

11201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

FRECUENCIA DE LINFOMAS TIPO HODGKIN Y
NO-HODGKIN EN LA POBLACIÓN ATENDIDA EN
EL HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LÓPEZ
MATEOS" DEL ISSSTE.
ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 5 AÑOS

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
QUE PRESENTA EL
DR. MARIO GARCÍA SOLÍS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

ASESORES DE TESIS:

DR. LUIS CISNEROS SOTELO

DR. ENRIQUE A. SAMPEDRO CARRILLO



ISSSTE

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



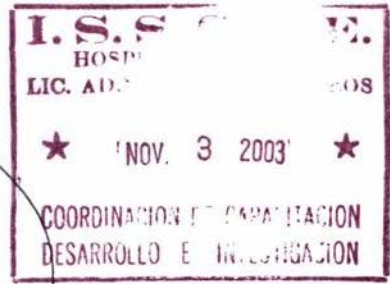
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



[Handwritten signature]
Dr. Julio César Díaz Becerra
Coordinador de Capacitación
Desarrollo e Investigación

[Handwritten signature]

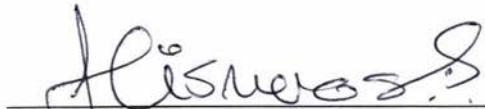
M en C. Hilda Rodríguez Ortiz
Jefe de Investigación




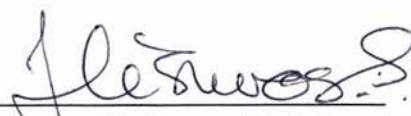
[Handwritten signature]

Dr. Luis S. Alcázar Álvarez
Jefe de Enseñanza



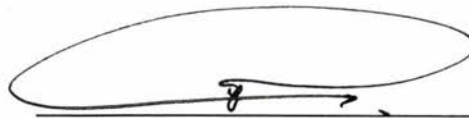


Dr. Luis Cisneros Sotelo
Profesor Titular



Dr. Luis Cisneros Sotelo
Asesor de Tesis

Dr. Enrique A. Sampedro Carrillo
Asesor de Tesis



Dr. Fernando E. de la Torre R.
Vocal de Investigación

Resumen

INTRODUCCIÓN: En los últimos años la literatura ha reportado un incremento en la frecuencia de presentación de procesos linfoproliferativos (linfoma de Hodgkin y linfoma no-Hodgkin), recomendando la realización de estudios de casos.

OBJETIVO: Estudiar la frecuencia de presentación de linfoma de Hodgkin y linfoma no-Hodgkin en pacientes atendidos en el Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE durante el periodo comprendido entre 1998 y 2002

MATERIAL Y MÉTODOS: Se capturaron los registros diagnósticos y variables de los casos con linfoma de Hodgkin y linfoma no-Hodgkin del archivo de patología quirúrgica del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE

RESULTADOS: Se pudo identificar una tendencia al incremento anual de frecuencia de casos de linfoma no-Hodgkin. Los casos de linfoma de Hodgkin mostraron una tendencia al decremento.

CONCLUSIONES: La población atendida en nuestro hospital muestra la tendencia al incremento de frecuencia específicamente para el caso de los linfomas de Hodgkin.

PALABRAS CLAVE: Linfoma, Hodgkin, no-Hodgkin, frecuencia.

Mario García Solís

308-04

gu

Abstract

INTRODUCTION: In the past few years, specialized literature has reported an increase in the number of lymphoproliferative processes (including Hodgkin and non Hodgkin lymphoma).

OBJETIVE: To study the incidence of Hodgkin and non Hodgkin lymphomas in patients attended at Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" ISSSTE, including 1998 to 2002.

MATERIAL AND METHODS: We captured the registries with diagnosis and other variables from cases with Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma from the archives of surgical pathology from Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" ISSSTE

RESULTS: We identified a tendency to the anual increase in cases diagnosed as non-Hosgkin lymphoma. Cases with diagnosis of Hodgkin lymphoma showed a tendency to decrease

CONCLUTIONS: Our patients show a steady tendency to the increase of presentation of non-Hodgkin lymphoma

KEYWORDS: Lymphoma, Hodgkin, non-Hodgkin, frecueny.

Antecedentes

El sistema inmune de los mamíferos como el hombre está conformado por una gran variedad de células que tienen en común un origen a partir de la médula ósea. En este grupo se incluyen a los linfocitos con todas sus variedades –siendo las principales: linfocitos T y linfocitos B-, la familia de los monocito-macrófagos y células relacionadas, así como las células dendríticas procesadoras de antígenos entre las que sobresalen las células de Langerhans. Todos estos elementos celulares actúan concertadamente en condiciones normales de modo que los posibles agresores externos o internos (antígenos) sean adecuadamente reconocidos montando una compleja reacción tisular orientada a eliminarlos. Si bien podemos decir que el sistema inmune es ubicuo, también debemos aceptar que existen regiones corporales especializadas para contener y madurar a cada uno de sus elementos celulares. Estos son los llamados órganos linfoides. En este grupo se ha incluido recientemente a la médula ósea.

CUADRO 1. RELACIÓN DE ESTRUCTURAS LINFOIDES CORPORALES

- Ganglios linfáticos
- Timo
- Bazo
- Médula ósea
- Nódulos linfoides libres
- Tejidos linfoides asociados a mucosas (MALT por sus siglas en Inglés)
- Sistema linfode cutáneo

En condiciones normales, la primera línea de defensa se constituye por las células dendríticas procesadoras de antígenos que se encuentran incluidas en el seno de diversas membranas epiteliales, entre las que resaltan los epitelios escamosos

estratificados que incluyen a la epidermis y a las membranas mucosas de los orificios corporales. Una vez que los receptores de superficie de las células dendríticas entran en contacto con los epítopes del antígeno en cuestión, realizan un proceso endocítico que termina en el llamado procesamiento antigénico. Con esta información, la célula dendrítica interactúa con linfocitos T de la propia membrana escamosa y migra a los ganglios linfáticos regionales donde entrará en contacto con linfocitos B. Una vez activados, los linfocitos T y B, se reproducen y diferencian formando los primeros, subpoblaciones funcionales de células T y los segundos, células plasmáticas productoras de anticuerpos. Las moléculas reguladoras producidas tanto por linfocitos T como B ejercen importantes funciones pro-inflamatorias que entre otras cosas favorecen la participación de las células de la familia monocito-macrófago. Los macrófagos tienen también capacidad de procesamiento antigénico, pero se caracterizan por su importante poder fagocítico.

Los procesos de reproducción antígeno dependiente y de quimiotaxis por mediadores químicos, condicionan en el tejido afectado un aumento considerable de dimensiones que se explica fácilmente por el aumento en el número de células. Este detalle es de particular importancia para comprender que ante un proceso infeccioso, el aumento de volumen de un ganglio linfático o de alguna otra de las estructuras linfoideas enumeradas en el cuadro 1, resulta un proceso normal.

Así, uno de los problemas con que se enfrenta el equipo médico es el de determinar con certeza si el aumento de volumen, por ejemplo de un ganglio linfático, es reactivo y por lo tanto normal, o bien se trata de una proliferación con carácter neoplásico. De aquí el interés que ha despertado por decenios, el buscar criterios morfológicos claros que permitan esta diferenciación (1).

Desafortunadamente el análisis de tales características morfológicas ha mostrado que el grupo de procesos linfoproliferativos malignos incluye una gran variedad de cuadros morfológicos, topográficos e inmunofenotípicos con patrones de comportamiento biológico tremendamente variables, lo que representa un grave problema en el momento de decidir la terapia idónea.

En los últimos 10 años, el avance en los conocimientos sobre inmunofenotipo y genética molecular de las neoplasias linfoides ha sido tan importante que las modificaciones conceptuales han creado en algunos casos problemas serios de nomenclatura. Uno de los ejemplos más claros de este aserto es la diferenciación entre **leucemia linfocítica y linfoma linfocítico**. la línea conceptual que separa leucemias de linfomas es imprecisa y frecuentemente se traslapa, por lo que, los términos leucemia y linfoma se aceptan como descriptivos de la distribución tisular que habitualmente tiene la enfermedad. De este modo se ha establecido una regla general que marca que las leucemias son procesos neoplásicos que involucran primariamente a la médula ósea, respetando en general los tejidos extramieloides; en contraparte los linfomas afectan principalmente a los ganglios linfáticos y a tejidos linfoides periféricos respetando en general a la médula ósea.

Esta separación topográfica en dos grandes grupos que incluyen a las leucemias y a los linfomas, deja no obstante muy amplio el grupo de los linfomas, por lo que por convención se han separado las neoplasias en las que el fenotipo morfológico e inmunológico corresponde mayoritariamente a células plasmáticas maduras (caso del plasmocitoma y mieloma múltiple) y a células procesadoras de antígenos (caso de las histiocitosis de células de langerhans).

Sobre estas bases se puede definir operativamente a los linfomas como procesos neoplásicos malignos de células con aspecto e inmunofenotipo propio de células del sistema linfoide –linfocitos T y B y sus variantes, monocitos y macrófagos-. Convencionalmente se acepta que el proceso proliferativo debe respetar en su mayor parte a la médula ósea y afectar tejidos linfoides, lo que incluye ganglios linfáticos, bazo, timo, amígdalas, tejido linfoide asociado a mucosas y sistema linfoide cutáneo (1). A pesar de estas estrictas consideraciones definitorias, el grupo de los linfomas muestra una gran variedad de patrones morfológicos, inmunofenotípicos y de comportamiento, los que clásicamente se han dividido en dos grandes subgrupos básicos: **el linfoma de Hodgkin (enfermedad de Hodgkin)** y los **linfomas no Hodgkin**. Ambos grupos de procesos linfoproliferativos constituyen problemas serios de salud en términos de morbimortalidad y de expectativas de vida. Diversos estudios epidemiológicos parecen mostrar diferencias importantes de tipo genérico.

La frecuencia de los linfomas es relativamente baja, sobre todo si se la compara con el total de casos revisados en un hospital de tipo general (2). Sin embargo, representa un problema grave que ha merecido varios estudios en nuestro país. Así por ejemplo, de acuerdo con los datos del Registro Histopatológico de Neoplasias elaborado por el Sector Salud, para el año de 1999, los linfomas no Hodgkin de tipo difuso en el sexo masculino, ocuparon el séptimo lugar de frecuencia en el total de neoplasias malignas, con un total de 1017 casos que constituyen un 3.3% del total. Los linfomas no-Hodgkin de tipo no especificado o de tipo distinto al difuso se encontraron en el lugar 20 con 368 casos que constituyen el 1.2% del total. El linfoma no-Hodgkin folicular mostró 112 casos que constituyen el lugar 41 y el 0.4%. Los linfomas de células T periféricos y cutáneos se encuentran en el lugar 51 con 61 casos que hacen el 0.2% del total. Mientras que el linfoma de Hodgkin se situó en el mismo marco en el lugar 16 de frecuencia con un total de 545 casos reportados que constituyen el 1.7% del total.

En el sexo femenino, el linfoma no Hodgkin difuso se encontró en el lugar 10 con 902 casos y el 1.5% del total. Linfoma No-Hodgkin de otro tipo y no especificado se encontró en el lugar 29 con 300 casos lo que hace el 0.5% del total. El linfoma no Hodgkin folicular se encontró en el lugar 48 con 116 casos y el 0.2% del total. El linfoma de células T periférico y cutáneo se encontró en lugar 63 con 35 casos y el 0.1%. El linfoma de Hodgkin se encontró en el lugar 28 con 312 casos y el 0.5%.

En relación con la enfermedad de Hodgkin, en el sexo masculino las edades con mayor incidencia se encuentran en el rango de 5 a 14 años; mientras que en el sexo femenino se identifica una curva bimodal con un pico de incidencia máximo en el rango de 20 a 24 años y el segundo en el grupo de 70 o más años.

En el sexo masculino, en la lista de los 20 primeras causas de mortalidad por neoplasias malignas, el linfoma no Hodgkin de tipo distinto al difuso y al folicular y no especificado se encuentra en el lugar 11 con 662 casos lo que hace una tasa de 1.37; mientras que en la lista del sexo femenino, el mismo grupo de linfomas se encuentra en el lugar 13 con 615 casos lo que hace una tasa de 1.25 (3)

Planteamiento del problema e Hipótesis de trabajo

Un problema importante en términos de epidemiología de los linfomas se plantea a partir del hecho de que en los últimos 20 años, la literatura científica especializada muestra una buena cantidad de estudios en los que se ha reportado un incremento significativo en la incidencia de linfomas (linfoma no-Hodgkin y linfoma de Hodgkin), prácticamente a nivel mundial (4). Este curioso fenómeno ha despertado la inquietud en varios grupos de trabajo, por lo que se han planteado algunas posibles explicaciones. En este sentido un detalle con notable peso epidemiológico es la posible relación entre el incremento global en la frecuencia de linfomas y el aumento en el número de pacientes VIH positivos, con o sin SIDA evidente. En este rubro en particular destaca el aumento de presentación de los linfomas primarios de sistema nervioso central que en pacientes sin seropositividad resulta excepcionalmente raro, pero que en este grupo, se ha ido incrementando sin duda (5,6). No obstante, es prematuro establecer conclusiones ya que también se han realizado estudios de poblaciones amplias de pacientes con linfoma de Hodgkin y linfomas no-Hodgkin, en los que no se ha documentado evidencia estadística de la relación entre estos dos incrementos (7).

Reportes recientes en la literatura relacionaron el incremento en la frecuencia de linfomas con la infección accidental de vacunas con virus del simio 40 (SV40). De hecho, algunos de estos trabajos buscaron relaciones patogénicas específicas con los mecanismos de infección del SV40 y la generación de clonas neoplásicas en centros germinales hiperplásicos. Sin embargo, de nuevo estudios epidemiológicos de poblaciones más amplias aportaron evidencias en contra de esta explicación (8,9).

Otros reportes recientes exploraron la posible relación entre el incremento en la frecuencia de linfomas y el desarrollo de artritis reumatoide, señalando que estos

pacientes muestran un incremento significativo en el riesgo para desarrollar linfomas; de nuevo, otros reportes parecen mostrar datos contrarios (10).

Independientemente de las posibles explicaciones que hasta el momento no se han podido sustentar firmemente, lo que no deja duda es el incremento estadísticamente significativo reportado en la incidencia de linfomas de Hodgkin y del tipo no-Hodgkin. Precisamente el hecho de que hasta el momento no exista una explicación universalmente aceptada para este importante fenómeno ha condicionado que varios grupos de investigación recalquen la importancia de realizar estudios de incidencia de linfomas con la finalidad de identificar los posibles factores de riesgo involucrados (4).

Partiendo de los asertos arriba señalados, consideramos importante realizar un estudio retrospectivo, inicialmente de 5 años, encaminado a analizar la frecuencia de presentación de casos de linfoma de Hodgkin y del tipo no-Hodgkin en la población que atendemos en el Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE. Con esta información estaríamos en posibilidad de identificar si específicamente en nuestra población se ha presentado el incremento de frecuencia reportado por otros grupos. Sobre esta base, nos planteamos la siguiente hipótesis de trabajo:

LA FRECUENCIA DE PROCESOS NEOPLÁSICOS PROLIFERATIVOS DEL TIPO DE LOS LINFOMAS DE HODGKIN Y NO-HODGKIN EN LA POBLACIÓN ATENDIDA EN EL HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS" DEL ISSSTE, HA MOSTRADO UN INCREMENTO ANUAL Y GLOBAL EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal, descriptivo y abierto separando a partir de los archivos de la sección de patología quirúrgica del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE todos los casos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin y de linfoma no-Hodgkin capturados durante el período comprendido entre enero de 1998 y diciembre de 2002.

De cada uno de los casos identificados para estudio, se capturaron los siguientes datos: Registro de patología quirúrgica, expediente, sexo, edad, localización del tumor (ganglionar o extraganglionar), tamaño del tumor, variante histológica.

Se comparó la frecuencia global de cada una de las variantes de linfoma con el total de casos revisados en el período de estudio y por cada año revisado.

Resultados

Nuestros datos muestran que la presentación de linfomas de Hodgkin y de linfomas tipo no-Hodgkin resulta muy poco común en la población atendida en el Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE. De 41,735 casos registrados en los archivos de patología quirúrgica durante el período comprendido en el estudio (enero de 1998 a diciembre de 2002), sólo se encontraron 110 casos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin y de linfoma tipo no-Hodgkin, lo que constituye el 0.26%. De estos 110 casos, se identificaron 93 casos con diagnóstico de linfoma no-Hodgkin y sólo 17 casos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin.

Como grupo global (linfomas de Hodgkin y de tipo no-Hodgkin) se identificó una leve tendencia al incremento porcentual de presentación, lo que posiblemente se relacione con los incrementos en incidencia reportados en la literatura. Dado que los porcentos de presentación relativos al total de casos revisados en patología quirúrgica resultaron muy pequeños, con fines esquemáticos multiplicamos por un factor de 100 dichos porcentos (Figura 1).

Analizando los resultados específicamente por grupo de padecimiento (linfoma de Hodgkin vs. Linfoma de tipo no-Hdgkin), encontramos que el incremento global anual de los procesos linfoproliferativos identificados se relaciona directamente con una tendencia al incremento de los casos de linfoma no-Hodgkin (Figura 2).

Curiosamente, de acuerdo con nuestros resultados, la incidencia de casos de linfoma de Hodgkin muestra una tendencia al decremento (Figura 3).

En relación con los casos de linfoma de Hodgkin, no encontramos un solo caso con afección extraganglionar. Mientras que en los linfomas de tipo no-Hodgkin identificamos varias localizaciones extraganglionares que incluyeron: nariz, piel, intestino delgado, tejidos blandos, amígdala palatina, estómago, vesícula biliar, hígado, glándula mamaria, ovario, glándulas salivales y bazo.

Conclusiones

El estudio retrospectivo de los casos de proceso linfoproliferativo (linfoma de Hodgkin y linfoma de tipo no-Hodgkin) identificados en los archivos de patología quirúrgica del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE, en los últimos cinco años, muestra datos compatibles con un incremento neto en la incidencia. Este incremento se relaciona con uno específicamente en los casos de linfoma no-Hodgkin, ya que de hecho, nuestros resultados muestran un decremento en los casos de linfoma de Hodgkin.

Por otro lado encontramos una gran variedad de estructuras tisulares extraganglionares afectadas por linfomas no-Hodgkin. Interesantemente, los casos de afección primaria ganglionar muestran también un incremento marcado en los años revisados.

Estos datos demuestran nuestra hipótesis de trabajo y justifican la futura realización de estudios más amplios sobre el proceso, tratando de identificar variables más detalladas en estos pacientes.

Referencias

1. COTRAN RS, KUMAR V, COLLINS T, ROBBINS. *PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL. MÉXICO, MCGRAW-HILL INTERAMERICANA, 6ª ED, 2000, 1061-1069.*
2. SILVERBERG E. *CANCER STATISTICS, 1985. CA 1985;35:19.*
3. *REGISTRO HISTOPATOLÓGICO DE NEOPLASIAS MALIGNAS, SECRETARÍA DE SALUD, 1999*
4. LIU S, SEMENCIW R, MAO Y. INCREASING INCIDENCE OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA IN CANADA, 1970-1996: AGE-PERIOD-COHORT ANALYSIS. *HEMATOL ONCOL. 2003;21:57-66.*
5. MBULAITEYE SM, BIGGAR RJ, GOEDERT JJ, ENGELS EA. IMMUNE DEFICIENCY AND RISK FOR MALIGNANCY AMONG PERSONS WITH AIDS. *J ACQUIR IMMUNE DEFIC SYNDR. 2003;32:527-33.*
6. CALZA L, MANFREDI R, COLANGELI V, DENTALE N, CHIDO F. HODGKIN'S DISEASE IN THE SETTING OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION. *SCAND J INFECT DIS. 2003;35:136-41.*
7. SWERDLOW AJ. EPIDEMIOLOGY OF HODGKIN'S DISEASE AND NON-HODGKIN'S LYMPHOMA. *EUR J NUCL MED MOL IMAGING. 2003;30 SUPPL 1:S3-12.*
8. MACKENZIE J, WILSON KS, PERRY J, GALLAGHER A, JARRETT RF. ASSOCIATION BETWEEN SIMIAN VIRUS 40 DNA AND LYMPHOMA IN THE UNITED KINGDOM. *J NATL CANCER INST. 2003;95:1001-3.*
9. ENGELS EA, RODMAN LH, FRISCH M, GOEDERT JJ, BIGGAR RJ. CHILDHOOD EXPOSURE TO SIMIAN VIRUS 40-CONTAMINATED POLIOVIRUS VACCINE AND RISK OF AIDS-ASSOCIATED NON-HODGKIN'S LYMPHOMA. *INT J CANCER. 2003;106:283-7.*
10. EKSTROM K, HJALGRIM H, BRANDT L, BAECKLUND E, KLARESKOG L, EKBOM A, ASKLING J. RISK OF MALIGNANT LYMPHOMAS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND IN THEIR FIRST-DEGREE RELATIVES. *ARTHRITIS RHEUM. 2003;48:963-70.*

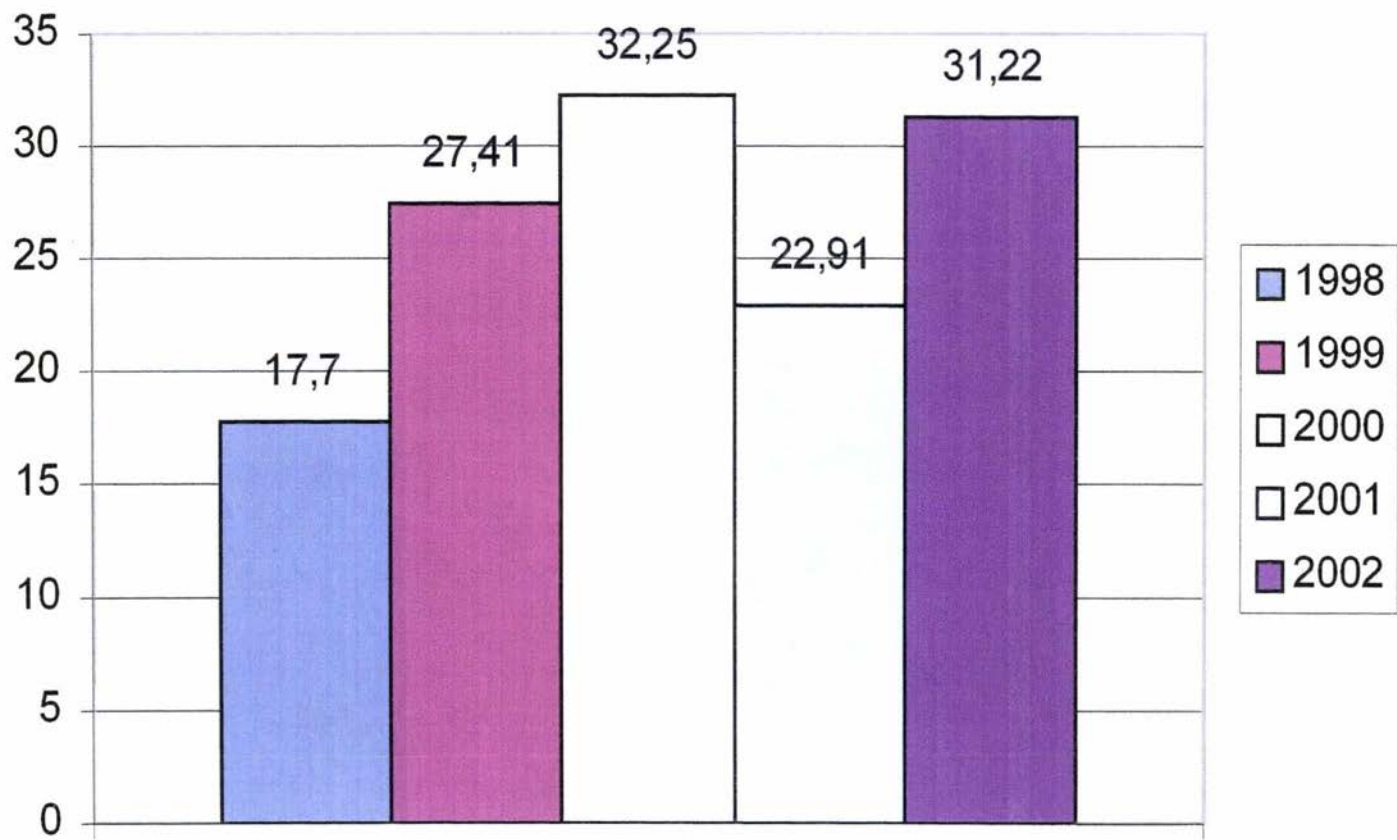


Figura 1. Indice porcentual de casos de linfoma no-Hodgkin y linfoma de Hodgkin en relación con el total de casos revisados por año.

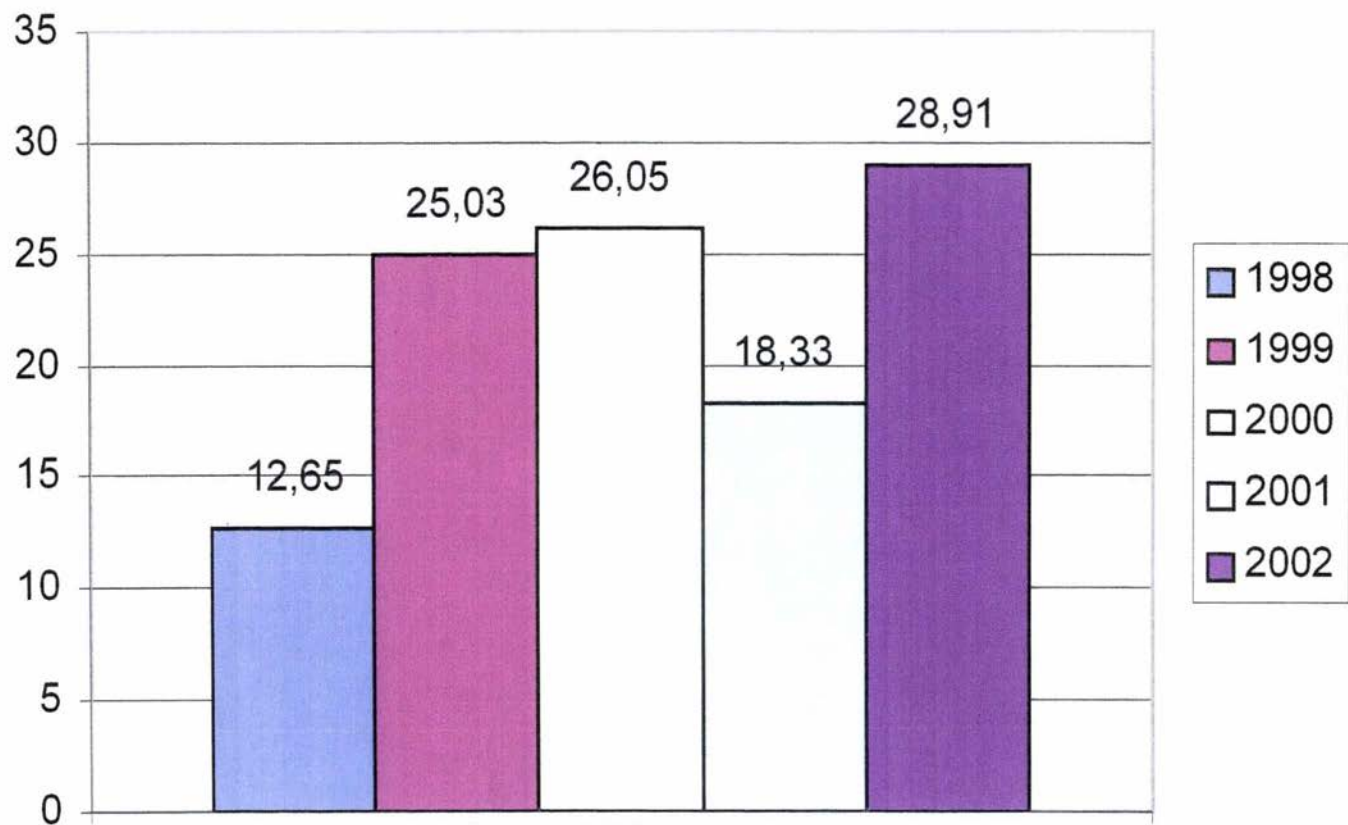


Figura 2. Índice porcentual de casos de linfoma no-Hodgkin en relación con el total de casos revisados por año.

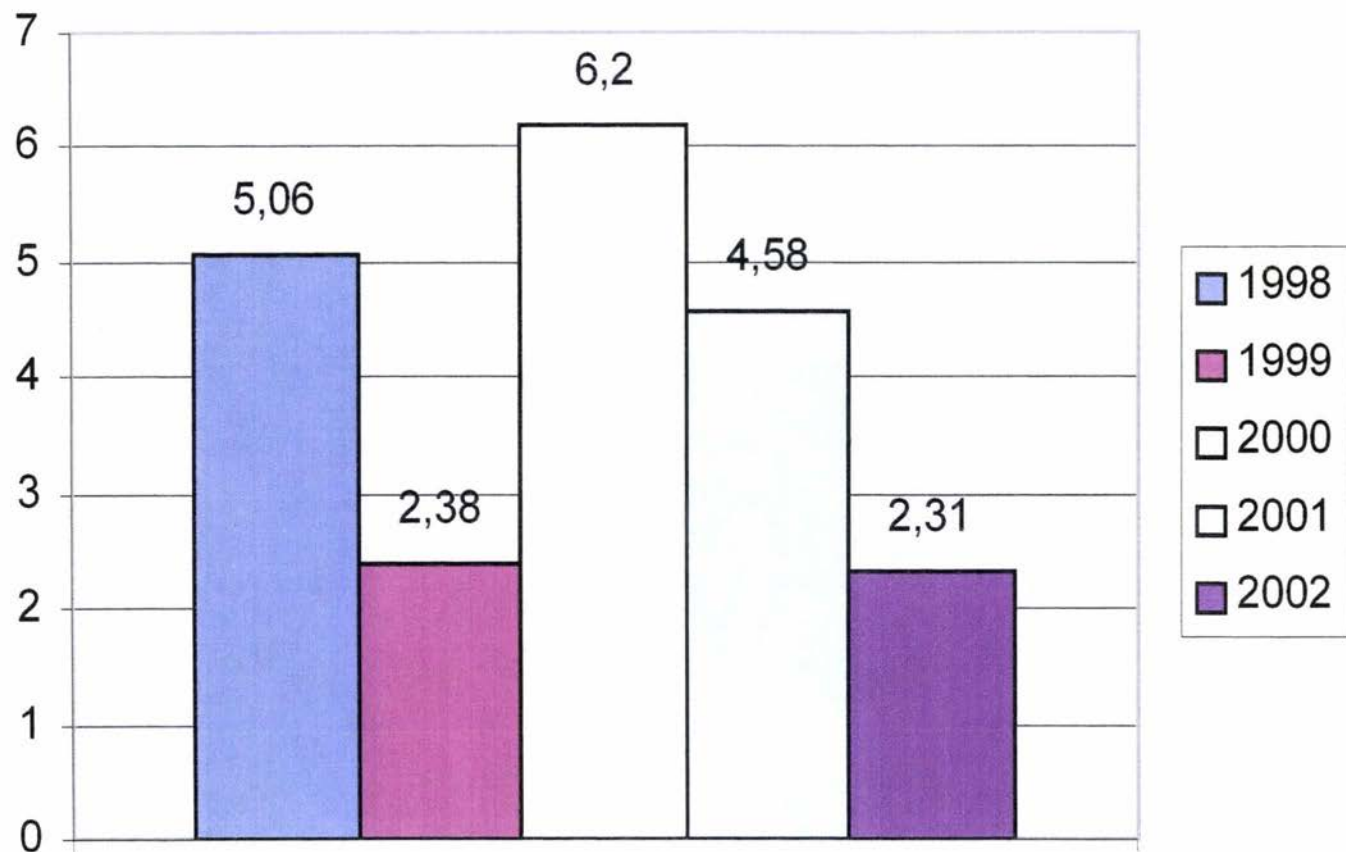


Figura 3. Índice porcentual de casos de linfoma de Hodgkin en relación con el total de casos revisados por año.