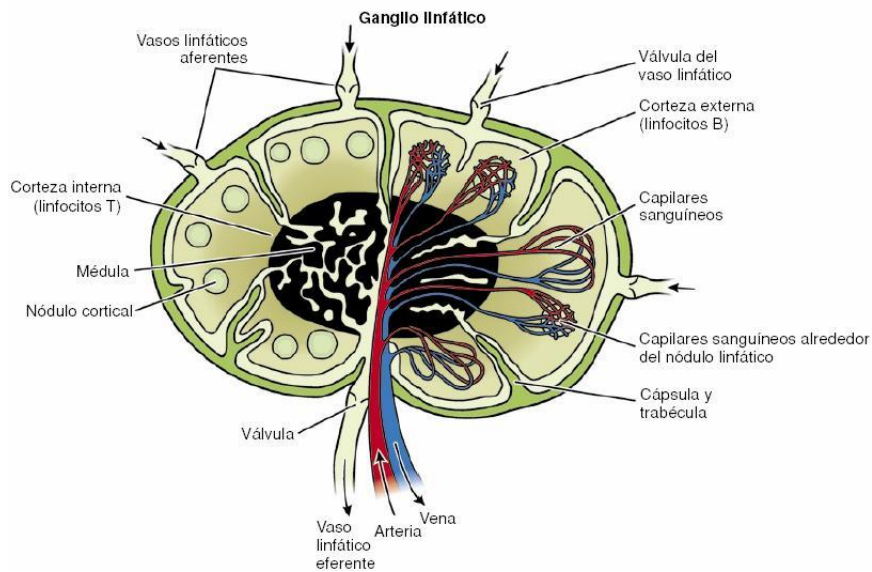
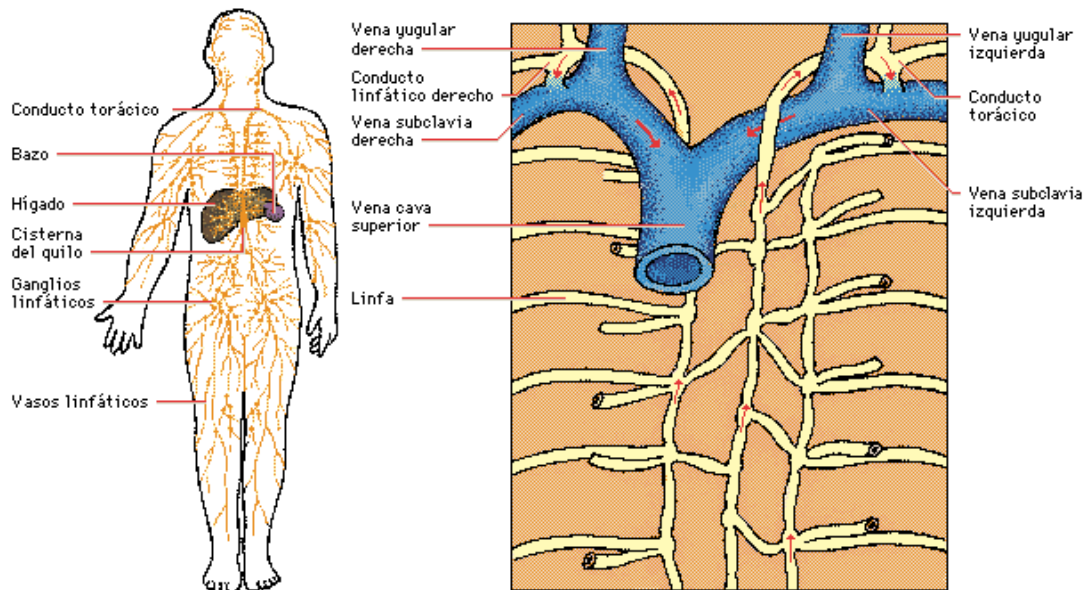


Figura 12b venas subclavia derecha e izquierda.

<http://www.anatomiahumana.ucv.cl/morfo2/linfatico.html>



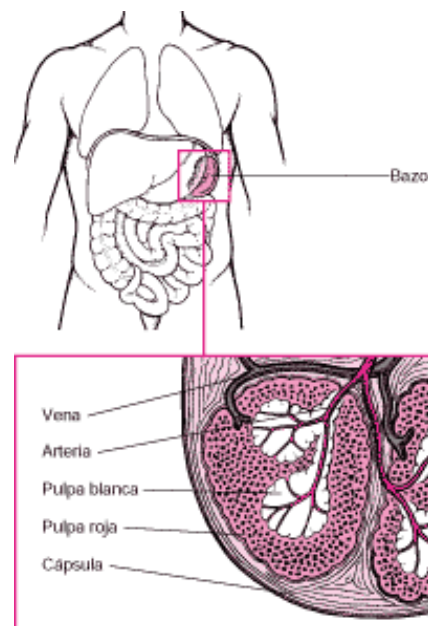
b) BAZO. Es un órgano de función mixta; hematológica e inmunológica. Desde el punto de vista hematológico sirve de órgano de reserva de eritrocitos, es el encargado de destruir las células sanguíneas de crónicas, y es productor de factores importantes en el mecanismo de la coagulación. Desde el punto de vista inmune actúa como filtro que atrapa los antígenos que hayan entrado directamente al torrente circulatorio o que, al proliferar en los tejidos, sobrepasen la barrera inmune representada por los vasos y ganglios linfáticos.<sup>8</sup>

La cantidad de linfocitos que pasan por el bazo en un tiempo determinado supera a la que circula por los demás órganos linfoides. El bazo responde muy bien a la presencia de antígenos conocidos como timo-independientes, porque pueden inducir la producción de anticuerpos sin la colaboración de los linfocitos T.<sup>8</sup>

La constitución del bazo es esponjosa y dentro de ella se distinguen dos tipos de estructuras, la pulpa roja y la pulpa blanca.<sup>8</sup> (Figura 13)

Figura 13 Estructura del bazo

<http://homeopatia-remedios.com/2008/11/bazo.html>





---

Los espacios entre las pulpas roja y blanca están llenos por el llamado tejido marginal, rico en eritrocitos y linfocitos en tránsito de la pulpa roja a blanca.<sup>8</sup>

Los linfocitos del bazo al contactar un antígeno migran a la pulpa blanca donde generan folículos linfoides ricos en linfocitos B productores de grandes cantidades de anticuerpos de la clase IgM.<sup>8</sup>

c) TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A LAS MUCOSAS. Existe un tejido linfoide especializado a nivel de las mucosas conocido como MALT que en el intestino se denomina GALT, tejido linfoide asociado al intestino, otro asociado al árbol bronquial (BALT) y otro a la nasofaringe, NALT. Este tejido se presenta en dos formas; un infiltrado linfocitario difuso y agregados que en el intestino, reciben el nombre de placas de Peyer (PP).<sup>8</sup>

El GALT es el mayor órgano linfoide, a él pertenecen más de la mitad de todas las células linfoides del organismo. Una de sus estructuras principales la constituyen las placas de Peyer, que tienen similitud estructural con los ganglios linfáticos y albergan, dentro de una red de células reticulares, todo lo necesario para una respuesta inmune específica.<sup>8</sup>

En las PP hay linfocitos T como B, predominando estos últimos, que se agrupan en los centros germinales o zonas B. Están programados para la producción de anticuerpos de una clase conocida como IgA. Esta clase de inmunoglobulina protege contra gérmenes que lleguen por vía oral.<sup>8</sup>

El tejido linfoide nasofaríngeo o NALT conocido también como anillo de Waldeyer, incluye las amígdalas, las adenoides y gran número de acúmulos linfoides. Son ricos en linfocitos T. A ese nivel los linfocitos B producen IgA.<sup>8</sup>



---

## 1.2.2 INMUNIDAD CELULAR Y HUMORAL

La **inmunidad celular** constituye una de los sistemas encaminado a proteger al hospedero de patógenos que superen las barreras y los mecanismos de defensa de la inmunidad innata y a eliminar o reprimir clones autorreactivos para evitar el desarrollo de respuestas autoinmunes. Ha desarrollado características importantes: selectividad o capacidad de discriminar entre lo extraño y lo propio ; especificidad para el reconocimiento de diferentes antígenos, capacidad de “enseñar” a otras células como mejorar su capacidad de ataque; autorregulación para que su efecto no se prolongue más de lo necesario, y desarrollo de memoria, para guardar información sobre los mecanismos de defensa desarrollados ante el primer encuentro con un determinado antígeno para implementarlos rápidamente ante un eventual reingreso del mismo antígeno.<sup>8</sup>

Características generales de los linfocitos T. Fenotípicamente el linfocito T se caracteriza por presentar en su membrana un receptor conocido como TCR, específico para cada antígeno. Además moléculas de CD3 que lo identifican como un linfocito maduro.<sup>8</sup>

La especificidad de la respuesta de los linfocitos T está determinada por un número preexistente pero limitado de receptores TCR que adquieren durante el proceso de maduración. El TCR es receptor de membrana sin segmentos intracitoplasmáticos que no reconoce microorganismos o macromoléculas en su estado natural. Únicamente se une a péptidos lineales o algunos glicolípidos o lípidos.<sup>8</sup>

La unión del TCR con la molécula presentadora del antígeno requiere de las moléculas correceptoras CD4 y CD8. La participación de estas moléculas es indispensable para iniciar una activación eficiente de los linfocitos T.<sup>8</sup>



---

Desarrollo de la inmunidad celular. Tras el primer encuentro de un linfocito T con su respectivo antígeno, la inmunidad celular tarda de 7 a 14 días para desarrollarse, durante los cuales el linfocito T debe pasar por las siguientes 8 etapas:<sup>8</sup>

- I. *Búsqueda y reconocimiento del antígeno.* Los linfocitos T vírgenes circulan por la sangre e ingresan a los órganos linfoides secundarios, en busca del antígeno que su TCR les permita reconocer. Dentro de estos órganos, el linfocito establece contacto pasajero con un gran número de células dendríticas, pero solo se detiene y estrecha unión con la que le presente el antígeno compatible con su receptor.<sup>8</sup>
- II. *Activación de los linfocitos T.* El proceso de activación pasa por tres etapas. La primera de corta duración, segundos o pocos minutos, consiste en dos estímulos: el reconocimiento del antígeno y la interacción de moléculas co-estimuladoras. La segunda con una duración de 30 a 50 minutos, consiste en la transmisión de señales intercelulares. La tercera que tiene lugar en el núcleo, dura horas a días y consiste en la activación de genes.<sup>8</sup>
- III. *Transmisión de señales intracelulares.* La transmisión de señales es un proceso complejo y no totalmente esclarecido que se inicia con la formación de sinapsis inmunológica.<sup>8</sup>
- IV. *Expansión clonal.* En condiciones de reposo, solo existen de 20 a 200 linfocitos T con capacidad de reconocer un determinado antígeno. Una vez que un linfocito se une a un antígeno y ha sido activado, se inicia la proliferación clonal; dando origen a un gran



---

número de linfocitos T, un clon, con un receptor idéntico, capaz de reconocer únicamente el antígeno que inició su activación.<sup>8</sup>

- V. *Generación de subpoblaciones de linfocitos T.* Los linfocitos T maduros tienen en común ser CD3+. Si el linfocito T expresa además la molécula CD4, se convierte en un linfocito T cooperador (LT-h), que tiene la función de estimular a los linfocitos B para generar anticuerpos. Esta población tiene varios fenotipos (Th1, Th2, Th17 y LT reguladores). Si el linfocito T expresa el CD8 se convertirá en una célula efectora citotóxica capaz de destruir, por apoptosis, células tumorales o las infectadas por virus.<sup>8</sup>
- VI. *Migraciones de los linfocitos T.* Un aspecto esencial para el desarrollo de la inmunidad celular es la circulación constante de los linfocitos T. Su paso desde la médula ósea hacia el timo, su tráfico continuo por los órganos linfoides secundarios y su posterior movilización hacia los tejidos, hacen de ellos células de gran movilidad.<sup>8</sup>
- VII. *Finalización de la activación.* La fase de activación y expansión clonal de los linfocitos T es seguida por una fase de muerte durante la cual un 90% de las células efectoras es eliminado por apoptosis.<sup>8</sup>
- VIII. *Desarrollo de memoria inmunológica.* Los linfocitos T de memoria surgen como subpoblaciones diferenciadas a partir de la proliferación de los linfocitos T vírgenes durante una respuesta primaria. Son células pequeñas que permanecen en reposo durante mucho tiempo, con lento recambio celular. Después de un segundo reto por el antígeno que indujo su aparición, las células T



---

de memoria sufren una segunda expansión clonal, la cual, es más rápida y abundante que la respuesta primaria, por lo tanto eliminan al patógeno más rápidamente.<sup>8</sup>

Otro de los componentes de la respuesta inmune adquirida o específica es la **inmunidad humoral** que se caracteriza por la reacción de los linfocitos B a la presencia de los antígenos.<sup>8</sup>

Características generales de los linfocitos B. Los linfocitos B se originan en la médula ósea en donde maduran y adquieren el receptor para su antígeno, o BCR.<sup>8</sup>

Al madurar los linfocitos B pierden la molécula CXCR4 que los mantienen retenidos en la médula, y al perderla salen al torrente circulatorio e ingresan luego a los órganos linfoides secundarios, para vigilar si a ellos a llegado el antígeno para su BCR específico.<sup>8</sup>

Los receptores BCR son específicos, es decir, cada linfocito B tiene un BCR que puede reaccionar únicamente con un antígeno determinado y no con otro. La eventual reacción de un antígeno con un linfocito B implica un proceso de selección de aquellos linfocitos, que por programación genética, poseen el BCR específico para cada antígeno. Este proceso se denomina selección clonal.<sup>8</sup>

Los linfocitos B expresan en su membrana además de IgM, moléculas de IgD cuya función es la de evitar que el linfocito B se haga tolerante a antígenos externos. La tolerancia que el sistema inmune adquiere frente a los antígenos propios del hospedero parece deberse a que los linfocitos B del feto carecen de IgD y pueden hacerse tolerantes.<sup>8</sup>



---

La activación del linfocito B por el contacto con el antígeno, genera dos clases de células plasmáticas, unas de corta duración que se ubican en la médula del ganglio y luego salen rápidamente a la circulación y buscan el lugar por donde ingresó el antígeno para iniciar *in situ*, la producción de anticuerpos contra ese antígeno.<sup>8</sup>

Otras células plasmáticas son de larga duración y migran a la médula ósea a buscar un nicho especial en donde ubicarse e iniciar la producción prolongada de IgG en forma sostenida, en ocasiones indefinida, con lo cual se asegura una prolongada o permanente defensa contra el antígeno original.<sup>8</sup>

La cantidad de anticuerpos producida permite medir la magnitud de la respuesta. Por su clase se determina si estará únicamente en la sangre, IgM, pasa a los tejidos IgG o se excreta en las mucosas, IgA.<sup>8</sup>

Linfocitos B de memoria. Algunos linfocitos B activados por un antígeno no se transforman en células plasmáticas y se convierten en linfocitos B de memoria. Parte de las cuales permanecerán en el ganglio en tanto que otras entran a la circulación sanguínea y buscan la región subepitelial de la piel o de las mucosas por donde inicialmente entró el antígeno y estarán atentas a detectarlo si vuelve a ingresar, para iniciar de inmediato y en forma muy activa la producción de anticuerpos contra él en una respuesta conocida como secundaria en la que se generan ya no anticuerpos clase IgM sino IgG.<sup>8</sup>

Los linfocitos B como células presentadoras de antígenos. Además de los macrófagos y las células dendríticas, los linfocitos B pueden ser presentadores de antígenos a los linfocitos T. La IgM de la membrana de los linfocitos B tiene gran avidéz por antígenos de diferente naturaleza.<sup>8</sup>





Anticuerpos. Los anticuerpos son moléculas glucoproteicas especializadas, llamadas también inmunoglobulinas (Igs), producidos por células plasmáticas y que tienen la característica de reaccionar específicamente con un antígeno.<sup>8</sup>

La composición de las Igs es de un 82 a un 96% proteica y un 4 a un 18% de carbohidratos.<sup>8</sup>

Los anticuerpos representan entre un 10 y un 20% de las proteínas totales del plasma. Son de varias clases, que se reconocen con los nombres de IgA, IgG, IgM, IgE e IgD.<sup>8</sup>

Funciones de las inmunoglobulinas. Las moléculas de anticuerpos tienen dos funciones específicas: la primera, localizar y fijarse a un antígeno presente en la membrana de un microorganismo para inmovilizarlo o aglutinarlo; la segunda, desencadenar una serie de reacciones biológicas encaminadas a destruirlo. (Tabla 2).<sup>8</sup>

Tabla 2 Funciones de las inmunoglobulinas<sup>8</sup>

Clase	Funciones principales
IgG	Protege el compartimiento tisular
IgM	Protege el torrente circulatorio
IgA	Protege las mucosas
IgE	Protege contra parásitos intestinales
IgD	Evita tolerancia



---

### 1.3 CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LOS LINFOMAS

Los linfomas son una variedad de lesiones malignas consecuencia de un daño en el ADN de un linfocito. Esto da como resultado el crecimiento descontrolado y exagerado del linfocito; otorgándole una ventaja de supervivencia al linfocito maligno y a las células que se forman a partir de su multiplicación. La acumulación de estas células produce las masas tumorales que se encuentran en los ganglios linfáticos y en otras partes del cuerpo.<sup>9</sup>

La primera descripción de los linfomas se atribuye a Thomas Hodgkin en 1832.<sup>10</sup> En 1941 Gall y Mallory propusieron la primera clasificación morfológica, en la que se reconocía al linfoma folicular (LF) como una entidad morfológica y clínicamente diferente.<sup>11</sup> Desde entonces se han propuesto muchas clasificaciones, basadas en criterios anatómo-patológicos (Rapaport, Lukes y Collins, Lennert) o en criterios clínicos (“The Working Formulation”). En 1994 el Grupo Internacional de estudio de Linfoma (ILSG) propuso la Clasificación REAL, que dividía los linfomas en tres grandes grupos: linfomas de células B; linfomas de células T y células natural Killer; y enfermedad de Hodgkin.<sup>12</sup>

La clasificación REAL ha servido de base fundamental de la posterior división de los linfomas propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2001, que ha sido revisada recientemente.<sup>13</sup>

En el 2008, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una edición revisada y actualizada de la clasificación de los tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides. Los objetivos de la cuarta edición de la clasificación de la OMS fue incorporar la nueva información científica y clínica con el fin de perfeccionar los criterios para el diagnóstico de neoplasias



descrito previamente e introducir las nuevas entidades o enfermedades reconocidas actualmente (tabla 3).<sup>13,14</sup>

Tabla 3. Clasificación de la OMS 2008 de los linfomas No Hodgkin.<sup>14,15,16</sup>

Células B
<ul style="list-style-type: none"><li>• Linfoma de linfocitos pequeños</li><li>• Linfoma linfoplasmacítico / Macroglobulinemia de Waldenström</li><li>• Linfoma de células B de la zona marginal<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Linfoma esplénico de células B / leucemia inclasificable</li><li>➤ Linfoma B difuso de células pequeñas de la pulpa roja</li></ul></li><li>• Linfoma B de la zona marginal del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) extranodal</li><li>• Linfoma de células B ganglionar de la zona marginal</li><li>• Linfoma folicular<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Linfoma folicular pediátrica (variante)</li></ul></li><li>• Linfoma folicular extranodal</li><li>• Linfoma folicular primario intestinal</li><li>• Linfoma B de células grandes mediastínico</li><li>• Linfoma B de células grandes intravascular<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Linfoma B de células grandes asociado co la inflamación crónica</li></ul></li><li>• Linfoma B difuso de células grandes<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Primario del sistema nervioso central</li><li>➤ Cutáneo primario</li><li>➤ De tipo VEB positivo de las personas mayores (entidad provisional)</li></ul></li><li>• Linfoma plasmablástico de la cavidad bucal</li><li>• Linfoma primario de efusiones (o de las cavidades serosas)</li></ul>



- Linfoma de células del manto
- Granulomatosis linfomatoide
- Linfoma de células B grandes asociados con la enfermedad de Castleman Multicéntrica
- Linfoma de Burkitt
- Casos límite:
  - Linfoma B inclasificable con características entre linfoma B de células grandes y linfoma de Hodgkin clásico
  - Linfoma B inclasificable con características entre linfoma B de células grandes y linfoma de Burkitt.

#### Células T y NK

- Linfoma / leucemia linfoblástico T
- Linfoma / leucemia de células T del adulto
- Mucosis fungoide / Síndrome de Sezary
- Linfoma T intestinal tipo asociado a enteropatía
- Linfoma hepatoesplénico de células T
- Linfoma T subcutáneo tipo paniculítico
- Linfoma angioblastico de células T
- Linfoma anaplásico de células grandes, ALK-positivo (ALCL, ALK+) (entidad provisional)
- Linfoma anaplásico de células grandes, ALK-negativo (ALCL, ALK-) (entidad provisional)
- Linfoma T periférico sin especificar
- Linfoma anaplásico cutáneo primario



- Papulosis linfomatoide
- Linfoma T gamma-delta cutáneo primario
- Linfoma T CD8+ citotóxica agresiva epidermotrópica primaria cutánea (entidad provisional)
- Linfoma T CD4+ cutánea primaria de células pequeñas y medianas (entidad provisional)
- Trastorno de las células NK crónico linfoproliferativo (nueva entidad provisional)
- Linfoma de células T extranodal NK, tipo nasal

### 1.3.1 LINFOMAS HODGKIN

El linfoma de Hodgkin ha continuado recibiendo reconocimiento especial por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual influye en la clasificación de la enfermedad en todo el mundo. La enfermedad se llamó mal de Hodgkin durante unos 170 años. El nombre se cambió oficialmente a linfoma de Hodgkin cuando se tornó evidente que la enfermedad comienza en un linfocito, y esta célula de origen no se identificó con certeza hasta fines del siglo XX.<sup>17</sup>

El signo más común de linfoma de Hodgkin, que aparece en las primeras etapas de la enfermedad, es una inflamación indolora de los ganglios linfáticos del cuello, de la parte superior del pecho, del interior del pecho, de las axilas o de las ingles. Puede que los ganglios linfáticos de otros sitios se vean involucrados, pero es menos frecuente. Otros síntomas incluyen fiebre, sudoración (especialmente por las noches), pérdida de peso y picazón. Los pacientes pueden experimentar dolor en los ganglios linfáticos después de



---

beber alcohol, un síntoma poco común pero específico del linfoma de Hodgkin. Puede que el bazo se agrande.<sup>17</sup>

El diagnóstico del linfoma de Hodgkin requiere la biopsia de un ganglio linfático involucrado o de otro sitio del tumor.<sup>17</sup>

Hay diferentes tipos de linfoma de Hodgkin. Es importante conocer el tipo, ya que de ello depende la elección del tratamiento. Los médicos determinan el tipo de linfoma de Hodgkin observando bajo microscopio una muestra de tejido en busca de células que contengan patrones anormales de determinadas proteínas.<sup>18</sup>

**Linfoma de Hodgkin clásico.** El linfoma de Hodgkin clásico (LHC) se diagnostica mediante el hallazgo de las células de “Reed-Sternberg” características.<sup>18</sup>

El LHC incluye a los siguientes subtipos:

**a) Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular.** El linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular es la forma más frecuente de LHC (hasta el 80% de las personas con LHC tienen este tipo). Aparece más comúnmente en adultos jóvenes, en especial en mujeres.<sup>18</sup>

**b) Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos.** Aproximadamente el 6% de las personas con LHC tienen esta forma. Su aparición es más frecuente en hombres y generalmente, compromete otras áreas además de la torácica (mediastino).<sup>18</sup>

**c) Linfoma de Hodgkin con Celularidad mixta.** Este tipo de linfoma se presenta en adultos mayores y, más frecuentemente, en el abdomen. Contiene muchos tipos diferentes de células.<sup>18</sup>



---

**d) Linfoma de Hodgkin con depleción Linfocítica.** El linfoma de Hodgkin con depleción Linfocítica es el subtipo menos frecuente de LHC, y aproximadamente el 1% de las personas con LHC tienen esta forma. La mayoría de las veces, aparece en adultos mayores, personas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en personas de países no industrializados.<sup>18</sup>

**Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular.** Aproximadamente el 5% de las personas con linfoma de Hodgkin tienen linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular. No forma parte del grupo de LHC, sino que, desde el punto de vista genético y de las proteínas, se asemeja más al linfoma no Hodgkin de células B. Es más frecuente en pacientes más jóvenes y a menudo se encuentra en los ganglios linfáticos del cuello.<sup>18</sup>

El tratamiento del linfoma de Hodgkin depende del tamaño y la ubicación de los ganglios linfáticos agrandados, los resultados de los análisis de sangre, el tipo de linfoma de Hodgkin, y la edad del paciente, sus síntomas y su estado general de salud. En muchos casos, un equipo de médicos trabaja con el paciente para determinar el mejor plan de tratamiento. Los métodos de tratamientos más frecuentes para el linfoma de Hodgkin son la radioterapia, la quimioterapia o una combinación de ambos métodos.<sup>18</sup>

### 1.3.2 LINFOMAS NO HODGKIN

Los linfomas No Hodgkin (LNH) son un grupo de neoplasias muy diversas y tienen gran tendencia a afectar órganos y tejidos que normalmente no contienen células linfoides. 20 a 30% de los LNH surgen de



---

sitios extraganglionares. El sitio más común es cabeza y cuello seguido por el tracto gastrointestinal.<sup>19</sup> Tiene diversas formas de manifestarse en el paciente, por lo que desde el punto de vista práctico, para iniciar su estudio y planear el tratamiento se agrupan en agresivos e indolentes (de alto y bajo grado de malignidad, respectivamente). Los linfomas agresivos, tienden a crecer y extenderse rápidamente, provocando síntomas graves y notable deterioro de la salud, el más común es el Linfoma B Difuso de Células grandes (hasta el 60% de los casos). Por su parte, los linfomas indolentes tienen un crecimiento lento y progresivo, provocando síntomas insidiosos y de menor intensidad, el más representativo de estos es el Linfoma Folicular (20%) ocupando el segundo tipo más frecuente de todos los linfomas.<sup>12,20</sup>

### 1.3.2.1 TIPOS DE LINFOMA NO HODGKIN

**a) Linfomas de células B.** La mayoría de los linfomas no Hodgkin (alrededor de 85%) en los Estados Unidos son linfomas de células B.<sup>21</sup>

**Linfoma difuso de células B grandes.** Éste es uno de los tipos de linfoma no Hodgkin más comunes en los Estados Unidos, representando aproximadamente uno de cada tres casos. Las células son bastante grandes cuando son observadas en un microscopio.<sup>21</sup>

El linfoma B difuso de células grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés) puede afectar a cualquier grupo de edad, aunque ocurre principalmente en personas de edad avanzada (el promedio de edad es alrededor de los 65 años). Por lo general, comienza como una masa que crece rápidamente en un ganglio linfático interno, tal como en el pecho o en el abdomen o un ganglio linfático palpable, por ejemplo, en el cuello o en la axila. Aunque este linfoma comúnmente comienza en los ganglios linfáticos, también puede





---

aparecer en otras áreas como en los intestinos, en los huesos, o incluso en el cerebro o en la médula espinal.<sup>21</sup>

Éste es un linfoma de rápido crecimiento, aunque a menudo responde bien al tratamiento con quimioterapia. En general, alrededor de tres de cuatro personas no presentarán ningún signo de la enfermedad después del tratamiento inicial, y aproximadamente la mitad de todas las personas con este linfoma se curan con terapia.<sup>21</sup>

**Linfoma folicular.** En los Estados Unidos, alrededor de uno de cada cinco linfomas son linfomas foliculares. Se usa el término folicular porque las células tienden a crecer en un patrón circular, o nodular, en los ganglios linfáticos.<sup>21</sup>

La edad promedio de las personas con este linfoma es de aproximadamente 60 años. Es raro que ocurra en personas muy jóvenes. En la mayoría de los casos, este linfoma surge en muchas áreas linfáticas del cuerpo, así como en la médula ósea.<sup>21</sup>

A menudo, los linfomas foliculares son de crecimiento lento, pero son difíciles de curar. La tasa de supervivencia a cinco años es de alrededor de 70%. A menudo, estos linfomas no son tratados al momento del diagnóstico inicial si el paciente no tiene síntomas de la enfermedad. Con el tiempo, alrededor de uno de cada tres de los linfomas foliculares cambia (se transforma) en linfoma difuso de células B que crece rápidamente.<sup>21</sup>

**Leucemia linfocítica crónica /linfoma linfocítico de células pequeñas.** Éstas son enfermedades estrechamente relacionadas: de hecho, muchos médicos consideran que son versiones diferentes de la misma enfermedad. El mismo tipo de célula (conocida como linfocito pequeño) está



---

involucrada tanto en la leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés) como en el linfoma linfocítico de células pequeñas (SCLL). La única diferencia consiste en el lugar donde ocurre el cáncer. En la CLL, es principalmente en la sangre y en la médula ósea; en el SCLL ocurre en los ganglios linfáticos. El SCLL representa aproximadamente del 5% al 10% de todos los linfomas.<sup>21</sup>

Tanto la CLL como el SCLL son enfermedades de crecimiento lento, aunque la CLL, tiende a crecer con más lentitud. La CLL y el SCLL se tratan de la misma manera. Por lo general, no se consideran curables con tratamientos convencionales, pero dependiendo de la etapa y la tasa de crecimiento de la enfermedad, la mayoría de los pacientes viven por más de 10 años. Ocasionalmente, estos linfomas de crecimiento lento se pueden transformar con el tiempo en un tipo de linfoma más agresivo.<sup>21</sup>

**Linfoma de células del manto.** Aproximadamente el 5% de los linfomas son de este tipo. Las células son de tamaño pequeño o mediano.<sup>21</sup>

Este tipo de linfoma afecta más a los hombres. La edad promedio de los pacientes es entre los 60 y 65 años. Al momento del diagnóstico, el linfoma generalmente ya se ha propagado y ha afectado a los ganglios linfáticos, la médula ósea y, muy frecuentemente, al bazo.<sup>21</sup>

Éste no es un linfoma de crecimiento muy rápido, pero es difícil tratarlo. Los tratamientos más nuevos y más agresivos pueden ser más eficaces que aquellos usados en el pasado, y puede que ofrezcan una mejor probabilidad de supervivencia a largo plazo para los pacientes actualmente diagnosticados.<sup>21</sup>



---

**Linfomas de zona marginal de células B.** Los linfomas de zona marginal representan aproximadamente del 5% al 10% de los linfomas. Las células en estos linfomas lucen pequeñas en el microscopio. Existen tres tipos principales de linfomas de zona marginal.<sup>21</sup>

**I) Linfomas extraganglionares de zona marginal de células B, también conocidos como linfomas de tejido linfoide asociado con la mucosa (MALT):** estos linfomas comienzan en lugares a parte de los ganglios linfáticos (por ello el nombre de **extraganglionares**) y son el tipo más común. La mayoría de los linfomas de MALT surgen en el estómago y se cree están relacionados con una infección con la bacteria *Helicobacter pylori*, la cual también es causa de úlceras estomacales. Otras posibles partes del cuerpo en las que ocurre son los pulmones, la piel, la tiroides, las glándulas salivales y los tejidos que rodean los ojos. Generalmente se mantiene limitado al área donde comienza y no se propaga ampliamente. Muchos de estos otros linfomas MALT también están asociados con infecciones de bacterias o virus.<sup>21</sup>

La edad promedio de los pacientes con este linfoma es de aproximadamente 60 años. Es un linfoma de crecimiento lento y a menudo se cura en sus etapas tempranas. A menudo se usan antibióticos como primer tratamiento para este tipo de linfoma, especialmente en el linfoma MALT del estómago, ya que pueden eliminar la infección con *Helicobacter pylori*.<sup>21</sup>

**II) Linfoma nodal de zona marginal de células B.** Ésta es una enfermedad poco común, encontrada principalmente en mujeres de mayor edad. Principalmente, este linfoma incluye a los ganglios linfáticos, aunque a veces también se detectan células del linfoma en la médula ósea.<sup>21</sup>



---

Tiende a ser un linfoma de crecimiento lento (aunque usualmente no tan lento como el linfoma MALT), y muchos pacientes se curan si se les diagnostica en las primeras etapas.<sup>21</sup>

**III) Linfoma esplénico de zona marginal de células B:** Este linfoma se presenta en pocas ocasiones. Comúnmente ocurre sólo en el bazo y la médula ósea.<sup>21</sup>

Los pacientes generalmente son hombres de edad avanzada y padecen de cansancio y molestias causadas por el agrandamiento del bazo. Debido a que esta enfermedad es de crecimiento lento, es posible que no se necesite tratamiento, a menos que los síntomas se tornen problemáticos.<sup>21</sup>

**Linfoma primario mediastínico de células B.** El 2% de todos los linfomas son de este tipo. Las células son grandes y se parecen a aquellos linfomas difusos de células B grandes.<sup>21</sup>

Este linfoma comienza en el mediastino (el área alrededor del corazón y detrás del esternón). Por lo general, cuando se encuentra está localizado y pocas veces involucra a la médula ósea. Puede causar dificultades respiratorias porque a menudo ejerce presión a la tráquea que conducen a los pulmones. También puede bloquear la vena cava superior (vena grande que regresa la sangre al corazón desde los brazos y la cabeza). Esto puede causar que los brazos y la cara se inflamen.<sup>21</sup>

Alrededor de dos de cada tres personas con este linfoma son mujeres. La mayoría es joven y tiene entre 30 y 39 años de edad. Este linfoma es de crecimiento rápido, pero es tratable. Aproximadamente la mitad de los pacientes se puede curar.<sup>21</sup>



---

**Linfoma de Burkitt.** Alrededor del 1% al 2% de todos los linfomas son de este tipo. Recibe su nombre en honor al médico que describió la enfermedad inicialmente en niños y jóvenes africanos. Las células son medianas. Otro tipo de linfoma, denominado linfoma parecido al de Burkitt, tiene células levemente más grandes. Debido a que este segundo tipo de linfoma es más difícil de diferenciar del linfoma de Burkitt, la clasificación de la OMS los combina.<sup>21</sup>

Este linfoma es de muy rápido crecimiento. En su versión africana, usualmente comienza como tumores de la mandíbula o de otros huesos faciales. En los tipos más comunes que se observan en los Estados Unidos, el linfoma comienza generalmente en el abdomen, donde forma una masa tumoral grande. También puede originarse en los ovarios, los testículos u otros órganos, y se puede propagar al cerebro y al líquido cefalorraquídeo.<sup>21</sup>

Cerca del 90% de los pacientes son hombres, y la edad promedio es de alrededor de 30 años. Aunque es un linfoma de rápido crecimiento, más de la mitad de los pacientes pueden ser curados con quimioterapia intensiva.<sup>21</sup>

**Linfoma linfoplasmacítico (macroglobulinemia de Waldenstrom).** De 1% a 2% de los linfomas son de este tipo de cáncer poco común. Las células son pequeñas y generalmente se detectan en la médula ósea, los ganglios linfáticos y el bazo.<sup>21</sup>

La mayor parte del tiempo las células del linfoma producen un anticuerpo denominado inmunoglobulina M (IgM), que es una proteína muy grande. Este anticuerpo circula en la sangre en grandes cantidades y causa que la parte líquida de la sangre se vuelva más espesa, como si fuera sirope. Esto puede causar disminución en el flujo sanguíneo a muchos órganos, lo que puede causar problemas con la visión (debido a la pobre circulación en los vasos



---

sanguíneos en la parte posterior de los ojos) y problemas neurológicos (como dolores de cabeza, mareos y confusión) causados por la pobre circulación de la sangre en el cerebro. Los otros síntomas pueden incluir sensación de cansancio y debilidad, y una tendencia a sangrar fácilmente.<sup>21</sup>

Este linfoma es de crecimiento lento. Aunque usualmente este linfoma no se considera curable, la mayoría de los pacientes vive más de cinco años.<sup>21</sup>

### **b) Linfomas de células T**

Los linfomas de células T representan menos del 15% de los linfomas no Hodgkin en los Estados Unidos.<sup>21</sup>

**Linfoma/leucemia linfoblástico de células T precursoras.** Esta enfermedad representa el 1% de todos los linfomas. Se puede considerar como linfoma o leucemia, dependiendo de cuán involucrada está la médula ósea (la médula ósea está más involucrada con las leucemias). Las células cancerosas son células T inmaduras de tamaño pequeño a mediano.<sup>21</sup>

A menudo comienza en la glándula timo (donde muchas células T son producidas) y se puede convertir en un tumor grande en el mediastino (el área alrededor del corazón y detrás del esternón). Esto puede causar dificultades respiratorias si ejerce presión a la tráquea que conducen a los pulmones. También puede bloquear la vena cava superior (vena grande que regresa la sangre al corazón desde los brazos y la cabeza), lo que puede causar inflamación de los brazos y el rostro.<sup>21</sup>

Con más frecuencia, los pacientes son adultos jóvenes, siendo los hombres más afectados que las mujeres.<sup>21</sup>



---

Este linfoma es de crecimiento rápido, pero si no se ha propagado a la médula ósea al momento del diagnóstico, las probabilidades de curación con quimioterapia son muy buenas. Una vez está en la médula ósea, solo el 40% al 50% de los pacientes se pueden curar.<sup>21</sup>

**Linfoma periférico de células T.** Estos tipos de linfomas se originan de formas más maduras de células T. Se presentan en raras ocasiones y representan alrededor del 5% de todos los linfomas.<sup>21</sup>

**I) Linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide, síndrome de Sézary).** Estos linfomas comienzan en la piel; y los ganglios linfáticos; en una etapa más avanzada de la enfermedad, afecta también otros órganos. La enfermedad puede presentarse con altibajos durante muchos años y puede ser difícil diagnosticarla con seguridad en sus primeras etapas, incluso mediante una biopsia de la piel. Puede ser conocido como micosis fungoide cuando abarca áreas extensivas de la piel. Los linfocitos malignos pueden penetrar en la sangre y, si la cantidad es suficientemente importante, puede simular algunas características de la leucemia linfocítica crónica. Los linfocitos que se acumulan en la sangre tienen, al examinarlos detenidamente, un desdoblamiento característico de su núcleo. En esta etapa, la enfermedad ha sido conocida como síndrome de Sézary. La micosis fungoide y el síndrome de Sézary son conocidos ahora normalmente como linfoma cutáneo de células T.<sup>17</sup>

**II) Linfoma angioinmunoblástico de células T.** Este linfoma tiende a ocurrir en los ganglios linfáticos y puede afectar el bazo o el hígado. A los pacientes generalmente les da fiebre, erupciones en la piel, pierden peso y con frecuencia contraen infecciones. Este linfoma a menudo progresa rápidamente.<sup>21</sup>



---

**III) Linfoma extraglandular de células T agresoras naturales, de tipo nasal.** Este tipo generalmente afecta a las vías respiratorias superiores, tales como la nariz y parte superior de la garganta, pero también puede invadir la piel y el tracto digestivo. Resulta mucho más común en partes de Asia y Sur América. Ocurre a cualquier edad.<sup>21</sup>

**IV) Linfoma de células T de tipo enteropático.** Este linfoma ocurre en las personas sensibles al gluten, que es la proteína principal de la harina de trigo. La enfermedad, denominada enteropatía por sensibilidad al gluten, puede convertirse en este linfoma, que típicamente invade las paredes de los intestinos.<sup>21</sup>

**V) Linfoma subcutáneo de células T de apariencia paniculítica.** Este linfoma poco común invade las capas profundas de la piel, donde causa que se formen nódulos.<sup>21</sup>

**VI) Linfoma anaplásico de células grandes.** Aproximadamente del 1% al 2% de los linfomas son de este tipo. Las células aparecen grandes en un microscopio. El tipo de linfoma es más común en las personas jóvenes (incluyendo niños), aunque ocurre en pacientes que tienen entre 50 y 69 años de edad. Usualmente comienza en los ganglios linfáticos y también se puede propagar a la piel. Este tipo de linfoma tiende a ser de crecimiento rápido, aunque muchos pacientes con este linfoma son curados.<sup>21</sup>

**VII) Linfoma periférico de células T no especificado.** Este nombre se le ha asignado a los linfomas de células T que no se ajustan fácilmente a cualquiera de los grupos anteriores. Éstos representan alrededor de la mitad de todos los tumores de células T. Las células tumorales pueden ser pequeñas o grandes. La mayoría de los pacientes están entre 60 y 69 años de edad. Como un grupo, estos linfomas tienden a propagarse ampliamente





---

y a crecer rápidamente. En algunos casos, responden bien a la quimioterapia, pero la supervivencia a largo plazo no es común.<sup>21</sup>

## 2. LINFOMAS NO HODGKIN ASOCIADOS A VIH

El linfoma no Hodgkin constituye, una de las 3 afecciones malignas marcadoras de SIDA reconocidas actualmente. El 95 % de los LNH son de estirpe celular B, y entre el 70 y 90 % tienen alto grado de malignidad. Dos tercios de ellos son difusos de células grandes, y el tercio restante son linfomas de Burkitt. Algunos de ellos son casi exclusivos de los pacientes con SIDA, como el linfoma de cavidades, el linfoma cerebral primario y el linfoma inmunoblástico de la cavidad oral. Según reportes y estimaciones de la OMS, por lo general estos linfomas son muy agresivos y presentan un mal pronóstico.<sup>22</sup>

Aun cuando se ignora la patogenia del LNH asociado al VIH, se sabe que cuando se presenta en pacientes con SIDA lo hace como neoplasia de los linfocitos B, casi todos los tipos son de células grandes, indiferenciadas o inmunoblásticas.<sup>22</sup>

El LNH asociado con el VIH puede presentarse en sitios únicos o múltiples, y las principales dificultades desde el punto de vista clínico están determinadas, en parte, por las áreas de compromiso, con el ritmo de crecimiento tumoral, y por la presencia o no de infecciones oportunistas pre existentes o subyacentes relacionadas con el VIH.<sup>22</sup>

Los LNH asociados a VIH suelen ser extraganglionares; sus áreas de afectación principales son sistema nervioso central (SNC), médula ósea, íleo, anillo de Waldeyer y cavidad oral, ano-recto, estómago y colon.<sup>23</sup>



---

## 2.1 LINFOMAS ESPECÍFICOS EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH

Hay dos tipos de linfomas poco frecuentes que ocurren específicamente en pacientes con VIH: 1) linfoma primario de derrames o linfoma primario de cavidades serosas; 2) linfoma plasmablastico de la cavidad oral.<sup>20</sup>

### 2.1.1 LINFOMA PRIMARIO DE CAVIDADES SEROSAS

El linfoma primario de cavidades serosas (LPCS) es una variante infrecuente de los linfomas no Hodgkin (LNH) B difuso de células grandes (LBDCG), que se produce fundamentalmente en el seno de una inmunodepresión profunda, sobre todo en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH positivos).<sup>24</sup>

En los pacientes con infección por VIH, el LPCS suele aparecer en sujetos varones homosexuales en estadios avanzados de la enfermedad.<sup>25</sup>

No obstante, también puede aparecer en personas inmunocompetentes y en enfermos mayores con inmunodepresión de otro origen.<sup>24</sup>

Su agente etiológico es el virus herpes humano-8 (VHH-8), que también es el responsable del sarcoma de Kaposi. Desde punto de vista clínico se caracteriza por la aparición de una serositis (pleuritis, pericarditis, peritonitis), con presencia de derrames serosos, y ausencia de una masa tumoral detectable en las cavidades serosas. Esta neoplasia se disemina a través de la superficie de las serosas, pudiendo infiltrar otros órganos a distancia, tales como ganglios linfáticos, piel, pulmones o estructuras mediastínicas.<sup>24</sup> Aunque presenta poca tendencia a la diseminación, este tipo de linfoma



---

puede mostrarse agresivo localmente, con fenómenos de destrucción tisular. Además, la respuesta al tratamiento es por lo general decepcionante,<sup>25</sup> lo cual hace, que el diagnóstico de la enfermedad resulte difícil de establecer, debido a la rareza de la enfermedad y ausencia de síntomas específicos y de masas detectables.<sup>24</sup>

El LPCS se considera una enfermedad definitiva de sida. Se reconoció por primera vez como una entidad distinta en 1995 sobre la base de su asociación consistente con VHH-8. La mayoría de los pacientes VIH-positivos con LPCS también muestran evidencia de infección por VEB. Sin embargo, el papel del VEB en la oncogénesis del LPCS no está claro.<sup>26</sup>

El pronóstico es generalmente desfavorable a pesar del tratamiento, los pacientes mueren con un solo año de diagnóstico. Los derrames temporalmente se pueden mantener bajo control a pesar de diversos protocolos de quimioterapia.<sup>27</sup>

### 2.1.2 LINFOMA PLASMABLÁSTICO DE LA CAVIDAD BUCAL

Estos tumores, localizados en la cavidad bucal o la mandíbula, crecen rápidamente con un índice alto. El EBV está presente en más del 50 % de casos, pero ninguna asociación con los virus KSHV/HHV8 ha sido descubierta.<sup>20</sup>

El linfoma plasmablástico (LPB) tipo cavidad oral fue descrito por Delecluse y cols., en 1997 como un subtipo de linfoma B difuso de células grandes<sup>28</sup> y así sigue tipificado en la actual clasificación de la OMS.<sup>20</sup>

Este linfoma característicamente se presenta como una lesión ulcerada en la cavidad oral que puede preceder al diagnóstico de SIDA. (figura 14)<sup>29</sup>

Figura 14 Linfoma plasmablástico de la cavidad oral, con afección del reborde alveolar (flecha) y la mucosa del labio superior



Este tipo de lesión oral puede ser confundida con enfermedad periodontal, sarcoma de Kaposi, o melanoma.<sup>30</sup> (Figura 15)



Figura 15 Linfoma plasmablástico de la cavidad bucal  
<http://www.linfomaymieloma.com/contenidos.asp?tipo=PROFESIONAL&id=359>



---

Inicialmente, se diagnosticó en la mucosa de la cavidad oral y en pacientes VIH positivos, aunque recientemente en la literatura se han presentado informes de casos de LPB en pacientes sin VIH y fuera de la cabeza y el cuello. Es un tumor altamente agresivo con pobre respuesta a la quimioterapia y con una supervivencia media muy baja, la mayoría de los pacientes fallecen dentro del primer año tras el diagnóstico.<sup>29</sup>

## 2.2 LINFOMAS INESPECÍFICOS EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH

Los linfomas No Hodgkin (LNH) son frecuentes en las pacientes con SIDA. La relación de riesgo estimado de LNH asociados con la infección del VIH es 100 veces mayor que en población general, y el riesgo aumenta con la inmunosupresión progresiva relacionada con el retrovirus. Más del 90% de los LNH asociados con el VIH se deriva de las células B y la mayoría es de grado alto.<sup>31</sup>

Los linfomas comúnmente asociados, pero que no son marcadores específicos de VIH son el linfoma de Burkitt, linfomas B difuso de células grandes, linfoma primario del sistema nervioso central y en raras ocasiones el linfoma B de la zona marginal asociado a mucosas y el linfoma T periférico.<sup>20,32,33</sup>

### 2.2.1 LINFOMA DE BURKITT

El linfoma de Burkitt recibe su nombre del cirujano irlandés Denis Burkitt, quien describió por primera vez esta enfermedad en la década de los cincuenta, en Uganda.<sup>34</sup> Burkitt lo consideró como un sarcoma mandibular

---

que aparecía principalmente en niños de dos a 14 años de edad. En 1966 Epstein cultivó las células del tumor y se puso en evidencia la presencia de un virus ADN; así se demostró por el estudio de sus propiedades inmunológicas, que el virus de Epstein Barr tenía un papel etiopatogénico.<sup>35</sup>

Es un linfoma B de alto grado, de células pequeñas no hendidas, muy agresivo. Tiene un tiempo de duplicación tumoral «*in vivo*» inferior a 3 días. Es muy quimiosensible.<sup>36</sup>

Existen tres formas clínico-epidemiológicas:

1.- Forma endémica o africana:

Tiene una edad media de presentación de 7 años y una relación directa con el virus de Epstein-Barr (VEB). Se caracteriza por la afectación de maxilares.<sup>36</sup> (Figura 16a y 16b).



Figura 16a LB forma endémica



Figura 16b LB Afectación del maxilar

[http://es.wikipedia.org/wiki/Linfoma\\_de\\_Burkitt](http://es.wikipedia.org/wiki/Linfoma_de_Burkitt)

Los pacientes presentan más frecuentemente abultamiento de la mandíbula o de otro hueso facial, pérdida de los dientes y agrandamiento de

---

los ganglios linfáticos que son indoloros y de rápido crecimiento, localizados en el cuello o detrás de la mandíbula.<sup>37</sup>

## 2.- Forma no endémica o americana:

La edad media de presentación es a los 11 años, pero puede aparecer más tarde. En la mayoría no se detecta VEB. Suele debutar como cuadro abdominal y ascitis. Es menos frecuente la afectación de maxilares.<sup>36</sup> (Figura 17)

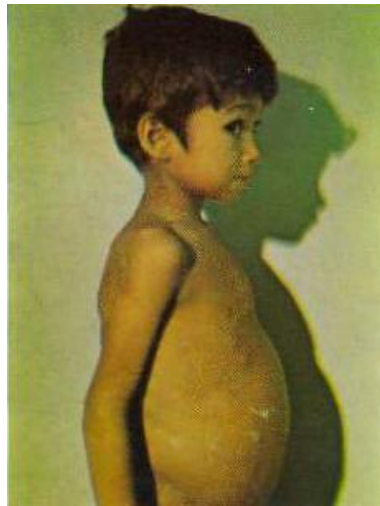


Figura 17 Forma no endémica. Obsérvese la distensión del abdomen por la tumoración intraabdominal, que es el sitio más frecuente de localización.

Dr. Virgilio Cardona Lopez, Dr. Rene Medina Nolasco, Dr. Manuel Figueroa, Dr. Ronald Glaze. **EL LINFOMA DE BURKITT EN HONDURAS**. REV. MEDICA HONDUR. VOL. 53 – 1985. <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/1985/pdf/Vol53-1-1985-6.pdf>

Los pacientes con la forma esporádica más comúnmente presentan tumor abdominal que provoca abultamiento, dolor abdominal generalmente de varios meses de evolución y vómitos. Algunos pacientes presentan síntomas de obstrucción intestinal secundarios. Además pueden presentar fiebre, astenia, anorexia, pérdida de peso y palidez cutáneo-mucosa.<sup>37</sup>



---

3.- Forma epidémica asociada al SIDA: Tiene la misma expresión que la forma endémica.<sup>36</sup> Los casos raros que se presentan en adultos se asocian con inmunodeficiencia, particularmente SIDA e inmunosupresión a largo plazo postransplante de órganos sólidos.<sup>37</sup>

El tratamiento de elección para pacientes con L.B. es la quimioterapia combinada en todos los estadios, particularmente aquellos con enfermedad diseminada. El linfoma de Burkitt es extremadamente sensible a los agentes quimioterápicos que causan una rápida disolución del tumor y frecuentemente remisión a largo plazo. El pronóstico del L.B. depende principalmente del estadio en el momento del diagnóstico inicial. Los pacientes con enfermedad localizada presentan buena respuesta al tratamiento quimioterápico y tienen excelente tasa de supervivencia mayor al 90%. Los pacientes con enfermedad diseminada presentan menor respuesta a la quimioterapia y peor pronóstico, aunque a largo plazo presentan una tasa de supervivencia del 80% aproximadamente. Los pacientes con SIDA y L.B. generalmente presentan enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico, además por inmunodeficiencia, la mayoría tolera pobremente la quimioterapia sistémica. Estos pacientes generalmente mueren poco tiempo después del diagnóstico.<sup>37</sup>

## 2.2.2 LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) constituye 30 a 40% de los linfomas no Hodgkin (LNH) del adulto en países occidentales; la edad promedio de los pacientes es de 70 años; es muy agresivo y es el tipo de linfoma no Hodgkin más común en países en vías de desarrollo y en pacientes con inmunodeficiencia, particularmente síndrome de





---

inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El 40% son extraganglionares, pero en pacientes con SIDA o algún otro tipo de inmunosupresión pueden originarse en órganos internos en 60% de los casos. Hasta el momento la causa es desconocida. Usualmente se originan de novo (primarios); pero otras veces representan progresión o transformación de otro linfoma menos agresivo (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica, linfoma de linfocitos pequeños, linfoma folicular, etcétera) y se denomina LBDCG secundario. Se ha informado la presencia del virus de Epstein–Barr en pacientes con LBDCG e inmunodeficiencia.<sup>38</sup>

Morfológicamente se caracterizan por patrón decrecimiento difuso que reemplaza el tejido linfoide normal; y el tamaño de las células se cataloga por el tamaño nuclear, que es igual o discretamente más grande que el de un macrófago o bien del tamaño del doble de un linfocito normal, según la actual clasificación de neoplasias hematolinfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>38</sup>

Los subtipos clínicos corresponden a las siguientes entidades: linfoma de células B primario del mediastino, linfoma intravascular, linfoma de cavidades serosas y granulomatosis linfomatoide.<sup>38</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone a los patólogos usar el término linfoma B difuso de células grandes, sin otra especificación y como diagnóstico final. El diagnóstico morfológico de los diferentes subtipos de LBDCG no es reproducible, las estrategias terapéuticas son más o menos las mismas y las diferencias de supervivencia entre los diferentes subtipos morfológicos hasta la actualidad son controversiales. No sucede lo mismo con los linfomas extraganglionares; diversos trabajos indican que el

---

pronóstico no es tan agresivo en linfomas de mismo tipo histológico en otros sitios como piel; sin embargo, se necesitan más estudios al respecto.<sup>38</sup>

Los pacientes con LBDCG presentan una evolución clínica que consiste en la aparición de una masa de crecimiento rápido situada en una sola región ganglionar o extraganglionar, pudiendo ser una enfermedad multicéntrica. Aunque puede ser muy variable, la primera manifestación puede aparecer en el tubo digestivo, la piel, (Figura 18) huesos y cerebro.<sup>39</sup>



Figura 18 Lesiones tumorales de coloración eritematosa, superficie lisa y brillante, consistencia dura, la mayor de ellas con zonas de ulceración y necrosis.

Rodríguez-Blanco I, Sánchez-Aguilar D, Peteiro C, Toribio J. Linfoma B difuso de células grandes cutáneo en una pierna tras un linfoma testicular primario. *Med Cutan Iber Lat Am* 2007;35:247-249)

También suelen estar afectados el anillo de Waldeyer y los tejidos linfáticos de la orofaringe (amígdalas y adenoides) (Figura 19); asimismo, el hígado y el bazo pueden encontrarse alterados. El LBDCG resulta ser un tumor muy agresivo, dado el gran número de alteraciones genéticas que presenta, de ahí que puede producir la muerte del individuo si no se trata rápida y adecuadamente.<sup>39</sup>



Figura 19 Afectación de las amígdalas

El diagnóstico se realiza mediante el análisis de una biopsia de tejido tumoral (ganglio u otro tejido afectado).<sup>40</sup>

La quimioterapia es el principal tratamiento para el linfoma B difuso de células grandes. El tipo de quimioterapia depende de la extensión del linfoma y otros factores, tales como su edad y salud general. La quimioterapia cura a un gran número de personas con linfoma B difuso de células grandes. Incluso cuando la curación no es posible, el tratamiento todavía puede controlar la enfermedad por lo general durante varios años. Además la quimioterapia a menudo se puede dar si el linfoma reaparece después del tratamiento inicial.<sup>41</sup>

El uso de radioterapia para destruir las células cancerosas, se puede utilizar cuando el linfoma se limita a una o dos áreas de los ganglios linfáticos en la misma parte del cuerpo.<sup>41</sup>



---

## 2.2.3 LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Este linfoma usualmente afecta al cerebro (llamado linfoma primario del cerebro), pero también se puede detectar en la médula espinal y en los tejidos que rodean la médula espinal y los ojos. Con el tiempo, tiende a propagarse ampliamente en el sistema nervioso central. Un **linfoma primario del sistema nervioso central** es más común en personas con problemas del sistema inmunitario, como aquellas infectadas con VIH. La mayoría de las personas presentan dolor de cabeza y confusión. También presentan problemas de visión, parálisis de algunos músculos faciales, e incluso convulsiones en algunos casos.<sup>42</sup>

El pronóstico del LPSNC es malo. La mediana de sobrevivencia es de 18,9 meses en la población general y esta expectativa se reduce a 2,6 meses en pacientes con sida, coincidiendo con una mayor agresividad.<sup>43</sup>

La radioterapia asociada a los corticoides ha sido considerada durante muchos años como la terapia de primera línea en el LPSNC relacionado con el SIDA, alcanzando respuestas completas en 20% a 50% de los pacientes. Sin embargo, las cortas sobrevivencias de estos pacientes ha llevado a modificar los esquemas terapéuticos habituales con la incorporación (en casos seleccionados) de quimioterapia.<sup>43</sup>

El uso adicional de terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha demostrado mejorar significativamente el pronóstico, lográndose una sobrevivencia mayor a un 1 año en aquellos casos con una marcada recuperación inmune.<sup>43</sup>



---

Debido a que la enfermedad se suele presentar en pacientes severamente inmunodeprimidos, la causa de muerte se relaciona en la mayoría de los casos a infecciones oportunistas.<sup>43</sup>

#### 2.2.4 LINFOMA B DE LA ZONA MARGINAL ASOCIADO A MUCOSAS (MALT)

La identificación de los denominados linfomas derivados de los tejidos linfoides asociados a las mucosas (MALT) fue descrita en 1983 por Isaacson y Wright, en una serie de pacientes con linfomas B gastrointestinales de bajo grado de malignidad. La última clasificación de la OMS, considera a los linfomas tipo MALT como linfomas extra ganglionares de células B.<sup>44</sup>

Clínicamente los linfomas MALT suelen tener un curso indolente, permaneciendo localizados durante años. Si se diseminan, tienden a afectar otras localizaciones extra ganglionares. Cuando se produce su progresión a lesiones de alto grado de malignidad, su pronóstico suele ser más favorable que en las formas ganglionares, al ser más accesibles a la exéresis local.<sup>44</sup>

Los síntomas son debidos generalmente a la localización de la lesión (dolor, obstrucción, hemorragia). No es frecuente la fiebre y diaforesis nocturna. La pérdida de peso, sin embargo, es común, aunque esto es más a menudo una consecuencia de la localización del linfoma que de los síntomas constitucionales de la enfermedad. El diagnóstico se realiza por biopsia en el lugar de la lesión.<sup>45</sup>

Los linfomas originados del MALT representan entre el 7 y el 8% de todos los linfomas B y hasta el 50% de los linfomas que afectan primariamente el estomago. Estos linfomas pueden presentarse también en



---

el hígado, vesícula biliar, glándulas salivales, anexos oculares, tiroides, tráquea y pulmón, laringe, piel, timo, mama, vejiga, uretra y meninges.<sup>46</sup>

Es conocido que los linfomas MALT, se presentan frecuentemente en pacientes con antecedentes de desórdenes inflamatorios. En el estómago aparecen asociados a una infección por *Helicobacter pylori* y en estadios precoces pueden ser tratados con antibioterapia. También diversas patologías autoinmunes como el síndrome de Sjögren se han asociado con el desarrollo de linfomas MALT.<sup>44</sup>

Los linfomas tipo MALT de las glándulas salivales afectan preferentemente a las glándulas parótidas, pero cualquier glándula salival, mayor o menor, puede verse involucrada, pudiendo en ocasiones existir una afectación sincrónica de varias glándulas salivales.<sup>44</sup>

Dentro de su etiología cierto número de infecciones han sido implicados en el desarrollo de linfoma MALT. En la actualidad, en la práctica clínica diaria, sólo la detección de la infección por *H. pylori* tiene un valor clínico.<sup>47</sup>

En los pacientes VIH<sup>+</sup>, el linfoma MALT es el más comúnmente descrito en los niños principalmente en las parótidas. También tienen una estrecha relación con la bacteria *H. pylori*.<sup>48</sup>

En cuanto al pronóstico y el tratamiento es ya bien establecido que aproximadamente el 75% de los pacientes con linfoma MALT gástrico logran una remisión duradera después de inducir el tratamiento con antibióticos para la erradicación de la bacteria *H. pylori*. En los pacientes con estadio avanzado, con *H. pylori* negativos o linfoma MALT gástrico resistente a los



---

antibióticos, y en aquellos con enfermedad no gástrica primaria, el tratamiento de elección es la radioterapia y quimioterapia.<sup>47</sup>

### 2.2.5 LINFOMA T PERIFERICO

Los linfomas Periféricos de células T (LPCT) representan aproximadamente el 12% de los tumores linfoides en todo el mundo. En contraste con los linfomas de células B, El LPCT han sido objeto de un número limitado de estudios para dilucidar su patología e identificar nuevos enfoques farmacológicos.<sup>49</sup>

En comparación con otros tipos de linfoma, el linfoma de células T puede implicar el corazón y grandes vasos con mayor frecuencia.<sup>50</sup>

El linfoma de células T periférico es una variante poco frecuente de linfoma no Hodgkin; su localización más común son los sitios extranodales, el pronóstico es malo (aun con la quimioterapia) y el promedio de supervivencia es entre 9 y 42 meses.<sup>51</sup>

Este tipo de linfoma es una neoplasia poco frecuente de origen desconocido; afecta a individuos de uno y otro sexo, es muy agresivo y de evolución mortal, su comportamiento es más agresivo que el del linfoma de células B, y la supervivencia a cinco años es de 15 a 30%. Los pacientes suelen tener enfermedad generalizada al momento de establecer el diagnóstico. Los hallazgos más frecuentes son infiltrados celulares en la médula ósea, el hígado, el bazo y el tejido extranodal, como la piel. (Figura 19a y b)<sup>51</sup>



Figura 19a Nódulos y placas eritrovioláceas localizadas en la cara.



Figura 19b Lesiones en el tórax posterior.

En la sangre periférica se expresa, frecuentemente, como leucemia. Cuando se establece el diagnóstico, los pacientes suelen estar en etapas avanzadas de la enfermedad y manifestar síntomas constitucionales, como astenia, adinamia, hiporexia, adenopatías generalizadas e infiltración medular.<sup>51</sup>

A diferencia de los linfomas de células B, los linfomas de células T periféricos en los individuos infectados por el VIH son menos frecuentes, y el papel patogénico del VIH no está claro.<sup>52</sup>





---

## CONCLUSIONES

Durante los últimos años el número de pacientes VIH/SIDA ha ido en aumento a nivel mundial, observándose, por tanto, un incremento en la incidencia de enfermedades oportunistas marcadoras, y dentro de ellas, el linfoma no Hodgkin. Este tipo de linfomas involucran en forma frecuente sitios o estructuras de cabeza y cuello, de ahí la importancia que tiene para el cirujano dentista tener el conocimiento sobre este tipo de enfermedades, ya que, si bien, es poco frecuente encontrar linfomas dentro de la boca, es importante considerar esta posibilidad; ya que algunos linfomas pueden parecer una enfermedad periodontal, y en algunos casos cualquier aumento de volumen gingival puede ser la primera manifestación de un linfoma no Hodgkin en un paciente con VIH.

Los Linfomas no Hodgkin (NHL) ha sido una fuente importante de morbilidad y mortalidad entre las personas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) desde la primera descripción del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) a principios de los años 80. Desde la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) a finales de 1990, la supervivencia entre los pacientes con LNH asociados a SIDA ha mejorado drásticamente; aunque a pesar de la combinación quimioterapia-radioterapia y TARGA la calidad de vida de los pacientes con VIH y LNH no es del todo buena.

Para el cirujano dentista es importante conocer este tipo de neoplasias, ya que debido a que son de naturaleza maligna, el diagnóstico y el tratamiento oportuno es esencial para la supervivencia del paciente. Por lo tanto debemos conocer las características de la enfermedad y sus manifestaciones sistémicas y bucales.



---

Debemos participar activamente con el médico oncólogo a cargo del paciente ya que en caso de requerir algún tipo de tratamiento dental debemos de tener en cuenta las complicaciones que son ocasionadas por la quimioterapia y radioterapia en los tejidos bucales. Estas complicaciones incluyen hemorragias, estomatitis que con frecuencia cursan con úlceras dolorosas susceptibles a infecciones. La radioterapia ocasiona xerostomía, la cual reduce las propiedades de la saliva y los dientes quedan propensos a desarrollar procesos cariosos. Así mismo, ocasiona la pérdida de hueso por la acción que tiene la radiación sobre las células óseas (osteoradionecrosis).

Por ello, es importante que el cirujano dentista, antes de iniciar cualquier tratamiento dental, sepa identificar a estos pacientes, y tener presente que este tipo de neoplasias aunque son raras también llegan a presentarse en nuestra consulta.



---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Virus Monstruos Invisibles. Mètode 45, Primavera (Mayo) 2005.
2. Alcamí J., Bedoya LM. El estudio de la interacción virus-hospedero como fuente de nuevas dianas en la infección por VIH. *Enf Emerg* 2005; 7(1): 58-66.
3. <http://en.wikipedia.org/wiki/HIV>
4. Coller L. y Oxford J. *Virología Humana* 3º ed. México. Editorial McGraw-Hill Interamericana 2008.
5. *Virología. Mecanismos de acción de compuestos antivirales aislados en plantas: el virus de la inmunodeficiencia humana como modelo.* Abril-Junio 2010 N° 42 (*Adaptado de Luciw, 1996 y Sierra et al, 2005*). Academia biomédica digital. Facultad de Medicina – Universidad Central de Venezuela. <http://vitae.ucv.ve/?module=articulo&rv=94&n=614&m=1&e=616>
6. Fox, S.I., *Fisiología Humana*, 7ª.ed., Madrid, Mc Graw Hill Interamericana, 2003.
7. Rojas-Espinosa., *Inmunología (de memoria)*, 3ª.ed., México, Editorial Médica Panamericana, 2006.
8. William Rojas M., *Inmunología de Rojas.*, Décimoquinta edición., Corporación para Investigaciones Biológicas., Medellín, Colombia., 2010.
9. [http://www.leukemialymphoma.org/attachments/National/br\\_1154009602.pdf](http://www.leukemialymphoma.org/attachments/National/br_1154009602.pdf)
10. Hodgkin T. On some morbid experiences of the absorbent glands and spleen. *Medico-ChirurgicalTrans* 1832;17:68-97.



- 
11. Gall EA, Mallory TB. Malignant lymphoma: a clinico-pathologic survey of 618 cases. *Am JPathol* 1942;18:381-429.
  12. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
  13. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al.*: 4ª ed. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Ed. *IARC*. Lyon 2008.
  14. Megan S. Lim & Laurence de Leval & Leticia Quintanilla-Martinez. Commentary on the 2008 WHO classification of mature T- and NK-cell neoplasms. Received: 29 April 2009 / Accepted: 1 May 2009 / Published online: 27 June 2009. PubMed.
  15. Olga Balague Ponz & German Ott y cols, Commentary on the WHO classification of tumors of lymphoid tissues (2008): aggressive B-cell lymphomas. Received: 17 May 2009 / Accepted: 19 May 2009 / Published online: 16 June 2009. PubMed
  16. Alemán Ott, Olga Balague-Ponz, y cols, Commentary on the WHO classification of tumors of lymphoid tissues (2008): indolent B cell lymphomas. Received: 17 May 2009 / Accepted: 19 May 2009 / Published online: 25 June 2009. PubMed
  17. [http://www.leukemialymphoma.org/attachments/National/br\\_1154009602.pdf](http://www.leukemialymphoma.org/attachments/National/br_1154009602.pdf)
  18. <http://www.cancer.net/patient/Cancer.Net+En+Espa%C3%B1ol/Tipos+de+c%C3%A1ncer/Linfoma+de+Hodgkin>



- 
19. GOPAL KRISHNA MAHESHWARI y cols, Primary non-Hodgkin's lymphoma of the oral tongue. *Turkish Journal of Cancer Vol.31/ No.3/200*.PubMed.
  20. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2001.
  21. <http://www.cancer.org/Espanol/cancer/LinfomanoHodgkin/Guiadetallada/linfomano-hodgkin-what-is-what-is-non-hodgkin-lymphoma>. Fecha de última actualización: 08/04/2009. Fecha de último cambio o revisión: 07/06/2010
  22. Eduardo Cofiño González y cols. Linfoma no Hodgkin en pacientes con SIDA: una reflexión necesaria. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2007;23(4)
  23. M. Peña Ávila et al. Linfoma primario de Hipofaringe en paciente con infección por VIH. *Acta otorrinolaringol esp* 2003; 54: 597-600
  24. Khosravi Shahi P, Sabin Domínguez P, Pérez Manga G. Linfoma primario de cavidades. *An Med Interna (Madrid)* 2006; 23: 438-440.
  25. M. J. Rodríguez Salazar, J. M. Raya Sánchez, R. Rodríguez Sánchez, M<sup>a</sup> del M. Alonso Socas<sup>1</sup>, M. L. Brito Barroso, L. Hernández Nieto. Linfoma primario de cavidades asociado a infección por VIH: características clínico-biológicas en tres pacientes diagnosticados en un mismo centro. *An Med Interna (Madrid)* 2004; 21: 175-178.
  26. Mala Karunanayake, MD and Carol Adair, MD. HIV-associated lymphoma. *Proc (Univ. Cent Med Bayl):*. 2009 Enero, 22 (1) 74-76. Pubmed.
  27. Funda Ceran, Yusuf Aydın, Levent Özçakar, Ünsal Han, and Mehmet Yıldız. Primary Effusion Lymphoma: An Untrivial Differential Diagnosis for



---

Ascites. *Yonsei Med J.* 2009 December 31; 50(6): 862–864. Published online 2009 December 18. doi: 10.3349/ymj.2009.50.6.862.

28. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood.* 1997;89:1413-1420.

29. Francisco O. Vieira, Omar El Gandour, Francis K. Buadi, Glenn B. Williams, Courtney B. Shires, and Nadeem Zafar. Plasmablastic Lymphoma in a Previously Undiagnosed Aids Patient: A Case Report. Received April 12, 2008; Accepted April 23, 2008. Published online 2008 May 13. Pubmed.

30. Deepthi Mani, Donald G Guinee Jr, and David M Aboulaflia. AIDS-associated plasmablastic lymphoma presenting as a poorly differentiated esophageal tumor: A diagnostic dilemma. Received February 20, 2008; Revised May 30, 2008; Accepted June 6, 2008. Published online 2008 July 21. Pubmed.

31. Marcelo Corti, Luis De Carolis, Rubén Solari, María F. Villafañe, Ricardo Shtirbu, Daniel Lewi, Marina Narbaitz. Non Hodgkin's lymphoma with cutaneous involvement in AIDS patients. Report of five cases and review of the literature. Submitted on: 08/15/2009, Approved on: 10/10/2009. Pubmed.

32. R.A. Bolarinwa, M.A. Ndakotsu, A.A. Oyekunle, L. Salawu, N.O. Akinola and M.A. Durosinmi. AIDS-Related Lymphomas in Nigeria. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2009;13(5):359-361. Received on 3 May 2009; revised 15 September 2009.

33. Annie J. Sasco, Antoine Jaquet, Emilie Boidin, Didier K. Ekouevi, Fabian Thouillot, Thomas



---

LeMabec, Marie-Anna Forstin, Philippe Renaudier, Paul N'Dom, Denis Malvy, François Dabis. The Challenge of AIDS-Related Malignancies in Sub-Saharan Africa. Received August 15, 2008; Accepted July 14, 2009; Published January 11, 2010

34. Rafael Pinilla, MD, Sarah López, MD, Juan Carlos Quintana, MD, Ahmed Al-ezzi Al-malahy, MD. Linfoma de Burkitt de localización abdominal: dos casos operados en el Hospital Al-Wahdah, Maabar, Yemen. Fecha de recibo: 10 de marzo de 2008. Fecha de aprobación: 2 de noviembre de 2008. *Rev Colomb Cir.* 2009;24:106-13.

35. Dra. Hilda Ceballos Hernández, Dr. Luis Raziell Martagón Cabrera. Linfoma de Burkitt con repercusión estomatológica. Informe de un caso. *Acta Pediátrica de México Volumen 26, Núm. 2, marzo-abril, 2005.*

36. Enciclopedia Iberoamericana de Hematología. Antonio Lopez Borrasca. Edic. Universidad de Salamanca 1992. Tema 97.Vol. II (aspectos clínico-biológicos y factores pronósticos de los LNH de estirpe B). Tema 261. Vol. IV (complicaciones neurológicas de los linfomas malignos).

37. Dres. Romina J. Alvarez, Roberto L. Villavicencio, Héctor G. Oxilia. LINFOMA DE BURKITT ABDOMINAL: PRESENTACIÓN DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA. *REV. ARGENT. RADIOL.* 2004; 68: 339999

38. Mónica B Romero-Guadarrama, Ma. Mercedes Hernández-González, Marco A Durán- Padilla, Gabriel Mandujano- Álvarez,\* Avissai Alcántara-Vásquez. Linfoma B difuso de células grandes. Características patológicas y de inmunofenotipo en 148 pacientes estudiados en el Hospital General de México. *REVISTA MEDICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.* Vol. 69, Núm. 4 Oct.-Dic. 2006 pp 192 – 198.



---

39. Monica Madrigal-Velázquez, Agustin Aviles-Miranda, Hector Mayani. El linfoma difuso de células grandes: Nuevos enfoques moleculares. Revista de Investigación clínica / Vol. 56, Num. 4 / Julio-Agosto 2004 /pp 483-494. Artículo completo disponible en: [www.imbiomed.com.mx](http://www.imbiomed.com.mx)

40. [http://www.geth.es/index.php?option=com\\_content&task=view&id=356&Itemid=25](http://www.geth.es/index.php?option=com_content&task=view&id=356&Itemid=25)

41. <http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertypes/Lymphomanon-Hodgkin/TypesofNHL/DiffuselargeB-cell.aspx>

42. <http://www.cancer.org/Espanol/cancer/LinfomanoHodgkin/Guiadetallada/linfomano-hodgkin-what-is-what-is-non-hodgkin-lymphoma>. Fecha de última actualización: 08/04/2009. Fecha de último cambio o revisión: 07/06/2010.

43. Dres. Susana Cabrera, Gabriel Krygier, Aníbal Dutra, Alejandra Sosa, Karina Lombardo, Eduardo Savio, Ronald Salamano, Saúl Wajskopf, Graciela Mañana. Linfoma primario del sistema nervioso central en un paciente con sida. Rev Med Uruguay 2005; 21: 68-74

44. Goteri G, Ascani G, Filosa A, Rubini C, Olay S, Balercia P. Linfoma malt primario de la lengua. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2004;9:459-63.

45. Eduardo E. Cervera-Cevallos. Linfoma primario gástrico. Gac Méd Méx Vol.138 Suplemento No. 1, 2002.

46. Sergio Piña-Oviedo, y Carlos Ortiz-Hidalgo. Linfoma de células B de la zona margina extraganglionar del tejido linfoide asociado a mucosa (Linfoma MALT). Evolución histórica y conceptos actuales. Gac Méd Méx Vol. 143 No. 3, 2007.





---

47. Chris M Bacon, Ming-Qing Du, and Ahmet Dogan. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: a practical guide for pathologists. Accepted July 31, 2006. Published online 2006 September Pubmed.

48. Thomas Girard, Isabelle Luquet-Besson, Fanny Baran-Marszak, Martine Raphaël, François Boué. HIV<sup>+</sup> MALT lymphoma remission induced by highly active antiretroviral therapy alone. *European Journal of Haematology* Volume 74, Issue 1, pages 70–72, January 2005

49. C Agostinelli, P P Piccaluga, P Went, M Rossi, A Gazzola, S Righi, T Sista, C Campidelli, P L Zinzani, B Falini, and S A Pileri. Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified: the stuff of genes, dreams and therapies. Accepted July 29, 2008. Published online 2008 August 28. PubMed.

50. Ehrin J. Armstrong, MD, Prashant Bhave, MD, Dorothy Wong, MD, Philip C. Ursell, MD, Lawrence Kaplan, MD, Yerem Yeghiazarians, MD, and Weiyun Z. Ai, MD, PhD. Left Ventricular Rupture Due to HIV-Associated T-Cell Lymphoma. *Tex Heart Inst J.* 2010; 37(4): 457–460. Pubmed

51. Moreno CV, Castanedo CJ, Moncada GB. Linfoma T periférico con manifestación cutánea. *Dermatol Rev Mex* 2009;53(2):92-95. La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

52. Arber DA, Chang KL, LM Weiss. Peripheral T-cell lymphoma with Toutonlike tumor giant cells associated with HIV infection: report of two cases. *J Surg Pathol am.* mayo de 1999; 23 (5) :519-22. Pubmed