

11227

92  
2ej.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA

DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL.

PADECIMIENTOS LINFOPROLIFERATIVOS  
MALIGNOS Y SU ASOCIACION CON LA  
TUBERCULOSIS ACTIVA.

TESIS CON  
FOLIO DE ORIGEN

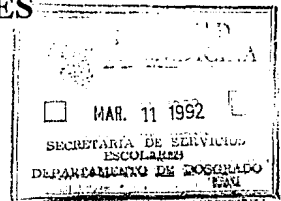
TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener la Especialidad en  
MEDICINA INTERNA

presenta:

ALMA GABRIELA VALENZUELA FLORES

Mexico, D.F. 1992.





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.

## **1. Título:**

# **LINFOMA Y TUBERCULOSIS.**

## **2. Antecedentes:**

Las neoplasias linfoproliferativas son consideradas tumores del Sistema Inmune. Que incluyen la proliferación de linfocitos en los llamados Linfomas y las neoplasias de las células del Sistema fagocítico - mononuclear, que son los que ahora se conocen como Enfermedad de Hodgkin. Los linfomas malignos tradicionalmente considerados como tumores del Sistema linfático, recientemente han sido denominados neoplasias sólidas del Sistema inmune.

En 1832 Thomas Hodgkin publico el primer tratado sobre linfomas "On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen" su trabajo derivó de la observación de 7 casos de autopsia, en 1846 Virchow distinguió al linfoma de la leucemia acuñando el término de linfoma y linfosarcoma. En 1871 Billroth fue el primero en usar el término de Linfoma Maligno. Wilks en 1865 nombra a esta enfermedad con el epónimo de Hodgkin. Stenberg en 1898 y Reed en 1902 describieron los hallazgos histopatológicos de la enfermedad.

Esto se confirmó 97 años después al realizarse una revisión histológica de las piezas encontradas en el museo del Hospital Guy de Inglaterra creadas por Hodgkin y diagnosticadas como Enfermedad de Hodgkin<sup>1</sup>.

En relación a los linfomas, la descripción de los subtipos histológicos comenzó cuando Oberling en 1928 y Roulet en 1930 llamaron a los reticulosarcomas, describiéndose así a estos tumores como provenientes del retículo de los linfonodos, posteriormente en 1925 y en 1927 Brill y Symmers respectivamente los renombran linfomas folículo-nodulares.

Desde entonces la prevalencia de la enfermedad la coloca como uno de los padecimientos linfoproliferativos malignos más frecuentes. Todos estos padecimientos cuentan con diversas manifestaciones clínicas.

La enfermedad de Hodgkin es una neoplasia con una incidencia del 3.2 por cada 100 000. Tiene una distribución por edad bimodal, con un primer pico en la tercera década y otra que se incrementa alrededor de los 50 años. Existe gran variabilidad de acuerdo a la situación geográfica que se estudie, en particular en relación al nivel de desarrollo socio-económico. Otros factores de riesgo reconocidos son amigdalectomía, factores genéticos: presencia de antígenos de histocompatibilidad HLA-A1, B5, B18, asociación probable de tipo infeccioso, en estrecha relación con el medio ambiente. Así se ha hablado que en pacientes con Mononucleosis infecciosa el riesgo es hasta tres veces mayor para enfermedad de Hodgkin. Se ha señalado la posibilidad de participación de oncogenes, *dlb*, *ret*, *N-ras*, *Blym*, *Thym*<sup>18,19</sup> que se incorporan al genoma del sistema inmune en pacientes predispuestos traduciéndose finalmente en una neoplasia.

Los linfomas que tienen su origen en el sistema linfo-reticular cuentan con alteraciones citogenéticas por demás interesantes y distintas<sup>3,4</sup>.

Se tiene claramente establecido la relación que existe de desarrollar una segunda neoplasia (17.6%)<sup>6</sup> sin embargo la prevalencia de asociación de la infección interrecurrente se desconoce<sup>7</sup>

Estudios epidemiológicos sugieren que individuos que trabajan en aserraderos tienen de dos a cuatro veces más de riesgo para enfermedad de Hodgkin, quizás el polvo de madera tenga un efecto tóxico sobre el sistema inmune al igual que los ácidos fenólicos de los herbicidas, los clorofenoles y radiaciones<sup>16,17,18</sup>

Se ha hablado también de la alta incidencia de enfermedad de Hodgkin y linfomas, en pacientes con inmunodeficiencia como es el caso de la ataxia-teleangiectasia, deficiencia de Inmunoglobulina A y enfermedad de Frederickson.

La enfermedad de Hodgkin y los linfomas presentan deficiencias o alteraciones profundas de la Inmunidad Celular. Esto puede condicionar la reactivación de tuberculosis latente y/o reinfección por micobacterias<sup>8</sup>

En el diagnóstico deben distinguirse las patologías con las que debe hacerse diagnóstico diferencial no solo de exclusión sino otras patologías asociadas.

Se ha referido que en pacientes con padecimientos linfoproliferativos malignos, la predisposición a desarrollar infección por cualesquiera tipo de gérmenes es del 90% y de estos existe hasta un 20% de infección pulmonar con infiltración ó bien por *Pneumocystis carinii*. sin embargo, la prevalencia entre la asociación de Micobacterias y Linfoma es desconocida<sup>9</sup>

En la revisión de la serie de Van der Reijden<sup>10</sup>, de los 47 pacientes con inmunocompromiso, en tres se encuentra a la tuberculosis como un padecimiento asociado, tres de ellos con linfoma en los que se encontro que padecían empiema de etiología fímica. Mismo que se resolvió satisfactoriamente con tratamiento antifímico.

En la serie de Pongrac<sup>11</sup> de 116 histopatologías de neoplasias diversas se encontró linfoma en el 8.6% de los casos, asociándose a tuberculosis activa el 11.2% siendo esta de tipo pulmonar.

En la revisión de 2143 autopsias en pacientes con neoplasias Ibrahim estableció que en un periodo de 6 meses el 0.19% desarrollo tuberculosis<sup>12</sup>

Es acaso la tuberculosis y este grupo de neoplasias una complicación que plantearía un problema diagnóstico y terapéutico?

De la observación clínica, hemos encontrado una baja asociación entre tuberculosis y linfoma

Por lo que, pretendiendo conocer la prevalencia real de esta asociación en nuestro medio, se realizó este estudio.

### **3. Objetivo**

:

Establecer la frecuencia real entre la asociación de tuberculosis y padecimientos linfoproliferativos malignos.

### **4. Hipótesis:**

La tuberculosis se encuentra asociada frecuentemente con los padecimientos linfoproliferativos malignos.

## 5. Material y métodos:

Diseño del estudio:

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, observacional, descriptivo y abierto.

Se realizó en dos fases. En la primera fase se revisaron las autopsias efectuadas de 1964 a Junio de 1990 en el Hospital de Especialidades del CMN (HE CMN). La segunda fase comprendió la revisión de autopsias efectuadas de 1961 a 1985 en el Hospital de Oncología del mismo Centro Médico Nacional (HO CMN).

El estudio se realizó con una estrategia cruzada de la siguiente manera primero se revisaron todas aquellas donde el padecimiento principal fue hematológico mieloma múltiple, hipoplasia medular, leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia granulocítica crónica, histiocitosis maligna, enfermedad de Hodgkin y linfoma. En seguida se revisaron todas las autopsias en donde se encontró a la tuberculosis como enfermedad principal sin importar su localización investigándose su asociación a Linfoma.

Las variables del estudio se caracterizaron de la siguiente manera:

- **La variable independiente fue la presencia de padecimientos linfoproliferativos malignos.**
- **La variable dependiente fue la presencia de tuberculosis activa.**

Descripción operativa de las variables:

- **Padecimientos linfoproliferativos malignos: cualitativa nominal.**
- **Tuberculosis: cualitativa nominal.**

En relación a la tuberculosis esta tuvo tres patrones de presentación, a saber: no activa, pulmonar cavitada y de diseminación linfohematógena.

Se revisaron acuciosamente cada uno de los protocolos de autopsias durante cada una de las fases de revisión, llevándose a cabo en forma paralela, seleccionandose todos aquellos padecimientos hematológicos, linfoproliferativos malignos y tuberculosis en cualesquiera de los patrones de presentación, y que se encontrara asociada ó no a Linfoma. Los datos fueron agrupados por distribución de frecuencia de tablas, correlacionando padecimiento linfoproliferativos malignos de acuerdo a grupo de edad y sexo. Todos se encontraron en estadio IVB de acuerdo a la clasificación clínica de Ann Arbor<sup>2</sup> Posteriormente se correlacionaron a la presencia de tuberculosis, asociada a un padecimiento linfoproliferativo malignos por grupo de edad, así como a la frecuencia de la misma por año de revisión.

Los resultados se interpretaron en gráficas de barras.

Se revisaron los protocolos de autopsia que se sucedieran de 1964 a Junio de 1985 ocurridas en el HE CMN y de 1961 a 1990 en el HO CMN. Por el tipo de estudio el tipo de estadística fue descriptiva no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre edad, sexo, estirpe histológica.

Además de realizar tablas de cotejo, los resultados se expresaron en gráficas de barras.

### **Recursos humanos:**

Intervinieron en el estudio residentes y Médicos adscritos al servicio de patología de los hospitales de HE CMN HO CMN así como residentes de segundo y tercer año del Servicio Medicina Interna, con la colaboración de Médicos adscritos al servicio de Medicina Interna.

Recursos de material: revisión de protocolos de autopsias contenidos en el acervo del HE CMN y HO CMN.

### **Características de la muestra:**

Se estudiaron todos los casos de enfermedad de Hodgkin y linfomas en pacientes de cualquier edad, sexo, estadio clínico, estirpe histológica y de tiempo de evolución, seleccionándose a todos aquellos en los que la tuberculosis se encontrara como padecimiento asociado.

Los criterios de selección de los sujetos en estudio fueron aquellos padecimientos linfoproliferativos malignos sin importar edad, sexo, tiempo de evolución, estirpe ni estadio clínico.



## 6. Resultados:

En la primera fase se revisaron inicialmente 2162 autopsias, de ellas 130 con neoplasias linfoproliferativas sin asociación con tuberculosis.

En el segundo grupo se revisaron 270 autopsias de padecimientos malignos de los cuales fueron 67 tuvieron padecimientos hematológicos y de estos 12 fueron linfomas. Se encontraron en este grupo 10 casos con tuberculosis pero la asociación linfoma y tuberculosis sólo se encontro en 2 casos. En relación al tipo histológico de linfomas, se presentaron 7 casos de grado intermedio de malignidad y 5 de alto grado de malignidad, ambos en estadio IV B, del sexo masculino, uno de 20 y otro de 28 años de edad en los que la tuberculosis se demostró en forma masiva en estudio histopatológico, con la tinción de Ziehl Neelsen sin demostrarse la enfermedad clínica en vida de los pacientes.

Analizando el período de 1981 a 1990 se observó que la tuberculosis se asoció sólo en el 16% de las causas de muerte hematológica y de estas las tuberculosis se encontró que representa el 20% de la frecuencia.

En la segunda fase (autopsias revisadas en el HO CMN se revisaron 3670 autopsias, de ellas 969 de causas hematológicas, 303 por linfoma, 157 por enfermedad de Hodgkin. En 69 casos se encontró tuberculosis pulmonar, demostrándose la asociación en 14 casos con linfoma y 6 con enfermedad de Hodgkin.

La tuberculosis se presentó en dicho grupo en el 1.88% de los casos, y la frecuencia real de dicha asociación fue de solo 0.54%.

En relación al tipo histológico, se encontro que la mayoría era de grado intermedio de malignidad y solo 133 de alto de grado de malignidad, todos ellos en estadio IVB. sin encontrarse diferencia significativa en cuanto al sexo ni la edad.

En relación a la tuberculosis, se encontraron 28 casos de no activa, 11 cavitada y 24 de diseminación linfohematógena. De igual forma que en la primera fase del estudio, la tuberculosis que se encuentra en asociación con Linfoma es de tipo linfohematógena.

Solo 9 casos fueron positivos para la tinción de Zeelh Neelsen.

## En cuanto a los padecimientos asociados estos fueron:

Padecimiento	%
Ateroesclerosis.....	20.47
Hipertrofia prostática.....	3.29
Pielonefritis crónica.....	5.85
Esteatosis.....	6.03
Edema agudo pulmonar.....	2.37
Ictericia.....	2.01
Colecistitis crónica.....	4.93
Desnutrición.....	0.73
Neumonía.....	9.14
Hipoplasia medular.....	0.36
Bronquiectasias.....	3.47
Enfisema.....	7.31
Ascítis.....	8.22
Tromboembolia pulmonar.....	3.10
Pancreatitis.....	1.46
Atrofia testicular.....	0.18
Hipertrofia vesicular.....	1.64
Sangrado de tubo digestivo alto.....	3.83
Hidrotórax.....	9.68
Amiloide.....	0.18
Diabetes mellitus.....	1.64
Sepsis.....	0.54
Necrosis tubular aguda.....	0.91
Cistitis aguda.....	1.47
Carcinoma papilar.....	0.18
Bocio.....	0.54
Coagulación intravascular diseminada	0.18
Adenoma tiroideo.....	0.18
Adenoma suprarrenal.....	0.18

## 7. Discusión:

En 1928 Ewing mencionó que la tuberculosis sigue a la enfermedad de Hodgkin como una sombra. Esta asociación en poblaciones donde la tuberculosis es endémica al lado de la falta de respuesta a la tuberculina sugiere una profunda depresión en la Inmunidad Celular. La disminución en las cifras total de los linfocitos se ha hallado en fases avanzadas de la enfermedad<sup>20</sup> en forma paralela estudios citogenéticos y de la población de los linfocitos demuestran reducción en cifras de linfocitos ayudadores, probablemente por redistribución de los mismos al bazo<sup>21</sup>. Por otro lado se ha determinado que la cifra de las otras subespecies de linfocitos en particular la de los linfocitos supresores se encuentran elevadas, no así la de los ayudadores que se encuentran disminuídas, esto explicaría así mismo la reducción en la producción de algunos de los factores que median la inmunidad en linfocito-macrófago, como son la disminución en cifras de factor inhibidor de macrófagos (MIF) y factor inhibidor de linfocitos (LIF), disminución de la interleukina 2<sup>22</sup>. Se ha comentado ya que otras alteraciones en la respuesta inmune que contribuyen al detrimento de esta misma se encuentran relacionadas con la disminución de la interleukina 1 y de la prostaglandina E2<sup>23</sup>.

Sakurai<sup>24</sup> ha sugerido en su revisión de 1083 enfermos con tuberculosis activa que probablemente algunas alteraciones inmunológicas en pacientes con tuberculosis juegan algún papel en el desarrollo del cáncer. Teniendo en cuenta este hecho y la revisión epidemiológica a lo largo de la literatura de un hecho de observación clínica se intentó establecer la prevalencia real del fenómeno, en 1989 Advani<sup>25</sup> del estudio retrospectivo de 352 pacientes con padecimientos linfoproliferativos, 53 episodios infecciosos fueron determinados de ellos el 34% por tuberculosis. O'Brien refirió una asociación del 22% en todos el único factor en comun resulta un estado de inmunosupresión mediada por células. Como posible explicación a dicha asociación se ha referido a la existencia de linfomas malignos provenientes de un crecimiento monoclonal de pools de linfocitos afectados por *Mycobacterium tuberculosis*<sup>26</sup>. Esto podría ser una pausable explicación a la presencia de dicha asociación, como se ha comentado previamente la frecuencia real de la asociación no se conoce, de hecho la prevalencia referida en nuestra serie no alcanza la unidad, sería explicada quizas por la presencia de ciertos factores

## **8. Conclusiones:**

- **a) La prevalencia real en nuestro medio de la asociación entre linfoma y tuberculosis fue del 0.54%.**
- **b) La tuberculosis se presentó en su forma miliar.**
- **c) El diagnóstico de la tuberculosis no se sospecho en vida del paciente.**
- **d) El padecimiento que con mauyor frecuencia se encontró asociado fue la aterosclerosis.**

## 9. Bibliografía:

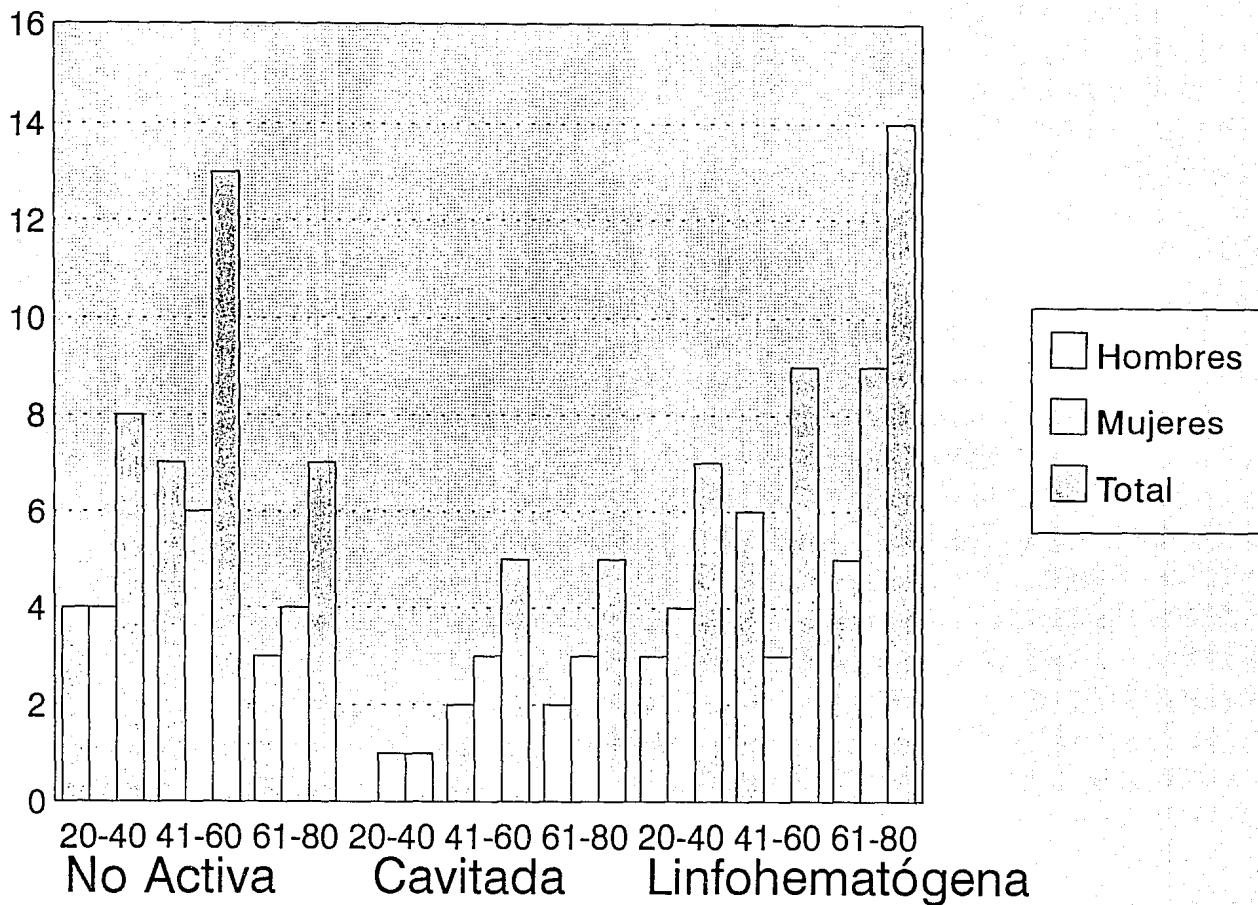
1. Lester E, Ultmann J: Hodgkin disease. Hematology . A Williams.Mc Graw Hill. Fourth Edition. New ork 1991.
2. Glase S. Regional Variation in Hodgkin's Disease Incidence by Histologic Subtype in the US.Cancer 1987;60:2841-47.
3. Hanada S, Uematsu T, Iwahashi M, Nomura K, et al: The revalence of human T-cell leukemia virus type 1 infection on patients with hematologic and nohematologic diseases in an adult T-cell leukemia-endemic area of Japan.Cancer 1989;64 (6)1290-5.
4. De Vita V, Ultman J. Hodgkin's Disease and the Lymphocytic Lymphomas. Harrison's Priniciples of Internal Medicine, 11th Edition. Mc Graw Hill 1987.
5. Hudson B, Mac Lennan K, Bennett M, Easterling M, Vaughan G et al: Sysemic Disturbace in Hodgkin's Disease and its Relation to Histopathology and Prognosis.Clin Radiology 1987;38:257-61.
- 6.- Tucker' M, Coleman C, Cox R, Vrgheze A, Rosenberg S. Risk of Second Cancer after treatmente for Hodgkin's Disease. N Engl J Med 1988;318:76-81.
7. Singer C, Armstrong D, Rosen P, Walzer P, Yu B. Diffuse Pulmonary Infiltrates in Immunosuppressed Patients.Prospective Study of 80 Cases.Am J of Medicine 1979;66:110-120.
8. Wermer Dutz e Issa. Infecciones en el Huesped Inmuno comprometido en Fishman A, Tratado de Neumologia. Mc Graw Hill 1983.
9. Rosenov E, Wilson W, Cockerill F: Pulmonary Disease in the INmunocompromised Host (First of Two Parts) Subject Review. Mayo Clinic Proc 1985; 60:473-487.

10. Van der Reidjden H, Schipper M, Danner S, Arisz L. Glomerular lesions and opportunist infections of the Kidney in AIDs and autopsy study of 47 Cases. *Adv Exp Med Biol* 1989;252:181-8.
11. Pongrac I, Roglic M Lymphocytes in sputum. *Pluecn Bolestin* 1989;41(3-4) 150-2.
12. Ibrahim E, waydah A: Tuberculosis in Patients with malignant disease. *Indian J Cancer* 1989;26(2)53-7.
13. Kamesaki H, Ohno Y, Amano H et al: Three cases of malignant lymphoma developing from chronic empyema wall. *Rinsho etsukei* 1990; 31 (4) 511-5.
14. Bernard C, Greene , Jaffe E et al A multidisciplinary approach to non- Hodgkin's lymphomas. *Am Intern Med* 1981;94:218.
15. Olu GR: The hazards of chemical laboratory enviroment: A study of the mortality in two cohorts of Swedish chemists. *Am Ind Hyg Assoc J* 1978;39:557.
16. Colton T: Herbicide exposure and cancer. *Jama* 1986;256:1176.
17. Eva A, Vecchio G, Rao C et a: The predicted DBL oncogene product defines a distinct class of transforming proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:2061.
18. Takahashi M, Ritz J, Cooper G: Activation of a novel human trasforming gene ret by DNA rearrangement. *Cell* 1985;42:581
19. Eva A, pierce H, Aranson S: Interaction of retroviral and cellular trasforming genes with hematopoietic cells: *Am NY Aca Sci* 1987;55:148.
20. Kum H, Hendrickson MR, Dorfman R. Composite lymphoma *Cancer* 1977;40:951.
21. iverdlow Sh, Habeshow JA, Murray J Centrocytic lymphoma: A distinct clinicopathologic and immunologic entity. *Am J Pathol* 1983;113:181.
22. Horwing S, Weiss Lo: Clinical and phenotypic diversity of T cell lymphomas. *Blood* 1986;62:579.

23. Reichel H, KLoefffer HP, Norman AW: Production of 1alfa-25 D3 hematopoietic cells. Prog Clin Biol Res 1990;332:81-97.
24. Sakurai R, Sasaki R: Prognosis of female patients with pulmonary tuberculosis. Jpn J Med 1989;28 (4) 471-7.
25. Adroni SH, Bonavoli SD: Pattern of infection hematologic malignancies and Indian experience. Rev Infect Dis 1989;11 Supl 7p:1621-8.
26. Aozaka K, Ohsawa M: No Hodgkin's lymphoma of the pleural cavity developing from long standing pyothorax. Rensho Ketsuki 1990;31 (5): 547-53.

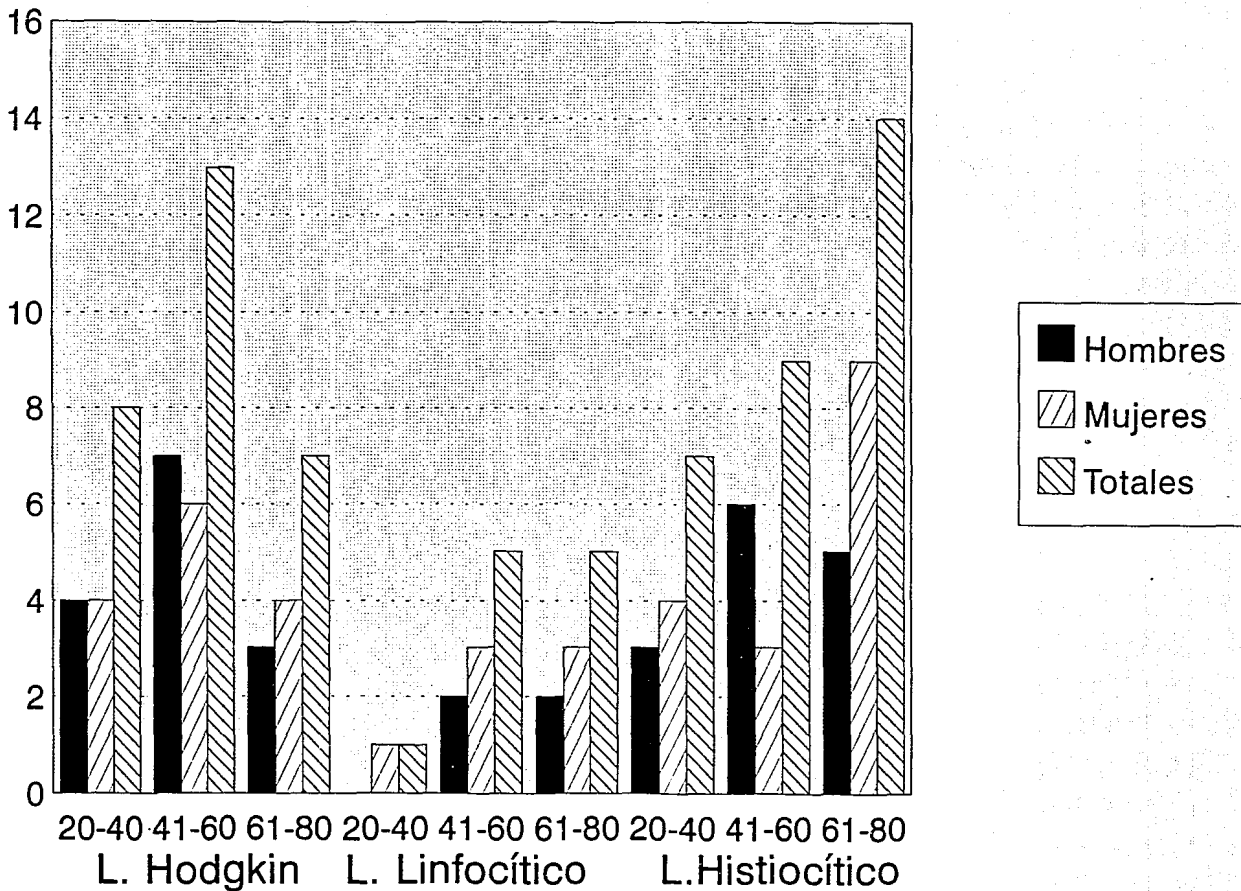
ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

# Total de Pacientes con Tuberculosis





# Padecimientos Linfoproliferativos Malignos



# FRECUENCIA DE ASOCIACION DE TB Y LINFOMA

