

49  
Ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

LINFOMAS  
(REVISION DE LA LITERATURA)

**T E S I N A**  
Q U E P R E S E N T A :  
MARIA GUADALUPE } CORONA RANGEL  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
CIRUJANO DENTISTA

*Vobo*  
*[Signature]*  
*Vobo*  
*[Signature]*

DIRECTOR DE TESINA: CD. JOSE LUIS TAPIA VAZQUEZ  
CDMO. BEATRIZ C. ALDAPE BARRIOS



MEXICO, D. F.

1997

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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.

A DIOS.

Padre Omnipotente, te doy gracias señor por haberme permitido realizar un logro más en mi vida y por contar siempre contigo.

A MI HIJA,  
Zaira Astrid.

Gracias por tu comprensión y existencia con todo mi amor te dedico mi trabajo, por que lo he realizado por tí. Te Amo.

A MI ESPOSO,  
Rafael

Por tu apoyo y por el don mas grande que nos dio Dios el ser Padres que es lo que nos impulsa a seguir adelante.

A MIS PADRES.

Por que con su ayuda y amor he podido salir adelante en todos los momentos de mi vida.

A MIS HERMANOS,  
Mary Paz, Alejandra, Fernando Victor y Martha.

A ustedes por tener fe en mí y compartir uno de los momentos más felices de mi existir. Por su ayuda. Gracias.

C.D.M.O Beatriz Aldape Barrios,  
C: D José Luis Tápia.

Por la paciencia y dedicación para poder realizar nuestra meta.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MEXICO.

Por darme una formación profesional y ser parte de ella.

**INDICE**

<b>Introducción</b>	<b>1</b>
Definición	3
<b>Enfermedad de Hodgkin (EH).</b>	
Concepto	4
Epidemiología	4
Etiología	5
Inmunología	6
Manifestaciones Generales	6
<b>Características Histológicas</b>	<b>7</b>
<b>Clasificación</b>	<b>8</b>
Predominio linfocítico	8
Celularidad mixta	9
Depleción linfocítica	9
Esclerosis nodular	10
<b>Manifestaciones Bucales</b>	<b>11</b>
<b>Clasificación por Estadios</b>	<b>12</b>
<b>Auxiliares de Diagnóstico</b>	<b>14</b>
<b>Diagnóstico diferencial</b>	<b>15</b>
<b>Pronóstico</b>	<b>16</b>
<b>Tratamiento</b>	<b>17</b>
<b>Linfomas No Hodgkin</b>	
Concepto	22

Epidemiología	25
Etiología	27
Clasificación	28
Manifestaciones Clínicas Generales	29
Manifestaciones Bucales	30
Clasificación.	
Linfomas de bajo grado de malignidad	32
Linfomas de intermedio grado de malignidad	34
Linfomas de alto grado de malignidad	37
Pronóstico	43
Tratamiento	43
Conclusiones	46
Glosario	48
Bibliografía	50

## INTRODUCCION

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

En la práctica del Cirujano Dentista pocas veces tiene la oportunidad de encontrarse con este tipo de patologías en sus pacientes, por ello es importante estar capacitado para que en el momento de la exploración bucal se diagnostique con veracidad las lesiones para canalizar a el paciente a las Instituciones especializadas y el tratamiento sea adecuado.

Los linfomas son un grupo de tumores malignos sólidos que incluyen células del sistema linfocitario o inmunitario, como son por ejemplo, los linfocitos T, linfocitos B y monocitos. Los linfomas se dividen en dos categorías principales : la Enfermedad de Hodgkin y Linfomas no Hodgkin.

La frecuencia de aparición de linfomas está relacionada a trastornos inmunológicos del individuo como pueden ser: inmunodeficiencia genética, pacientes

sometidos a terapéutica inmunosopresora, asociados a trastornos autoinmunes (anemia hemolítica, trombocitopenia, lupus eritematoso), y SIDA.

Las diversas variaciones histológicas, manifestaciones clínicas, pronóstico, tratamiento se irán mencionando en el contexto de éste trabajo.

## DEFINICION

Los linfomas son neoplasias malignas del sistema inmune y corresponden a una proliferación celular incontrolada de un componente celular anormal, u ocasionalmente más de uno, que afecta principalmente ganglios linfáticos así como el timo, el bazo, el hígado, médula ósea, piel y la submucosa del aparato respiratorio y del tubo digestivo. Los linfomas se presentan en todos los grupos de edad, en ambos sexos, en todas las razas y áreas geográficas.

Se han descrito variaciones en la forma de presentación de algunas variedades de linfoma, por ejemplo: los linfomas no Hodgkin se manifiestan clínicamente en forma diferente en niños que en los adultos. Al igual que las manifestaciones del linfoma de Burkitt en diferentes partes del mundo.

Los linfomas presentan algunas diferencias por ejemplo la EH sigue un patrón ordenado de diseminación por contiguidad y los LNH en muchos casos son enfermedades sistémicas. El ganglio linfático es el sitio más común de afección de los dos tipos de linfomas, los LNH con

cierta frecuencia tienen su origen en sitios extraganglionares; en cambio en la EH es rara.

Dentro de los hallazgos histológicos la presencia de la célula gigante de Reed-Sternberg en la EH, es también una diferencia entre los dos tipos de linfomas.

## **ENFERMEDAD DE HODGKIN (EH)**

### **CONCEPTO**

La enfermedad de Hodgkin es un linfoma que presenta un patrón histológico característico, que presenta un número variable de una célula multinucleada única: la célula de **Reed Sternberg**. Se origina de manera unifocal en un ganglio o grupo de ganglios linfáticos, se disemina por vía linfática a los ganglios contiguos y posteriormente a ganglios alejados, pero de manera ordenada. La diseminación al bazo, hígado, médula ósea y a otros tejidos se realiza por vía hematológica. (9)

### **EPIDEMIOLOGIA**

En los Estados Unidos la EH representa el 25% del grupo total de linfomas; Correa y Connor demuestran que en los países poco desarrollados su frecuencia es menor,

aunque esta es más elevada antes de los 15 años de edad. En el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional los casos de EH constituye alrededor del 30% de los linfomas.

En los países desarrollados la frecuencia comienza su ascenso después de los 10 años de edad, la cifra máxima se observa a los 20 años, declina alrededor de los 45 años y posteriormente se observa un aumento progresivo con la edad, como ocurre con los LNH.

## ETIOLOGIA

No se conoce la causa de la enfermedad de Hodgkin. Durante mucho tiempo se pensó que se trataba de un proceso infeccioso, pero la búsqueda del agente infeccioso ha sido infructuosa. A veces esta enfermedad aparece en círculos geográficos o familiares; ello ha hecho pensar que su origen podría ser viral. Sin embargo, no se ha comprobado. Algunos datos apoyan una posible predisposición genética, ya que se ha observado una vaga relación entre este proceso y ciertos antígenos HLA, a pesar de lo cual el riesgo de padecer enfermedad de Hodgkin que presentan todos los miembros de la familia es sólo ligeramente superior al de la población general.(8)

## **INMUNIDAD**

La mayoría de los pacientes con enfermedad de Hodgkin presentan una inmunidad celular disminuida o defectuosa, y en la mayoría de ellos existe una alergia cutánea demostrable. Esta disminución de la función de los linfocitos T podría deberse a una mayor actividad de las células supresoras. Debido a su deficiente estado inmunitario, los pacientes con enfermedad de Hodgkin presentan un alto riesgo de infecciones por microorganismos y parásitos que producen infecciones intracelulares. Esto incluye bacterias como *Mycobacterium Tuberculosis*, *Listeria*, hongos como *Cryptococcus*, virus como el Herpes Zoster y protozoos como *Pneumocystis*

## **MANIFESTACIONES GENERALES**

Los pacientes con enfermedad de Hodgkin son más jóvenes que los que presentan LNH, la mayoría de ellos tienen entre 15 y 40 años, aunque puede aparecer en la infancia.

El síntoma de presentación es una adenopatía en la región cervical y supraclavicular. Los

ganglios linfáticos son firmes, móviles y "gomosos". Un ganglio de más de 2 cm. de diámetro debe hacer sospechar el diagnóstico de linfoma, sobre todo si se localiza en la región supraclavicular o axilar.

Una tercera parte de los pacientes presentan síntomas asociados como pérdida de peso inexplicable y sudoración nocturna, malestar general y prurito, esplenomegalia. Otros síntomas relacionados con el lugar de trastorno ganglionar como son la tos seca y disfagia por afectación mediastínica, y el edema de extremidades inferiores u obstrucción orgánica con afección abdominal.

## **CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS**

El diagnóstico se basa en el estudio anatomopatológico de una biopsia de ganglio. La enfermedad es única entre los linfomas porque sólo una pequeña proporción de las células visibles son malignas. La inmensa mayoría son células reactivas normales (linfocitos, células plasmáticas, fibroblastos y eosinófilos)

La enfermedad Hodgkin suele caracterizarse por una pérdida de la arquitectura normal del ganglio ,

invasión de la cápsula y un aspecto morfológico peculiar. En algunos casos las células de Reed Sternberg son muy escasas y difíciles de encontrar, y el patólogo necesita realizar 30 ó 40 cortes del ganglio para hallar una célula diagnóstica, ya que no es posible diagnosticar enfermedad de Hodgkin en ausencia de células RS, las cuales son grandes, binucleadas o multinucleadas, y tienen núcleos prominentes ( a veces llamados ojos de buho ).

## CLASIFICACIÓN

Otros aspectos que hay que considerar con este tipo de presentación clínica son las mononucleosis infecciosas y otras infecciones que pueden producir cambios inflamatorios reactivos. El diagnóstico puede establecerse por biopsia.(1,3)

Desde la reunión de Rye en 1965 las cuatro variedades histológicas aceptadas de la EH se describen a continuación:

1.- **Predominio linfocítico (PL)**. Dentro del PL se distinguen las variantes difusa y nodular (o para granuloma) es de curso clínico relativamente indolente y con gran probabilidad corresponde más a un linfoma de bajo grado de malignidad

que a una auténtica EH. Destacan linfocitos maduros normales, y las células R-S ocasionalmente. La arquitectura normal de los ganglios linfáticos está destruida por el infiltrado celular.

La PL constituye aproximadamente un 10% de todos los casos de EF y se presenta con mayor frecuencia en pacientes jóvenes muestra una ligera predominancia en hombres. Las células RS tienen un núcleo delicado, multilobulado, a veces hinchado, que han sido comparadas en su aspecto a las palomitas de maíz, o con patas de elefante. Tienden a presentar enfermedad localizada, por lo tanto, tienen un pronóstico excelente.

2.- **Celularidad mixta** (CM). Este subtipo constituye un 35 a 40 % de los casos, son con mayor frecuencia sintomáticos. Son abundantes las células RS típicas, pero existen menos linfocitos. La afectación ganglionar es casi siempre difusa. Puede haber pequeñas áreas de necrosis y fibrosis. Es más frecuente en los varones y tienen un pronóstico intermedio.(1,2,7)

3.- **Depleción linfocítica** (DL). La depleción linfocítica constituye menos de un 5% de todos los casos, y los pacientes con este subtipo son los que tienen pronóstico peor. Generalmente existen grandes cantidades de células RS con pocos linfocitos y otros leucocitos. La DL se presenta

en pacientes de edad avanzada frecuentemente y generalmente está muy avanzada ya en el examen inicial (80% fase III y IV). Se presenta de dos formas morfológicas : la denominada fibrosis difusa y la variante reticular. En la primera, el ganglio es hipocelular y está reemplazado por un material fibrilar proteináceo. La variante reticular es mucho más celular y está compuesta por células muy anaplásicas , grandes, pleomórficas, que se parecen a las células de RS (1,2,7)

4.- *Esclerosis nodular* (EN). En la esclerosis nodular, el infiltrado tumoral forma múltiples nódulos divididos por bandas de reticulina que son fácilmente demostrables en general por la tinción de hematoxilina-eosina.

Los nódulos suelen ser visibles a simple vista. Se encuentran de forma características " células lagunares", células RS atípicas con espacios claros alrededor del citoplasma. Este subtipo es más predominante en mujeres y pacientes jóvenes. Constituye un 50 a 60 % de los casos. (1)

#### EVOLUCIÓN DE LAS CLASIFICACIONES HISTOPATOLÓGICAS; ENFERMEDAD DE HODGKIN

JACKSON	LUKES-BUTLER(1966)	RYE
PARKER(1947)	Linfocítica, histiocítica o	Predomi-
Paragranuloma	mixta 1nodular 2difuso.	nancia lin-

		fociti
	Esclerosis nodular	Esclerosis
Granuloma	Mixta	Celularidad mixta
	Fibrosis difusa	
Sarcoma	Reticular	Depleción linfocítica

## MANIFESTACIONES BUCALES

La Enfermedad de Hodgkin, responsable del 20% de todos los linfomas, es una enfermedad sistémica fatal, que se caracteriza por tumefacción indolora de los ganglios linfáticos y del sistema reticuloendotelial, fiebre, anemia, prurito, pérdida de peso, es posible que las amígdalas, se hipertrofién con frecuencia en las fases iniciales. La EH limitada a la cavidad bucal es extremadamente rara. Pueden aparecer tumefacciones de los tejidos blandos de la mucosa bucal, asociadas a veces con ulceraciones y erosión del hueso subyacente (9).

Cuando el linfoma se incluye en el diagnóstico diferencial de una enfermedad bucal, hay que

tomar muestra para biopsia, de la lesión y mandarla a un patólogo experimentado, para valorar el linfoma.<sup>(6)</sup>

## CLASIFICACION POR ESTADIOS

Esta clasificación en el momento del diagnóstico es la variable pronóstica más importante en la determinación del tratamiento inicial. La clasificación por estadios de Ann Arbor de los pacientes con infoma de Hodgkin y no Hodgkin se estableció en 1970 y se emplea de forma universal por los clínicos

### ESTADIO

### DISTRIBUCIÓN

- |     |                                                                                                                                                                                                   |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I   | Afectación de una única región ganglionar (I) o de un único órgano o localización extra linfática(II E).                                                                                          |
| II  | Afectación de dos regiones ganglionares o más al mismo lado del diafragma, solas (II) o con afectación limitada contigua de un órgano o tejido extralinfático(II E).                              |
| III | Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma(III) que pueden incluir el bazo (IIIS) y/o afectación limitada contigua de un órgano o localización extralinfática(III E, III ES) |

**IV** Focos múltiples o diseminadas de  
afectación de uno o más órganos o tejidos  
extralinfáticos con o sin afectación linfática

La enfermedad de Hodgkin aparece en un solo foco y se disemina de forma predecible a partir de un grupo nodal a los grupos nodales contiguos. Los pacientes con enfermedad de Hodgkin presentan con poca frecuencia enfermedad extranodal (menos del 5% de afección medular, esquelética, hepática o cerebral).

La clasificación por estadios comienza con una adecuada historia y examen físicos, con especial atención a la pérdida de peso, fiebre, dolores, linfadenopatías y organomegalia abdominal. La presencia de cualquiera de los tres síntomas denominados B (pérdida de peso mayor del 10% del peso corporal, fiebre mayor de 38 ° C y suduración nocturna profusas) se asocia con un mal pronóstico. Los pacientes con uno o más de éstos síntomas se consideran "sintomáticos" de acuerdo con la clasificación de Ann Arbor y se subclasifican como "B". Los pacientes sin ninguno de éstos síntomas presentan un diagnóstico mejor, se consideran "asintomáticos" y se subclasifican como "A".

## AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Los estudios básicos sanguíneos incluyen un hemograma completo y un perfil bioquímico. La radiografía de tórax es adecuada para demostrar adenopatías mediastínicas o hiliares, que se presentan en un 25% de los pacientes. La tomografía axial computadorizada (TAC) de tórax, es útil para una mayor definición de las adenopatías regionales.

*Laparotomía.* En la laparotomía, tras una inspección general del abdomen, se obtiene una biopsia de los ganglios linfáticos que se consideren afectados, según la radiografía se lleva a cabo resección de bordes y biopsia con aguja del hígado, y se realiza la esplenectomía. Un pequeño porcentaje de pacientes presentan afectación esplénica como única manifestación de enfermedad abdominal. Cuando el bazo es normal, casi nunca está afectado el hígado. (1)

### *Estudio de extensión en la EH*

Pruebas para determinar el estadio clínico

- Historia clínica completa
- Exploración física de todos los territorios ganglionares periféricos, área ORL, hígado y bazo.
- Pruebas de laboratorio: VSG, hemograma completo, pruebas de función hepática y renal, LDH.
- Radiografías de tórax

- TC torácica.
- TC abdominal
- Linfografía.

***Pruebas para determinar el estadio patológico***

- Biopsia medular
- Biopsia hepática
- Biopsia de cualquier otra tumoración (pleural, cutánea, etc.).
- Gammagrafía.
- Resonancia magnética.

**DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

La adenopatía en jóvenes depende frecuentemente de infecciones con fiebre, cefaléa o faringitis, y a menudo se debe a mononucleosis infecciosa, síndromes virales o infección por *Toxoplasma gondii*. En los pacientes de mayor edad, la adenopatía cervical puede presentarse por diseminación local de cánceres de cabeza y cuello. Una buena regla es que cualquier ganglio linfático de 1cm. o más de diámetro que no da muestras de involucionar después de seis semanas de observación debe someterse a biopsia. La esclerosis nodular puede semejar celularidad mixta nodular o Hodgkin con depleción de linfocitos o carcinoma metastásico. La enfermedad de Hodgkin del tipo de depleción de linfocitos,

debe diferenciarse de los cambios que se aprecian en los ganglios linfáticos de los pacientes que reciben quimioterapia y de estados de inmunodeficiencia como SIDA avanzado. (5,3)

## **PRONOSTICO**

El análisis de los factores pronósticos permite adecuar el tratamiento de la enfermedad a su pronóstico. El pronóstico de la EH se ha considerado ligado a las formas histológicas (mejor pronóstico para el PL y la EN que para la CM y la DL ), estadio (peor pronóstico cuando más avanzado ), sintomatología general (peor pronóstico para las formas B) y edad del enfermo (peor pronóstico cuando mayor sea la edad)

La edad avanzada continúa teniendo valor, probablemente por las razones ya indicadas y la mala tolerancia al tratamiento, lo que obliga a modificarlo.

En el momento del diagnóstico, la edad avanzada, los síntomas B, el estado general, el número de ganglios y órganos afectados, la masa tumoral, la histología y el aumento de la VSG son datos pronósticos muy importantes.

Posteriormente, la respuesta al tratamiento es también de gran valor.

### ***Factores pronóstico desfavorables en la enfermedad de Hodgkin***

Edad mayores de 40 años

Enfermedades asociadas

Síntomas B

Estadios avanzados

Depleción linfocítica

Grandes masas adenopáticas ( mayores de 10 cm.)  
masas mediastínicas mayores de 1/3 diámetro torácico

Afectación de varios territorios extranodales

VSG acelerada

Linfopenia

Hipoalbuminemia

Modificaciones del tratamiento previsto

Respuesta lenta o nula al tratamiento

## **TRATAMIENTO**

La sección del tratamiento para los pacientes con enfermedad de Hodgkin está relacionada con el estadio de la enfermedad más que con el tipo histológico. En la actualidad más de 70% de los pacientes con enfermedad de Hodgkin son curables con radioterapia, quimioterapia combinada o ambas.

Los programas farmacológicos actuales requieren una medicación precisa con una escala móvil para los aumentos y disminuciones de dosis según los números hemáticos mínimos y biometrías hemáticas determinadas el

día que se inicia un nuevo ciclo. La administración segura de quimioterapia requiere experiencia con el tratamiento y uso de fármacos. Los médicos sin experiencia a menudo usan dosis reducidas, omiten fármacos, o emplean secuencias inadecuadas y programaciones interrumpidas, todo lo cual disminuye las probabilidades de curación <sup>(1,5)</sup>

Los factores que pueden empeorar el pronóstico de la EH tienen repercusión sobre el resultado de la radioterapia cuando se emplea como única terapéutica, se debe valorar el empleo de quimioterapia o de quimioterapia más radioterapia(modalidad combinada).En los enfermos con estadios III, IIIB o IV la base del tratamiento es la quimioterapia, que resulta curativa en el 50 al 70% de los casos de enfermedad avanzada.

Durante la década de 1960, la terapéutica fundamental de la EH recidivante o avanzada era la monoquimioterapia, pero rara vez se obtenían respuestas completas. A mediados del decenio se produjo un importante avance en el tratamiento farmacológico, al combinar, los investigadores del National Cancer Institute cuatro agentes (mostaza nitrogenada, vincristina, procarbacin y prednisona) lo que hoy se conoce como protocolo MOPP. Esta terapéutica combinada permite obtener remisiones completas en el 70-80% de los pacientes que no han recibido quimioterapia previa con 6-10 ciclos (meses) de tratamiento. Cuando se

logra la remisión completa, ésta se mantiene largo tiempo en el 70% de los enfermos, que pueden considerarse curados. Desde que aparecieron los primeros informes de los resultados del protocolo MOPP se ha llevado a cabo una abundante investigación clínica, con el fin de encontrar protocolos nuevos o mejores que él; varios de ellos parecen presentar menos toxicidad, pero sus resultados son equivalentes. Hay dos programas que parecen ofrecer ciertas ventajas con respecto al MOPP: uno de ellos se añaden adriamicina y bleomicina a la pauta básica "MOP-BAP" en el otro se alteran los ciclos de MOPP con un protocolo farmacológico "sin resistencia cruzada" que se conoce como ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina). Este tipo de poli quimioterapia intensiva provoca una considerable toxicidad aguda, con náuseas, vómitos, mielosupresión, alopecia y predisposición a las infecciones. Además de la toxicidad aguda existen dos efectos tóxicos a largo plazo : esterilidad y carcinogénesis. (3) (tabla 3 y 4)

***Poli quimioterapias útiles en la Enfermedad de Hodgkin***

DENOMINACION	FARMACOS
MOPP	Mecloretamina
	Vincristina
	Procarbazina

ABVD	Prednisona Adriamicina Bleomicina Vinblastina
MOPP/ABVD	DTIC Los mismos fármacos y dosis del MOPP y ABVD se administran ciclos alternos, cada 28 días.
MOPP/ABV	Mecloretamina Vincristina Procarbazina Prednisona Adriamicina Bleomicina Vinblastina
C-MOPP	Ciclofosfamida Vincristina Procarbazina Prednisona
BCVPP	BCNU Ciclofosfamida Vinblastina Procarbazina Predniso

**EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN**

*Por radioterapia*

**Inmediatos**

- Mucositis
- Nauseas
- Vómitos
- Mielodepresión

**Tardíos**

- Hipotiroidismo
- Pericarditis
- Neumonitis radiógena
- Signo de Lhermitte
- Esterilidad
- Mielitis transversa
- Fibrosis subcutánea
- necrosis, Neuropatías

**Retraso del crecimiento (Niños)**

- Inmunodepresión
- Neoplasias (Sarcoma de plantas bajas)

## **POR QUIMIOTERAPIA**

### **Inmediatos**

Anorexia, náuseas, vómitos, flebitis, alopecia

Mielodepresión

Neumonitis por citostáticos

### **Tardíos**

Esterilidad

Cardiomiopatías

Carcinogénesis: leucemias agudas, linfomas.

## **LINFOMAS NO HODGKIN**

### **CONCEPTO**

El linfoma no-Hodgkin (LNH) agrupa una serie de alteraciones malignas de origen linfóide que van desde una conducta biológica indolente hasta la conducta muy

agresiva. Este comportamiento puede predecirse y correlacionarse con las subclasificaciones histológicas. Los LNH constituyen más dos tercios de todos los linfomas. Existe un predominio en el sexo masculino y un pico de incidencia entre los 50 y 70 años de edad. Las causas habituales de muerte en pacientes con LNH son las infecciones, insuficiencia orgánica, hemorragias y tumores diseminados.

**EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN**

*Por radioterapia*

**Inmediatos**

- Mucositis
- Nauseas
- Vómitos
- Mielodepresión

**Tardios**

- Hipotiroidismo
  - Pericarditis
  - Neumonitis radiógena
  - Signo de Lhermitte
  - Esterilidad
  - Mielitis transversa
  - Fibrosis subcutánea
  - necrosis, Neuropatías
- Retraso del crecimiento (Niños)**
- Inmunodepresión
  - Neoplasias (Sarcoma de plantas bajas)

**POR QUIMIOTERAPIA**

**Inmediatos**

nódulos. Por tanto, los linfomas nodulares están compuestos exclusivamente de células B.

Durante la diferenciación inducida por el antígeno en el interior de centros germinativos de los ganglios linfáticos, las células B normales experimentan cambios morfológicos. Esta transformación de célula B pequeña, en inmunoblastos activados se caracterizan por modificaciones en el tamaño nuclear y en la configuración nuclear (hendiduras o pliegues) . Una secuencia de cambios es la siguiente : de células pequeñas hendidas a células grandes hendidas, después de células pequeñas no hendidas a células grandes no hendidas. Los linfomas nodulares surgen de estas células del centro folicular compuesto por cualquiera de éstos patrones de diferenciación, como si se hubieran detenido en una determinada etapa de transformación.

## **EPIDEMIOLOGIA**

El Registro Nacional de Cáncer informó en 1983 una frecuencia del 7% de leucemias y linfomas en pacientes del sexo femenino atendidas por cancer en los Centros Médicos Nacional y la Raza ; la frecuencia para los pacientes del sexo masculino fue del 11%. La frecuencia de éstas neoplasias encontrada en varios hospitales del Sector Salud fué de 6% para mujeres y de 15% para los hombres.

En los hospitales del área metropolitana(SSA), IMSS, ISSSTE, S. Def. Nac., S. Marina, privados) se encontraron 672 casos de cáncer en niños en 1982; de estos el 43% correspondió a leucemias y linfomas. Los LNH representan alrededor de 65 a 75 % de los linfomas.

## **CONCEPTOS HISTORICOS Y EVOLUCIÓN DE LOS ESQUEMAS DE CLASIFICACIÓN (LNH)**

A pesar de que la primera descripción de una neoplasia linfoide la hizo Thomas Hodgkin en 1832, no fue sino hasta 1956 cuando Rappaport propuso el primer esquema razonable de clasificación.

El esquema de Rappaport se basó en dos aspectos morfológicos fundamentales, el patrón de crecimiento de la neoplasia, nodular o difuso, y sus características citológicas; de acuerdo con esto propuso cuatro variedades de LNH que podría presentarse en forma nodular o difusa (bien diferenciado, poco diferenciado, de células reticulares y linfocítico). En 1966, el mismo autor sustituyó el término de linfoma de células reticulares por el de linfoma histiocítico y añadió la variedad de linfoma indiferenciado.

Los linfomas se denominaron bien diferenciados cuando las células neoplásicas semejaban linfocitos normales mientras que el término de linfomas poco diferenciados se utilizó para neoplasias compuestas por linfocitos pequeños de bordes nucleares irregulares. Los linfomas constituidos por células grandes fueron llamados histiocíticos, puesto que se consideró que el histiocito era la célula de origen y no las células reticulares.

Los avances obtenidos a partir de la década de los setenta en el campo de la Inmunología permitieron la identificación de los principales tipos de células linfoides (ByT) así como de sus subpoblaciones, e hicieron posible que los linfomas fueran considerados como neoplasias del sistema inmune, concepto que se tiene en la actualidad. Se demostró que la mayoría de los linfomas "histiocíticos" eran de estirpe B.

Como resultado de estas derivaciones surgieron nuevas clasificaciones caracterizadas por el uso de nuevos criterios morfológicos y , por tanto, con nueva terminología. Entre estos esquemas se destacan el de Lukes y Collins en EEUU y propuesto por Lennert en Europa como clasificación de Kiel se mantuvo un abordaje morfológico y descriptivo, la de Lukes y Collins propuso la función celular (B,T, no B, no T histiocítica). Para determinar la validéz de las clasificaciones, el Instituto Nacional del Cáncer de EEUU realizó un estudio multiinstitucional e internacional para

evaluar 1153 casos de LNH tratados por etapas y en forma casi semejante. En este estudio se concluyó que cada una de las clasificaciones es útil y todas permiten separar tres grupos de pacientes de acuerdo con el grado de agresividad.

En 1982 un grupo internacional de hemopatólogos decidió contener la creciente clasificación proponiendo la definitiva , que se denominó *Formulación de Trabajo de Uso Clínico (Working Formulation of Clinical Usage)*.

## **ETIOLOGIA**

Al igual que en la EH su etiología es desconocida. La seguridad de que hay virus responsables de

leucemias y linfomas en animales hace que se preste a mucha atención, en particular a los oncornavirus tipo C. En el linfoma de Burkitt, el virus de Epstein - Bar (VEB) es el agente responsable.

Diversos trastornos de la inmunidad, como gamma globulinemias, ataxia-telangiectasia, inmunodepresión en el síndrome de Sjögren y lupus eritematoso diseminado, favorecen la aparición de linfomas. Asimismo, se ha descrito una mayor incidencia de linfomas en grupos particulares de la población, como trasplantados, individuos expuestos al asbesto. Últimamente la incidencia de linfomas de alta

malignidad ha aumentado entre los individuos con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>(6,3)</sup>

## **CLASIFICACIÓN**

La Formulación de Trabajo para uso clínico, clasificó los LNH en tres grupos pronóstico, designados como: de bajo grado de malignidad, de grado intermedio y alto grado basándose en estadísticas de supervivencia. (tabla 5 y 6) .

Las tasas de supervivencia a los 10 años son para linfomas de bajo grado 45%, intermedio 26%, y alto 23%. Dentro de cada grupo pronóstico hay varios tipos morfológicos basados en la arquitectura (foliculares o difuso), y el aspecto citológico de células <sup>(2)</sup>

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS GENERALES**

La presentación habitual del LNH es la linfadenopatía localizada o generalizada, puede ser primario de otros lugares en los que se encuentra tejido linfoide , por ejemplo, la región orofaríngea , el tubo digestivo, la médula ósea y la piel.

La afectación por linfoma con frecuencia produce grandes adenopatías, que casi siempre son indoloras. Todas las formas de linfoma tienen el potencial de

diseminarse a partir de su lugar de origen en un único ganglio o cadena ganglionar a otros ganglios, eventualmente se disemina al bazo, el hígado y la médula ósea. Algunos después de diseminarse, pasan a la sangre, creando un cuadro análogo a una leucemia.

Los subtipos histológicos favorables se ven sobre todo en pacientes de edad madura y presentan la misma frecuencia en ambos sexos.

Los subtipos histológicos desfavorables aparecen a cualquier edad, incluso en la infancia. Sin embargo, generalmente se presentan en personas mayores. Los varones son más afectados.

Las localizaciones habituales son por orden de frecuencia, el aparato gastrointestinal, la médula ósea, el hígado, el bazo, la nasofaringe, el pulmón y la piel. El principal factor para el pronóstico de los pacientes es la diseminación de la neoplasia en el momento del diagnóstico.<sup>(2,3)</sup>

Aunque la mayoría de los pacientes son asintomáticos un 10% presentan pérdida de peso, fiebre o sudores nocturnos, una cuarta parte de los pacientes presentan enfermedad extraganglionar. A diferencia de la EH, en la ENH el sistema inmunológico celular suele permanecer intacto hasta fases avanzadas de la enfermedad. <sup>(1)</sup>

## MANIFESTACIONES BUCALES (LNH)

El linfoma no Hodgkin primario extraganglionar es más común. Una localización frecuente del LNH extraganglionar es el tejido linfoide del anillo de Waldeyer; por tanto, en caso de crecimiento asintomático del tejido amígdalas en un adulto, debe mandarsele a valoración a un otorrinolaringólogo.

El LNH de mandíbula y boca, en particular del paladar, ha sido observado por diversos autores. Estas lesiones se han descrito como masas blandas de crecimiento lento, asintomáticas, azuladas, y se han confundido con tumores de glándulas salivales inferiores. Los LNH bucal también tienen otros trastornos más frecuentes, y puede presentarse como una masa gingival, lingual o intraósea. A menudo, las lesiones de las encías se tratan durante meses como problemas periodónticos pulpares, antes que finalmente la biopsia establezca el diagnóstico correcto.<sup>(10)</sup>

La Enfermedad de Hodgkin, responsable del 20% de todos los linfomas, es una enfermedad sistémica fatal, que se caracteriza por tumefacción asintomática de los ganglios linfáticos y del sistema reticuloendotelial, fiebre, anemia, prurito, pérdida de peso, es posible que las amígdalas se hipertrófién con frecuencia en las fases iniciales.

La EH limitada a la cavidad bucal es extremadamente rara. Pueden aparecer tumefacciones de los tejidos blandos de la mucosa oral, asociadas a veces con ulceraciones y erosión del hueso subyacente (9)

El Dentista debe recordar que el tejido de los alveolos de los dientes aislados móviles debe someterse a valoración histopatológica para excluir enfermedades neoplásicas. Cuando el linfoma se incluye en el diagnóstico diferencial de una enfermedad bucal, hay que tomar muestra para biopsia de la lesión y mandarla a un patólogo experimentado, para valorar el linfoma. (10,6)

## LINFOMAS DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD

Este grupo incluye tres tumores : linfoma linfocítico de células pequeñas; linfoma folicular, con predominio de células pequeñas hendidas y linfoma folicular mixto (células hendidas pequeñas y células grandes)

***Linfoma linfocítico de células pequeñas.*** Este patrón supone, el 4% de todos los LNH y es el único linfoma de bajo grado de malignidad que no tiene una arquitectura folicular.

*Morfología.* Consta de linfocitos pequeños, aparentemente no estimulados, de núcleos teñidos de oscuro, escaso citoplasma y poca variación de tamaño. En casi todos los casos existe afectación de la médula ósea, y en aproximadamente el 60 % de los pacientes las células neoplásicas se diseminan a la sangre periférica, lo que provoca un cuadro similar a la leucemia linfática crónica (LLC).

*Clinicamente.* El linfoma linfocítico de células pequeñas y la LLC relacionada con él se presentan en el sexto y séptimo decenio de vida. Típicamente estos pacientes tienen linfadenopatía generalizada con hepatoesplenomegalia leve o moderada ; los síntomas asociados son leves, presentan susceptibilidad a padecer infecciones bacterianas.

*Linfomas foliculares.* Existen dos grupos citológicos de linfomas foliculares de bajo grado de malignidad : folicular de células pequeñas hendidas y folicular mixto. El linfoma folicular de células pequeñas hendidas es la forma más común de LNH folicular.

*Morfología.* Las células B neoplásicas tienden a reproducir los folículos linfoides normales y por tanto se parecen a las células que se observan en los centros germinativos normales. Las células pequeñas hendidas son ligeramente mayores que los linfocitos normales, con escaso

citoplasma. El hecho más característico que distingue las células tumorales de los linfocitos pequeños normales es su contorno nuclear irregular "hendido" caracterizado por hendiduras prominentes, indentaciones y pliegues hacia el interior. Cuando la frecuencia de las células grandes supera el 20% pero es inferior al 50 % se utiliza el término " folicular mixta " con células pequeñas pequeñas hendidas y grandes.

*Clinicamente.* Aparecen en personas de edad avanzada, entre 50 y 60 años .

Afecta a ambos sexos por igual. Se presentan con linfadenopatía indolora frecuentemente generalizada. Las masas ganglionares no invaden partes, blandas contiguas. La médula ósea está en el 75 % de los casos afectada en el momento del diagnóstico.

Los linfomas foliculares tienen una evolución prolongada que no parece erradicar estos tumores.

Con el tiempo, los linfomas foliculares progresan a un tipo histológico de alto grado de malignidad con o sin tratamiento.

## LINFOMAS DE GRADO INTERMEDIO DE MALIGNIDAD

Dentro de este grupo de la Formulación de Trabajo, existen cuatro tumores, uno con arquitectura folicular y otros tres con un patrón difuso. Los linfomas difusos de grado intermedio de malignidad se distinguen basándose en su composición celular.

***Linfoma folicular con predominio de células grandes.*** Se trata de un tumor infrecuente que representa menos del 15 % de todos los LNH foliculares.

***Morfología.*** A diferencia de lo que sucede en los linfomas foliculares de bajo grado de malignidad, la mayoría de las células neoplásicas son grandes, con núcleos hendidos o no hendidos. Las figuras de mitosis son más numerosas.

***Clinicamente.*** Estos tumores son muy propensos a evolucionar a linfomas difusos de células grandes y tienen un pronóstico peor que la inmensa mayoría de los linfomas foliculares.

***Linfoma difuso de células pequeñas hendidas.*** Este grupo se compone de células pequeñas hendidas que son

morfológicamente y fenotípicamente similares a las del linfoma folicular de células hendidas pequeñas.

A diferencia de los linfomas folicular de tipo histológico similar, la relación varones : mujeres es mayor en

estos tumores, y la supervivencia media es del orden de 2 a 4 años. La incidencia de estos tumores en Europa, y especialmente en Italia, es superior a la de los Estados Unidos.

En los últimos años se ha identificado un subgrupo fenotípica y genéticamente distinto de linfomas de células hendidas pequeñas, que recibe diversos nombres: "linfoma centrocítico " , " linfoma de la zona del manto " y " linfoma linfocítico de diferenciación intermedia ". Puede distinguirse de las células centrofoliculares por la ausencia de antígeno CD10.

***Linfoma difuso mixto de células pequeñas y grandes.*** Se trata de un linfoma infrecuente de linfoma de grado intermedio de malignidad.

**Morfología.** Estos tumores contienen una mezcla de células pequeñas hendidas ya descritas y de células grandes que pueden ser hendidas o no hendidas. Los núcleos de las células grandes hendidas son de contorno irregular, indentados, y mayores que los núcleos de los

histiocitos o de las células endoteliales normales. La cromatina nuclear está ligeramente más dispersa que un linfocito normal. El citoplasma es escaso y pálido. Las células grandes no hendidas tienen un tamaño aproximado de cuatro veces el de los linfocitos normales, con un núcleo redondo u ovalado y uno o dos nucleolos prominentes. La cromatina nuclear es vesicular y las mitosis son llamativas. La cantidad de citoplasma es mayor que en las células hendidas grandes y se tiñen de azul pálido.

***Linfoma difuso de células grandes.*** Esta variante es la más común entre los linfomas de grado intermedio de malignidad.

*Morfológicamente.* Estos tumores contienen predominantemente células grandes de los tipos hendido y no hendido.

## **LINFOMAS DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD**

Este grupo consta de tres linfomas característicos : 1) linfomas inmunoblásticos de células grandes; 2) linfoma linfoblástico, un tumor que se da en adolescentes y que tiene una presentación clínica característica, y 3) linfomas de células pequeñas no hendidas , que incluyen al linfoma de Burkitt y neoplasias de células B.

### ***Linfoma inmunoblástico de células grandes.***

*Morfología.* Las células tumorales, tienen características plasmocitoides. Estas células son de cuatro o cinco veces mayores que los linfocitos pequeños y tienen aspecto vesicular, por la marginación de la cromatina junto a la membrana nuclear. Habitualmente se observan uno o dos nucleólos prominentes centrales. En otros casos las células tumorales pueden contener núcleos grandes multilobulados (polimorfos), o el núcleo puede ser redondo con un citoplasma claro.

*Fenotípicamente.* Constituyen entre el 40 y el 60 % de los LNH de los adultos; aproximadamente la mitad tienen la morfología difusa de células grandes. Existe un ligero predominio en varones, con una media de edad de 60 años. Y los LNH difuso constituyen el 20 % de los linfomas de la niñez.

Los pacientes portadores de linfomas foliculares, presentan una masa rápidamente creciente, con frecuencia sintomática, en una única localización ganglionar o extranodal.

La enfermedad localizada y las manifestaciones extranodales son más frecuentes en los linfomas difuso. También la afectación del tubo digestivo, la piel, el hueso o el cerebro puede ser la forma de presentación.

El anillo de Waldeyer o el tejido linfoide orofaríngeo están afectados en el 50 % de los casos.

La afectación del hígado y del bazo no es frecuente en el momento del diagnóstico, cuando ocurre, las células linfomatosas forman grandes masas destructivas.

La afectación de la médula ósea es infrecuente en el momento del diagnóstico especialmente. Sin embargo, con la progresión de la enfermedad puede resultar afectada la médula ósea, y rara vez aparece un cuadro leucémico.

Aproximadamente el 50 % de los linfomas inmunoblástico B se asocian a una historia previa de trastornos inmunológicos, como el síndrome de Sjögren o la tiroiditis de Hashimoto, con estados inmunosupresión, como receptores de trasplantes renales y pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

### ***Linfoma linfoblástico***

Se trata de una entidad clinicopatológica, estrechamente relacionada con la leucemia aguda linfoblástica de células T (LLA-T).

*Morfología.* Las células tumorales se parecen a los linfoblastos de la LLA. Son de tamaño uniforme, con citoplasma escaso y núcleos mayores a los de los

linfocitos pequeños. La cromatina nuclear es delicada y punteada, no hay nucleólos. La membrana muestra

subdivisiones profundas, que dan al núcleo aspecto convoluto (lobulado). De acuerdo con su crecimiento agresivo, este tumor tiene una elevada tasa de mitosis, y como ocurre en otros tumores con un elevado índice mitótico( p. ej. el linfoma de Burkitt), aparece un patrón "en cielo estrellado" debido a la presencia de macrófagos benignos dispersos.

El linfoma linfoblástico afecta predominantemente a varones, la mayoría de los pacientes tienen menos de 20 años de edad . Supone menos de 5% de todos los LNH, aproximadamente el 50% de los linfomas de la niñez pertenecen a éste tipo. Un hallazgo clínico muy característico es la presencia , en el momento del diagnóstico, de una masa mediastínica en el 50 al 70% de los pacientes, que sugieren un origen tímico. La enfermedad progresa rápidamente, y la diseminación precoz a la médula ósea, y desde ella a la sangre y a las meninges, determina el desarrollo de un cuadro que se parece a la LLA-T (2)

#### ***Linfoma de células pequeñas no hendidas***

Dentro de este grupo se incluye el linfoma de Burkitt, endémico de África y tumores relacionados con él fuera de este continente.

En 1958, Dennis Burkitt, un cirujano inglés , describió un tumor linfático cuyo agente etiológico es el virus de Epstein- Barr (VEB), afecta sobretodo a niños y su presencia clínica es, con frecuencia, extraganglionar. Supone aproximadamente el 30% de los LNH de la niñez en Estados Unidos, es raro que aparezca en los ganglios linfáticos. En los casos africanos, la forma común de presentación es en el maxilar o en la mandibula, mientras que en los casos norteamericanos son más frecuentes los tumores abdominales. (2-5)

*Etiopatogenia.* El VEB penetra en los linfocitos B y produce una multiplicación incontrolada de éstos que, en condiciones normales, es frenada por las células T supresoras. Si este mecanismo no actúa correctamente (inmunodepresión, trasplantados, etc.) la proliferación B puede llegar a transformarse en un linfoma. (6)

*Morfología.* Es muy característico un elevado indice mitótico, como lo es la muerte celular, lo que es responsable de la presencia de numerosos macrófagos tisulares que contienen detritus nucleares ingeridos.

Debido a que estos macrófagos benignos, que están difusamente distribuidos entre las células tumorales, con frecuencia aparecen rodeados de un espacio claro, creando un patrón "en cielo estrellado"

*Laboratorio.* La VSG está acelerada, puede haber anemia, leucocitosis, reacciones leucoeritroblástica y linfopenia. Lo más característico es la elevación de los anticuerpos contra el VEB, así como el aumento de la LDH. EN el Linfoma de Burkitt africano aumentan la IgG y la IgM. Puede haber hiperuricemia. El tumor produce ácido láctico en gran cantidad, por lo que no es extraño que los casos muy diseminados puedan cursar con acidosis láctica. (6)

*Diagnóstico.* El diagnóstico es histológico. Aparte de reconocer la lesión ganglionar, es imprescindible identificar correctamente por métodos convencionales ( May-Grünwald- Giemsa, pironina, fosfatasa ácida) e inmunocitoquímicas (TDT-, CD10+/-, IgM de superficie y positividad para C19 y K167) las características morfológicas y fenotípicas propias de las células de Burkitt. (6)

La edad promedio de comienzo en niños africanos es de 7 años, en tanto que en niños estadounidenses es de 11 años. En su forma africana típica, la enfermedad se presenta principalmente como tumor extralinfático originándose en los huesos de la mandíbula. Además, parece haber predilección por diseminación a vísceras abdominales, en especial ovarios, así como mamas y meninges.

Se establece el diagnóstico por el cuadro clínico y los datos característicos muy sensible a la quimioterapia. La respuesta al tratamiento depende de la etapa y el volumen tumoral. Sea cual sea la etapa, en la actualidad todos los pacientes se tratan con quimioterapia combinada y se logran remisiones completas a largo plazo sin tratamiento de sostén en 50 % de los casos y en 90% de los pacientes con masas tumorales mínimas localizadas.(5)

## PRONÓSTICO

Un número sustancial de pacientes (20 a 25%) presentan enfermedad localizada (estadio I o II de la enfermedad) cuando se examinan por primera vez. Al igual que en los pacientes con estadios III y IV de la enfermedad, el subtipo histológico, desempeña un papel importante en el pronóstico. Estudios clínicos recientes han demostrado que la quimioterapia agresiva en un periodo relativamente corto puede curar pacientes en estadio I o II, con LNH de grado intermedio o alto. Pacientes con linfomas de células hendidas pequeñas en estadio I o II de la enfermedad tienen un pronóstico mejor que los pacientes con estadio III y IV de la enfermedad, y es poco probable que los primeros que constituyen un número muy pequeño, requieran tratamiento.(1)

## TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con LNH viene principalmente por su clasificación histológica. Los

pacientes con linfomas de bajo grado deben tratarse con protocolos no agresivos.

Los pacientes asintomáticos con estos subtipos en realidad no requieren tratamientos, ya que muchos de ellos permanecen asintomáticos durante 2-3 años después del tratamiento.

Con o sin tratamiento inmediato, en estos pacientes se puede anticipar una supervivencia relativa prolongada, sobreviviendo la mayoría de ellos más de 10 años después del diagnóstico. Una gran diversidad de tratamientos, incluidas la radiación ganglionar total, una combinación quimioterápica de ciclofosfamida, vincristina y prednisona (COP; tabla 12) o incluso quimioterapia con un solo agente con ciclofosfamida, puede inducir con respuesta completa en tres cuartas partes de estos pacientes. A pesar de la alta tasa de respuestas completas, la supervivencia no mejora mucho, ya que los pacientes presentan recidivas y requieren tratamiento adicional. El tratamiento de este grupo de pacientes es paliativo.

La mayoría de linfomas de grado intermedio o alto requieren un tratamiento agresivo. El linfoma difuso de células hendidas pequeñas es una excepción; los pacientes sufren recidivas precoces y repetidas similares a las del curso del linfoma folicular de células pequeñas, y existen pocas

probabilidades de que estos pacientes consigan supervivencias prolongadas sin enfermedad.

En los últimos 10 años se ha desarrollado una gran variedad de combinaciones quimioterápicas. Inicialmente se utilizaron ensayos con tres protocolos combinados similares, CHOP, una combinación de ciclofosfamida, de doxorubicina (adriamicina), vincristina(oncovin) y prednisona; C-MOPP, una combinación de ciclofosfamida, vincristina, prednisona y procarbacin, y BACOP, una combinación de ciclofosfamida,doxorubicina, vincristina y prednisona más bleomicina, que se han utilizado durante 10 años o más y puede esperarse respuesta de 40 a 60 % de los pacientes con linfoma de grado intermedio o alto, en la mitad de los cuales puede anticiparse un periodo de supervivencia prolongado, sin enfermedad y una probable curación. Recientemente se han empleado combinaciones citotóxicas más agresivas que incluyen M-BAC o D, con adicción de dosis altas o moderadas administradas de forma intermitente de metotrexato con leucovorina; MACOP-B, una

combinación similar que incluye ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona y bleomicina, y dosis moderadas de metotrexato, administrado todo ello de forma dispersa con tratamiento cada semana durante un tiempo relativamente corto de 12 semanas, y una combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona, etopósido y altas dosis de metotrexato con leucovorina. (Tabla 7 (1))

Otros protocolos bajo investigación incluyen el uso de trasplante de médula ósea después de quimioterapia agresiva en pacientes que han sufrido residivos tras el tratamiento primario y modificadores de la respuesta biológica como el alfa- interferon. El alfa interferon puede ser útil en pacientes con linfomas foliculares. (1)

la biopsia establezca el diagnóstico correcto.(9)

## CONCLUSIONES

El descubrimiento de nuevas clasificaciones de los linfomas han ayudado al mejor conocimiento de ellos, teniendo como base las características clínicas y anatomopatológicas más significativas.

Los programas terapéuticos empleados con el advenimiento de nuevos fármacos quimioterápicos asociados a cirugía y/o radiaciones ionizantes, mejoró en

gran medida las posibilidades de sobrevivencia de pacientes con linfoma u otro tipo de neoplasia.

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

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

Los efectos tóxicos de quimioterápicos y radiaciones deben tenerse en cuenta por el Cirujano Dentista ya que tiene un reflejo importante en las estructuras de cavidad bucal ,como son: micosois, ageusia, xerostomia, parestesia de algunas zonas, caries postradiación, alopecia, etc.

Ya no puede el Cirujano Dentista estar al margen del conocimiento de entidades patológicas que aunque raras como Linfomas en cavidad oral; van adquiriendo importancia para nuevas y mejores conductas profilácticas y terapéuticas en el campo odontológico con la consiguiente satisfacción personal.

## GLOSARIO

**AGEUSIA:** Pérdida del gusto, de la capacidad de reconocer los sabores a través de las papilas gustativas.

**ALOPECIA:** Caída del cabello causada por infecciones graves, fisiológica o por efectos tóxicos.

**ANESTESIA:** Es la pérdida de la sensibilidad producida por enfermedades o por defectos artificiales.

**ANILLO DE WALDEYER:** Corresponde a la zona comprendida por las amígdalas, tonsila palatina, pilares posteriores y base de la lengua.

**ANOREXIA:** Falta o escaséz notable de apetito.

**BIOPSIA:** Muestra de tejido vivo extirpado quirúrgicamente para observarlo microscópicamente como método de diagnóstico.

**DISURIA:** Es la emisión problemática de la orina.

**ESCORIACIÓN:** Lesión superficial de la piel o mucosa originada por un agente traumático.

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

**HEMATÍES:** Glóbulos rojos o eritrocitos.

**MEDIASTINO:** En el espacio central de la cavidad torácica comprendido entre las caras internas de los pulmones, esternón hacia adelante, columna vertebral hacia atrás y diafragma hacia abajo.

**PRURITO:** Trastorno sensitivo de la piel que induce al rascado, es decir es comezón.

**XEROSTOMÍA:** Estado especial de resequedad y adelgazamiento de la mucosa que tapiza las paredes de la cavidad bucal, consecutivo a la detención prolongada de la secreción salival.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.-Dorald K. Medicina Interna en Odontología, tomo 1 2da. edición, Salvat 1992.
- 2.-Robbins S, M.D. Patología Funcional y Estructural,5a. edición ,Editorial Interamericana Mc Graw Hill.
- 3.-Dayhstein. Medicina Interna 2a edición Tomo 1 , Salvat 1987.
- 3.-Tites, Terr. Inmunología básica clínica 7a. edición. Editorial Manual Moderno S.A. de C.V. 1991.
- 4.-Harrison. Principios de Medicina Interna Volumen 2 11a. edición ,Editorial Interamericana Mc Graw Hill.
- 5.-Shaffer William G. Patología Bucal. 2a. edición Editorial Interamericana México 1986.
- 6.-Farreras, Rozman. Medicina Interna.2a. edición Vol. 2 Editorial Doyma1992.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

7.-Lynch M. Medicina Bucal de Burket 8a. edición. Editorial Interamericana S.A.de C.V: 1988.

8.-Eversole L. Patología Bucal 1a. Edición. Editoria Medica Panamericana 1991

9.-Pérez Tamayo Ruy. Principios de Patología, 3a. edición. Editorial Medicina Panamericana.

10.-Mahlon H Propedeutica Médicva de Mayor, Novena Edición Interamericana.