



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MANIFESTACIONES BUCALES DE PACIENTES CON
NEOPLASIAS DE ORIGEN LINFOIDE.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

DACIA CUEVAS QUINTANA

TUTORA: Mtra. CLAUDIA PATRICIA MEJÍA VELÁZQUEZ

MÉXICO, Cd. Mx.

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Este trabajo se lo dedico con todo mi amor mis padres, principalmente a mi madre Irma Quintana Pacifico por estar presente en cada día de mi vida, por tus sabios consejos, por ser mi ejemplo de fortaleza y superación, gracias a ti he llegado a lo que soy ahora, y espero seguir creciendo. Por tu amor incondicional y apoyo en mis metas, gracias.

A mis hermanos Amir, Karyn e Hiram por su cariño, sus risas, su nobleza, por la felicidad que dan a mis días y la alegría que le dan a mi vida, no sé qué haría sin ustedes, gracias por estar conmigo siempre, los amo.

Por hacerme reír, con los que he llorado, su motivación de crecer día a día, sus consejos, por todo aquello que me hace valorarlos a todos y cada uno de ustedes, gracias Uriel, Andrea, Luis, entre otros amigos que estimo por estar a mi lado en momentos importantes de mi vida.

Como a las personas que han estado a lo largo de mi vida, con los que crecí, los que se fueron, y los que siguen estando presentes; gracias por formar parte de tantos recuerdos que guardare siempre.

A mis profesores, en especial a mi tutora la Mtra. Claudia Patricia Mejía Velázquez por impulsar mi idea y orientarme con mi trabajo.

A la Dra. María Eugenia Rodríguez por guiarnos y motivarnos en el seminario de medicina bucal.

Al igual le doy las gracias a mi jefe el Dr. Javier Villasana por ayudarme en este gran trabajo y por sus enseñanzas a lo largo de 2 años.

Al C.D. Carlos Hernández Rodríguez le agradezco infinitamente por aceptarme en las Brigadas de salud UNAM, obtuve más conocimiento de las necesidades de los pacientes, de la gratitud, y la importancia de la salud bucodental integral, por igual al Dr. Carlos Padilla y a la C.D. Daniela Rosas.

Agradezco a los pacientes que he atendido a lo largo de la carrera y de las brigadas de salud, me dieron su confianza; por ellos entendí que es una de las profesiones más nobles y hermosas.

Por último y no menos importante, mi alma mater a la UNAM por aceptarme como alumna para ingresar a mi carrera soñada, a la Facultad de Odontología.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVO	7
CAPÍTULO 1: GENERALIDADES	8
1.1 Sistema linfático	8
1.2 Linfa	9
1.3 Líquido intersticial	9
1.4 Vasos linfáticos	9
1.5 Médula ósea	10
1.6 Timo	12
1.7 Ganglios linfáticos	14
1.8 Tonsilas	15
1.9 Bazo	16
CAPÍTULO 2. CLASIFICACIÓN DE NEOPLASIAS DE ORIGEN	
LINFOIDE	18
2.1 Epidemiología	26
CAPÍTULO 3. LEUCEMIA	35
3.1 Factores de riesgo	36
3.2 Patogenia de la Leucemia Linfocítica Aguda	37
3.3 Patogenia de la Leucemia Linfocítica Crónica	38
3.4 Manifestaciones clínicas	39
3.5 Manifestaciones bucales	42
CAPÍTULO 4. LINFOMA	49
4.1 Factores de riesgo	49
4.2 Patogenia	51
4.3 Manifestaciones clínicas	52
4.4 Manifestaciones bucales	55

CAPÍTULO 5. MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE DENTRO DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO	61
5.1 Pretratamiento	61
5.2 Durante el tratamiento	67
5.3 Post-tratamiento y/o después del trasplante	69
CAPÍTULO 6. EJEMPLO DE CASO CLÍNICO	72
CONCLUSIONES	75
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias linfoides pueden tener diversos orígenes tales como genéticos, ambientales y biológicos. La leucemia tiene como característica principal la acumulación o disminución de células leucocitarias anormales de la médula ósea, que reemplazan las células sanguíneas normales; después de la zona medular, los elementos llegan a la sangre circulante, donde van a expresarse en la biometría hemática. Distribuidas por la sangre las células blásticas toman todo el organismo, primero por los nódulos linfáticos, bazo, entre otros que forman parte de las estructuras hematopoyéticas. Por su parte los linfomas se forman a partir de la acumulación anormal de linfocitos en ganglios linfáticos, tejidos afines así como en zonas extraganglionares.

En México actualmente ha habido incremento en el desarrollo de neoplasias, principalmente de las de origen linfoide que se destacan por su incidencia y letalidad en la última década. En los pacientes con dichas neoplasias pueden ocurrir varias alteraciones bucales y sistémicas como consecuencia del tratamiento antineoplásico; radioterapia, quimioterapia y trasplante de médula ósea ya que estos alteran de forma significativa el estado de salud.

Entre las manifestaciones sistémicas están: disnea, fatiga, cefaleas constantes, palidez y sudoración nocturna. Por otra parte las manifestaciones orales más frecuentes son focos de infección, palidez de mucosa, hemorragia gingival, ulceraciones, hiperplasia gingival e infecciones oportunistas.

El manejo odontológico debe ser preciso y especializado para cada etapa y estado del paciente con neoplasias de origen linfoide. Con el objetivo de diagnosticar posibles problemas bucales que se puedan originar antes, durante y después del tratamiento oncológico.

OBJETIVO

Describir las manifestaciones bucales de pacientes con neoplasias de origen linfoide, así como su adecuado manejo odontológico durante el tratamiento oncológico.

CAPÍTULO 1: GENERALIDADES

1.1 Sistema linfático

El sistema linfático es conocido como el segundo sistema circulatorio del organismo, pues consiste en un líquido en movimiento linfático que deriva de la sangre y del líquido tisular y un grupo de vasos linfáticos que devuelven la linfa hacia la sangre. Los otros componentes del sistema linfático son los órganos linfoides cuya principal función es proteger al cuerpo frente a los patógenos invasores, los cuáles podrían ser bacterias, hongos, virus o parásitos. Para ello; la base de esta respuesta inmunitaria es la capacidad de diferenciar lo propio de lo ajeno. Los componentes del sistema linfático se clasifican en órganos linfoides primarios, donde se forman y maduran los componentes celulares del sistema inmunitario (médula ósea y timo), y órganos linfoides secundarios donde se lleva a cabo la respuesta inmunitaria; tales como los ganglios linfáticos, bazo, tonsilas o amígdalas, agregados de linfocitos y las células presentadoras de antígenos en el pulmón y la mucosa del tubo digestivo (figura 1).¹

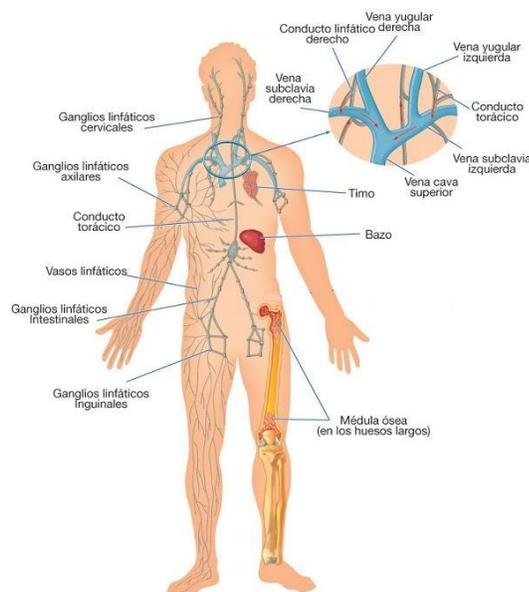


Figura 1 Órganos linfoides primarios y secundarios.

1.2 Linfa

La linfa o líquido linfático, es transparente de aspecto acuoso y se encuentra dentro de los vasos linfáticos. La linfa es isotónica y casi idéntica en cuanto a la composición química del líquido intersticial, sin embargo, la concentración media de proteínas es aún mayor, puesto que fluye hacia el conducto desde el hígado al intestino delgado (figura 2).¹

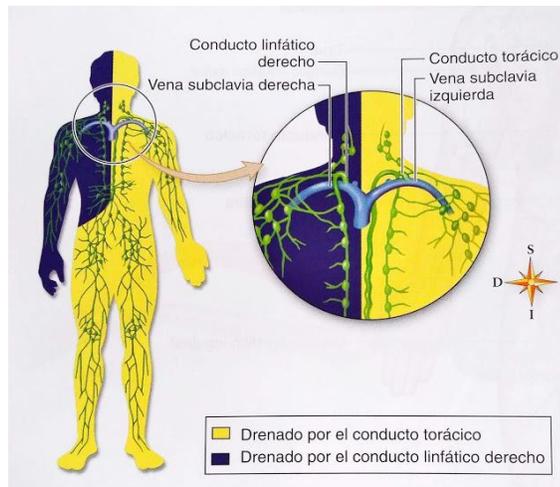


Figura 2 Circulación linfática.

1.3 Líquido intersticial

El líquido intersticial (LI) que llena los espacios entre las células; es un componente importante y complejo de la matriz extracelular. El LI y el plasma sanguíneo constituyen conjuntamente el compartimiento del líquido extracelular del organismo siendo el medio interno del cuerpo.²

1.4 Vasos linfáticos

Los vasos linfáticos se originan como vasos ciegos microscópicos denominados capilares linfáticos. La pared de cada capilar linfático consiste en una sola capa de células epiteliales aplanadas, donde cada capilar ciego está unido o fijado a las células circundantes por unos diminutos filamentos de tejido conjuntivo. Las redes de los capilares linfáticos emiten numerosas

ramificaciones y anastomosis. Los vasos linfáticos se localizan en los espacios intercelulares intersticiales y se encuentran distribuidos ampliamente por todo el cuerpo, pero siempre se mantienen independientes entre sí, estos se fusionan formando otros vasos linfáticos algo mayores que se unen a otros linfáticos para formar vasos aún más grandes que se fusionan a su vez para formar los troncos linfáticos principales, el conducto linfático derecho y el conducto torácico.

Las funciones de los vasos linfáticos son transportar la linfa que se recoge desde zonas periféricas o de todos los tejidos del cuerpo hacia la circulación sanguínea, recolectar y devolver el líquido intersticial a la sangre, defender el cuerpo contra los organismos patógenos y absorber los nutrientes del aparato digestivo para volcarlos en las venas subclavias (figura 3).^{1,3}

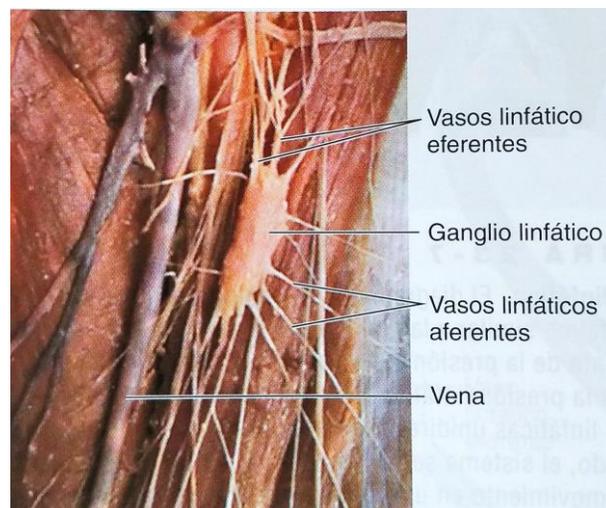


Figura 3 Representación de vasos linfáticos aferentes y eferentes.

Estos vasos linfáticos primarios y secundarios van paralelos a las venas superficiales y drenan en una tercera.³

1.5 Médula ósea

Es un tipo de tejido conjuntivo difuso blando denominado tejido mieloide, sirve como lugar de producción de las células sanguíneas y éste se encuentra en la

cavidad medular de ciertos huesos largos y en los espacios del hueso esponjoso en ciertas localizaciones. Figura 4. Se clasifica en:

- Médula ósea roja. Se le da este nombre por su producción de eritrocitos. Cuando envejecemos la médula ósea roja es sustituida gradualmente por médula ósea amarilla. Los principales huesos que aún contienen la médula ósea roja en el adulto son; las costillas, los cuerpos de las vértebras, los extremos del húmero en la parte superior del brazo, la pelvis y el fémur.
- Médula ósea amarilla. Es una población creciente de adipocitos, que comienzan a reemplazar a las células madre hematopoyéticas; estos también envían señales a las células madre remanentes para disminuir la producción de las células sanguíneas.^{1,3}

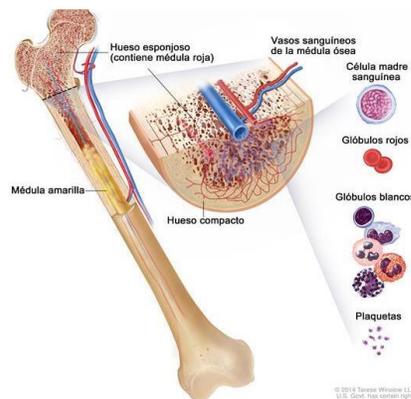


Figura 4 Células de la médula ósea.⁴

Las células del sistema inmunitario se originan a partir de la célula madre hematopoyética de la médula ósea, la cual se divide para generar dos células madre especializadas; la célula madre linfóide, que origina los linfocitos B y T, y la célula madre mieloide, que da lugar a los basófilos, neutrófilos, eosinófilos, eritrocitos, megacariocitos y macrófagos. Figura 5

Los linfocitos B (células B) al activarse fuera de la médula se diferencian a células plasmáticas secretoras de anticuerpos. En el ser humano se van a reconocer cinco clases de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgE e IgD.^{1,2}

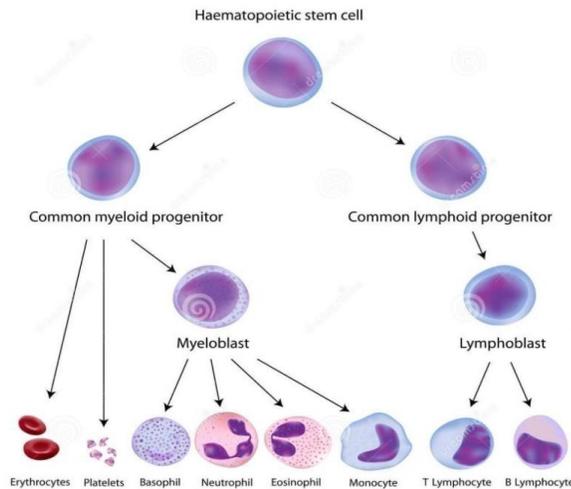


Figura 5 Hematopoyesis.⁴

1.6 Timo

Es un pequeño órgano linfático formado por dos lóbulos. Ocupa espacio en el mediastino anterior, entre el corazón y el hueso del esternón. El desarrollo de esta glándula se inicia en la etapa fetal hasta la pubertad, momento en que comienza a involucionar para atrofiarse en la edad adulta. La función del timo es la producción y maduración de linfocitos T, que son enviados al torrente sanguíneo con destino al bazo, a las amígdalas y a los ganglios linfáticos. Presenta además macrófagos encargados de la eliminación de los linfocitos T defectuosos.¹ Figura 6

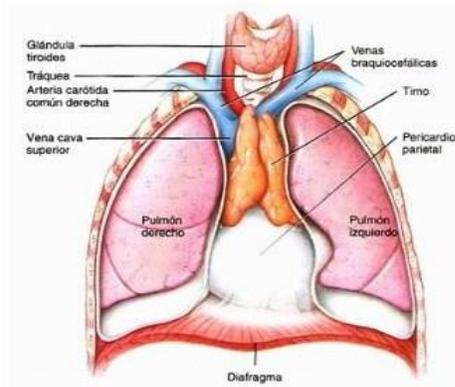


Figura 6 Ubicación del Timo.³

Células del Timo

Se diferencian como linfocitos T colaboradores y linfocitos T citotóxicos. Responden frente a antígenos ligados a células presentadoras de antígenos (CPA) que comprenden dos tipos de células, de origen monocítico, los macrófagos y las células dendríticas. Las CPA vigilan el organismo, encuentran e internalizan a los antígenos mediante fagocitosis, los degradan en fragmentos peptídicos antigénicos y los unen a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC).

En la etapa fetal el timo contiene linfocitos derivados principalmente del hígado, los progenitores de los linfocitos T, los cuales son formados en la médula ósea durante la hematopoyesis. Estos linfocitos entran inmaduros y maduran para convertirse en linfocitos competentes CD4 y CD8 que posteriormente son transportados a través de la sangre a los ganglios linfáticos, el bazo y otros órganos linfoides. La mayor parte del desarrollo de los linfocitos T ocurre en la corteza en la zona externa de la corteza adyacente a la cápsula.

El timo funcional comprende dos poblaciones celulares, el estroma y los hitos del desarrollo del estroma. En la primera están las células epiteliales tímicas

subscapulares, células epiteliales tímicas, células epiteliales tímicas medulares y macrófagos como células de origen. La segunda población corresponde a los linfocitos T en los hitos del desarrollo o en distintos estadios madurativos, los linfocitos T maduros, linfocitos T dobles negativos, linfocitos T dobles positivos y linfocitos T simples positivos.⁵

1.7 Ganglios linfáticos

Son estructuras de forma ovalada, aplanada o irregular, con un tamaño que puede alcanzar un centímetro de diámetro. Los ganglios o nódulos linfáticos se intercalan en el recorrido de los vasos linfáticos. La linfa llega a los ganglios por los vasos aferentes, y sale de los mismos por vasos eferentes. Estos últimos se ubican en el hilio, depresión cóncava por donde, además, ingresan los nervios y las arterias y salen las venas del ganglio. Se disponen en la cabeza, cuello, extremidades, tórax, abdomen y pelvis. Están rodeados por una cápsula externa de tejido conectivo. En su interior presenta una corteza con folículos linfoides primarios que se transforman en secundarios ante la presencia de cualquier agente invasor. Poseen una formación clara denominada “centro germinal” que contiene abundantes linfocitos B. No obstante, puede haber folículos primarios que no posean esos centros germinales, ya que aparecen ante la presencia de antígenos que inducen su transformación en folículos secundarios para iniciar una respuesta inmunitaria. En dirección hacia el centro del ganglio aparece la “paracorteza”, rica en linfocitos T. A partir de la corteza se forman trabéculas que dividen al ganglio en la parte interna. En la zona central se ubica la médula, donde llega la linfa previamente pasa por las trabéculas del ganglio (figura 7).^{1, 2}

Su función principal es la producción y maduración de linfocitos para la formación de anticuerpos. Esos linfocitos son incorporados a la linfa cuando esta llega al ganglio vía aferente. Otra función importante de los nódulos

linfáticos es la de filtrar y destruir elementos extraños que arriban vía aferente, como partículas, células tumorales, restos de tejidos y microorganismos.¹

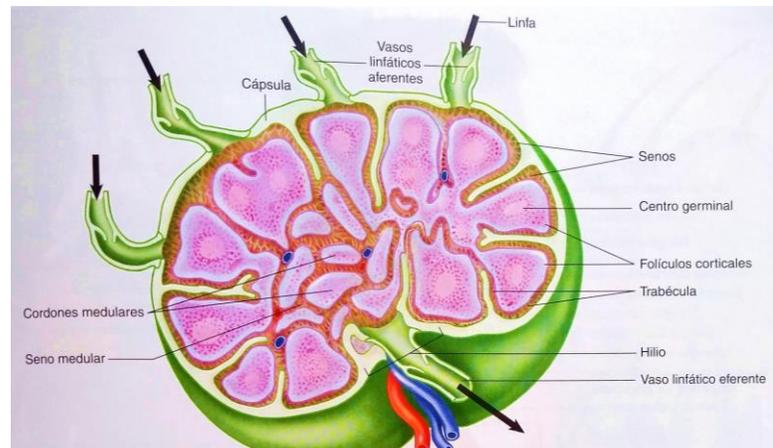


Figura 7 Estructura interna del ganglio linfático y una serie de vasos linfáticos aferentes.

1.8 Tonsilas

Son órganos linfáticos situados en la faringe que contienen numerosos folículos linfáticos. Su función es proteger al organismo de los gérmenes (virus, bacterias, hongos) que puedan ingresar por las vías digestivas o respiratorias. Estas estructuras son pequeñas al nacimiento, aumentan a los 5 años de edad y luego se reducen de tamaño. Contiene linfocitos que reaccionan rápidamente ante la presencia de microorganismos que ingresen por las cavidades bucal y nasal (figura 8).³

De acuerdo al lugar que ocupen en la faringe adoptan distintos nombres:

- Tonsila faríngea, situada en el techo de la faringe (adenoides).
- Tonsila palatina, a los lados del istmo de las fauces.
- Tonsila lingual, ubicada en la base de la lengua.
- Tonsila tubárica, alojada en el extremo faríngeo del tubo faringotimpánico o trompas de Eustaquio.

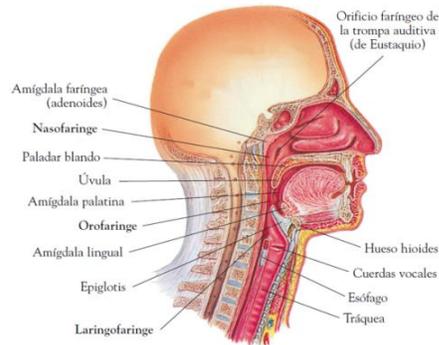


Figura 8 Ubicación de las tonsilas.

1.9 Bazo

Es un órgano abdominal, que suele ser único, aunque en ocasiones pueden encontrarse dos o más bazos menores. Está bien definido por una cápsula fibrosa, de tejido conjuntivo denso irregular con fibras elásticas y musculares lisas. Las trabéculas originadas en la cápsula contienen los vasos sanguíneos, arterias y venas trabeculares.

El bazo contiene en su estroma fibras reticulares donde está la pulpa roja donde se realiza la filtración de la sangre que eliminan los eritrocitos envejecidos y lesionados, así como, los microorganismos de la sangre circulante, siendo también el lugar de depósito de los eritrocitos; y la pulpa blanca para la inmunidad frente a antígenos transportados por la sangre, las bacterias pueden ser reconocidas por los macrófagos de la pulpa blanca y eliminadas de forma directa, como en un nódulo linfoide.^{1,3} Figura 9



Figura 9 Anatomía de bazo.²

CAPÍTULO 2. CLASIFICACIÓN DE NEOPLASIAS DE ORIGEN LINFOIDE

El término *neoplasia* significa literalmente “materia nueva” y se aplica a cualquier proliferación celular, anómala un sinónimo de este vocablo es tumor, pueden ser masas definidas de células anómalas o bien agrupaciones difusas como sucede en la sangre.

Se clasifican en benignas o malignas. Las neoplasias benignas reciben este nombre debido a que no se diseminan a otros tejidos y suelen mostrar una velocidad muy lenta de crecimiento y con frecuencia sus células están bien diferenciadas. Las células tienden a mantenerse agrupadas y a menudo se rodean de una cápsula de tejido denso. Pueden llegar a ser mortales cuando trastocan el funcionamiento normal de un órgano vital. Por su parte, las neoplasias malignas contienen células indiferenciadas, no están encapsuladas y tienden a diseminarse hacia otras regiones corporales. Cuando las células migran a través de los vasos linfáticos y sanguíneos reciben el nombre de *metástasis*. Las células que no metastatizan, se diseminan debido al crecimiento rápido y la extensión a otros tejidos adyacentes.¹

Una de las primeras observaciones del linfoma fue hecha por Thomas Hodgkin en 1832, observando un aumento de los nódulos linfáticos y alteraciones en sus células. El término linfoma fue utilizado por primera vez por Virchow en 1858 para designar a las neoplasias del tejido linfoide. En 1865, Wilks propuso la terminología de Enfermedad de Hodgkin (EH). Con el surgimiento del término EH utilizado para designar a un grupo de neoplasias del tejido linfoide con características microscópicas específicas, las otras neoplasias que no presentaban esta misma descripción pasaron a denominarse Linfomas No Hodgkin (LNH). La primera intención de delinear subcategorías para este tipo de lesiones fue realizada por Dieschfeld y Kundrat en 1893, ellos reconocieron que la EH y el LNH eran entidades únicas y distintas, a partir de ese momento

se consideraron entidades separadas en términos de comportamiento biológico, patología y tratamiento.⁷

Se realizó entonces la primera descripción clínica de estas dos entidades de la siguiente forma: la EH está representada por el hallazgo de las células de Reed Sternberg (RS) y células inflamatorias reactivas. La RS es una célula gigante con un amplio citoplasma anfófilo y núcleos bilobulados con grandes nucléolos centrales. La EH presentaba un patrón de crecimiento ordenado, localizado en los nódulos linfáticos centrales y axiales, en muy raras ocasiones en los nódulos linfáticos mesentéricos, en el anillo de Waldeyer y la presentación extranodal de estas neoplasias era rara. Los LNH tienen un patrón de crecimiento no continuo dentro del tejido linfoide y con frecuencia se presenta en sitios extranodales.⁸

El primer sistema de clasificación para los LNH fue propuesto por Rappaport en 1966, la cual se basó en el patrón de crecimiento morfológico de estas neoplasias y en las características citológicas específicas de los elementos neoplásicos. Se dividieron primero en relación al patrón de crecimiento en nodulares y difusos y posteriormente fueron subdivididos en relación al subtipo citológico (tabla 1).^{7, 8}

Clasificación de Rappaport
Nodular
Linfocítico, poco diferenciado
Mixto, linfocítico e histiocítico
Histiocítico
Difuso
Linfocítico, bien diferenciado
Linfocítico, poco diferenciado
Mixto, Linfocítico e histiocítico
Histiocítico
Indiferenciado
Burkitt
No Burkitt

Tabla 1 Clasificación de Rappaport.

La clasificación de Lukes y Butler en 1966, es la más importante en cuanto a la EH. Esta clasificación sólo sufrió una modificación y continúa siendo el sistema utilizado para clasificar la EH ya que es simple, reproducible, con aplicación clínica y es completamente aceptada por patólogos y clínicos (tabla 2).⁹

Enfermedad de Hodgkin
Predominio linfocítico
Esclerosis nodular
Patrón celular mixto
Disminución linfocítica

Tabla 2 Clasificación de Lukes y Butler.

Lukes y Collins, en 1974, dividieron el LNH en cinco tipos histológicos, reconocidos principalmente por el aspecto morfológico (tabla 3).⁹

Tipos histológicos de Linfomas no Hodgkin
Predominio linfocítico y/o histiocítico
a. Difuso
b. Nodular
Nodular
Patrón celular mixto
Fibrosis difusa
Reticular

Tabla 3 Clasificación histológica y morfológica de Lukes y Collins.

La Working Formulation (WF) identificó a los LNH como entidades patológicas distintas y a su vez describió las características morfológicas de estas neoplasias dentro de tres grandes grupos: bajo grado de malignidad, grado intermedio y alto grado de malignidad.

En 1994, el International Lymphoma Study Group (ILSA) propuso una nueva clasificación de consenso denominada R.E.A.L (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm) con la intención de homogeneizar los criterios anatómo-patológicos existentes con las técnicas morfológicas, inmunológicas y moleculares actuales, así como definir mejor las nuevas entidades, también en esta fue propuesta la nomenclatura definitiva de Linfoma de Hodgkin (LH) en sustitución de la de Enfermedad de Hodgkin (EH). A partir de 1995, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en conjunto con la "European Association for Hematopathology" y la "American Society for Hematopathology" y diez grupos de patólogos realizaron una nueva clasificación de los tumores de tejido y en su segunda edición del libro azul de la OMS del 2001 clasificó las neoplasias de tejido linfóide, siendo reconocidos tres grandes grupos: neoplasias de células linfoides B, neoplasias de células linfoides T y NK y LH (tabla 4).¹⁰

Neoplasias de células B	Neoplasias de células T	Linfoma de Hodgkin
Linfoma/leucemia linfoblástica de células B precursoras	Linfoma/leucemia linfoblástica de células T precursoras	Linfoma de Hodgkin predominancia nodular linfocítica
Neoplasias de células B maduras	Neoplasias de células T y NK maduras	Linfoma de Hodgkin clásico
Leucemia linfocítica crónica de células B/linfoma linfocítico de células pequeñas	Leucemia prolinfocítica de células T grandes granulares	Esclerosis nodular
Leucemia prolinfocítica de células B	Leucemia de células NK	Celularidad mixta
Linfoma linfoplasmocítico (linfoma linfoplasmocitoide)	Linfoma extraganglionar de células NK/T, de tipo nasal (linfoma angiocéntrico)	Clásico de abundancia de linfocitos
Linfoma de células del manto	Micosis fungoide	Linfoma de Hodgkin de disminución de linfocitos
Linfoma folicular (linfoma del centro folicular)	Síndrome de Sézary	

Linfoma de la zona marginal de células B del tejido linfoide asociado con la mucosa (tipo MALT)	Linfoma de células T angioinmunoblástico
Linfoma de la zona marginal ganglionar con o sin células B monocitoides	Linfoma de células T periférico (no especificado)
Linfoma de células B de la zona marginal esplénica	Linfoma/leucemia de células T de adulto (HTLV-1+)
Leucemia de células peludas	Linfoma anaplásico sistémico de célula grande (tipos T y completo)
Linfoma difuso de células B grandes	Linfoma de célula grande anaplásico cutáneo primario
Linfoma de subtipos mediastínico (tímico), intravascular, de derrame primario	Linfoma de células T subcutáneo similar a una paniculitis
Linfoma de Burkitt	Linfoma de células T intestinal tipo enteropatía
Plasmocitoma	Linfoma de células T hepatoesplénico
Mieloma de células plasmáticas (mieloma múltiple)	Inmunodeficiencia-Trastornos linfoproliferativos asociados

Tabla 4 Clasificación OMS 1994, actualizada en el 2001.

En el 2008 la OMS en su 4ta edición, realizó una actualización de 138 expertos hematólogos miembros de la Asociación Europea de Hematología (EAHP) y la Sociedad de Hematología y 62 asesores clínicos; que incorporó los avances en la caracterización de alteraciones linfocíticas y mieloproliferativas (Tabla 5). La mayor parte de las neoplasias descritas se consideraron como entidades propias; sin embargo, algunas se agruparon como entidades provisionales o como enfermedades limítrofes (linfomas de la zona gris). Ésta dividió a las neoplasias en mieloides, linfocíticas y de células dendríticas-histiocíticas y propone la contraparte celular normal de cada una.¹⁰Tabla 5

Neoplasia de precursores de los linfomas B	Neoplasia de precursores de los linfocitos T	Linfoma de Hodgkin
Leucemia/ linfoma linfoblástico de precursores de linfocitos B (leucemia linfoblástica aguda de precursores de linfocitos B) incluye subtipos con anomalías genéticas recurrentes	Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de los linfocitos T (leucemia linfocítica aguda de precursores de linfocitos T)	Linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico

Neoplasias de linfocitos B maduros (periféricos)	Neoplasias de linfocitos T maduros (periféricos)	Linfoma de Hodgkin clásico
Leucemia linfoblástica crónica de linfocitos B/linfoma linfocítico de linfocitos pequeños	Leucemia prolinfocítica de linfocitos T	Linfoma de Hodgkin clásico (esclerosis nodular)
Leucemia prolinfocítica de linfocitos B	Leucemia linfocítica de linfocitos T Granulosos	Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos
Linfoma linfoplasmacítico (macroglobulinemia de Waldenstrom)	Leucemia agresiva de linfocitos NK	Linfoma de Hodgkin clásico de celularidad mixta
Linfoma esplénico de la zona marginal de linfocitos B (linfocitos pilosos)	Linfoma/leucemia del adulto de linfocitos T del Virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1)	Linfoma de Hodgkin clásico de disminución linfocítica
Linfoma de células pilosas	Linfoma extraganglionar de linfocitos NK/T, de tipo nasal	
Mieloma/plasmocitoma (células plasmáticas)	Linfoma enteropático de linfocitos T	
Linfoma extraganglionar de la zona marginal de linfocitos T de tipo MALT	Linfoma hepatoesplénico de linfocitos T	
Linfoma de células del manto	Linfoma de linfocitos T similar a la paniculitis subcutánea	
Linfoma del manto	Micosis fungoide o síndrome de Sézary	
Linfoma folicular	Linfoma anaplásico de linfocitos grandes, de tipo cutáneo primario	
Linfoma ganglionar de la zona marginal de linfocitos B (linfocitos B monocitoides)	Linfoma periférico de linfocitos T, sin otra especificación (NOS)	
Linfoma difuso de linfocitos B grandes	Linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T	
Linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt	Linfoma anaplásico de linfocitos grandes de cáncer de pulmón	
Linfoma primario mediastínico de células B grandes	Linfoma cutáneo primario de células T	
Linfoma plasmablástico		
Linfoma con derrame primario		
Linfoma de células B grandes de Castleman		
Linfoma intravascular de células B grandes		

Linfoma de células grandes
Linfoma de células grandes de cáncer de pulmón

Tabla 5 Clasificación de neoplasias hematológicas y tejidos linfoides 2008.¹¹

La actualización de la clasificación de neoplasias hematopoyéticas y linfoides de la OMS del 2008 representa una guía establecida para el diagnóstico de neoplasias malignas, sin embargo, se incorporan alteraciones limitadas y en ésta se agrega información nueva del 2008 al 2016 en la cual describen entidades nuevas con implicaciones importantes para su diagnóstico, pronóstico y tratamiento, al igual para facilitar el reconocimiento de enfermedades no comunes.

Se establecen 2 grandes grupos dependiendo del tipo de células de las que proceden: neoplasias de células B y neoplasias de células T. El linfoma de Hodgkin se define como grupo independiente. Se definieron uno a uno, de forma individual, los distintos tipos de entidades, reconociendo nuevas entidades desde el 2008, aclara el diagnóstico y tratamiento en las primeras etapas, refinando los criterios diagnósticos, las características genéticas y su correlación clínica (tabla 6).¹¹

Neoplasias de células B maduras	Neoplasias de células T maduras y células NK
Leucemia linfocítica crónica/ Linfoma linfocítico pequeño	Leucemia prolinfocítica de células T
Linfocitosis de células B monoclonales	Leucemia linfocítica granular de células T largas
Leucemia prolinfocítica de células B	Desorden linfoproliferativo crónico de células NK
Linfoma esplénico marginal	Leucemia agresiva de células NK
Leucemia de células peludas (hairycell)	Linfoma de células T EBV+ sistémico de la infancia
Linfoma/leucemia esplénico de células B, sin clasificar Linfoma esplénico difuso de células B pequeñas de la pulpa roja. Variante de leucemia de células vellosas.	Transtorno linfoproliferativo tipo hidroavacciniforme
Linfoma linfoblástico Macroglobulinemia de Waldenstrom	Leucemia/linfoma de células T en adultos

Gammopatía monoclonal de significancia indeterminada (MGUS), IgM	Linfoma extranodal NK/células T, de tipo nasal
Gammopatía monoclonal de significancia indeterminada (MGUS), IgG, IgA	Linfoma de células T asociado a enteropatía
Mieloma de célula plasmática	Linfoma epitelio químicomonomorfo de células T intestinales Trastorno linfoproliferativo de células T indolente de tracto
Plasmacitoma óseo solitario	Linfoma de células T hepatoesplénico
Plasmacitoma extraóseo	Linfoma de células T similar a paniculitis subcutánea
Linfoma de zona marginal extranodal (MALT)	Micosis fungoide
Linfoma de zona marginal nodal Linfoma de zona marginal nodal en pacientes pediátricos	Síndrome de Sezary
Linfoma folicular Linfoma folicular in situ Linfoma folicular de tipo duodenal	Trastornos linfoproliferativos primarios cutáneos CD30+ de células T Papulosis linfomatoide Linfoma primario de células grandes anaplásico cutáneo
Linfoma folicular de tipo pediátrica	Linfoma cutáneo primario CD8+ agresivo epidermotrópico de linfocitos T citotóxicos
Linfoma primario cutáneo de folículo central	Linfoma cutáneo acral primario CD8+ de linfocitos T
Linfoma de células del manto	Trastorno linfoproliferativo primario cutáneo CD4+ de células pequeñas T
Linfoma de células alargadas difuso De tipo germinal de células B De tipo de células B activadas	Linfoma periférico de células T, NOS
	Linfoma angioinmunoblástico de células T
	Linfoma folicular de células T
	Linfoma periférico nodal de células T con fenotipo TFH
	Linfoma anaplásico de células alargadas, ALK
	Linfoma anaplásico de células alargadas asociado a implante de pecho

LINFOMA DE HODGKIN

Linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico

Linfoma de Hodgkin clásico

- Esclerosis nodular
- Rico en linfocitos
- Celularidad Mixta
- Depleción linfoide

Trastornos linfoproliferativos post-transplante (PTLD)

Hiperplasia plasmaticítica PTLT

Mononucleosis infecciosa PTLT

Hiperplasia folicular PTLT

Polimórfico PTLT

Monomorfo PTLT

Linfoma de Hodgkin clásico PTLT

Neoplasias de células histiocíticas y dendríticas

Sarcoma histiocítico

Histiocitosis de células de Langerhans

Sarcoma de células de Langerhans
Tumor de células dentríticas indeterminadas
Sarcoma folicular de células dentríticas
Tumor fibroblástico de células reticulares

Tabla 6 Clasificación de neoplasias linfoides OMS 2016.¹¹

2.1 Epidemiología

A nivel mundial los últimos datos provenientes del Informe Mundial sobre el Cáncer 2014 de la International Agency for Research on Cancer (IARC), señalan que en el 2012 hubo aproximadamente 14 millones de casos nuevos, 8.2 millones de defunciones, así como 32.6 millones de personas sobrevivientes a la enfermedad (cinco años después del diagnóstico sin presentar recurrencias). Por regiones, África, Asia, América Central y Sudamérica concentran más del 60% de los casos nuevos y 70% de las defunciones por cáncer.¹²

En el Centro Médico Nacional Siglo XXI y el Laboratorio de Genómica del Cáncer del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) iniciaron un estudio financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), que hace uso de las tecnologías genómicas más avanzadas hasta el momento y cuyo fin es identificar marcadores genéticos de interés para el diagnóstico y el seguimiento de la respuesta al tratamiento de la leucemia linfóide. En el país se tiene una elevada incidencia en las neoplasias linfoides y estos rearrreglos genéticos no se distribuyen con la misma frecuencia en nuestra población comparado con la población caucásica o de otros países, por esto, se llegó a pensar que quizá hay genes distintos a los reportados que determinen por qué en México hay una mayor frecuencia en leucemia en niños y por otro lado posiblemente tengan un peor curso de la enfermedad.

Se estudiaron 20 factores ambientales relacionados con el desarrollo de la leucemia aguda, uno de ellos es la exposición a campos electromagnéticos y/o exposición a radiación, éstos han sido reportados en estudios internacionales como posibles fuentes cancerígenas. La cantidad de personas expuestas a los campos electromagnéticos se consideran elevadas cuando son de 2 a 3% mientras que la población de la Ciudad de México es del 22%. La exposición de familiares a sustancias tóxicas en el ambiente o en el trabajo influye también en la aparición temprana ese tipo de cáncer según indican investigadores del centro médico nacional Siglo XXI.¹³

Aproximadamente un 60% de la población de los pacientes diagnosticados con cáncer son atendidos en hospitales de salud social y el restante 40% está a cargo de los centros privados, lo que incide en un porcentaje menor para salvar vidas en infantes. El tipo de cáncer más frecuente en niños es la leucemia con unos 600 casos que se agregaron en el 2015, siendo la leucemia linfoblástica aguda la más prevalente en comparación con la leucemia mieloide, después las variedades más comunes son el linfoma y los tumores del sistema nervioso central.

Desde 1995 los doctores Arturo Fajardo Gutiérrez y Juan Manuel Mejía Aranguré adscritos al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, iniciaron una investigación para conocer la incidencia de leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos. En el 2006 se forma el Grupo Mexicano Interinstitucional para la Identificación de las Causas de la Leucemia Infantil (GMIICLI) conformado por instituciones de salud que brindan atención a pacientes con cáncer entre ellas el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” (HIMFG), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Centro Médico Nacional La Raza, el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” (HGM), el Hospital Juárez de México, el Centro Médico Nacional 20 de noviembre entre otros. Desde entonces los resultados de las

investigaciones posteriores han permitido obtener datos interesantes, estudios epidemiológicos realizados por el Centro Médico Nacional Siglo XXI permitieron detectar que las leucemias ocupan casi un 50% de todos los cánceres pediátricos en México¹³; mientras que en Estados Unidos el porcentaje es menor al 40% del total de los cánceres en niños. Otros estudios como los realizados en el San Jude Children's Research Hospital de Estados Unidos, reportaron que la incidencia de leucemia es en ese país mayor en niños hispanos, grupo en el que incluyen también a descendientes de mexicanos, en comparación con pacientes pediátricos descendientes de poblaciones africanas, caucásicas y asiáticas. También son los que tenían junto con la población afroamericana una tasa de curación menor en comparación con niños de otros grupos étnicos (figura 10).¹⁴

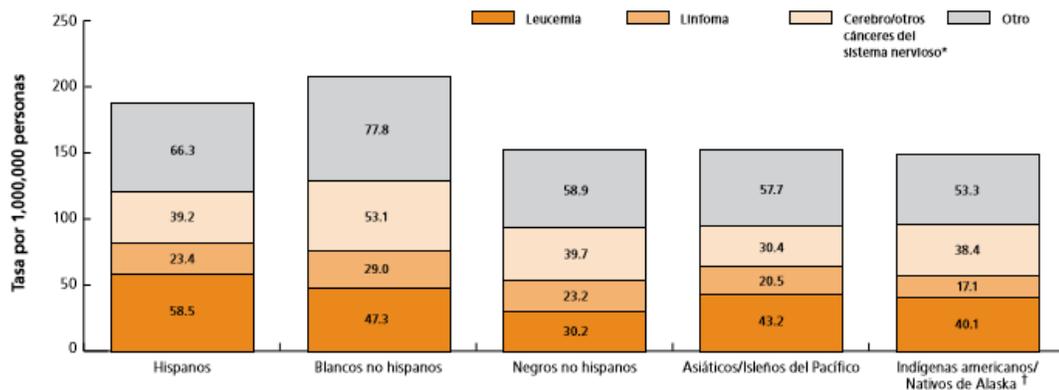


Figura 10 Comparación entre las tasas de incidencia de cánceres comunes en la infancia y la adolescencia por raza/grupo étnico, de 0 a 19 años de edad, 2008-2012.

En México tomando en cuenta los datos de morbilidad hospitalaria por tumores malignos (egresos hospitalarios) se observó que durante 2014, el cáncer en órganos hematopoyéticos fue el de mayor presencia en hombres 59.2% y en mujeres 61%. El segundo lugar lo ocupan los tumores malignos del sistema linfático y tejidos afines 8.6% y en las mujeres un 5.6%.¹⁵ Figura 11.

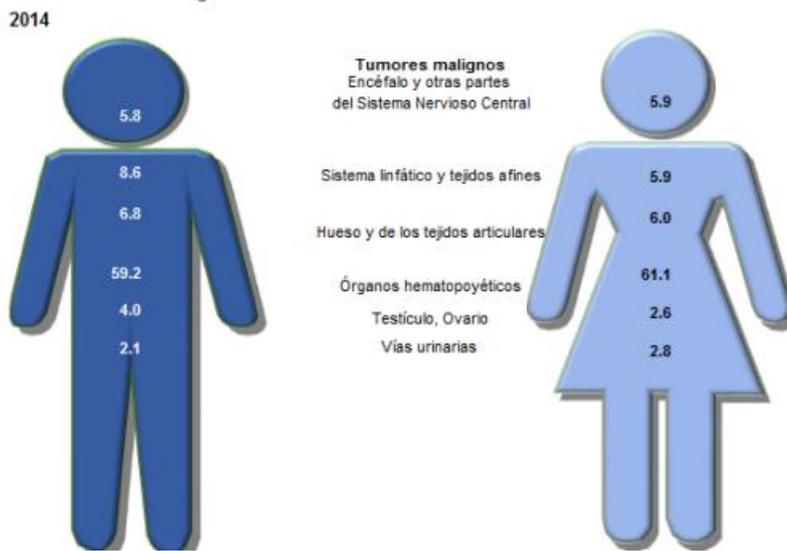


Figura 11 Porcentaje de morbilidad hospitalaria por principales tumores malignos de la población menor de 20 años según sexo.¹⁶

De acuerdo con lo anterior en 2014 se observó también que en hombres como en mujeres hubo una tendencia en las tasas de morbilidad por tumores malignos de los órganos hematopoyéticos, de forma que la tasa máxima se encontró en el grupo de 5 a 9 años (79.00 hombres y 80.58 mujeres por cada 100.000 habitantes para cada grupo quinquenal de edad) y a partir de los 10 años las tasas disminuyen (Figura 12).¹⁵

Tasa de morbilidad hospitalaria por principales tumores malignos de la población menor de 20 años según grupo quinquenal de edad para cada tipo de cáncer y sexo 2014
 Por cada 100 mil habitantes para cada grupo quinquenal de edad

Tumores malignos	Grupo quinquenal de edad			
	0 a 4	5 a 9	10 a 14	15 a 19
Hombres				
Órganos hematopoyéticos	59.54	79.00	62.76	42.01
Encéfalo y otras partes de Sistema Nervioso Central	5.63	6.98	6.57	4.37
Vías urinarias	5.30	2.18	0.84	0.43
Sistema linfático y tejidos afines	5.05	11.11	10.95	8.31
Células germinales (testículos)	2.17	0.33	1.05	13.15
Hueso y de los cartilagos articulares	1.06	6.19	10.38	10.40
Mujeres				
Órganos hematopoyéticos	45.56	80.58	50.21	25.17
Vías urinarias	5.35	2.83	1.03	0.23
Encéfalo y otras partes de Sistema Nervioso Central	5.16	7.14	5.00	2.31
Sistema linfático y tejidos afines	4.29	4.44	4.93	5.67
Hueso y de los cartilagos articulares	0.83	3.21	9.23	6.39
Células germinales (ovario)	0.57	1.11	2.48	4.24

Figura 12 Tasa de morbilidad hospitalaria por principales tumores malignos de la población menor de 20 años según grupo quinquenal de edad para cada tipo de cáncer y sexo, 2014.

Por lo anterior, la tasa de letalidad hospitalaria por cáncer ofrece información sobre la proporción de muertes hospitalarias con respecto al total de egresos por dicha enfermedad. En México durante 2014, la tasa de letalidad hospitalaria por tumores malignos para la población con menos de 20 años, señaló que la cifra más alta se presentó en el grupo de 15 a 19 años de edad en el cual, 5 de cada 100 varones y 4 de cada 100 mujeres que egresan al hospital por un tumor maligno, fallecieron, la cantidad más baja correspondió al grupo de 5 a 9 años, la cual es idéntica para hombres y mujeres de dicho grupo quinquenal de edad (figura 13).¹⁷

Tasa de mortalidad por principales tumores malignos de la población menor de 20 años según sexo			
2014			
Por cada 100 mil habitantes para cada sexo			
Tumores malignos	Total	Hombres	Mujeres
Órganos hematopoyéticos	2.66	3.04	2.25
Encéfalo y otras partes del Sistema Nervioso Central	0.64	0.70	0.58
Huesos y cartilagos articulares	0.40	0.41	0.39
Sistema linfático y tejidos afines	0.36	0.46	0.26
Células germinales (testículo u ovario)	0.22	0.37	0.07
Vías urinarias	0.11	0.08	0.13

Figura 13 Tasa de Mortalidad por principales tumores malignos de la población menor de 20 años según sexo.

La principal diferencia entre el cáncer que se presenta en niños y adolescentes y el que se presenta en la edad adulta, es que se estima que aproximadamente 80% de los casos en adultos son prevenibles y aproximadamente 30% de las defunciones por esta enfermedad se deben a cinco factores de riesgo relacionados con estilos de vida y de alimentación: elevado índice de masa corporal, falta de actividad física, bajo consumo de frutas y verduras, tabaquismo y alcoholismo. Infecciones como el virus de papiloma humano, hepatitis B y C también son precursores de lesiones celulares que pueden desencadenar la formación de tumores malignos. Además, con la edad es más factible que se presenten alteraciones en los mecanismos celulares que, en combinación con otros actores de lugar al desarrollo de la enfermedad.

En las tasas de morbilidad hospitalaria del cáncer de órganos hematopoyético y del sistema linfático y tejidos afines, posterior a una disminución de las tasas, se observaron ligeros incrementos a partir de los 50 años de edad, posiblemente debido a la diseminación de células cancerosas del sitio inicial del crecimiento tumoral (figura 14).^{15,16}

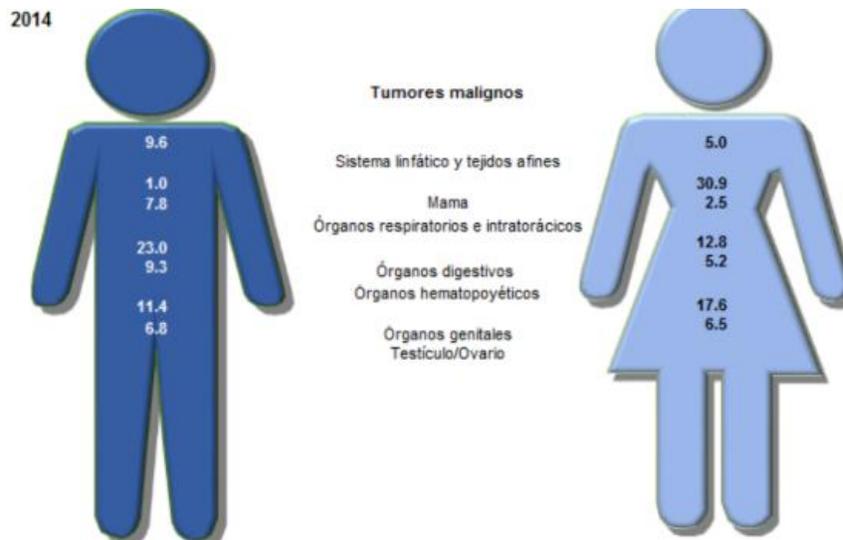


Figura 14 Porcentaje de morbilidad hospitalaria por principales tumores malignos de la población de 20 años y más según sexo.

Continuando con el análisis, los tumores del sistema linfático y tejidos afines, muestran un incremento a la alza con la edad en las mujeres como en los hombres, los tumores de órganos hematopoyéticos muestran incremento hasta los 60 años (figura 15).^{16, 17}

Tasa de morbilidad hospitalaria por principales tumores malignos de la población de 20 años y más según grupo de edad para cada tipo de cáncer y sexo 2014
Por cada 100 mil habitantes para cada grupo de edad

Tumores malignos	Grupo de edad							
	20 a 29	30 a 39	40 a 49	50 a 59	60 a 64	65 a 74	75 a 79	80 y más
Hombres								
Células germinales (testículo)	28.47	18.12	6.22	3.18	2.76	3.21	2.75	2.87
Órganos hematopoyéticos	16.80	12.99	17.45	21.87	26.22	40.48	48.81	37.05
Sistema linfático y tejidos afines	10.77	11.70	16.13	28.03	44.28	52.04	56.89	47.75
Órganos digestivos	3.89	13.41	35.65	80.36	140.78	195.07	198.74	149.37
Órganos respiratorios e intratorácicos	1.87	2.59	7.27	20.62	45.84	81.94	104.78	76.18
Órganos genitales masculinos	0.63	1.29	4.24	23.04	65.45	147.68	205.91	154.85
Mama	0.41	0.57	2.08	3.34	4.37	7.59	8.69	5.87
Mujeres								
Órganos genitales femeninos	12.92	38.61	67.28	90.59	104.99	100.34	85.45	80.70
Órganos hematopoyéticos	11.16	9.71	16.05	21.78	25.90	31.30	26.94	24.55
Mama	7.43	40.21	124.90	203.19	218.24	209.06	155.89	94.78
Sistema linfático y tejidos afines	7.04	8.45	11.26	22.16	31.83	43.27	47.73	35.22
Células germinales (ovario)	5.49	8.72	25.18	40.00	41.43	40.88	28.10	18.01
Órganos digestivos	3.65	10.19	32.36	69.10	105.72	134.65	149.86	118.43
Órganos respiratorios e intratorácicos	0.76	2.49	4.37	12.48	17.28	28.44	42.21	23.85

Figura 15 Tasa de morbilidad hospitalaria por principales tumores malignos de la población de 20 años y más según grupo de edad para cada tipo de cáncer y sexo.

Las muertes por este cáncer se ven disminuidas por su detección temprana, pero también al tratamiento específico empleado en cada subtipo de neoplasia linfóide. El reto actual para la GMIICLI es disminuir la mortalidad en niños mexicanos con leucemia porque en países desarrollados las tasas de supervivencia son superiores al 80% mientras que en México los reportes del programa del seguro popular señalan que a nivel nacional la supervivencia no es mayor al 50% (figura 16).¹⁷

Tasa de mortalidad por principales tumores malignos de la población de 20 años y más según sexo			
2014			
Por cada 100 mil habitantes para cada sexo			
Tumores malignos	Total	Hombres	Mujeres
Órganos digestivos	33.06	34.80	31.48
Órganos respiratorios e intratorácicos	10.35	14.29	6.78
Órganos genitales masculinos / femeninos	15.61	18.14	13.31
Mama	8.06	0.15 _a	15.24
Sistema linfático y tejidos afines	3.91	4.58	3.29
Células germinales (testículo u ovario)	3.67	1.36 _a	5.76

Figura 16 Tasa de mortalidad por principales tumores malignos de la población de 20 años y más según sexo.

Actualmente dentro de la *Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, para la vigilancia epidemiológica*, se contemplan las neoplasias malignas como objeto de vigilancia de la morbilidad, de forma tal que el médico que diagnostica un caso, debe notificarlo en la instancia de salud correspondiente y su atención debe ser inmediata. Además en noviembre del 2016 se anunció la aprobación del dictamen que reforma la Ley General de Salud para crear el Registro Nacional de Cáncer, que pretendió ser exhaustivo respecto a las características de los parientes y su enfermedad (tratamiento y seguimiento), cuidando la confidencialidad de la información, sin embargo, no se lleva como tal una estadística de linfomas en México.

Por otra parte, el Instituto Nacional de Cancerología lleva a cabo un Registro de Supervivientes de Cáncer, que en junio del 2016 contaba con 2 500 personas inscritas (voluntariamente y sin importar la institución de atención a su enfermedad), que pretendía identificar a los pacientes supervivientes con la finalidad de comprender acerca de sus necesidades físicas, emocionales y sociales posteriores a vencer estos padecimientos.¹⁵

CAPÍTULO 3. LEUCEMIA

Es un tipo de cáncer que se caracteriza por el aumento permanente, anormal y desordenado del número de cualquier célula hematopoyética, lo que da lugar a una invasión de la médula ósea e impide a su vez el desarrollo normal de las células progenitoras de la sangre, y consecuentemente disminución de los glóbulos rojos, número leucocitario y plaquetas.¹

Las leucemias se dividieron primero en agudas y crónicas según la supervivencia media, luego fue fácil dividir las leucemias crónicas según su origen linfoide o mieloides por los rasgos morfológicos; sin embargo, en los últimos años se ha comprobado que existen varias enfermedades dentro de lo que en un inicio se llamó leucemia linfoide crónica.^{18,19.}

Las leucemias agudas solían ser procesos malignos formados por células blásticas con pocos rasgos distintivos que permitieran su identificación, cuando se emplearon las tinciones citoquímicas, las leucemias agudas mieloides pudieron distinguirse de las leucemias agudas de células linfoides.

A su vez, las leucemias agudas linfoides se subdividieron con base en los rasgos precisados por el grupo francoestadounidense (French-American-British, FAB). Con esta clasificación las neoplasias linfoides malignas de blastos uniformes pequeños se denominaron L1, las neoplasias linfoides de células de mayor tamaño y más variable recibieron el nombre de L2 y las neoplasias linfoides de células homogéneas de citoplasma basófilo y, a veces con vacuolas se denominaron L3.

Las leucemias agudas de células linfoides se han clasificado también según las anomalías inmunitarias y citogenéticas. Por ejemplo, con base en el *inmunofenotipo* de la leucemia; el tipo de linfocito (células B o células T) de donde las células leucémicas provienen y cuan maduras son estas células leucémicas. Estos grupos han reemplazado en gran medida la clasificación FAB. Ahora los subtipos de la LLA se designan de la siguiente manera:

1. Leucemia aguda linfoblástica.

- LLA pre-B temprana (también llamada LLA pro-B) – aproximadamente un 10% de los casos.
- LLA común – aproximadamente un 50% de los casos.
- LLA pre-B – aproximadamente un 10% de los casos.
- LLA de células B maduras (leucemia de Burkitt) – aproximadamente un 4% de los casos.
- LLA pre-T - aproximadamente 5 a 10% de los casos.
- LLA de células T maduras - aproximadamente 15 a 20% de los casos.¹⁹

3.1 Factores de riesgo

Aunque la causa o las causas de las leucemias no se conocen con precisión, se sabe que hay diversos factores que predisponen a sufrir estas hemopatías, entre ellos se destacan los siguientes factores de riesgo:

- Exposición a la radiación, donde no se conoce bien el grado de riesgo, como la producida en radioterapia, estudios por imágenes (radiografías) o la exposición del feto a la radiación durante los primeros meses de desarrollo intrauterino.
- Exposición a sustancias químicas. Como podría ser el benceno, que es un solvente usado en la industria de hule, refinerías, plantas químicas, fabricantes de zapatos, industrias relacionadas con la gasolina, y también está presente en el humo del cigarro, pegamentos, productos de limpieza, detergentes, materiales de arte y disolvente de pintura. Puede aumentar con una mayor exposición a ciertos medicamentos de la quimioterapia.
- Algunas infecciones virales. La infección por el virus 1 de la leucemia/linfoma de células T (HTLV-1) puede causar un tipo raro de leucemia linfocítica aguda de células T, en Japón y en el área del Caribe. Con más frecuencia, el virus de Epstein-Barr (EBV) causa

mononucleosis infecciosa y también una forma de leucemia linfocítica aguda.

- Raza/grupo étnico. Es más común entre los blancos (América del Norte y Europa) y en asiáticos, que entre los afroamericanos. aunque no son claras las razones.
- Incidencia según género/sexo, llega a ser ligeramente más común en los hombres, aunque se desconoce su causa.
- Tabaquismo.
- Antecedentes familiares, donde los parientes de primer grado (padres, hermanos o hijos) de los pacientes con leucemia linfocítica crónica tienen de dos a cuatro veces más de riesgo de desarrollarlo.^{18, 20}

3.2 Patogenia de la Leucemia Linfocítica Aguda

Aunque el proceso de leucemogénesis no está aclarado por completo, en los últimos años se han efectuado grandes avances en el conocimiento de los mecanismos que determinan la transformación maligna de las células precursoras de la hematopoyesis. En lo que respecta de las leucemias agudas linfoblásticas, el hallazgo de alteraciones cromosómicas específicas y las contribuciones de las técnicas de biología molecular han permitido descubrir que un mecanismo fundamental es la alteración de los protooncogenes, ya que cuando existe una alteración de estos genes, se afectan el crecimiento y la diferenciación celular, lo que constituye la transformación neoplásica de una clona celular, en este caso de precursores inmaduros de la hematopoyesis. Son varios los mecanismos los que podrían crear los oncogenes; los principales son la transducción, las mutaciones puntuales, la inserción y la translocación cromosómica. También pueden ocurrir alteraciones estructurales de los genes, de los genes supresores o antioncogenes, ya sea por mutación, translocación u otros trastornos, la alteración determinaría una actividad incontrolada de los protooncogenes, lo que se traduciría en la transformación neoplásica de una clona celular.

Aunque quede mucho por conocer sobre los mecanismos de la leucemogénesis, hoy en día se cree que para el desarrollo de una leucemia se requieren una serie de pasos, bien sea por las lesiones cromosómicas citadas anteriormente o por la acción de ciertos factores de riesgo, ocurrirían trastornos de la actividad de los protooncogenes o de los genes supresores, lo cual haría que se codificará la síntesis de sustancias que determinarían la proliferación incontrolada de una clona de precursores inmaduros de la hematopoyesis o blastos, al superar los mecanismos de inmunovigilancia del individuo, ocurriría una leucemia. Estos blastos competirían con ventaja con las células hematopoyéticas normales e inhibirían su crecimiento, el resultado de ello sería la proliferación, acumulación de blastos y desaparición prácticamente total de las células hematopoyéticas normales.^{18, 20}

3.3 Patogenia de la Leucemia Linfocítica Crónica

La leucemia linfocítica crónica (LLC) se origina en un linfocito B maduro que presenta reordenamientos de los genes de las inmunoglobulinas (de la cadena pesada y ligera) que a su vez se expresan en la membrana celular, en forma de receptor de linfocito B de tipo inmunoglobulina M e inmunoglobulina D. Además los linfocitos malignos expresan otras moléculas características de los linfocitos B normales lo que no se conoce con seguridad es el subtipo específico de Linfocito B a partir del cual se origina la enfermedad, si se trata de un Linfocito que no ha tenido contacto antigénico o si por el contrario la leucemia linfocítica crónica deriva de un subtipo especial de linfocito de memoria, en este sentido la presencia de mutaciones en la región variable del gen de inmunoglobinas podría ser de utilidad ya que sería en un fenómeno fisiológico, que sólo tiene lugar en el centro germinal durante el reconocimiento antigénico. Sin embargo, aproximadamente en la mitad de los casos de leucemia linfocítica crónica el Gen *IGHV* va a estar mutado; por lo que es probable que esta cause distintas enfermedades de aspecto similar pero con

la biología y evolución clínica diferentes. Además está relacionada con alteraciones cromosómicas (cromosoma Philadelphia) la cual se observa en un 90% de los pacientes que cursan con LLC.

Entre los mecanismos fisiopatológicos responsables de la leucemia linfocítica crónica cabe mencionar la existencia de un componente proliferativo y un componente acumulativo de la enfermedad; el componente proliferativo asienta en los centros de proliferación o pseudo folículos que suelen localizarse en los ganglios linfáticos, en el bazo, en menor medida en la sangre y en la médula ósea. Las células localizadas en estos pseudo folículos se caracterizan por presentar innumerables señales de reactivación celular. Por otro lado las células tumorales presentan un exceso de moléculas antiapoptóticas que van a favorecer la supervivencia y la acumulación de las células tumorales, en cualquier caso, ambos fenómenos van a requerir la cooperación de las células del microambiente leucémico, es decir, de los linfocitos T y las células dendríticas, que protegen y alimentan a las células malignas mediante la secreción de citocinas y otras sustancias. Finalmente los linfocitos neoplásicos también van a presentar aberraciones genéticas o estructurales como deleciones, trisomías o translocaciones cromosómicas que pueden detectarse mediante citogenética convencional o hibridación in situ fluorescente, pero también mutaciones que van a requerir técnicas moleculares lo que respecta a las alteraciones estructurales.^{18,20}

3.4 Manifestaciones clínicas

Las LLA dependen de la insuficiencia medular provocada por la proliferación blástica y de la infiltración de los distintos órganos y tejidos. El comienzo es casi siempre agudo y las manifestaciones clínicas no suelen preceder al diagnóstico en más de 3 meses, aunque en ocasiones la LLA puede diagnosticarse al practicar una biometría hemática por cualquier otro motivo,

lo habitual es que los enfermos presenten síntomas, como astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre el 60% de los casos a causa de una infección aunque en el 25% de los casos su origen es tumoral; y diátesis hemorrágica cutánea o mucosa (50%); además existen dolores osteoarticulares, fundamentalmente en niños.

Aunque cualquier órgano puede estar infiltrado por linfoblastos, ello ocurre más a menudo en el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos, en los niños con mayor frecuencia que en los adultos. En algunos casos se detecta una masa mediastínica anterior lo que podría causar un síndrome de la vena cava superior. En menos del 5% de los enfermos se detecta infiltración del SNC, que se manifiesta en forma de parálisis de pares craneales y/o de síndrome de hipertensión intracraneal y se observa como en la LLA de linfocitos B maduras como en LLA de linfocitos T maduros. La infiltración de otros órganos, como mamas, testículos, piel o mucosas, es muy poco frecuente al inicio de la enfermedad, aunque puede constituirse la localización inicial de las recaídas. Ciertas variedades de LLA de línea B madura suelen cursar con hepatoesplenomegalia de gran tamaño, masa abdominal y afectación temprana del SNC, esta entidad se considera una variante leucémica del linfoma de Burkitt. A su vez la LAL-T afecta con frecuencia a hombres, en general adolescentes, cursa con masa mediastinica en más de la mitad de los casos y también puede infiltrar tempranamente al SNC; desde el punto de vista clínico y morfológico es indistinguible del linfoblástico T. De forma arbitraria se considera LLA-B madura y LLA-T si la infiltración de la médula ósea supera 20%, el resto de los casos se consideran linfoma de Burkitt y linfoma linfoblástico, respectivamente.

El inicio abrupto de síntomas es el cansancio resultante de la anemia, fiebre baja, sudores nocturnos y adelgazamiento debido a la rápida proliferación e hipermetabolismo de las células leucémicas. La linfadenopatía generalizada esplenomegalia y hepatomegalia son causadas por la infiltración de células

leucémicas se presentan en todas las leucemias agudas pero son más comunes en la leucemia linfocítica aguda.

La leucostasis cerebral causa cefalea general, difusa y letargo, lo que puede causar confusión y coma; una vez identificado este trastorno requiere tratamiento inmediato y efectivo para reducir la cantidad de blastos.

Al igual se va a presentar hiperuricemia como resultado del aumento en la proliferación o incremento en el desdoblamiento de nucleótidos de purina.

Por otra parte la LLC sus signos y síntomas clínicos se van a relacionar en gran medida con infiltración progresiva de la médula ósea, tejidos linfoides por linfocitos neoplásicos, con defectos inmunitarios secundarios. A medida que la enfermedad avanza, los ganglios linfáticos son afectados aumentan de tamaño y en ocasiones en otras zonas poco comunes como el cuero cabelludo, órbitas, faringe, pleura, tubo digestivo, hígado, próstata y gónadas. Las personas con la forma agresiva de leucemia linfocítica crónica van a sufrir una secuencia más rápida de deterioro clínico caracterizado por aumento de la linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, fiebre, dolor abdominal, adelgazamiento, anemia progresiva y trombocitopenia además de rápido aumento de linfocitos. El incremento en la susceptibilidad de infecciones refleja la incapacidad para producir anticuerpos específicos y la activación anómala del complemento, los microorganismos infecciosos más frecuentes son aquellos que requieren opsonización para poder eliminarlos como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*^{26,27}. Particularmente sus fases avanzadas la enfermedad puede afectar a los pulmones al tubo digestivo y el sistema nervioso central, las infecciones oportunistas son frecuentes dado el importante grado de inmunosupresión de los pacientes. Los síntomas oculares son inusuales sin embargo se pueden presentar por una celulitis fulminante orbital causado por la infiltración de células tipo B malignas en senos paranasales, la cual puede aumentar la susceptibilidad de infecciones oportunistas.

3.5 Manifestaciones bucales

Un 65% de los pacientes con leucemia linfocítica en el curso de la enfermedad presentan ciertos signos y síntomas en la cavidad bucal^{17, 18}. Sus signos y síntomas pueden reflejar enfermedades sistémicas severas sin tener el conocimiento de tales, dependiendo de las manifestaciones clínicas, el odontólogo como el médico deberán poner atención en la identificación de éstas para su correcto diagnóstico y tratamiento. El odontólogo juega un papel fundamental en el diagnóstico y el tratamiento de un paciente con leucemia.

La intervención odontológica es crucial debido a la necesidad de erradicar focos infecciosos, previo al comienzo de la terapia oncológica y tratar los padecimientos bucodentales que pudieran presentarse a consecuencia de la quimioterapia. El conocimiento de las fases de la quimioterapia a las cuales un paciente será sometido determina importantemente la conducta odontoestomatológica a seguir.

Al tratarse de un padecimiento derivado de los glóbulos blancos es común encontrar infiltrados leucocitarios en la mucosa bucal que corresponde a una invasión de células neoplásicas leucocitarias que penetran en la mucosa bucal destruyéndola.

Clínicamente se observan como lesiones blanquecinas que no se desprenden al raspado. El infiltrado leucocitario puede ser una manifestación subclínica indicativa que un paciente se encuentra cursando con leucemia (figura 17).^{22,25}



Figura 17 Lesiones blanquecinas por infiltrado leucocitario.²¹

El agrandamiento gingival o crecimiento gingival usualmente es causado por condiciones inflamatorias locales o al ser respiradores bucales. Las condiciones sistémicas como cambios hormonales, medicamentos, o infiltrados tumorales pueden causar o contribuir a la severidad del agrandamiento gingival. La hiperplasia gingival puede ser detectada en la neurofibromatosis de Von Recklinghausen, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis, enfermedad de Crohn, amiloidosis primaria, sarcoma de Kaposi, acromegalia, en pacientes con linfoma o con leucemia.

La hiperplasia gingival secundaria a la infiltración del tejido gingival con células leucémicas ha sido descrita a fondo en la literatura, la cual es característica al ser un agrandamiento progresivo de las papilas interdetales, así como la encía marginal. La forma más pronunciada sería el cubrimiento de la corona clínica, la encía se manifiesta hinchada o inflamada, desprovista de punteado y de una coloración rojo pálido a un morado oscuro. La infiltración gingival por las células leucémicas va a predisponer al paciente al sangrado.

La hiperplasia gingival es más común en la forma aguda que en la leucemia crónica, sin embargo, el desarrollo de la infiltración gingival es impredecible en cualquier paciente (figura 18).^{22,24}



Figura 18 Hiperplasia gingival.

A la primera fase de la quimioterapia se le denomina inducción a la remisión. En esta fase al paciente, el oncólogo le administra dosis altas de corticosteroides como la metilprednisolona, con el único objetivo de inmunosuprimir y detener inicialmente la evolución de la enfermedad, si el paciente evoluciona adecuadamente, se pasará a la siguiente fase que recibe el nombre de consolidación o intensificación; en la cual además de que se administren corticoesteroides, se administrarán también medicamentos quimioterápicos como la vincristina, citarabina, daunorubicina, L-asparginasa, etopósidos, ciclofosfamida, metotrexato, entre otros. Tras haberse administrado estos medicamentos el paciente cursará con secuelas específicas como el efluvio anágeno, pérdida de peso, náusea, vómito y palidez generalizada, así como mucositis, xerostomía, sangrado gingival; la hidroxiurea e hidrocóloruro de procarbazona son los principales fármacos que causan degeneración glandular, en cambios de la colágena y displasia epitelial. Tras una semana de haber administrado estos medicamentos comenzará un padecimiento llamado neutropenia del séptimo día o fase nadir, la cual se caracteriza por tener conteos de neutrófilos por debajo de 200, pudiendo llegar incluso a un conteo de 0 neutrófilos por milímetro cúbico. Es

en esta fase cuando el paciente puede presentar la secuela más dolorosa de la quimioterapia en la cavidad bucal, denominada mucositis. La mucositis tiende a aparecer a consecuencia de la administración del metotrexato se caracteriza por afectar al paladar blando, orofaringe, mucosa oral y labial, suelo de la boca y las caras ventral y lateral de la lengua con enrojecimiento, pérdida de la barrera epitelial, inflamación, eritema y ulceración; asimismo, el paciente refiere sensación de quemazón, dolor, sequedad de boca, descamación y ulceración de toda la mucosa del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano, disminuyendo en el paciente la tolerancia a la vía oral en un cien por ciento. La mucositis va a resultar de la destrucción de las células basales por los agentes antineoplásicos. Figura 19



Figura 19 Mucositis oral²¹

Otras manifestaciones son el dolor dental por la infiltración leucémica de la pulpa a causa de una leucemia cutánea, la tendencia a caries causada por la inmunosupresión, la acidificación del pH, la hiposialia y a la dificultad para llevar a cabo la higiene oral por el dolor provocado por la mucositis. Algunos pacientes dependiendo de su higiene pueden llegar a tener caries profundas o extensas, al igual que hay pacientes que no presentan caries. Destrucción del hueso alveolar con consiguiente movilidad, dolor y desplazamientos de las piezas dentales.^{22, 24}

La trombocitopenia se manifiesta en la cavidad oral en petequias, equimosis o hematomas, y sangrado gingival. La hemorragia es causa del bajo conteo de plaquetas. La equimosis está incluida en el diagnóstico diferencial de una diátesis hemorrágica o un trastorno de la coagulación; también en pacientes que toman medicamentos anticoagulantes pueden presentar hematomas, en particular en la lengua o en la mucosa bucal debido al trauma físico durante la masticación.^{23,24} Figura 20



Figura 20 Equimosis²⁵.

La ulceración gingival e infecciones orales que consisten en palidez de la mucosa oral y úlceras mucosas las cuales también pueden ser palatinas, leucoplasia vellosa, verrugas virales incluso necrosis por presencia de micosis en la cavidad nasal y senos paranasales, pueden ser signos del deterioro de la respuesta del organismo ante intervenciones dentales (figura 21).²²



Figura 21 Ulceraciones a consecuencia de la administración de metotrexato.

Las infecciones orales se presentan como abscesos con necrosis de tejido blando, aumento de volumen acompañadas de lesiones extendidas afectando mucosa queratinizada y no queratinizada.

El aumento de la susceptibilidad frente a estas infecciones, virales, micóticas o bacterianas es debido a la disminución de la respuesta inmunológica además hay reactivación de infecciones latentes como la osteomielitis, pericoronitis o inflamaciones dolorosas, además es común encontrar candidiasis orales y gingivoestomatitis herpética primaria o secundaria.²⁸

La infiltración de la leucemia en el hueso es muy frecuente y conlleva la osteoporosis generalizada y lesiones osteolíticas provenientes de las áreas de hemorragia y necrosis todas ellas visibles en las radiografías dentales en un 63%.

La linfadenopatía cervical o el agrandamiento de los ganglios linfáticos ocurre por desprendimiento de las células tumorales del foco neoplásico principal (figura 22).²⁵



Figura 22 Linfadenopatía cervical.

Por último se encuentran las manifestaciones que pueden llegar a ocurrir debido a la enfermedad de injerto contra huésped, después de un trasplante alogénico de médula ósea, como son:

- Lupus eritematoso sistémico; una enfermedad inflamatoria autoinmune del tejido conectivo que se manifiesta en brotes y se presentan en mucosa oral y sobre todo en lesiones discoides.
- Síndrome de Sjogren, exocrinopatía sistémica de carácter autoinmune donde aparece infiltración de linfocitos T, en glándulas salivales y lagrimales.
- Ulceraciones y eritema de la mucosa, liquen plano, lesiones semejantes a las del liquen plano en su forma reticular con líneas blanquecinas, ligeramente elevadas que adquieren una forma estrellada.
- Mucocele superficial o tumoraciones benignas del tejido blando oral.²⁵

CAPÍTULO 4. LINFOMA

Los linfomas son un tipo de enfermedades neoplásicas que afectan a los linfocitos, células que forman parte de nuestro sistema inmune. Pese a que otros tipos de cáncer como el cáncer de pulmón, mama o colon pueden afectar en su extensión a los ganglios linfáticos, la característica de los linfomas es que se originan en ellos.¹

En general, el linfoma es un tipo de cáncer que se desarrolla cuando se produce un fallo en la forma de actuar de los linfocitos (células blancas de la sangre que ayudan a luchar contra las infecciones). Este fallo provoca la creación de una célula anormal que se convierte en cancerosa. Al igual que el resto de linfocitos, los linfocitos cancerígenos pueden crecer en muchas partes del cuerpo, incluyendo los nódulos linfáticos, la médula ósea, la sangre, órganos diversos, es decir, en zonas extraganglionares también.²⁰

4.1 Factores de riesgo

Se han detectado varios factores de riesgo que pueden afectar la probabilidad de que una persona padezca neoplasias de origen linfoide, sin embargo, el presentar uno, incluso más, no indica que dicha persona tendrá la enfermedad. Los factores de riesgo no lo indican todo, existen muchos tipos de linfoma, y algunos de estos factores se han asociado sólo con ciertos tipos, como son:

- Edad, en general el envejecimiento es un gran factor de riesgo para desarrollar linfoma con la mayoría de los casos, sin embargo, algunos tipos de linfoma son más comunes en personas más jóvenes.
- Incidencia según el género/sexo, algunos linfomas son más comunes en hombres, y otros más comunes en mujeres.
- Raza, grupo étnico, y geografía, aparentemente es más común en países desarrollados, siendo Estados Unidos y Europa las áreas geográficas con las tasas más altas; cabe decir que algunos tipos de

linfoma han sido vinculados con infecciones específicas y son más comunes en ciertas partes del mundo.

- Exposición a sustancias químicas, como el benceno, herbicidas e insecticidas, así como algunos medicamentos de quimioterapia que se utilizan para tratar otros cánceres pueden aumentar el riesgo de desarrollar linfoma.²⁶
- Exposición a radiación, los pacientes que hayan recibido radioterapia contra algunos cánceres, tal como la enfermedad de Hodgkin, tienen un riesgo ligeramente aumentado de padecer linfoma no Hodgkin en etapas posteriores de sus vidas.
- Deficiencia del sistema inmunológico y enfermedades autoinmunes, pacientes que se sometieron a trasplantes de órgano con medicamentos que suprimen sus sistemas inmunológicos para prevenir que rechacen el nuevo órgano, pacientes con (VIH), artritis reumatoide, lupus eritematoso, entre otras así como síndromes genéticos pueden causar que niños nazcan con un sistema inmunológico deficiente. Un sistema inmunológico hipereactivo en enfermedades autoinmunes puede causar que los linfocitos crezcan y se dividan con más frecuencia de lo normal, esto puede aumentar el riesgo de que se transformen en células de linfoma.
- Infecciones virales que directamente transforman a los linfocitos, ya que algunos virus pueden afectar directamente al ADN de los linfocitos, lo que da lugar a su transformación en células cancerosas. El virus del linfoma/leucemia de células T humanas (HTLV-1) se propaga por contacto sexual, sangre infectada o a través de la leche materna. El virus de Epstein-Barr (EBV) es un factor de riesgo importante para el linfoma Burkitt en áreas de África. En países desarrollados éste se asocia con más frecuencia a linfomas en pacientes también infectados con VIH; el cual también ha sido asociado con el desarrollo de linfoma extranodal de células T NK nasal, granulomatosis linfomatoide (linfoma

de células B) y trastornos linfoproliferativos. El virus del herpes humano tipo 8 (VHH8) también puede afectar a los linfocitos causando linfoma de efusión primaria, al igual que está vinculado con el sarcoma de Kaposi (KSHV).

- Infecciones que causan estimulación inmune crónica, algunas infecciones prolongadas pueden aumentar el riesgo de linfoma al forzar al sistema inmunológico de una persona a estar constantemente activado, a medida que se producen más linfocitos para combatir la infección, existe la probabilidad de que ocurran errores genéticos, lo que pudiera conducir a linfoma; *H. pylori*, *Chlamydia psittaci* y *Campylobacter jejuni* han sido asociadas con el linfoma de MALT. El virus de la hepatitis C también puede causar infecciones prolongadas siendo un factor de riesgo en ciertos linfomas, como puede ser el caso del linfoma esplénico de la zona marginal.
- Peso corporal y alimentación, en general el sobrepeso y obesidad se han asociado con cánceres, estudios epidemiológicos han demostrado que la obesidad puede perjudicar el tratamiento y conducir al incremento de la mortalidad relacionada a cáncer²⁰

4.2 Patogenia

Todas las células linfoides proceden de un mismo progenitor hematopoyético que genera las líneas celulares linfoides, mieloide, eritoide, monocítica y megacariocítica. A través de una activación ordenada y sucesiva de varios factores de transcripción, las células evolucionan en primer lugar hacia la línea linfoide y luego se producen los linfocitos B y T. Alrededor del 80% de todos los linfomas van a proceder de los linfocitos B, los cuales inician su desarrollo y diferenciación en la médula ósea posteriormente reordenan sus genes productores de inmunoglobulinas, en cambio un linfocito T migrará al timo para su maduración; aunque estén comprometidos a diferenciarse, se

reordenan los genes de los receptores de los antígenos propios del Linfocito B y T.

Las neoplasias malignas de células linfoides se asocian a anomalías genéticas recurrentes aunque no se han identificado todas, cada clase de neoplasia linfoide tiene anomalías genéticas específicas, como pueden ser translocaciones aumentos o pérdidas de material genético, reordenamientos de ciertos genes (que puede detectarse o no por medio de estudios citogenéticos) y sobre expresiones o mutaciones de determinados oncogenes. En varios linfomas hay ciertas translocaciones cromosómicas equilibradas que afectan a los genes de los receptores de los antígenos; a los genes de las inmunoglobulinas situados en los cromosomas 2,14 y 22 de los linfocitos B y a los genes de los receptores de los antígenos de los linfocitos T que se encuentran en los cromosomas 7 y 14 de los linfocitos T. El reordenamiento de segmentos cromosómicos que permite la aparición de receptores maduros de los antígenos tiene que generar un sitio vulnerable a la recombinación anómala; los linfocitos B son todavía más sensibles a la adquisición de mutaciones cuando están madurando en los centros germinales; la formación de anticuerpos a mayor afinidad exige que las mutaciones ocurran en los genes de la región variable que están en los centros germinales, y también pueden aparecer mutaciones de otros genes de las inmunoglobulinas.^{18,20}

4.3 Manifestaciones clínicas

Muchos de los linfomas comparten aspectos de presentación clínica, aproximación diagnóstica, estudio de extensión, pronóstico, y por el momento la mayoría de los tratamientos son comunes a todos ellos. En la presentación clínica la afectación ganglionar es el dato clínico más característico, la presencia, tamaño y distribución de las adenopatías varían notablemente de un tipo de linfoma a otro; puede manifestarse como una tumoración de aparición reciente al descubrirse en estudios de imágenes o producir síntomas

locales con molestias en la parte superior del abdomen. Las masas adenopáticas van a provocar síntomas por compresión de las estructuras adyacentes como los vasos sanguíneos los vasos linfáticos o las vías aéreas, también pueden tener su origen en territorios extraganglionares como la piel, tubo digestivo, el sistema nervioso central o el pulmón, en prácticamente cualquier órgano. Algunos pacientes van a presentar síntomas generales como febrícula de predominio nocturno, sudoración profusa con frecuencia en la noche y la pérdida de peso. Debido a que éstas son las manifestaciones más frecuentes se conocen como síntomas B, se observan sobre todo en las formas más avanzadas y agresivas de la enfermedad.

Así mismo el prurito generalizado y lo que en ocasiones conduce al diagnóstico es el hallazgo de una esplenomegalia aislada o de anomalías en el análisis de sangre con presencia de una moderada leucocitosis. Con frecuencia aumenta la susceptibilidad de las infecciones bacterianas, virales y micóticas, relacionadas con hipogammaglobulinemia y una respuesta humoral deficiente de los anticuerpos.²⁹⁻³³

El diagnóstico de linfoma debe de ser histológico siempre que sea posible se debe tomar una muestra ganglionar ya que es con frecuencia el origen de linfoma; es en la adenopatía donde se realizará con mayor seguridad, tanto el diagnóstico de linfoma como la caracterización detallada del mismo, incluso cuando se llega a la biopsia de un tejido extraganglionar de interpretación muchas veces complicado, la biopsia del ganglio periférico puede ser de gran ayuda. El estudio citológico tras punción aspirativa con aguja fina está desaconsejado actualmente ya que no permite un análisis detallado del ganglio de su estructura y composición celular.^{18, 20,33}

La elección de la adenopatía en la que se ha de realizar la biopsia es de gran trascendencia puede escogerse entre los ganglios situados en las regiones supraclaviculares o laterocervicales en vez de los axilares o inguinales donde las lesiones reactivas inespecíficas son mucho más comunes (figura 23). La

congelación de la muestra ha sido muy útil en el avance de conocimientos fisiopatológicos de los linfomas ya que algunas técnicas sólo son factibles a partir de tejido congelado.³³

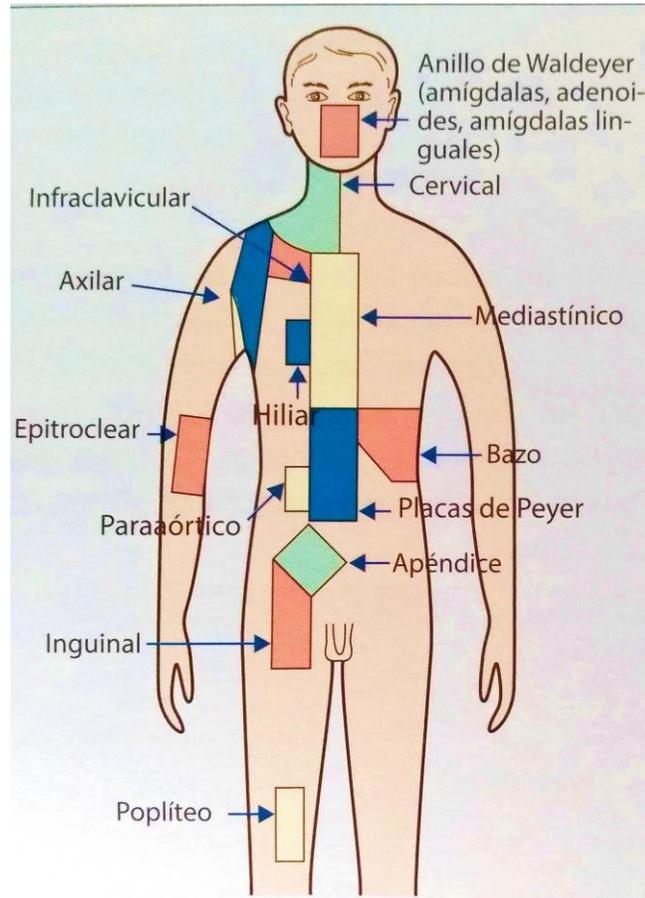


Figura 23 Principales territorios ganglionares.

La valoración inicial de los pacientes con neoplasias de origen linfoide ya sea Hodgkin o no Hodgkin es parecida, la identificación exacta del estadio anatómico es una parte importante de la valoración. El sistema de estratificación que se utiliza es la clasificación de Ann Arbor (Figura 26), que en un principio se creó para separar las variedades del linfoma de Hodgkin. La valoración de los pacientes con linfoma comprende una biometría hemática completa, velocidad de eritrosedimentación, análisis bioquímicos que indiquen

el estado funcional de los órganos más importantes, una tomografía computarizada del tórax, abdomen y pelvis, biopsia de la médula ósea (figura 24).³³

Estadio	Área Involucrada
I	Grupo ganglios linfáticos único.
II	Múltiples ganglios en el mismo lado del diafragma.
III	Múltiples ganglios en ambos lados del diafragma.
IV	Múltiples sitios extraganglionares o enfermedad extraganglionar.
X	Masa Bulk mayor de 10 cm.
E	Extensión extranodal.
A/B	Ausencia o presencia de síntomas B.

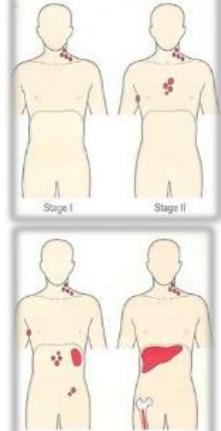


Figura 24 Sistema de Ann Arbor.

4.4 Manifestaciones bucales

Las manifestaciones en la cavidad oral son difícilmente diagnosticadas puesto que las características o enfermedades sistémicas llegan a ser de mayor relevancia, dando mínima importancia a estas manifestaciones en boca, las cuales pueden agravar el pronóstico, si no se tiene un adecuado tratamiento. El estudio de imágenes es importante para la confirmación de su diagnóstico, y para una mejor estimación del pronóstico, sin embargo no todas las características se verán radiográficamente. En ciertos casos se observan zonas radiolúcidas representando la resorción ósea y pérdida ósea, lesiones intraóseas ya sea uniloculares o multiloculares con márgenes difusos, por lo tanto las características radiográficas observadas pueden ser un diagnóstico diferencial de otros trastornos óseos. La pérdida del espacio del ligamento periodontal y pérdida de la lámina dura, de la cual no se le ha encontrado relación con los efectos de la infiltración de células tumorales.³⁴ Figura 25

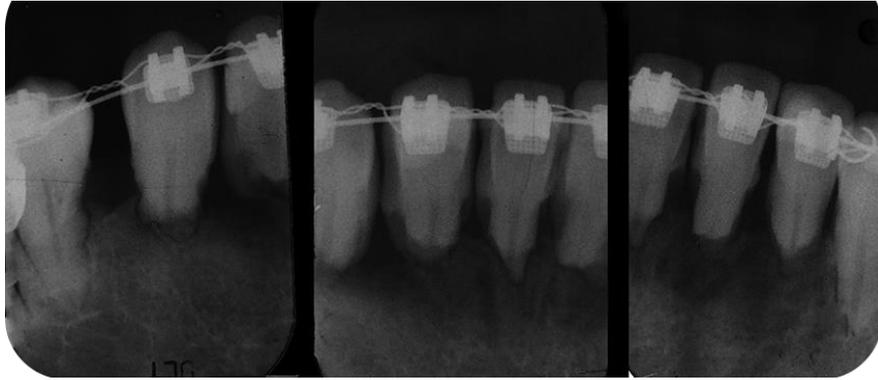


Figura 25 Resorción radicular extensa³⁵

En algunos casos los cambios óseos pueden ser causados por factores activadores de osteoclastos de las células linfoides. Estas características pueden imitar varias enfermedades periodontales como la periodontitis, abscesos periodontales en particular, Síndrome de Papilon-Lefevre, entre otros.

La destrucción y erosión óseas observadas en linfomas agresivos son indistinguibles por otras neoplasias malignas de la mandíbula, lo cual resalta la importancia de la biopsia para un apropiado diagnóstico. Al igual se puede presentar osteonecrosis u osteoradionecrosis de la mandíbula (con más frecuencia) y el maxilar por el resultado de la terapia de radiación primaria o adyuvante de la región de cabeza y cuello; y se ha informado su recurrencia después de cualquiera de los tratamientos oncológicos y representa una complicación devastadora.^{30.35} Figura 26

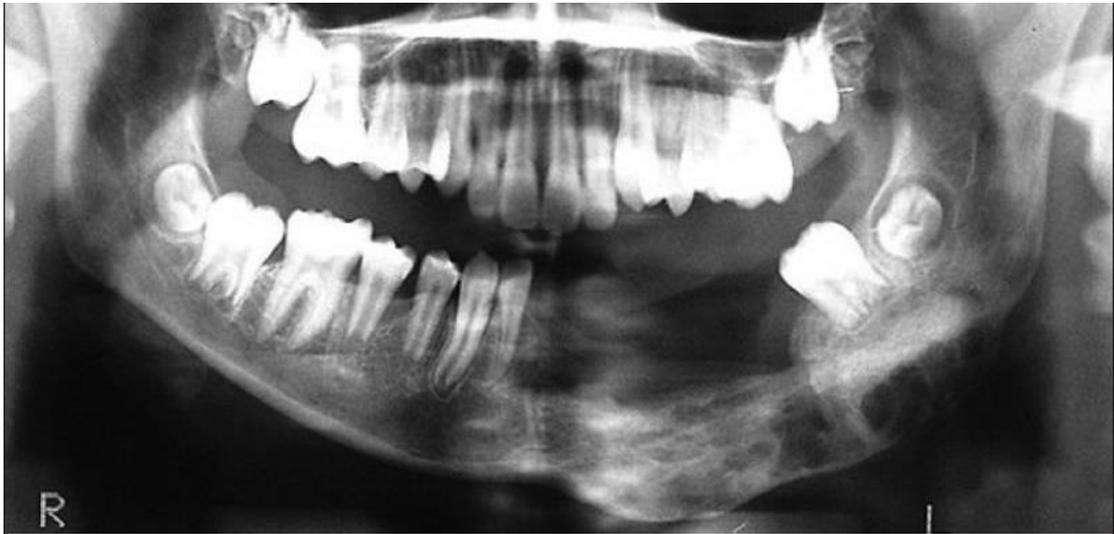


Figura 26 Lesión osteolítica progresiva.³⁶

En general el anillo de Waldeyer es el lugar más común de linfoma no Hodgkin de cabeza y cuello, las tonsilas como sitio más prevalente. De las características intraorales como extraorales la inflamación, dolor y movilidad dentaria y la asimetría facial son las principales características clínicas de tales pacientes. El tumor usualmente inicia en el maxilar en la región posterior para expandirse a uno o más de los cuadrantes, provocando movilidad dentaria y masas intraorales.³³ Figura 27



Figura 27 A) asimetría facial, B) inicio de inflamación de ambos lados.³⁹

Puede o no presentar grandes masas ulcerativas indoloras con destrucción del maxilar, seno maxilar que involucran encía, paladar duro (figura 28), piso de boca, glándulas salivales, lengua, mucosa y región retromolar.^{35, 37} Figura 29



Figura 28 Masa indolora en paladar duro del lado izquierdo.

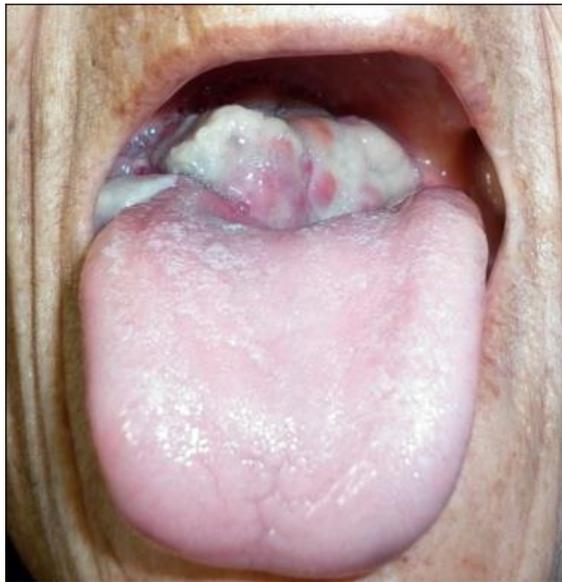


Figura 29 Masa ulcerativa en lengua.⁴⁰

Pueden presentar entumecimiento del labio, y parestesia, por la infiltración a los nervios o por las masas tumorales que afectan estructuras adyacentes, sin embargo, la ceguera por expansión a la órbita es rara (figura 30).⁴¹



Figura 30 Parestesia en linfoma no Hodgkin.

Puede presentarse dolor dental por la infiltración a la pulpa dental provocando abscesos que llegan a confundirse como un padecimiento normal de una persona sana, caries no asociada a la quimioterapia sino por la atrofia de glándulas salivales o hiposalia temprana causando xerostomía por el daño al aporte vascular. Además de la caries, el paciente está expuesto a múltiples infecciones como micosis y candidiasis.⁴⁴ Figura 31. Figura 32



Figura 31 A) ulceración gingival, B) movilidad de piezas dentarias.³⁹



Figura 32 Xerostomía de paciente geriátrico.⁴²

La radiación primaria del paladar blando puede causar fibrosis muscular que conduce a la incompetencia del paladar blando, teniendo una limitación del movimiento de los músculos de las paredes de la laringe.²⁴

CAPÍTULO 5. MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE DENTRO DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

Dentro de la terapéutica el papel del odontólogo es de suma importancia debido a que muchas de las complicaciones del tratamiento oncológico afectan estructuras y función de la cavidad bucal que disminuyen la calidad de vida del paciente, puesto que se encuentra inmunosuprimido. Está en alto riesgo de septicemia debido a infecciones de origen dental es por ello la importancia de erradicar focos infecciosos activos o potenciales previos a las terapias con quimioterapia, radioterapia o trasplante de médula ósea. Se recomienda un examen odontológico exhaustivo y tratamiento como parte de un protocolo de tratamiento precáncer.^{22, 24}

Es importante en el paciente con tratamiento oncológico disminuir la morbilidad y mortalidad debido a una infección, facilitar su nutrición, mejorar su comodidad, su calidad de vida; y por último optimizar la educación del paciente, familiares y el personal médico en cuanto la higiene oral.

El objetivo inicial es conseguir la ausencia de signos y síntomas de la enfermedad (RC) para eliminar posteriormente la enfermedad residual (ER), hasta lograr la eventual curación de la enfermedad. Por ello cabe distinguir cuatro fases del tratamiento oncológico: la inducción a la remisión, la intensificación o consolidación, profilaxis de la leucemia en el sistema nervioso central y el tratamiento de mantenimiento.³¹

Ya establecidas las etapas oncológicas el odontólogo dará 3 fases de cuidado: pretratamiento, durante el tratamiento y post-quimioterapia, trasplante de médula ósea y/o radiación.³³

5.1 Pretratamiento

El periodo de tiempo que va desde el diagnóstico médico a la inducción a la remisión, el paciente tiene la enfermedad activa y presenta cambios hematológicos dónde es ideal la eliminación de focos infecciosos y mejorar las

condiciones existentes en la cavidad bucal éste se debe realizar entre 30 a 7 días previos a la quimioterapia, teniendo en cuenta las condiciones del paciente y las recomendaciones del médico tratante.

Se elaborará una historia médica y odontológica completa, exploración odontológica exhaustiva, revisión del cuadro hemático, principalmente del conteo de neutrófilos, plaquetas y hematocrito. Los resultados de la evaluación oral/dental permiten al equipo de tratamiento informar al paciente acerca de la rehabilitación, reducir o eliminar los sitios de infección potencial y revelar información importante que será útil durante el tratamiento y rehabilitación posterior al tratamiento oncológico.⁴³

Procedimientos de higiene oral

La higiene oral es uno de los aspectos más importantes previo al tratamiento, durante y posoperatorio. Este se realizará mediante el cepillado de dientes y lengua, con un cepillo de cerdas suaves o extra suaves con una mínima cantidad de pasta (concentración mínima de 500 ppm) y utilizar adecuadamente el hilo dental para reducir la acumulación de placa dental.^{22,}

³⁵ Figura 33

Aplicación tópica de fluoruro dental y/o barniz de flúor.

Se emplea para la reducción de caries de forma preventiva en pacientes con alto riesgo de desarrollar caries. Al ser aplicado en la superficie dental además de la concentración salival de flúor, permanecerá sobre el diente depósitos de fluoruro de calcio para ser disuelto durante los episodios de caída del pH.³⁰



Figura 33 Pasta y cantidad recomendadas para pacientes bajo tratamiento antineoplásico.⁴²

Uso de colutorios dentales

Los colutorios son formulaciones para controlar o reducir la halitosis por desoxidación tópica, actúan como agentes antibacterianos para reducir y prevenir la gingivitis las cuales se interaccionan con la saliva y las proteínas de la mucosa.

Se recomienda enjuague con flúor o xilitol sin alcohol, para reducir la sensación de quemazón. Aunque también se recomienda la utilización de un colutorio bucal con clorhexidina al 0.12% máximo por 15 días como tratamiento para prevenir infecciones bacterianas y fúngicas en la cavidad bucal, al tener mala higiene oral o periodontitis.

Fisioterapia

Para prevenir la aparición de trismus durante el tratamiento por la radioterapia es conveniente realizar una serie de ejercicios diarios antes de comenzar el tratamiento y mantenerlos, estos serán de apertura, cierre, lateral, protrusión y retrusión; el paciente desdentado puede utilizar sus dedos colocándolos entre el maxilar y las crestas mandibulares, para abrir la boca. Los ejercicios se pueden combinar con la palpación extraoral y el estiramiento de la mejilla y

del labio superior para mantener el tejido tan flexible como sea posible. El paciente debe ser instruido para hacer sus ejercicios de estiramiento 3 ó 4 veces al día 15 minutos por sesión. Estas técnicas de fisioterapia deben continuar al menos durante todo el tratamiento y después de éste. Si se llega a tener una pérdida repentina de la apertura de boca, el odontólogo debe sospechar inmediatamente y descartar la recurrencia (posterior al tratamiento) de la enfermedad o alguna infección.

Con respecto al tratamiento dental se tiene que tener en cuenta algunas consideraciones hematológicas ver el recuento de neutrófilos y plaquetas. De tal manera que el médico determinará si es necesario realizar profilaxis antibiótica o transfusiones de plaquetas, antes de cualquier tratamiento o no llevarlo a cabo. Para los tratamientos dentales electivos se llevarán a cabo con previa autorización y consulta con el oncólogo tras revisar las cifras hematológicas, si el número de neutrófilos es mayor a 1000 mm^3 y el de plaquetas menor a 100000 mm^3 , se debe tener en cuenta que todos los tratamientos deben realizarse antes del inicio de la quimioterapia de no ser posible se va a dar prioridad a las infecciones extracciones y los tratamientos periodontales.⁴⁰

Profilaxis antibiótica

Si el odontólogo o médico consideran necesario se puede emplear para prevenir cualquier tipo de infección previo el tratamiento oncológico. El tipo de antibióticos, dosificación, tiempo y vía de aplicación varía según la etapa de la enfermedad y el tratamiento en la que se encuentra el paciente así como el peso y la edad. Esta será necesaria si toma fármacos inmunosupresores, si el paciente tiene insertado un catéter venoso central y también dependiendo del recuento hematológico.⁴⁰

Aislamiento absoluto

En ciertos tratamientos odontológicos se usará el aislamiento absoluto del campo operatorio para garantizar las condiciones orales más propicias para la intervención de los tejidos y su restauración posterior para así también vencer obstáculos durante los tratamientos como pueden ser la infiltración de saliva y/o sangre, infiltración de bacterias, lengua, entre otros. Para esta técnica se hace uso de grapas metálicas adaptables colocadas a nivel cervical alrededor de los dientes y sobre la grapa se coloca el dique de goma.

Caries

Se tienen que reparar las restauraciones deficientes, reemplazar restauraciones temporales, restaurar dientes cariados o coronas de celuloide y suavizar los dientes con fillos cortantes.^{22, 23} Figura 34



Figura 34 A) restauraciones metálicas con filtración, B) cambio de restauraciones metálicas a resinas.⁴⁰

Selladores de fosetas y fisuras

Son una pared física que evita el contacto directo entre la superficie oclusal del diente y los microorganismos presentes en la cavidad bucal de esta manera se previene la aparición de caries o evitando su progresión si ya existe

una lesión incipiente los sellantes poseen tres características preventivas que son la obturación con resina resistentes a los ácidos, eliminar el lugar donde se alojan los microorganismos como los *Streptococos mutans* y facilitar la higiene mediante métodos físicos como el cepillado dental.⁴⁰

También hay que controlar los hábitos dietéticos cariogénicos del paciente ya que muchos suplementos dietéticos y la propia medicación contienen gran cantidad de azúcares.

Tratamientos pulpares y extracciones

Las pulpotomías, pulpectomías no necróticas pueden realizarse y son preferibles a las extracciones si no existe afectación perirradicular, sin embargo, los dientes con infección aguda o crónica, afectación de los tejidos perirradiculares o de pronóstico dudoso deben extraerse (figura 35).^{31, 32}



Figura 35 Dientes de dentición primaria para pulpotomías.²⁵

Así mismo deben extraerse los dientes próximos a exfoliación o con absceso, de manera ideal las extracciones deben realizarse 5 a 7 días mínimo, antes del comienzo de la quimioterapia. Para minimizar el riesgo de osteonecrosis u osteorradionecrosis en pacientes que vayan a recibir radioterapia en maxilares o tratamiento con bifosfonatos, se deben extraer los dientes con mal pronóstico 2 semanas antes de iniciar el tratamiento.⁴²

Periodoncia

Se realizará detartraje en dientes con bolsas periodontales no mayores a 6 mm, con exposición de furca II o con una movilidad grado II. Los molares que estén parcialmente erupcionados tienen un riesgo a presentar pericoronitis, se valorará la escisión de la encía superficial.⁴⁰

Prótesis

El paciente puede llevar mantenedores de espacio y prótesis removible siempre y cuando no invada los tejidos blandos aumentando la severidad de la mucositis y mantenga una correcta higiene oral haciéndolos simples. Es necesario eliminar todos los aparatos de ortodoncia y de prótesis fija (con metal).

5. 2 Durante el tratamiento

La etapa de inducción a la remisión va a consistir en administrar quimioterapia con la finalidad de alcanzar en un plazo de 4 a 5 semanas una situación de RC. Se logra la RC 95% de 100% en niños y el 85% al 95% en adultos. Algunos protocolos incluyen una segunda fase de inducción con fármacos como el metotrexato sobre todo en las leucemias de alto riesgo.^{33, 35} La mortalidad en esta fase de tratamiento es baja 1% en niños y 5 al 8% en adultos, la mayoría por infecciones, siendo la fase con más riesgos en el plano oral, debido a un descenso de neutrófilos, plaquetas, y del descuido en la higiene bucal. Los efectos directos en la cavidad oral, originarán las manifestaciones secundarias. En esta etapa no se realizará ningún procedimiento dental electivo a menos que sea una urgencia y deberá consultar al médico para sus medidas preventivas.^{42, 43}

Aparte de continuar con las medidas higiénicas anteriormente mencionadas, por una gingivitis se debe hacer énfasis en mantener una adecuada higiene oral, por consiguiente, se recomienda un cepillo extra suave con cerdas de

nylon o seda impregnadas de clorhexidina y cuando la encía mejore, emplear un cepillo de cerdas medianas y pasta convencional, analgésicos locales en forma de caramelos, agentes protectores y regeneradores de la mucosa y láser de baja intensidad. El uso de enjuagues de clorhexidina al 0,12% y de bicarbonato de sodio durante el tratamiento crean un medio alcalino interfiriendo con la colonización bacteriana y disminuyen significativamente la incidencia de mucositis, aunque en muchos casos los pacientes refieren una sensación de quemazón desagradable, por lo cual se recomiendan enjuagues con sal para minimizar la sensación de escozor, quemazón y las complicaciones.^{31, 32,36}

Se aconseja que el paciente se aplique bálsamo labial con lanolina varias veces al día y en ocasiones hay que utilizar anestésicos orales tópicos, como la lidocaína al 10% en ungüento o aerosol, durante períodos cortos de dolor para no potenciar su toxicidad.³⁶

Uno de los efectos adversos más comunes del tratamiento del cáncer son los vómitos y debemos enseñar al paciente que se debe enjuagar con agua varias veces tras el vómito, ya que previene la descalcificación de los dientes por los ácidos del estómago y la irritación de los tejidos blandos, además de no ingerir alimentos ácidos. Por tanto, se continuará reforzando la higiene oral.⁴⁰

Las infecciones micóticas producidas por el género *Cándida* en forma de candidiasis pseudomembranosa o eritematosa son comunes y pueden producir sensación de quemazón, alteración del sabor y problemas de inflamación. No se recomienda la administración profiláctica de nistatina por no ser efectiva para la prevención de la colonización, aunque sí se administra como tratamiento en suspensión oral 100.000U/ml, 5 ml durante cinco minutos repitiendo cada seis horas y continuando 48 horas después de la desaparición de la lesión.⁴³

Con relativa frecuencia vemos que el sangrado de estos pacientes está aumentado debido a una trombocitopenia, una alteración de los factores de coagulación y/o un daño vascular que se puede manifestar desde una inflamación gingival hasta petequias, equimosis, hematomas o hemorragias dependiendo de la causa. Por esto, se aconsejará a los pacientes evitar cualquier acción que desencadene un sangrado, tampoco los enjuagues de agua oxigenada, al desecar la mucosa sino realizar enjuagues con colutorio de ácido tranexámico (para control del sangrado) o aplicaciones tópicas con antifibrinolíticos, esponjas de gelatina o, en casos más severos consultar al médico para que se realicen transfusiones de plaquetas.⁴²

También se verán afectadas las glándulas salivales, que al disminuir el flujo salival produce xerostomía, siendo necesario recomendar chicles o caramelos sin azúcar, dentífricos especiales (pastas dentales no irritantes o con menta intensa), sustitutos salivales (entre ellos la baba de nopal), beber frecuentemente agua, enjuagues sin alcohol o la utilización de un humidificador por las noches. Para los pacientes pediátricos no está recomendado el uso de estimuladores salivales como la pilocarpina, y el uso de enjuagues y geles con flúor está indicado para la prevención de las caries. En el manejo del trismus continuaremos realizando los ejercicios comentados en el apartado anterior y, de no ser suficiente, se administrará inyecciones en los puntos gatillo, analgésicos o relajantes musculares como estrategias de control del dolor.³⁶

5.3 Post-tratamiento y/o después del trasplante

Cuando el tratamiento del cáncer ya se ha completado, es necesario continuar con una óptima higiene oral y tratar las complicaciones que a largo plazo la terapia puede presentar manifestaciones terciaras de la enfermedad.⁴²

Se continuará con las medidas de prevención citadas anteriormente en cuanto al cepillado, la dieta y el uso de flúor, visitas con el odontólogo cada tres meses durante el primer año y posteriormente cada seis meses. Aquellos pacientes de alto riesgo y menores de seis años en los que el tratamiento les ha podido ocasionar problemas, se disminuirán el intervalo de visitas, así como aquellos pacientes que han manifestado mucositis moderada o severa deben ser examinados con frecuencia por la posibilidad de su transformación maligna. Debido a que el paciente aún tiene la función inmune alterada, no debe someterse a ningún procedimiento dental al menos hasta un año o dos después de haber completado el tratamiento, a excepción de tratamientos preventivos no invasivos como aplicación de flúor tópico, restauraciones preventivas de ionomero o selladores de fosetas y fisuras²². Para comenzar un tratamiento ortodóncico o quirúrgico, el paciente debe estar en completa remisión de la enfermedad al menos durante dos años, en los cuales no ha recibido quimioterapia y puede ser tratado de manera normal. Tanto si se tratará al paciente ortodóncica o quirúrgicamente, si está en tratamiento con bifosfonatos o si ha recibido radiación de cabeza y cuello, debemos consultar con su oncólogo los riesgos, los beneficios que conlleva y el especial manejo que debe presentar para minimizar el riesgo de osteonecrosis y osteorradionecrosis.⁴⁰

La rehabilitación protésica intraoral se va a dividir en tres fases: quirúrgica, provisionales y definitivas. Cada etapa o fase puede abarcar de varios meses a un año o más dependiendo de la extensión de la destrucción ósea. Inicialmente las prótesis quirúrgicas y provisionales pueden requerir ajustes y citas de seguimiento frecuentes. Los pacientes sometidos a la cirugía que afectan maxilar y seno pueden experimentar regurgitación nasal de los alimentos y los líquidos desde la boca hasta la nariz.³⁶

El tratamiento estándar para los pacientes que presentan osteorradionecrosis avanzada, fracturas patológicas fístula y afectación de todo el espesor del hueso, se realizará una mandibulectomía o maxilectomía segmentaria, una reconstrucción con colgajo libre osteocutáneo con la preservación del nervio dentario inferior. La reconstrucción después de la sustitución quirúrgica de todo el hueso no vital se puede lograr con una variedad de colgajos libres de tejido duro.

La cirugía debe conservar la mayor cantidad de tejido de soporte como sea posible en el caso del maxilar; la tuberosidad, el pre maxilar y el reborde alveolar. Si es posible se va a colocar un injerto de piel de espesor parcial (STSG) el cual debe colocarse en el defecto maxilar, este reduce las secreciones postoperatorias, en general proporciona una base de tejido sólido para una prótesis y crea una banda de cicatriz de una mayor retención. La prótesis quirúrgica y provisional permiten al paciente deglutir y él habla como soporte de labio y de carrillos.^{39, 40}

La disfunción del habla y la deglución son problemas comunes en los pacientes después de la glosectomía, a menudo hay afectación a estructuras contiguas y resecciones en el piso de boca y es probable que afecten a la lengua y los músculos accesorios. Se utilizan prótesis removibles de aumento palatino que reforman el paladar duro mejorando la función del habla y la deglución debido a la movilidad de la lengua deteriorada como consecuencia de deficiencias motoras/ neurológicas o de trauma de la cirugía.⁴⁰

CAPÍTULO 6. EJEMPLO DE CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 25 años que acude a clínica de atención odontológica en las instalaciones de la universidad UCAD en marzo del 2014. Refiere la aparición de una lesión en zona retromolar de tiempo de evolución desconocido la cuál le causa dolor y movilidad dental. Al interrogatorio no proporciona datos relevantes para su padecimiento, en la exploración intraoral se observa una lesión ulcerativa en zona retromolar inferior de lado derecho asociada al tercer molar (figura 36).⁴⁴

Se procede a toma de biopsia para estudio histopatológico.



Figura 36 Fotografía intraoral donde se observan las características clínicas de la lesión.

El espécimen producto de la biopsia midió 1.7 x 1.4 x 0.9 cm, era cuneiforme, de superficie lobulada, color rosa y café oscuro. Al corte era sólido, homogéneo, color gris y consistencia media (figura 37).⁴⁴

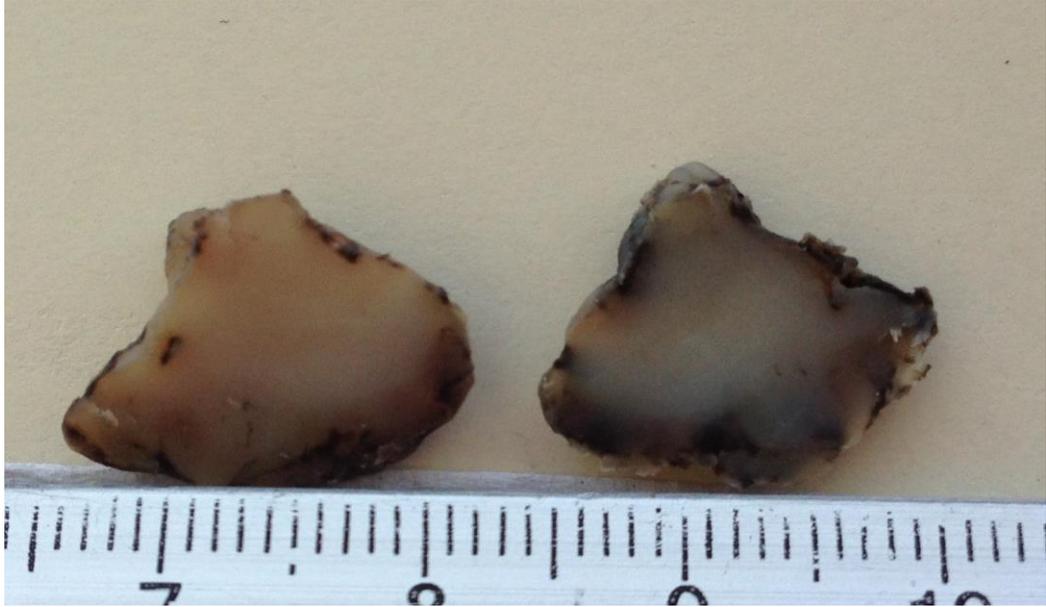


Figura 37 Fotografía macroscópica. Fuente propia.

Histológicamente se observó la superficie mucosa compuesta por epitelio plano estratificado no queratinizado. Así como una neoplasia maligna linfoide que afectaba la membrana basal, el tejido conectivo subepitelial y con extensión a fibras musculares estriadas y tejido adiposo; con patrón de crecimiento sólido, compuesto por tres tipos de células: linfocitos de tamaño pequeño, citoplasma escaso, núcleo hendido e hiper cromático, con atipia leve; linfocitos de tamaño grande, citoplasma escaso, núcleo redondo y grande, con compactación irregular de la cromatina; y linfocitos de tamaño grande, citoplasma escaso, núcleo grande, cromatina abierta y nucléolo evidente. En varias áreas de la lesión se identificaron macrófagos con cuerpos teñibles que le dan el aspecto focal de “cielo estrellado”. Se emite el diagnóstico de Linfoma no Hodgkin, difuso de células grandes de inmunofenotipo a determinar por lo que se remite a la paciente a centro oncológico para su atención (figura 38) (figura 39).⁴⁴

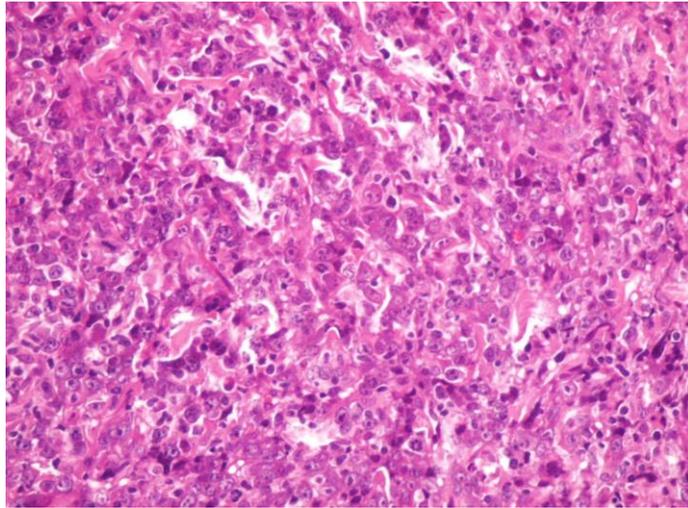


Figura 38 Fotomicrografía a 100x que muestra la población celular conformada por linfocitos de tamaño pequeño, citoplasma escaso, núcleo hendido e hiper cromático, con atipia leve; linfocitos de tamaño grande, citoplasma escaso, núcleo redondo y grande, con compactación irregular de la cromatina; y linfocitos de tamaño grande, citoplasma escaso, núcleo grande, cromatina abierta y nucléolo evidente.

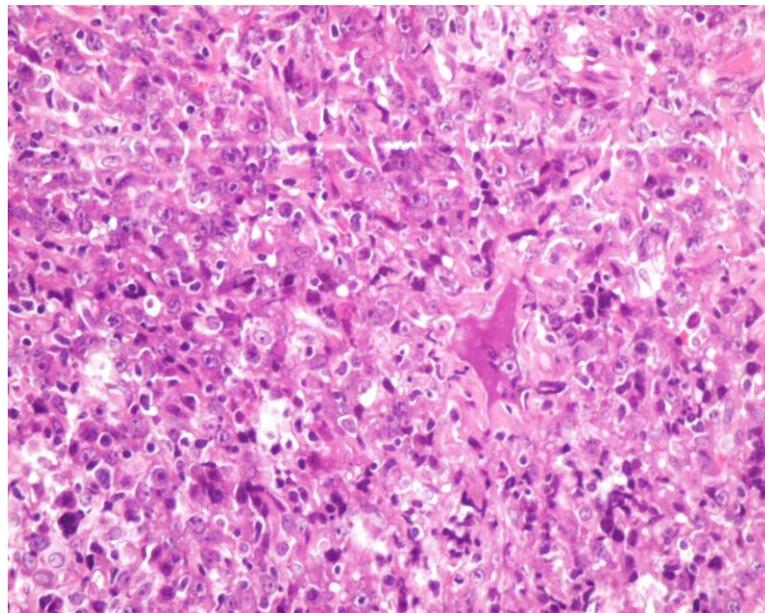


Figura 39 Fotomicrografía a 400x muestra la invasión de las células neoplásicas a tejido muscular.

CONCLUSIONES

En México según el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) señala que cualquier diagnóstico de cáncer lleva consigo una atención especializada porque se necesitan medicamentos, tratamientos hospitalarios, atención odontológica, atención psicológica apoyo nutricional y asistencia social; para mejorar la calidad de vida y pronóstico de los pacientes. Sin embargo éstos llegan a ser caros y fuera del alcance de varios mexicanos, pese a que ya existen ciertos parámetros establecidos por normas internacionales que permiten catalogar a pacientes de alto riesgo medio o bajo muchos de estos parámetros no aplican bajo el mismo tratamiento y condición de estratificación. De los últimos datos del INEGI las neoplasias malignas, en órganos hematopoyéticos y de sistema linfático, han tenido mayor incidencia en hombres y mujeres menores de 20 años de edad, y en pacientes de la tercera edad. Pese a ello, tienen buen pronóstico cuando se hace una detección temprana de la enfermedad.

En el proceso diagnóstico de un paciente; uno de los elementos de importancia es el examen médico. Entre las áreas que más pueden aportar signos de la enfermedad es la cavidad bucal, una zona de la anatomía humana con más variables, esto mismo hace que la sistematización del examen sea esencial para obtener la información necesaria para nuestro diagnóstico bucal y tratamiento adecuado; y no se debe solo limitar a la exploración dental. La exploración física comprende distintos métodos diagnóstico, la inspección, la palpación, percusión y auscultación. Esta iniciaría por una exploración extraoral buscando anomalías como asimetrías, edemas, variaciones de color, ulceraciones, aumentos de volumen; de igual manera en la exploración de tejidos intraorales.

El diagnóstico de pacientes con leucemia o linfoma es complejo y, en la mayoría de las ocasiones requiere de múltiples estudios. En el consultorio dental, tales pacientes con estas enfermedades se detectan por una biometría hemática de rutina, su motivo de consulta con el odontólogo por lo general llega a ser por alguna anomalía observada o por dolor.

Los resultados de la evaluación oral, permiten al odontólogo informar al paciente acerca de la rehabilitación, los sitios de infección potencial y revelar información importante que será útil durante el tratamiento y la rehabilitación. Por lo que para garantizar un nivel adecuado del cuidado oral es útil la intervención del odontólogo.

Las zonas más afectadas por neoplasias de origen linfoides será la mucosa palatina, paladar blando, labios, lengua, mucosa bucal, piso de boca y encía; varios casos refieren involucración ósea de la mandíbula.

Las manifestaciones orales se clasificarán como primarias: caries, dolor dental por infiltración a la pulpa (o paquete vasculonervioso), lesiones blanquecinas, hiperplasia gingival, hemorragias gingivales, alteración de la agudeza del gusto o del olfato. Manifestaciones agudas o secundarias como mucositis, estomatitis infecciosa, ulceraciones, inflamación y dificultad para deglutir. Por último manifestaciones crónicas como xerostomía, anomalías del desarrollo, fibrosis, trismus, dolor, candidiasis, osteonecrosis u osteorradionecrosis. La gravedad de la morbilidad inducida por el tratamiento depende de múltiples factores como la dosis de radiación, la fuente de energía, el volumen de tejido tratado, el estado funcional del pretratamiento y la condición periodontal del paciente previo al tratamiento; por ello un estado oral sano antes del tratamiento oncológico reduce el riesgo de complicaciones de la administración terapéutica de la quimioterapia y radioterapia.

El volumen de tejido irradiado es susceptible a la dermatitis y mucositis, que a menudo se acompaña de la hipofunción de las glándulas salivales, hipovascularización de tejidos blandos y duros, hipopigmentación melánica

generalizada. Las anomalías de desarrollo o en la dentición en niños sometidos a radioterapia de cabeza y cuello.

En los pacientes de cualquier edad los tejidos alterados dentro del volumen de tejido irradiado son altamente susceptibles a procesos infecciosos, especialmente con organismos de hongos (como la *Candida Albicans*) provocando candidiasis, infecciones bacterianas (*Streptococos* y *Estafilococos*) manifestándose como masas ulcerativas o infiltrados en tejidos de soporte; y las infecciones virales, especialmente con los virus del herpes simple donde las cepas resistentes pueden suponer una complicación importante para los pacientes, médicos y el odontólogo.

Tales manifestaciones pueden llevar a un diagnóstico y tratamiento erróneo, por lo cual se hace hincapié a la importancia de la exploración bucal por parte del odontólogo, al poder detectar tales lesiones y remitir con el patólogo para el diagnóstico diferencial ante cualquier otra enfermedad, donde también se debería realizar una biometría hemática (por sospecha, o en tratamientos invasivos) para descartar cualquier otra enfermedad. Si es el caso de que se encuentre alterado el recuento leucocitario o de las células sanguíneas es necesario remitir al médico, y hacer seguimiento del paciente aún después del diagnóstico del médico.

Por ello ya diagnosticado el paciente se debe realizar todos los tratamientos odontológicos un mes previo al tratamiento médico para reducir las complicaciones orales que podrían ocurrir durante el tratamiento oncológico, ya que estará inmunosuprimido y está expuesto a múltiples alteraciones. Entre los tratamientos previos se deberá realizar de primera instancia una limpieza dental y aplicaciones de fluoruro tópico, siempre y cuando reúnan las condiciones hematológicas. La administración de antibióticos profilácticos es esencial para prevenir cualquier infección. Todos los pacientes sanos o con

enfermedad periodontal moderada a avanzada, deben recibir instrucciones para la higiene dental (cepillado, hilo dental y colutorios).

No obstante varios odontólogos al remitir no realizan seguimiento de la salud bucodental del paciente, porque creen que es solo ámbito del médico tratar de la enfermedad sistémica, es de vital importancia seguir el tratamiento odontológico adecuado, teniendo en cuenta el tratamiento oncológico y sus etapas, para mejorar el pronóstico de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Patton K, Thibodeau G. Anatomía y fisiología. 8ª ed. España, Editorial Elsevier, 2013, Pp.147, 148, 186-187, 632-641.
2. Kierszenbaum M, Tres L, Histología y biología celular: Introducción a la anatomía patológica. 4ta ed. Cd. México: Editorial Elsevier, 2013, Pp 313,332.
3. Drake R, Wayne A, Mitchell A. Gray Anatomía básica. 3ra ed. Cd. De México: Editorial Elsevier, 2012. Pp 116.
4. Valencia M, Ancer R, Patología, www.accessmedicina.com, McGraw-Hill Education.
5. Chávez F, Rojas-Lemus M, Fortoul T, Tenorio E. Células T reguladoras tímicas: su origen, función e importancia en la salud y la enfermedad. Rev. Med. UNAM 2017; 60: 36-44.
6. Mann RB; Jaffe ES; Bernard CW. Malignant Lymphomas: A conceptual understanding of morphologic diversity. Am J Pathol 1979; 94:105-191.
7. Rappaport, H. Tumors of the hematopoietic system in: Atlas of tumor pathology, section 3, fascicle 8, Washington D.C, USA. Armed Force Institute of Pathology 1966.
8. Lukes RJ, Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. Cancer Res 1966; 26: 6: 1063-1083.
9. LUKES, RJ; COLLINS, RD. Immunological characterization of human malignant lymphomas. Cancer 1974; 34:1488-1503.
10. Jaffe ES. The 2008 WHO Classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. Hematology AM Soc Hematol Educ Program 2009; 23: 15-31.
11. Ortiz C, La nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2008, de tumores del tejido hematopoyético y linfoide. Patología Rev Blood. Lat, 2009; 47: 3-6.

12. The 2016 revision of the WHO classification of lymphoid neoplasms, May 2016; 127: 1-20.
13. Databases IARC 2018.
14. Báez C, Agencia Informativa CONACYT, 2016.
15. Asociación Norteamericana de Registros Centrales de Cáncer, 2015.
16. Comunicado de prensa Num. 61/18: Comunicación social “Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (4 de febrero), datos nacionales INEGI 2 de febrero del 2018 pp 13.
17. SSA (2016) Base de Egresos Hospitalarios 2014.
18. INEGI (2016). Estadísticas de mortalidad, Cubos dinámicos; y CONAPO (2016).
19. Granados M, Arrieta O, Hinojosa J, Tratamiento del Cáncer: Oncología médica, quirúrgica y radioterapia. México, D. F.: Editorial El Manual Moderno, 2016. Pp. 1066 1-3, 19-98.
20. Kasper, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo, Harrison: Principios de Medicina Interna vol. 2. 19ª edición. Editorial Mc Graw Hill USA, 2016. Pp 2304: 475.
21. Grossman S, Mattson PC, Fisiopatología: Alteraciones de la salud. Conceptos básicos. 9ª edición. Editorial Wolters Kluwer, 2014. Pp 695-736.
22. Cocco P, Mannetje AT, Fadda D (et al.), Occupational exposure to solvents and risk of lymphoma subtypes: results from the Epilymph case-control study. *Occup Environ Med.* 2010; 6: 341-347.
23. Vucenik I, Stains JP: Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations, *Ann N Y. Rev. AcadSci* 2012; 1271:37: 43.
24. Diz P, Scully C, Peas O, et al. *Medicina y Patología bucal: Una visión práctica.* 2da edición. Editorial PyDESA. Londres. Pp 8-121

25. Faderl S, O'Brien S, Pui CH, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer*. 2010; 116:1165-1176.
26. Castellanos H, Linfomas no Hodgkin algunos tópicos sobre genética y patogenia molecular. *Rev. Venez. Oncol.* 2016; 28: 2:121-143
27. Sook-BinWoo, *Oral Pathology*. 2a ed. Elsevier, 2016. Pp. 485-505.
28. Pre-bacute lymphoblastic leukemia: case report and literature review. *Revista Odontológica Mexicana*, 2017; 21: 1-9.
29. Alves, R. Linfomas de Boca: Reclassificação e Caracterização das células dendríticas. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o Título de Doctor na Área da Patología Bucal. 2002: 3-68. "Consideraciones en el manejo odontológico del paciente geriátrico." *Rev. Cien Od.* 2012; 8.1.
30. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20: 11: 1717-1721
31. Elitsa G. Deliverska S, Krasteva A, Oral signs of leukemia and dental management – literature data and case report, *Journal of IMAB – Annual Proceeding (Scientific Papers)* 2013; 19: 4: 1-8.
32. Watson E, Wood R; Walter G. Prevalence of oral lesions in and dental needs of patients with new diagnosed acute leukemia. *American Dental Association* 2018; 149(6):470-480.
33. Farreras C, Rozman C, *Medicina Interna vol II*. Ed. 18. Editorial Elsevier, 2016. Pp 1548- 1780.
34. Tintinalli J, Stapczynski S, et al., *Medicina de urgencias*, 7ed: www.accessmedicina.com, McGraw-Hill Educación
35. Bernardes S, Tavares F, Boehmer L, Menezes P, Héilton S Oral manifestations of lymphoma: a systematic review *Instituto Nacional de Câncer (INCA)*. Brazil, 2014; 37: 2: 31-50.
36. Furukawa S, Oobu K, Moriyama M, Kawano S, Sako S et al. Oral Methotrexate-related Lymph proliferative Disease Presenting with

Severe Osteonecrosis of the Jaw: A Case Report and Literature Review. Intern Med. 2018; 57 (17): 575-581.

37. Cargini P, Civica M, Sollima L, Di Cola E, Pontecorvi E, Cutilli T. Oral lymphomatoid granulomatosis, the first sign of a 'rare disease': A case report. Journal of Medical Case Reports 2014; 8:(152):1752-1947.
38. Joshi S, Jagade M, Agarwal S et al. Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type- presenting as Non-Healing palatal ulcer: case report. Rev Otolaryngology. India 2012; 2 (4): 1-3.
39. Dalirsani Z, Ghazi A. T-cell Lymphoblastic Lymphoma in the Maxilla and Mandible of a Child: A Rare Case Report. J Clin Diagn Res. 2015; 9(6): 1-11.
40. Harrison L, Roy B, Kies M. Cáncer de cabeza y cuello: Enfoque multidisciplinario. 4ta ed. AMOLCA. USA. Pp 164-236.
41. Casariego Z, Micinquevich S, Laufer N, Ricar J. Aids related oral no Hodgkin lymphoma (ARONHL): Up today and report of a case. USA 2015; 35(10):65-80.
42. Chagas J, Divaldo J, Fábio A. Clinical features and preventive therapies of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patient: a literature review Applied Cancer Research EUA. 2017; 37(31):13.
43. Santiago C, Espinoza S, Manejo odontopediátrico de paciente con leucemia linfoblástica aguda. PMC. México 2013; 5(2):46-79.
44. Caso clínico proporcionado por la Mtra. Claudia Patricia Mejía Velázquez.