

11227



Tesis para la obtención del título de
especialidad en Medicina Interna por la
Universidad Nacional Autónoma de
México.

**Descripción de las variantes histológicas,
inmunohistoquímicas y clínicas al momento
del diagnóstico de pacientes con LNH.**

Alumno: Dr. Mario Ulises Pérez Zepeda
Residente de Cuarto Año de Medicina Interna
Fundación Clínica Médica Sur

Tutor: Dr. Raúl Pichardo Bahena
Jefe del Departamento de Anatomía Patológica
Fundación Clínica Médica Sur



2005

0347853



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Hoja de Autorización por la Jefatura de Enseñanza
Fundación Clínica Médica Sur



Luis Guevara

Dr. Luis Guevara González
Director Académico
Fundación Clínica Médica Sur

Javier Lizardi

Dr. Javier Lizardi Cervera
Subjefe de Enseñanza
Fundación Clínica Médica Sur

Autorizado a la U. de
UNAM a difundir en el ámbito de la enseñanza al
contenido de este programa de especialización.
NOMBRE: *Mario Otilio Pérez*
Supeda
FECHA: *19/09/2005*
FIRMA: *[Signature]*



Tesis para la obtención del título de especialidad en Medicina Interna por la Universidad Nacional Autónoma de México.

Título de la Tesis:

Descripción de las variantes histológicas, inmunohistoquímicas y clínicas al momento del diagnóstico de pacientes con linfoma no Hodgkin.

Alumno: Dr. Mario Ulises Pérez Zepeda
Residente de Cuarto Año de Medicina Interna
Fundación Clínica Médica Sur

Tutor: Dr. Raúl Pichardo Bahena
Jefe del Departamento de Anatomía Patológica
Fundación Clínica Médica Sur

Fundación Clínica Médica Sur, A.C. Puente de Piedra 150, Colonia Toriello Guerra, Delegación Tlalpan, México, Distrito Federal.

Índice.

Introducción.....	3
Epidemiología y Etiopatogenia.....	4
Manifestaciones Clínicas.....	7
Clasificación.....	9
Diagnóstico.....	11
Estadificación y Pronóstico.....	15
Principales Variedades.....	16
Folicular.....	16
Difuso.....	17
Otras Variedades.....	18
Material y Métodos.....	20
Resultados.....	20
Conclusiones.....	24
Referencias.....	25

Introducción.

Los linfomas pertenecen a un grupo de cánceres denominado neoplasias de células linfoides. Se desarrollan de las células del sistema inmune en diferentes etapas de diferenciación, resultando en una variedad amplia de morfologías, características inmunológicas y hallazgos clínicos¹. En general se considera que las leucemias tienen un involucro principal de la médula ósea y la sangre periférica; así como los linfomas son tumores sólidos del sistema inmune. No obstante lo anterior; algunas neoplasias de las células linfoides se pueden presentar como leucemia o linfoma².

El linfoma no Hodgkin es un término inespecífico que incluye múltiples enfermedades linfoproliferativas malignas, con diferentes características clínicas e histológicas. En Europa representa el 2-4% de los cánceres; no existen datos en México de su incidencia¹. La prevalencia se incrementa con la edad; y es aproximadamente 50% más común en los hombres que en las mujeres²⁻⁵. Algunas observaciones epidemiológicas han encontrado que la incidencia se incrementó entre los años setenta y noventa, sin embargo, por causas desconocidas, la incidencia desde la década de los 90 ha comenzado a disminuir⁶.

La mayor parte de los casos de linfoma no Hodgkin no tienen una causa aparente². No obstante algunos subtipos se han asociado con infección (virus de Epstein-Barr en el linfoma de Burkitt, asociados a inmunodeficiencias (síndrome de Purlilo); siendo este último el factor mejor definido, llevando a un incremento de 50 a 100 veces más en el riesgo³⁻⁵. La mayor parte de los linfomas se derivan de las células B. A la par de los demás cánceres existen lesiones genéticas que se desarrollan en el linfoma no Hodgkin; tales como activación de proto-oncogenes y alteración en genes supresores de tumores. El genoma del linfoma es relativamente estable en contraste con otros tipos de cáncer epiteliales. Las translocaciones cromosómicas representan el principal mecanismo de activación de proto-oncogenes; el resultado de las translocaciones es la expresión de un proto-oncogen o la expresión de proteínas quiméricas⁷.

La clasificación histopatológica se ha realizado desde hace 40 años, actualizándose para proveer información que derive en pronóstico y tratamientos nuevos³. La última clasificación se realizó en el 2001 por la OMS y la sociedad europea de hemopatología⁸. No obstante, las clasificaciones han sido elaboradas únicamente mediante criterios histopatológicos, sin tener una correlación clínica directa, por lo que observaciones clínicas hacen falta para corroborar los distintos comportamientos como entidades sindrómicas de cada uno de los subtipos de linfoma no Hodgkin⁸⁻⁹. Los linfomas más comunes son los difusos de células B (33%), seguidos por los linfomas foliculares de células B (22%); todos los demás tipos de linfomas tienen una frecuencia menor al 10%⁴.

El tratamiento y el pronóstico de los pacientes con linfoma de Hodgkin han cambiado en los últimos años por el advenimiento de anticuerpos monoclonales. En general se puede decir que el tratamiento y por lo tanto el pronóstico han mejorado en los últimos 20 años, de un 30% de respuesta obtenida con CHOP o regímenes similares; hasta un 60% en la actualidad con regímenes combinados¹.

Epidemiología y Etiopatogenia.

Son más frecuentes en adultos y hombres, en la quinta década de la vida. Los estados de inmunosupresión predisponen a la aparición de linfomas; como es el caso de las enfermedades autoinmunes, pacientes con VIH y pacientes transplantados (Tabla 1). También es el caso de asociaciones ocupacionales y ambientales a su desarrollo. La incidencia y los patrones de los varios subtipos tienen una variabilidad geográfica. Los linfomas de células T son más comunes en Asia, mientras que ciertos subtipos de linfomas de células B, tales como el folicular son más comunes en el occidente. Un subtipo específico de linfoma conocido como linfoma nasal angiocéntrico de células NK/T tiene una ocurrencia geográfica más marcada en Latinoamérica y el sudeste asiático. El linfoma asociado a la infección por HTLV I se ve más comúnmente en el sur de Japón y en el Caribe (riesgo acumulativo de por vida en paciente infectado de padecer linfoma 2.5%)¹⁰. Esta relación geográfica pudiere reflejar una mayor incidencia de infecciones como se ha encontrado con el virus de Epstein-Barr y con el virus simio 10; así como con el ya mencionado HTLV I.

En cuanto a la epidemiología en México el sistema nacional de estadísticas de cáncer en el año 2000 detectó un total de 3,373 casos nuevos con una tasa de 3/100,000 habitantes; con una representación del 3.66% del total de los tumores. Es la quinta causa de cáncer sólo después del de piel, cervicouterino, mama y próstata. La distribución entre géneros es del 47% en mujeres y 53% en hombres. El grupo de edad más afectado es el de los pacientes mayores de 70 años de edad¹⁰.

En el caso de los niños, representan el tercer tipo de cáncer diagnosticado en este grupo de edad. Sin embargo, de los linfomas, el de Hodgkin es más frecuente representando el 60%; mientras que el 40% corresponde a aquellos no Hodgkin. La manifestación más frecuente es la aparición de una masa y también a diferencia de los adultos el tipo histológico más frecuente es el linfoblástico, seguido por el linfoma de Burkitt y el de células grandes. Generalmente, en el momento del diagnóstico en los niños tienen enfermedad diseminada¹¹.

Tabla 1. Infecciones, enfermedades y exposiciones relacionadas con el desarrollo de neoplasias linfoides⁸.

<i>Enfermedades o Exposiciones</i>	<i>Infecciones</i>
<i>Inmunodeficiencias hereditarias:</i> síndrome de Klinefelter, síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome ataxia-telangiectasia, síndrome de Wiscott-Aldrich, inmunodeficiencia común variable.	<i>VEB:</i> linfoma de Burkitt, linfoma post-transplante, linfoma de SNC difuso de células B, enfermedad de Hodgkin, linfoma extraganglionar de células NK/T tipo nasal.
<i>Inmunodeficiencias adquiridas:</i> inmunosupresión iatrogénica, VIH, hipogamaglobulinemia adquirida.	<i>HTLV I:</i> leucemia/linfoma de células T del adulto.
<i>Enfermedades autoinmunes:</i> síndrome de sjögren, sprue celiaco, artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado.	<i>HIV:</i> linfoma difuso de células B, linfoma de Burkitt.
<i>Exposición a químicos y fármacos:</i> fenitoína, dioxina, fenoxiherbicidas, radiación, quimioterapia y radioterapia previas.	<i>HCV:</i> linfoma linfoplasmocítico. <i>H. pylori:</i> linfoma gástrico tipo MALT. <i>HHV 8:</i> derrame linfomatoso primario, enfermedad de Castleman multicéntrica.

En una cohorte de 782 pacientes con el diagnóstico de linfoma no Hodgkin en una población canadiense, se encontró alguna relación entre la ocupación y la probabilidad de padecer este cáncer. Se encontró que existe asociación con aquellas ocupaciones donde se involucran campos electromagnéticos, contacto con maderas, metales y solventes. Específicamente en los trabajadores de la industria eléctrica, del aluminio, aserraderos y exposición a clorofenoles. Otra de las aportaciones de este estudio, es la correlación entre los principales tipos de linfoma y la clase de ocupación; encontrándose: los difusos en relación con aquellos expuestos a campos electromagnéticos y exposición a solventes; foliculares en relación a metales y finalmente los linfocíticos de células pequeñas con maderas. En este estudio no se encuentra alguna explicación y abre una brecha para la investigación etiológica del linfoma no Hodgkin¹².

Aproximadamente 90% de los linfomas son de células B. Todas las células linfoides son derivadas de un progenitor hematopoyético común que da lugar a las líneas linfoide, mielóide, eritroide, monocítica y megacariocítica; una vez comprometida con la línea linfoide da lugar al tipo celular T ó B¹³. La célula B se compromete con este tipo en el momento del rearreglo de sus inmunoglobulinas. En el caso de las células T el rearreglo se da en los receptores de antígeno y migran hacia el timo. El principal valor de la obtención del fenotipo de la superficie celular es el diagnóstico diferencial de tejidos linfoides que aparentan ser iguales al examen con microscopía electrónica (Tabla 2)⁶⁻⁸.

Tabla 2. Desarrollo de células B y linfomas correspondientes derivados de cada etapa¹⁴.

Etapa	Características	Antígeno	Receptor	Receptor	Antígeno	Enfermedad	Tejido
Independiente de Antígeno	Células Madre	Linaje Germinal	Ninguna	Ninguna	CD34, CD19, CD79a, BSAP, CD34,		
	Pro	Linaje Germinal	Ninguna	Ninguna	CD10, TdT, CD19, CD45R, CD79a, BSAP, CD34,		
	Pre	Rearreglos IgM, cadena κ (citoplasma)	Ninguna	Ig κ	CD10, TdT, CD19, CD45R, CD79a, BSAP, CD34,	Linfoma linfoblástico de células B/leucemia linfoblástica aguda	Médula Ósea
	Imaturidad	Rearreglos IgL/IgH, IgM (membrana)	Ninguna	IgM (membrana)	CD10, TdT, CD19, CD20, CD45R, CD79a, CD10, BSAP, CD19, CD20, CD45R, CD79a, BSAP,		
Dependiente de Antígeno	Madura loocente	Rearreglos IgL/IgH, IgM e IgD (membrana)	Ninguna	IgM/IgD	CD19, CD20, CD45R, CD79a, BSAP, CD35	Leucemia linfocítica crónica B/linfoma de las células del manto	
	Centro Germinal (centroblástico y centrocítico)	Rearreglos IgL/IgH, cambio de clase	Mutaciones somáticas	Ig (mínima o ausente)	CD19, CD20, CD45R, CD79a, BSAP, CD10, BCL6	Linfoma de Burkitt, linfoma follicular, linfoma difuso	Tejido Linfóide
	Célula de Memoria	Rearreglos IgL/IgH	Mutaciones somáticas	IgM	CD19, CD20, CD45R, CD79a, BSAP	Linfoma de la zona marginal, leucemia linfocítica crónica	
Diferenciación Terminal	Plasmática	Rearreglos IgL/IgH	Mutaciones somáticas	IgG>IgA >IgD	CD38, MUM-1, CD138	Plasmocitoma/mieloma	

Muchos linfomas contienen translocaciones cromosómicas balanceadas que involucran los genes de los receptores de antígeno; genes de inmunoglobulinas en los cromosomas 2, 14 y 22 en las células B; y receptores de antígeno de células T en los cromosomas 7 y 14.⁹ En el caso del linfoma de células B difuso, la translocación t(14;18) ocurre en ~30% de los pacientes y lleva a la sobreexpresión del gen bcl-2 encontrado en el cromosoma 18; algunos otros patrones con otras translocaciones también sobreexpresan la proteína del gen bcl-2¹¹. Esta proteína se encuentra relacionada en la supresión de la apoptosis. Los pacientes con expresión incrementada de esta proteína muestran una tasa mayor de recaídas; pero no es el caso de la presencia de la translocación (necesariamente tiene que estar sobreexpresada la proteína) (Tabla 3)⁸.

Tabla 3. Translocaciones cromosómicas comunes en linfoma no Hodgkin¹⁴.

Tipo Histológico	Translocaciones	Casos afectados (%)	Proto-oncogen involucrado	Función del proto-oncogen
Linfoma linfoplasmocítico	t(9;14)(p13; q32)	50	PAX5	Factor transcripcional regulante de la proliferación y diferenciación de células B
Linfoma foliular	t(14;18)(q32;q21) t(2;18)(p11;q21) t(18;22)(q21;q11)	80-90	BCL2	Regulación negativa de la apoptosis
Linfoma de las células del manto	t(11;14)(q13;q32)	70	BCL1/ciclina D1	Reguladora del ciclo celular
Linfoma tipo MALT	t(11;18)(q21;q21)	50	API2/MLT	Antiapoptosis
Linfoma difuso de células B	t(1;14)(p22;q32) der(3)(q27)	Rara 35	BCL10 BCL6	Represor de la transcripción
Linfoma de Burkitt	t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p11;q24)	80 15 5	c-MYC	Factor transcripcional que regula la proliferación y el crecimiento
Linfoma anaplásico de células T	t(2;5)(p23;q35)	60	NPM/ALK	ALK es una tirosin cinasa

Manifestaciones Clínicas.

Las manifestaciones iniciales del paciente con linfoma suelen ser muy inespecíficas; ya que van desde diaforesis hasta las producidas por obstrucción de estructuras por la misma masa tumoral: en cualquier región anatómica. Otras manifestaciones inespecíficas son la pérdida de peso, adenomegalias, dolor abdominal, astenia, adinamia; que en conjunto con factores de riesgo deben hacer sospechar el diagnóstico.

Dentro de los antecedentes de importancia se encuentran los de neoplasia previa, radioterapia, inmunoterapia, quimioterapia, trasplante de órganos, VIH, HTLV I, VEB, hepatitis C, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, inmunodeficiencias, crioglobulinemia mixta, enfermedad de Castleman; en el caso del linfoma gastrointestinal otros factores de riesgo agregado son: enfermedad de Crohn, hiperplasia nodular linfoide, infección por *Helicobacter pylori*, enfermedad celiaca.

La evaluación inicial del paciente con sospecha de linfoma no Hodgkin debe establecer la extensión, localización de la enfermedad (nodal o extranodal) y la capacidad funcional del paciente. De esta información depende tratamiento y pronóstico del paciente.

En general, más de dos terceras partes de los pacientes con linfoma no Hodgkin se presentan con linfadenopatía periférica. En un estudio realizado en Cuba la manifestación más frecuente fueron las adenomegalias hasta en 45% de los pacientes y como segunda manifestación más común el dolor abdominal 11.1%⁵. En tercer lugar de este estudio aparecieron las combinaciones de sintomatología general.

El paciente debe ser interrogado acerca de la duración, localización, episodios previos de linfadenopatía, exacerbaciones y remisiones. El crecimiento rápido y progresivo de los nódulos linfáticos presupone el diagnóstico de un linfoma agresivo o muy agresivo; asimismo los nódulos linfáticos que se exacerbaban y después remiten son característicos de los pacientes cuyo diagnóstico se trata de un linfoma indolente. Debido a que en las patologías infecciosas también existen nódulos linfáticos, es por lo que es diagnóstico diferencial con linfoma¹⁰.

Aproximadamente 40% de los pacientes se presentan con síntomas B (diaforesis nocturna, fiebre, pérdida de peso). La pérdida de peso se define como la disminución inexplicable de >10% de peso corporal en los pasados 6 meses; así como la fiebre se define como temperatura >38°C. 47% de los pacientes con linfomas de alto grado presentan síntomas B; en comparación con los pacientes con linfoma de bajo grado, que sólo presentan un 25% síntomas B (en caso de presentarse, generalmente denotan enfermedad avanzada, masas >5-10cm)¹⁴. Hasta un 20% de los pacientes se presentan con involucro mediastinal; así como 3-8% presentan síndrome de vena cava superior como cuadro inicial¹⁵. Enfermedad pleural se encuentra en 10% de los pacientes en el momento del diagnóstico. Aproximadamente 10-35% de los pacientes se presentan con un sitio extranodal en el momento del diagnóstico, y 50% lo presentarán en el transcurso de su enfermedad. El sitio más común es el gastrointestinal seguido por la piel. El linfoma testicular es el 1% de todos los linfomas y el 2% de los sitios extranodales; siendo el tumor testicular más común en los pacientes mayores de 60 años. El hueso es parte de la diseminación, pero en 20% de los casos puede presentarse como una lesión solitaria. El involucro renal se da en el 2-14% de los pacientes, sin llegar a tener repercusiones clínicas importantes; otro tipo de alteraciones renales pueden ser dadas por la obstrucción ureteral de una masa retroperitoneal. Otros sitios extranodales infrecuentes son: próstata, vejiga, ovario, órbita, corazón, mama, glándulas salivales, tiroides y glándulas adrenales¹⁶. En el caso de los pacientes con tumor de origen primario desconocido el 35-65% podrían tratarse de linfomas. importante pensarlo en el diagnóstico diferencial de esta entidad.

El involucro primario del SNC constituye el 1% de todos los linfomas no Hodgkin. Su incidencia ha aumentado en los últimos años debido al VIH y a la utilización de inmunosupresores. Los síntomas de linfoma primario de sistema nervioso central incluyen cefalea, letargia, síntomas neurológicos focales, convulsiones o parálisis. La neurolinfomatosis es un evento infrecuente que ocurre en el linfoma de SNC diseminado. Otras manifestaciones de linfoma de SNC incluyen compresión radicular (0.1-6.5% de los pacientes) y meningitis linfomatosa. En el caso de los pacientes con linfoma sistémico (no primario de SNC), los factores de riesgo de involucro secundario de SNC son un linfoma de alto grado, VIH concomitante, linfoma de alto grado con involucro de médula ósea o senos paranasales; en quienes se debe realizar punción lumbar para descartar el involucro de dichas estructuras¹⁷.

Otras presentaciones menos comunes como dato de laboratorio aislado se incluyen anemia inexplicable, trombocitopenia o menos común leucopenia (debido a infiltración masiva de la médula ósea)¹⁴⁻¹⁶. Es infrecuente que el paciente se presente en el momento del diagnóstico con hipercalcemia, sin embargo existe una posibilidad del 15% de que la presente durante el transcurso de su enfermedad; lo mismo sucede con la hiperuricemia, siendo más común en el transcurso de la enfermedad que al inicio (con sus manifestaciones clínicas como gota o litiasis renal).

También existe la posibilidad de que el paciente se presente con una manifestación de un tumor avanzado como es el caso de las complicaciones de los linfomas: compresión radicular, tamponade, hipercalcemia, síndrome de vena cava inferior o superior, hiperleucocitosis, obstrucción aérea aguda (por compresión por un linfoma mediastinal), meningitis linfomatosa, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, hiperviscosidad (linfoma linfoplasmocítico con síndrome de Waldenström), obstrucción intestinal, intususcepción, obstrucción ureteral, hidronefrosis, disfunción hepática severa, anemia hemolítica severa o púrpura trombocitopénica (linfoma de células B linfocítico). Asimismo puede que la presentación inicial sea por un síndrome paraneoplásico¹⁵.

Clasificación.

A través del tiempo una de las grandes dificultades que se han presentado en el diagnóstico de los linfomas no Hodgkin ha sido su clasificación. Debido a que en algunos casos y subtipos las enfermedades se pueden englobar en una sola entidad nosológica con características morfológicas y clínicas semejantes, se han podido realizar algunos consensos en cuanto a las clasificaciones. De particular interés es la clasificación de la OMS, ya que en ella se integran todas las neoplasias linfoproliferativas (Tabla 4). La fórmula de trabajo, también ampliamente utilizada, tiene la ventaja de clasificar a los linfomas según su grado de malignidad (Tabla 5).

Tabla 4. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de las Neoplasias Linfoproliferativas².

Células B.

- Células B precursoras.
 - o Leucemia/linfoma linfoblástico de células B precursoras.
- Células B maduras (periféricas).
 - o Leucemia linfocítica crónica de células B/linfoma linfocítico de células pequeñas.
 - o Leucemia prolinfocítica de células B.
 - o Linfoma linfoplasmocítico.
 - o Linfoma de zona marginal de bazo de células B (linfocitos vellosos).
 - o Leucemia de células peludas.
 - o Mieloma/plasmocitoma.
 - o Linfoma de células B tipo MALT de la zona marginal.
 - o Linfoma de las células del manto.
 - o Linfoma folicular.
 - o Linfoma de células B nodular de zona marginal (células B monocitoídes).
 - o Linfoma difuso de células B.
 - o Linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt.

Células T.

- Células T precursoras.
 - o Linfoma linfoblástico de células T precursoras/leucemia (leucemia aguda linfoblástica de células T precursoras).
- Células T maduras (periféricas).
 - o Leucemia de células T prolinfocítica.
 - o Leucemia linfocítica de células T granulares.
 - o Leucemia agresiva de células NK.
 - o Linfoma del adulto de células T/leucemia (HTLV 1+).
 - o Linfoma extraganglionar de células NK/T, tipo nasal.
 - o Linfoma de células T tipo enteropatía.
 - o Linfoma de células T hepatoesplénico.
 - o Linfoma de células T subcutáneo parecido a paniculitis.
 - o Micosis fungoides/síndrome de Sézary.
 - o Linfoma anaplásico de células grandes, primariamente cutáneo.
 - o Linfoma periférico de células T, no especificado.
 - o Linfoma angioinmunoblástico de células T.
 - o Linfoma anaplásico de células grandes, primariamente sistémico.

Enfermedad de Hodgkin.

- Enfermedad de Hodgkin, predominantemente nodular linfocítica.
- Enfermedad de Hodgkin clásica.
 - o Esclerosis nodular.
 - o Linfocítica.
 - o Celularidad mixta.
 - o Depleción linfocitaria.

Tabla 5. Clasificación de la Fórmula de Trabajo².

Bajo Grado: linfocítico pequeño, folicular de células pequeñas hendidas, folicular mixto de células pequeñas hendidas y células grandes.

Grado Intermedio: folicular de células grandes, difuso de células pequeñas hendidas, difuso mixto de células pequeñas y grandes, difuso de células grandes.

Alto Grado: inmunoblástico de células grandes, linfoblástico, células pequeñas no hendidas (tipos Burkitt y no Burkitt).

Diagnóstico.

La decisión de tomar una biopsia debe ser individualizada y debe de ser realizada en caso de presentar uno de los siguientes tres puntos: tamaño significativo (>2cm), persistencia de más de 4-6 semanas y crecimiento significativo. En el caso de biopsiar, 30% llegan a dar resultados de neoplasia maligna. Los ganglios supraclaviculares son los que mejores resultados dan (75-90%), siguiendo los axilares y cervicales (60-70%) y los más bajos los inguinales (30-40%). Se puede realizar un diagnóstico presuncional de linfoma con una biopsia con aspiración por aguja fina, pero se requiere de una biopsia incisional para poder corroborar el diagnóstico; y de preferencia un ganglio linfático completo. Los patrones apreciados en un ganglio linfático intacto incluyen: nodular, difuso, transicional (nodular a difuso), transicional (bajo a alto grado). En el momento del diagnóstico idealmente se deberían tener estudios inmunológicos, citogenéticas y moleculares; para tener un margen más amplio de decisión terapéutica¹⁸.

El papel principal en el caso de linfoma es para determinar la etapa en que se encuentra el paciente; en el caso de estar involucrada, el paciente automáticamente adquiere una etapa IV. En general la médula ósea se encuentra involucrada en 30-50% de todos los pacientes con linfoma no Hodgkin, siendo más común en los pacientes con linfomas indolentes. El involucro en la médula ósea suele ser focal con aproximadamente 30% de celularidad. Es controversial la utilización de biopsias bilaterales, ya que en la mayor parte de los casos no tiene un cambio en la decisión terapéutica. Existen discordancias entre el tejido linfático y el tejido medular, lo que puede reflejar el cambio de un linfoma indolente a uno de estirpe más agresiva; sucede en el 20% de los linfomas foliculares y en 40% de los linfomas difusos de células B (no pasa en los otros tipos de linfoma)¹⁸.

Una vez que se toma la muestra el análisis de la morfología orienta hacia el diagnóstico de los diferentes subtipos. La disponibilidad de la inmunohistoquímica, hoy en día ha hecho que los diagnósticos se puedan realizar con mayor precisión. A continuación se presenta una tabla, donde a grandes rasgos se lleva a cabo el diagnóstico de los linfomas (Tabla 6).

Tabla 6. Pasos llevados a cabo en el diagnóstico morfológico e inmunohistoquímico de linfoma⁴.

Morfología: células linfoides pequeñas.

Paso 1: distinción entre folículos reactivos y linfoma de células pequeñas, detectando:

- Cadenas ligeras de inmunoglobulina, kappa/lambda.
- Proteína BCL2.

Resultados:

- Kappa/lambda policlonal o = reactiva. BCL2 - en los folículos
- Kappa/lambda monoclonal linfoma de células pequeñas o BCL2 + en los folículos = tipo B.

Paso 2: clasificación del linfoma de células pequeñas tipo B:

- CD5 +: leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas contra linfoma de células del manto.
- Ciclina D -, expresión ligera = leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas. de inmunoglobulinas, CD23 +
- Ciclina D +, expresión de linfoma de células del manto. inmunoglobulinas, CD23 - =
- CD5 -: linfoma folicular contra MALT:
- CD10 + = linfoma folicular.
- CD10 -, distinción entre linfoma folicular CD10 - y MALT:
 - Bcl6 +, CD43 -, Bcl2 + = linfoma folicular.
 - Bcl6 -, CD43 +, Bcl2 - = MALT.

Morfología de células linfoides grandes.

Paso 1: distinción entre linfoma y tumor no linfoide:

- CD45, antígeno pan B, antígenos pan T, cadenas ligeras de inmunoglobulinas, citoqueratinas, marcadores de melanoma.

Paso 2: distinción entre los subtipos de linfomas de células linfoides grandes con los estudios anteriores:

- CD20 +, CD79a + = linfoma de células B.
 - Ig + = linfoma de células maduras (linfoma difuso contra Burkitt).
 - CD10 +, Bcl2 -, Ki67 >99% = Burkitt.
 - CD10 -, Bcl2 +, Ki67 <90% = linfoma difuso.
 - Ig - = linfoma de células maduras en contra de linfoma linfoblástico.
 - TdT +, CD10 + = linfoma linfoblástico precursor B.
 - TdT -, CD10 -/+ = linfoma difuso.
- CD3 +, CD2 +, CD45R + = linfoma de células T.
 - TdT+ = linfoblástico precursor de células T.
 - TdT - = linfoma de células T/NK.
 - CD21 +, FDC, CD10 + = linfoma angioinmunoblástico.
 - CD30 +, ALK + = linfoma anaplásico.

Después de la biopsia inicial, se deben obtener los siguientes estudios de laboratorio: citometría hemática, análisis de sangre periférica, química sanguínea, pruebas de función hepática, deshidrogenasa láctica (DHL), electrolitos séricos y beta 2 microglobulina. Estos estudios ayudan a la estadificación clínica y en algunos casos pueden orientar la terapéutica (por ejemplo en el caso de la hiperuricemia). Se ha encontrado una estrecha correlación entre la infiltración de la médula ósea y las citopenias (de tal manera que la trombocitopenia o la neutropenia se han encontrado en estudios asociada hasta 100% con infiltración de la médula ósea)¹⁸. Aproximadamente 10% de los pacientes presentan involucro de sangre periférica al momento del diagnóstico, que también está en relación con infiltración de la médula ósea; más comúnmente observado en pacientes con linfomas indolentes (33-100%). La linfocitosis generalmente no se encuentra en el momento del diagnóstico del paciente, sin embargo hasta el 19% de los pacientes con linfoma linfocítico de células pequeñas lo llegan a presentar en el transcurso de la enfermedad¹⁹. Debido a la infiltración en muchos casos de los riñones (2-14%) y a los efectos de masa sobre el sistema renoureteral, es esperable que en un 56% haya elevación de la creatinina. También de importancia saber los valores azoados de inicio en estos pacientes, por la necesidad de utilización de agentes potencialmente nefrotóxicos en el tratamiento de la enfermedad²⁰.

Existen dos marcadores serológicos subrogados de enfermedad: la beta 2 microglobulina (linfomas indolentes) y DHL (con valor pronóstico, principalmente los isotipos 2 y 3; 4 y 5 que reflejan la regeneración mieloide). En los pacientes con linfoma linfocítico de células pequeñas/LLC una inmunoelectroforesis de proteínas es útil en la detección de paraproteínas monoclonales circulantes o hipogamaglobulinemia (mayor riesgo de infección)²¹.

Junto con toda la evaluación clínica y de gabinete debe de realizarse la de imagen. Dependiendo de la sospecha clínica del sitio principal de localización es el estudio de preferencia, sin embargo una tomografía axial computarizada en la mayor parte de los casos puede ayudar a cuantificar la extensión de la tumoración, la presencia de ganglios mediastinales, paraaórticos, retroperitoneales, pélvicos, etc. Es por este motivo que es el estudio de imagen de elección en los pacientes con linfoma no Hodgkin.

La tomografía por emisión de positrones (Positron Emission Tomography; PET), es una técnica de imagen funcional que es ampliamente utilizada en la actualidad en la evaluación de varias patologías malignas, incluyendo al linfoma. Se basa en el principio que la mayoría de los tumores malignos tienen un incremento en la captación de glucosa y por tanto del metabolismo en comparación con los tejidos no malignos. Las células tumorales captan un análogo de la glucosa; 2-fluoro-desoxi-D-glucosa (FDG). Se fosforila por medio de una hexocinasa y ya fosforilada permanece en la célula como FDG-6-PO₄, el cual no puede entrar en la vía de la glucólisis posteriormente, eliminándose lentamente por desfosforilación. Por lo anterior, no hay duda que el PET es de alta sensibilidad para tejido maligno y de gran utilidad en los linfomas malignos, sin embargo su papel en esta patología está aún por dilucidarse^{22,23}.

Estadificación y Pronóstico.

Los siguientes se han determinado como factores asociados a un pobre pronóstico: edad mayor de 60 años, pobre actividad, síntomas B, etapa diseminada, masa abdominal mayor de 10cm de diámetro, tres o más sitios de diseminación extranodal, involucro de la médula ósea, DHL elevado y transformación de bajo grado hacia alto grado¹⁹.

Una de las estadificaciones más utilizada es la misma que aquella utilizada en los pacientes con enfermedad de Hodgkin, la clasificación de Ann Arbor; distinguiendo aquellos localizados (etapa I y 2), de aquellos diseminados (3 y 4). Los pacientes pueden presentar masas casi a cualquier nivel del sistema; menos de un cuarto de los pacientes se presentan con una masa en cuello¹⁶⁻¹⁸. Un cuarto de los pacientes se presentan con enfermedad extranodal (tracto gastrointestinal, cabeza cuello, piel). También existe un tipo de presentación multifocal; como pueden existir síntomas sin presentación de alguna tumoración. El sistema de estadificación de Ann Arbor fue desarrollado en 1971 para la enfermedad de Hodgkin, siendo adaptada para los linfomas no Hodgkin:

- Etapa I: linfoma no Hodgkin que involucra un solo ganglio linfático (I) o un sitio extraganglionar único (IE).
- Etapa II: linfoma no Hodgkin que indica dos o más ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma (II) o con involucro localizado extraganglionar.
- Etapa III: linfoma no Hodgkin de ambos lados del diafragma (III) o con involucro localizado extraganglionar (IIIE), o bazo (IIIS) o ambos (IIIES).
- Etapa IV: linfoma no Hodgkin en uno o más sitios extraganglionares, sin importar si hay ganglios asociados.

* Se debe indicar si existen síntomas sistémicos (B) o no (A).

Debido a la diseminación hematogena de este tipo de tumores, la clasificación de Ann Arbor es menos útil que en el caso de la enfermedad de Hodgkin que se disemina por contigüidad. No existe diferencia terapéutica entre las etapas III y IV. Por lo anterior la estadificación en el caso del linfoma no Hodgkin se utiliza para identificar el número limitado de pacientes que pueden ser tratados con terapia local y estratificar dentro de los diferentes subtipos histológicos para determinar el pronóstico y prevenir el impacto de la terapéutica.

Existe un modelo validado en más de 3000 pacientes entre los años de 1982-87; conocido como Índice internacional pronóstico, en algunos casos correlacionando bien con los tipos histológicos. El IPI (Internacional Prognostic Index) fue elaborado por médicos estadounidenses, canadienses y europeos; se evaluaron pacientes con linfomas de alto grado, para el inicio de quimioterapia con contenido de doxorubicina, los siguientes factores fueron encontrados correlacionados significativamente con menor supervivencia global o libre de enfermedad: edad >60, DHL mayor de lo normal, ECOG >2, Ann Arbor III o IV, >1 extraganglionar. Cada variable es un punto, y los totales se utilizaron para estratificarlos y se encontró una correlación con la supervivencia a 5 años: bajo riesgo-0,1-73%; riesgo intermedio bajo-2-51%; riesgo intermedio alto-3-43%; riesgo alto-5,6-26%. Se ajustó para la edad (<60 años), quitando las

variables de la edad y los sitios extraganglionares, se volvieron a dividir en cuatro grupos con supervivencia 83, 69, 46 y 32% respectivamente. También se ha utilizado una estadificación limitada por la etapa (principalmente para linfomas gástricos). Existe un IPI secundario, en pacientes con recurrencia, que ha arrojado resultados controversiales. El incremento en la mortalidad es por una baja tasa de respuesta completa y una alta tasa de recurrencia después de la respuesta completa. No obstante que este índice fue elaborado para linfomas de alto grado, se ha visto su utilidad en los linfomas de bajo grado también²⁴.

La determinación sérica de la nm23-H1 (enzima nucleósido difosfato cinasa), necesaria para la regulación de las metástasis, se encuentra elevada en los linfomas no Hodgkin; siendo baja en los indolentes e incrementándose sus niveles en los linfomas de alto grado: niveles >80 tienen una supervivencia a 5 años de <6%; niveles <80, tienen supervivencia >78%. Otros candidatos son el bFGF y el VEGF; cuyos niveles elevados confieren un riesgo relativo de muerte de 2.9 en comparación con niveles normales²²⁻²⁴. También se ha visto que niveles elevados de BCL 6 predicen una mejor supervivencia. En un estudio de 102 pacientes se encontró que hasta un 22% de los mismos tenían mutaciones en el p53, y en ellos fue más frecuente encontrar menores tasas de curación completa; por lo tanto las mutaciones en el p53 se han asociado con un peor pronóstico²⁵. Por último, recientemente se han realizado perfiles moleculares y genéticos de los linfomas, donde se ha visto que existen ciertos patrones que se repiten los cuales ayudan a predecir el comportamiento a largo de los tumores. Dichos perfiles se han realizado tanto en los tumores, como en los órganos sanos infiltrados y en pacientes que ya han recibido quimioterapia. Sin embargo, hasta la fecha dichos estudios citogenéticos no tienen lugar en la clínica y aún se encuentran en una fase experimental²⁷⁻³⁰.

Principales Variedades

FOLICULAR: se trata del 22% de los linfomas no Hodgkin. Es el modelo de linfoma de bajo grado. Se compone de células hendidas pequeñas y grandes organizadas en folículos y la existencia de la t(14;18) con expresión anormal de la proteína BCL 2. El principal diagnóstico diferencial es con la hiperplasia nodular linfoide reactiva. Se subclasifican en predominio de células pequeñas, mixto y predominantemente células grandes¹⁴⁻¹⁷. Aparentemente tienen un significado pronóstico, siendo la de predominio de células grandes la de peor pronóstico. La presentación más común es una linfadenopatía no dolorosa; la mayoría sin presencia de sintomatología sistémica. <10% tienen un IPI elevado. Es muy quimiosensible y un 25% tienen una regresión transitoria. En los pacientes asintomáticos, particularmente viejos, se puede tener una intervención observacional. La quimioterapia utilizada, es el clorambucil, ciclofosfamida/vinblastina/prednisona (COP), ciclofosfamida/adriamicina/vinblastina/prednisona (CHOP); alcanzando una remisión completa en 50-75% de los pacientes. La mayor parte de los pacientes presentan recaída (duración ~2años), 20% de los respondedores completos permanecerán en remisión completa a >10años. Para el paciente raro con presencia de enfermedad localizada, la radioterapia ofrece excelentes resultados. En el caso de los pacientes con recaídas el rituximab ha demostrado una respuesta completa 35-50% y los anticuerpos monoclonales radiomarcados >50%³¹. El trasplante autólogo y alogénico produce excelentes respuestas en pacientes con recaída, con remisión a largo plazo. En el caso

de tratarse de un linfoma folicular de predominio de células grandes, el tratamiento agresivo provoca que la supervivencia sea igual que en los otros subtipos celulares²². Tienen una tasa alta de transformación a linfoma difuso (~7% anual). Se puede evidenciar con nueva biopsia en el 40% de los pacientes, y en prácticamente todos los pacientes con linfoma folicular en la autopsia; la transformación se encuentra precedida con adenomegalias de crecimiento rápido, y el desarrollo de pérdida de peso, diaforesis y fiebre; tienen mal pronóstico, sin embargo, la quimioterapia agresiva, puede llegar a provocar remisión completa del linfoma difuso, dejando al paciente con el folicular.

DIFUSO: células neoplásicas heterogéneas con predominio de células grandes con cromatina vesicular y nucléolos prominentes. Es el tipo más común de linfoma no Hodgkin; siendo el 33% de todos los casos. Es el modelo de linfoma agresivo en ensayos clínicos. Se puede presentar ya sea como localizado o como enfermedad extraganglionar. Más del 50% de los pacientes tendrán algún sitio de involucro extranodal al momento del diagnóstico, siendo el sitio más común el tracto gastrointestinal y la médula ósea; cada uno involucrado en 15-20% de los pacientes. Esencialmente casi cualquier órgano se puede encontrar involucrado. ~50% de los pacientes al momento del diagnóstico presentarán etapas I-II, y la otra mitad etapas más avanzadas; existe un involucro de la médula ósea en ~15% de los pacientes; principalmente por células pequeñas. El tratamiento inicial del linfoma difuso de células B es el CHOP, pudiéndose combinar con rituximab³²; 4-8 ciclos, dependiendo de la etapa en que se encuentre el tumor. Se dan cuatro ciclos y se reevalúa, si hay remisión completa se dan otros dos; 70% de los pacientes remiten con este tipo de manejo, siendo el 50-70% de los pacientes de éstos completamente curados; el IPI fue desarrollado para esta entidad, por lo que los porcentajes estándares de supervivencia a cinco años descritos son los mismos para el difuso. La mitad de los pacientes será candidato a tratamiento de rescate en algún momento de su enfermedad; los regímenes combinados pueden producir remisión en el 50% de estos pacientes, pero la supervivencia a largo plazo es de <10%. El trasplante autólogo de médula ósea puede tener mejores resultados que la quimioterapia de rescate, con una supervivencia libre de enfermedad ~40%¹¹.

Otras Variedades.

Las piedras angulares en el tratamiento son la quimioterapia y la radioterapia. Sin embargo hoy en día el advenimiento de los anticuerpos monoclonales es innovadora terapéutica. Pocos pacientes con el tipo folicular tienen enfermedad localizada, potencialmente curable con radioterapia, con una remisión completa >98% y un estimado de 10 años libre de enfermedad del 47%; la mayoría de los foliculares tienen enfermedad diseminada al diagnóstico. La tendencia de la evolución de esta enfermedad es de ser crónica, remitente y recurrente; siendo la quimioterapia estándar no curativa. Los regímenes incluyen clorambucilo oral, fludarabina¹⁶⁻¹⁸, o regímenes que contienen antraciclina; ninguno tienen un efecto real sobre la supervivencia. Se puede tener un manejo de seguimiento únicamente, retrasando el inicio de la quimioterapia de 2 a 3 años. El rituximab es una inmunoglobulina G quimérica, monoclonal que se une específicamente al antígeno de superficie CD 20 de las células B; produce efectos citotóxicos mediados por anticuerpo y mediados por complemento; es bien tolerado y su principal efecto tóxico es hematológico (trombocitopenia/neutropenia) o relacionados con la infusión. La prevalencia del anticuerpo

antiquimérico humano es menos del 10%; produce remisión de 40-50% en el tratamiento de linfoma indolente recurrente. La combinación de CHOP con rituximab produce respuestas de hasta 95% y 55% con respuesta completa; así como también se ha observado una respuesta similar en el caso de la combinación con fludarabina y rituximab ²⁴.

Los linfomas indolentes de diferentes tipos se pueden transformar en neoplasias de alto grado hasta en el 40% de los pacientes, llevando finalmente a la muerte, el tratamiento debe ser igual que para el linfoma de alto grado. El linfoma linfocítico de células pequeñas, tienen una progresión lenta y un solapamiento con la leucemia linfocítica crónica. La mayor parte de los pacientes con LLCP son adultos mayores de 60 años de edad, que se presentan con linfadenopatía generalizada e involucro de médula ósea, hígado, bazo y sangre periférica. , también se pueden tratar de una manera conservadora. Linfoma de células del manto, tienen una supervivencia a tres años menor que otros linfomas indolentes; por lo que debe ser tratado de manera más agresiva desde un inicio; uno de los tratamientos innovadores son el hiper CVAD (dosis alta de citarabina, metotrexate y rituximab) ¹⁷. El linfoma de células grandes difuso se considera agresivo; en el caso de ser un tumor localizado, se debe de dar radioterapia; sin embargo regresa en 15% de los pacientes; regímenes combinados es mejor con CHOP y radioterapia (alcanzando respuesta de 99%, con supervivencia a largo plazo de 85%). Para aquellos con enfermedad avanzada el tratamiento más efectivo es la quimioterapia. El linfoma de Burkitt es más frecuente en los niños; en el caso de los adultos, se trata de la misma manera que en los niños; se les administra quimioterapia con tratamientos intratecales que da una supervivencia de aproximadamente el 80%. Linfoma linfoblástico es muy agresivo y se trata como si fuera una leucemia linfoblástica, con énfasis en el sistema nervioso central por poder tratarse de un santuario. El linfoma de células T periférico es raro en la población occidental, y más frecuente en Asia, donde se asocia al HTLV-1, son un grupo de patologías con diferentes morfología, fenotipos, presentaciones clínicas y pronóstico; en general tienen un pronóstico pobre con una supervivencia media de 4 años ¹¹⁻¹³. Los linfomas extranodales en general se tratan como si fueran nodales con una combinación de quimioradioterapia produciendo una supervivencia a los 5 años de 80%. El MALTOMA gástrico regresa en más de 90% a diez años al dar tratamiento antibiótico en contra de H. Pylori. El linfoma primario de sistema nervioso central ha aumentado su incidencia en los últimos años en los pacientes inmunocompetentes, principalmente de un tumor de células B, tratado con radioterapia más quimioterapia con metotrexate; puede ser muy neurotóxico. El linfoma testicular primario es la neoplasia más común en los testículos en los pacientes mayores de 60 años, también se trata de una neoplasia de células B; presenta una alta recurrencia en sistema nervioso centra, que ha motivado la utilización de quimioterapia intratecal profiláctica; un cuarto de este tipo de tumores se curan con el tratamiento convencional con CHOP. Dentro de las nuevas terapéuticas se encuentran los radioisótopos en asociación con anti CD20, con alguna utilidad en el tratamiento de linfomas de bajo grado transformados o refractarios a tratamiento (Tabla 7).

Tabla 7. Tabla de Comparación entre diferentes regímenes de quimioterapia.

Regimen	N	Respuesta Completa (%)	Supervivencia libre de Enfermedad (%)	Supervivencia a 3 años (%)	Muertes por efectos tóxicos (%)
Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona	225	44	41	54	1
Metotrexate, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, dexametasona	223	48	41	52	5
Prednisona, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, citarabina, bleomicina, vincristina, metotrexate	233	56	46	50	3
Metotrexate, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona, bleomicina	218	51	46	50	6

Los linfomas de células T constituyen 10-15% de todos los LNH. Los linfomas cutáneos de células T son un grupo de enfermedades linfoproliferativas derivadas de linfocitos T neoplásicos que infiltran la piel y pueden esparcirse hacia otros órganos ²². Los tipos más comunes son la *mycosis fungoides* y el *síndrome de Sézary*. No obstante la terapéutica para estos linfomas, los pacientes recaen y generalmente mueren de esta enfermedad.

La radioinmunoterapia se aplica utilizando las características de los anticuerpos monoclonales de llevar radiación hacia las células malignas. El que se ha usado es el Y-íbritumomab tiuxetan en comparación con rituximab y tienen mejores respuestas los radiactivos. Para su utilización no debe haber involucro de la médula ósea de más del 25% y sin evidencia de disfunción previa de la misma. El tositumomab tiene actividad en pacientes con linfoma folicular que no respondieron al tratamiento con quimioterapia y rituximab. Existen otros anticuerpos monoclonales: alemtuzumab (anti CD 52), epratuzumab (antiCD22), apolizumab (anti HLA DR) ²⁸. El bortezomib es un inhibidor de los proteosomas se ha estudiado en las recaídas de diversos tipos de linfoma y ha tenido hasta la fecha resultados alentadores, estando todavía en estudios fase I y II. El oblimersen es un oligonucleótido antisentido que inhibe la transcripción y traducción del gen bcl2; se encuentra en fase II y tienen unos prometedores resultados para el tratamiento del linfoma de células del manto ³¹. Las vacunas en contra de antígenos específicos de los tumores también se encuentran en investigación.

Material y Métodos.

Se revisaron 101 registros del departamento de anatomía patológica encontrados en la base de datos del mismo al realizar una búsqueda en el sistema con las palabras "linfoma" y "Hodgkin": obteniéndose como resultado un total de 111 registros entre los años de 1999 y el 2014. De este total se verificaron sólo 101, debido a que los otros 10 registros se trataban de los mismos pacientes con biopsia en otro sitio, principalmente médula ósea. Los datos obtenidos de esta base de datos fueron: el número consecutivo, nombre del paciente, edad, género, sitio de la biopsia, diagnóstico, inmunohistoquímica y fecha. La clasificación utilizada en las muestras histológicas son las de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud y únicamente se obtuvieron los siguientes subtipos: difuso de células B, folicular de células B, micosis fungoides, angiocéntrico de células T, MALI, linfoblástico de células T, anaplásico sistémico de tipo T, subcutáneo de células T tipo paniculitis, de células T no especificado, de células T asociado a enteropatía, de células B de la zona marginal, linfocítico de células B, linfocítico de células T, células B del manto y periférico de células T del adulto. Los antígenos registrados son CD45Ro, CD 3, CD 20, CD 5, CD30, CD 4, CD 99, CD 10, antígeno latente de membrana para virus de Epstein-Barr, CD43, BCL 2, CD15, cadenas lambda, cadenas kappa, CD 8, CD 23, CD 68 y BCL 6.

Asimismo se revisaron los expedientes clínicos de los mismos pacientes, registrándose los valores para determinar el IPI (international prognostic index): edad, deshidrogenasa láctica, ECOG (eastern cooperative oncology group), etapa Ann Arbor y presencia de enfermedad extraganglionar. Los datos se recabaron de los expedientes, ya sea de las notas o directamente de los reportes de resultados si se tenían disponibles. Finalmente, se hace un análisis de los datos expresándolos en porcentajes y gráficos.

Resultados.

El promedio de edad fue de 63.2 años de edad, con un rango desde los 17 años de edad hasta los 95 años; con una mediana de 57, media de 34.5 y moda de 74 años. Se hizo una división en grupos de edad, el primer grupo de 16 a 35 años (14 pacientes, 6 hombres y 8 mujeres, 13.86%), segundo grupo de 36 a 65 años (39 pacientes, 25 hombres y 14 mujeres, 38.61%) y el último grupo de pacientes mayores de 65 años de edad, siendo éste el más numeroso (48 pacientes, 29 hombres y 19 mujeres, 47.52%). En cuanto a la división por género se obtuvo un porcentaje de mujeres del 40.9% y hombres 59.1% (Gráfico 1 y 2).

Gráfico 1. Porcentaje de Pacientes por Género.

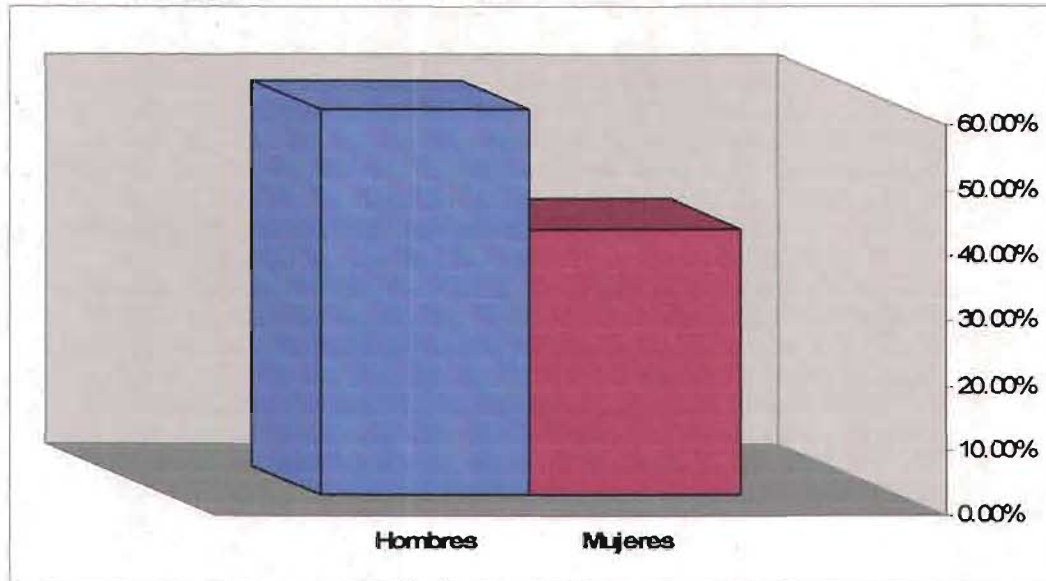
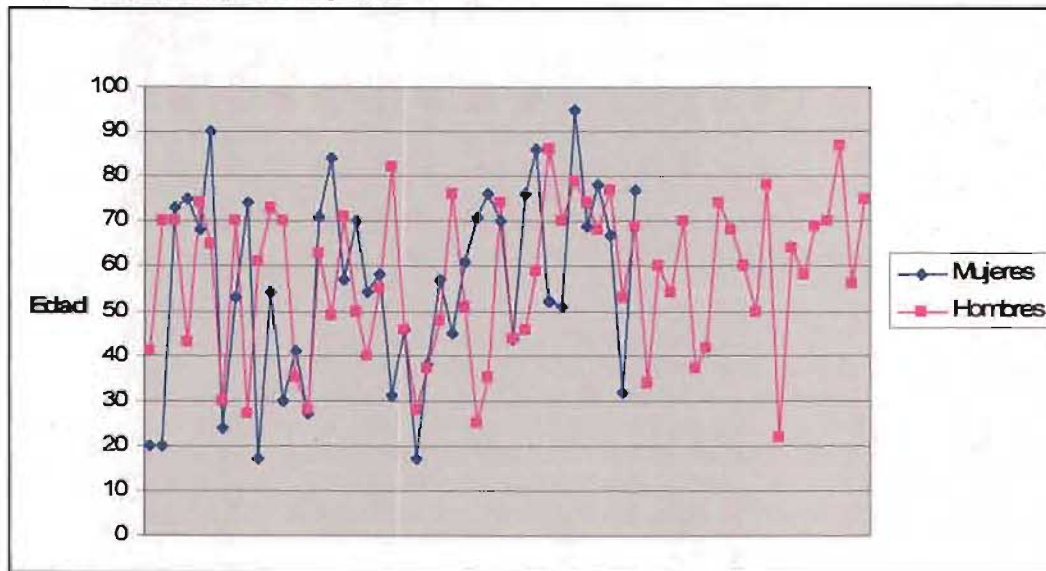
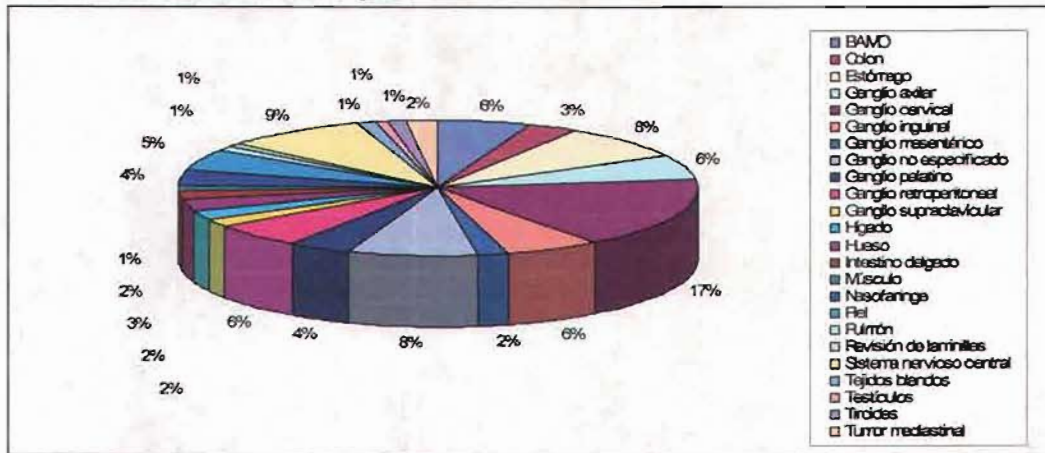


Gráfico 2. Pacientes por Edad y Género.



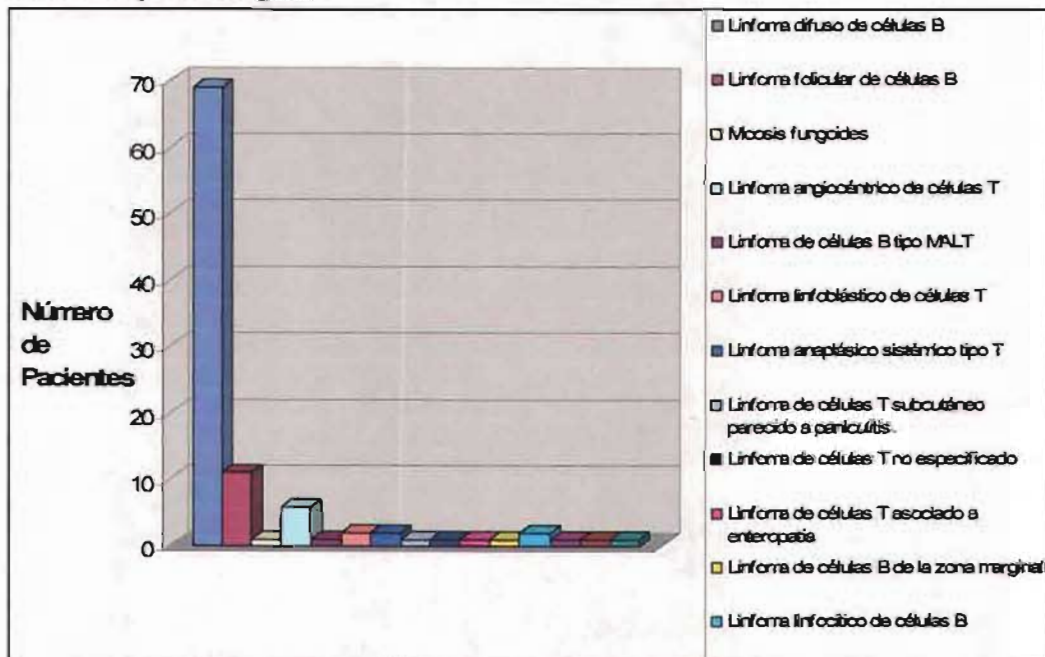
En cuanto a la localización, los siguientes sitios de biopsia o pieza quirúrgica fueron encontrados: biopsia de médula ósea, colon, estómago, ganglio axilar, ganglio cervical, ganglio inguinal, ganglio mesentérico, ganglio de sitio no especificado, ganglio palatino, ganglio retroperitoneal, ganglio supraclavicular, hígado, hueso, intestino delgado, músculo, nasofaringe, piel, pulmón, sistema nervioso central, tejidos blandos, testículos, tiroides y tumor mediastinal. De todos los sitios anteriores el más común fue la biopsia de ganglio cervical hasta en un 17% de los pacientes. La distribución del resto de los pacientes es muy equitativa y se muestra en el gráfico 3. Destacan algunas presentaciones poco usuales del linfoma como es el caso de tiroides y pulmón; que en el análisis individual de los casos se descubrió que se trataban de sitios primarios y no metástasis.

Gráfico 3. Localización de las Biopsias.



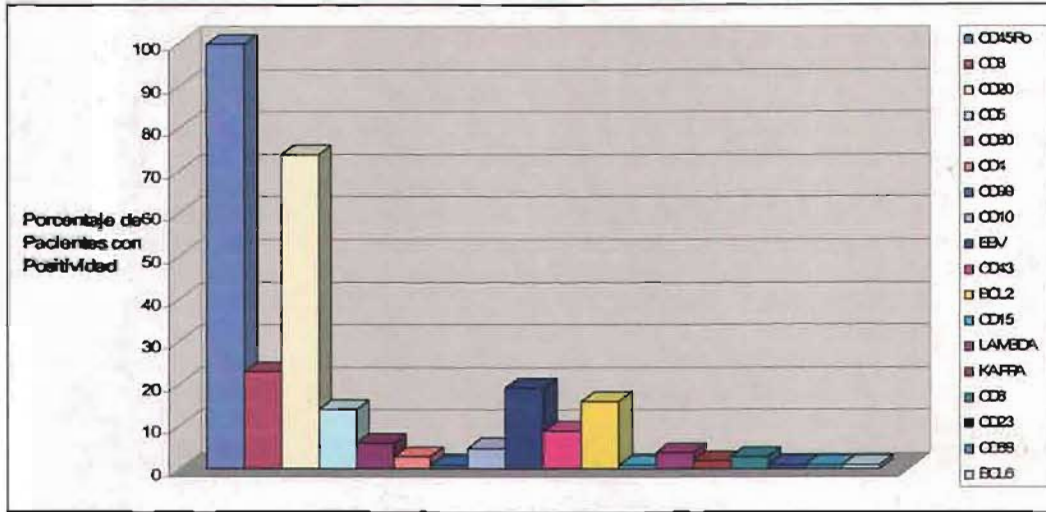
En lo que se refiere a los tipos histológicos, como se mencionó previamente, se dividieron de acuerdo a la clasificación de la OMS; siendo el tipo difuso el más frecuente, coincidiendo con lo que se ha reportado en otras series^{8,33} y en general en la literatura mundial. Le sigue en cantidad de pacientes el tipo folicular (Gráfico 4).

Gráfico 4. Tipos Histológicos.



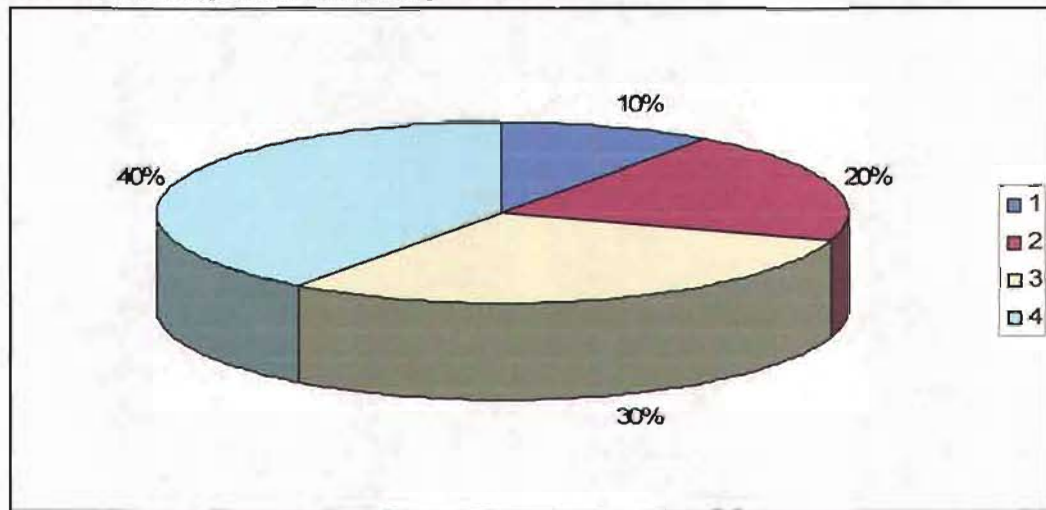
En cuanto a lo que se refiere a las características inmunohistoquímicas, cabe destacar que el 100% de las muestras tienen positividad para antígeno común leucocitario y hasta un 70% positivos para CD20, lo que habla de un predominio en la estirpe linfocitaria tipo B. Es de relevancia hacer notar que hasta casi el 20% de los pacientes, mostraron antígeno latente de membrana para Epstein-Barr (Gráfico 5).

Gráfico 5. Porcentaje de pacientes con positividad para diferentes marcadores de inmunohistoquímica.



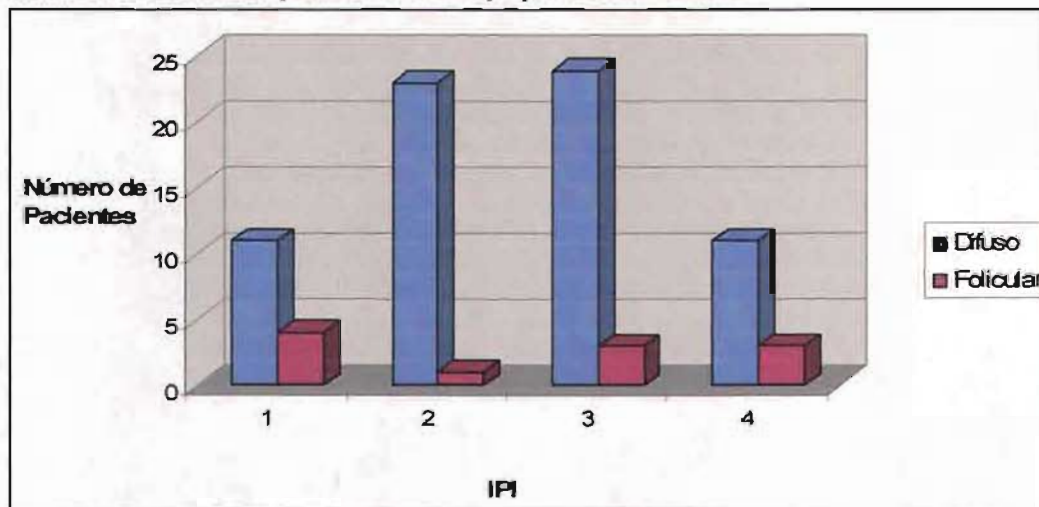
El valor del IPI en los pacientes, resultó en una mayoría de linfomas de bajo grado e intermedio, contra la minoría de alto grado (40%) (Gráfico 6).

Gráfico 6. Porcentajes de los diferentes grados de IPI.



Al correlacionar el IPI con los dos tipos histológicos más frecuentes; se observó que como se ha reportado en la literatura, el linfoma difuso suele presentarse como uno de alto grado, mientras que el folicular generalmente es de bajo grado en el momento de su diagnóstico (Gráfico 7).

Gráfico 7. Correlación de pacientes entre IPI y tipo folicular o difuso.



Conclusiones.

Hoy en día el cáncer ocupa un papel predominante dentro de las principales causas de muerte en la población adulta en nuestro país. Dentro de esa pléyade de patologías se encuentran los linfomas. Estos trastornos aparentemente englobados dentro de una sola palabra, al describirlos y conocerlos dejan al descubierto su extrema complejidad.

Existen dos reportes en población latinoamericana similares al presentado aquí, donde los datos parecen concordar ^{8,32}. Es decir, la frecuencia de presentación es mayor en el género masculino, el linfoma de mayor frecuencia es el difuso, al cual le sigue el folicular; con semejantes grados de agresividad, sin embargo en esos otros estudios se utilizó la clasificación de Ann Arbor, y no el IPI como en este caso, que al parecer suele correlacionar mejor con el caso de los linfomas no Hodgkin.

Otro dato de importancia que arroja este estudio, es el sitio de presentación más frecuente de este tipo de neoplasias. En general, se les puede encontrar en la superficie, ya que hasta un 38.6% de los pacientes tuvieron un ganglio superficial en el momento del diagnóstico (cervical, supraclavicular, inguinal, axilar). Esto alerta al clínico a la sospecha en el caso de encontrar un ganglio con las características clásicas de malignidad de las mismas, debido a que en un alto porcentaje puede tratarse de un linfoma; claro está aplicando antes que nada el juicio clínico.

En general el sistema inmune se trata de uno de los complejos más activos y problemáticos del sistema. Esto se pone de manifiesto en prácticamente todas las enfermedades, ya que de una u otra manera se encuentra involucrado; tal es el caso de las placas ateromatosas que llevan al infarto miocárdico con aquellas citocinas y células que se encuentran permanentemente activas en tal sitio y perpetúan el daño; o el caso de las enfermedades autoinmunes, donde un pequeño desarreglo en un receptor puede llevar a que un paciente sufra de un trastorno tiroideo. No podía ser la excepción el caso de los linfomas, donde se pone de manifiesto este caos, sobreviniendo la muerte de los pacientes. Los principales causantes los linfocitos, sin embargo de todos los tipos, llama la atención la presencia predominante de los linfocitos B; esas células que se encuentran permanentemente activas, generando las

inmunoglobulinas y por lo tanto reorganizando su genoma en cada momento. Esto se pone de manifiesto con el análisis inmunohistoquímico donde se pudo observar un alto porcentaje de las muestras con la presencia de CD20. Yendo más allá, este mismo descubrimiento, ha podido llevar en la nueva era de los anticuerpos monoclonales, a diseñar uno que pudiese actuar en dicho CD 20, es el caso del rituximab, que hoy en día ha cambiado el pronóstico de los pacientes cuyos linfomas son de estirpe B y principalmente del tipo difuso. Es por eso la gran importancia que reviste el conocimiento de estos receptores a través de las técnicas de inmunohistoquímica, que ayudan a definir la estirpe y sobretodo pueden llevar a un tratamiento del paciente.

Otro de los hallazgos de importancia de este estudio, es la presencia en un alto porcentaje (20%) de las muestras con antígeno latente de membrana del virus del Epstein-Barr (VIEB). Siendo el 74% con la variedad histológica difusa. Se ha demostrado que el VEB *in Vitro* infecta las células B quiescentes y las transforma en blastos proliferativos; dando como resultado una expansión policlonal de aquellos infectados. Sin embargo, esto no ha podido ser demostrado del todo *in Vivo*¹³. Por lo tanto, es muy importante investigar al respecto, ya que se podría llegar a una estrategia ya sea de tratamiento e incluso de prevención mediante una vacuna.

Referencias.

- 1.- *Labardini-Méndez JR et al; Linfomas. Estado Actual y Tratamiento; Gac Med Mex; 2000; 136: 221-3.*
- 2.- *Labardini-Méndez JR et al; Clasificación de los Linfomas; Gac Med Mex; 2000; 136: 229-38.*
- 3.- *Labardini-Méndez JR et al; Citogenética y Biología Molecular en Linfomas no-Hodgkin; Gac Med Mex; 2000; 136: 223-9.*
- 4.- *Labardini-Méndez JR et al; Avances Recientes en el Tratamiento del Linfoma Folicular; Gac Med Mex; 2000; 136: 237-44.*
- 5.- *Labardini-Méndez JR et al; Linfoma Agresivo. Tratamiento; Gac Med Mex; 2000; 136: 243-48.*
- 6.- *Evans LS; Non-Hodgkin Lymphoma; Lancet; 2003 ; 362 : 139-46.*
- 7.- *Henessy BT; Non-Hodgkin Lymphoma: an update; Lancet Oncol; 2004; 5: 341-53.*
- 8.- *Hernández CCH et al; Presentación Clínica de los Linfomas no Hodgkinianos; Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter; 2003; 19: 1-7.*

- 9.- *Socarrás FB et al*; Linfomas B y T. Diagnóstico (inmunofenotípico de los Linfomas no Hodgkinianos); **Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter**; 2003; 19: 1-7.
- 10.- *Armitage JO et al*; Malignancies of Lymphoid Cells; en **Harrison's Principles of Internal Medicine** ; 16^{va} Edición ; McGraw-Hill ; 2004 ; 641-50.
- 11.- *Sandlund JT et al* ; Non-Hodgkin Lymphoma in Childhood ; **N Engl J Med**; 1996; 334: 1238-49.
- 12.- *Band PR*; Identification of occupational cancer risks in British Columbia: a population-based case-control study of 769 cases of non-Hodgkin's lymphoma analyzed by histopathology subtypes; **J Occup Environ Med**; 2004; 46: 479-89.
- 13.- *Thorley-Lawson DA et al*; Persistence of the Epstein-Barr Virus and the Origins of Associated Lymphomas; **N Engl J Med**; 2004; 350: 1328-37.
- 14.- *Epstein FH et al*; Cellular Origin of Human B-cell Lymphomas; **N Engl J Med**; 1999; 341: 1520-30.
- 15.- *Bierman PJ et al*; Non-Hodgkin's Lymphomas; en **Cecil Principles of Internal Medicine**; 22^a Edición; 2005; 1234-45.
- 16.- *Sánchez-Marín GA et al*; Linfomas no Hodgkin; **Med Int Mex**; 2004; 20: 110-123.
- 17.- *Landgren O et al*; A prospective comparison of fine-needle aspiration cytology and histopathology in the diagnosis and classification of lymphomas; **Hematol J**; 2004; 5: 69-76.
- 18.- Dirección General de Epidemiología-Secretaría de Salud; Compendio de cáncer en México/Mortalidad-Morbilidad, 2000.
- 19.- *Dal Maso L et al*; Epidemiology of non-Hodgkin Lymphomas and other Haemolymphopoietic Neoplasms in People with AIDS; **Lancet Oncol**; 2003; 4: 110-19.
- 20.- *Pérez-Merizalde JC et al*; Linfomas no Hodgkin- Diagnóstico y Clasificación Anátomo-Patológica; **Oncología**; 2002; 12: 19-31.
- 21.- *Guardia et al*; Linfomas; en **Rodés: Medicina Interna**; 1^a Edición; 2005; 445-56.
- 22.- *Ruiz-Argüelles GJ*; Linfomas; en **Fundamentos de Hematología**; 3^a Edición; 2004; 279-304.
- 23.- *Burton C et al*; The Role of PET imaging in Lymphoma; **Br J Haematol**; 2004; 126: 772-84.

- 24.- *Kumar R et al*; Utility of fluorodeoxyglucose-PET imaging in the Management of Patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's Lymphomas; **Radiol Clin N Am**; 2004; 42: 1083-100.
- 25.- *Internation Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project*; A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma; **N Engl J Med**; 1993; 329: 987-994.
- 26.- *Ichikawa A et al*; Mutations of the p53 Gene as a Prognostic Factor in Aggressive B-cell Lymphoma; **N Engl J Med**; 1997; 337: 529-34.
- 27.- *Dave SS et al*; Prediction of Survival in Follicular Lymphoma Based on Molecular Features of Tumor-Infiltrating Immune Cells; **N Engl J Med**; 2004; 351: 2159-69.
- 28.- *Lossos IS et al*; Prediction of Survival in Diffuse Large-B-Cell Lymphoma Based on the Expression of Six Genes; **N Engl J Med**; 2004; 350: 1828-37.
- 29.- *Rosenwald A et al*; The Use of Molecular Profiling to Predict Survival after Chemotherapy for Diffuse Large-B-Cell Lymphoma; **N Engl J Med**; 2002; 346: 1937-47.
- 30.- *Soriano GJL et al*; Modelo de Regresión de Cox para la Determinación de Factores Pronósticos en los Linfomas no-Hodgkin; **Rev Inst Nal Cancerol**; 1995; 41: 209-41.
- 31.- *Dillman RO et al*; Radiolabeled Anti-CD 20 Monoclonal Antibodies for the Treatment of B-Cell Lymphoma; **J Clin Oncol**; 2002; 20: 3545-3557.
- 32.- *Coiffier B et al*; CHOP Chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in Elderly Patients with Diffuse large B-cell Lymphoma; **N Engl J Med**; 2002; 346: 235-42.
- 33.- *Ceballos EF et al*; Análisis de los Linfomas en los Residentes de Guayaquil Urbano; **Oncología**; 12: 1-2.